



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1938279 B

(45) 授权公告日 2011.09.14

(21) 申请号 200580009791.3

C07D 409/12 (2006.01)

(22) 申请日 2005.01.31

C07D 409/14 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 413/12 (2006.01)

60/540,564 2004.01.30 US

C07D 417/04 (2006.01)

60/603,503 2004.08.20 US

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 417/14 (2006.01)

2006.09.26

C07D 493/10 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/US2005/002644 2005.01.31

WO 9924035 A1, 1999.05.20, 实施例 260, 262, 263, 267, 312, 313, 316, 317, 330, 335-337.

(87) PCT申请的公布数据

WO 03053915 A2, 2003.07.03, 说明书中化合物 KB.

W02005/075435 EN 2005.08.18

(73) 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

WO 0198290 A2, 2001.12.27, 化合物 112, 218.

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 S·S·哈迪达鲁阿

WO 0112189 A1, 2001.02.22, 化合物 6, 306, 336.

P·D·J·戈鲁腾胡斯 M·T·米勒

WO 9924416 A1, 1999.05.20, 实施例 88, 89, 323, 378, 446.

M·哈米尔顿

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

JP 2002155065 A, 2002.05.28, 说明书表 1.

利商标事务所 11038

WO 0185726 A1, 2001.11.15, 化合物 55.

代理人 李华英

WO 03074515 A1, 2003.09.12, 实施例 147, 203-205, 209, 212, 214.

(51) Int. Cl.

WO 03088908 A2, 2003.10.30, 实施例 250-252, 306.

C07D 231/40 (2006.01)

WO 0026202 A1, 2000.05.11, 化合物 313, 314, 384.

C07D 263/48 (2006.01)

C07D 277/46 (2006.01)

C07D 277/54 (2006.01)

C07D 277/82 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

审查员 王大为

权利要求书 12 页 说明书 165 页 附图 16 页

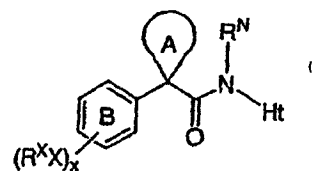
(54) 发明名称

ATP- 结合弹夹转运蛋白调控剂

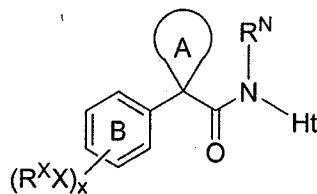
(57) 摘要

本发明涉及 ATP- 结合弹夹 (ABC) 转运蛋白或其片段的调控剂、包括囊性纤维变性跨膜传导调节剂 (CFTR)、其组合物和与之有关的方法。本发明也涉及使用这类调控剂 (I) 或其药学上可接受的盐治疗 ABC- 转运蛋白介导的疾病的方法, 其中: Ht 是 5- 元杂芳族环, 含有 1-4 个选自 O、S、N 或 NH 的杂原子, 其中所述环可选地稠合于 6- 元单

环或 10- 元二环的碳环或杂环芳族或非芳族环, 其中 Ht 可选地被 w 次出现的 -WR^w 取代, 其中 w 是 0-5; 环 A 是 3-7 元单环, 具有 0-3 个选自 O、S、N 或 NH 的杂原子, 其中环 A 可选地被 q 次出现的 QR^q 取代; 环 B 可选地稠合于 5-6 元碳环或杂环芳族或非芳族环。



1. 式 I 的化合物：



I

或其药学上可接受的盐，其中：

Ht 是 5- 元杂芳族环，含有 1-4 个选自 O、S、N 或 NH 的杂原子，其中 Ht 可选地被 w 次出现的 $-WR^w$ 取代，其中 w 是 0-5；

R^N 是 H 或 R；

R 是氢或者 C_{1-6} 脂族基团，其中 R 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 $-CO-$ 、 $-CONR'-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-O-$ 、 $-NR'-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-NR'-$ 代替；

环 A 是 3-7 元单环；

环 B 与 5-6 元碳环或杂环的芳族或非芳族环稠合；

每个 x、q 和 z 独立地是 0-5；

每个 $(R^X X)_x$ 或 $-W-R^w$ 独立地是 R' ；

R' 独立地是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 ；

R^1 是氧代基、 R^6 或 $(C_1-C_4 \text{ 脂族基团})_n-Y$ ；

n 是 0 或 1；

Y 是卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、OH、 SR^6 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 NR^6R^8 、 $COOH$ 、 $COOR^6$ 或 OR^6 ；

R^2 是 1 至 8 个碳原子的脂族基团；

R^3 是 C_3-C_8 单环或 C_8-C_{12} 二环环脂族基团；单环、二环或三环的 5 至 14 元芳基；3 至 14 元杂环基，其中 1 个或多个环原子是 O、N 或 S；或 5 至 14 元杂芳基环，其中 1 个或多个环原子是 O、N 或 S；

R^4 是 OR^5 、 OR^6 、 $OC(O)R^6$ 、 $OC(O)R^5$ 、 SR^6 、 SR^5 、 $S(O)R^6$ 、 $S(O)R^5$ 、 SO_2R^6 、 SO_2R^5 、 $SO_2N(R^6)_2$ 、 $SO_2N(R^5)_2$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $C(O)N(R^5R^6)$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $N(R^5)_2$ 、 $N(R^5R^6)$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 $NR^5C(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^6SO_2R^6$ 、 $NR^6SO_2R^5$ 、 $NR^5SO_2R^6$ 或 $NR^5SO_2R^5$ ；

R^5 是 C_3-C_8 单环或 C_8-C_{12} 二环环脂族基团；单环、二环或三环的 5 至 14 元芳基；3 至 14 元杂环基，其中 1 个或多个环原子是 O、N 或 S；或 5 至 14 元杂芳基环，其中 1 个或多个环原子是 O、N 或 S；

R^6 是 H 或 1 至 8 个碳原子的脂族基团；并且

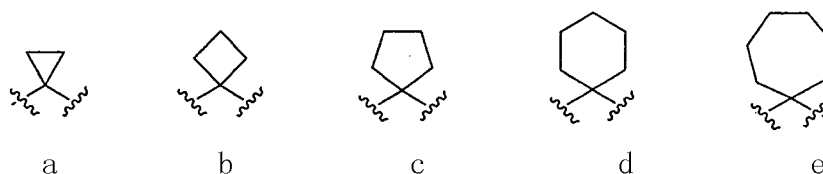
R^8 是氨基保护基团。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R' 独立地选自氢或者可选被取代的选自如下的基团： C_1-C_8 脂族基团；3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子；或者 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子；或者两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代

的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环,具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

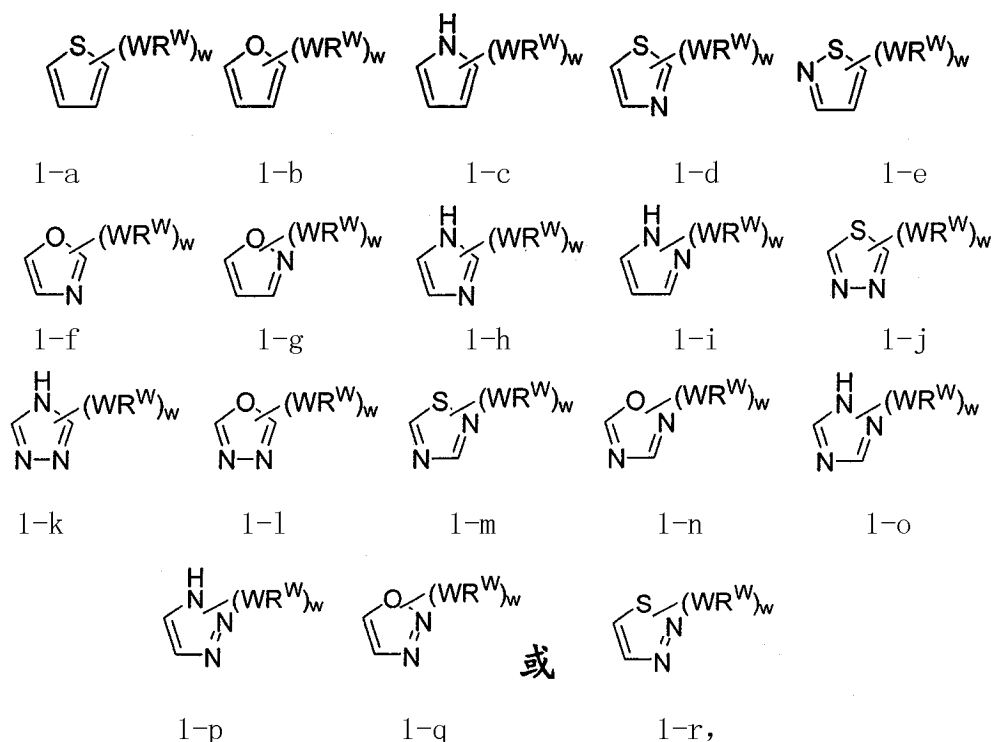
3. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R 是氢。

4. 根据权利要求 1 的化合物,其中环 A 选自:



5. 根据权利要求 1 的化合物,其中 Ht 是含有 1-4 个氮原子的 5-元杂芳族环,其中 Ht 可选地被至多三个取代基取代。

6. 根据权利要求 5 的化合物,其中 Ht 选自下列环之一:

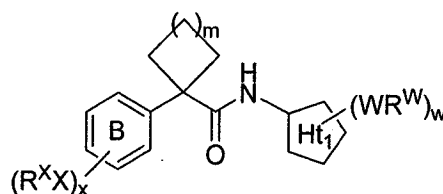


其中每个环通过碳环原子连接于分子的其余部分。

7. 根据权利要求 1 的化合物,其中环 B 稠合于五元杂环。

8. 根据权利要求 1 的化合物,其中环 B 稠合于具有 2 个氧环原子的五元环。

9. 根据权利要求 1 的化合物,其具有式 IIA:



IIA

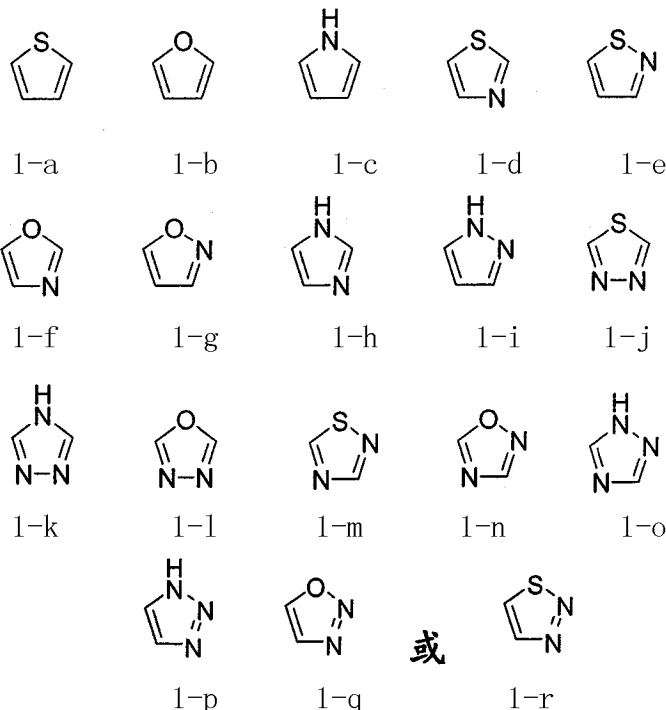
其中:

m 是 0-4;

Ht₁ 是 5-元杂芳族环,含有 1-4 个选自 O、S、N 或 NH 的杂原子;并且

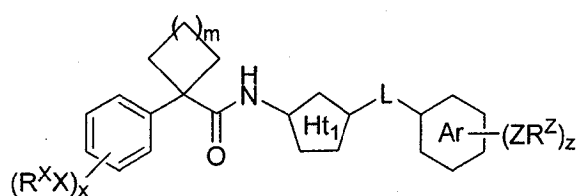
环 B 与 5-6 元碳环或杂环的芳族或非芳族环耦合。

10. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 m 是 0。
11. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 m 是 1。
12. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 m 是 2。
13. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 m 是 3。
14. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 m 是 4。
15. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 Ht^1 选自:

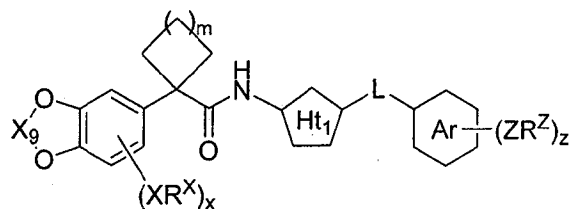


其中每个环通过碳环原子连接于分子的其余部分。

16. 根据权利要求 15 的化合物, 其中 Ht_1 选自上述 1-d、1-f、1-j 或 1-l 环。
17. 根据权利要求 16 的化合物, 其中 Ht_1 是 1-d。
18. 根据权利要求 16 的化合物, 其中 Ht_1 是 1-f。
19. 根据权利要求 9-18 任意一项的化合物, 其中 w 是 1。
20. 根据权利要求 9-18 任意一项的化合物, 其中 $W-R^w$ 一起构成 $-OR'$ 或 R' 取代基。
21. 根据权利要求 9-18 任意一项的化合物, 其中环 B 与 5 元环耦合。
22. 根据权利要求 1 的化合物, 其具有式 IIIA 或 IIIB:



IIIA



IIIB

其中:

m 是 0 至 4;

Ar 是苯基或 6-元杂芳族环;

L 是一条键、O、S、SO、SO₂、C(O)、NR'、C₁₋₄ 脂族基团或 CHR^L；或者



R^L 是 -OR'、-SR'、-SOR'、-SO₂R' 或 -N(R')₂；

其中环 A' 是 3-7 元单环，其中环 A' 可选地被 q 次出现的 -QR^Q 取代；

ZR^Z 为 R'；

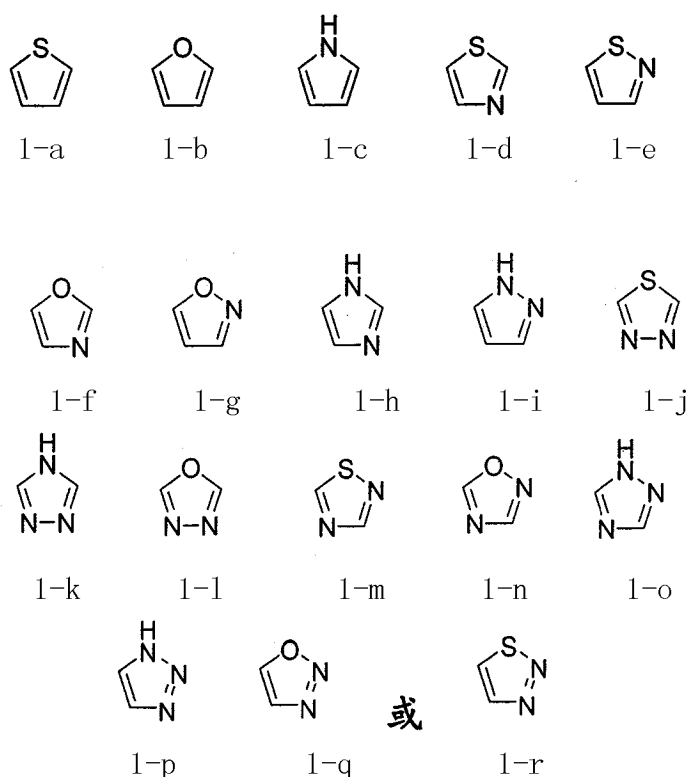
R' 具有权利要求 1 中所定义的含义；

z 独立地选自 0-5；

X₉ 是 CH₂ 或 CF₂；

Ht₁ 是 5- 元杂芳族环，含有 1-4 个选自 O、S、N 或 NH 的杂原子。

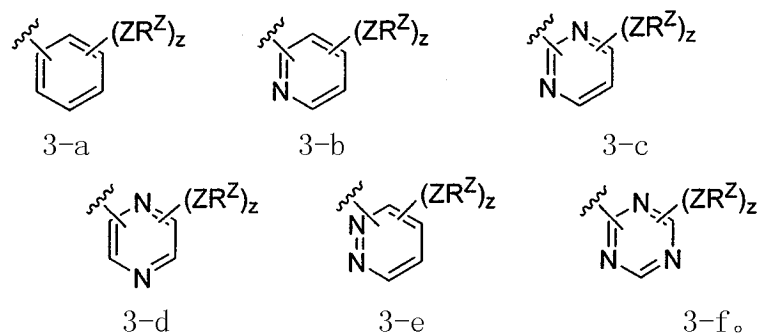
23. 根据权利要求 22 的化合物，其中 Ht₁ 选自：



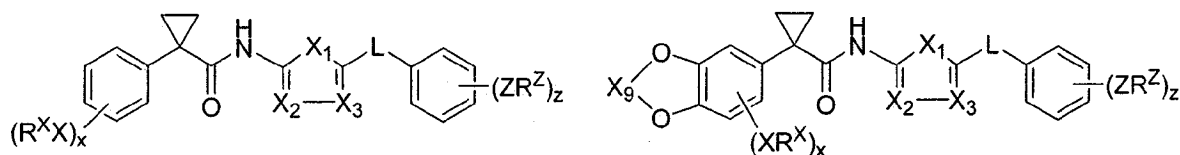
其中每个环通过碳环原子连接于分子的其余部分。

24. 根据权利要求 22 的化合物，其中 Ht₁ 是 1-d、1-f、1-j 或 1-l。

25. 根据权利要求 22 的化合物，其中环 Ar 选自：



26. 根据权利要求 22 的化合物, 其中 m 是 0。
 27. 根据权利要求 22 的化合物, 其中 m 是 1。
 28. 根据权利要求 22 的化合物, m 是 2。
 29. 根据权利要求 22 的化合物, m 是 3。
 30. 根据权利要求 22 的化合物, m 是 4。
 31. 根据权利要求 22 的化合物, 其中所述化合物具有式 IVA' 或式 IVB' :

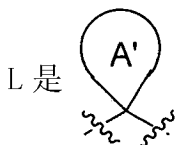


IVA'

IVB'

其中:

L 是一条键、O、S、SO、SO₂、C(O)、NR'、C₁₋₄ 脂族基团或 CHR^L; 或者



R^L 是 -OR'、-SR'、-SOR'、-SO₂R' 或 -N(R')₂;

其中环 A' 是 3-7 元单环, 其中环 A' 可选地被 q 次出现的 -QR^q 取代;

R' 具有权利要求 1 中所定义的含义;

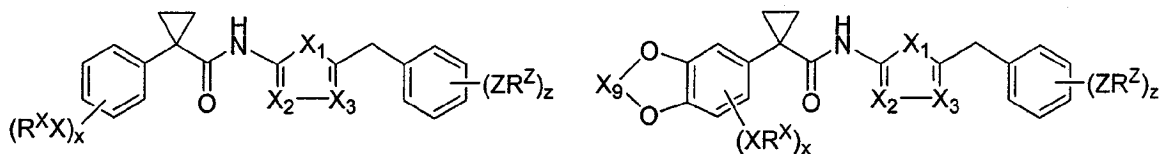
X_9 是 CH₂ 或 CF₂;

X_1 是 O、S 或 NR;

R 是氢或 C₁₋₄ 脂族基团; 并且

每个 X_2 和 X_3 独立地选自 CH 或 N。

32. 根据权利要求 31 的化合物, 具有式 IVA-1' 或式 IVB-1' 化合物:



IVA-1

IVB-1。

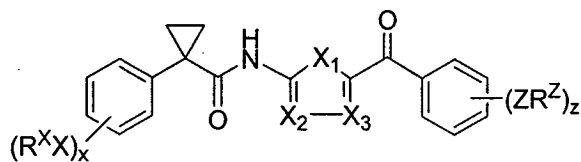
33. 根据权利要求 32 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
 34. 根据权利要求 32 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 和 X_3 都是 N。
 35. 根据权利要求 32 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
 36. 根据权利要求 32 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
 37. 根据权利要求 32 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 和 X_3 都是 N。
 38. 根据权利要求 32 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
 39. 根据权利要求 32 的化合物, 其中 X_1 是 NR, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
 40. 根据权利要求 32 的化合物, 其中 R 是氢。

41. 根据权利要求 32 的化合物, 其中 R 是 C_{1-4} 烷基。

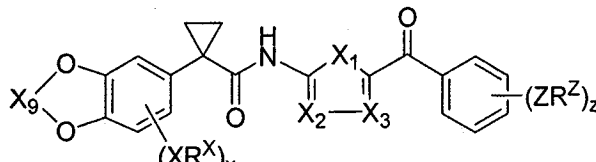
42. 根据权利要求 32 的化合物, 其中 X_1 是 NR, X_2 和 X_3 都是 N, 其中 R 是氢, 或者 R 是 C_{1-4} 烷基。

43. 根据权利要求 32 的化合物, 其中 X_1 是 NR, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N, 其中 R 是氢或 C_{1-4} 烷基。

44. 根据权利要求 36 的化合物, 具有式 IVA-2' 或式 IVB-2' :



IVA-2'



IVB-2'。

45. 根据权利要求 44 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。

46. 根据权利要求 44 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 和 X_3 都是 N。

47. 根据权利要求 44 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。

48. 根据权利要求 44 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。

49. 根据权利要求 44 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 和 X_3 都是 N。

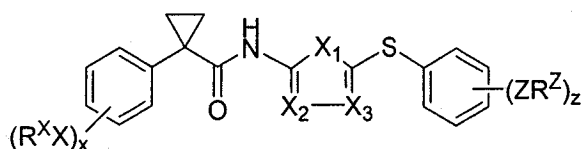
50. 根据权利要求 44 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。

51. 根据权利要求 44 的化合物, 其中 X_1 是 NR, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。

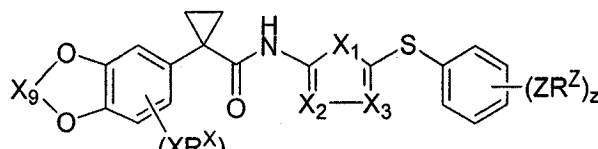
52. 根据权利要求 44 的化合物, 其中 X_1 是 NR, X_2 和 X_3 都是 N。

53. 根据权利要求 44 的化合物, 其中 X_1 是 NR, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。

54. 根据权利要求 31 的化合物, 具有式 IVA-3' 或式 IVB-3' :



IVA-3'



IVB-3'。

55. 根据权利要求 54 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。

56. 根据权利要求 54 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 和 X_3 都是 N。

57. 根据权利要求 54 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。

58. 根据权利要求 54 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。

59. 根据权利要求 54 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 和 X_3 都是 N。

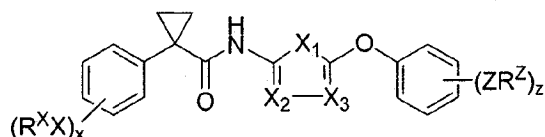
60. 根据权利要求 54 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。

61. 根据权利要求 54 的化合物, 其中 X_1 是 NR, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。

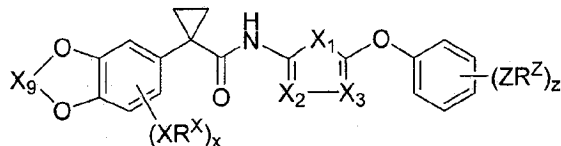
62. 根据权利要求 54 的化合物, 其中 X_1 是 NR, X_2 和 X_3 都是 N。

63. 根据权利要求 54 的化合物, 其中 X_1 是 NR, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。

64. 根据权利要求 31 的化合物, 具有式 IVA-4' 或式 IVB-4' :

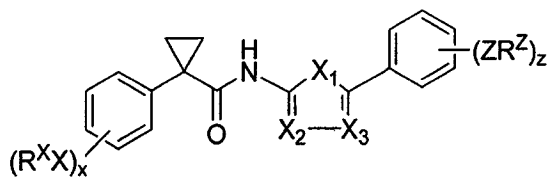


IVA-4'

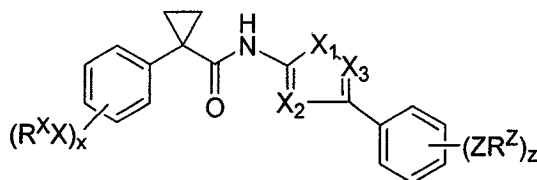


IVB-4'。

65. 根据权利要求 64 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
 66. 根据权利要求 64 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 和 X_3 都是 N。
 67. 根据权利要求 64 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
 68. 根据权利要求 64 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
 69. 根据权利要求 64 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 和 X_3 都是 N。
 70. 根据权利要求 64 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
 71. 根据权利要求 64 的化合物, 其中 X_1 是 NR, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
 72. 根据权利要求 64 的化合物, 其中 X_1 是 NR, X_2 和 X_3 都是 N。
 73. 根据权利要求 64 的化合物, 其中 X_1 是 NR, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
 74. 根据权利要求 31 的化合物, 具有式 IVA-5' 或式 IVA-6' :

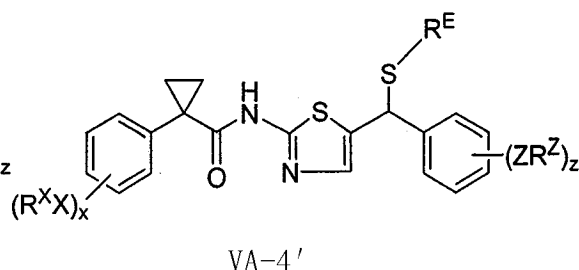
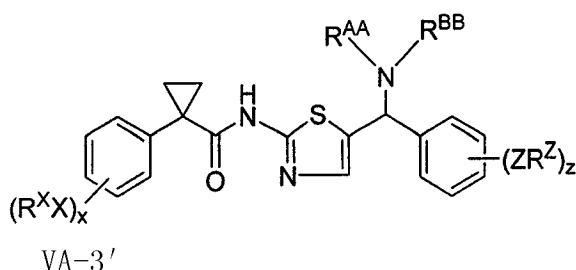
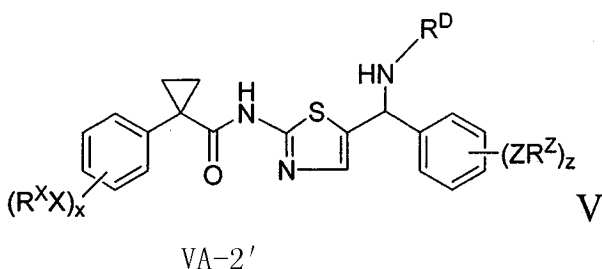
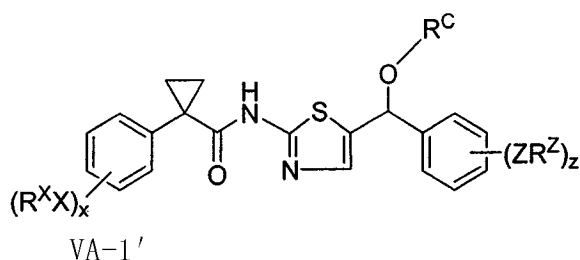


IVA-5'



IVA-6'。

75. 根据权利要求 74 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
 76. 根据权利要求 74 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 和 X_3 都是 N。
 77. 根据权利要求 74 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
 78. 根据权利要求 74 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
 79. 根据权利要求 74 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 和 X_3 都是 N。
 80. 根据权利要求 74 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
 81. 根据权利要求 74 的化合物, 其中 X_1 是 NR, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
 82. 根据权利要求 74 的化合物, 其中 X_1 是 NR, X_2 和 X_3 都是 N。
 83. 根据权利要求 74 的化合物, 其中 X_1 是 NR, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
 84. 根据权利要求 74 的化合物, 其中 X_1 是 S, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
 85. 根据权利要求 74 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
 86. 根据权利要求 74 的化合物, 其中 X_1 是 O, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
 87. 根据权利要求 31 的化合物, 具有式 VA-1'、式 VA-2'、式 VA-3' 或式 VA-4' 化合物:



其中：

每个 R^C 、 R^D 和 R^E 独立地是氢或者可选被下列基团取代的 C_1 - C_6 脂族基团： $-OH$ 、 $-O$ (C_{1-4} 脂族基团)、 $-S$ (C_{1-4} 脂族基团)、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、卤代基、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O$ (C_{1-4} 脂族基团)、 $NHC(O)$ (C_{1-4} 脂族基团) 或含有至多 4 个选自 O 、 N 或 S 的杂原子的 3-7 元杂环，其中所述环可选地被至多 2 个选自氧代基或 $(C_{1-4}$ 脂族基团) $_p$ - Y 的取代基取代；

p 是 0 或 1；

Y 是卤代基、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 OR 、 SR 、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、 $COOH$ 或 $COOR$ ；

R 是氢或 C_{1-4} 脂族基团；

R^{AA} 和 R^{BB} 与氮原子一起是含有至多 4 个选自 O 、 N 或 S 的杂原子的 3-7 元杂环，其中所述环可选地被至多 2 个选自氧代基或 $(C_{1-4}$ 脂族基团) $_p$ - Y 的取代基取代；

p 是 0 或 1；

Y 是卤代基、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 OR 、 SR 、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、 $COOH$ 或 $COOR$ ；而

R 是氢或 C_{1-4} 脂族基团。

88. 根据权利要求 87 的化合物，其中 R^C 是可选被选自下列基团的至多 2 个取代基取代的 C_{1-4} 亚烷基： $-OH$ 、 $-O$ (C_{1-4} 烷基)、 NH (C_{1-4} 烷基) 或 N (C_{1-4} 烷基) $_2$ 。

89. 根据权利要求 87 的化合物，其中 R^C 是 C_{1-4} 亚烷基，可选地被含有至多 2 个选自 O 、 N 或 S 的杂原子的 5-6 元杂环取代，其中所述环可选地被至多 2 个选自氧代基、 C_{1-4} 脂族基团、 C_{1-4} 脂族基团- Y 的取代基取代，其中 Y 是卤代基、 $-OH$ 或 $-OC_{1-4}$ 烷基。

90. 根据权利要求 87 的化合物，其中 R^C 选自 $-(CH_2)_2$ -(4-羟基-1-哌啶基)、 $-(CH_2)_3$ -(4-羟基-1-哌啶基)、 $-(CH_2)_4$ -(4-羟基-1-哌啶基)、乙基甲氨基乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、4-羟基丁基、2-甲氧基乙基、异丙基、(2-甲氧基甲基-1-吡咯烷基)乙基、四氢呋喃-2-基甲基、(吡咯烷-2-酮-5-基)甲基、(吡咯烷-1-基)乙基、二甲氨基乙基、1-哌啶基乙基、烯丙基、正丙基、二异丙基氨基乙基和 (N -吗啉代基)乙基。

91. 根据权利要求 87 的式 VA-1 化合物，其中：

a. z 是 0-2，且 ZR^Z 一起选自卤代基、 OMe 、 OEt 、 CN 、 $C(O)NH_2$ 、 Me 、 Et 、 NH_2 、 $COOH$ 、 SO_2Me 、 $N(Me)_2$ 或 $N(Et)_2$ ；

b. x 是 0-2，且 XR^X 一起选自卤代基、 OMe 、 OEt 、 CN 、 $C(O)NH_2$ 、 Me 、 Et 、 NH_2 、 $COOH$ 、 SO_2Me 、

$N(Me)_2$ 、 $N(Et)_2$ 、 OCF_3 或 SMe ;而

c. R^C 是 $-(CH_2)_2-(4-羟基-1-哌啶基)$ 、 $-(CH_2)_3-(4-羟基-1-哌啶基)$ 、 $-(CH_2)_4-(4-羟基-1-哌啶基)$ 、(乙基氨基)乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、4-羟基丁基、2-甲氧基乙基、异丙基、(2-甲氧基甲基-1-吡咯烷基)乙基、四氢呋喃-2-基甲基、(吡咯烷-2-酮-5-基)甲基、(吡咯烷-1-基)乙基、二甲氨基乙基、1-哌啶基乙基、烯丙基、正丙基、二异丙基氨基乙基或(N-吗啉代基)乙基。

92. 根据权利要求 87 的化合物,其中 R^D 是可选被下列基团取代的 C_{1-4} 亚烷基: $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 或 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 。

93. 根据权利要求 87 的化合物,其中 R^D 是 C_{1-4} 亚烷基,可选地被含有至多 2 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-6 元杂环取代,其中所述环可选地被至多 2 个选自氧代基、 C_{1-4} 脂族基团、 C_{1-4} 脂族基团 $-Y$ 的取代基取代,其中 Y 是卤代基、 $-OH$ 或 $-OC_{1-4}$ 烷基。

94. 根据权利要求 87 的化合物,其中 R^D 选自(N-吗啉代基)乙基、(N-吗啉代基)丙基、二甲氨基乙基、(N-哌啶基)乙基、烯丙基或二异丙基氨基乙基。

95. 根据权利要求 87 的式 VA-2 化合物,其中:

a. z 是 0-2,且 ZR^Z 一起选自卤代基、OMe、OEt、CN、 $C(O)NH_2$ 、Me、Et、 NH_2 、COOH、 SO_2Me 、 $N(Me)_2$ 或 $N(Et)_2$;

b. x 是 0-2,且 XR^X 一起选自卤代基、OMe、OEt、CN、 $C(O)NH_2$ 、Me、Et、 NH_2 、COOH、 SO_2Me 、 $N(Me)_2$ 、 $N(Et)_2$ 、 OCF_3 或 SMe ;而

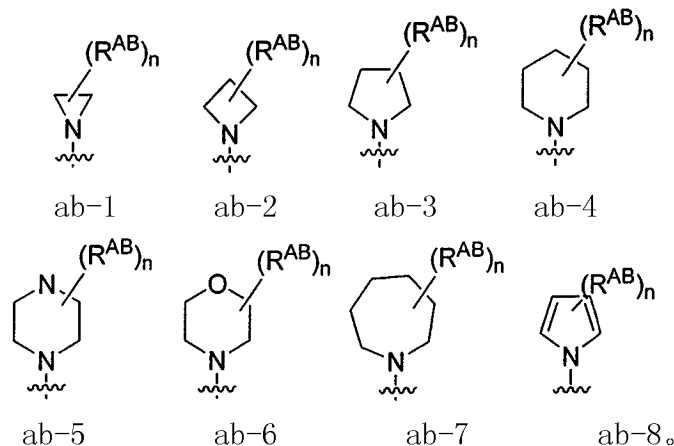
c. R^D 是(N-吗啉代基)乙基、(N-吗啉代基)丙基、二甲氨基乙基、(N-哌啶基)乙基、烯丙基或二异丙基氨基乙基。

96. 根据权利要求 87 的式 VA-3 化合物,其中每个 R^{AA} 和 R^{BB} 独立地是 C_{1-4} 亚烷基,可选地被至多两个选自 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 或 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 的取代基取代。

97. 根据权利要求 96 的化合物,其中 R^{AA} 和 R^{BB} 是 C_{1-4} 亚烷基,可选地被含有至多 2 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-6 元杂环取代,其中所述环可选地被至多 2 个选自氧代基、 C_{1-4} 脂族基团、 C_{1-4} 脂族基团 $-Y$ 的取代基取代,其中 Y 是卤代基、 $-OH$ 或 $-OC_{1-4}$ 烷基。

98. 根据权利要求 97 的化合物,其中 R^{AA} 和 R^{BB} 选自 Me、Et、丙基、丁基、烯丙基、羟乙基或二羟基丙基。

99. 根据权利要求 96 的化合物,其中 R^{AA} 和 R^{BB} 与氮原子一起选自:

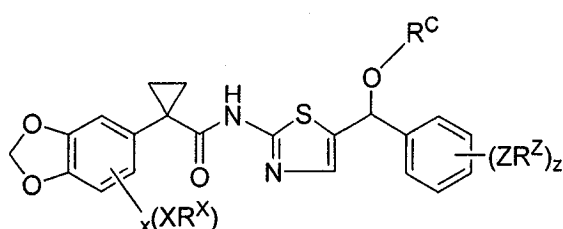


100. 根据权利要求 87 的化合物,其中 R^{AB} 选自甲氧基甲基、甲氧基乙基、烯丙基、甲基、 $-OH$ 、羟甲基、羟乙基、亚乙二氧基、COOH 或 $C(O)CH_3$ 。

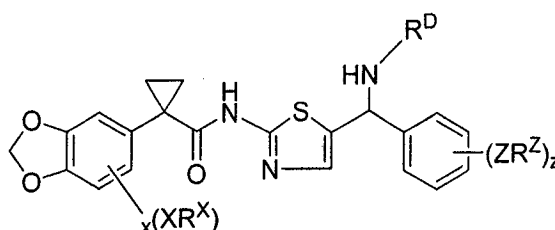
101. 根据权利要求 87 的式 VA-4 化合物, 其中 R^F 独立地选自氢或者可选被下列基团取代的 C_1-C_6 脂族基团: $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 、 $-S(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、卤代基、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 或 $NHC(O)(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 。

102. 根据权利要求 101 的化合物, 其中 R^F 选自 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_4OH$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NMe_2$ 、 $-(CH_2)_2NEt_2$ 、 $-(CH_2)_2NHC(O)Me$ 、 $-(CH_2)COOH$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)COOMe$ 、 $-(CH_2)CH(NH_2)COOH$ 或 $-(CH_2)_2CH(NH_2)COOH$ 。

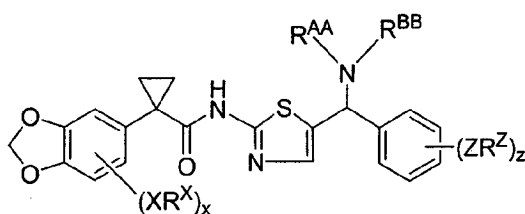
103. 根据权利要求 31 的化合物, 其具有式 VC-1'、式 VC-2'、式 VC-3' 或式 VC-4' :



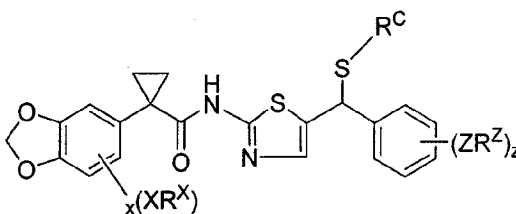
VC-1'



VC-2'



VC-3'



VC-4'

其中:

每个 R^C 和 R^D 独立地是氢或者可选被下列基团取代的 C_1-C_6 脂族基团: $-O(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、卤代基、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 或含有至多 4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 3-7 元杂环, 其中所述环可选地被至多 2 个选自氧代基或 $(C_{1-4} \text{ 脂族基团})_p-Y$ 的取代基取代;

p 是 0 或 1;

Y 是卤代基、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 OR 、 SR 、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、 $COOH$ 或 $COOR$;

R 是氢或 C_{1-4} 脂族基团;

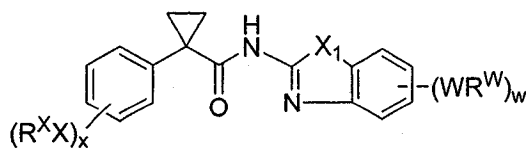
R^{AA} 和 R^{BB} 与氮原子一起是含有至多 4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 3-7 元杂环, 其中所述环可选地被至多 2 个选自氧代基或 $(C_{1-4} \text{ 脂族基团})_p-Y$ 的取代基取代;

p 是 0 或 1;

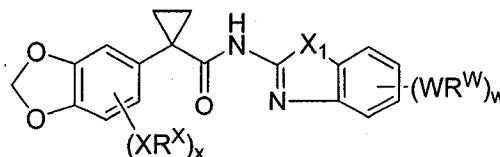
Y 是卤代基、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 OR 、 SR 、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、 $COOH$ 或 $COOR$; 而

R 是氢或 C_{1-4} 脂族基团。

104. 根据权利要求 31 的化合物, 具有式 VIA 或式 VIB:



VIA



VIB

其中:

X_1 是 O、S 或 NR；而

R 是氢或 C_{1-4} 烷基。

105. 根据权利要求 104 的化合物, 其中 X_1 是 S。

106. 根据权利要求 104 的化合物, 其中 X_1 是 O。

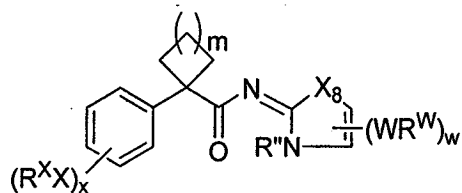
107. 根据权利要求 104 的化合物, 其中 X_1 是 NR。

108. 根据权利要求 104 的式 VIB 化合物, 其中 X_1 是 S。

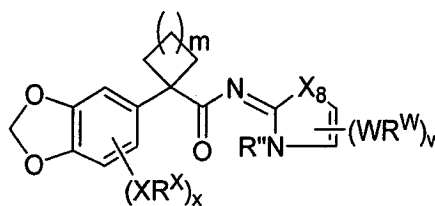
109. 根据权利要求 104 的式 VIB 化合物, X_1 是 O。

110. 根据权利要求 104 的式 VIB 化合物, X_1 是 NR。

111. 根据权利要求 31 的化合物, 具有式 VIIA 或式 VIIB:



VIIA



VIIB

其中:

m 是 0-4;

X_8 是 O 或 S; 而

R'' 是 C_{1-4} 烷基。

112. 根据权利要求 111 的化合物, 其中 m 是 0。

113. 根据权利要求 111 的化合物, 其中 m 是 2。

114. 根据权利要求 111 的化合物, 其中 m 是 3。

115. 根据权利要求 111 的化合物, 其中 R'' 是甲基。

116. 根据权利要求 111 的化合物, 其中 X_8 是 S。

117. 药物组合物, 其包含:

(i) 根据权利要求 1-116 任意一项的化合物; 以及

(ii) 药学上可接受的载体。

118. 权利要求 1-116 任意一项的化合物在制备用于增加细胞膜中功能性 ABC- 转运蛋白数量的药物中的用途。

119. 权利要求 118 的用途, 其中该 ABC- 转运蛋白是 CFTR。

120. 用于体外或体内测量生物样品中 ABC- 转运蛋白或其片段活性的试剂盒, 其包含:

(i) 包含根据权利要求 1-116 任意一项的化合物的第一组合物; 以及

(ii) 关于下列内容的说明书:

a) 使该化合物与该生物样品接触;

b) 测量所述 ABC- 转运蛋白或其片段的活性。

121. 权利要求 120 的试剂盒, 其进一步包含关于下列内容的说明书:

a) 使另外的组合物与该生物样品接触;

b) 在所述另外的化合物的存在下测量所述 ABC 转运蛋白或其片段的活性; 以及

c) 对比在该另外的化合物存在下的 ABC 转运蛋白活性与在所述第一组合物存在下的

ABC 转运蛋白密度。

122. 权利要求 120 的试剂盒,其中该试剂盒用于测量 CFTR 的 密度。

123. 权利要求 1-116 任意一项的化合物在制备用于治疗患者中与 ABC 转运蛋白活性有关的病症、疾病或障碍的药物中的用途。

124. 根据权利要求 123 的用途,其中所述病症、疾病或障碍选自囊性纤维化病、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着、凝血-纤维蛋白溶解缺陷、1 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷、1 型乳糜微粒血症、无 β -脂蛋白血症、溶酶体贮存疾病、粘多糖病、Sandhof/Tay-Sachs、Crigler-Najjar II 型、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退、黑素瘤、聚糖病 CDG 1 型、遗传性肺气肿、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 缺陷、尿崩症、后叶激素转运蛋白性 DI、肾源性 DI、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病、聚谷氨酰胺神经病学障碍、海绵状脑病、法布里氏病、斯-施二氏综合征、分泌性腹泻、多囊性肾病、慢性阻塞性肺疾病、干眼病或斯耶格伦氏综合征。

125. 根据权利要求 124 的用途,其中所述凝血-纤维蛋白溶解缺陷是 C 蛋白缺陷,所述脂质加工缺陷是家族性高胆固醇血症,所述溶酶体贮存疾病是 I-细胞疾病/Pseudo-Hurler,所述神经变性疾病是阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、或皮克氏病,所述聚谷氨酰胺神经病学障碍是亨廷顿氏病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩或肌强直性营养不良,以及所述海绵状脑病是由朊病毒蛋白加工缺陷引起的遗传性克-雅二氏病。

ATP- 结合弹夹转运蛋白调控剂

技术领域

[0001] 本发明涉及 ATP- 结合弹夹 (ABC) 转运蛋白或其片段调控剂、包括囊性纤维变性跨膜传导调节剂 (CFTR)、其组合物和与之有关的方法。本发明也涉及使用这类调控剂治疗 ABC- 转运蛋白介导的疾病的方法。

背景技术

[0002] ABC- 转运蛋白是一组膜转运蛋白,调节多种药理成分、潜在毒性药物和外源物以及阴离子的转运。ABC- 转运蛋白是同源膜蛋白,它们结合和利用细胞三磷酸腺苷 (ATP) 供它们的特异性活性。这些转运蛋白中有些被发现是多药耐药性蛋白 (象 MDR1-P 糖蛋白或多药耐药性蛋白 MRP1),为恶性癌细胞防御化疗剂。直到现在,已经鉴别了 48 种 ABC- 转运蛋白,基于它们的序列同一性和功能分为 7 个家族。

[0003] ABC- 转运蛋白在体内具有多种重要的生理作用,并且提供对有害环境化合物的防御。正因为此,它们代表重要的潜在药物靶,治疗与转运蛋白缺陷有关的疾病,防止药物从靶细胞中转运出来,和干预其他其中调控 ABC- 转运蛋白活性可能是有益的疾病。

[0004] ABC- 转运蛋白家族中普遍与疾病有关的一个成员是 cAMP/ATP- 介导的阴离子通道,即 CFTR。CFTR 在多种细胞类型中被表达,包括吸收性和分泌性上皮细胞,在那里它调节阴离子流跨过膜,以及其他离子通道和蛋白质的活性。在上皮细胞中,CFTR 发挥正常功能是维持电解质在体内转运的关键,包括呼吸和消化组织。CFTR 由大约 1480 个氨基酸组成,它们编码构成跨膜结构域的串连重复单元的蛋白质,各自含有六个跨膜螺旋和一个核苷酸结合结构域。两个跨膜结构域通过大型极性调节性 (R)- 结构域连接,后者具有多个调节通道活性和细胞运输的磷酸化位点。

[0005] 编码 CFTR 的基因已被鉴别和测序 (参见 Gregory, R. J. 等人 (1990) Nature 347 : 382-386 ;Rich, D. P. 等人 (1990) Nature 347 :358-362 ;Riordan, J. R. 等人 (1989) Science 245 :1066-1073)。这种基因的缺陷导致 CFTR 突变,进而导致囊性纤维化病 (下称“CF”),这是人类最常见的致命性遗传疾病。囊性纤维化病影响大约两千五百分之一在美国出生的婴儿。在全部美国人口中,多达一千万人携带有缺陷性基因的单一副本,没有明显的疾病效应。相反,带有两个 CF 相关性基因副本的个体患有 CF 的衰弱性和致命性效应,包括慢性肺疾病。

[0006] 在囊性纤维化病患者中,在呼吸上皮中内源性表达的 CFTR 的突变引起顶端阴离子分泌减少,导致离子和流体转运失衡。所致阴离子转运降低有助于肺中粘液蓄积增加,伴有微生物感染,最终导致 CF 患者死亡。除了呼吸疾病以外,CF 患者通常患有胃肠问题和胰腺机能不全,如果未加治疗,导致死亡。另外,大多数囊性纤维化病男性是不育的,囊性纤维化病女性的生育力降低。与两个 CF 相关基因副本的严重效应相反,带有单一 CF 相关基因副本的个体表现对霍乱和腹泻所致脱水的抗性增加——这也许解释了人群内相对高频率 CF 基因的原因。

[0007] CF 染色体 CFTR 基因的序列分析已经揭示了多种致病性突变 (Cutting, G. R. 等

人 (1990) Nature 346 :366-369 ;Dean, M. 等人 (1990) Cell 61 :863-870 ;and Kerem, B-S. 等人 (1989) Science 245 :1073-1080 ;Kerem, B-S 等人 (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 :8447-8451)。目前,已经鉴别了 1000 种以上致病性 CF 基因突变 (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>)。最常见的突变是 CFTR 氨基酸序列 508 位苯丙氨酸的缺失,普遍被称为 $\Delta F508$ -CFTR。这种突变发生在大约 70% 的囊性纤维化病例中,与严重的疾病有关。

[0008] $\Delta F508$ -CFTR 中 508 残基的缺失阻止新生蛋白的正确折叠。这导致该突变蛋白不能退出内质网(下称“ER”)和运输至质膜。其结果是,存在于膜中的通道数量远远小于表达野生型 CFTR 的细胞。除了运输减退以外,突变还导致缺少通道门控。膜中通道数量减少和缺少门控一起引起阴离子跨越上皮转运减少,引起缺少离子和流体转运 (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4 :2709-2727)。不过,研究已经显示膜中 $\Delta F508$ -CFTR 的数量减少是功能性的,尽管少于野生型 CFTR (Dalemans 等人 (1991), Nature Lond. 354 :526-528 ;Denning 等人, 见上 ;Pasyk 和 Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270 :12347-50)。除了 $\Delta F508$ -CFTR 以外,其他导致 CFTR 突变、进而导致缺乏运输、合成和 / 或通道门控的疾病可能被增量或减量调节,以改变阴离子分泌和修改疾病进展和 / 或严重性。

[0009] 尽管 CFTR 除了阴离子以外还转运多种分子,不过显然这种角色(阴离子的转运)代表了转运离子和水跨越上皮的重要机理中的一种要素。其他要素包括上皮 Na^+ 通道、ENaC、 $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ 协同转运蛋白、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATP 酶泵和基底外侧膜 K^+ 通道,它们负责氯摄取进入细胞。

[0010] 这些要素一起工作,经由它们在细胞内的选择性表达和定位达到定向转运跨越上皮。借助存在于顶端膜上的 ENaC 与 CFTR 和在细胞基底外侧表面上表达的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATP 酶泵与 Cl^- 通道的协调活性,发生氯的吸收。氯从腔侧的次级主动转运引起细胞内氯的蓄积,然后可以被动地经由 Cl^- 通道离开细胞,导致向量转运。 $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ 协同转运蛋白、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATP 酶泵和基底外侧膜 K^+ 通道在基底外侧表面上的排列和腔侧上的 CFTR 协调氯经由腔侧上 CFTR 的分泌。因为水可能从不主动转运自己,它跨越上皮的流动依赖于由钠和氯的大量流动所生成的微小跨上皮渗透梯度。

[0011] 除了囊性纤维化病以外,CFTR 活性的调控也可以有益于其他不直接由 CFTR 突变所导致的疾病,例如分泌性疾病和其他由 CFTR 介导的蛋白质折叠疾病。这些疾病包括但不限于慢性阻塞性肺疾病(下称“COPD”)、干眼病和斯耶格伦氏综合征。

[0012] COPD 是以气流受限为特征的,它是进行性的,不是完全可逆的。气流受限是由于粘液分泌过多、肺气肿和细支气管炎。突变或野生型 CFTR 的活化剂提供对粘液分泌过多和 COPD 常见的粘脱纤毛清除率减低的潜在治疗。具体而言,增加跨越 CFTR 的阴离子分泌可以有利于流体转运进入气道表面液体,以水化粘液和优化的周纤毛(periciliary)流体粘度。这将引起粘膜纤毛清除率增强和与 COPD 有关的症状减轻。干眼病是以泪水产生降低和异常泪膜脂质、蛋白质与粘蛋白组成为特征的。干眼有很多原因,其中一些包括年龄、Lasik 眼手术、关节炎、药物治疗、化学 / 热灼伤、变态反应和疾病,例如囊性纤维化病和斯耶格伦氏病。增加经由 CFTR 的阴离子分泌将增强流体从角膜内皮细胞和眼周围分泌腺体的转运,以增加角膜的水化作用。这将有助于缓解与干眼病有关的症状。斯耶格伦氏病是一种自身免疫疾病,其中免疫系统攻击体内各处产生水分的腺体,包括眼、口、皮肤、呼吸组织、肝、阴道和肠。症状包括眼、口和阴道干燥以及肺疾病。该疾病也与类风湿性关节炎、系

统性狼疮、系统性硬化和多肌炎 / 皮肤炎有关。有缺陷的蛋白质运输据信会导致该疾病,对其治疗的选择是有限的。CFTR 活性调控剂可以水化各种受疾病影响的器官,帮助改善有关症状。

[0013] 正如上文所讨论的,据信 $\Delta F508$ -CFTR 中 508 残基的缺失防止新生蛋白正确折叠,导致这种突变蛋白不能退出 ER 和运输至质膜。其结果是,存在于质膜的成熟蛋白数量不足,上皮组织内氯的转运显著减少。事实上,这种 ABC- 转运蛋白被 ER 机构有缺陷的 ER 加工的细胞现象已被显示不仅是 CF 疾病的基础,而且是广泛的其他孤立性和遗传性疾病的基础。ER 机构可能发生故障的两种方式要么是由于与蛋白质的 ER 输出的偶联丧失,引起降解,要么是由于这些有缺陷 / 误折叠的蛋白质的 ER 蓄积 [Aridor M, 等人, *Nature Med.*, 5(7), pp 745-751 (1999) ;Shastry, B. S., 等人, *Neurochem. International*, 43, pp 1-7 (2003) ;Rutishauser, J., 等人, *Swiss Med Wkly*, 132, pp211-222 (2002) ;Morello, JP 等人, *TIPS*, 21, pp. 466-469 (2000) ;BrossP., 等人, *Human Mut.*, 14, pp. 186-198 (1999)]。

[0014] 与前一类 ER 机能障碍有关的疾病有囊性纤维化病 (由误折叠的 $\Delta F508$ -CFTR 引起,正如上文所讨论的)、遗传性肺气肿 (由于 $\alpha 1$ - 抗胰蛋白酶 ;非 Piz 变体)、遗传性血色素沉着、凝血 - 纤维蛋白溶解缺陷 (例如 C 蛋白缺陷)、I 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷 (例如家族性高胆固醇血症)、I 型乳糜微粒血症、无 β 脂蛋白血症、溶酶体贮存疾病 (例如 I- 细胞疾病 /pseudo-Hurler)、粘多糖病 (由溶酶体加工酶引起)、Sandhof/Tay-Sachs (由 β - 己糖胺酶引起)、Crigler-NajjarII 型 (由 UDP- 葡萄糖醛酸基 - 唾液酸 (sialylc) - 转移酶引起)、多内分泌腺病 / 高胰岛素血症、糖尿病 (由胰岛素受体引起)、Laron 侏儒症 (由生长激素受体引起)、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退 (由前促甲状旁腺激素引起)、黑素瘤 (由酪氨酸酶引起)。与后一类 ER 机能障碍有关的疾病有聚糖病 (glycanosis) CDG1 型、遗传性肺气肿 (由 $\alpha 1$ - 抗胰蛋白酶 (Piz 变体) 引起)、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全 (由 I、II、IV 型前胶原引起)、遗传性低纤维蛋白原血症 (由纤维蛋白原引起)、ACT 缺陷 (由 $\alpha 1$ - 抗胰凝乳蛋白酶引起)、尿崩症 (DI)、后叶激素转运蛋白性 DI (由后叶加压素 /V2- 受体引起)、肾源性 DI (由水通道蛋白 (aquaporin) II 引起)、夏 - 马 - 图三氏综合征 (由外周髓磷脂蛋白 22 引起)、佩 - 梅二氏 (Perlizaeus-Merzbacher) 病、神经变性疾病 (例如阿尔茨海默氏病 (由 β APP 和早老素引起)、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克氏 (Pick' s) 病)、若干聚谷氨酰胺神经病学障碍 (例如亨廷顿氏病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩、齿状核红核 (dentatorubal) 苍白球丘脑下部核萎缩 (pallidolusian) 和肌强直性营养不良) 以及海绵状脑病 (例如遗传性克 - 雅二氏 (Creutzfeldt-Jakob) 病 (由朊病毒蛋白加工缺陷引起))、法布里氏 (Fabry) 病 (由溶酶体 α - 半乳糖苷酶 A 引起)、斯 - 施二氏 (Straussler-Scheinker) 综合征、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、干眼病和斯耶格伦氏综合征。

[0015] 除了 CFTR 活性的增量调节以外,CFTR 调控剂减少阴离子分泌可能有益于治疗分泌性腹泻,其中上皮水转运作为促分泌活化的氯转运的结果而戏剧性地增加。该机理牵涉 cAMP 的升高和 CFTR 的刺激。

[0016] 尽管腹泻有多种原因,不过由过量氯转运所致腹泻性疾病的主要后果是共同的,包括脱水、酸中毒、生长减退和死亡。

[0017] 急性与慢性腹泻在世界很多地区代表了主要的医学问题。腹泻在不到五岁的儿童

中既是营养不良的显著因素,又是死亡的主导原因(5,000,000例死亡/年)。

[0018] 分泌性腹泻也是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和慢性炎症肠疾病(IBM)患者中的危险病症。每年从工业化国家到发展中国家旅行的人中有一千六百万患上腹泻,腹泻病例的严重性和数量因旅行的国家和地区而异。

[0019] 牲畜和宠物、例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和狗的腹泻也称为家畜腹泻病,是这些动物死亡的主要原因。腹泻可以由任何重要的变迁所致,例如断奶或身体运动,以及响应于多种细菌或病毒感染所致,一般发生在动物寿命的前几个小时内。

[0020] 最常见的导致腹泻的细菌是肠毒性大肠杆菌(ETEC),具有K99菌毛抗原。腹泻的常见病毒原因包括轮状病毒和冠形病毒。其他感染因子包括隐孢子虫、兰伯氏贾第虫和沙门氏菌等等。

[0021] 轮状病毒感染的症状包括水样便的排泄、脱水和虚弱。冠形病毒导致新生动物更严重的疾病,具有比轮状病毒感染更高的死亡率。不过经常是年幼动物可能同时感染有一种以上病毒或者病毒与细菌微生物的组合。这会戏剧性地增加疾病的严重性。

[0022] 因此,需要ABC-转运蛋白活性的调控剂及其组合物,它们能够用于调控哺乳动物细胞膜中ABC-转运蛋白的活性。

[0023] 需要使用这类ABC-转运蛋白活性调控剂治疗ABC-转运蛋白介导的疾病的方法。

[0024] 需要调控离体的哺乳动物细胞膜中ABC-转运蛋白活性的方法。

[0025] 需要CFTR活性的调控剂,它们能够用于调控哺乳动物细胞膜中CFTR的活性。

[0026] 需要使用这类CFTR活性调控剂治疗CFTR-介导的疾病的方法。

[0027] 需要调控离体的哺乳动物细胞膜中CFTR活性的方法。

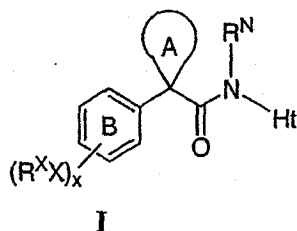
附图说明

[0028] 图1记录了从某些本发明实施方式中排除的化合物。图2记录了示范性本发明化合物,以及一些分析数据和活性数据。

发明内容

[0029] 现已发现,本发明化合物及其药学上可接受的组合物可用作ABC-转运蛋白活性的调控剂。这些化合物具有通式I:

[0030]



[0031] 或其药学上可接受的盐,其中Ht、 R^N 、环A、环B、X、 R^X 和x是如下所述的。

[0032] 这些化合物和药学上可接受的组合物可用于治疗多种疾病、障碍或病症或者减轻其严重性,包括但不限于囊性纤维化病、遗传性肺气肿、遗传性色素沉着、凝血-纤维蛋白溶解缺陷(例如C蛋白缺陷)、1型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷(例如家族性高胆固醇血症)、1型乳糜微粒血症、无 β -脂蛋白血症、溶酶体贮存疾病(例如I-细胞疾病/

pseudo-Hurler)、粘多糖病、Sandhof/Tay-Sachs、Crigler-NajjarII 型、多内分泌腺病 / 高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退、黑素瘤、聚糖病 CDG1 型、遗传性肺气肿、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 缺陷、尿崩症 (di)、后叶激素转运蛋白性 di、肾源性 di、夏 - 马 - 图三氏综合征、佩 - 梅二氏病、神经变性疾病 (例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克氏病)、若干聚谷氨酰胺神经病学障碍 (例如亨廷顿氏病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩和肌强直性营养不良) 以及海绵状脑病 (例如遗传性克 - 雅二氏病)、法布里氏病、斯 - 施二氏综合征、COPD、干眼病或斯耶格伦氏病。

附图说明

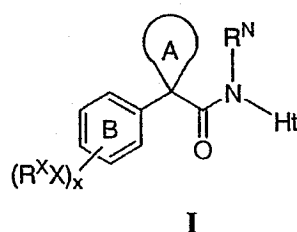
[0033] 图 1 列举从某些本发明实施方式中排除的化合物,如下所述。

发明内容

[0034] 1、本发明化合物的一般说明:

[0035] 本发明涉及可用作 ABC- 转运蛋白活性调控剂的式 I 化合物:

[0036]



[0037] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0038] Ht 是 5- 元杂芳族环,含有 1-4 个选自 O、S、N 或 NR 的杂原子,其中所述环可选地稠合于 6- 元单环或 10- 元二环的碳环或杂环芳族或非芳族环,其中 Ht 可选地被 w 次出现的 $-WR^w$ 取代,其中 w 是 0-5;

[0039] R^N 是 H 或 R;

[0040] R 是氢或者 C_{1-6} 脂族基团,其中 R 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR'$ 、 $-CONR'NR'$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR'CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR'CONR'$ 、 $-OCONR'$ 、 $-NR'NR'$ 、 $-NR'NR'CO-$ 、 $-NR'CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR'SO_2-$ 、 $-SO_2NR'$ 、 $-NR'SO_2-$ 或 $-NR'SO_2NR'$ 代替;

[0041] 环 A 是 3-7 元单环,具有 0-3 个选自 O、S、N 或 NH 的杂原子,其中环 A 可选地被 q 次出现的 $-QR^q$ 取代;

[0042] 环 B 可选地稠合于 5-6 元碳环或杂环的芳族或非芳族环;

[0043] 每一 x、q 和 w 独立地是 0-5;

[0044] 每一 $-X-R^x$ 、 $-Q-R^q$ 和 $-W-R^w$ 独立地是 R' ;

[0045] R' 独立地是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 ;

[0046] R^1 是氧代基、 R^6 或 $((C_1-C_4 \text{ 脂族基团})_n-Y)$;

[0047] n 是 0 或 1;

[0048] Y 是卤代基、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、SR⁶、S(O)R⁶、SO₂R⁶、NH₂、NHR⁶、N(R⁶)₂、NR⁶R⁸、COOH、COOR⁶ 或 OR⁶ ;或者

[0049] 相邻环原子上的两个 R¹ 一起构成 1,2- 亚甲二氧基或 1,2- 亚乙二氧基 ;

[0050] R² 是脂族基团,其中每一 R² 可选地包含至多 2 个独立选自 R¹、R⁴ 或 R⁵ 的取代基 ;

[0051] R³ 是环脂族基团、芳基、杂环基或杂芳基环,可选地包含至多 3 个独立选自 R¹、R²、R⁴ 或 R⁵ 的取代基 ;

[0052] R⁴ 是 OR⁵、OR⁶、OC(O)R⁶、OC(O)R⁵、OC(O)OR⁶、OC(O)OR⁵、OC(O)N(R⁶)₂、OC(O)N(R⁵)₂、OC(O)N(R⁶R⁵)、SR⁶、SR⁵、S(O)R⁶、S(O)R⁵、SO₂R⁶、SO₂R⁵、SO₂N(R⁶)₂、SO₂N(R⁵)₂、SO₂NR⁵R⁶、SO₃R⁶、SO₃R⁵、C(O)R⁵、C(O)OR⁵、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)N(R⁶)₂、C(O)N(R⁵)₂、C(O)N(R⁵R⁶)、C(O)N(OR⁶)R⁶、C(O)N(OR⁶)R⁵、C(O)N(OR⁵)R⁵、C(NOR⁶)R⁶、C(NOR⁶)R⁵、C(NOR⁵)R⁶、C(NOR⁵)R⁵、N(R⁶)₂、N(R⁵)₂、N(R⁵R⁶)、NR⁵C(O)R⁵、NR⁶C(O)R⁶、NR⁶C(O)R⁵、NR⁵C(O)R⁶、NR⁶C(O)OR⁶、NR⁵C(O)OR⁶、NR⁶C(O)OR⁵、NR⁵C(O)OR⁵、NR⁶C(O)N(R⁶)₂、NR⁶C(O)NR⁵R⁶、NR⁶C(O)N(R⁵)₂、NR⁵C(O)NR⁵R⁶、NR⁵C(O)N(R⁵)₂、NR⁶SO₂R⁶、NR⁶SO₂R⁵、NR⁵SO₂R⁶、NR⁵SO₂R⁵、NR⁶SO₂N(R⁶)₂、NR⁶SO₂NR⁵R⁶、NR⁶SO₂N(R⁵)₂、NR⁵SO₂N(R⁶)₂、NR⁵SO₂NR⁵R⁶、NR⁵SO₂N(R⁵)₂、N(OR⁶)R⁶、N(OR⁶)R⁵、N(OR⁵)R⁵ 或 N(OR⁵)R⁶ ;

[0053] R⁵ 是环脂族基团、芳基、杂环基或杂芳基环,可选地包含至多 3 个 R¹ 取代基 ;

[0054] R⁶ 是 H 或脂族基团,其中 R⁶ 可选地包含 R⁷ 取代基 ;

[0055] R⁷ 是环脂族基团、芳基、杂环基或杂芳基环,每个 R⁷ 可选地包含至多 2 个取代基,所述取代基独立地选自 H、(C₁-C₆) 直链或支链烷基、(C₂-C₆) 直链或支链烯基或炔基、1,2- 亚甲二氧基、1,2- 亚乙二氧基或 (CH₂)_n-Z ;

[0056] Z 选自卤代基、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、S- 脂族基团、S(O)- 脂族基团、SO₂- 脂族基团、NH₂、NH- 脂族基团、N(脂族基团)₂、N(脂族基团)R⁸、NHR⁸、COOH、C(O)O-(脂族基团)或 O- 脂族基团 ;而

[0057] R⁸ 是氨基保护基团。

[0058] 在另一种实施方式中,本发明提供式 I 化合物,其中图 1 所述化合物排除在外。

[0059] 2、化合物和定义 :

[0060] 本发明化合物包括上文一般描述的那些,并且进一步如本文公开的种类、小类和品种所示。正如本文所使用的,应当适用下列定义,另有指示除外。

[0061] 本文所用的术语“ABC- 转运蛋白”表示包含至少一个结合结构域的 ABC- 转运蛋白或其片段,其中所述蛋白质或其片段是体内或体外存在的。本文所用的术语“结合结构域”表示 ABC- 转运蛋白上能够与调控剂结合的结构域。例如参见 Hwang, T. C. et al., J. Gen. Physiol. (1998) :111 (3), 477-90。

[0062] 本文所用的术语“CFTR”表示囊性纤维化病跨膜调节剂或其有其调节剂活性的部分或完整突变体,包括但不限于 ΔF508CFTR 和 G551DCFTR (例如参见 <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/> 关于 CFTR 突变)。

[0063] 本文所用的术语“调控”表示增加或降低可测定的量。

[0064] 出于本发明的目的,按照元素周期表 CAS 版 Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed 鉴别化学元素。另外,有机化学的一般原理描述于“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito :1999 和“March' s Advanced

OrganicChemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, 其完整内容引用在此作为参考。

[0065] 正如本文所描述的, 本发明化合物可以可选地被一个或多个取代基取代, 例如上文的一般阐述, 或者本发明特定种类、小类和品种的例证。将被领会到的是, 措辞“可选被取代的”与措辞“取代或未取代的”可互换使用。一般而言, 术语“取代”无论前面有无术语“可选”, 都表示给定结构中的氢原子团被所指定的取代基所代替。除非另有指示, 可选被取代的基团可以在该基团每个可取代的位置具有取代基, 当任意给定结构中一个以上位置被一个以上选自指定组的取代基取代时, 取代基在每个位置可以是相同或不同的。由本发明所涵盖的取代基组合优选地是导致稳定的或化学上可行的化合物生成的那些。本文所用的术语“稳定”表示在受到允许它们生产、检测、优选它们的回收、纯化的条件的处理时和用于一种或多种本文公开的目的时基本上不改变的化合物。在有些实施方式中, 稳定的化合物或化学上可行的化合物是在没有水分或其他化学反应性条件的存在下、在 40℃ 或以下的温度下保存至少一周时基本上不改变者。

[0066] 本文所用的术语“脂族”或“脂族基团”表示直链（即不分支）或支链的、取代或未取代的烃链, 它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元, 或者表示单环、二环或三环烃, 它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元, 但是不是芳族的（本文也称之为“碳环”、“环脂族基团”或“环烷基”），它与分子其余部分具有单一的连接点。除非另外说明, 脂族基团具有 1-20 个脂族碳原子。在有些实施方式中, 脂族基团含有 1-10 个脂族碳原子。在其他实施方式中, 脂族基团含有 1-8 个脂族碳原子。在其他实施方式中, 脂族基团含有 1-6 个脂族碳原子, 在其他实施方式中, 脂族基团含有 1-4 个脂族碳原子。在有些实施方式中, “环脂族基团”（或者“碳环”或“环烷基”）表示单环 C₃-C₈ 烃或者二环或三环 C₈-C₁₂ 烃, 它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元, 但是不是芳族的, 它与分子其余部分具有单一的连接点, 其中所述二环环系中任意单独的环具有 3-7 个成员。适合的脂族基团包括但不限于直链或支链取代或未取代的烷基、烯基、炔基及其杂合物, 例如（环烷基）烷基、（环烯基）烷基或（环烷基）烯基。

[0067] 本文所用的术语“杂脂族基团”表示其中一个或两个碳原子独立地被一个或多个氧、硫、氮、磷或硅代替的脂族基团。杂脂族基团可以是取代或未取代的、分支或不分支的、环状或无环的, 包括“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”基团。

[0068] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”表示非芳族的、单环、二环或三环环系, 其中一个或多个环成员是独立选择的杂原子。在有些实施方式中, “杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”基团具有三至十四个环成员, 其中一个或多个环成员是独立选自氧、硫、氮或磷的杂原子, 该系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。

[0069] 术语“杂原子”表示一个或多个氧、硫、氮、磷或硅（包括氮、硫、磷或硅的任意氧化形式；杂环的任意碱性氮或可取代氮的季铵化形式, 例如 N（如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中）、NH（如在吡咯烷基中）或 NR⁺（如在 N-取代的吡咯烷基中））。

[0070] 本文所用的术语“不饱和”意味着某一部分具有一个或多个不饱和单元。

[0071] 本文所用的术语“烷氧基”或“硫代烷基”表示如前文所定义的烷基, 通过氧（“烷氧基”）或硫（“硫代烷基”）原子连接于主体碳链。

[0072] 术语“卤代脂族基团”和“卤代烷氧基”表示被一个或多个卤原子取代的脂族

基团或烷氧基,视情况而定。术语“卤素”表示 F、Cl、Br 或 I。卤代脂族基团的实例包括 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2-$ 或者全卤烷基,例如 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。

[0073] 单独或者作为更大部分“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”表示单环、二环和三环环系,具有总计五至十四个环成员,其中该系统中至少一个环是芳族的,并且其中该系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。术语“芳基”也表示如下所定义的杂芳基环系。

[0074] 单独或者作为更大部分例如“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”表示单环、二环和三环环系,具有总计五至十四个环成员,其中该系统中至少一个环是芳族的,该系统中至少一个环含有一个或多个杂原子,并且该系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族”互换使用。

[0075] 芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等)或杂芳基(包括杂芳烷基和杂芳烷氧基等)可以含有一个或多个取代基。芳基或杂芳基的不饱和碳原子上适合的取代基选自卤素、 $-\text{R}^\circ$ 、 $-\text{OR}^\circ$ 、 $-\text{SR}^\circ$ 、1,2-亚甲二氧基、1,2-亚乙二氧基、可选被 R° 取代的苯基(Ph)、可选被 R° 取代的 $-\text{O}(\text{Ph})$ 、可选被 R° 取代的 $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$ 、可选被 R° 取代的 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{CO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{CO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 或 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^\circ$, 其中每次独立出现的 R° 选自氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、未取代的 5-6 元杂芳基或杂环、苯基、 $-\text{O}(\text{Ph})$ 或 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$, 或者尽管有如上定义,在相同取代基或不同取代基上的两次独立出现的 R° 与每个 R° 基团所键合的原子一起构成具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8-元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。 R° 的脂族基团上可选的取代基选自 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基团、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$ 、 $\text{O}(\text{卤代}\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$ 或卤代 C_{1-4} 脂族基团,其中 R° 的每个上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

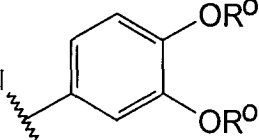
[0076] 脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环可以含有一个或多个取代基。脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环的饱和碳原子上适合的取代基选自上文关于芳基或杂芳基不饱和碳所列举的那些,并且另外包括下列基团: $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNHR}^*$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHCO}_2(\text{烷基})$ 、 $=\text{NNHSO}_2(\text{烷基})$ 或 $=\text{NR}^*$, 其中每个 R^* 独立地选自氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团。 R^* 的脂族基团上可选的取代基选自 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基团、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$ 、 $\text{O}(\text{卤代}\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$ 或卤代 $(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$, 其中 R^* 的每个上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

[0077] 非芳族杂环氮上可选的取代基选自 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 或 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$; 其中 R^+ 是氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、可选被取代的苯基、可选被取代的 $-\text{O}(\text{Ph})$ 、可选被取代的 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、可选被取代的 $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$ 、可选被取代的 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$ 、或者具有一至四个独立选自氧、氮或硫的杂原子的未取代的 5-6 元杂芳基或杂环,或者尽管有如上定义,在相同取代基或不同取代基上的两次独立出现的 R^+ 与每个 R^+ 基团所键合的原子一起构成

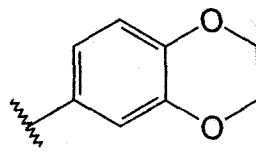
具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8- 元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。 R^+ 的脂族基团或苯基环上可选的取代基选自 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 脂族基团})_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基团、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 、 O (卤代 C_{1-4} 脂族基团) 或卤代 (C_{1-4} 脂族基团), 其中 R^+ 的每个上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

[0078] 术语“亚烷基链”表示直链或支链碳链, 它可以是完全饱和的或者具有一个或多个不饱和单元, 并且与分子其余部分具有两个连接点。术语“螺环亚烷基”表示可以是完全饱和或者具有一个或多个不饱和单元的碳环, 从同一环碳原子到分子其余部分具有两个连接点。

[0079] 如上文所述, 在有些实施方式中, 两次独立出现的 R° (或者 R^+ 或任意其他在本文中有类似定义的变量) 与它们所结合的原子一起构成具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8- 元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。两次独立出现的 R° (或者 R^+ 或任意其他在本文中有类似定义的可变因素) 与每一可变因素所键合的原子一起所构成的示范性环包括但不限于下列 : a) 两次独立出现的 R° (或者 R^+ 或任意其他在本文中有类似定义的可变因素) 键合于同一原子, 并且与该原子一起构成一个环, 例如 $N(R^\circ)_2$, 其中出现的两个 R° 与氮原子一起构成哌啶 -1- 基、哌嗪 -1- 基或吗啉 -4- 基 ; 和 b) 两次独立出现的 R° (或者 R^+ 或任何其他在本文中有类似定义的可变因素) 键合于不同原子, 并且与这些原子一起构

成一个环, 例如 , 其中苯基被两次出现的 OR° 取代, 这两次出现的 R° 与

它们所结合的氧原子一起构成稠合的 6- 元含氧环 :



将被理解的是,

两次独立出现的 R° (或者 R^+ 或任意其他在本文中有类似定义的可变因素) 与每一变量所键合的原子一起可以构成多种其他环, 上述详细实例不打算限制性的。

[0080] 除非另有规定, 本文所描绘的结构也意味着包括该结构的所有异构 (例如对映异构、非对映异构和几何异构 (或构象异构)) 形式 ; 例如每一不对称中心的 R 与 S 构型, (Z) 与 (E) 双键异构体, 和 (Z) 与 (E) 构象异构体。因此, 这些化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构和几何异构 (或构象异构) 混合物都属于本发明的范围。除非有相反规定, 本发明化合物的所有互变异构形式都属于本发明的范围。另外, 除非有相反规定, 本文所描绘的结构也意味着包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上有所不同的化合物。例如, 除了氢被氘或氚代替或者碳被 ^{13}C - 或 ^{14}C - 富集的碳代替以外具有本发明结构的化合物都属于本发明的范围。这类化合物可用作例如生物学测定法中的分析工具或探针。

[0081] 3、示范性化合物的说明 ;

[0082] 在有些实施方式中, R' 独立地选自氢或者可选被取代的选自如下的基团 : C_1-C_8 脂族基团 ; 3-8- 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环, 具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子 ; 或者 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系, 具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子 ; 或者两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的

3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环,具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

[0083] 在有些实施方式中,每一 Q、X 和 W 独立地是一条键或者可选被取代的 C₁-C₆ 亚烷基链,其中 Q、W 或 X 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 -CO-、-CS-、-COCO-、-CONR' -、-CONR' NR' -、-CO₂-、-OCO-、-NR' CO₂-、-O-、-NR' CONR' -、-OCONR' -、-NR' NR' -、-NR' NR' CO-、-NR' CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR' -、-SO₂NR' -、NR' SO₂- 或 -NR' SO₂NR' - 代替。

[0084] 在有些实施方式中,每一 R^x、R^q 和 R^w 独立地是 R'、卤代基、NO₂、CN、CF₃ 或 OCF₃。

[0085] 在其他实施方式中,Q 独立地是一条键或者是可选被取代的 C₁-C₉ 亚烷基链,其中一个或两个不相邻的亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO₂、COO 或 CO 代替,R^q 是 R' 或卤素。在其他实施方式中,每次出现的 QR^q 独立地是 -C₁₋₃ 烷基、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-F、-Cl、-Br、或 -COOR'、-COR'、-O(CH₂)₂N(R)(R')、-O(CH₂)N(R)(R')、-CON(R)(R')、-(CH₂)₂OR'、-(CH₂)OR' 可选被取代的苯基、-N(R)(R')、-(CH₂)₂N(R)(R') 或 -(CH₂)N(R)(R')。

[0086] 在其他实施方式中,X 独立地是一条键或者是可选被取代的 C₁-C₆ 亚烷基链,其中一个或两个不相邻的亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO₂、COO 或 CO 代替,R^x 是 R' 或卤素。在其他实施方式中,每次出现的 XR^x 独立地是 -C₁₋₃ 烷基、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-F、-Cl、-Br、或 -COOR'、-COR'、-O(CH₂)₂N(R)(R')、-O(CH₂)N(R)(R')、-CON(R)(R')、-(CH₂)₂OR'、-(CH₂)OR'、可选被取代的苯基、-N(R)(R')、-(CH₂)₂N(R)(R') 或 -(CH₂)N(R)(R')。在其他实施方式中,XR^x 一起独立地是卤代基、OH、OMe、OEt、CH₂N(Me)₂、OCH₂CH₂OCH₃、CN、C(O)NH₂、Me、Et、NH₂、COOH、SO₂Me、N(Me)₂、NHC(O)CH₂N(Me)₂、吡啶基、N(Et)₂、OCF₃、SMe、C(O)-NH(4-甲基-噁唑-2-基)、C(O)NHCH₂CH₂OH、NHSO₂Me、N-吗啉基、N(Me)-哌嗪基或 OC(O)NHEt。

[0087] 在其他实施方式中,W 独立地是一条键或者是可选被取代的 C₁-C₆ 亚烷基链,其中一个或两个不相邻的亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO₂、COO 或 CO 代替,R^w 是 R' 或卤素。在其他实施方式中,每次出现的 WR^w 独立地是 -C₁₋₃ 烷基、-O(C₁₋₃ 烷基)、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-F、-Cl、-Br、或 -COOR'、-COR'、-O(CH₂)₂N(R)(R')、-O(CH₂)N(R)(R')、-CON(R)(R')、-(CH₂)₂OR'、-(CH₂)OR'、可选被取代的苯基、-N(R)(R')、-(CH₂)₂N(R)(R') 或 -(CH₂)N(R)(R')。

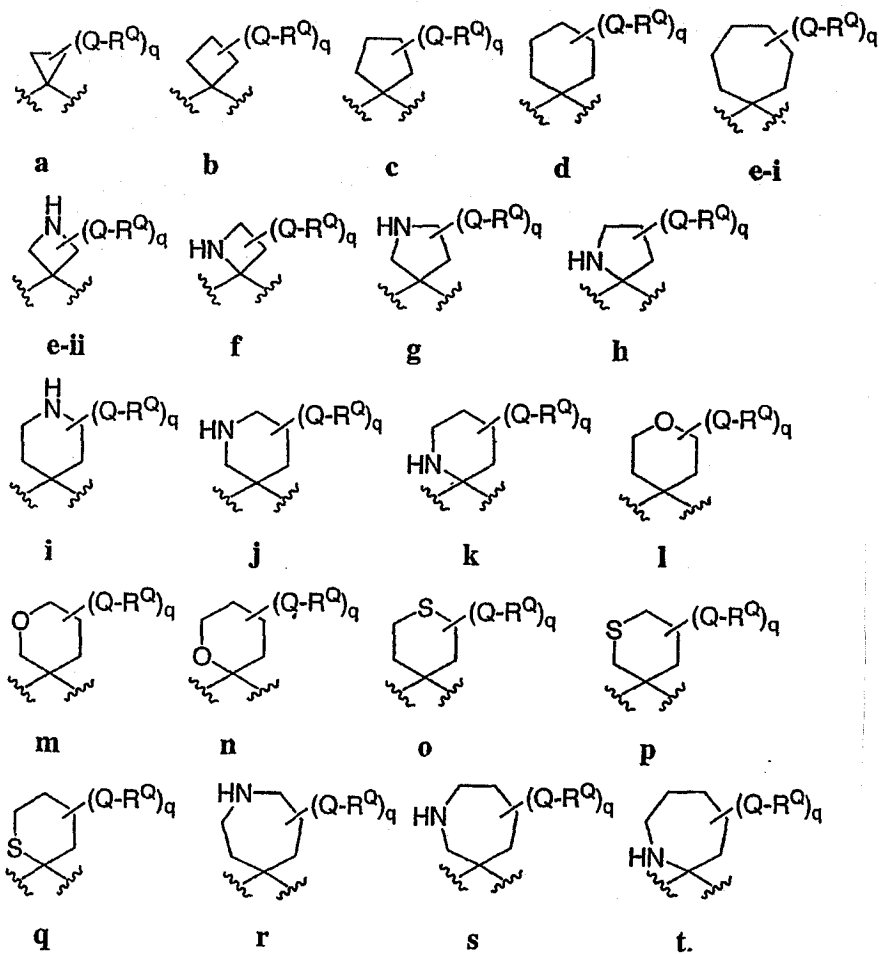
[0088] 在式 I 的一种实施方式中,R 是氢。在式 I 的另一种实施方式中,Rⁿ 是氢。

[0089] 在有些实施方式中,环 A 是 3-7 元环烷基环。

[0090] 在其他实施方式中,环 A 是 3-7 元环,含有 1 个选自 O、NR 或 S 的杂原子。或者,环 A 含有至多两个选自 O、S 或 NR 的杂原子。

[0091] 在一种实施方式中,环 A 选自:

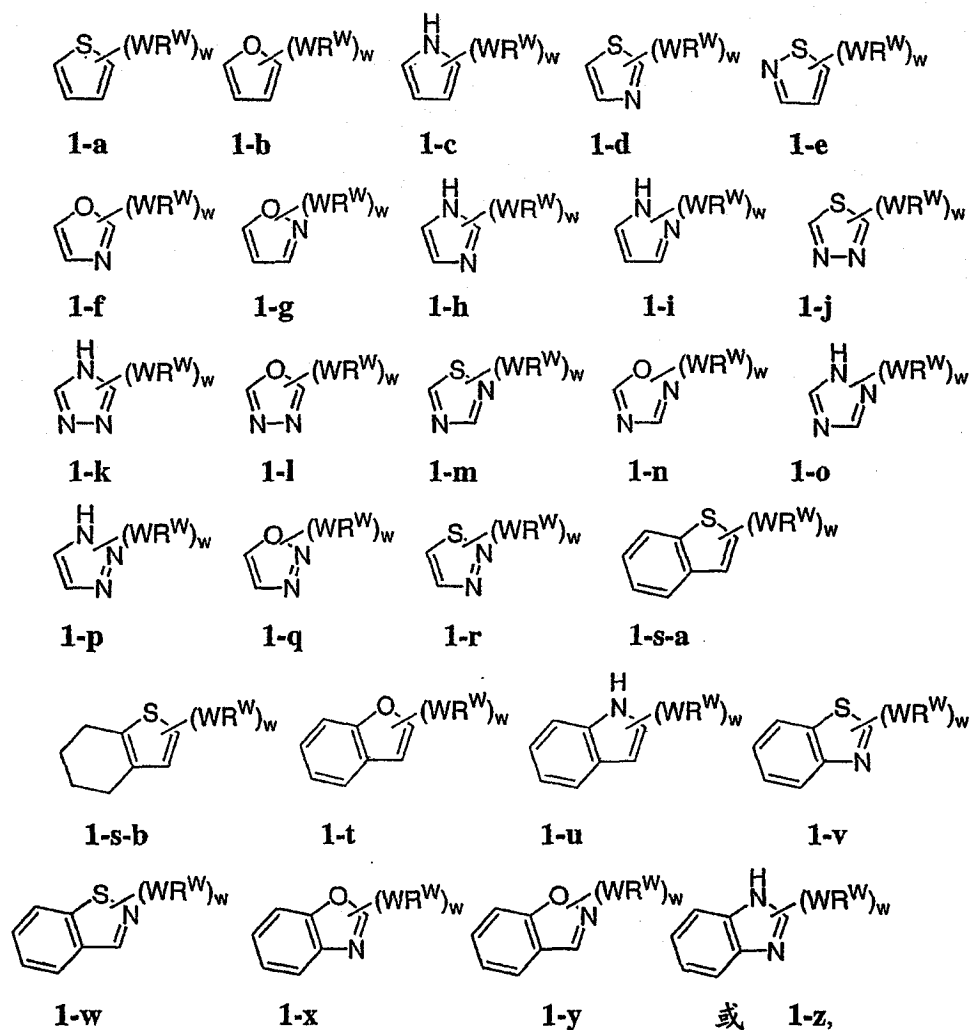
[0092]



[0093] 在有些实施方式中, Ht 是可选被取代的 5- 元杂芳族环, 含有 1-4 个选自 O、S、N 或 NH 的杂原子, 其中所述环可选地稠合于苯基环。

[0094] 在某些实施方式中, Ht 选自下列环之一:

[0095]



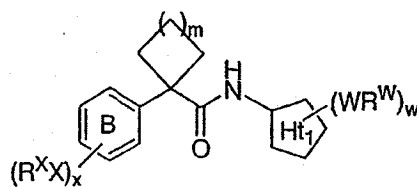
[0096] 其中每一环通过碳环原子连接于分子其余部分。

[0097] 在有些实施方式中,环 B 稠合于 5-6 元碳环或杂环的芳族或非芳族环。在某些实施方式中,环 B 稠合于五元杂环。

[0098] 在有些实施方式中,环 B 是可选被取代的苯基。

[0099] 按照一种实施方式,本发明提供式 IIA 化合物:

[0100]



IIA

[0101] 其中:

[0102] m 是 0-4;

[0103] Ht₁ 是 5- 元杂芳族环,含有 1-4 个选自 O、S、N 或 NH 的杂原子,其中所述环可选地稠合于苯基或 6- 元杂芳族环;

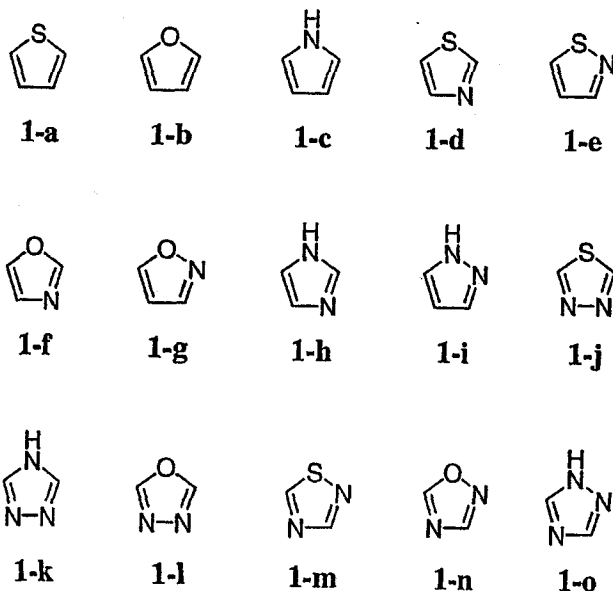
[0104] 环 B 可选地稠合于 5-6 元碳环或杂环的芳族或非芳族环;

[0105] X、R^x、x、W、R^w 和 w 是如上所定义的。

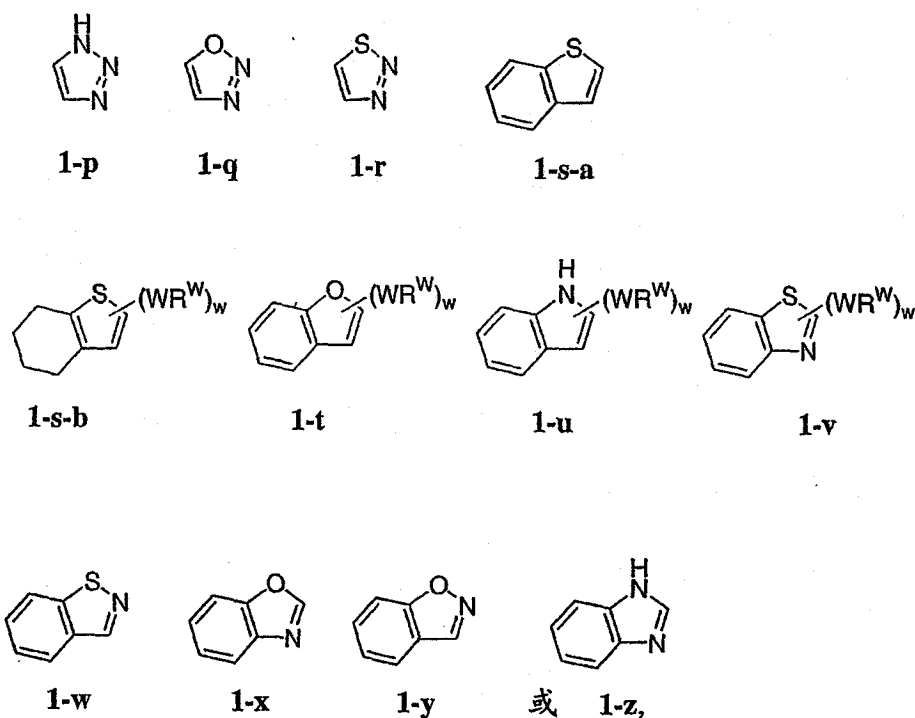
[0106] 在式 IIA 的有些实施方式中, m 是 0。在其他实施方式中, m 是 1。在其他实施方式中, m 是 2。或者, m 是 3。在某些其他实施方式中, m 是 4。

[0107] 在式 IIA 的某些实施方式中, Ht₁ 是可选被取代的环, 选自:

[0108]



[0109]



[0110] 其中每一环通过碳环原子连接于分子其余部分。

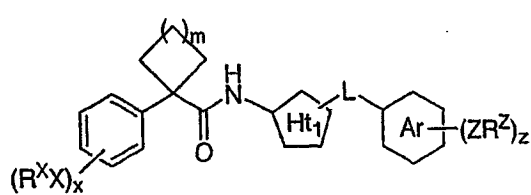
[0111] 优选的 Ht¹ 包括上述 1-a、1-d、1-f、1-h、1-i、1-j、1-l、1-s-b 或 1-v 环。

[0112] 在式 IIA 的某些实施方式中, 环 B 是苯基, 可选地被至多 x 次出现的 X-R^x 取代。在其他实施方式中, 环 B 与 5 元环稠合, 例如亚甲二氧基、咪唑基或三唑基。

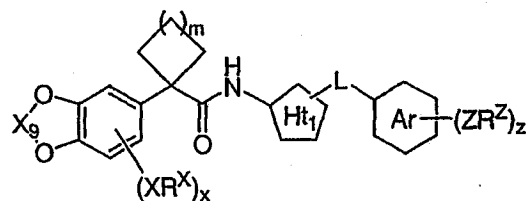
[0113] 在式 IIA 的某些实施方式中, x 是 0-3。优选地, x 是 0-2。

[0114] 按照另一种实施方式, 本发明提供式 IIIA 或 IIIB 化合物:

[0115]



IIIA



IIIB

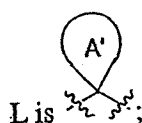
[0116] 其中：

[0117] m 是 0 至 4；

[0118] Ar 是苯基或 6- 元杂芳族环；

[0119] L 是一条键、O、S、SO、SO₂、C(O)、NR'、C₁₋₄ 脂族基团或 CHR^L；[0120] R^L 是 -OR'、-SR'、-SOR'、-SO₂R' 或 -N(R')₂；或者

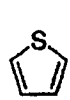
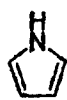
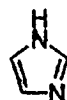
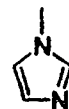
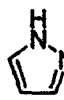
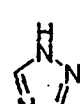
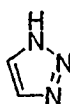
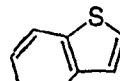
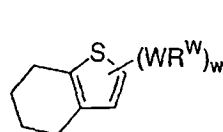
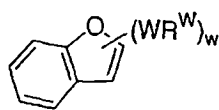
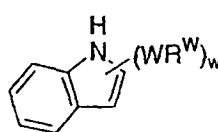
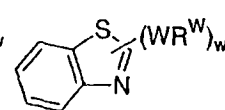
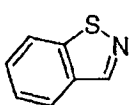
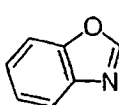
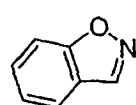
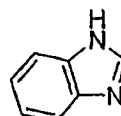
[0121] L 是

[0122] 其中环 A' 是 3-7 元单环，具有 0-3 个选自 O、S、N 或 NH 的杂原子，其中环 A' 可选地被 q 次出现的 -QR^q 取代；

[0123] R' 是如上所定义的；

[0124] X₉ 是 CH₂ 或 CF₂；[0125] Ht₁ 是 5- 元杂芳族环，含有 1-4 个选自 O、S、N 或 NH 的杂原子，其中所述环可选地稠合于苯基环。[0126] 在式 IIIA 或式 IIIB 的某些实施方式中，Ht¹ 是可选被取代的环，选自：

[0127]

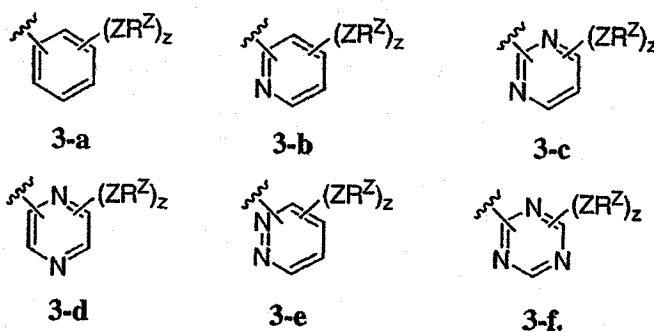
**1-a****1-b****1-c****1-d****1-e****1-f****1-g****1-h****1-h'****1-i****1-j****1-k****1-l****1-m****1-n****1-o****1-p****1-q****1-r****1-s-a****1-s-b****1-t****1-u****1-v****1-w****1-x****1-y****或 1-z,**

[0128] 其中每一环通过碳环原子连接于分子其余部分。

[0129] 式 IIIA 或式 IIIB 中优选的 Ht^1 包括上述 a、h'、d、f、i、j、l、s-b 和 v 环。

[0130] 在式 IIIA 或式 IIIB 的某些实施方式中, 环 Ar 选自:

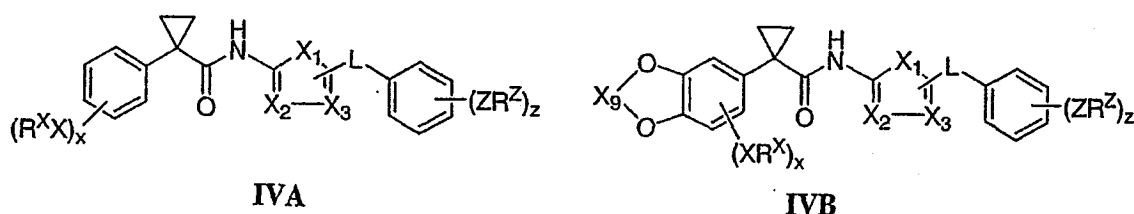
[0131]



[0132] 在式 IIIA 或式 IIIB 的某些实施方式中, m 是 0。在其他实施方式中, m 是 1。在其他实施方式中, m 是 2。或者, m 是 3。在某些其他实施方式中, m 是 4。

[0133] 按照另一种实施方式, 本发明提供式 IVA 或式 IVB 化合物:

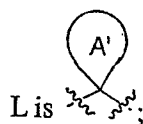
[0134]



[0135] 其中:

[0136] L 是一条键、O、S、SO、SO₂、C(O)、NR'、C₁₋₄ 脂族基团或 CHR^L; R^L 是 -OR'、-SR'、-SOR'、-SO₂R' 或 -N(R')₂; 或者

[0137]



[0138] L 是

[0139] 其中环 A' 是 3-7 元单环, 具有 0-3 个选自 O、S、N 或 NH 的杂原子, 其中环 A' 可选地被 q 次出现的 -QR^q 取代;

[0140] R' 是如上所定义的;

[0141] X₉ 是 CH₂ 或 CF₂;

[0142] X₁ 是 O、S 或 NR;

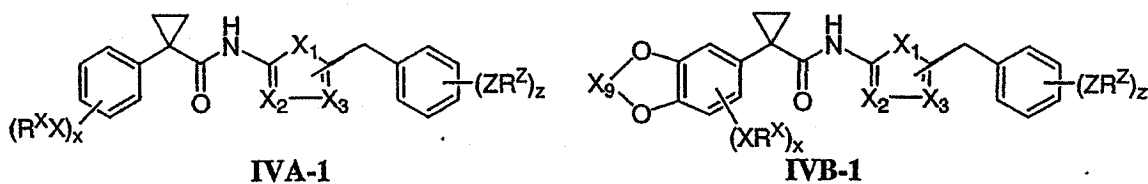
[0143] R 是氢或 C₁₋₄ 脂族基团; 而

[0144] 每一 X² 和 X³ 独立地选自 CH 或 N。

[0145] 在式 IVA 或式 IVB 的另一种实施方式中, L 是 C₁₋₄ 亚烷基, 其中至多两个碳原子可选地被 O、S 或 NR 代替。

[0146] 按照本发明的一种实施方式, L 是 -CH₂-, 从而提供式 IVA-1 或式 IVB-1 化合物:

[0147]



[0148] 按照式 IVA-1 或式 IVB-1 的一种实施方式, X_1 是 S, X_2 是 N, X_3 是 CH。

[0149] 按照式 IVA-1 或式 IVB-1 的另一种实施方式, X_1 是 S, X_2 和 X_3 都是 N。

[0150] 按照式 IVA-1 或式 IVB-1 的一种实施方式, X_1 是 S, X_2 是 CH, X_3 是 N。

[0151] 按照式 IVA-1 或式 IVB-1 的一种实施方式, X_1 是 O, X_2 是 N, X_3 是 CH。

[0152] 按照式 IVA-1 或式 IVB-1 的另一种实施方式, X_1 是 O, X_2 和 X_3 都是 N。

[0153] 按照式 IVA-1 或式 IVB-1 的一种实施方式, X_1 是 O, X_2 是 CH, X_3 是 N。

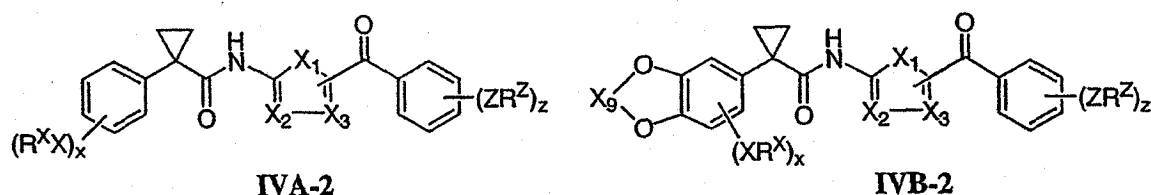
[0154] 按照式 IVA-1 或式 IVB-1 的一种实施方式, X_1 是 NR, X_2 是 N, X_3 是 CH。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_{1-4} 烷基。

[0155] 按照式 IVA-1 或式 IVB-1 的一种实施方式, X_1 是 NR, X_2 和 X_3 都是 N。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_{1-4} 烷基。

[0156] 按照式 IVA-1 或式 IVB-1 的一种实施方式, X_1 是 NR, X_2 是 CH, X_3 是 N。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_{1-4} 烷基。

[0157] 按照本发明的一种实施方式, L 是 $-C(O)$, 从而提供式 IVA-2 或式 IVB-2 化合物:

[0158]



[0159] 按照式 IVA-2 或式 IVB-2 的一种实施方式, X_1 是 S, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。

[0160] 按照式 IVA-2 或式 IVB-2 的另一种实施方式, X_1 是 S, X_2 和 X_3 都是 N。

[0161] 按照式 IVA-2 或式 IVB-2 的一种实施方式, X_1 是 S, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。

[0162] 按照式 IVA-2 或式 IVB-2 的一种实施方式, X_1 是 O, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。

[0163] 按照式 IVA-2 或式 IVB-2 的另一种实施方式, X_1 是 O, X_2 和 X_3 都是 N。

[0164] 按照式 IVA-2 或式 IVB-2 的一种实施方式, X_1 是 O, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。

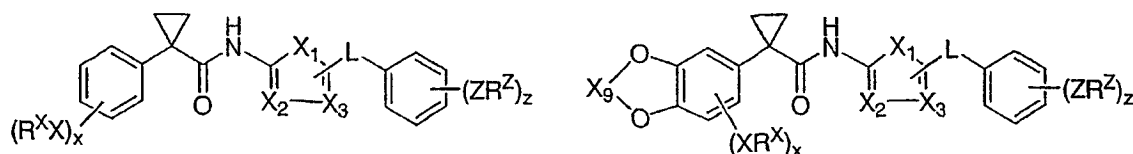
[0165] 按照式 IVA-2 或式 IVB-2 的一种实施方式, X_1 是 NR, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_{1-4} 烷基。

[0166] 按照式 IVA-2 或式 IVB-2 的一种实施方式, X_1 是 NR, X_2 和 X_3 都是 N。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_{1-4} 烷基。

[0167] 按照式 IVA-2 或式 IVB-2 的一种实施方式, X_1 是 NR, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_{1-4} 烷基。

[0168] 按照本发明的一种实施方式, L 是 S、SO 或 SO_2 , 从而提供式 IVA-3 或式 IVB-3 化合物:

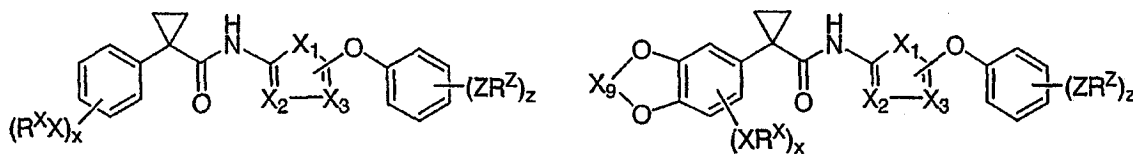
[0169]



IVA-3

IVB-3,

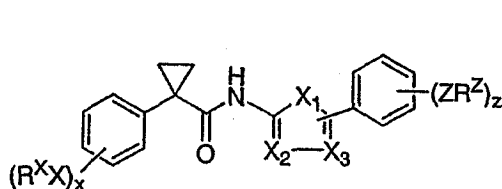
- [0170] 按照式 IVA-3 或式 IVB-3 的一种实施方式, X_1 是 S, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
- [0171] 按照式 IVA-3 或式 IVB-3 的另一种实施方式, X_1 是 S, X_2 和 X_3 都是 N。
- [0172] 按照式 IVA-3 或式 IVB-3 的一种实施方式, X_1 是 S, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
- [0173] 按照式 IVA-3 或式 IVB-3 的一种实施方式, X_1 是 O, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
- [0174] 按照式 IVA-3 或式 IVB-3 的另一种实施方式, X_1 是 O, X_2 和 X_3 都是 N。
- [0175] 按照式 IVA-3 或式 IVB-3 的一种实施方式, X_1 是 O, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
- [0176] 按照式 IVA-3 或式 IVB-3 的一种实施方式, X_1 是 NR, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_{1-4} 烷基。
- [0177] 按照式 IVA-3 或式 IVB-3 的一种实施方式, X_1 是 NR, X_2 和 X_3 都是 N。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_{1-4} 烷基。
- [0178] 按照式 IVA-3 或式 IVB-3 的一种实施方式, X_1 是 NR, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_{1-4} 烷基。
- [0179] 按照本发明的一种实施方式, L 是 O, 从而提供式 IVA-4 或式 IVB-4 化合物:
- [0180]



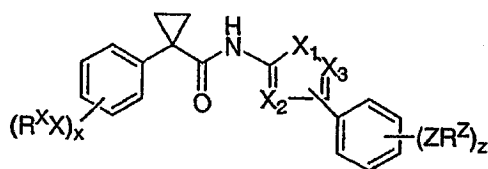
IVA-4

IVB-4

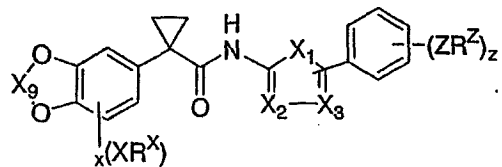
- [0181] 按照式 IVA-4 或式 IVB-4 的一种实施方式, X_1 是 S, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
- [0182] 按照式 IVA-4 或式 IVB-4 的另一种实施方式, X_1 是 S, X_2 和 X_3 都是 N。
- [0183] 按照式 IVA-4 或式 IVB-4 的一种实施方式, X_1 是 S, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
- [0184] 按照式 IVA-4 或式 IVB-4 的一种实施方式, X_1 是 O, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
- [0185] 按照式 IVA-4 或式 IVB-4 的另一种实施方式, X_1 是 O, X_2 和 X_3 都是 N。
- [0186] 按照式 IVA-4 或式 IVB-4 的一种实施方式, X_1 是 O, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
- [0187] 按照式 IVA-4 或式 IVB-4 的一种实施方式, X_1 是 NR, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_{1-4} 烷基。
- [0188] 按照式 IVA-4 或式 IVB-4 的一种实施方式, X_1 是 NR, X_2 和 X_3 都是 N。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_{1-4} 烷基。
- [0189] 按照式 IVA-4 或式 IVB-4 的一种实施方式, X_1 是 NR, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_{1-4} 烷基。
- [0190] 按照本发明的一种实施方式, L 是一条键, 从而提供式 IVA-5、式 IVB-5、式 IVA-6 或 IVB-6 化合物:
- [0191]



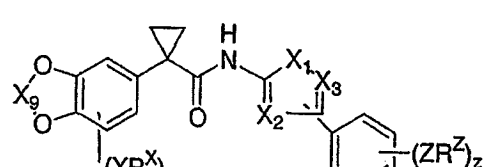
IVA-5



IVA-6

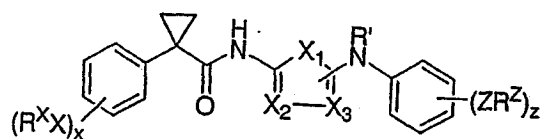


IVB-5

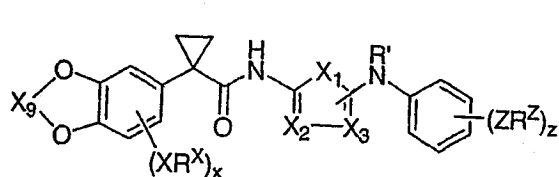


IVB-6

- [0192] 按照式 IVA-5 或式 IVB-5 的一种实施方式, X_1 是 S, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
- [0193] 按照式 IVA-5 或式 IVB-5 的另一种实施方式, X_1 是 S, X_2 和 X_3 都是 N。
- [0194] 按照式 IVA-5 或式 IVB-5 的一种实施方式, X_1 是 S, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
- [0195] 按照式 IVA-5 或式 IVB-5 的一种实施方式, X_1 是 O, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
- [0196] 按照式 IVA-5 或式 IVB-5 的另一种实施方式, X_1 是 O, X_2 和 X_3 都是 N。
- [0197] 按照式 IVA-5 或式 IVB-5 的一种实施方式, X_1 是 O, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
- [0198] 按照式 IVA-5 或式 IVB-5 的一种实施方式, X_1 是 NR, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_{1-4} 烷基。
- [0199] 按照式 IVA-5 或式 IVB-5 的一种实施方式, X_1 是 NR, X_2 和 X_3 都是 N。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_{1-4} 烷基。
- [0200] 按照式 IVA-5 或式 IVB-5 的一种实施方式, X_1 是 NR, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_{1-4} 烷基。
- [0201] 按照式 IVA-6 或式 IVB-6 的一种实施方式, X_1 是 S, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
- [0202] 按照式 IVA-6 或式 IVB-6 的一种实施方式, X_1 是 O, X_2 是 N, 且 X_3 是 CH。
- [0203] 按照式 IVA-6 或式 IVB-6 的一种实施方式, X_1 是 O, X_2 是 CH, 且 X_3 是 N。
- [0204] 按照本发明的一种实施方式, L 是 $-NR'$, 从而提供式 IVA-7 或式 IVB-7 化合物:
- [0205]



IVA-7



IVB-7;

- [0206] 其中:
- [0207] R' 是氢或 R^D ;
- [0208] R^D 是可选被下列基团取代的 C_1-C_6 脂族基团: $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $-S(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、卤代基、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $NHC(O)$ (C_{1-4} 脂族基团) 或含有至多 4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 3-7 元杂环, 其中所述环可选地被至多 2 个选自氧代基或 $(C_{1-4}$ 脂族基团) $_p$ -Y 的取代基取代;

[0209] p 是 0 或 1；

[0210] Y 是卤代基、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OR、SR、NH₂、NHR、N(R)₂、COOH 或 COOR；

[0211] R 是氢或 C₁₋₄ 脂族基团。

[0212] 按照式 IVA-7 或式 IVB-7 的一种实施方式, X₁ 是 S, X₂ 是 N, 且 X₃ 是 CH。

[0213] 按照式 IVA-7 或式 IVB-7 的另一种实施方式, X₁ 是 S, X₂ 和 X₃ 都是 N。

[0214] 按照式 IVA-7 或式 IVB-7 的一种实施方式, X₁ 是 S, X₂ 是 CH, 且 X₃ 是 N。

[0215] 按照式 IVA-7 或式 IVB-7 的一种实施方式, X₁ 是 O, X₂ 是 N, 且 X₃ 是 CH。

[0216] 按照式 IVA-7 或式 IVB-7 的另一种实施方式, X₁ 是 O, X₂ 和 X₃ 都是 N。

[0217] 按照式 IVA-7 或式 IVB-7 的一种实施方式, X₁ 是 O, X₂ 是 CH, 且 X₃ 是 N。

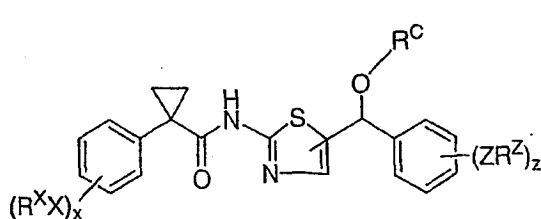
[0218] 按照式 IVA-7 或式 IVB-7 的一种实施方式, X₁ 是 NR, X₂ 是 N, 且 X₃ 是 CH。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C₁₋₄ 烷基。

[0219] 按照式 IVA-7 或式 IVB-7 的一种实施方式, X₁ 是 NR, X₂ 和 X₃ 都是 N。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C₁₋₄ 烷基。

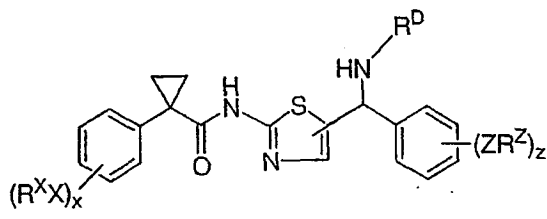
[0220] 按照式 IVA-7 或式 IVB-7 的一种实施方式, X₁ 是 NR, X₂ 是 CH, 且 X₃ 是 N。在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C₁₋₄ 烷基。

[0221] 按照另一种实施方式, 本发明提供式 VA-1、式 VA-2、式 VA-3 或式 VA-4 化合物：

[0222]

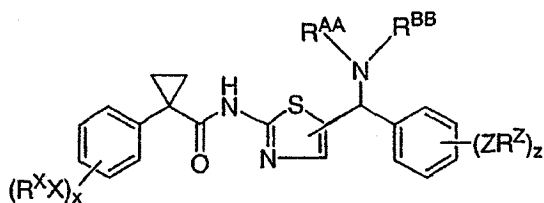


VA-1

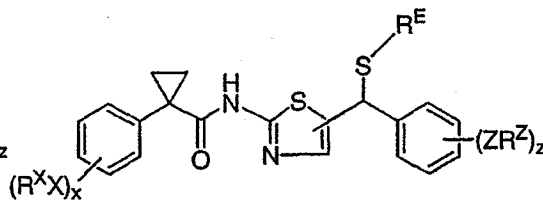


VA-2

[0223]



VA-3



VA-4

[0224] 其中：

[0225] 每一 R^{AA}、R^{BB}、R^C、R^D 和 R^E 独立地是氢或者可选被下列基团取代的 C₁-C₆ 脂族基团：-OH、-O(C₁₋₄ 脂族基团)、-S(C₁₋₄ 脂族基团)、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、卤代基、NH₂、NHR、N(R)₂、C(O)OH、C(O)O(C₁₋₄ 脂族基团)、NHC(O)(C₁₋₄ 脂族基团) 或含有至多 4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 3-7 元杂环, 其中所述环可选地被至多 2 个选自氧代基或 (C₁₋₄ 脂族基团)_p-Y 的取代基取代；

[0226] p 是 0 或 1；

[0227] Y 是卤代基、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OR、SR、NH₂、NHR、N(R)₂、COOH 或 COOR；而

[0228] R 是氢或 C₁₋₄ 脂族基团；

[0229] R^{AA} 和 R^{BB} 与氮原子一起是含有至多 4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 3-7 元杂环，其中所述环可选地被至多 2 个选自氧代基或 (C₁₋₄ 脂族基团)_p-Y 的取代基取代；

[0230] p 是 0 或 1；

[0231] Y 是卤代基、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OR、SR、NH₂、NHR、N(R)₂、COOH 或 COOR；

[0232] R 是氢或 C₁₋₄ 脂族基团。

[0233] 在某些实施方式中，R^C 是可选被下列基团取代的 C₁₋₄ 亚烷基：-OH、-O(C₁₋₄ 烷基)、NH(C₁₋₄ 烷基) 或 N(C₁₋₄ 烷基)₂。在其他实施方式中，R^C 是 C₁₋₄ 亚烷基，可选地被含有至多 2 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-6 元杂环取代，其中所述环可选地被至多 2 个选自氧代基、(C₁₋₄ 脂族基团)、(C₁₋₄ 脂族基团)-Y 的取代基取代，其中 Y 是卤代基、-OH 或 -O(C₁₋₄ 烷基)。

[0234] 本发明中 R^C 的优选实施方式包括氢、甲氧基、乙氧基、-(CH₂)₂-(4-羟基-1-哌啶基)、-(CH₂)₃-(4-羟基-1-哌啶基)、-(CH₂)₄-(4-羟基-1-哌啶基)、乙基甲氨基乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、4-羟基丁基、2-甲氧基乙基、异丙基、(2-甲氧基甲基-1-吡咯烷基)乙基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢呋喃-3-基甲基、(吡咯烷-2-酮-5-基)甲基、(吡咯烷-1-基)乙基、二甲氨基乙基、1-哌啶基乙基、烯丙基、正丙基、二异丙基氨基乙基和 (N-吗啉代基)乙基。

[0235] 在式 VA-1 的一种实施方式中：

[0236] a. z 是 0-2，且 ZR^Z 一起选自卤代基、OMe、OEt、CN、C(O)NH₂、Me、Et、NH₂、COOH、SO₂Me、N(Me)₂ 或 N(Et)₂；

[0237] b. x 是 0-2，且 XR^X 一起选自卤代基、OMe、OEt、CN、C(O)NH₂、Me、Et、NH₂、COOH、SO₂Me、N(Me)₂、N(Et)₂、OCF₃ 或 SMe；而

[0238] c. R^C 是氢、-(CH₂)₂-(4-羟基-1-哌啶基)、-(CH₂)₃-(4-羟基-1-哌啶基)、-(CH₂)₄-(4-羟基-1-哌啶基)、(乙基甲氨基)乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、4-羟基丁基、2-甲氧基乙基、异丙基、(2-甲氧基甲基-1-吡咯烷基)乙基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢呋喃-3-基甲基、(吡咯烷-2-酮-5-基)甲基、(吡咯烷-1-基)乙基、二甲氨基乙基、1-哌啶基乙基、烯丙基、正丙基、二异丙基氨基乙基或 (N-吗啉代基)乙基。

[0239] 在某些实施方式中，R^D 是可选被下列基团取代的 C₁₋₄ 亚烷基：-OH、-O(C₁₋₄ 烷基)、NH(C₁₋₄ 烷基) 或 N(C₁₋₄ 烷基)₂。在其他实施方式中，R^D 是 C₁₋₄ 亚烷基，可选地被含有至多 2 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-6 元杂环取代，其中所述环可选地被至多 2 个选自氧代基、(C₁₋₄ 脂族基团)、(C₁₋₄ 脂族基团)-Y 的取代基取代，其中 Y 是卤代基、-OH 或 -O(C₁₋₄ 烷基)。

[0240] R^D 的优选实施方式包括 (N-吗啉代基)乙基、(N-吗啉代基)丙基、二甲氨基乙基或 (N-哌啶基)乙基。

[0241] 在式 VA-2 的一种实施方式中：

[0242] a. z 是 0-2，且 ZR^Z 一起选自卤代基、OMe、OEt、CN、C(O)NH₂、Me、Et、NH₂、COOH、SO₂Me、N(Me)₂ 或 N(Et)₂；

[0243] b. x 是 0-2，且 XR^X 一起选自卤代基、OMe、OEt、CN、C(O)NH₂、Me、Et、NH₂、COOH、SO₂Me、N(Me)₂、N(Et)₂、OCF₃ 或 SMe；而

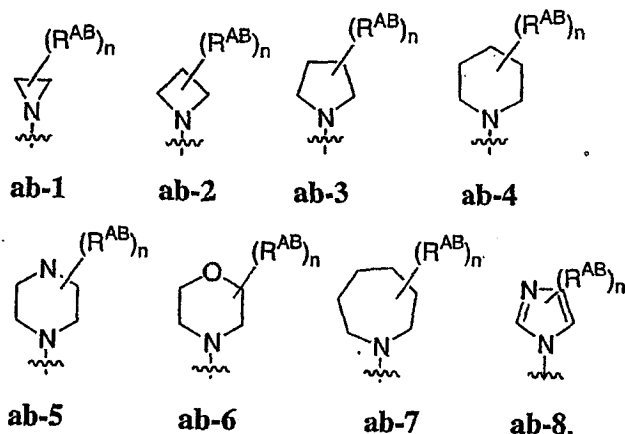
[0244] c. R^D 是 (N-吗啉代基)乙基、(N-吗啉代基)丙基、二甲氨基乙基或 (N-哌啶基)乙基。

[0245] 在式 VA-3 的某些实施方式中, 每一 R^{AA} 和 R^{BB} 独立地是 C_{1-4} 亚烷基, 可选地被至多两个选自 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 或 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 的取代基取代。在其他实施方式中, R^{AA} 和 R^{BB} 是 C_{1-4} 亚烷基, 可选地被含有至多 2 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-6 元杂环取代, 其中所述环可选地被至多 2 个选自氧代基、 $(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 、 $(C_{1-4} \text{ 脂族基团})-Y$ 的取代基取代, 其中 Y 是卤代基、 $-OH$ 或 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 。

[0246] 优选的 R^{AA} 和 R^{BB} 包括 Me、Et、丙基、丁基、烯丙基、羟乙基、二羟基丙基或二异丙氨基乙基。

[0247] 在某些实施方式中, R^{AA} 和 R^{BB} 与氮原子一起选自:

[0248]

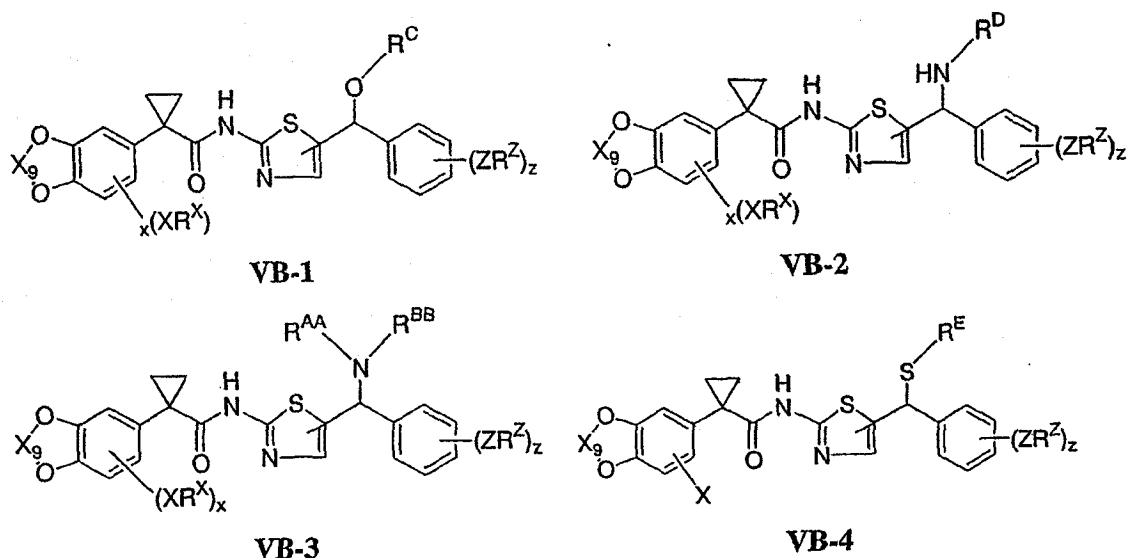


[0249] 优选的 R^{AB} 包括甲氧基甲基、甲氧基乙基、烯丙基、甲基、 $-OH$ 、羟甲基、羟乙基、亚乙二氧基、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 或 $C(O)CH_3$ 。

[0250] 按照式 VA-4 的一种实施方式, R^E 独立地是氢或者可选被下列基团取代的 C_1-C_6 脂族基团: $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 、 $-S(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、卤代基、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 或 $NHC(O)(C_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 。 R^E 的优选实施方式包括 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_4OH$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NMe_2$ 、 $-(CH_2)_2NEt_2$ 、 $-(CH_2)_2NHC(O)Me$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2COOMe$ 、 $-(CH_2)CH(NH_2)COOH$ 或 $-(CH_2)_2CH(NH_2)COOH$ 。

[0251] 按照另一种实施方式, 本发明提供式 VB-1、式 VB-2、式 VB-3 或式 VB-4 化合物:

[0252]



[0253] 其中：

[0254] 每一 R^{AA} 、 R^{BB} 、 R^C 、 R^D 和 R^E 独立地是氢或者可选被下列基团取代的 C_1 - C_6 脂族基团： $-O$ (C_{1-4} 脂族基团)、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、卤代基、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 或含有至多 4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 3-7 元杂环，其中所述环可选地被至多 2 个选自氧代基或 (C_{1-4} 脂族基团) $_p$ -Y 的取代基取代；

[0255] p 是 0 或 1；

[0256] Y 是卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、OR、SR、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、COOH 或 COOR；而

[0257] R 是氢或 C_{1-4} 脂族基团；

[0258] R^{AA} 和 R^{BB} 与氮原子一起是含有至多 4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 3-7 元杂环，其中所述环可选地被至多 2 个选自氧代基或 (C_{1-4} 脂族基团) $_p$ -Y 的取代基取代；

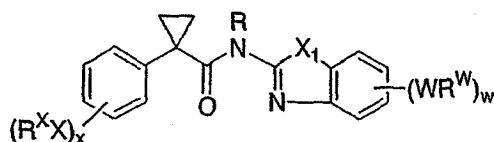
[0259] p 是 0 或 1；

[0260] Y 是卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、OR、SR、 NH_2 、 NHR 、 $N(R)_2$ 、COOH 或 COOR；

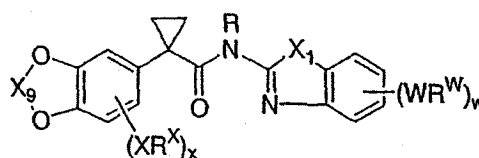
[0261] R 是氢或 C_{1-4} 脂族基团。

[0262] 按照另一种实施方式，本发明提供式 VIA 或式 VIB 化合物：

[0263]



VIA



VIB

[0264] 其中：

[0265] X_1 是 O、S 或 NR；

[0266] R 是氢或 C_{1-4} 烷基；而

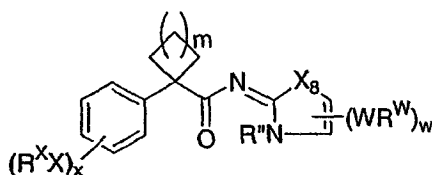
[0267] X_9 是 CH_2 或 CF_2 。

[0268] 按照式 VIA 的一种实施方式， X_1 是 S。或者， X_1 是 O。或者， X_1 是 NR。在一种实施方式中，R 是氢。或者，R 是 C_{1-4} 烷基。

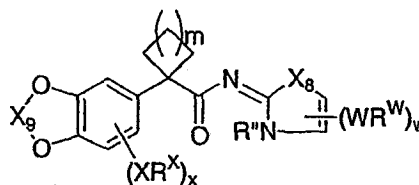
[0269] 按照式 VIB 的一种实施方式， X_1 是 S。或者， X_1 是 O。或者， X_1 是 NR。在一种实施方式中，R 是氢。或者，R 是 C_{1-4} 烷基。

[0270] 按照另一种实施方式，本发明提供式 VIIA 或式 VIIB 化合物：

[0271]



VIIA



VIIB

[0272] 其中：

[0273] m 是 0-4；

[0274] X_8 是 O 或 S；

[0275] X_9 是 CH_2 或 CF_2 ；而

[0276] R'' 是可选被下列基团取代的 C₁₋₄ 烷基 :NH(C₁₋₄ 烷基)、N(C₁₋₄ 烷基)₂ 或 C(O)O-(C₁₋₄ 烷基)。

[0277] 在式 VIIA 或式 VIIB 的某些实施方式中, m 是 0。或者, m 是 2 或 3。

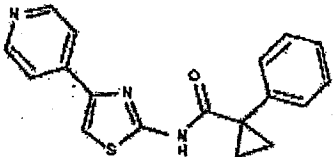
[0278] 在式 VIIA 或式 VIIB 的某些实施方式中, R'' 是甲基、CH₂-C(O)OMe 或 CH₂CH₂-N(Et)₂。

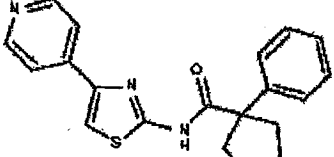
[0279] 在式 VIIA 或式 VIIB 的某些实施方式中, X₈ 是 S。或者 X₈ 是 O。

[0280] 示范性本发明化合物列举在下表 1 中。

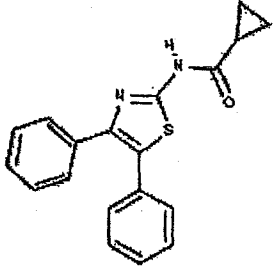
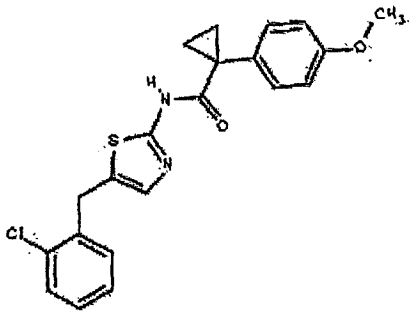
[0281] 表 1

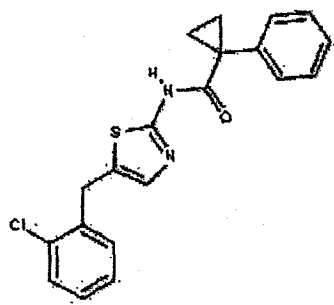
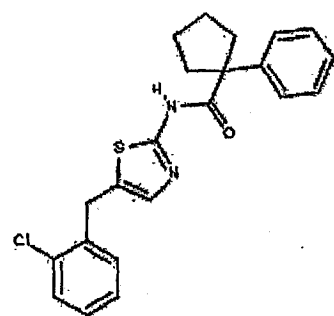
[0282]

化合物 #	化合物
1	

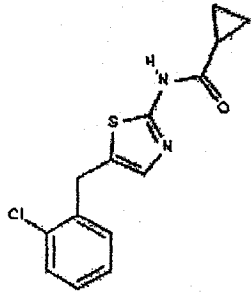
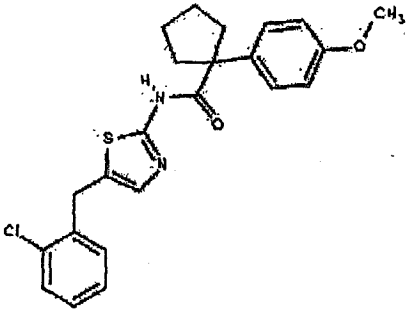
化合物 #	化合物
2	

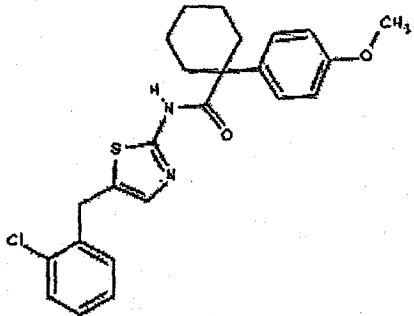
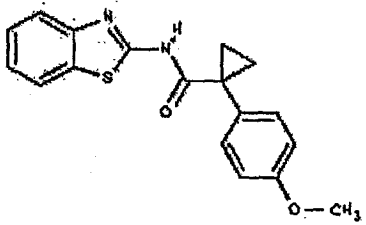
[0283]

化合物 #	化合物
3	
4	

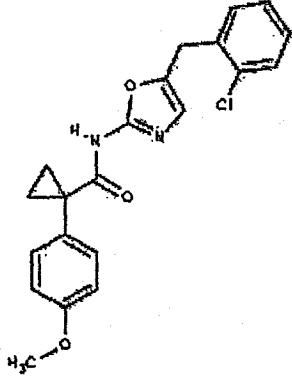
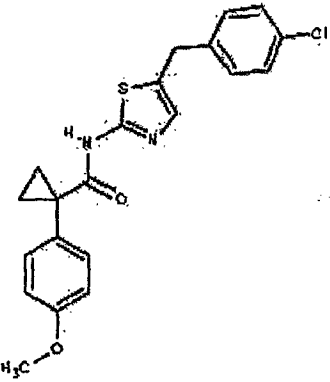
化合物 #	化合物
5	
6	

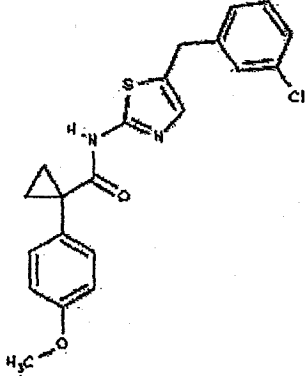
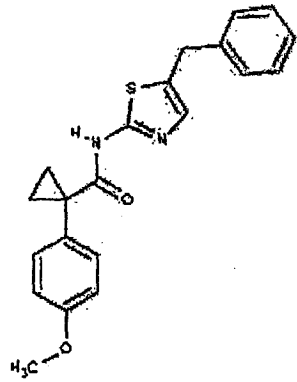
[0284]

化合物 #	化合物
7	
8	

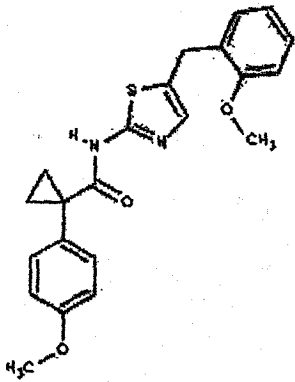
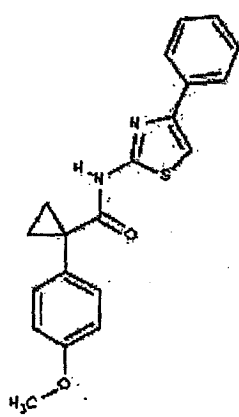
化合物 #	化合物
9	
10	

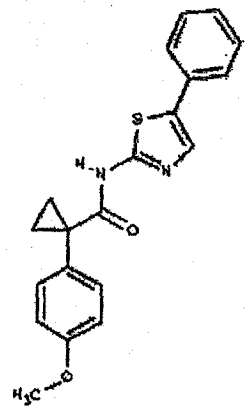
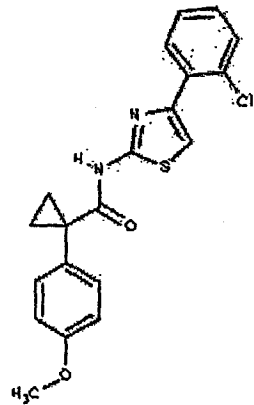
[0285]

化合物 #	化合物
11	
12	

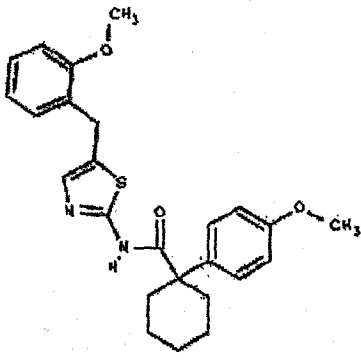
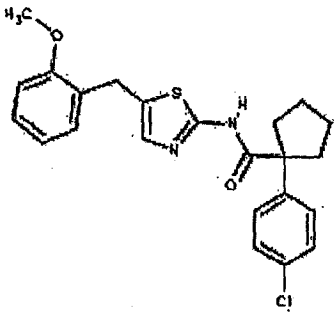
化合物 #	化合物
13	
14	

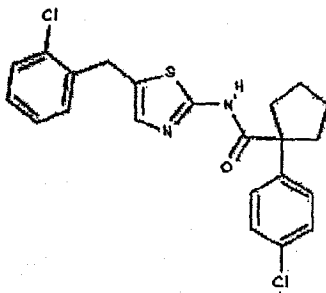
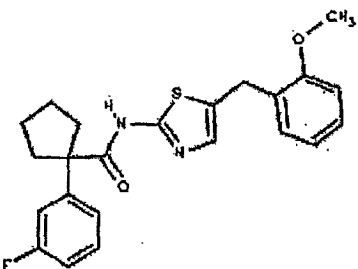
[0286]

化合物 号	化合物
15	
16	

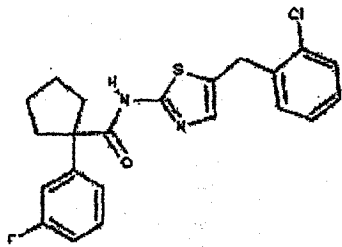
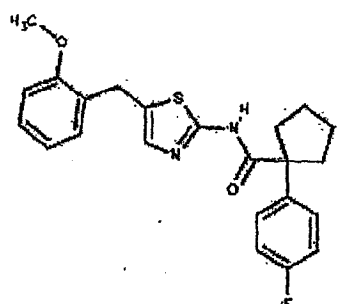
化合物 号	化合物
17	
18	

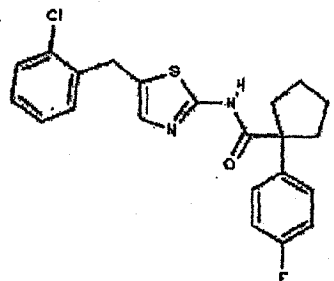
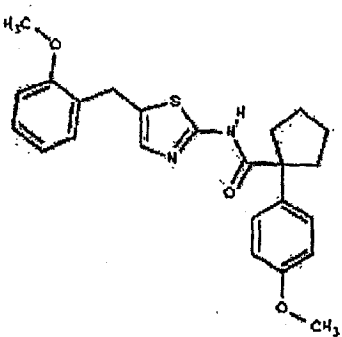
[0287]

化合物 #	化合物
19	
20	

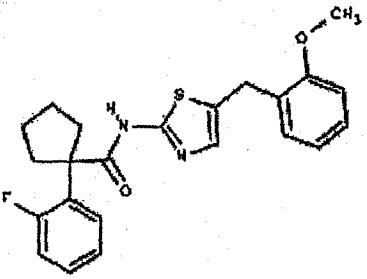
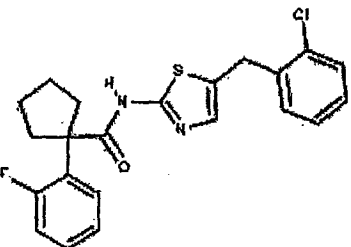
化合物 #	化合物
21	
22	

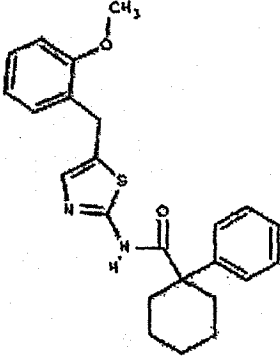
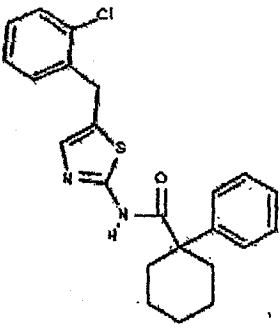
[0288]

化合物 #	化合物
23	 <chem>Clc1ccc(cc1)Cc2nc(s2)NC(=O)C3(CCCC3)c4ccc(F)cc4</chem>
24	 <chem>COc1cccc(c1)Cc2nc(s2)NC(=O)C3(CCCC3)c4ccc(F)cc4</chem>

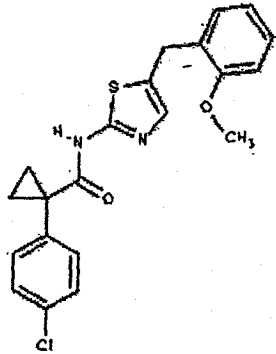
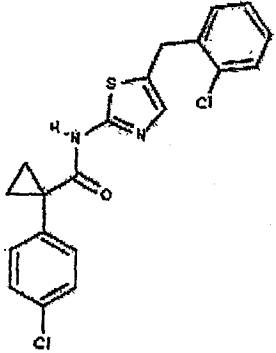
化合物 #	化合物
25	 <chem>Clc1cccc(c1)Cc2nc(s2)NC(=O)C3(CCCC3)c4ccc(F)cc4</chem>
26	 <chem>COc1ccc(cc1)Cc2nc(s2)NC(=O)C3(CCCC3)c4ccc(OC)cc4</chem>

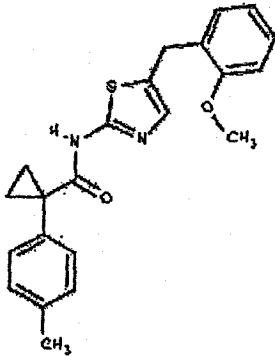
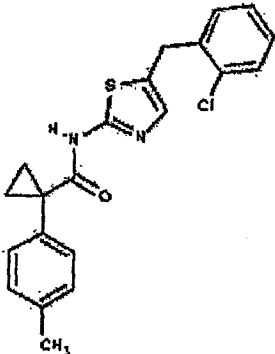
[0289]

化合物 #	化合物
27	
28	

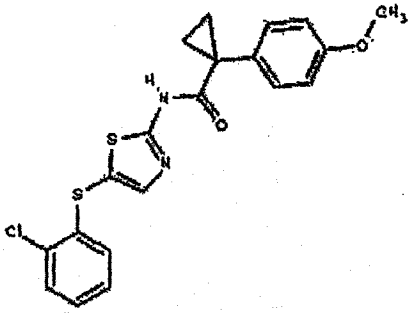
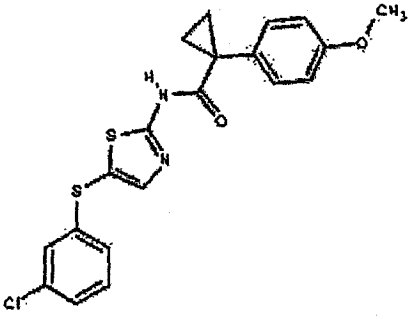
化合物 #	化合物
29	
30	

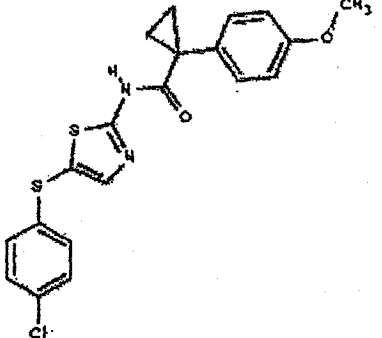
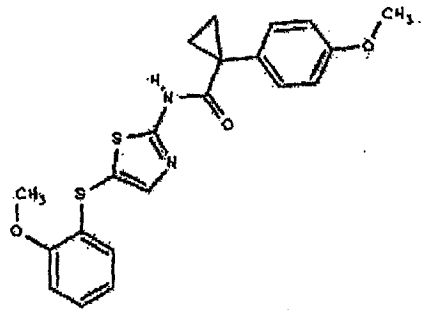
[0290]

化合物 #	化合物
31	
32	

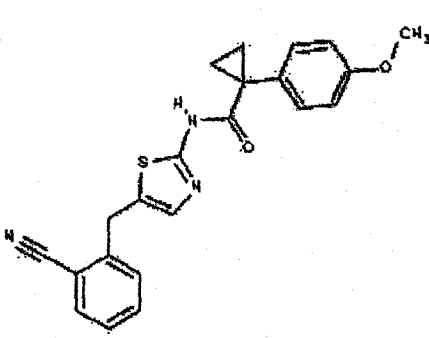
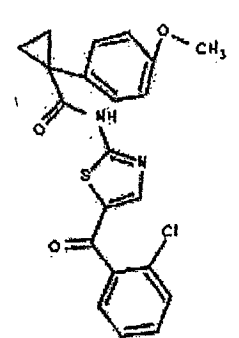
化合物 #	化合物
33	
34	

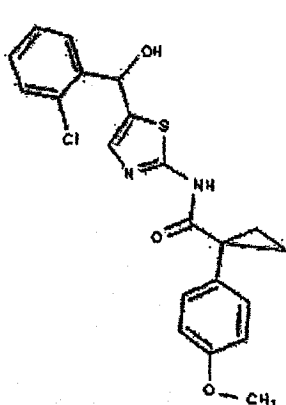
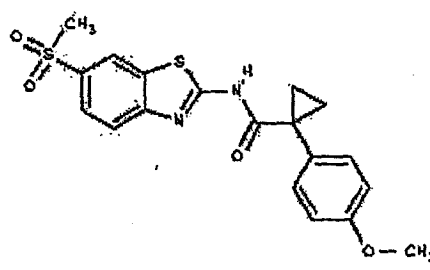
[0291]

化合物 #	化合物
35	
36	

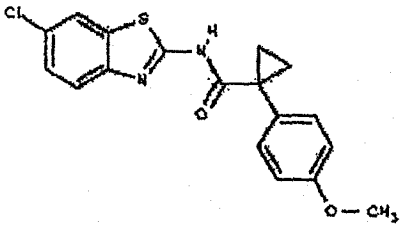
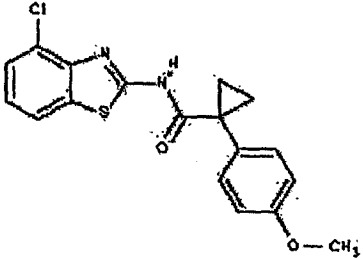
化合物 #	化合物
37	
38	

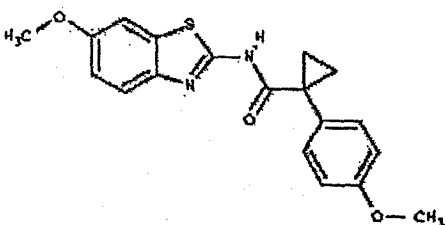
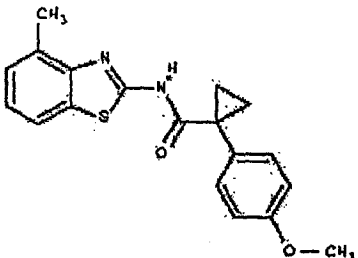
[0292]

化合物 #	化合物
42	
43	

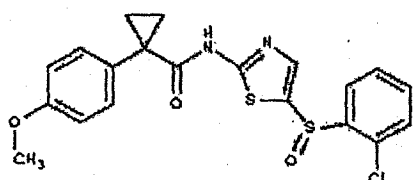
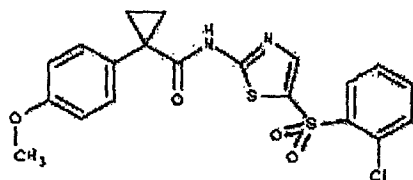
化合物 #	化合物
44	
45	

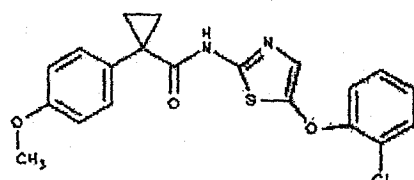
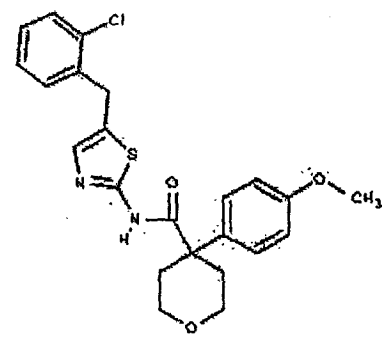
[0293]

化合物 #	化合物
46	
47	

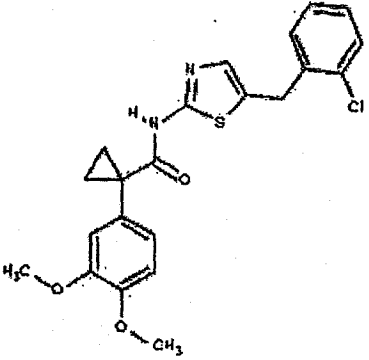
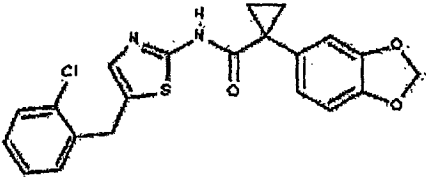
化合物 #	化合物
48	
49	

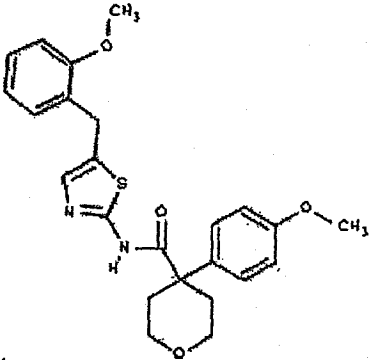
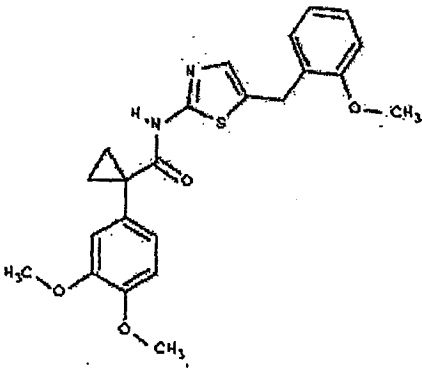
[0294]

化合物 #	化合物
50	
51	

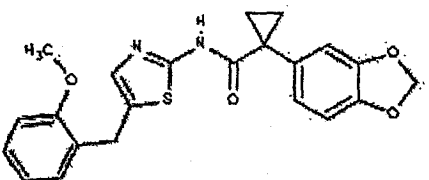
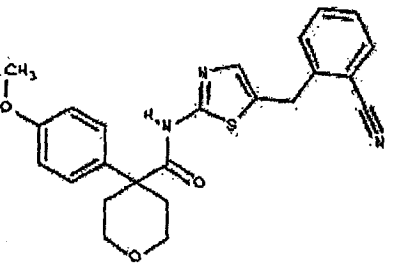
化合物 #	化合物
52	
53	

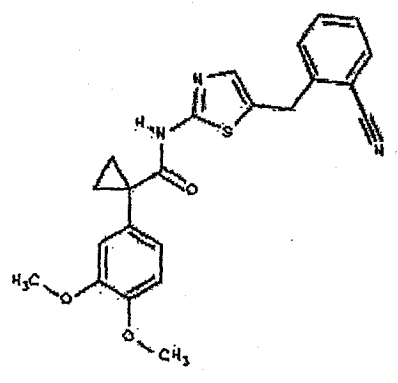
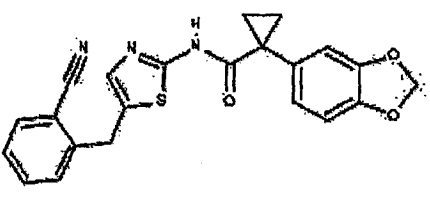
[0295]

化合物 #	化合物
54	
55	

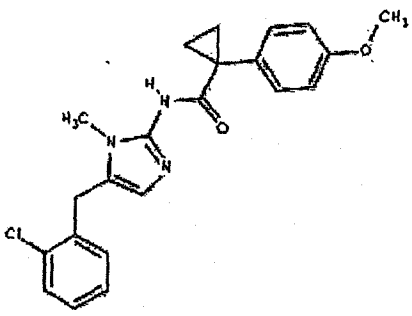
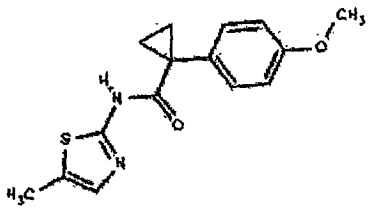
化合物 #	化合物
56	
57	

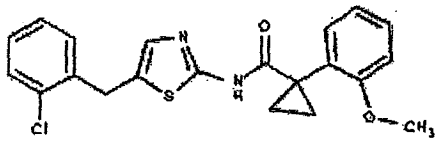
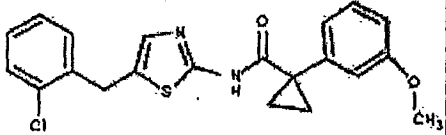
[0296]

化合物 #	化合物
58	
59	

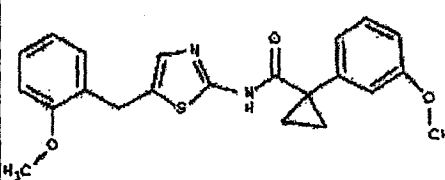
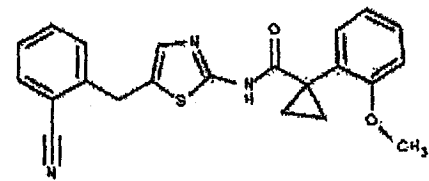
化合物 #	化合物
60	
61	

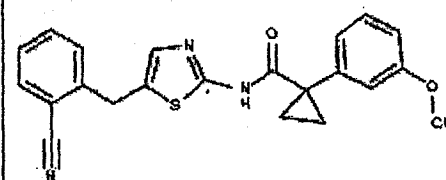
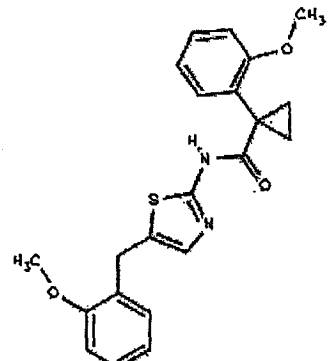
[0297]

化合物 #	化合物
62	
63	

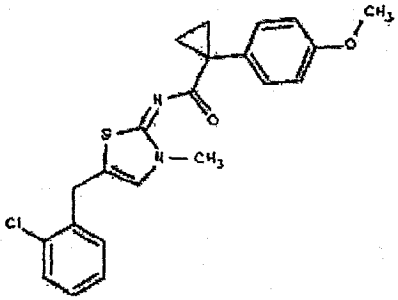
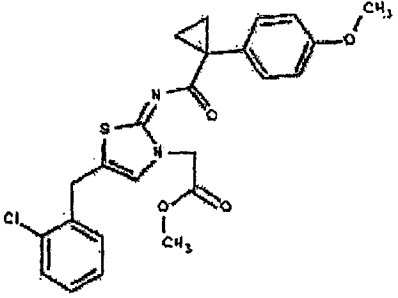
化合物 #	化合物
64	
65	

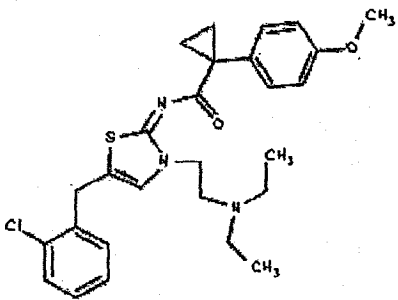
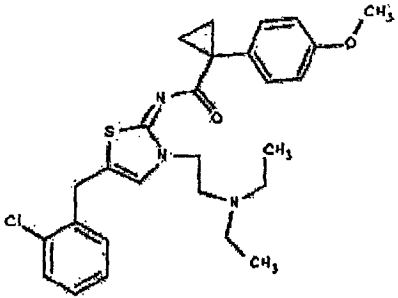
[0298]

化合物 #	化合物
66	
67	

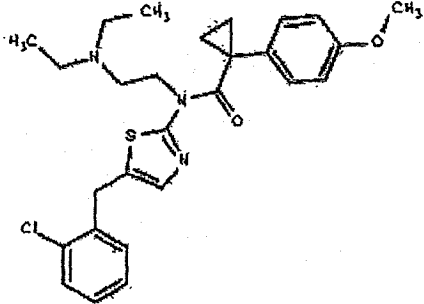
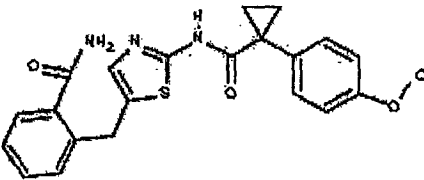
化合物 #	化合物
68	
69	

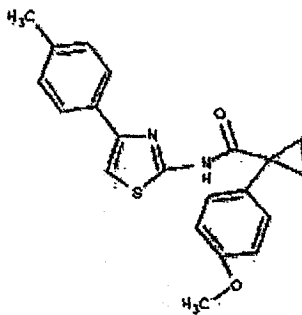
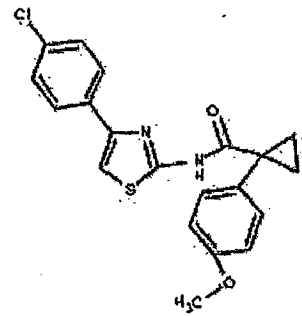
[0299]

化合物 #	化合物
70	
71	

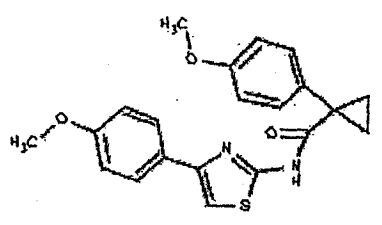
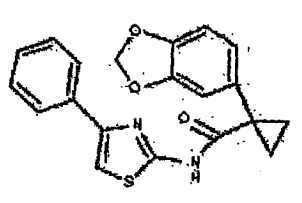
化合物 #	化合物
72	
73	

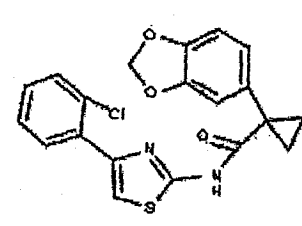
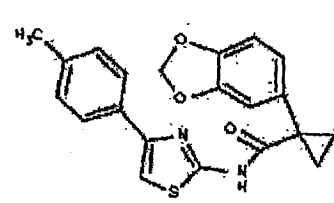
[0300]

化合物 #	化合物
74	
75	

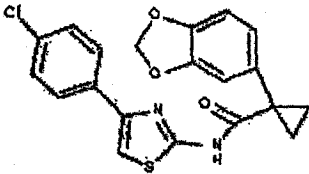
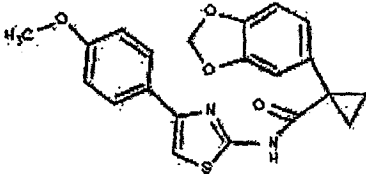
化合物 #	化合物
76	
77	

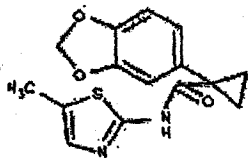
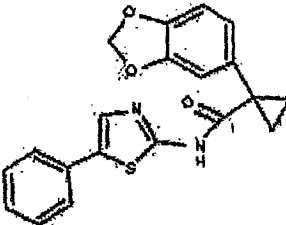
[0301]

化合物 #	化合物
78	
79	

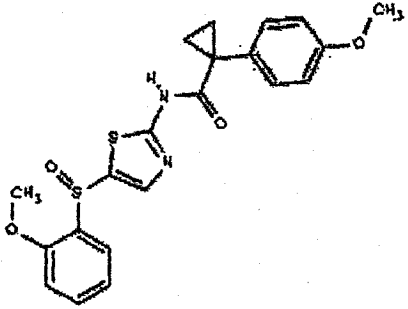
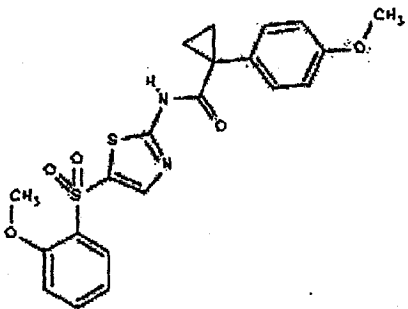
化合物 #	化合物
80	
81	

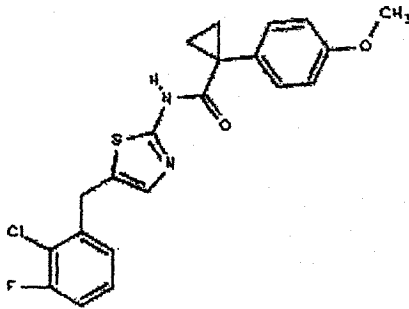
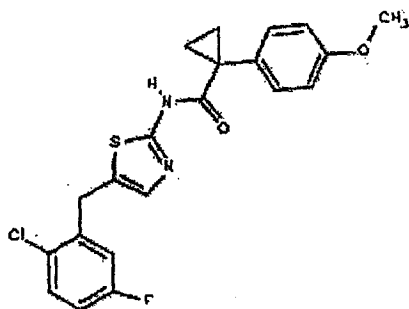
[0302]

化合物 #	化合物
82	
83	

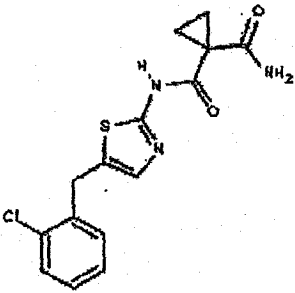
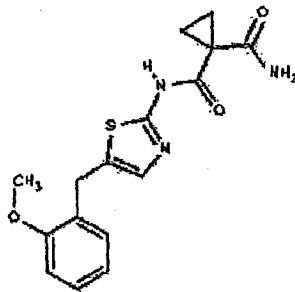
化合物 #	化合物
84	
85	

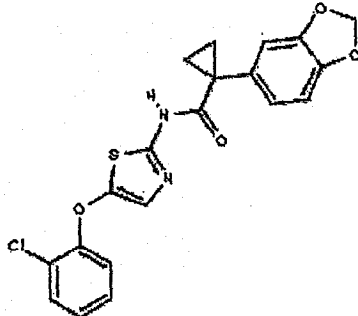
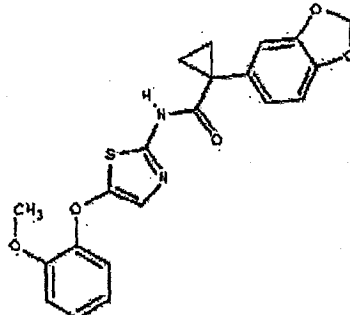
[0303]

化合物 #	化合物
86	
87	

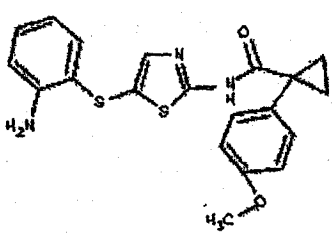
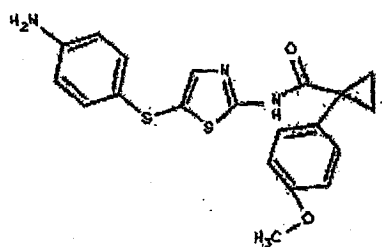
化合物 #	化合物
88	
89	

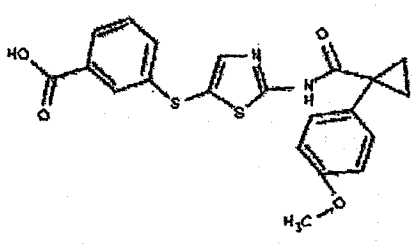
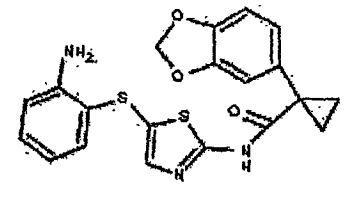
[0304]

化合物 #	化合物
90	
91	

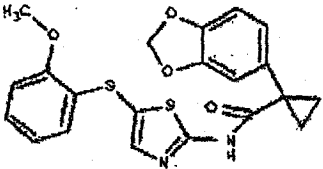
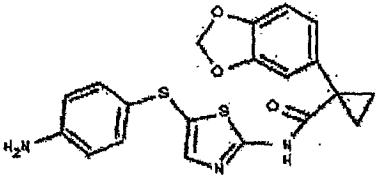
化合物 #	化合物
92	
93	

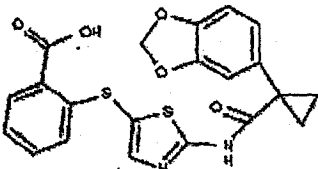
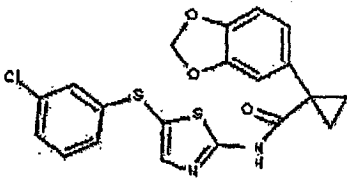
[0305]

化合物 #	化合物
94	
95	

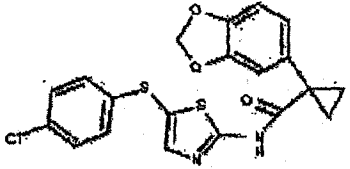
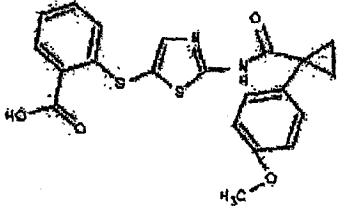
化合物 #	化合物
96	
97	

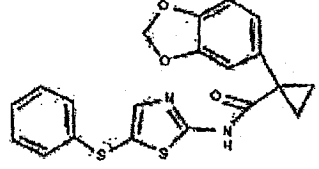
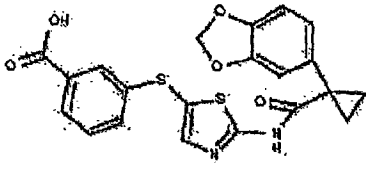
[0306]

化合物 #	化合物
98	
99	

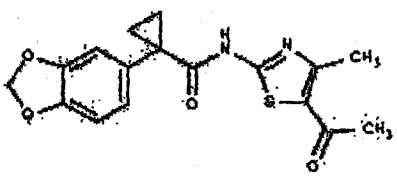
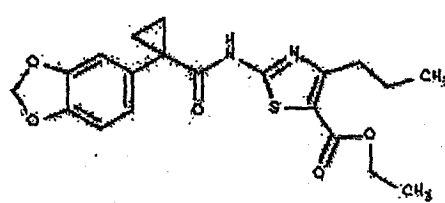
化合物 #	化合物
100	
101	

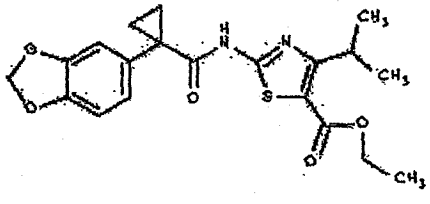
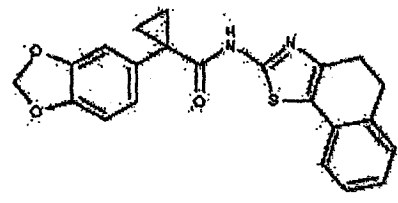
[0307]

化合物 #	化合物
102	
103	

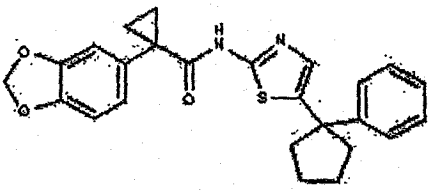
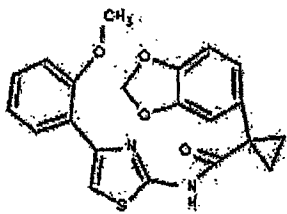
化合物 #	化合物
104	
105	

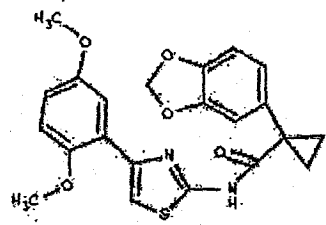
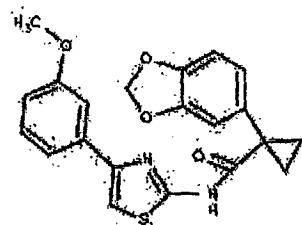
[0308]

化合物 号	化合物
106	
107	

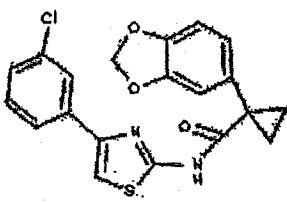
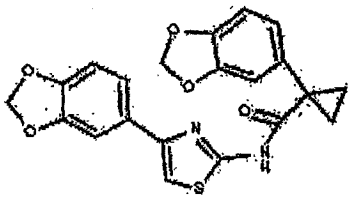
化合物 号	化合物
108	
109	

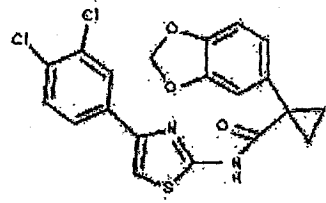
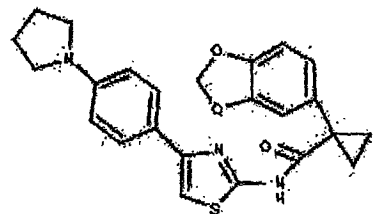
[0309]

化合物 #	化合物
110	
111	

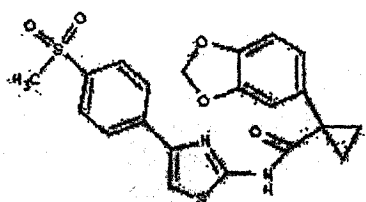
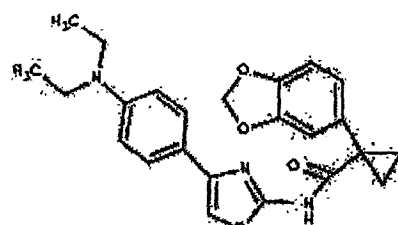
化合物 #	化合物
112	
113	

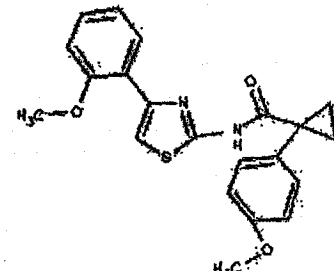
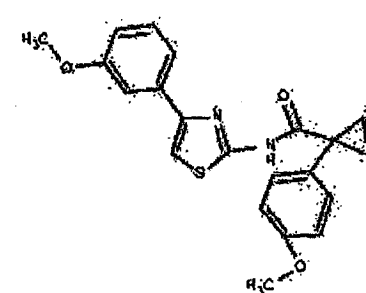
[0310]

化合物 #	化合物
114	
115	

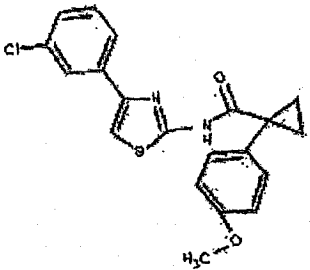
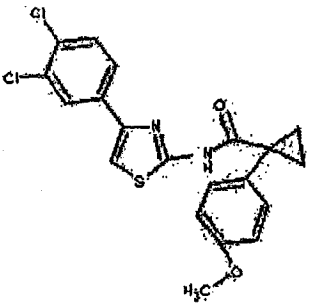
化合物 #	化合物
116	
117	

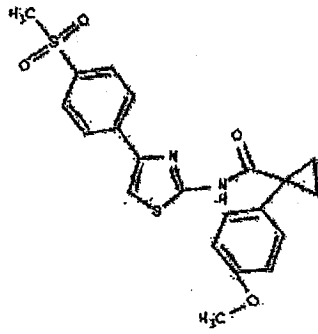
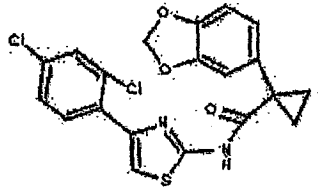
[0311]

化合物 番	化合物
118	
119	

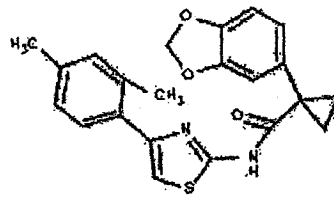
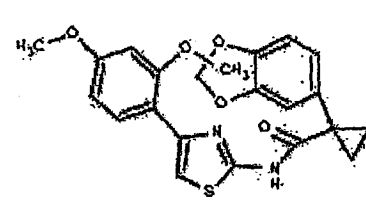
化合物 番	化合物
120	
121	

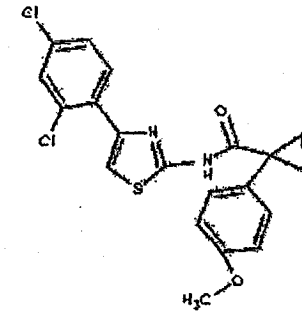
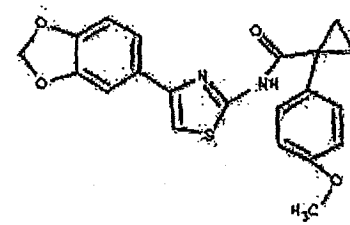
[0312]

化合物 #	化合物
122	
123	

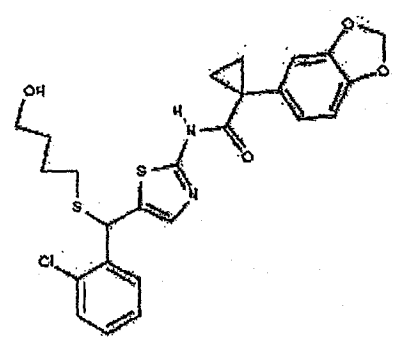
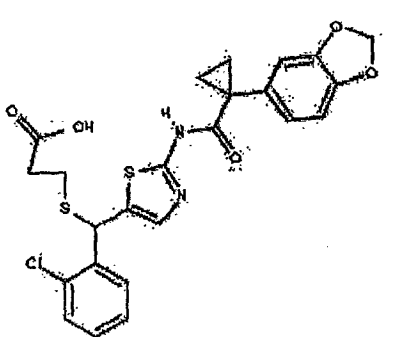
化合物 #	化合物
124	
125	

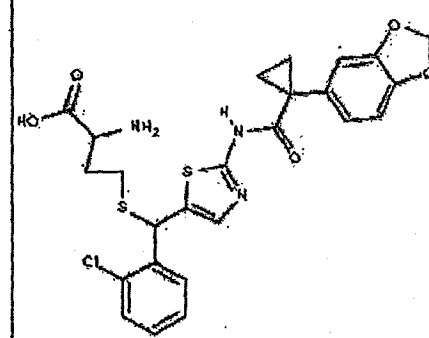
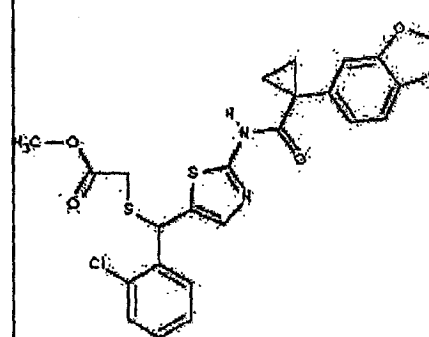
[0313]

化合物 #	化合物
126	
127	

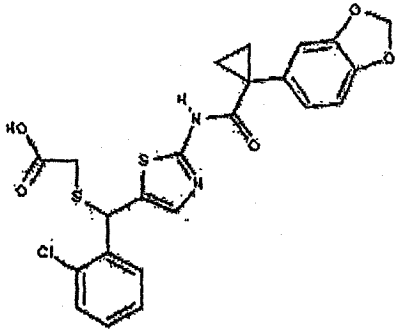
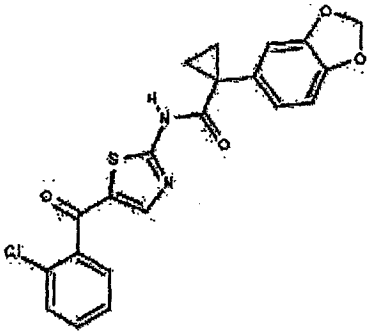
化合物 #	化合物
128	
129	

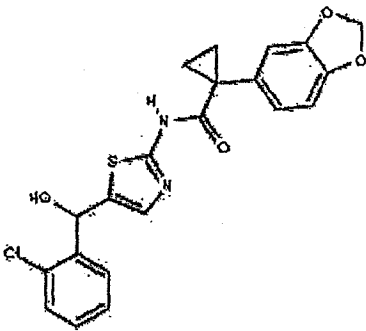
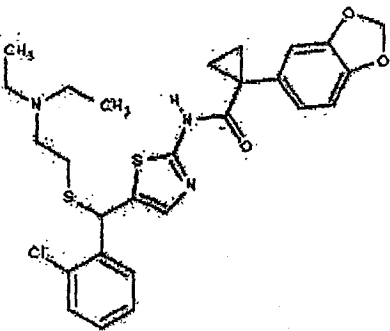
[0314]

化合物 #	化合物
130	
131	

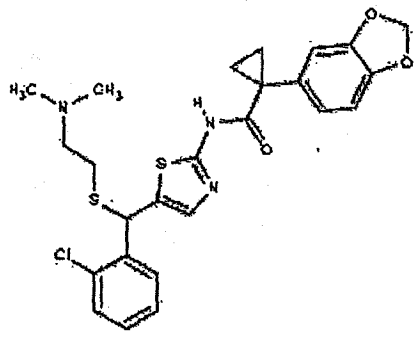
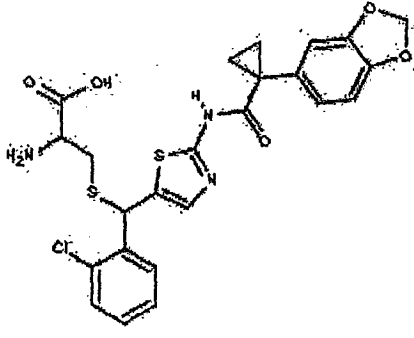
化合物 #	化合物
132	
133	

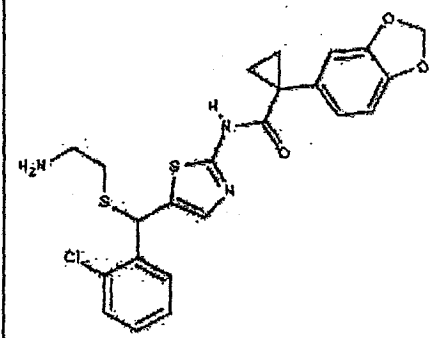
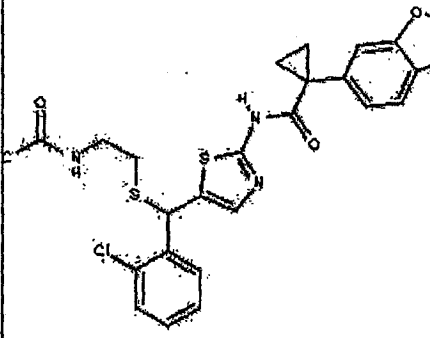
[0315]

化合物 #	化合物
134	
135	

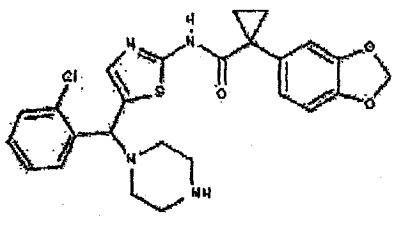
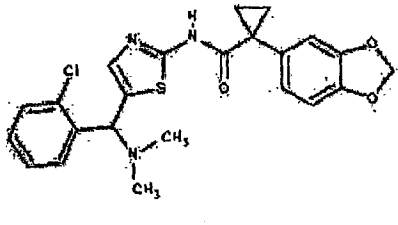
化合物 #	化合物
136	
137	

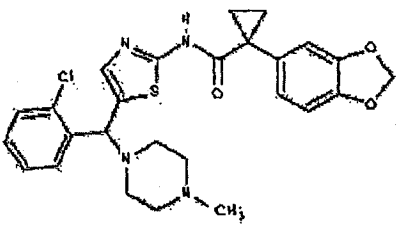
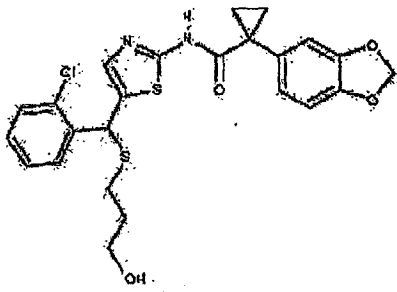
[0316]

化合物 #	化合物
138	
139	

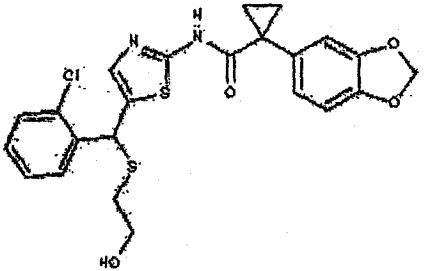
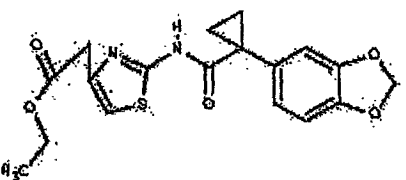
化合物 #	化合物
140	
141	

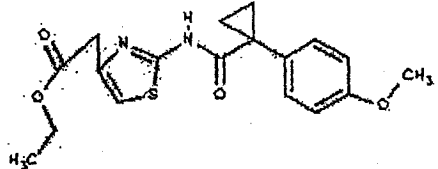
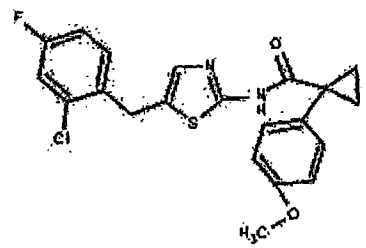
[0317]

化合物 #	化合物
142	
143	

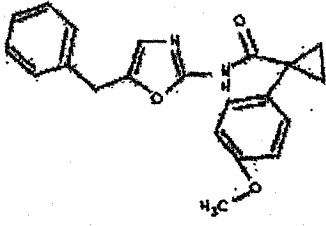
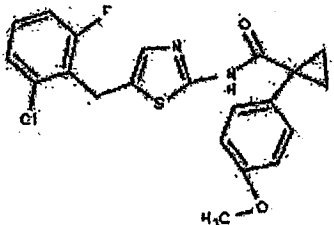
化合物 #	化合物
144	
145	

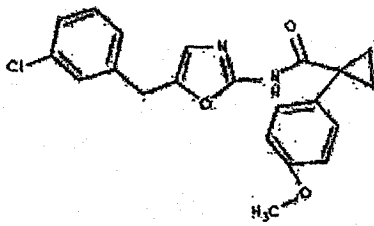
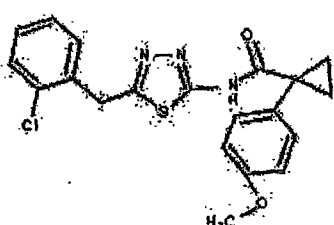
[0318]

化合物 #	化合物
146	
147	

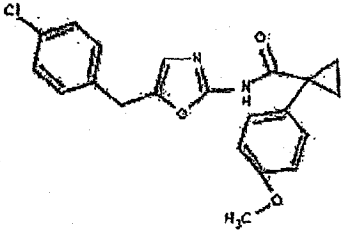
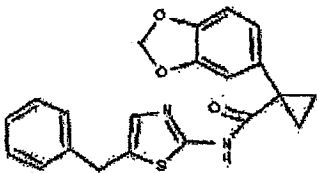
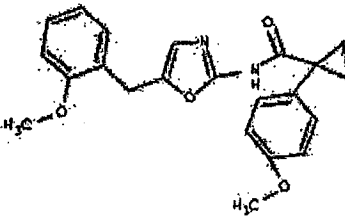
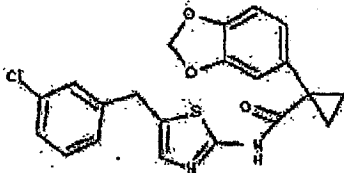
化合物 #	化合物
148	
149	

[0319]

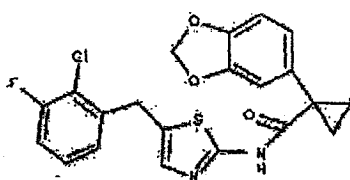
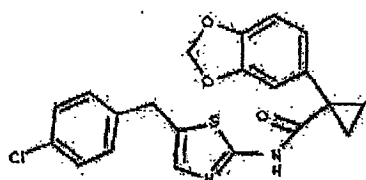
化合物 号	化合物
150	
151	

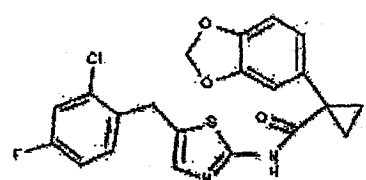
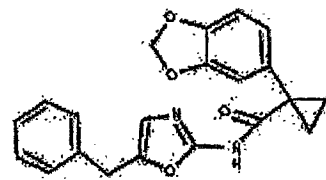
化合物 号	化合物
152	
153	

[0320]

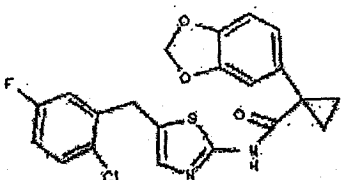
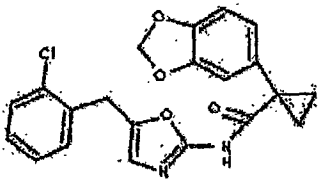
化合物 #	化合物	化合物 #	化合物
154		156	
155		157	

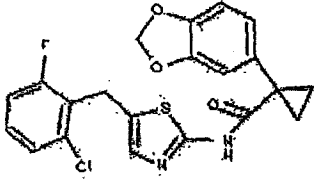
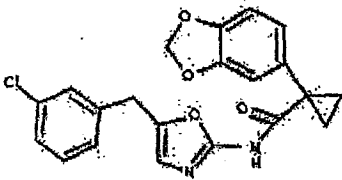
[0321]

化合物 #	化合物
158	
159	

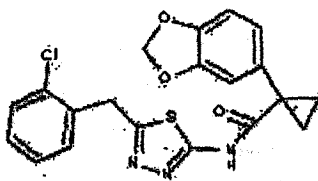
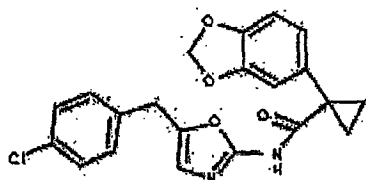
化合物 #	化合物
160	
161	

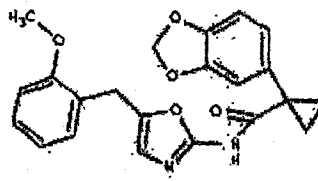
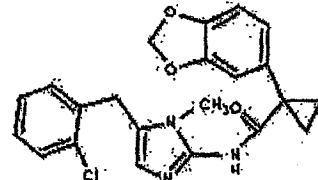
[0322]

化合物 #	化合物
162	
163	

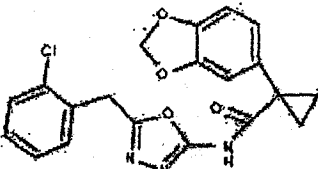
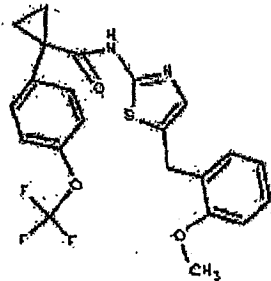
化合物 #	化合物
164	
165	

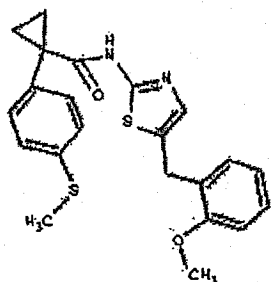
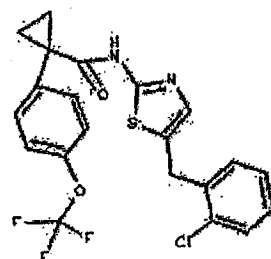
[0323]

化合物 号	化合物
166	
167	

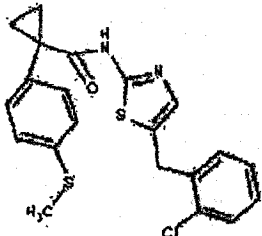
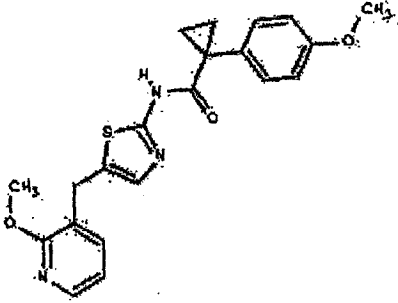
化合物 号	化合物
168	
169	

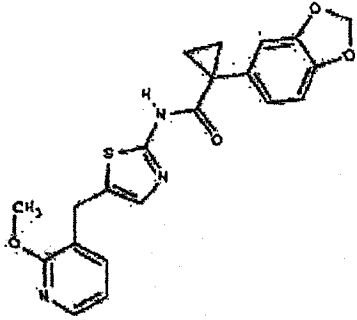
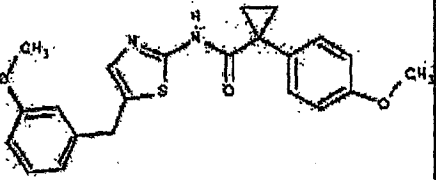
[0324]

化合物 #	化合物
170	
171	

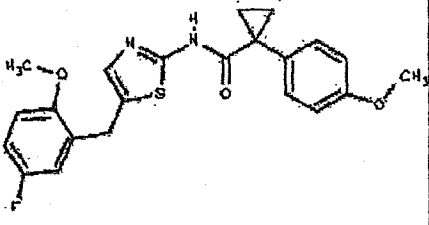
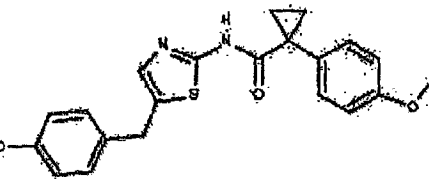
化合物 #	化合物
172	
173	

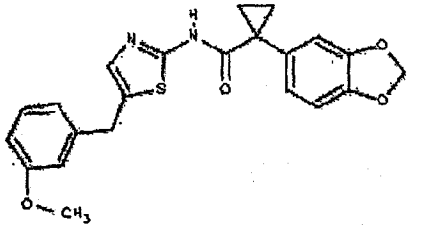
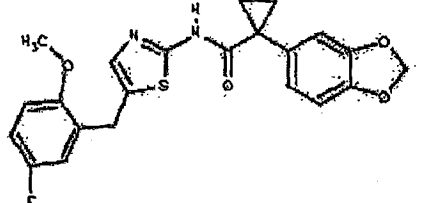
[0325]

化合物 号	化合物
174	
175	

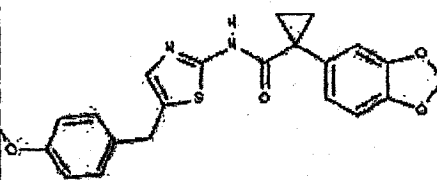
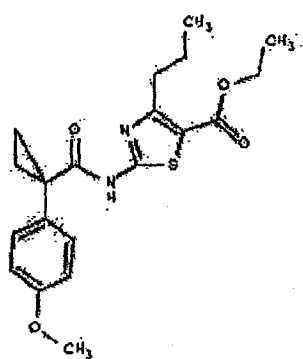
化合物 号	化合物
176	
177	

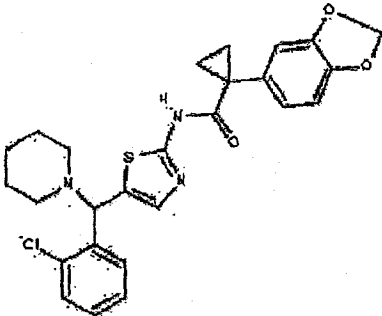
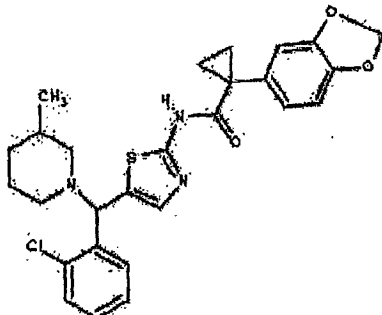
[0326]

化合物 号	化合物
178	
179	

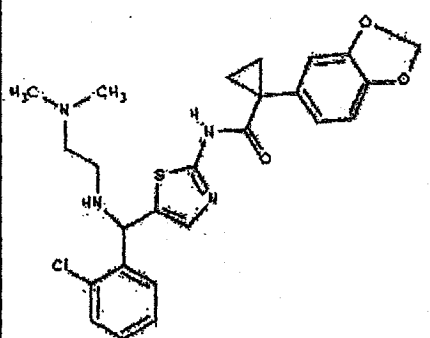
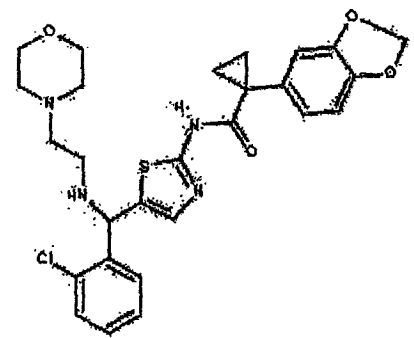
化合物 号	化合物
180	
181	

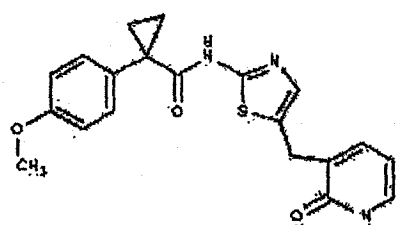
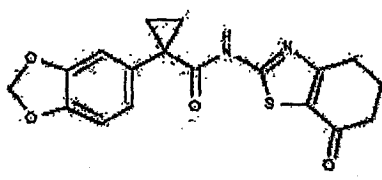
[0327]

化合物 #	化合物
182	
183	

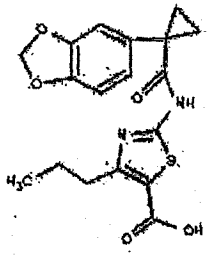
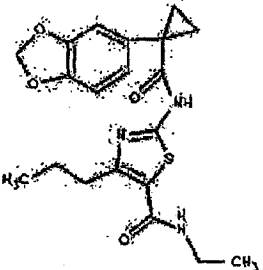
化合物 #	化合物
184	
185	

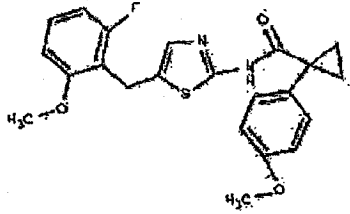
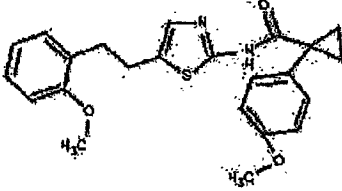
[0328]

化合物 #	化合物
186	
187	

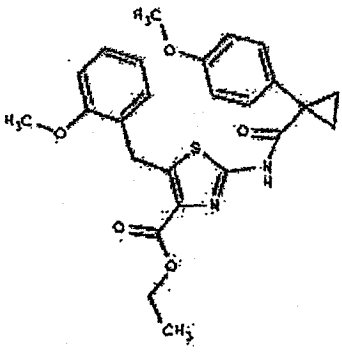
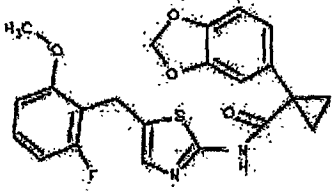
化合物 #	化合物
188	
189	

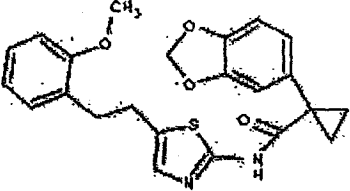
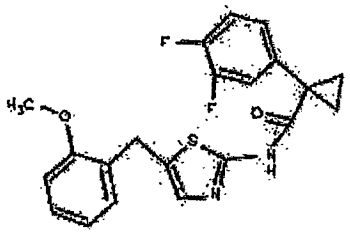
[0329]

化合物 号	化合物
190	
191	

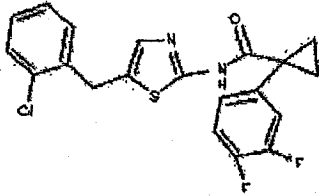
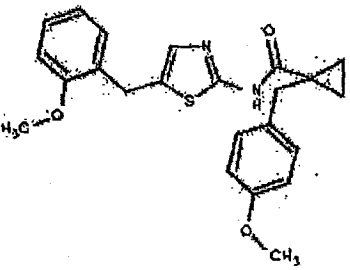
化合物 号	化合物
192	
193	

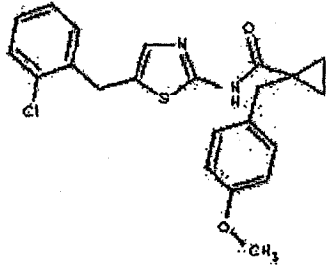
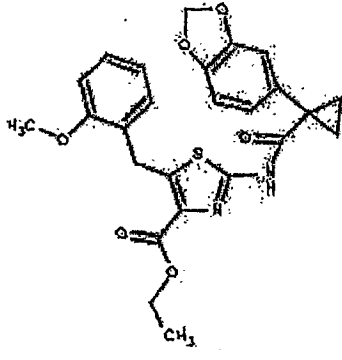
[0330]

化合物 #	化合物
194	
195	

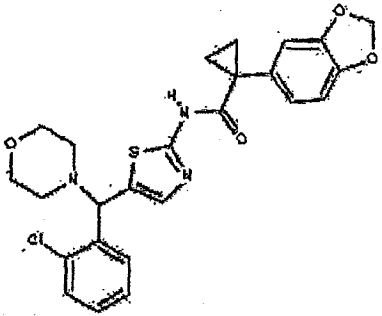
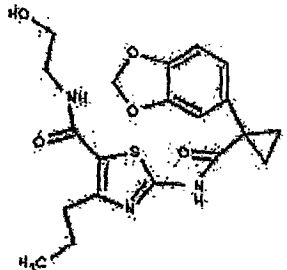
化合物 #	化合物
196	
197	

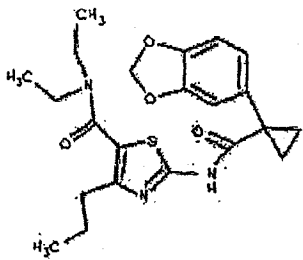
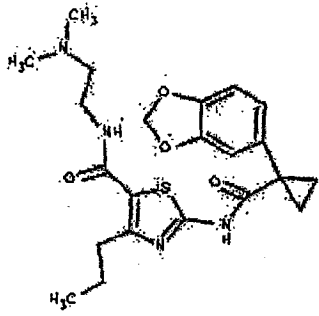
[0331]

化合物 #	化合物
198	
199	

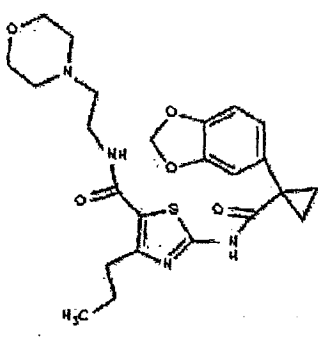
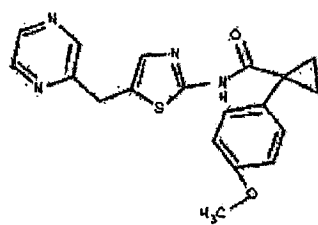
化合物 #	化合物
200	
201	

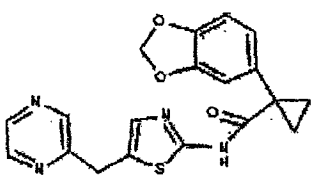
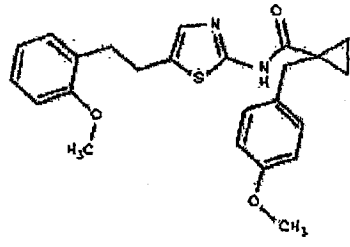
[0332]

化合物 #	化合物
202	
203	

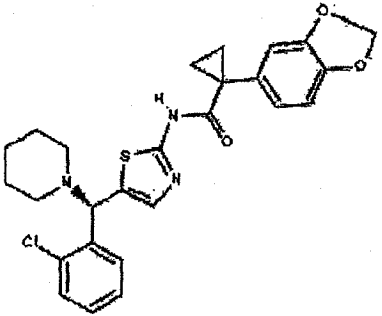
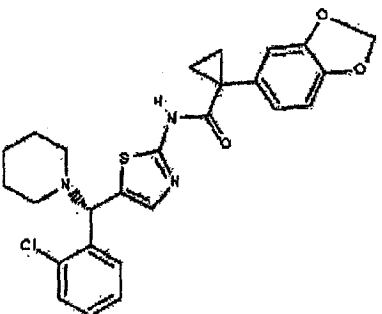
化合物 #	化合物
204	
205	

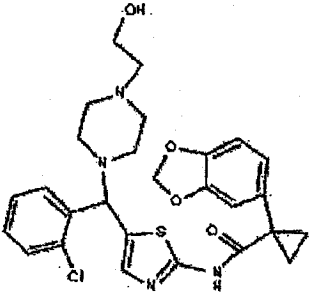
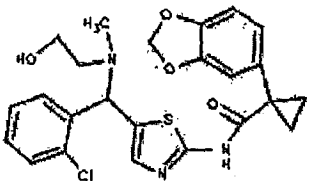
[0333]

化合物 #	化合物
206	
207	

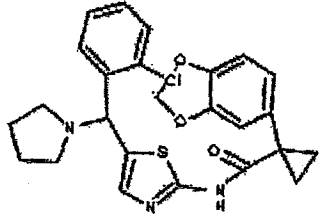
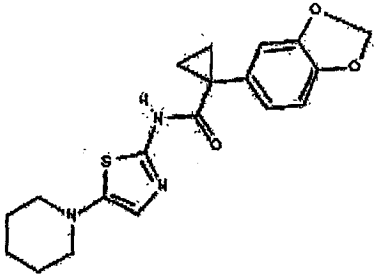
化合物 #	化合物
208	
209	

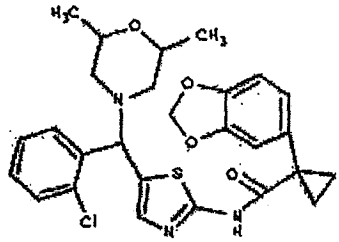
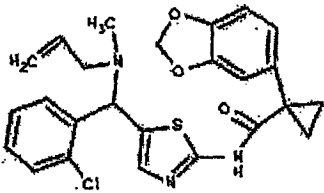
[0334]

化合物 #	化合物
210	
211	

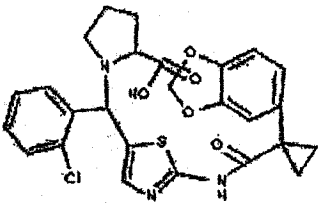
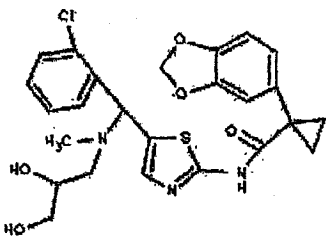
化合物 #	化合物
212	
213	

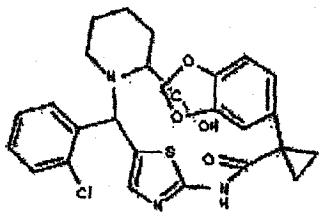
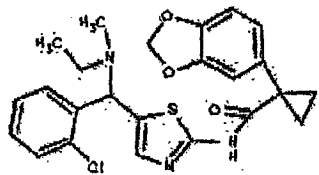
[0335]

化合物 #	化合物
214	
215	

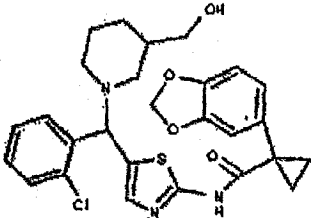
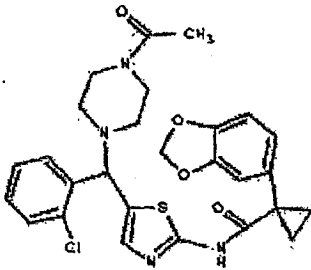
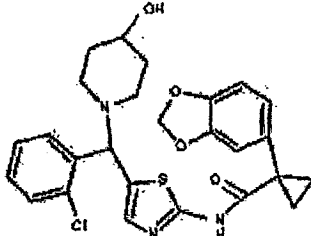
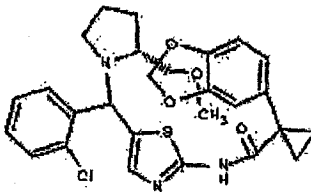
化合物 #	化合物
216	
217	

[0336]

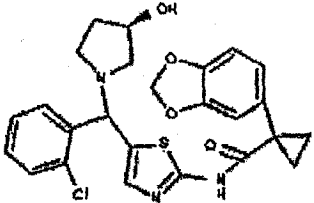
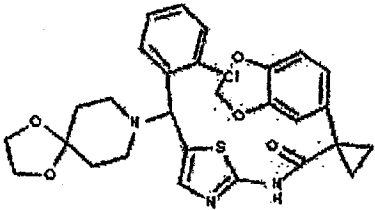
化合物 #	化合物
218	
219	

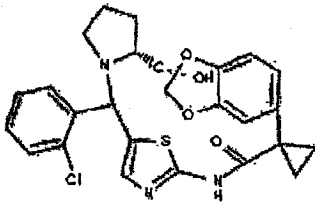
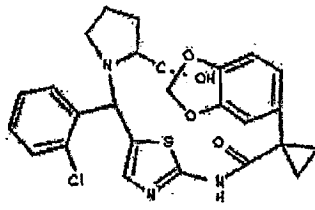
化合物 #	化合物
220	
221	

[0337]

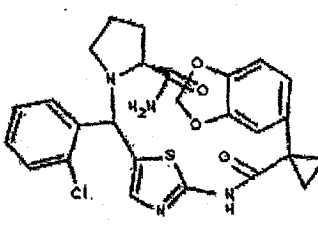
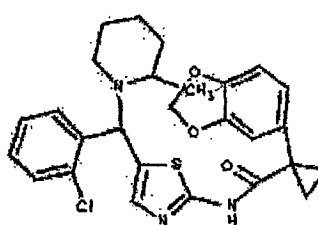
化合物 #	化合物	化合物 #	化合物
222		224	
223		225	

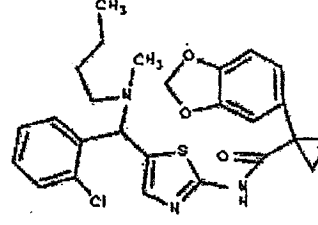
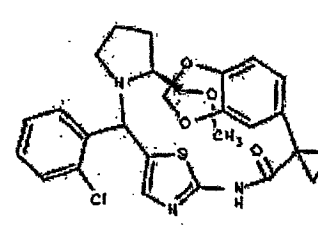
[0338]

化合物 #	化合物
226	
227	

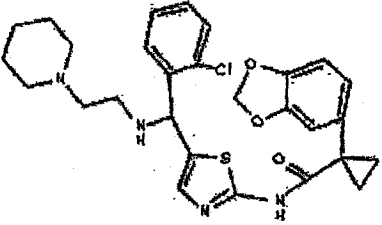
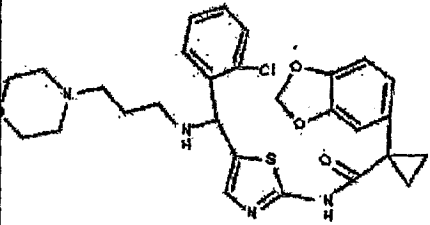
化合物 #	化合物
228	
229	

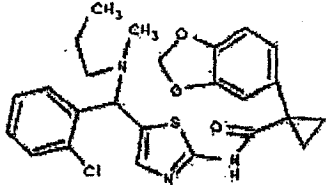
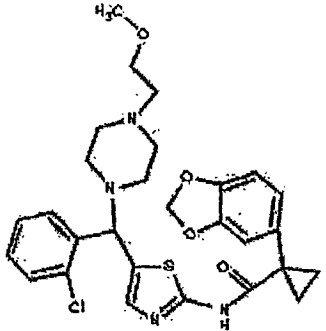
[0339]

化合物 #	化合物
230	
231	

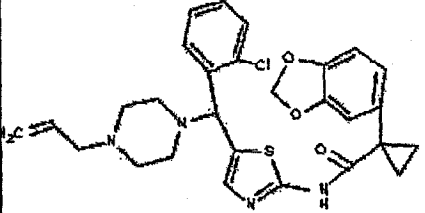
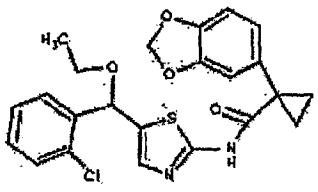
化合物 #	化合物
232	
233	

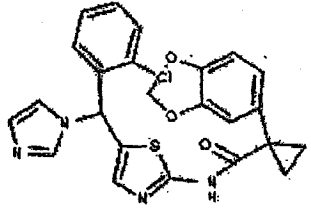
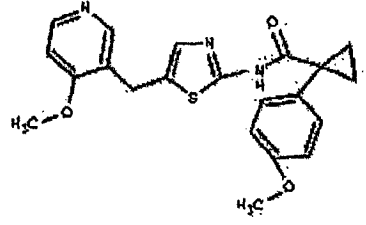
[0340]

化合物 #	化合物
234	
235	

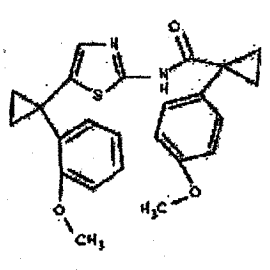
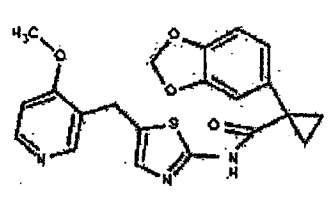
化合物 #	化合物
236	
237	

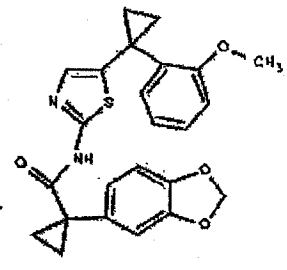
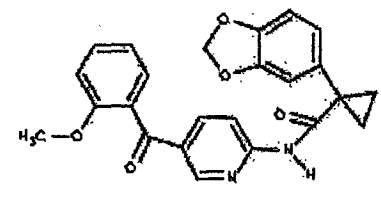
[0341]

化合物 #	化合物
238	
239	

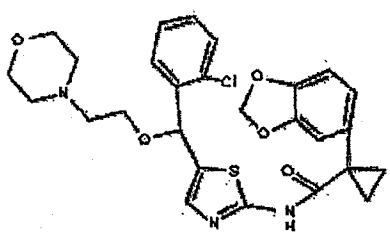
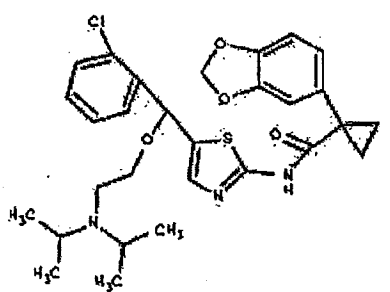
化合物 #	化合物
240	
241	

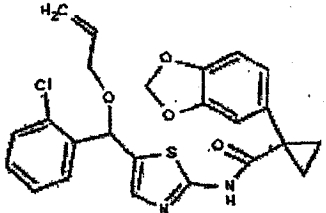
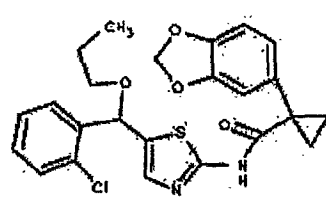
[0342]

化合物 #	化合物
242	
243	

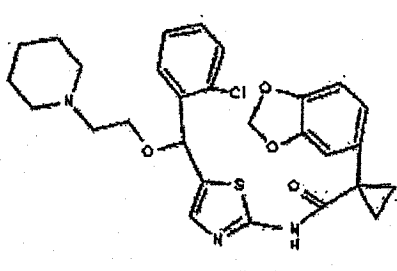
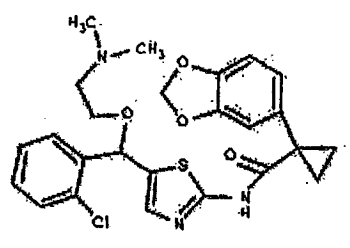
化合物 #	化合物
244	
245	

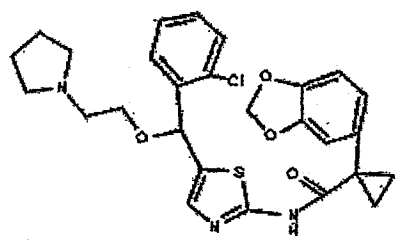
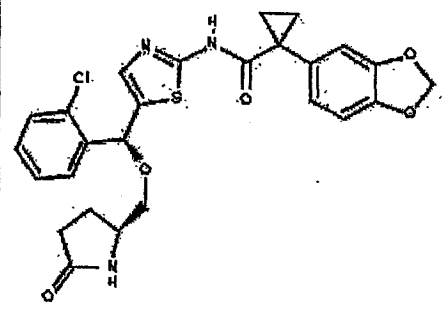
[0343]

化合物 #	化合物
246	
249	

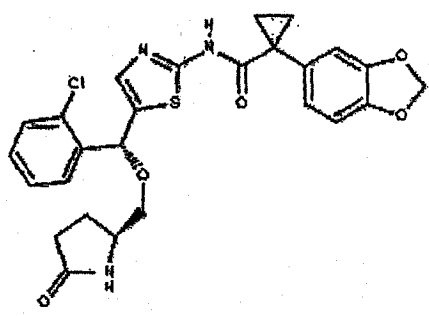
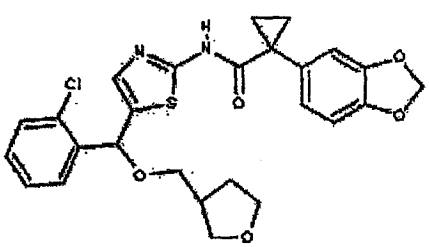
化合物 #	化合物
250	
251	

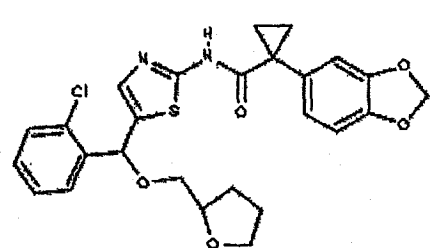
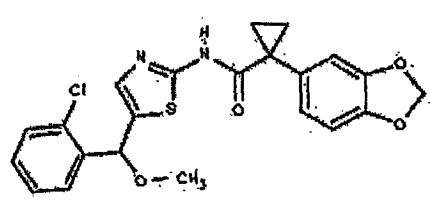
[0344]

化合物 #	化合物
252	
253	

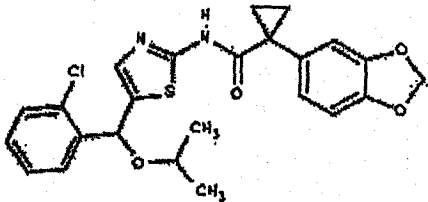
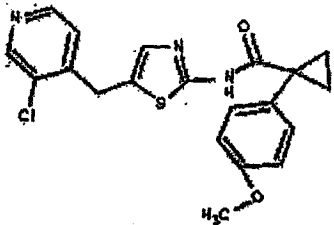
化合物 #	化合物
254	
255	

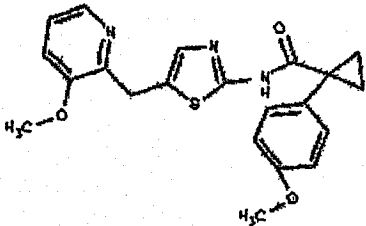
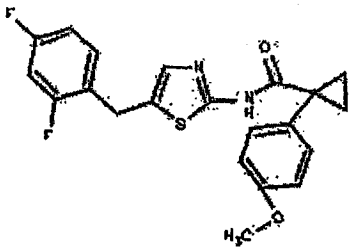
[0345]

化合物 #	化合物
256	
257	

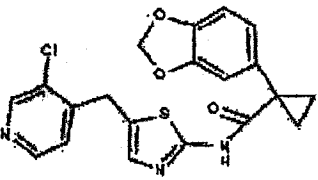
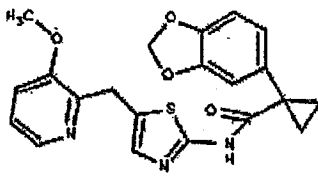
化合物 #	化合物
258	
259	

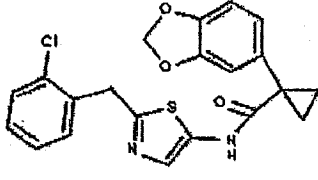
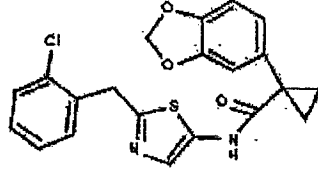
[0346]

化合物 #	化合物
260	
261	

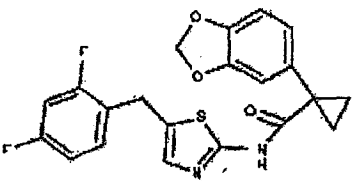
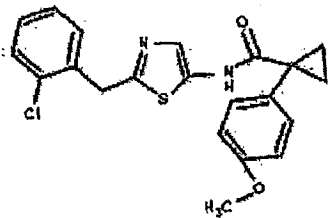
化合物 #	化合物
262	
263	

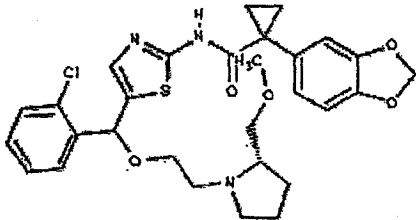
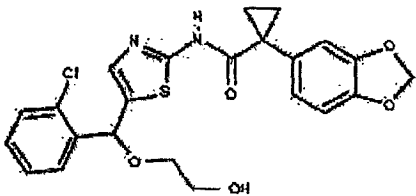
[0347]

化合物 #	化合物
264	
265	

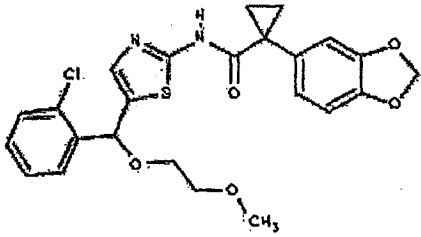
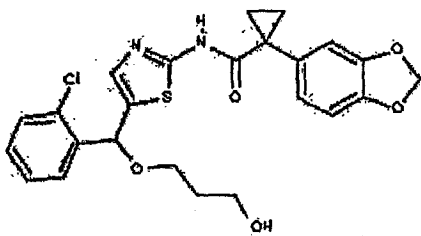
化合物 #	化合物
266	
267	

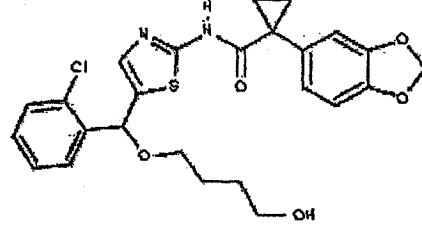
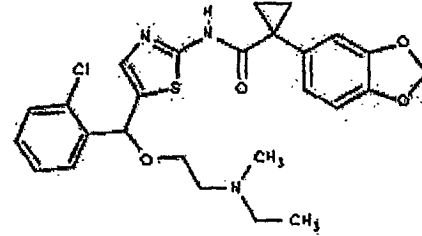
[0348]

化合物 #	化合物
268	
269	

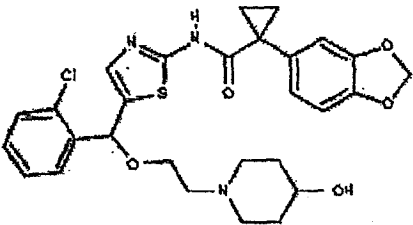
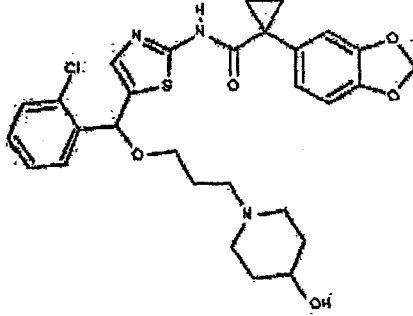
化合物 #	化合物
270	
271	

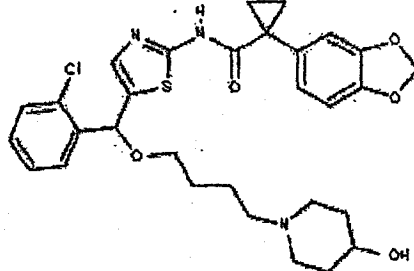
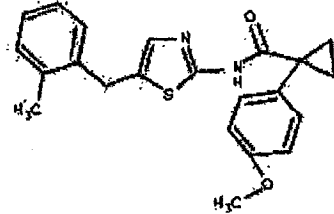
[0349]

化合物 #	化合物
272	
273	

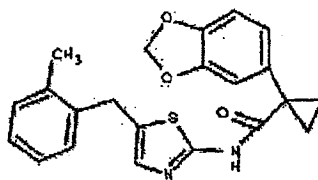
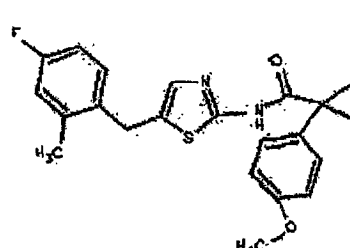
化合物 #	化合物
274	
275	

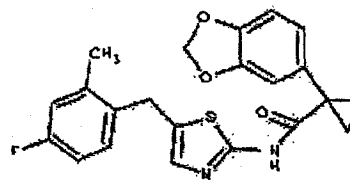
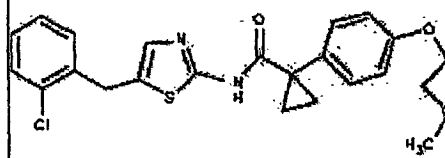
[0350]

化合物 #	化合物
276	
277	

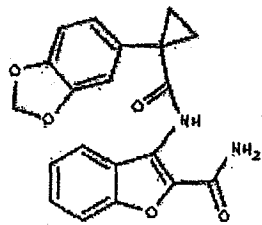
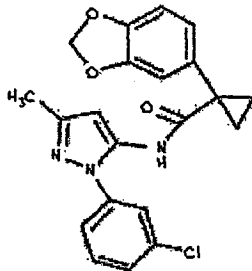
化合物 #	化合物
278	
279	

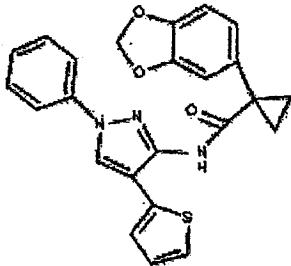
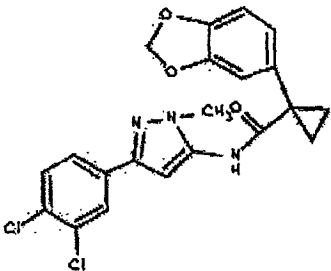
[0351]

化合物 #	化合物
280	
281	

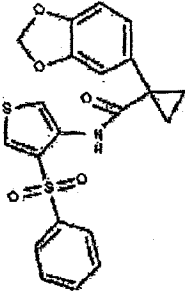
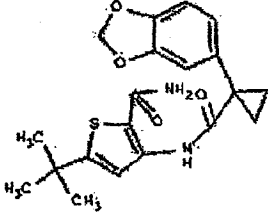
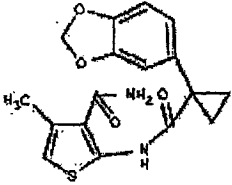
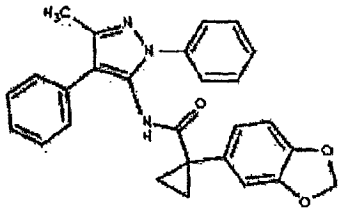
化合物 #	化合物
282	
283	

[0352]

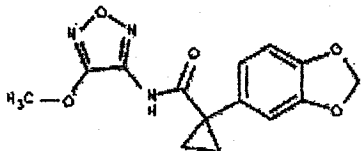
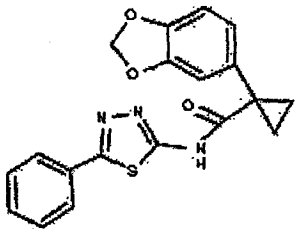
化合物 #	化合物
284	
285	

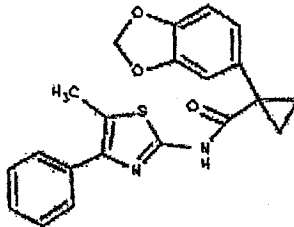
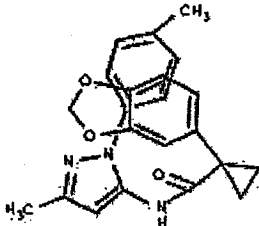
化合物 #	化合物
286	
287	

[0353]

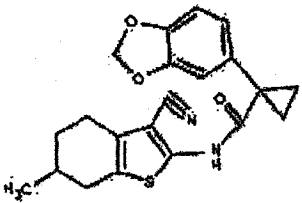
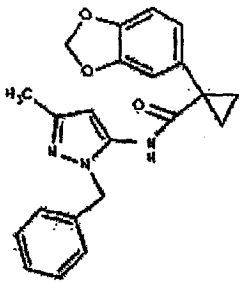
化合物 #	化合物	化合物 #	化合物
288		290	
289		291	

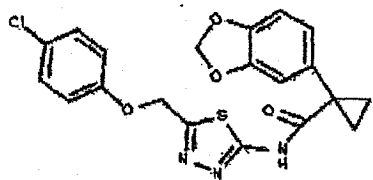
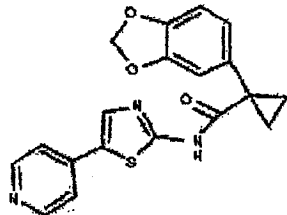
[0354]

化合物 #	化合物
292	
293	

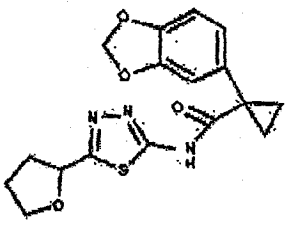
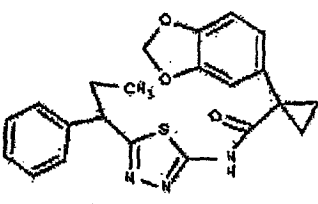
化合物 #	化合物
294	
295	

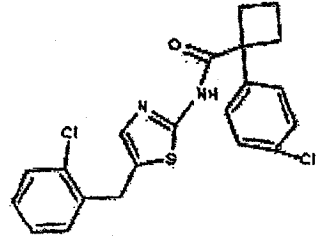
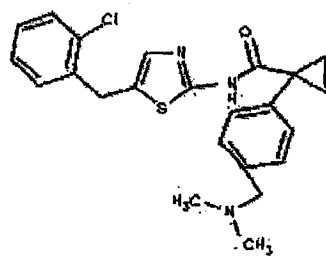
[0355]

化合物 #	化合物
296	
297	

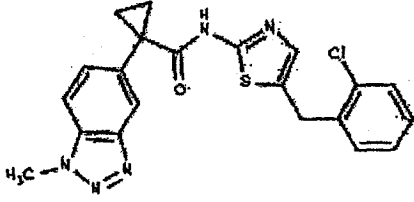
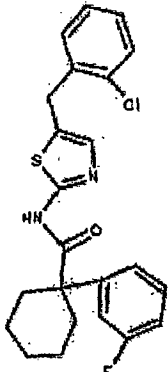
化合物 #	化合物
298	
299	

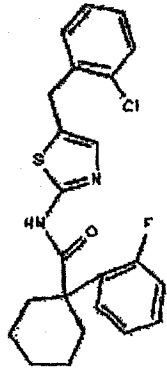
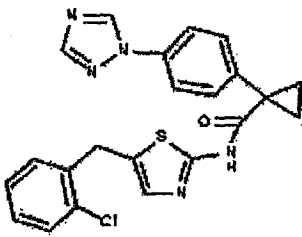
[0356]

化合物 #	化合物
300	
301	

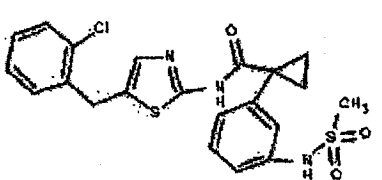
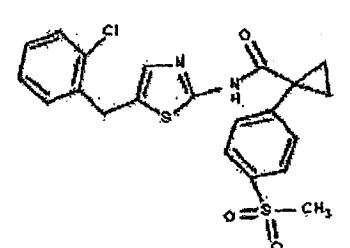
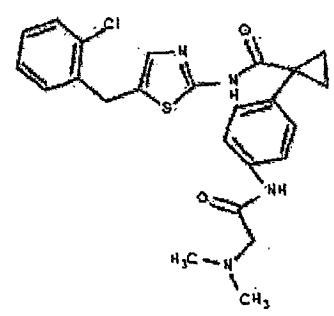
化合物 #	化合物
302	
303	

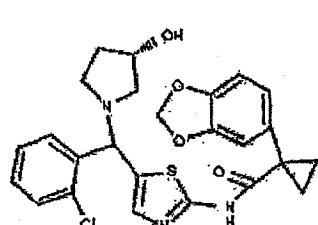
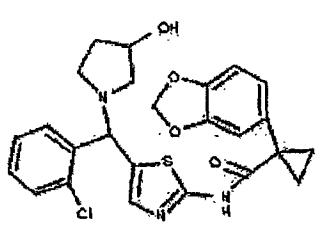
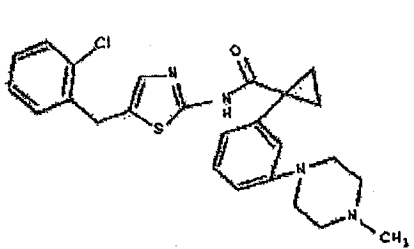
[0357]

化合物 #	化合物
304	
305	

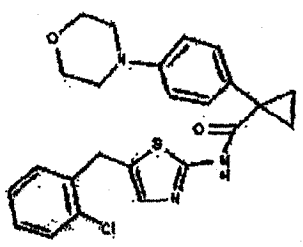
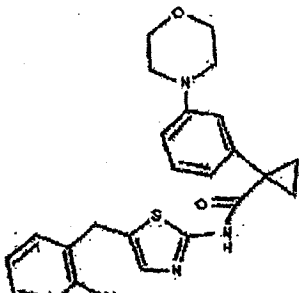
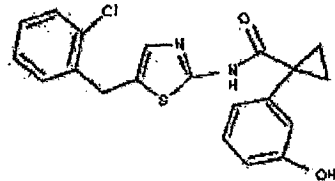
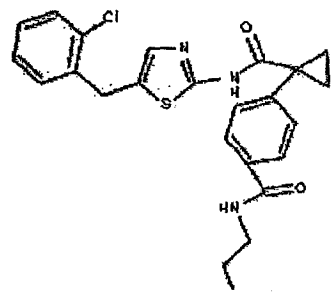
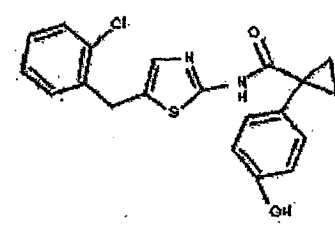
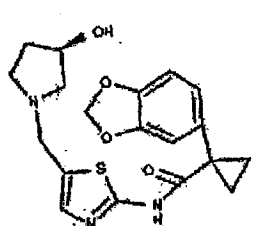
化合物 #	化合物
306	
307	

[0358]

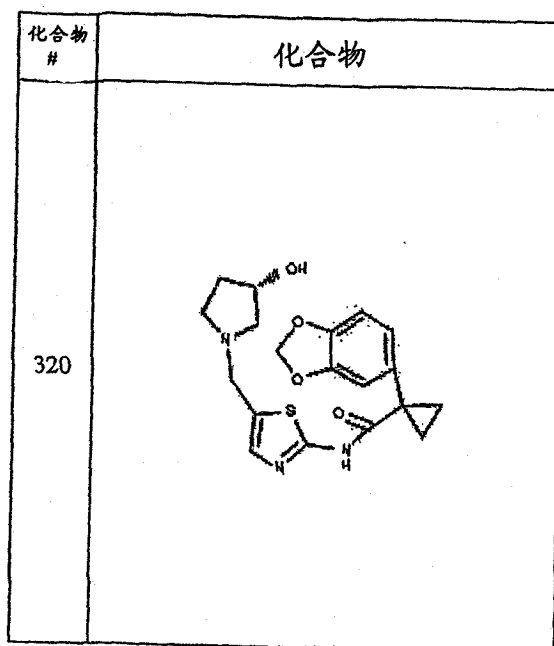
化合物 #	化合物
308	
309	
312	

化合物 #	化合物
310	
311	
314	

[0359]

化合物 #	化合物	化合物 #	化合物
313		315	
316		318	
317		319	

[0360]

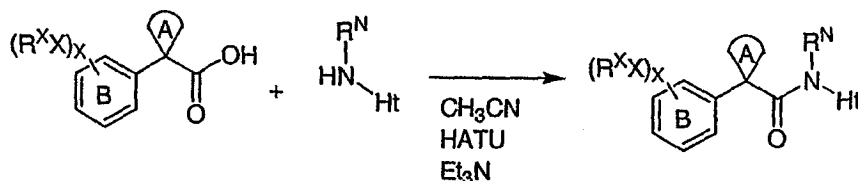


[0361] 4、一般合成流程

[0362] 式 I 化合物可以借助本领域熟知的方法制备。下面是式 I 化合物的示范性制备方法。下列流程 I 阐述式 I 化合物的示范性合成方法。

[0363] 流程 I

[0364]



[0365] 一般工艺：将一当量适当的羧酸和一当量适当的胺溶于含有三乙胺 (3 当量) 的乙腈。加入 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU)，搅拌该溶液。粗产物经过反相制备型液相色谱纯化，得到纯产物。

[0366] 5、用途、制剂和给药

[0367] 药学上可接受的组合物

[0368] 正如上文所讨论的，本发明提供可用作 ABC 转运蛋白调控剂、因而可用于治疗下列疾病的化合物：囊性纤维化病、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着、凝血-纤维蛋白溶解缺陷（例如 C 蛋白缺陷）、1 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷（例如家族性高胆固醇血症）、1 型乳糜微粒血症、无 β -脂蛋白血症、溶酶体贮存疾病（例如 I-细胞疾病 / Pseudo-Hurler）、粘多糖病、Sandhof/Tay-Sachs、Crigler-Najjar

[0369] II 型、多内分泌腺病 / 高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退、黑素瘤、聚糖病 CDG1 型、遗传性肺气肿、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 缺陷、尿崩症 (DI)、后叶激素转运蛋白性 DI、肾源性 DI、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病（例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克氏病）、若干聚谷氨酰胺神经病学障碍（例如亨廷顿氏病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩、齿状核红核苍白球

丘脑下部核萎缩和肌强直性营养不良)以及海绵状脑病(例如遗传性克-雅二氏病(由朊病毒蛋白加工缺陷引起))、法布里氏病和斯-施二氏综合征。

[0370] 因此,在本发明的另一方面,提供了药学上可接受的组合物,其中这些组合物包含任意上述化合物,并且可选地包含药学上可接受的载体、助剂或媒介。在某些实施方式中,这些组合物可选地进一步包含一种或多种另外的治疗剂。

[0371] 也将被领会到的是,某些本发明化合物可以以游离形式存在供治疗,或者适当地为其药学上可接受的衍生物。按照本发明,药学上可接受的衍生物包括但不限于药学上可接受的盐、酯、这类酯的盐或者任意其他加合物或衍生物,一旦对需要的患者给药,即能够直接或间接提供如本文另处所述的化合物或者其代谢产物或残余物。

[0372] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示这样的盐,在合理的医学判断范围内,它们适合用于与人体和低等动物组织接触,没有不适当的毒性、刺激性、变态反应等,并且与合理的利益/风险比相称。

[0373] “药学上可接受的盐”表示本发明化合物的任意无毒性盐或酯盐,一旦对接受者给药,即能够直接或间接提供本发明化合物或者其抑制活性代谢产物或残余物。本文所用的术语“其抑制活性代谢产物或残余物”意味着其代谢产物或残余物也是 ATP- 结合弹夹转运蛋白的抑制剂。

[0374] 药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如, S. M. Berge 等在 J. PharmaCeutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可接受的盐,引用在此作为参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括从适合的无机与有机酸与碱衍生的那些。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例有与无机酸或有机酸生成的氨基盐,无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或者采用本领域所用的其他方法,例如离子交换。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2- 萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对- 甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。从适当的碱衍生的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4} \text{ 烷基})_4$ 盐。本发明也涵盖如本文所公开的化合物的任意碱性含氮基团的季铵化作用。借助这类季铵化作用可以得到可溶于水或油可溶性或可分散性产物。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等的盐。在适当时,其他药学上可接受的盐包括无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子盐,利用抗衡离子生成,例如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。

[0375] 如上所述,本发明的药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体、助剂或媒介,本文所用的它们包括任意和所有的溶剂、稀释剂或其他适合于所需特定剂型的液体媒介、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 公开过各种用于配制药学上可接受的组合物的载体及

其已知的制备技术。除了任何常规载体介质与本发明化合物不相容以外,例如产生任何不需要的生物学效应或者以有害方式影响药学上可接受的组合物中的任意其他组分,其用途也为本发明所关注。能够充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白质(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁)、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡类、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖类(例如乳糖、葡萄糖和蔗糖)、淀粉(例如玉米淀粉和马铃薯淀粉)、纤维素及其衍生物(例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素)、粉碎的黄耆胶、麦芽、明胶、滑石、赋形剂(例如可可脂和栓剂用蜡)、油类(例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、二醇(例如丙二醇或聚乙二醇)、酯类(例如油酸乙酯和月桂酸乙酯)、琼脂、缓冲剂(例如氢氧化镁和氢氧化铝)、藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其他无毒的相容性润滑剂,例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及根据制剂人员的判断,在组合物还可以含有着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂与香料、防腐剂和抗氧化剂。

[0376] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0377] 在另一方面,本发明提供治疗牵涉有 ABC 转运蛋白活性的病症、疾病或障碍的方法。在某些实施方式中,本发明提供治疗牵涉有 ABC 转运蛋白活性缺陷的病症、疾病或障碍的方法,该方法包括对需要的受治疗者、优选哺乳动物给予包含式 I 化合物的组合物。

[0378] 在某些优选的实施方式中,本发明提供治疗下列疾病的方法:囊性纤维化病、遗传性肺气肿(由于 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶;非 Piz 变体)、遗传性血色素沉着、凝血-纤维蛋白溶解缺陷(例如 C 蛋白缺陷)、I 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷(例如家族性高胆固醇血症)、I 型乳糜微粒血症、无 β -脂蛋白血症、溶酶体贮存疾病(例如 I-细胞疾病/pseudo-Hurler)、粘多糖病(由溶酶体加工酶引起)、Sandhof/Tay-Sachs(由 β -己糖胺酶引起)、Crigler-Najjar II 型(由 UDP-葡萄糖醛酸基-唾液酸-转移酶引起)、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病(由胰岛素受体引起)、Laron 侏儒症(由生长激素受体引起)、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退(由前促甲状旁腺激素引起)、黑素瘤(由酪氨酸酶引起)。与后一类 ER 机能障碍有关的疾病有聚糖病 CDG1 型、遗传性肺气肿(由 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶(Piz 变体)引起)、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全(由 I、II、IV 型前胶原引起)、遗传性低纤维蛋白原血症(由纤维蛋白原引起)、ACT 缺陷(由 $\alpha 1$ -抗胰凝乳蛋白酶引起)、尿崩症(DI)、后叶激素转运蛋白性 DI(由后叶加压素/V2-受体引起)、肾源性 DI(由水通道蛋白 II 引起)、夏-马-图三氏综合征(由外周髓磷脂蛋白 22 引起)、佩-梅二氏病、神经变性疾病(例如阿尔茨海默氏病(由 β APP 和早老素引起)、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克氏病)、若干聚谷氨酰胺神经病学障碍(例如亨廷顿氏病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩和肌强直性营养不良)以及海绵状脑病(例如遗传性克-雅二氏病(由朊病毒蛋白加工缺陷引起))、法布里氏病(由溶酶体 α -半乳糖苷酶 A 引起)、斯-施二氏综合征、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、干眼病和斯耶格伦氏综合征,该方法包括对所述哺乳动物给予有效量的包含式(I)化合物或上述其优选实施方式的组合物的步骤。

[0379] 按照替代的优选实施方式,本发明提供治疗囊性纤维化病的方法,包括对所述哺

乳动物给予有效量的包含式 (I) 化合物或上述其优选实施方式的组合物的步骤。

[0380] 按照本发明, 化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是就治疗一种或多种下列疾病或者减轻其严重性而言有效的量: 囊性纤维化病、遗传性肺气肿 (由于 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶; 非 Piz 变体)、遗传性血色素沉着、凝血-纤维蛋白溶解缺陷 (例如 C 蛋白缺陷)、1 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷 (例如家族性高胆固醇血症)、1 型乳糜微粒血症、无 β -脂蛋白血症、溶酶体贮存疾病 (例如 I-细胞疾病 /pseudo-Hurler)、粘多糖病 (由溶酶体加工酶引起)、Sandhof/Tay-Sachs (由 β -己糖胺酶引起)、Crigler-Najjar II 型 (由 UDP-葡萄糖醛酸基-唾液酸-转移酶引起)、多内分泌腺病 / 高胰岛素血症、糖尿病 (由胰岛素受体引起)、Laron 侏儒症 (由生长激素受体引起)、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退 (由前促甲状旁腺激素引起)、黑素瘤 (由酪氨酸酶引起)。与后一类 ER 机能障碍有关的疾病有聚糖病 CDG1 型、遗传性肺气肿 (由 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶 (PiZ 变体) 引起)、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全 (由 I、II、IV 型前胶原引起)、遗传性低纤维蛋白原血症 (由纤维蛋白原引起)、ACT 缺陷 (由 $\alpha 1$ -抗胰凝乳蛋白酶引起)、尿崩症 (DI)、后叶激素转运蛋白 DI (由后叶加压素 /V2-受体引起)、肾源性 DI (由水通道蛋白 II 引起)、夏-马-图三氏综合征 (由外周髓磷脂蛋白 22 引起)、佩-梅二氏病、神经变性疾病 (例如阿尔茨海默氏病 (由 β APP 和早老素引起)、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克氏病)、若干聚谷氨酰胺神经病学障碍 (例如亨廷顿氏病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩和肌强直性营养不良) 以及海绵状脑病 (例如遗传性克-雅二氏病 (由朊病毒蛋白加工缺陷引起))、法布里氏病 (由溶酶体 α -半乳糖苷酶 A 引起)、斯-施二氏综合征、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、干眼病和斯耶格伦氏综合征。

[0381] 根据本发明方法的化合物和组合物可以利用就治疗一种或多种下列疾病或者减轻其严重性而言有效的任意量和任意给药途径给药: 囊性纤维化病、遗传性肺气肿 (由于 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶; 非 Piz 变体)、遗传性血色素沉着、凝血-纤维蛋白溶解缺陷 (例如 C 蛋白缺陷)、1 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷 (例如家族性高胆固醇血症)、1 型乳糜微粒血症、无 β -脂蛋白血症、溶酶体贮存疾病 (例如 I-细胞疾病 /pseudo-Hurler)、粘多糖病 (由溶酶体加工酶引起)、Sandhof/Tay-Sachs (由 β -己糖胺酶引起)、Crigler-Najjar II 型 (由 UDP-葡萄糖醛酸基-唾液酸-转移酶引起)、多内分泌腺病 / 高胰岛素血症、糖尿病 (由胰岛素受体引起)、Laron 侏儒症 (由生长激素受体引起)、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退 (由前促甲状旁腺激素引起)、黑素瘤 (由酪氨酸酶引起)。与后一类 ER 机能障碍有关的疾病有聚糖病 CDG1 型、遗传性肺气肿 (由 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶 (PiZ 变体) 引起)、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全 (由 I、II、IV 型前胶原引起)、遗传性低纤维蛋白原血症 (由纤维蛋白原引起)、ACT 缺陷 (由 $\alpha 1$ -抗胰凝乳蛋白酶引起)、尿崩症 (DI)、后叶激素转运蛋白性 DI (由后叶加压素 /V2-受体引起)、肾源性 DI (由水通道蛋白 II 引起)、夏-马-图三氏综合征 (由外周髓磷脂蛋白 22 引起)、佩-梅二氏病、神经变性疾病 (例如阿尔茨海默氏病 (由 β APP 和早老素引起)、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克氏病)、若干聚谷氨酰胺神经病学障碍 (例如亨廷顿氏病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩和肌强直性营养不良) 以及海绵状脑病 (例如遗传性克-雅二氏病 (由朊病毒蛋白加工缺陷引起))、法布里氏病

(由溶酶体 α -半乳糖苷酶 A 引起)、斯-施二氏综合征、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、干眼病和斯耶格伦氏综合征。

[0382] 所需精确量将因受治疗者而异,这依赖于受治疗者的种类、年龄与一般条件、感染的严重性、特定的药物、其给药方式等。本发明化合物优选地配制在剂量单元形式中,以有利于给药和剂量的一致性。本文所用的措辞“剂量单元形式”表示物理上离散的药物单元,对所治疗的患者而言是适当的。不过将被理解的是,本发明化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任意特定患者或生物体的具体有效剂量水平将依赖于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重性;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药的时间、给药的途径和所采用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体化合物联合或同时使用的药物;和医药领域熟知的其他因素。本文所用的术语“患者”表示动物,优选哺乳动物,最优选人。

[0383] 本发明的药学上可接受的组合物可以对人和其他动物口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(以粉剂、软膏剂或滴剂)、颊、以口用或鼻用喷雾剂等方式给药,这依赖于所治疗感染的严重性。在某些实施方式中,本发明化合物可以被口服或肠胃外给药,剂量水平为每天约 0.01mg/kg 至约 50mg/kg、优选约 1mg/kg 至约 25mg/kg 受治疗者体重,一天一次或多次,以获得所需的治疗效果。

[0384] 口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬液、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物以外,液体剂型可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、麦胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯,和它们的混合物。除了惰性稀释剂以外,口服组合物也可以包括助剂,例如湿润剂、乳化与悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[0385] 使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂,可以按照已知技术配制可注射制备物,例如无菌可注射的水性或油性悬液。无菌可注射制备物也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬液或乳液,例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液、U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。另外,常规上采用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以采用任何温和的固定油,包括合成的单-或二-甘油酯。另外,在注射剂的制备中也可以使用脂肪酸,例如油酸。

[0386] 可注射制剂可以这样进行灭菌,例如通过细菌截留性过滤器过滤,或者掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,可以在使用前将其溶解或分散在无菌的水或其他无菌可注射介质中。

[0387] 为了延长本发明化合物的作用,经常需要延缓化合物在皮下或肌肉注射后的吸收。这可以利用水溶性差的结晶性或无定形物质的液体悬液来实现。化合物的吸收速率取决于它的溶解速率,后者反过来又可能取决于晶体大小和晶型。或者,将化合物溶解或悬浮在油类载体中,实现肠胃外给药化合物形式的延迟吸收。可注射的储库形式是这样制备的,在生物可降解的聚合物中,例如聚交酯 (polyactide)-聚乙醇酸交酯,生成化合物的微囊包封基质。根据化合物与聚合物的比例和所采用特定聚合物的属性,可以控制化合物的释

放速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚（原酸酯）和聚（酸酐）。储库型可注射制剂也可以将化合物包含在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0388] 直肠或阴道给药组合物优选地是栓剂，它们可以这样制备，将本发明化合物与适合的无刺激性赋形剂或载体混合，例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡，它们在环境温度下是固体，但是在体温下是液体，因此在直肠或阴道腔中融化，释放出活性化合物。

[0389] 口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中，将活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合，例如柠檬酸钠或磷酸二钙，和 / 或 a) 填充剂或增容剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸，b) 粘合剂，例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，c) 润湿剂，例如甘油，d) 崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠，e) 溶解延迟剂，例如石蜡，f) 吸收促进剂，例如季铵化合物，g) 湿润剂，例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯，h) 吸收剂，例如高岭土和膨润土，和 i) 润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下，该剂型也可以包含缓冲剂。

[0390] 也可以采用相似类型的固体组合物作为软或硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂，胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以带有包衣和外壳，例如肠溶衣和药物配制领域熟知的其他包衣。它们可以可选地含有遮光剂，也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物，可选地为延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。也可以采用相似类型的固体组合物作为软与硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂，胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。

[0391] 活性化合物也可以是微囊包封的形式，其中含有一种或多种上述赋形剂。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以带有包衣和外壳，例如肠溶衣、释放控制性包衣和药物配制领域熟知的其他包衣。在这类固体剂型中，可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂混合，例如蔗糖、乳糖或淀粉。在正常情况下，这类剂型也可以包含除惰性稀释剂以外的其他物质，例如压片润滑剂和其他压片助剂，例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下，剂型也可以包含缓冲剂。它们可以可选地含有遮光剂，也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物，可选地为延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。

[0392] 本发明化合物的局部或透皮给药剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂或缓冲剂混合，根据需要而定。眼科制剂、滴耳剂和滴眼剂也被涵盖在本发明的范围内。另外，本发明涵盖透皮贴剂的使用，它们具有控制化合物向机体递送的附加优点。这类剂型可以通过将化合物溶解或分散在恰当的介质中来制备。也可以使用吸收增强剂以增加化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或者将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0393] 正如上文一般描述的，本发明化合物可用作 ABC 转运蛋白调控剂。因而，不希望局限于任意特定理论，化合物和组合物特别可用于治疗这样一种疾病、病症或障碍或者减轻其严重性，其中在该疾病、病症或障碍中牵涉有 ABC 转运蛋白活性过高或无活性。当在特定

疾病、病症或障碍中牵涉有 ABC 转运蛋白活性过高或无活性时,该疾病、病症或障碍也可以被称为“ABC 转运蛋白 - 介导的疾病、病症或障碍”。因此,在另一方面,本发明提供治疗这样一种疾病、病症或障碍或者减轻其严重性的方法,其中在该疾病状态中牵涉有 ABC 转运蛋白活性过高或无活性。

[0394] 在本发明中用作 ABC 转运蛋白调控剂的化合物的活性可以按照本领域和本文实施例所一般描述的方法加以测定。

[0395] 也将被领会到的是,本发明的化合物和药学上可接受的组合物可以用在联合疗法中,也就是说,化合物和药学上可接受的组合物可以在一种或多种其他所需治疗剂或医药程序同时、之前或随后给药。用在联合方案中的特定疗法组合(治疗剂或程序)将考虑所需治疗剂和/或程序与所要达到的所需治疗效果的可相容性。也将被领会到的是,所用疗法可以对同一病症达到所需效果(例如,本发明化合物可以与另一种用于治疗同一病症的药物同时给药),或者它们可以达到不同的效果(例如控制任何副作用)。如本文所用的,在正常情况下给药以治疗或预防特定疾病或病症的另外的治疗剂被称为“就所治疗的疾病或病症而言是适当的”。

[0396] 另外的治疗剂在本发明组合物中的含量将不超过在包含该治疗剂作为唯一活性成分的组合物中通常的给药量。优选地,另外的治疗剂在目前所公开的组合物中的量将是通常的包含该药物作为唯一治疗活性成分的组合物中的含量的约 50% 至 100%。

[0397] 本发明化合物或其药学上可接受的组合物也可以引入到涂覆可植入医药装置的组合物中,例如假肢、人工瓣膜、脉管移植物、斯坦特氏印模和导管。因此,本发明在另一方面包括涂覆可植入装置的组合物,其包含如上一般性描述和在本文的大类与小类中所述的本发明化合物,和适合于涂覆所述可植入装置的载体。在另一方面,本发明包括涂有组合物的可植入装置,所述组合物包含如上一般性描述和在本文大类与小类中所述的本发明化合物,和适合于涂覆所述可植入装置的载体。适合的涂料和涂覆可植入装置的一般制备方法描述在美国专利 6,099,562、5,886,026 和 5,304,121 中。涂料通常是生物可相容的聚合材料,例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物和它们的混合物。涂料可以可选地进一步被适合的氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的表层所覆盖,以赋予组合物的控释特征。

[0398] 本发明的另一方面涉及在生物样品或患者中调控 ABC 转运蛋白活性(例如体外或体内),该方法包含对患者给予或者使所述生物样品接触式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。本文所用的术语“生物样品”非限制性地包括细胞培养物及其提取物;从哺乳动物或其提取物获得的活组织检查材料;和血液、唾液、尿、粪便、精液、泪液或其他体液或者其提取物。

[0399] 在生物样品中调控 ABC 转运蛋白活性可用于本领域技术人员已知的多种目的。这类目的的实例包括但不限于 ABC 转运蛋白在生物学与病理学现象中的研究;和新型 ABC 转运蛋白调控剂的对比评价。

[0400] 在另一种实施方式中,提供了体外或体内调控阴离子通道活性的方法,包括使所述通道与式 (I) 化合物接触的步骤。在优选的实施方式中,该阴离子通道是氯离子通道或碳酸氢根通道。在其他优选的实施方式中,该阴离子通道是氯离子通道。

[0401] 按照另一种实施方式,本发明提供增加细胞膜中功能性 ABC 转运蛋白数量的方

法,包括使所述细胞与式(I)化合物接触的步骤。本文所用的术语“功能性 ABC 转运蛋白”表示能够有转运活性的 ABC 转运蛋白。在优选的实施方式中,所述功能性 ABC 转运蛋白是 CFTR。

[0402] 按照另一种优选的实施方式,通过测定跨膜电压电位来测定 ABC 转运蛋白的活性。测定生物样品中跨膜电压电位的手段可以采用本领域的任意已知方法,例如光学膜电位测定法或其他电生理学方法。

[0403] 光学膜电位测定法采用如 Gonzalez 和 Tsien 所述的电压-敏感性 FRET 传感器(参见, Gonzalez, J.E. and R.Y.Tsien(1995) " Voltagesensing by fluorescence resonance energy transfer in singlecells " Biophys J 69(4):1272-80, and Gonzalez, J.E. and R.Y.Tsien(1997) " Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer " Chem Biol 4(4):269-77) 与测定荧光变化的仪器的组合,例如电压/离子探针读数器(VIPR)(参见, Gonzalez, J.E., K.Oades, 等人(1999) " Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets " Drug Discov Today 4(9):431-439)。

[0404] 这些电压敏感性测定法基于膜溶性、电压敏感性染料 DiSBAC₂(3) 与荧光磷脂 CC2-DMPE 之间荧光共振能量转移(FRET)的变化,所述荧光磷脂连接于质膜的外部小叶,充当 FRET 供体。膜电位(V_m)的变化导致带负电的 DiSBAC₂(3) 跨越质膜重新分布,从 CC2-DMPE 转移的能量相应地改变。荧光发射的变化可以利用 VIPRTMII 监测,它是一种整合的液体处理器和荧光检测器,被设计用来在 96- 或 384- 孔微量滴定平板中进行基于细胞的筛选。

[0405] 在另一方面,本发明提供试剂盒,用于体外或体内测定生物样品中 ABC 转运蛋白或其片段的活性,包含:

[0406] (i) 包含式(I)化合物的组合物;和

[0407] (ii) 关于下列内容的指导:

[0408] a) 使该组合物与该生物样品接触;和

[0409] b) 测定所述 ABC 转运蛋白或其片段的活性。

[0410] 在一种实施方式中,试剂盒进一步包含关于下列内容的指导:

[0411] a) 使另外的组合物与该生物样品接触;

[0412] b) 测定在所述另外化合物存在下的所述 ABC 转运蛋白或其片段的活性;和

[0413] c) 比较在另外化合物存在下的 ABC 转运蛋白活性与在式(I)组合物存在下的 ABC 转运蛋白密度。

[0414] 在优选的实施方式中,试剂盒用于测定 CFTR 的密度。

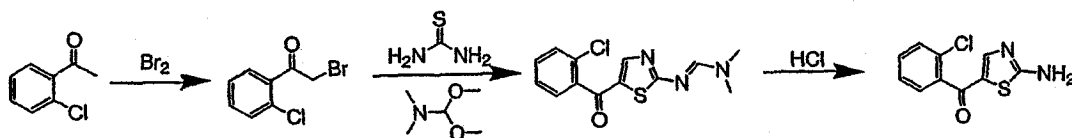
[0415] 为了可以更加充分地理解本文所述发明,提供下列实施例。应当理解,这些实施例仅供说明,不以任何方式被解释为限制本发明。

[0416] 实施例中出现的“calc.”表示“计算值”,“found”表示“实测值”

[0417] 实施例

[0418] 实施例 1:

[0419]



[0420] 2-溴-1-(2-氯-苯基)-乙酮在 0℃下,将溴 (3.8mL,65mmol) 滴加到 1-(2-氯-苯基)-乙酮 (10. g,65mmol) 的乙酸 (75mL) 溶液中。然后使混合物升温至室温,搅拌过夜。将混合物蒸发至干,无需进一步纯化即可用于下一步。

[0421] N'-[5-(2-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基]-N,N-二甲基-甲脒将硫脲 (4.95g, 65.0mmol) 与二甲氧基甲基-二甲胺 (23.2g,195mmol) 在甲醇 (80mL) 中的混合物在回流下加热 30 分钟。使混合物冷却后,加入三乙胺 (19.8g,195mmol) 和 2-溴-1-(2-氯-苯基)-乙酮 (来自上步的粗产物) 的甲醇溶液 (50mL)。将混合物在回流下加热 4 小时。除去溶剂,残余物直接用于下一工艺。

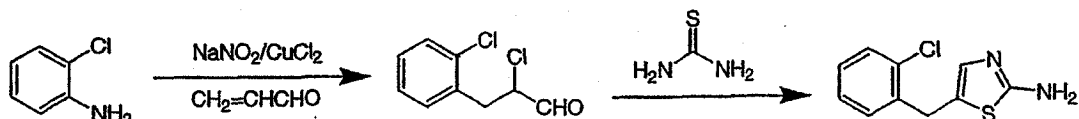
[0422] (2-氨基-噻唑-5-基)-(2-氯-苯基)-甲酮将粗的 N'-[5-(2-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基]-N,N-二甲基-甲脒溶于 10% 盐酸 (150mL),加热至 70℃达 4 小时。将沉淀过滤,用醚洗涤,然后悬浮在 10% 碳酸钠溶液 (250mL) 中。将该悬液搅拌 1 小时,将沉淀过滤,用醚洗涤,风干,得到 (2-氨基-噻唑-5-基)-(2-氯-苯基)-甲酮,为褐色固体 (8.5g,36mmol,55%,从 1-(2-氯-苯基)-乙酮计)。

[0423] ESI-MS m/z calc. 238.0, found ;239.3 (M+1)⁺¹H NMR(DMSO) : δ :7.252(s,1H), 7.420-7.553(m,4H), 8.345(s,2H).

[0424] (2-氨基-噻唑-5-基)-(2-甲氧基-苯基)-甲酮 (2-氨基-噻唑-5-基)-(2-甲氧基-苯基)-甲酮是按照类似于 (2-氨基-噻唑-5-基)-(2-氯-苯基)-甲酮的方式制备的 (92%收率)。

[0425] ESI-MS m/z calc. 234.1, found ;235.1 (M+1)⁺¹H NMR(CDC1₃) : δ :7.37-7.7.47(m, 3H), 6.98-7.04(m,2H), 5.77(br,1H), 3.82(s,3H).

[0426]



[0427] 2-氯-3-(2-氯-苯基)-丙醛在 0 至 5℃下,向 2-氯苯胺 (12.7g,100. mmol) 的盐酸 (20%水溶液,40mL) 溶液滴加亚硝酸钠 (7.5g,110mmol) 的水 (20mL) 溶液。搅拌 10 分钟后,逐渐加入冷却的丙烯醛 (15g,270mmol) 的丙酮 (100mL) 溶液,其中含有氧化钙 (2.0g, 36mmol),然后继之以氯化亚铜 (1g,10mmol) 的丙酮 (10mL) 溶液,其中含有盐酸 (20%水溶液,2mL)。将混合物在 0 至 30℃下搅拌 3 小时,然后用二氯甲烷 (100mL) 萃取三次。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液、继之以饱和氯化钠水溶液洗涤。分离有机层,经硫酸钠干燥,蒸发至干,得到黑色粘性的油。使粗产物穿过短硅胶柱,得到 12g 粗产物,直接用于下一步。

[0428] 5-(2-氯-苯基)-噻唑-2-基胺将 2-氯-3-(2-氯-苯基)-丙醛 (12g, 来自上步的粗产物) 与脒 (6.0g,0.10mol) 在乙醇 (120mL) 中的混合物加热至回流过夜。蒸发残余物至干。将残余物用二氯甲烷 (120mL) 稀释,然后用氢氧化钠 (10%水溶液,50mL) 和水 (30mL) 洗涤。有机层用盐酸 (5%水溶液,120mL) 萃取三次。合并水层,用 10% 氢氧化钠水溶液调节至 pH9 与 10 之间,然后用二氯甲烷 (150mL) 萃取三次。合并有机层,经硫酸钠

干燥,蒸发至干,经过硅胶柱色谱纯化,得到黄色固体 (5.2g,0.023mol,23%,从 2-氯苯胺计)。ESI-MS m/z calc. 224.0, found 225.2 (M+1)⁺¹H NMR (CDCl₃) δ 4.07 (s, 2H), 4.90 (bs, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.37-7.15 (m, 4H)。

[0429] 5-(2-甲氧基-苄基)-噻唑-2-基胺 5-(2-甲氧基-苄基)-噻唑-2-基胺是按照类似于 5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基胺的方式制备的。ESI-MS m/z calc. 220.1, found 221.2 (M+1)⁺¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26-7.19 (m, 1H), 7.15 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.77 (bs, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

[0430] 5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基胺 5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基胺是按照类似于 5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基胺的方式制备的。ESI-MS m/z calc. 224.0, found 225.2 (M+1)⁺¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26-7.21 (m, 3H), 7.10 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.82 (bs, 2H), 3.93 (s, 2H)。

[0431] 5-(4-氯-苄基)-噻唑-2-基胺 5-(4-氯-苄基)-噻唑-2-基胺是按照类似于 5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基胺的方式制备的。ESI-MS m/z calc. 224.0, found 225.2 (M+1)⁺¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.85 (bs, 2H), 3.92 (s, 2H)。

[0432] 5-(2-氰基-苄基)-噻唑-2-基胺 5-(2-氰基-苄基)-噻唑-2-基胺是按照类似于 5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基胺的方式制备的 (12g, 56mmol, 11%, 从 2-氰基苯胺计)。

[0433] ESI-MS m/z calc. 215.05, found 216.16 (M+1)⁺¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.64 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.89 (br, 2H), 4.19 (s, 2H)。

[0434] 5-(2-氯-3-氟-苄基)-噻唑-2-基胺 5-(2-氯-3-氟-苄基)-噻唑-2-基胺是按照类似于 5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基胺的方式制备的 (4.0g, 16mmol, 12%, 从 2-氯-6-氟苯胺计)。

[0435] ESI-MS m/z calc. 242.07, found 243.14 (M+1)⁺¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.17 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.86 (br, 2H), 4.09 (s, 2H)。

[0436] 5-(2-氯-4-氟-苄基)-噻唑-2-基胺 5-(2-氯-4-氟-苄基)-噻唑-2-基胺是按照类似于 5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基胺的方式制备的 (11.5g, 47.4mmol, 30%, 从 2-氯-4-氟苯胺计)。

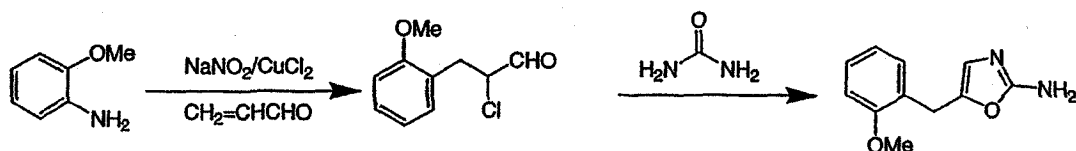
[0437] ESI-MS m/z calc. 242.01, found 243.27 (M+1)⁺¹H NMR (CDCl₃) : δ 9.34 (br, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.04 (s, 2H)。

[0438] 5-(2-氯-5-氟-苄基)-噻唑-2-基胺 5-(2-氯-5-氟-苄基)-噻唑-2-基胺是按照类似于 5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基胺的方式制备的 (7.8g, 32mmol, 20%, 从 2-氯-5-氟苯胺计)。

[0439] ESI-MS m/z calc. 242.01, found 243.36 (M+1)⁺¹H NMR : (DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 2H), 7.52 (q, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.21 (dt, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.05 (s, 2H)。

[0440] 实施例 2 :

[0441]



[0442] 2-氯-3-(2-甲氧基-苄基)-丙醛在 0 至 5℃ 下,将 2-甲氧基苯胺 (24.6g, 0.200mol) 的盐酸 (20% 水溶液, 80mL) 溶液缓慢加入到亚硝酸钠 (15g, 0.22mol) 的水 (40mL) 溶液中。搅拌 10 分钟后,逐渐加入冷却的丙烯醛 (30g, 0.56mol) 的丙酮 (200mL) 溶液,其中含有氧化钙 (4.0g, 72mmol),然后继之以氯化亚铜 (2.0g, 20mmol) 的丙酮 (20mL) 溶液,其中含有盐酸 (20% 水溶液, 4mL)。将混合物在 0 至 30℃ 下搅拌 3 小时,然后用三份 150mL 二氯甲烷萃取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到黑色粘性的油。使粗产物穿过短二氧化硅柱,得到 10g 粗产物,直接用于下工艺。

[0443] 5-(2-甲氧基-苄基)-噁唑-2-基胺将 2-氯-3-(2-甲氧基-苄基)丙醛 (10g, 来自上步的粗产物) 与脒 (9.6g, 0.16mol) 的混合物溶于乙醇 (250mL), 然后加热至回流过夜。蒸发残余物至干。将残余物用二氯甲烷 (250mL) 稀释,然后用氢氧化钠 (10% 水溶液, 100mL) 和水 (50mL) 洗涤。有机层用盐酸 (5% 水溶液, 250mL) 萃取三次。合并水层,用 10% 氢氧化钠水溶液调节至 pH9 至 10,然后用二氯甲烷 (300mL) 萃取三次。分离有机层,经硫酸钠干燥,蒸发至干。粗产物经过硅胶柱色谱纯化,得到黄色-红色固体产物 (0.72g, 0.35%, 从 2-甲氧基苯胺计)。

[0444] ESI-MS m/z calc. 204.1, found; 205.1 (M+1)⁺ ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.26-7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.49 (bs, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。

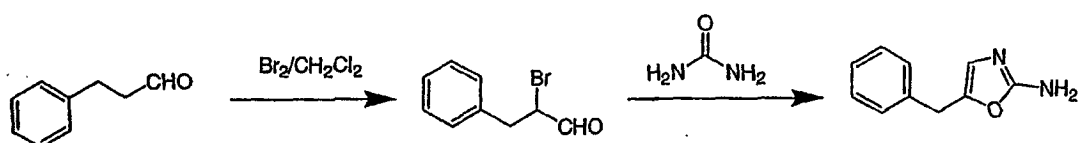
[0445] 5-(2-氯-苄基)-噁唑-2-基胺 5-(2-氯-苄基)-噁唑-2-基胺是按照类似于 5-(2-甲氧基-苄基)-噁唑-2-基胺制备的方式制备的,得到产物,为黄色固体 (3.5g, 8.4%, 从 2-氯苯胺计)。ESI-MS m/z calc. 208.0, found; 209.1 (M+1)⁺ ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.37-7.18 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 4.66 (bs, 2H), 3.97 (s, 2H)。

[0446] 5-(3-氯-苄基)-噁唑-2-基胺 5-(3-氯-苄基)-噁唑-2-基胺是按照类似于 5-(2-甲氧基-苄基)-噁唑-2-基胺制备的方式制备的,得到产物,为黄色固体 (1.2g, 2.9%, 从 3-氯苯胺计)。ESI-MS m/z calc. 208.0, found; 209.2 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.26-7.22 (m, 3H), 7.10 (d, J = 6.0Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.73 (bs, 2H), 3.82 (s, 2H)。

[0447] 5-(4-氯-苄基)-噁唑-2-基胺 5-(4-氯-苄基)-噁唑-2-基胺是按照类似于 5-(2-甲氧基-苄基)-噁唑-2-基胺制备的方式制备的,得到产物,为黄色固体 (1.6g, 产率为 3.86%, 从 4-氯苯胺)。ESI-MS m/z calc. 208.0, found; 209.1 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.27 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.66 (bs, 2H), 3.81 (s, 2H)。

[0448] 实施例 3:

[0449]



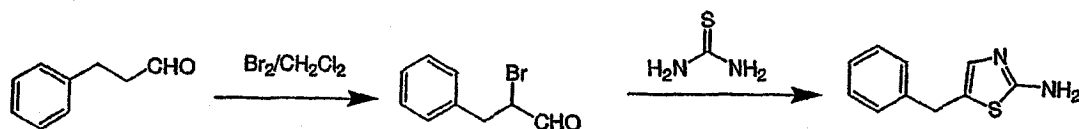
[0450] 2-溴-3-苯基丙醛在 0℃下,将溴 (15.2g, 95.1mmol) 的 30mL 二氯甲烷溶液历经 20 分钟加入到 3-苯基-丙醛 (13.4g, 100mmol) 的二氯甲烷 (150mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 2 小时,然后向混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL)。分离有机层,水层用二氯甲烷 (50mL) 洗涤。合并有机层,用水、饱和氯化钠水溶液洗涤,然后蒸发至干,得到橙色的油 (14.2g),直接用于下一步。

[0451] 5-苯基-噻唑-2-基胺将 2-溴-3-苯基丙醛 (14.2g, 来自上步的粗产物) 与脲 (7.2g, 0.12mol) 在 200mL 乙醇中的混合物加热至回流达 15 小时。蒸发溶剂至干,将残余物用二氯甲烷 (250mL) 稀释,然后用氢氧化钠 (10%水溶液, 100mL) 和水 (50mL) 洗涤。有机层用盐酸 (5%水溶液, 250mL) 萃取三次。合并水层,用 10%氢氧化钠水溶液调节至 pH9 至 10,然后用二氯甲烷 (300mL) 萃取三次。有机层经硫酸钠干燥,蒸发至干,经过硅胶柱色谱纯化,得到淡黄色固体 (1.6g, 9.2mmol, 9.2%, 从 3-苯基-丙醛计)。

[0452] ESI-MS m/z calc. 174.1, found; 175.1 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.32-7.22(m, 5H), 6.39(s, 1H), 4.72(bs, 2H), 3.84(s, 2H)。

[0453] 实施例 4:

[0454]



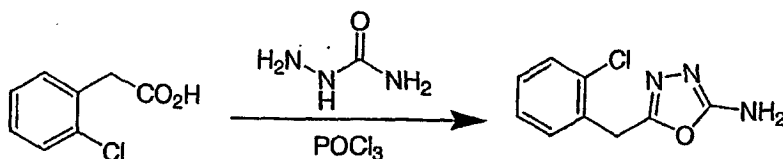
[0455] 2-溴-3-苯基丙醛在 0℃下,将溴 (15.2g, 95.1mmol) 的 30mL 二氯甲烷溶液历经 20 分钟加入到 3-苯基-丙醛 (13.4g, 100mmol) 的二氯甲烷 (150mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 2 小时,然后向混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL)。分离有机层,水层用二氯甲烷 (50mL) 洗涤。合并有机层,用水、饱和氯化钠水溶液洗涤,然后蒸发至干,得到橙色的油 (14.2g),直接用于下一步。

[0456] 5-苯基-噻唑-2-基胺将 2-溴-3-苯基丙醛 (14.2g, 来自上步的粗产物) 与脲 (7.2g, 0.12mol) 在 200mL 乙醇中的混合物加热至回流达 15 小时。蒸发溶剂至干,将残余物用二氯甲烷 (250mL) 稀释,然后用氢氧化钠 (10%水溶液, 100mL) 和水 (50mL) 洗涤。有机层用盐酸 (5%水溶液, 250mL) 萃取三次。合并水层,用 10%氢氧化钠水溶液调节至 pH9 至 10,然后用二氯甲烷 (300mL) 萃取三次。有机层经硫酸钠干燥,蒸发至干,经过硅胶柱色谱纯化,得到淡黄色固体 (5.2g, 27mmol, 27%, 从 3-苯基-丙醛计)。

[0457] ESI-MS m/z calc. 190.1, found; 191.2 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.32-7.21(m, 5H), 6.79(s, 1H), 4.91(bs, 2H), 3.95(s, 2H)。

[0458] 实施例 5:

[0459]

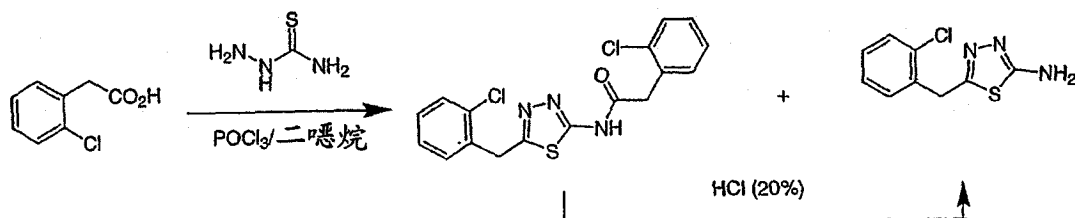


[0460] 5-(2-氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺将氨基脲 (9.0g, 120mmol) 缓慢加入到 (2-氯苯基) 乙酸 (10. g, 60mmol) 的磷酰氯 (50mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 16

小时,然后倒入碎冰(500g)中。从水层中滗析粘性固体,然后用氢氧化钠(50%水溶液)调节水层至 pH4 至 5。将所得沉淀过滤,然后可用碳酸钠(10%水溶液,100mL)洗涤,得到产物,为白色固体(5.9g,28mmol,47%)。ESI-MS m/z calc. 209.0, found ;210.1 (M+1)⁺H NMR(DMSO) δ 7.44-7.30(m,4H),6.88(s,2H),4.13(s,2H)。

[0461] 实施例 6:

[0462]

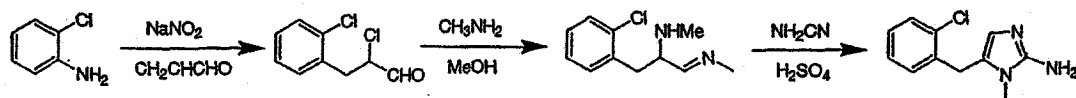


[0463] 5-(2-氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺在 90℃下,将磷酰氯(16.6g,108mmol)的 1,4-二噁烷(50mL)溶液历经 30 分钟加入到(2-氯苯基)乙酸(25.0g,147mmol)与氨基硫脲(13.3g,147mmol)的 1,4-二噁烷(350mL)悬液中。将混合物在 90℃下搅拌另外 1.5 小时,然后蒸发溶剂至干。将残余物用水(300mL)处理,然后用氢氧化钠(30%水溶液)调节至强碱性。将固体过滤,然后用乙酸乙酯洗涤。蒸发乙酸乙酯层,得到 5-(2-氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺与 N-[5-(2-氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-2-(2-氯-苄基)-乙酰胺的混合物,为淡黄色固体(13.2g)。将该固体在盐酸(20%水溶液,250mL)与乙醇(50mL)的混合物中回流 15 小时,然后冷却至室温。收集所得沉淀,然后用碳酸钠(10%水溶液,50mL)洗涤,得到 5-(2-氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺,为白色固体(5.2g,23mmol,16%)。

[0464] ESI-MS m/z calc. 225.0, found ;226.1 (M+1)⁺H NMR(DMSO) δ 7.48-7.32(m,4H),4.29(s,2H)。

[0465] 实施例 7:

[0466]



[0467] 2-氯-3-(2-氯-苄基)-丙醛在 0 至 5℃下,将亚硝酸钠(15g,0.22mol)的水(40mL)溶液缓慢加入到 2-氯苯胺(25.5g,0.200mol)的盐酸(20%水溶液,100mL)溶液中。将混合物搅拌 10 分钟,然后倒入冷却的丙烯醛(30.g,0.56mol)的丙酮(200mL)溶液中,其中含有氧化钙(4.0g,72mmol),继之以氯化亚铜(2.0g,20mmol)的丙酮(20mL)溶液,其中含有盐酸(20%水溶液,4mL)。将混合物在室温下搅拌 3 小时,然后用二氯甲烷(150mL)萃取三次。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,蒸发至干,得到黑色粘性的油,直接用于下一工艺。

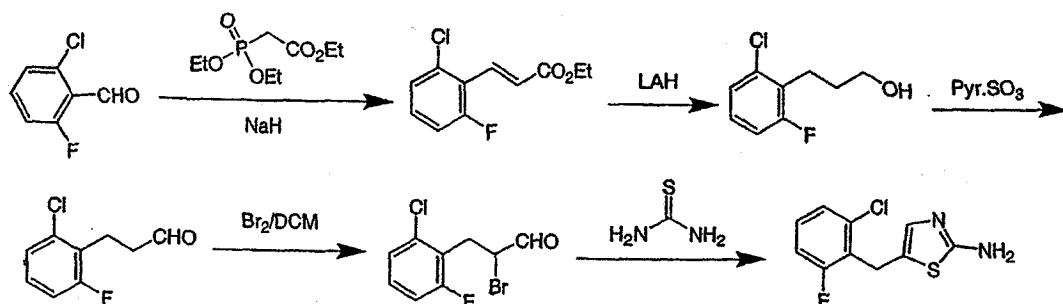
[0468] [2-(2-氯-苄基)-1-甲基亚氨基甲基-乙基]-甲基-胺将甲胺的甲醇溶液(27%,69g)缓慢加入到 2-氯-3-(2-氯-苄基)-丙醛的二氯甲烷溶液(20mL)中。将反应混合物搅拌 12 小时,然后立即用于下一工艺。

[0469] 5-(2-氯-苄基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基胺将氰酰胺的水溶液(50%,150mL)加入到沸腾的[2-(2-氯-苄基)-1-甲基亚氨基甲基-乙基]-甲基-胺的甲醇与二氯甲烷

溶液中。连续加入硫酸水溶液 (9M) 调节 pH 至 4.5。使混合物回流 2 小时, 冷却至室温, 加入粉碎的碳酸氢钠调节至 pH9。混合物用二氯甲烷 (200mL) 萃取三次, 合并有机层, 用盐酸 (20% 水溶液, 150mL) 萃取三次。将水溶液用氢氧化钠 (10% 水溶液) 调节至 pH10, 用二氯甲烷 (150mL) 萃取三次。合并有机层, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发至干, 得到黑色固体, 经过柱色谱纯化, 得到产物 (5.0g, 0.23mmol, 11%, 从 2-氯苯胺计), 为褐色固体。ESI-MS m/z calc. 221.1, found; 222.3 (M+1)⁺ ¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.30-7.37 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.80 (br 2H), 3.15 (s, 3H).

[0470] 实施例 8 :

[0471]



[0472] 3-(2-氯-6-氟-苯基)-丙烯酸乙基酯在 0℃ 下, 将 (二乙氧基磷酰基)-乙酸乙基酯 (87g, 0.39mol) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液缓慢加入到氢化钠 (60% 矿物油分散体, 15g, 0.39mol) 的四氢呋喃 (200mL) 悬液中。搅拌 20 分钟后, 加入 2-氯-6-氟苯甲醛 (40g, 0.26mol) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液, 同时维持温度在 0℃。将混合物加热至 50℃ 达 1 小时, 然后冷却至室温。加入饱和氯化铵水溶液 (300mL) 猝灭反应。分离各层, 水层用醚萃取。合并有机层, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 蒸发至干, 得到 3-(2-氯-6-氟-苯基)-丙烯酸乙基酯, 直接用于下一步。¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.89 (d, 1H, J = 16.4Hz), 7.26-7.06 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.72 (d, 1H, J = 16.4Hz), 4.28 (q, 2H, J = 7.6Hz), 1.34 (t, 3H, J = 7.6Hz).

[0473] 3-(2-氯-6-氟-苯基)-丙烷-1-醇在 0℃ 下, 将 3-(2-氯-6-氟-苯基)-丙烯酸乙基酯的干燥四氢呋喃溶液 (300mL) 加入到氢化铝锂 (30g, 0.78mol) 的无水四氢呋喃 (200mL) 悬液中。将反应混合物搅拌 3 小时, 然后冷却至 0℃, 加入水 (30g) 和 10% 氢氧化钠水溶液 (30mL) 猝灭。将所得固体过滤, 用四氢呋喃洗涤, 然后经过硅胶柱色谱纯化, 得到 3-(2-氯-6-氟-苯基)-丙烷-1-醇 (21g, 0.11mol, 43%, 从 2-氯-6-氟苯甲醛计)。

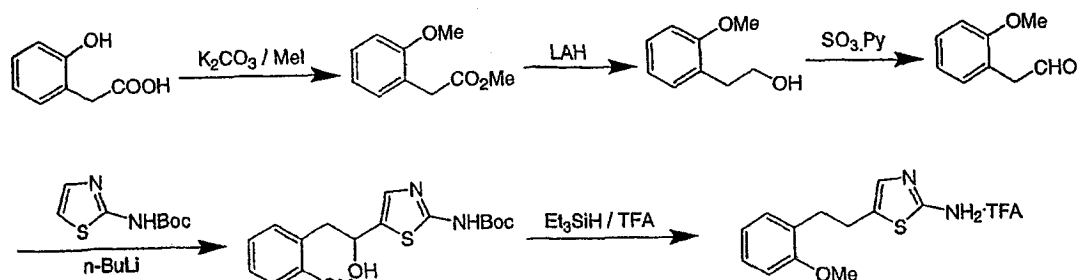
[0474] 3-(2-氯-6-氟-苯基)-丙醛在 0℃ 下, 将吡啶与三氧化硫的配合物 (40.35g, 0.225mol) 的二甲基亚砷 (50mL) 溶液缓慢加入到 3-(2-氯-6-氟-苯基)-丙烷-1-醇 (20.6g, 0.109mol) 与三乙胺 (25.8g, 0.225mol) 的二氯甲烷 (250mL) 溶液中。将反应搅拌 30 分钟, 然后将其倒入饱和氯化钠水溶液中, 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用水洗涤两次, 然后用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 蒸发至干。粗产物经过硅胶色谱纯化, 得到 3-(2-氯-6-氟-苯基)-丙醛 (15g, 80mmol, 74%)。¹H NMR (CDCl₃) : δ 9.83 (s, 1H), 7.24-7.00 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H).

[0475] 2-溴-3-(2-氯-6-氟-苯基)-丙醛在 0℃ 下, 将溴 (11g, 0.081mol) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液缓慢加入到 3-(2-氯-6-氟-苯基)-丙醛 (15g, 0.081mol) 的二氯甲烷 (250mL)

溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜,然后除去溶剂,得到粗产物,直接用于下一步。

[0476] 5-(2-氯-6-氟-苄基)-噻唑-2-基胺将 2-溴-3-(2-氯-6-氟-苄基)-丙醛(来自上步的粗产物)与硫脲(6.4g,0.084mol)在乙醇(250mL)中的混合物回流过夜。蒸发反应混合物至干,向残余物加入二氯甲烷(50mL)。混合物用浓盐酸酸化至 pH2 与 3 之间。过滤所沉淀的固体,用二氯甲烷洗涤,得到盐酸盐(7.7g,34.1%)。ESI-MS m/z calc. 242.0, found; 243.2 (M+1)⁺ ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.62(s, 2H), 7.37-7.36(m, 2H), 7.29-7.26(m, 1H), 6.98(s, 1H), 4.05(s, 2H)。

[0477]



[0478] (2-甲氧基-苄基)-乙酸甲基酯在回流下,将甲基碘(188g,1.33mole)的乙腈(200mL)溶液缓慢加入到(2-羟基-苄基)-乙酸(80g,0.53mol)与碳酸钾(254g,1.84mol)在乙腈(800mL)中的混合物中。将反应加热至回流达 15 小时。冷却反应混合物,过滤除去沉淀。蒸发滤液至干,得到粗产物(90. g,0.50mol,94%)。

[0479] 2-(2-甲氧基-苄基)-乙醇在 0℃下,将氢化铝锂(21g,0.55mol)加入到(2-甲氧基-苄基)-乙酸甲基酯(90g,0.50mol)的无水四氢呋喃(500mL)溶液中。在 0℃下搅拌 30 分钟后,混合物用氢氧化钠(5%水溶液,180g)处理。混合物用乙酸乙酯(400mL)萃取三次,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,蒸发至干,得到 2-(2-甲氧基-苄基)-乙醇(43g,0.28mol,57%),直接用于下一步。

[0480] (2-甲氧基-苄基)-乙醛在 0℃下,将吡啶与三氧化硫的配合物(134g,0.842mol)的二甲基亚砜(150mL)溶液缓慢加入到 2-(2-甲氧基-苄基)-乙醇(43g,0.28mol)与三乙胺(86g,0.85mol)的二氯甲烷(500mL)溶液中。搅拌 30min 后,将混合物倒入饱和氯化钠水溶液中,将有机层用稀盐酸、饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,蒸发至干,得到(2-甲氧基-苄基)-乙醛(36g,0.24mol,86%),直接用于下一步。

[0481] {5-[1-羟基-2-(2-甲氧基-苄基)-乙基]-噻唑-2-基}-氨基甲酸叔丁基酯在 -78℃下,将正丁基锂溶液(2.5M,250mL,0.62mol)加入到 N-Boc-2-氨基噻唑(56g,0.28mol)的无水四氢呋喃(500mL)溶液中。加入完成后,将混合物在 -78℃下搅拌 1 小时。向反应混合物缓慢加入(2-甲氧基-苄基)-乙醛(36g,0.24mol)的四氢呋喃(100mL)溶液,同时维持温度为 -78℃。使混合物升温至室温,搅拌 15 小时。用饱和氯化铵水溶液(1000mL)猝灭反应,用乙酸乙酯(400mL)萃取三次。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,蒸发至干。粗产物经过柱色谱纯化,得到纯产物(28g,0.080mol,28%)。

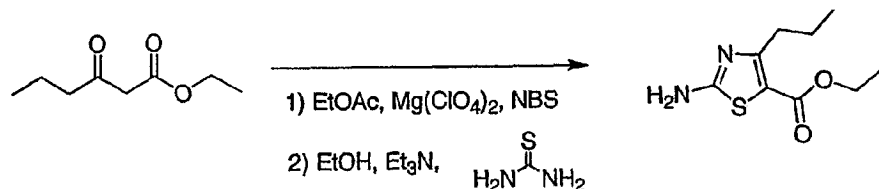
[0482] 5-[2-(2-甲氧基-苄基)-乙基]-噻唑-2-基胺将 {5-[1-羟基-2-(2-甲氧基-苄基)-乙基]-噻唑-2-基}-氨基甲酸叔丁基酯(28g,0.080mol)、三乙基硅烷(130g,1.12mol)与三氟乙酸(250g,2.24mol)在二氯甲烷(500mL)中的混合物在室温下搅拌 15 小时。将混合物蒸发至干,然后在水中搅拌。过滤固体,用醚洗涤,得到 5-[2-(2-甲氧基-苄基)-乙基]-噻唑-2-基胺。

基)-乙基]-噻唑-2-基胺,为三氟乙酸盐(11g,0.033mol,42%)。

[0483] ESI-MS m/z calc. 234.08, found 235.16 ($M+1$)⁺ ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.81 (br, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.85 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.83 (d, 2H), 2.80 (d, 2H).

[0484] 实施例 10:

[0485]

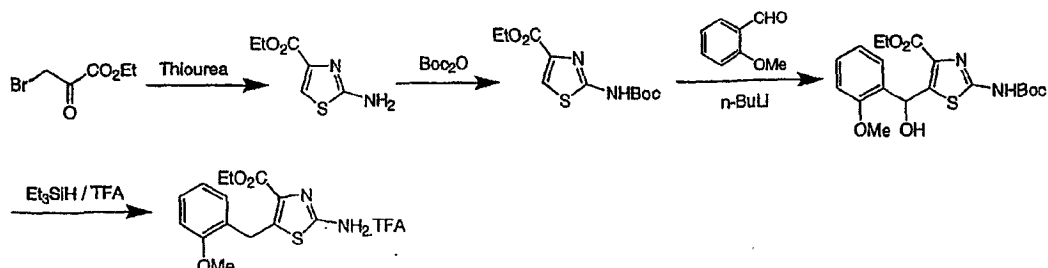


[0486] 2-溴-3-氧代-己酸乙基酯将 3-氧代-己酸乙基酯(4.0mL,25mmol)和高氯酸镁(1.7g,7.6mmol)置于 500mL 乙酸乙酯中,搅拌 5 分钟。加入 N-溴琥珀酰亚胺(4.7g,26mmol),将反应混合物搅拌 15 分钟,此时薄层色谱(10%乙酸乙酯的己烷溶液,SiO₂,254nm 照射)表明反应是完全的。将反应混合物用 500mL 乙醚稀释,用等体积饱和氯化钠水溶液洗涤三次。有机层然后经硫酸钠干燥,蒸发至干。该产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[0487] 2-氨基-4-丙基-噻唑-5-羧酸乙基酯将 2-溴-3-氧代-己酸乙基酯(5.9g,25mmol)溶于 60mL 乙醇,其中含有三乙胺(4.2mL,30mmol)和硫脲(1.9g,25mmol)。将无色溶液避光,搅拌 16 小时。将所得红色悬液蒸发至干,溶于少量二氯甲烷。将该溶液用等体积饱和碳酸氢钠水溶液洗涤三次,继之以饱和氯化钠水溶液洗涤。分离有机层,过滤除去仍然悬浮在有机相中的微细红色沉淀。除去溶剂,然后将固体溶于少量 50/50(v/v) 乙酸乙酯与 1N 盐酸水溶液。分离各层,水层用等体积乙酸乙酯洗涤。弃去有机层后,然后将水层置于含有等体积乙酸乙酯的冰浴中。然后缓慢加入氢氧化钠(1N),同时剧烈旋转,直至水相为碱性。分离各层,水层用乙酸乙酯洗涤另外两次。合并有机层,用等体积饱和碳酸氢钠水溶液洗涤三次,继之以饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层然后经硫酸钠干燥,蒸发至干,得到淡黄色固体(1.8g,8.4mmol,34%)。ESI-MS m/z 计算值 214.1,实测值 215.3($M+1$)⁺ 保留时间 1.90 分钟。

[0488] 实施例 11:

[0489]



[0490] 2-氨基-噻唑-4-羧酸乙基酯将溴丙酮酸乙酯(100g,80%纯度,0.41mol)、硫脲(31g,0.41mol)与乙醇(500mL)的混合物加热至回流达 12 小时。蒸发溶剂至干,残余物用醚洗涤。将固体悬浮在饱和碳酸氢钠水溶液(500mL)中达 30 分钟。将固体过滤,用水洗涤,经硫酸钠干燥,得到 2-氨基-噻唑-4-羧酸乙基酯(45g,0.26mol,63%),为灰白色固体。

[0491] 2-叔丁氧羰基氨基-噻唑-4-羧酸乙基酯在 0℃下,将二碳酸二叔丁酯(57g,0.26mol)的二氯甲烷(100mL)溶液缓慢加入到 2-氨基-噻唑-4-羧酸乙基酯(45g,

0.26mol) 与二甲基-吡啶-4-基-胺 (1g, 0.008mol) 的二氯甲烷 (500mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后用水稀释。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发至干, 得到粗产物。产物经过柱色谱纯化, 得到纯产物 (43g, 0.16mol, 62%), 为白色固体。

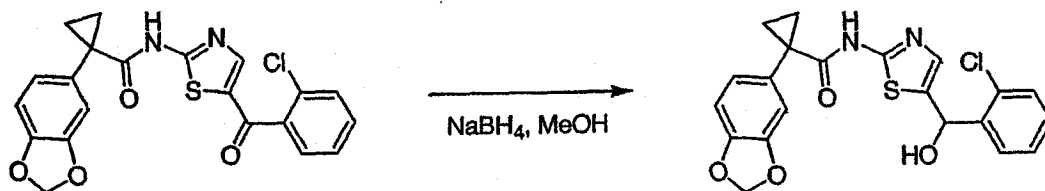
[0492] 2-叔丁氧羰基氨基-5-[羟基-(2-甲氧基-苄基)-甲基]-噻唑-4-羧酸乙基酯在-78℃氮气氛下, 将丁基锂 (2.5M, 53mL, 132mmol) 缓慢加入到 2-叔丁氧羰基氨基-噻唑-4-羧酸乙基酯 (16.4g, 60mmol) 的无水四氢呋喃 (250mL) 溶液中。然后在-78℃下滴加 2-甲氧基苯甲醛 (10.89g, 79.99mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 溶液。使混合物缓慢升温至室温, 搅拌 15 小时。用饱和氯化铵水溶液 (500mL) 猝灭反应混合物。分离水层, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发至干。粗产物然后经过柱色谱纯化, 得到纯产物 (12g, 29mmol, 48%)。

[0493] 2-氨基-5-(2-甲氧基-苄基)-噻唑-4-羧酸乙基酯将 2-叔丁氧羰基氨基-5-[羟基-(2-甲氧基-苄基)-甲基]-噻唑-4-羧酸乙基酯 (12g, 29mmol)、三乙基硅烷 (52g, 45mmol) 与三氟乙酸 (100. g, 89.6mmol) 的混合物在二氯甲烷 (150mL) 中搅拌 15 小时。将混合物蒸发至干, 然后用水稀释。过滤所沉淀的固体, 用水、二乙醚和石油醚洗涤, 得到纯的靶分子, 为三氟乙酸盐 (7.6g, 19mmol, 64%)。

[0494] ESI-MS m/z calc. 292.09, found ;292.25 (M+1)⁺ ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.7 (br, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 4.22-4.25 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 1.26 (t, 3H).

[0495] 实施例 12:

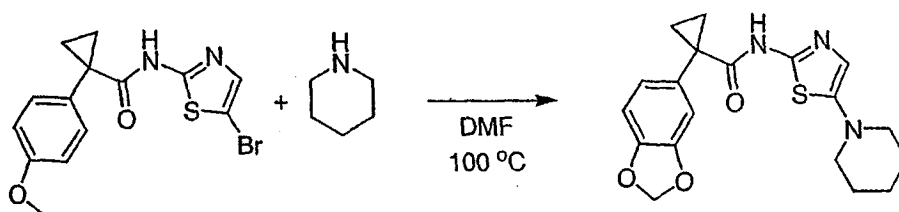
[0496]



[0497] 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸[5-(2-氯-苄基)-羟基-甲基]-噻唑-2-基]-酰胺将 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸[5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基]-酰胺 (1.0g, 2.3mmol) 悬浮在 150mL 无水甲醇中。缓慢加入硼氢化钠 (1.3g, 35mmol), 将所得淡黄色溶液在室温下搅拌 1 小时。将粗产物蒸发至干, 然后溶于少量乙酸乙酯。有机层用等体积的 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤三次。有机层然后经硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 得到产物, 为米色固体 (0.64g, 1.5mmol, 63%)。ESI-MS m/z 计算值 428.1, 实测值 429.5 (M+1)⁺ 保留时间 3.17 分钟。

[0498] 实施例 13:

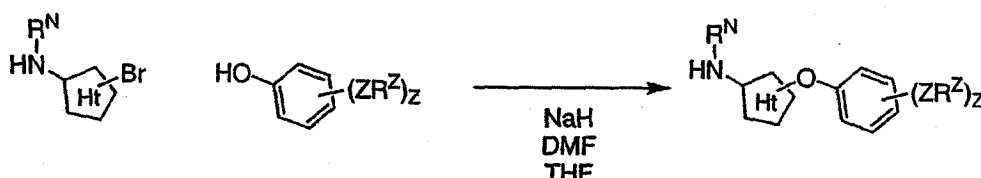
[0499]



[0500] 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸(5-哌啶-1-基-噻唑-2-基)-酰胺将1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸(5-溴-噻唑-2-基)-酰胺(110.4mg, 0.3125mmol)溶于3mL N,N-二甲基甲酰胺,其中含有哌啶(148.2 μ L, 1.500mmol)。将反应混合物置于密封的试管中,在100 $^{\circ}$ C下微波照射5分钟。所得粗产物经过反相制备型液相色谱纯化,得到纯产物(3.44mg, 0.00926mmol, 2.96%)。ESI-MS m/z 计算值 371.1, 实测值 372.3(M+1) $^{+}$ 保留时间 3.29 分钟。

[0501] 实施例 14:

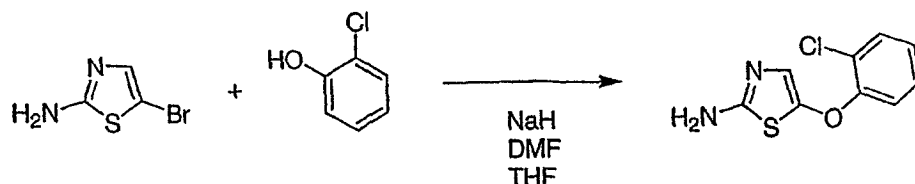
[0502]



[0503] 一般工艺:将适当的醇(2当量)溶于10% N,N-二甲基甲酰胺(DMF)的四氢呋喃(THF)溶液。加入氢化钠(2.1当量),将反应在氮气氛下搅拌5分钟。向反应混合物缓慢加入适当的卤化物(1当量)在10% DMFTHF 中的溶液。将混合物搅拌10分钟,然后加入醚。反应混合物用1N 氢氧化钠洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤,蒸发至干。粗产物经过硅胶纯化,得到纯产物。

[0504] 具体实例:

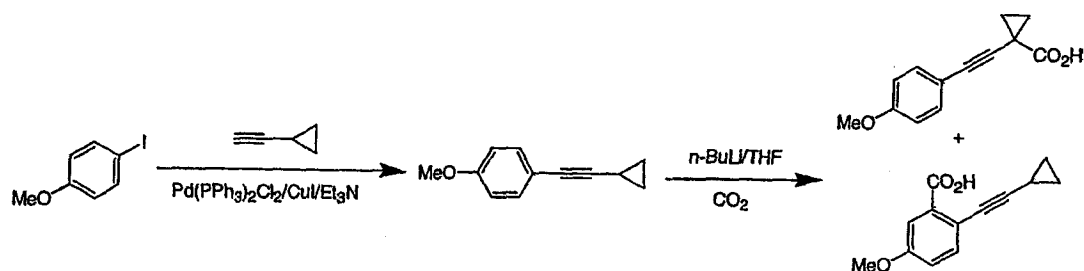
[0505]



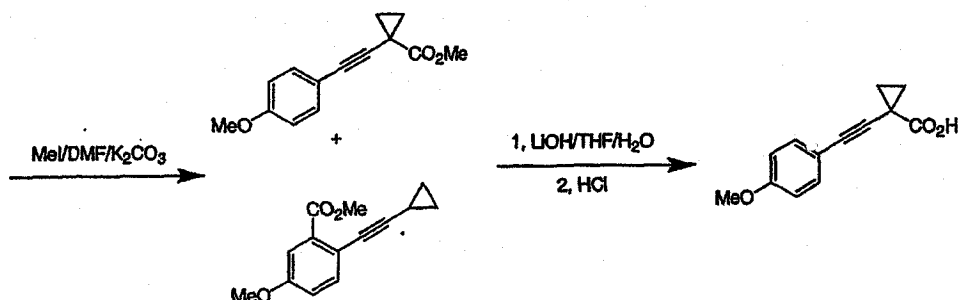
[0506] 5-(2-氯-苯氧基)-噻唑-2-基胺将2-氯-苯酚(1.7mL, 16.0mmol)溶于36mL 四氢呋喃(THF)与4mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)的混合物。加入氢化钠(60%油分散体, 0.700g, 17.5mmol),将反应在氮气氛下搅拌5分钟。向反应混合物缓慢加入5-溴-噻唑-2-基胺氢溴酸盐(2.1g, 8.0mmol)在18mL THF与2mL DMF 中的溶液。将混合物搅拌10分钟,然后加入100mL 醚。反应混合物用1N 氢氧化钠洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤,蒸发至干。粗产物经过硅胶纯化,使用50-99% 乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱,得到产物,为褐色固体(0.3546g, 1.564mmol, 19%)。

[0507] 实施例 15:

[0508]



[0509]



[0510] 1-环丙基乙炔基-4-甲氧基-苯将环丙基乙炔 (15g, 0.22mol) 缓慢加入到 4-碘茴香醚 (30. g, 0.13mol)、碘化铜 (I) (1.2g, 0.0063mol) 与三乙胺 (30. g, 0.30mol) 在四氢呋喃 (THF, 400mL) 中的混合物中。搅拌 4 小时后, 过滤所得沉淀, 用 THF 洗涤。合并滤液, 蒸发至干, 残余物经过柱色谱纯化, 得到 1-环丙基乙炔基-4-甲氧基-苯, 为黄色的油 (15g, 0.087mol, 67%)。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.31 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.8Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.43 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.78 (m, 2H)。

[0511] 1-(4-甲氧基-苯基乙炔基)-环丙烷羧酸和 2-环丙基乙炔基-5-甲氧基-苯甲酸在 -78℃ 氮下, 向 1-环丙基乙炔基-4-甲氧基-苯 (7.5g, 0.043mol) 的 THF (250mL) 溶液滴加正丁基锂 (n-BuLi, 21mL, 0.052mol)。搅拌 15 分钟后, 使溶液升温至室温, 搅拌另外 1 小时。将溶液冷却至 -78℃, 向溶液引入气态二氧化碳达 1 小时。使溶液升温至 -20℃, 用水 (100mL) 猝灭。溶液用醚洗涤, 分离水层, 酸化至 pH4。混合物用醚萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发至干, 得到 1-(4-甲氧基苯基乙炔基)-环丙烷羧酸与 2-环丙基乙炔基-5-甲氧基-苯甲酸的混合物, 为黄色固体 (5.0g, 0.023mmol)。

[0512] 1-(4-甲氧基-苯基乙炔基)-环丙烷羧酸甲基酯和 2-环丙基乙炔基-5-甲氧基苯甲酸甲基酯将碘代甲烷 (3.6g, 0.026mol) 缓慢加入到 1-(4-甲氧基-苯基乙炔基)-环丙烷羧酸与 2-环丙基乙炔基-5-甲氧基-苯甲酸 (5.0g) 和碳酸钾 (4.8g, 0.034mol) 在 DMF (100mL) 中的混合物中。搅拌 4 小时后, 将混合物用醚 (200mL) 稀释, 用水洗涤。醚层经硫酸钠干燥, 蒸发至干, 残余物经过柱色谱纯化, 得到 1-(4-甲氧基-苯基乙炔基)-环丙烷羧酸甲基酯, 为黄色的油 (2.2g)。

[0513] ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.36 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.41 (m, 2H)。

[0514] 2-环丙基乙炔基-5-甲氧基-苯甲酸甲基酯 (1.0g)。

[0515] ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.89 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.46 (dd, J₁ = 8.4Hz, J₂ = 2.4Hz, 1H), 6.8 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.43 (m, 1H), 0.86 (m, 2H), 0.78 (m, 2H)。

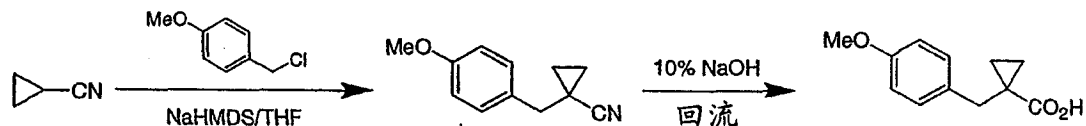
[0516] 1-(4-甲氧基-苯基乙炔基)-环丙烷羧酸将 1-(4-甲氧基-苯基乙炔基)-环丙烷羧酸甲基酯 (2.2g, 9.4mmol) 与氢氧化锂 (0.6g, 14mmol) 在 THF (30mL) 与水 (30mL) 中

的混合物搅拌 6 小时。将溶液用醚洗涤,水层酸化至 $\text{pH} = 4$,然后用醚萃取。有机层经硫酸钠干燥,蒸发至干,得到 1-(4-甲氧基-苄基乙炔基)-环丙烷羧酸,为白色固体 (2.0g, 0.0092mmol, 98%)。

[0517] ESI-MS m/z calc. 216.1, found; 217.16 ($M+1$)⁺¹H NMR(CDCl_3): δ 7.35(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 6.80(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 3.79(s, 3H), 1.69(m, 2H), 1.47(m, 2H)。

[0518] 实施例 16:

[0519]

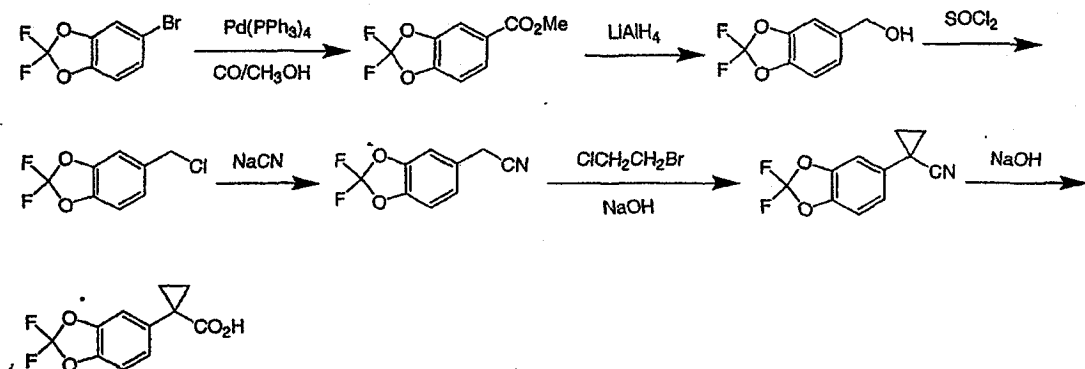


[0520] 1-(4-甲氧基-苄基)-环丙烷甲腈在室温下,将双(三甲基甲硅烷基)氨基钠 (2M 四氢呋喃 (THF) 溶液, 37.5mL, 75.0mmol) 缓慢加入到环丙烷甲腈 (3.35g, 49.9mmol) 的 THF (30mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 20 分钟,然后加入 1-氯甲基-4-甲氧基-苯 (7.83g, 50.0mmol) 的 THF 溶液。将混合物加热至回流达 3 小时,然后用饱和氯化铵水溶液 (50mL) 猝灭。分离水层,用乙酸乙酯 (50mL) 萃取三次。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,蒸发至干,得到粗的 1-(4-甲氧基-苄基)-环丙烷甲腈,直接用于下一步。

[0521] 1-(4-甲氧基-苄基)-环丙烷羧酸使粗的 1-(4-甲氧基苄基)环丙烷甲腈在氢氧化钠 (10% 水溶液, 30mL) 中回流过夜。将混合物用水 (30mL) 稀释,然后用乙醚洗涤。将水相用 2M 盐酸酸化至 $\text{pH} 5$,用乙酸乙酯 (50mL) 萃取三次。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,蒸发至干,得到纯产物 (5.6g, 54.4%, 从环丙烷甲腈计)。ESI-MS m/z calc. 206.1, found; 206.9 ($M+1$)⁺¹H NMR(DMSO): δ :12.15(s, 1H), 7.13(d, $J = 8.4$, 2H), 6.80(d, $J = 8.4$, 2H), 3.69(s, 3H), 2.78(s, 2H), 1.07-1.04(m, 2H), 0.76-0.74(m, 2H)。

[0522] 实施例 17:

[0523]



[0524] 2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-羧酸甲基酯将 5-溴-2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯 (11.8g, 50.0mmol) 与四(三苯膦)钯 (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 5.78g, 5.00mmol) 的甲醇 (20mL) 溶液在 75°C (油浴温度) 一氧化碳气氛 (55psi) 下搅拌 15 小时,其中含有乙腈 (30mL) 和三乙胺 (10mL)。冷却反应混合物,过滤,蒸发滤液至干。残余物经过硅胶柱色谱纯化,得到粗的 2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-羧酸甲基酯 (11.5g),直接用

于下一步。

[0525] (2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-甲醇将粗的 2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-羧酸甲基酯 (11.5g) 溶于 20mL 无水四氢呋喃 (THF, 20mL), 在 0℃ 下缓慢加入到氢化铝锂 (4.10g, 106mmol) 的无水 THF (100mL) 悬液中。然后使混合物升温至室温。在室温下搅拌 1 小时后, 将反应混合物冷却至 0℃, 用水 (4.1g)、继之以氢氧化钠 (10% 水溶液, 4.1mL) 处理。过滤所得浆液, 用 THF 洗涤。合并滤液, 蒸发至干, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 得到 (2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-甲醇 (7.2g, 38mmol, 76%, 两步计), 为无色的油。

[0526] 5-氯甲基-2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯在 0℃ 下, 将亚硫酸氯 (45g, 38mmol) 缓慢加入到 (2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-甲醇 (7.2g, 38mmol) 的二氯甲烷 (200mL) 溶液中。将所得混合物在室温下搅拌过夜, 然后蒸发至干。使残余物在饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 与二氯甲烷 (100mL) 之间分配。分离水层, 用二氯甲烷 (150mL) 萃取, 合并有机层, 腈硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发至干, 得到粗的 5-氯甲基-2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯 (4.4g), 直接用于下一步。

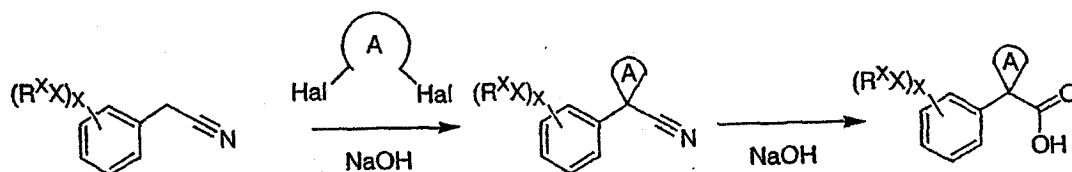
[0527] (2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈将粗的 5-氯甲基-2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯 (4.4g) 与氰化钠 (1.36g, 27.8mmol) 在二甲基亚砜 (50mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入冰中, 用乙酸乙酯 (300mL) 萃取。合并有机层, 经硫酸钠干燥, 蒸发至干, 得到粗的 (2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈 (3.3g), 直接用于下一步。

[0528] 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲腈在 70℃ 下, 将氢氧化钠 (50% 水溶液, 10mL) 缓慢加入到粗的 (2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈、苄基三乙基氯化铵 (3.00g, 15.3mmol) 与 1-溴-2-氯乙烷 (4.9g, 38mmol) 的混合物中。将混合物在 70℃ 下搅拌过夜, 反应混合物用水 (30mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 经硫酸钠干燥, 蒸发得到粗的 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲腈, 直接用于下一步。

[0529] 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷羧酸使 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲腈 (来自上步的粗产物) 在 10% 氢氧化钠水溶液 (50mL) 中回流 2.5 小时。冷却反应混合物, 用醚 (100mL) 洗涤, 水相用 2M 盐酸酸化至 pH2。过滤所沉淀的固体, 得到 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷羧酸, 为白色固体 (0.15g, 0.62mmol, 1.6% 四步计)。

[0530] 实施例 18:

[0531]



[0532] Hal = Cl, Br, I

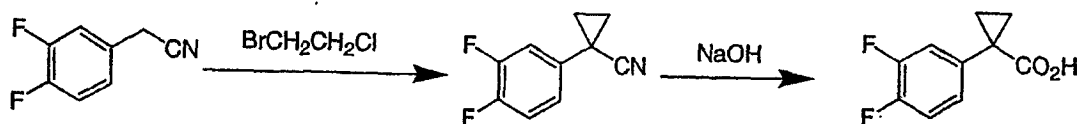
[0533] 一般工艺: 在 70℃ 下, 将氢氧化钠 (50% 水溶液, 7.4 当量) 缓慢加入到适当的苯

基乙腈、苄基三乙基氯化铵 (1.1 当量) 与适当的二卤化合物 (2.3 当量) 的混合物中。将混合物在 70℃ 下搅拌过夜, 反应混合物用水 (30mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 经硫酸钠干燥, 蒸发至干, 得到粗的环丙烷甲腈, 直接用于下一步。

[0534] 使粗的环丙烷甲腈在 10% 氢氧化钠水溶液 (7.4 当量) 中回流 2.5 小时。冷却反应混合物, 用醚 (100mL) 洗涤, 水相用 2M 盐酸酸化至 pH2。过滤所沉淀的固体, 得到环丙烷羧酸, 为白色固体。

[0535] 具体实例:

[0536]

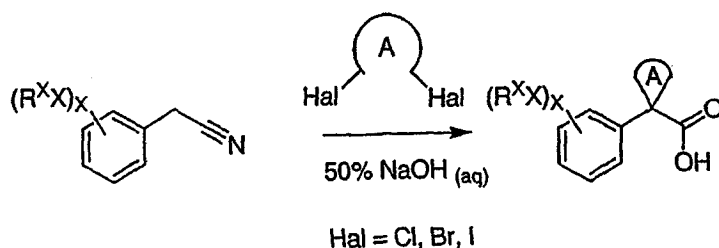


[0537] 1-(3,4-二氟-苯基)-环丙烷甲腈在 70℃ 下, 将 50% 氢氧化钠水溶液 (18g, 46mmol) 缓慢加入到 (3,4-二氟-苯基)-乙腈 (7.1g, 46mmol)、苄基三乙基氯化铵 (0.26g, 1.2mmol) 与 1-溴-2-氯乙烷 (15g, 105mmol) 的混合物中。将混合物在 70℃ 下搅拌过夜。反应混合物用水 (50mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。合并有机层, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 蒸发至干, 得到粗的 1-(3,4-二氟-苯基)-环丙烷甲腈, 直接用于下一步。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.18-7.03 (m, 3H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 2H)。

[0538] 1-(3,4-二氟-苯基)-环丙烷羧酸。使 1-(3,4-二氟-苯基)-环丙烷甲腈 (4.9g, 来自上步的粗产物) 在氢氧化钠 (10% 水溶液, 100mL) 中回流 2.5 小时。反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 洗涤两次。将水相冷却至 0℃, 用浓盐酸调节至 pH2 与 3 之间。水层然后用乙酸乙酯 (100mL) 萃取两次。合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发至干, 得到白色固体 (4.0g, 20mmol, 43.5% 两步计)。ESI-MS m/z calc. 198.05, found 197.05 (M-H⁺)¹H NMR (CDCl₃): δ 10.9 (br. s, 1H), 7.16-7.02 (m, 3H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 2H)。

[0539] 实施例 19:

[0540]

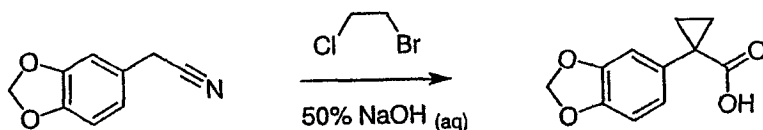


[0541] 一般工艺: 向取代的苯基乙腈加入苄基三乙基氯化铵 (0.025 当量) 和适当的二卤化合物 (2.5 当量)。将混合物加热至 70℃, 然后滴加 50% 氢氧化钠 (10 当量)。将反应在 70℃ 下搅拌 12-24 小时, 以确保环丙基部分的完全生成, 然后加热至 150℃ 达 24-48 小时, 以确保腈向羧酸的完全转化。将暗褐色 / 黑色反应混合物用水稀释, 用二氯甲烷萃取三次, 以除去副产物。将碱性水溶液用浓盐酸酸化至 pH 小于 1, 过滤在 pH 4 下开始生成的沉淀, 用 1M 盐酸洗涤两次。将固体产物溶于二氯甲烷, 用 1M 盐酸萃取两次, 用饱和氯化钠水溶液萃取一次。有机溶液经硫酸钠干燥, 蒸发至干, 得到环丙烷羧酸, 为白色固体。收率和纯度通

常大于 90%。

[0542] 具体实例：

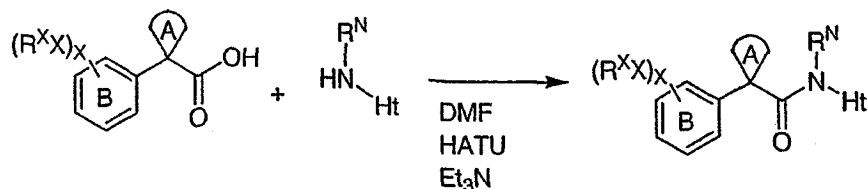
[0543]



[0544] 1-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷羧酸将苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-甲腈 (5.10g, 31.7mmol)、1-溴-2-氯-乙烷 (9.000mL, 108.6mmol) 与苄基三乙基氯化铵 (0.181g, 0.795mmol) 的混合物加热至 70℃, 然后缓慢加入 50% (wt./wt.) 氢氧化钠水溶液 (26mL)。将反应在 70℃ 下搅拌 88 小时, 然后加热至 130℃ 达 24 小时。将暗褐色/黑色反应混合物用水 (400mL) 稀释, 用等体积的乙酸乙酯和二氯甲烷萃取两次。将碱性水溶液用浓盐酸酸化至 pH 小于 1, 过滤所沉淀的固体, 用 1M 盐酸洗涤。将固体产物溶于二氯甲烷 (400mL), 用等体积的 1M 盐酸萃取两次, 用饱和氯化钠水溶液萃取一次。有机溶液经硫酸钠干燥, 蒸发至干, 得到白色至微灰白色固体 (5.23g, 25.4mmol, 80.1%)。ESI-MS m/z 计算值 206.06, 实测值 207.1 ($M+1$)⁺。保留时间 2.37 分钟。ESI-MS m/z calc. 206.06, found 207.1 ($M+1$)⁺. Retention time of 2.37 minutes. ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.07-1.11 (m, 2H), 1.38-1.42 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 12.26 (s, 1H)。

[0545] 实施例 20：

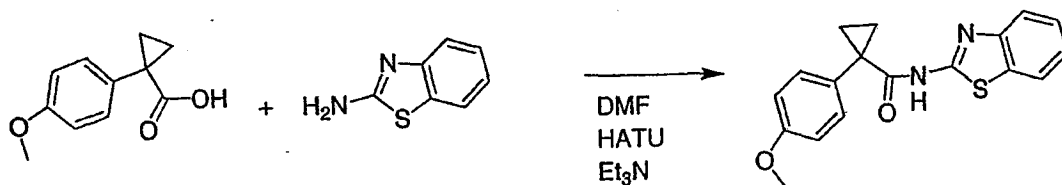
[0546]



[0547] 一般工艺：将一当量适当的羧酸和一当量适当的胺溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF), 其中含有三乙胺 (3 当量)。加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU), 搅拌溶液。粗产物经过反相制备型液相色谱纯化, 得到纯产物。

[0548] 具体实例：

[0549]

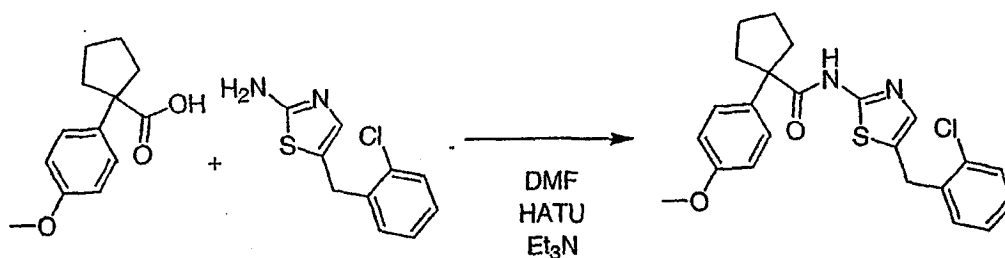


[0550] 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸苯并噻唑-2-基酰胺将苯并噻唑-2-基胺 (30. mg, 0.20mmol) 和 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸 (38mg, 0.20mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF, 1mL), 其中含有三乙胺 (84 μ L, 0.60mmol)。加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU, 80mg, 0.21mmol), 将溶液在室温下搅拌 16 小时。

粗产物经过反相制备型液相色谱纯化,得到纯产物 (17mg, 0.052mmol, 26%)。ESI-MS m/z 计算值 324.1, 实测值 325.0 ($M+1$)⁺。保留时间 3.48 分钟。

[0551] 实施例 21:

[0552]

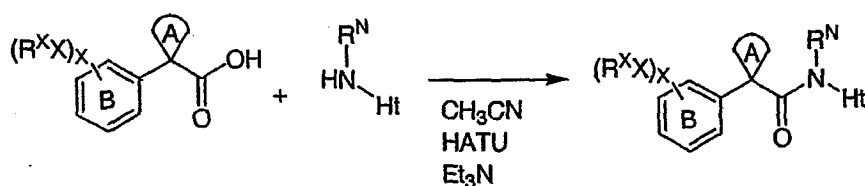


[0553] 1-(4-甲氧基-苯基)-环戊烷羧酸 [5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基]-酰胺将 5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基胺 (45mg, 0.20mmol) 和 1-(4-甲氧基-苯基)-环戊烷羧酸 (44mg, 0.20mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL), 其中含有三乙胺 (84. μ L, 0.600mmol)。加入 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU, 84mg, 0.22mmol), 将溶液搅拌 16 小时。粗产物经过反相制备型液相色谱纯化。ESI-MS m/z 计算值 426.1, 实测值 427.2 ($M+1$)⁺。保留时间 3.97 分钟。

[0554] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.62-1.84 (m, 4H), 1.95-2.17 (m, 2H), 2.41-2.62 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 6.90 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.03-7.49 (m, 7H)。

[0555] 实施例 22:

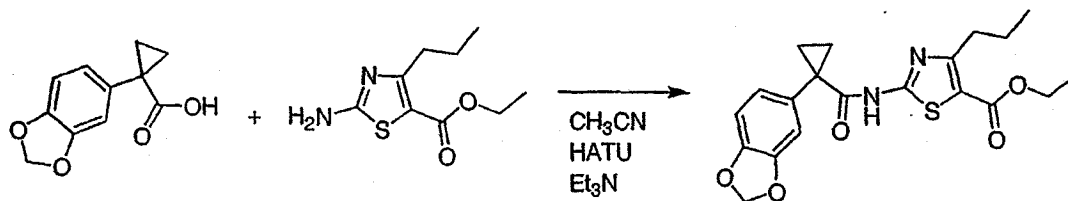
[0556]



[0557] 一般工艺: 将一当量适当的羧酸和一当量适当的胺溶于乙腈, 其中含有三乙胺 (3 当量)。加入 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU), 搅拌溶液。粗产物经过反相制备型液相色谱纯化, 得到纯产物。

[0558] 具体实例:

[0559]

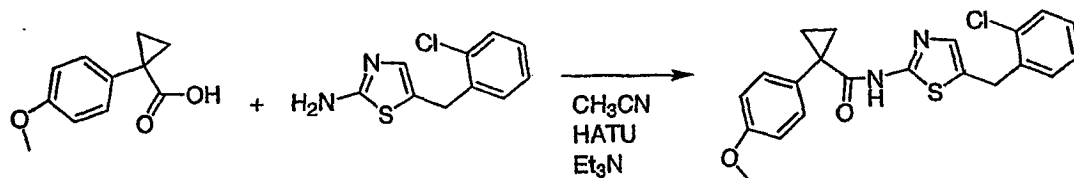


[0560] 2-[(1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羰基)-氨基]-4-丙基-噻唑-5-羧酸乙基酯将 2-氨基-4-丙基-噻唑-5-羧酸乙基酯 (0.50g, 2.3mmol) 和 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸 (0.48g, 2.3mmol) 溶于乙腈 (15mL), 其中含有三乙胺 (0.66mL, 4.7mmol)。加入 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU, 0.89g, 2.3mmol), 将溶液在 65℃ 下搅拌 4 小时。蒸发粗产物至干, 经过

硅胶柱色谱纯化,使用 10-99% 乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱。合并纯的级分,蒸发至干,得到白色固体 (0.58g, 1.4mmol, 61%)。ESI-MS m/z 计算值 402.1, 实测值 403.3 ($M+1$)⁺。保留时间 3.78 分钟。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.25-1.35 (m, 5H), 1.50-1.68 (m, 4H), 2.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 9.22 (s, 1H)。

[0561] 实施例 23:

[0562]

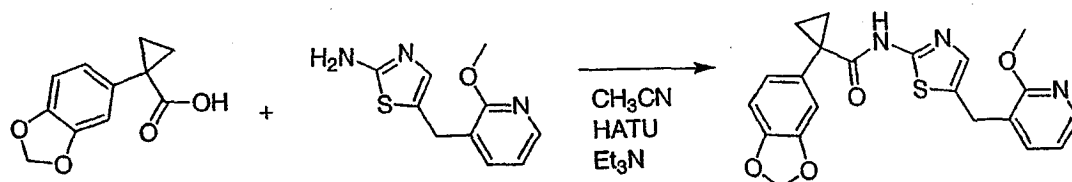


[0563] 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸 [5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基]-酰胺将 5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基胺 (0.250g, 1.11mmol) 和 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸 (0.213g, 1.11mmol) 溶于乙腈 (20mL), 其中含有三乙胺 (0.28mL, 2.0mmol)。加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU, 0.494g, 1.3mmol), 将溶液搅拌 16 小时。蒸发粗产物至干, 经过硅胶柱色谱纯化, 使用 5-40% 乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱。合并纯的级分, 蒸发至干, 得到白色固体 (0.2408g, 0.6036mmol, 54.4%)。ESI-MS m/z 计算值 398.1, 实测值 399.0 ($M+1$)⁺。保留时间 3.77 分钟。

[0564] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 1.21 (q, $J = 3.6$ Hz, 2H), 1.59 (q, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.19 (s, 2H), 6.88-6.96 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.23-7.46 (m, 6H)。

[0565] 实施例 24:

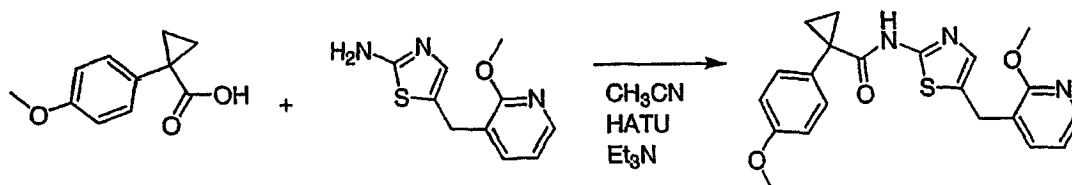
[0566]



[0567] 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸 [5-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-酰胺将 5-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基胺 (221mg, 1.00mmol) 和 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸 (206mg, 1.00mmol) 溶于乙腈 (5mL), 其中含有三乙胺 (0.421mL, 3.00mmol)。加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU, 760mg, 2.0mmol), 将溶液在 78℃ 下搅拌 12 小时。粗产物等分试样经过反相制备型液相色谱纯化。ESI-MS m/z 计算值 409.1, 实测值 410.3 ($M+1$)⁺。保留时间 3.23 分钟。

[0568] 实施例 25:

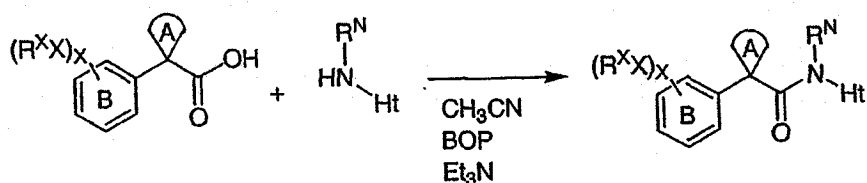
[0569]



[0570] 1-(3-甲氧基-苄基)-环丙烷羧酸 [5-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-酰胺将 5-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基胺 (221mg, 1.00mmol) 和 1-(4-甲氧基-苄基)-环丙烷羧酸 (192g, 1.00mmol) 溶于乙腈 (5mL), 其中含有三乙胺 (0.421mL, 3.00mmol)。加入 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (HATU, 760mg, 2.0mmol), 将溶液在 78℃ 下搅拌 12 小时。粗产物等分试样经过反相制备型液相色谱纯化。ESI-MS m/z 计算值 395.1, 实测值 396.3 (M+1)⁺。保留时间 3.27 分钟。

[0571] 实施例 26:

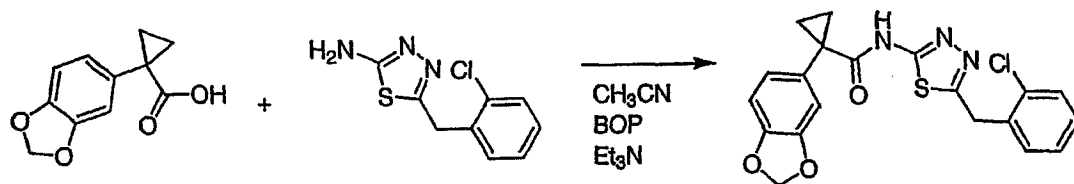
[0572]



[0573] 一般工艺: 将一当量适当的羧酸和一当量适当的胺溶于乙腈, 其中含有三乙胺 (3 当量)。加入苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP), 搅拌溶液。粗产物经过反相制备型液相色谱纯化, 得到纯产物。

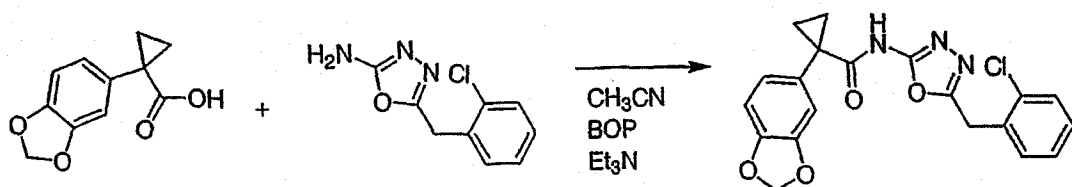
[0574] 具体实例:

[0575]



[0576] 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸 [5-(2-氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-酰胺将 5-(2-氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺 (23mg, 0.10mmol) 和 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸 (21mg, 0.10mmol) 溶于乙腈 (1.5mL), 其中含有三乙胺 (42 μ L, 0.30mmol)。加入苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP, 49mg, 0.11mmol), 将溶液搅拌 16 小时。粗产物经过反相制备型液相色谱纯化, 得到纯产物 (5.7mg, 0.014mmol, 14%)。ESI-MS m/z 计算值 413.1, 实测值 414.3 (M+1)⁺ 保留时间 3.38 分钟。

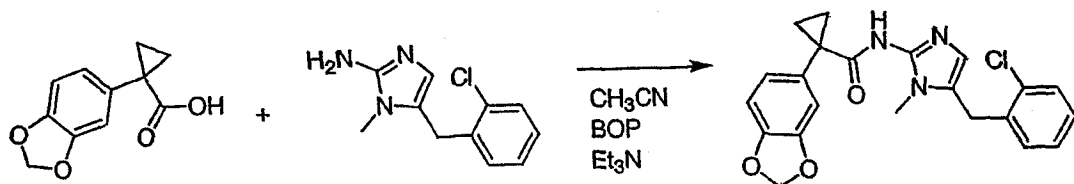
[0577]



[0578] 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸 [5-(2-氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-酰胺将 5-(2-氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺 (21mg, 0.10mmol) 和 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸 (21mg, 0.10mmol) 溶于乙腈 (1.5mL), 其中含有三乙胺 (42 μ L, 0.30mmol)。加入苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP,

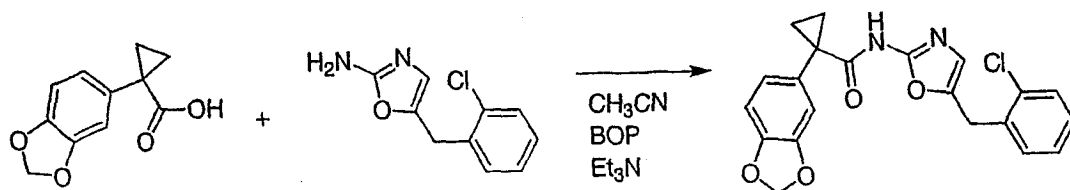
49mg, 0.11mmol), 将溶液搅拌 16 小时。粗产物经过反相制备型液相色谱纯化, 得到纯产物 (6.0mg, 0.015mmol, 15%)。ESI-MS m/z 计算值 397.1, 实测值 398.3 ($M+1$)⁺ 保留时间 2.96 分钟。

[0579]



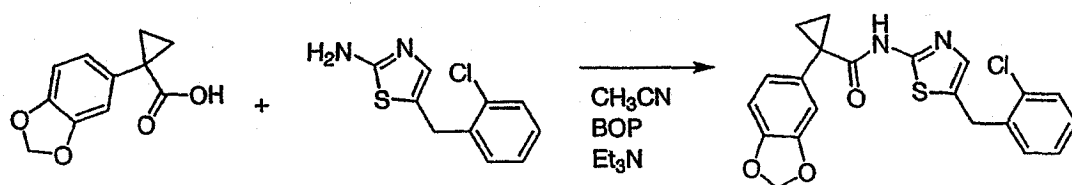
[0580] 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸[5-(2-氯-苄基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-酰胺将 5-(2-氯-苄基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基胺 (21mg, 0.10mmol) 和 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸 (22mg, 0.10mmol) 溶于乙腈 (1.5mL), 其中含有三乙胺 (42 μ L, 0.30mmol)。加入苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP, 49mg, 0.11mmol), 将溶液搅拌 16 小时。粗产物经过反相制备型液相色谱纯化, 得到纯产物, 微三氟乙酸盐 (11mg, 0.022mmol, 22%)。ESI-MS m/z 计算值 409.1, 实测值 410.1 ($M+1$)⁺ 保留时间 2.40 分钟。

[0581]



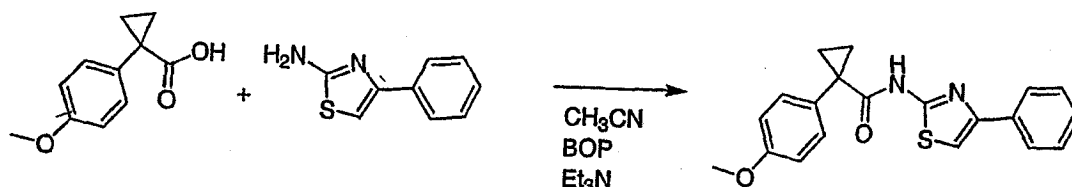
[0582] 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸[5-(2-氯-苄基)-噁唑-2-基]-酰胺将 5-(2-氯-苄基)-噁唑-2-基胺 (21mg, 0.10mmol) 和 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸 (22mg, 0.10mmol) 溶于乙腈 (1.5mL), 其中含有三乙胺 (42 μ L, 0.30mmol)。加入苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP, 49mg, 0.11mmol), 将溶液搅拌 16 小时。粗产物经过反相制备型液相色谱纯化, 得到纯产物 (15mg, 0.037mmol, 37%)。ESI-MS m/z 计算值 396.1, 实测值 396.6 ($M+1$)⁺ 保留时间 3.17 分钟。

[0583]



[0584] 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸[5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基]-酰胺将 5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基胺 (22mg, 0.10mmol) 和 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸 (22mg, 0.10mmol) 溶于乙腈 (1.5mL), 其中含有三乙胺 (42 μ L, 0.30mmol)。加入苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP, 49mg, 0.11mmol), 将溶液搅拌 16 小时。粗产物经过反相制备型液相色谱纯化, 得到纯产物 (4.1mg, 0.0098mmol, 9.8%)。ESI-MS m/z 计算值 412.1, 实测值 413.3 ($M+1$)⁺ 保留时间 3.12 分钟。

[0585]

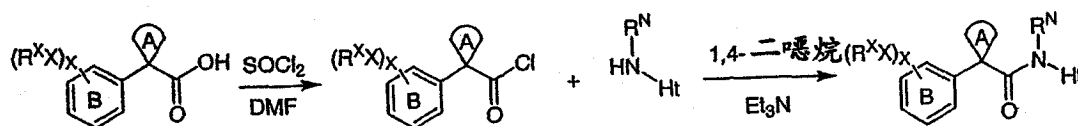


[0586] 1-(4-甲氧基-苄基)-环丙烷羧酸(4-苄基-噻唑-2-基)-酰胺将1-(4-甲氧基-苄基)-环丙烷羧酸(2.18g, 11.4mmol)和4-苄基-噻唑-2-基胺(2.00g, 11.4mmol)溶于乙腈(50mL),其中含有三乙胺(3.17mL, 22.8mmol)。加入苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐(BOP, 4.95g, 11.4mmol),将溶液搅拌64小时。将反应混合物蒸发至干,经过硅胶柱色谱纯化,使用5-20%乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱。合并纯的级分,蒸发至干,得到白色固体(1.9g, 5.43mmol, 47.5%)。ESI-MS m/z 计算值 350.1, 实测值 351.1 ($M+1$)⁺ 保留时间 3.68 分钟。

[0587] ¹HNMR(400MHz, CD₃CN) δ 1.27(q, J = 3.6Hz, 2H), 1.66(q, J = 3.6Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 7.04(m, 2H), 7.40(m, 6H), 7.82(m, 2H), 8.79(s, 1H)。

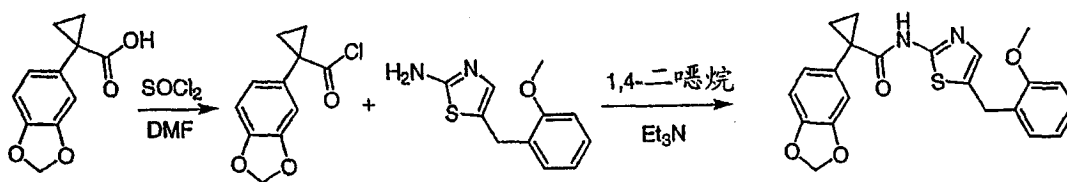
[0588] 实施例 27:

[0589]



[0590] 一般工艺:在氮下,将一当量适当的酸置于经过烘箱干燥的烧瓶中。加入少量亚硫酸酐和催化量的N,N-二甲基甲酰胺,将溶液在室温下搅拌30分钟。在真空下除去过量亚硫酸酐,将所得固体悬浮在少量无水1,4-二噁烷中。将该溶液缓慢加入到搅拌着的一当量适当的氨基杂环溶于少量无水1,4-二噁烷的溶液中,其中含有三当量三乙胺。将所得混合物在室温下搅拌若干小时。过滤混合物,蒸发至干,然后经过柱色谱纯化。

[0591]

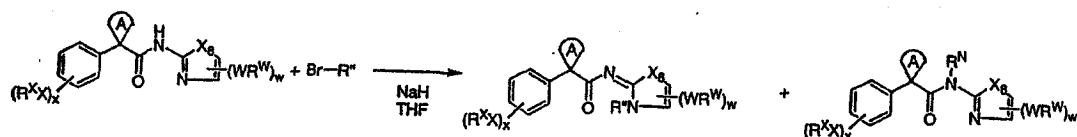


[0592] 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸[5-(2-甲氧基-苄基)-噻唑-2-基]-酰胺在氮下,将1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸(1.87g, 9.08mmol)溶于亚硫酸酐(5mL)达30分钟。加入催化量的N,N-二甲基甲酰胺,继续搅拌另外30分钟。蒸发过量亚硫酸酐,将所得残余物溶于1,4-二噁烷(15mL)。将该溶液在氮下缓慢加入到5-(2-甲氧基-苄基)-噻唑-2-基胺(2.00g, 9.08mmol)溶于1,4-二噁烷(20mL)的溶液中,其中含有三乙胺(3.5mL, 25mmol)。将溶液搅拌2小时。将反应混合物过滤,沉淀用1,4-二噁烷(20mL)洗涤三次,合并滤液,蒸发至干,经过硅胶柱色谱纯化,使用0-30%乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱。合并纯的级分,蒸发至干,得到灰白色固体。使产物从乙酸乙酯/己烷中重结晶两次,得到纯产物(2.01g, 4.92mmol, 54.2%)。ESI-MS m/z 计算值 408.11, 实测值 409.3 ($M+1$)⁺。保留时间 3.48 分钟。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.11(m,

2H), 1.43 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.87 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 10.76 (s, 1H).

[0593] 实施例 28:

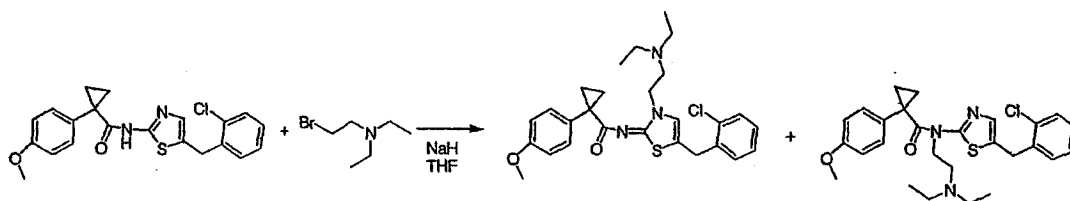
[0594]



[0595] 一般工艺: 将一当量适当的卤化物与一当量适当的含氮杂环酰胺与一当量氢化钠混合在无水四氢呋喃 (THF) 中。然后将反应混合物在 100℃ 下微波照射 10 分钟。蒸发溶剂至干, 粗混合物经过反相制备型液相色谱纯化, 得到纯产物。

[0596] 具体实例:

[0597]



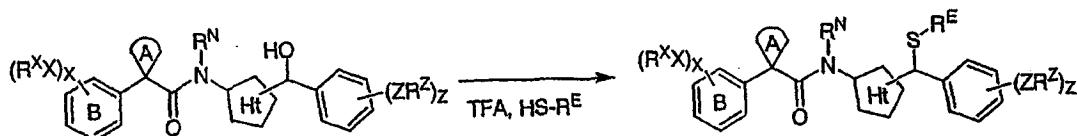
[0598] 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸 [5-(2-氯-苄基)-3-(2-二乙基氨基-乙基)-3H-噻唑-2-基]-酰胺和 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸 [5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基]-(2-二乙基氨基-乙基)-酰胺将 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸 [5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基]-酰胺 (39.9mg, 0.100mmol) 和 (2-溴-乙基)-二乙基-胺氢溴酸盐 (26.1mg, 0.100mmol) 溶于 1mL 四氢呋喃。加入氢化钠 (60% 油分散体, 8.8mg, 0.22mmol), 将反应在 100℃ 下微波照射 10 分钟。蒸发溶剂至干, 粗混合物经过反相制备型液相色谱纯化, 得到 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸 [5-(2-氯-苄基)-3-(2-二乙基氨基-乙基)-3H-噻唑-2-基]-酰胺 (10mg, 0.020mmol, 20%)。ESI-MS m/z 计算值 497.2, 实测值 498.3 ($M+1$)⁺。保留时间 2.64 分钟。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 1.07-1.17 (m, 8H), 1.54-1.59 (m, 2H), 2.88-2.94 (m, 4H), 3.19-3.24 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.24 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.26-7.47 (m, 6H)

[0599] 和 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸 [5-(2-氯-苄基)-噻唑-2-基]-(2-二乙基氨基-乙基)-酰胺 (14mg, 0.028mmol, 28%)。ESI-MS m/z 计算值 497.2, 实测值 498.3 ($M+1$)⁺。保留时间 2.65 分钟。

[0600] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 1.08-1.17 (M, 6H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.51-1.57 (m, 2H), 2.55-2.59 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.27-7.50 (m, 5H).

[0601] 实施例 29:

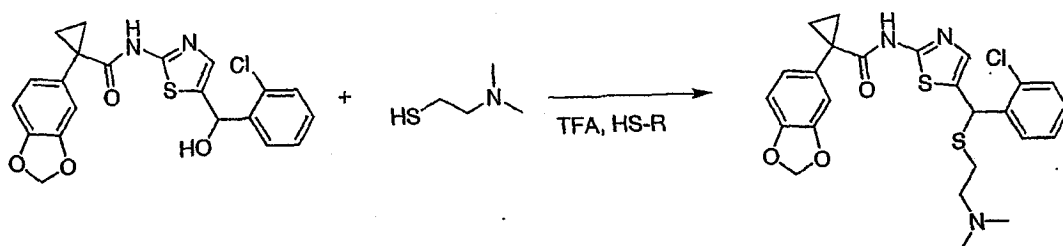
[0602]



[0603] 一般工艺:将适当的醇(一当量)置于少量三氟乙酸中。加入一当量适当的硫醇,将反应搅拌 16 小时。然后蒸发混合物至干,经过反相制备型液相色谱纯化,得到纯产物。

[0604] 具体实例:

[0605]

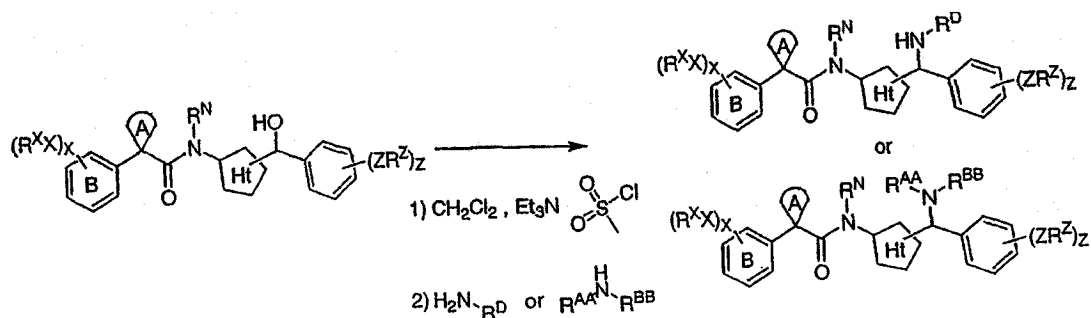


[0606] 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸[5-[(2-氯-苯基)-(2-二甲氨基-乙硫基)-甲基]-噻唑-2-基]-酰胺将 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基环丙烷羧酸[5-[(2-氯-苯基)-羟基-甲基]-噻唑-2-基]-酰胺(42mg, 0.10mmol)置于 1mL 三氟乙酸中。加入 2-二甲氨基-乙硫醇盐酸盐(14mg, 0.10mmol), 将溶液在室温下搅拌 16 小时。然后蒸发混合物至干, 经过反相制备型液相色谱纯化, 得到纯产物, 微三氟乙酸盐(35mg, 0.056mol, 56%)。ESI-MS m/z 计算值 515.1, 实测值 516.3 ($M+1$)⁺ 保留时间 2.81 分钟。

[0607] ¹HNMR(400MHz, CD₃CN) δ 1.21-1.25 (m, 2H), 1.57-1.61 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.86 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.15-3.31 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 6.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H)。

[0608] 实施例 30:

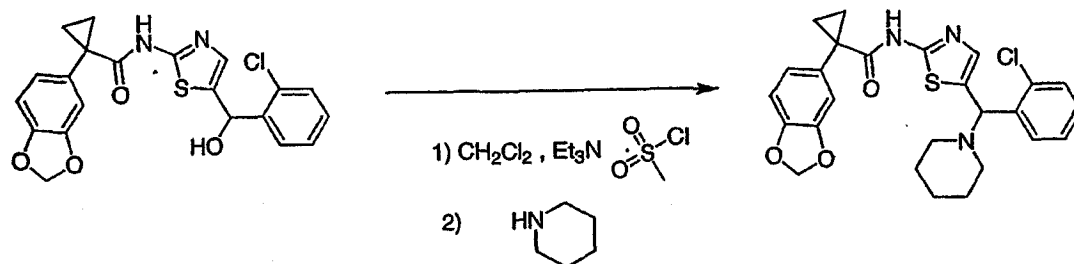
[0609]



[0610] 一般工艺:将适当的醇(一当量)置于含有三乙胺(2当量)的少量无水二氯甲烷中。加入甲磺酰氯(一当量), 将溶液在室温下搅拌 1 小时。加入适当的胺(5当量), 将溶液在室温下搅拌 16 小时。然后蒸发溶液至干, 经过反相制备型液相色谱纯化, 得到纯产物。

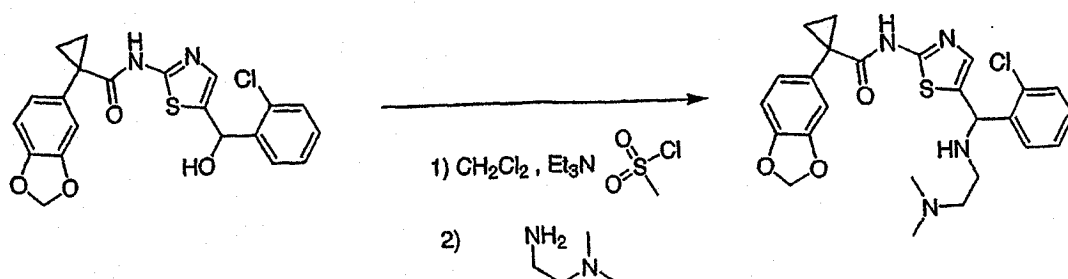
[0611] 具体实例:

[0612]



[0613] 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸{5-[(2-氯-苯基)-哌啶-1-基-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺将1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸[5-[(2-氯-苯基)-羟基-甲基]-噻唑-2-基]-酰胺(43mg, 0.10mmol)置于含有三乙胺(28 μL , 0.20mmol)的1mL无水二氯甲烷中。加入甲磺酰氯(11mg, 0.10mmol),将溶液在室温下搅拌1小时。加入哌啶(43mg, 0.50mmol),将溶液在室温下搅拌16小时。然后蒸发溶剂至干,经过反相制备型液相色谱纯化,得到纯产物,为三氟乙酸盐(11mg, 0.018mol, 18%)。ESI-MS m/z 计算值 495.1, 实测值 496.3 ($M+1$)⁺ 保留时间 2.52 分钟。

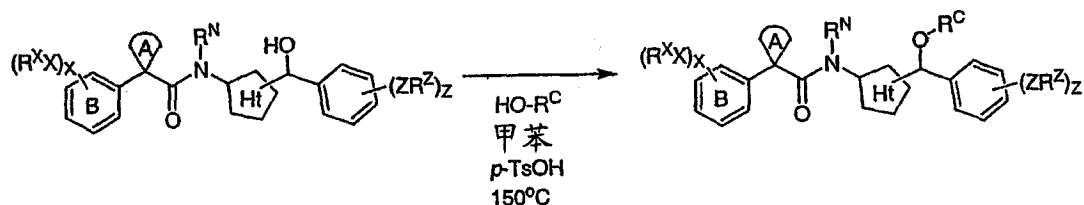
[0614]



[0615] 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸{5-[(2-氯-苯基)-(2-二甲氨基基-乙基氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺将1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸[5-[(2-氯-苯基)-羟基-甲基]-噻唑-2-基]-酰胺(43mg, 0.10mmol)置于含有三乙胺(28 μL , 0.20mmol)的1mL无水二氯甲烷中。加入甲磺酰氯(11mg, 0.10mmol),将溶液在室温下搅拌1小时。加入N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺(44mg, 0.50mmol),将溶液在室温下搅拌16小时。然后蒸发溶剂至干,经过反相制备型液相色谱纯化,得到纯产物,为三氟乙酸盐(20mg, 0.040mol, 40%)。ESI-MS m/z 计算值 498.2, 实测值 499.3 ($M+1$)⁺ 保留时间 2.43 分钟。

[0616] 实施例 31:

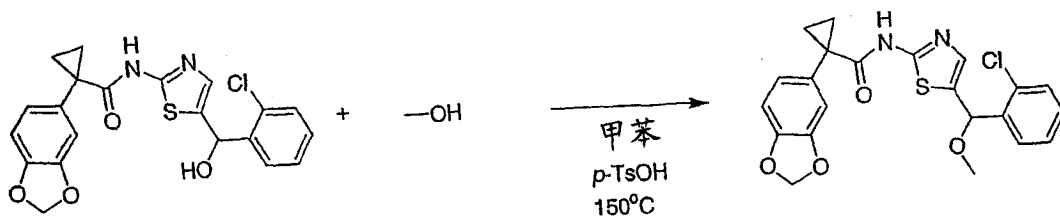
[0617]



[0618] 一般工艺:将适当的醇(一当量)置于含有对-甲苯磺酸(1.2当量)的少量甲苯中。加入适当的醇(1.3当量),将混合物在150°C下微波照射5分钟。然后蒸发混合物至干,经过反相制备型液相色谱纯化,得到纯产物。

[0619] 具体实例:

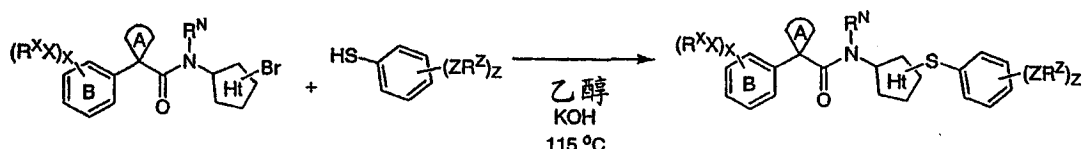
[0620]



[0621] 1-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷羧酸[5-[(2-氯-苯基)-甲氧基-甲基]-噻唑-2-基]-酰胺将1-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷羧酸[5-[(2-氯-苯基)-羟基-甲基]-噻唑-2-基]-酰胺(25mg, 0.058mmol)置于含有对-甲苯磺酸(14mg, 0.073mmol)的1mL甲苯中。加入甲醇(3.0μL, 0.075mmol),将溶液在150℃下微波照射5分钟。然后蒸发混合物至干,经过反相制备型液相色谱纯化,得到纯产物(6.0mg, 0.013mol, 22%)。ESI-MS m/z 计算值515.1,实测值443.3(M+1)⁺保留时间3.72分钟。¹HNMR(400MHz, CD₃CN) δ 1.23-1.30(m, 2H), 1.56-1.67(m, 2H), 3.38(s, 3H), 5.88(s, 1H), 5.99(s, 2H), 6.84(d, J = 6.2Hz, 1H), 6.92-6.98(m, 2H), 7.26(s, 1H), 7.33-7.38(m, 1H), 7.41-7.48(m, 2H), 7.62-7.71(m, 1H)。

[0622] 实施例 32:

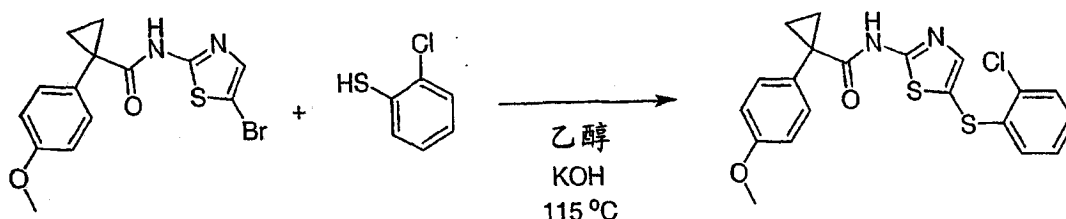
[0623]



[0624] 一般工艺:将适当的芳基卤(1当量)溶于含有氢氧化钾(2当量)的少量乙醇。加入适当的硫醇(1当量),将混合物在115℃下微波照射15分钟。然后借助反相制备型液相色谱分离粗反应混合物,得到纯产物。

[0625] 具体实例:

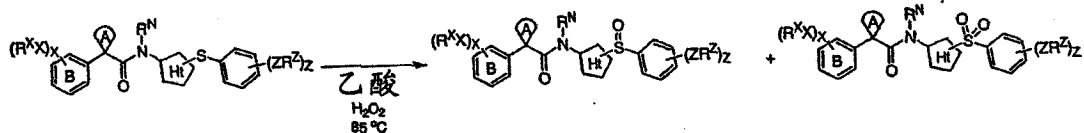
[0626]



[0627] 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸[5-(2-氯-苯硫基)-噻唑-2-基]-酰胺将1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸(5-溴-噻唑-2-基)酰胺(35mg, 0.10mmol)溶于含有氢氧化钾(11mg, 0.20mmol)的乙醇(0.50mL)。加入2-氯-苯硫醇(11μL, 0.10mmol),将混合物在115℃下微波照射15分钟。然后借助反相制备型液相色谱分离粗反应混合物,得到纯产物(11mg, 0.026mmol, 26%)。ESI-MS m/z 计算值416.0,实测值417.1(M+1)⁺保留时间4.03分钟。

[0628] 实施例 33:

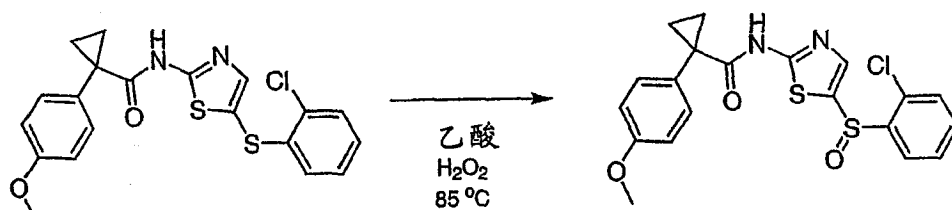
[0629]



[0630] 一般工艺:将适当的硫化物(1当量)溶于含有过氧化氢(3当量)的少量乙酸。使混合物升温至85℃,小心地用液相色谱/质谱(LC/MS)监测。当原料被消耗时,向混合物加入醚和水。分离各层,有机层经硫酸钠干燥,过滤,蒸发至干。然后借助反相制备型液相色谱分离粗反应混合物,得到纯产物。

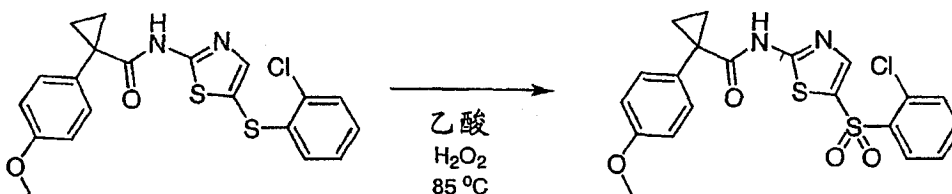
[0631] 具体实例:

[0632]



[0633] 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸[5-(2-氯-苯亚磺酰基)-噻唑-2-基]-酰胺
将1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸[5-(2-氯-苯硫基)-噻唑-2-基]-酰胺(50.0mg, 0.120mmol)溶于3mL乙酸,其中含有过氧化氢(30%水溶液,40.8mg,0.360mmol)。使混合物升温至85℃达1小时。加入醚(1.5mL)和水(1.5mL),分离各层,有机层经硫酸钠干燥,过滤,蒸发至干。然后借助反相制备型液相色谱分离粗反应混合物,得到纯产物(20.9mg, 0.0483mmol,40.2%)。ESI-MS m/z 计算值432.0,实测值433.3(M+1)⁺保留时间3.34分钟。

[0634]



[0635] 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸[5-(2-氯-苯亚磺酰基)-噻唑-2-基]-酰胺
将1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸[5-(2-氯-苯硫基)-噻唑-2-基]-酰胺(50.0mg, 0.120mmol)溶于3mL乙酸,其中含有过氧化氢(30%水溶液,40.8mg,0.360mmol)。使混合物升温至85℃达1小时。加入醚(1.5mL)和水(1.5mL),分离各层,有机层经硫酸钠干燥,过滤,蒸发至干。然后借助反相制备型液相色谱分离粗反应混合物,得到纯产物(19.7mg, 0.0439mmol,36.6%)。ESI-MS m/z 计算值448.0,实测值449.1(M+1)⁺保留时间3.53分钟。¹HNMR(400MHz, CD₃CN) δ 1.23-1.35(m, 2H), 1.61-1.68(m, 2H), 3.80(s, 3H), 6.90-7.00(m, 2H), 7.34-7.41(m, 2H), 7.54-7.68(m, 3H), 8.03-8.10(m, 1H), 8.22-8.30(m, 1H), 9.32(s, 1H)。

[0636] 在下表2中提供表1化合物的分析数据。

[0637] 表2

[0638]

化合物 #	LC/MS M ⁺	LC/MS RT (min)
1	322.10	2.16
2	350.00	2.58
3	321.20	1.98
4	399.20	3.74
5	369.20	3.71
6	397.20	3.95
7	293.00	2.96
8	427.20	3.97
9	441.10	4.12
10	325.00	3.48
11	383.00	3.20
12	399.00	3.80
13	399.00	3.79
14	364.80	3.57
15	394.80	3.55
16	351.20	4.69
17	351.20	4.59
18	385.10	3.84
19	437.10	3.80
20	427.30	3.94
21	431.30	4.07
22	411.10	3.77

23	415.30	3.94
24	411.10	3.75
25	415.30	3.92
26	423.10	3.69
27	411.10	3.64
28	415.30	3.82
29	407.10	3.85
30	411.30	4.02
31	399.10	3.69
32	403.50	3.85
33	378.90	3.69
34	383.10	3.89
35	417.10	4.03
36	417.30	4.10
37	417.30	4.11
38	413.30	3.76
42	390.30	3.82
43	413.00	3.83
44	415.00	3.85
45	403.30	3.10
46	359.10	3.82
47	359.10	3.74
48	355.10	3.47
49	339.30	3.75

50	433.30	3.34
51	449.10	3.53
52	401.30	3.83
53	443.30	2.90
54	429.30	3.02
55	413.30	3.12

[0639]

化合物 #	LC/MS M ⁺	LC/MS RT(min)
56	439.30	2.71
57	425.30	2.78
58	409.30	2.95
59	434.30	2.48
60	420.30	2.58
61	404.50	2.75
62	396.10	2.34
63	289.30	2.88
64	399.00	3.42
65	399.00	3.47
66	395.00	3.25
67	390.00	3.00
68	390.00	3.05
69	395.00	
70	413.30	3.59

71	471.30	3.60
72	498.30	2.64
73	498.30	2.64
74	498.30	2.80
75	408.00	2.83
76	365.10	3.62
77	385.10	3.70
78	381.30	3.37
79	365.10	3.32
80	399.10	3.50
81	379.30	3.53
82	399.10	3.63
83	395.30	3.30
84	302.90	2.58
85	365.10	3.32
86	429.30	3.00
87	445.10	3.20
88	417.30	3.70
89	417.30	3.73
90	336.10	2.74
91	332.30	2.57
92	415.30	3.72
93	411.30	3.43
94	398.30	3.17

95	398.30	2.38
96	427.30	3.05
97	412.10	3.12
98	427.30	3.45
99	412.30	2.36
100	441.30	2.88
101	431.30	3.84
102	431.30	3.82
103	427.10	3.20
104	397.10	3.77
105	441.30	3.25
106	344.90	3.21
107	403.10	3.97

[0640]

化合物 #	LC/MS	LC/MS
	M ⁺	RT (min)
108	403.10	3.94
109	390.90	3.93
110	433.10	4.09
111	394.90	3.84
112	425.10	3.80
113	395.10	3.77
114	399.10	4.04
115	409.10	3.77

116	433. 10	4. 25
117	434. 10	3. 87
118	443. 30	3. 38
119	436. 10	2. 79
120	381. 30	3. 89
121	381. 30	3. 85
122	385. 10	4. 14
123	419. 10	4. 34
124	429. 10	3. 40
125	433. 10	4. 05
126	392. 90	3. 82
127	425. 10	3. 60
128	419. 10	4. 19
129	394. 90	3. 64
130	517. 30	3. 44
131	517. 30	3. 34
132	546. 30	2. 57
133	517. 10	3. 66
134	503. 30	3. 27
135	427. 30	3. 46
136	429. 50	3. 17
137	544. 30	2. 95
138	516. 30	2. 81
139	532. 10	2. 75

140	488. 20	2. 87
141	530. 10	3. 16
142	497. 30	2. 53
143	456. 30	2. 43
144	511. 50	2. 87
145	503. 10	3. 37
146	489. 10	3. 29
147	375. 10	2. 87
148	361. 10	2. 90
149	417. 30	3. 77
150	349. 10	3. 00
151	417. 30	3. 75
152	383. 30	3. 20
153	400. 30	3. 40
154	383. 30	3. 23
155	379. 10	3. 05
156	379. 10	3. 52
157	413. 30	3. 72
158	431. 30	3. 72
159	413. 30	3. 71

[0641]

化合物 #	LC/MS	LC/MS
	M ⁺	RT(min)
160	431. 50	3. 74

161	363.30	2.98
162	431.50	3.69
163	396.90	3.17
164	431.30	3.69
165	397.30	3.18
166	414.30	3.38
167	397.10	3.20
168	392.90	3.03
169	410.10	2.40
170	398.30	2.96
171	449.00	3.80
172	411.00	3.69
173	453.00	3.98
174	415.00	3.90
175	396.30	3.27
176	410.30	3.23
177	395.00	3.58
178	413.00	3.64
179	395.00	3.54
180	409.00	3.54
181	427.00	3.60
182	409.00	3.48
183	389.30	3.94
184	496.30	2.52

185	510.50	2.62
186	499.30	2.43
187	541.50	2.41
188	382.30	2.47
189	357.30	2.86
190	375.00	3.07
191.	402.00	3.11
192	413.30	3.62
193	409.50	3.67
194	467.30	3.84
195	427.10	3.58
196	423.10	3.64
197	401.10	3.60
198	405.10	3.75
199	409.30	3.47
200	413.30	3.63
201	481.00	3.78
202	498.30	2.92
203	418.10	2.63
204	430.10	3.30
205	445.30	2.28
206	487.50	2.29
207	366.70	2.71
208	381.10	2.68

209	422.90	3.63
210	496.30	2.60
211	496.30	2.60

[0642]

化合物 #	LC/MS	LC/MS
	M ⁺	RT(min)
212	541.30	2.50
213	486.30	2.68
214	482.30	2.76
215	372.30	3.29
216	526.10	3.57
217	482.30	3.00
218	526.30	3.03
219	516.30	2.71
220	526.30	2.88
221	470.30	2.85
222	526.30	2.83
223	512.30	2.78
224	539.30	3.22
225	526.10	3.07
226	498.10	2.76
227	554.30	3.05
228	512.10	2.81
229	512.30	2.81

230	525.30	2.86
231	510.30	3.02
232	498.10	3.05
233	526.30	2.97
234	539.50	2.86
235	555.30	2.61
236	485.30	2.76
237	555.30	2.81
238	537.50	2.90
239	457.30	3.86
240	478.90	2.55
241	395.90	2.21
242	420.90	3.69
243	410.30	2.19
244	435.30	3.67
245	417.30	3.50
246	542.00	2.73
249	556.20	2.90
250	469.20	4.09
251	471.20	4.25
252	540.40	2.81
253	500.00	2.71
254	526.20	2.76
255	526.20	3.30

256	526.20	3.08
257	513.10	4.00
258	513.30	4.09
259	443.30	3.72
260	471.30	4.02
261	400.30	3.02
262	396.30	2.40
263	401.30	3.63
264	414.30	2.96
265	410.30	2.38

[0643]

化合物 #	LC/MS M ⁺	LC/MS RT(min)
266	413.10	3.33
267	413.10	3.33
268	415.30	3.58
269	399.10	3.32
270	570.30	2.82
271	473.10	3.19
272	487.30	3.62
273	487.30	3.27
274	501.30	3.34
275	514.10	2.66
276	556.30	2.54

277	570. 10	2. 61
278	584. 30	2. 67
279	379. 10	3. 72
280	393. 10	3. 65
281	397. 30	3. 74
282	411. 10	3. 70
283	443. 00	3. 66
Cmpd#	LC-MS M ⁺	LC-RT min
284	364. 11	2. 65
285	395. 10	2. 81
286	429. 11	2. 98
287	429. 06	3. 26
288	427. 05	3. 16
289	344. 08	2. 72
290	386. 13	3. 12
291	437. 17	2. 69
292	303. 09	2. 37
293	365. 08	2. 73
294	378. 10	2. 92
295	375. 16	2. 66
296	380. 12	3. 06
297	375. 16	2. 49
298	429. 10	3. 15

299	365.08	2.15
300	359.10	2.66
301	407.10	3.11
302	416.05	3.01
303	425.10	1.36
304	423.09	2.33
305	428.11	3.13
306	428.11	3.06
307	435.09	2.33
308	461.06	2.37
309	446.05	2.37
310	498.30	2.33
311	498.30	2.35
312	468.14	1.40
313	453.13	2.75
314	466.16	1.46
315	453.13	2.76

[0644]

化合物 #	LC/MS	LC/MS
	M ⁺	RT(min)
316	384.07	2.44
317	384.07	2.42

[0645]

化合物 #	LC/MS	LC/MS
	M ⁺	RT(min)
318	455.30	1.95
319	388.30	1.90

[0646]

化合物 #	LC/MS	LC/MS
	M ⁺	RT(min)
320	388.30	1.92

[0647] 实施例 34：

[0648] b) 检测和测量化合物的 $\Delta F508$ -CFTR 调整性质的测定法[0649] I) 测定化合物 $\Delta F508$ -CFTR 调控性质的膜电位光学方法

[0650] 光学膜电位测定法采用如 Gonzalez 和 Tsien 所述的电压 - 敏感性 FRET 传感器 (参见, Gonzalez, J.E. and R.Y. Tsien(1995) " Voltagesensing by fluorescence resonance energy transfer in singlecells " Biophys J 69(4):1272-80, and Gonzalez, J.E. and R.Y. Tsien (1997) " Improved indicators of cellmembrane potentialthat use fluorescence resonance energy transfer " Chem Biol 4(4):269-77) 与测定荧光变化的仪器的组合, 例如电压 / 离子探针读数器 (VIPR) (参见, Gonzalez, J.E., K.Oades, 等人 (1999) " Cell-based assays and instrumentation for screeningion-channel targets" Drug Discov Today 4(9):431-439)。

[0651] 这些电压敏感性测定法基于膜溶性、电压敏感性染剂 DiSBAC₂(3) 与荧光磷脂 CC2-DMPE 之间荧光共振能量转移 (FRET) 的变化, 所述荧光磷脂连接于质膜的外部小叶并充当 FRET 供体。膜电位 (V_m) 的变化导致带负电的 DiSBAC₂(3) 跨越质膜重新分布, 从 CC2-DMPE 转移的能量相应地改变。荧光发射的变化可以利用 VIPRTMII 监测, 它是一种整合的液体处理器和荧光检测器, 被设计用来在 96- 或 384- 孔微量滴定平板中进行基于细胞的筛选。

[0652] 调整性化合物的鉴别

[0653] 为了鉴别调整与 $\Delta F508$ -CFTR 有关的运输缺陷的小分子, 开发了单加入 HTS 测定模式。在有或没有 (阴性对照) 供试化合物的存在下, 在 37°C 下将细胞在无血清的培养基中温育 16 小时。作为阳性对照, 将平板接种在 384- 孔平板中的细胞在 27°C 下温育 16 小时, 以 "温度 - 调整" $\Delta F508$ -CFTR。随后将细胞用克雷布斯林格氏 (Krebs Ringer) 溶液冲洗 3 次, 加载电压 - 敏感性染剂。为了活化 $\Delta F508$ -CFTR, 向每孔加入 10 μ M 福司扣林 (forskolin) 和 CFTR 强化剂染料木素 (20 μ M) 以及无 Cl⁻ 培养基。无 Cl⁻ 培养基的加入促进响应于 $\Delta F508$ -CFTR 活化的 Cl⁻ 流出, 使用基于 FRET 的电压 - 传感染剂光学监测所致膜的去极化。

[0654] 强化剂化合物的鉴别

[0655] 为了鉴别 $\Delta F508$ -CFTR 的强化剂,开发了双加入 HTS 测定模式。在第一加入期间,向每孔加入含有或没有供试化合物的无 Cl^- 培养基。22 秒后,进行含有 $2-10 \mu M$ 福司扣林的无 Cl^- 培养基的第二加入,以活化 $\Delta F508$ -CFTR。两次加入后的细胞外 Cl^- 浓度为 $28mM$,这促进响应于 $\Delta F508$ -CFTR 活化的 Cl^- 流出,使用基于 FRET 的电压-传感染剂光学监测所致膜的去极化。

[0656] 溶液

[0657] 温浴溶液 #1 (mM) : $NaCl 160$, $KCl 4.5$, $CaCl_2 2$, $MgCl_2 1$, $HEPES 10$, $pH 7.4$ (NaOH)。

[0658] 无氯温浴溶液 :浴溶液 #1 中的氯化物盐用葡糖酸盐代替。

[0659] $CC2-DMPE$:在 DMSO 中制成 $10mM$ 储备溶液,贮存在 $-20^\circ C$ 下。

[0660] $DiSBAC_2(3)$:在 DMSO 中制成 $10mM$ 储备溶液,贮存在 $-20^\circ C$ 下。

[0661] 细胞培养

[0662] 使用稳定表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 小鼠成纤维细胞进行膜电位的光学测定。在 $175cm^2$ 培养烧瓶中,将细胞维持在 $37^\circ C$ 下、在 $5\% CO_2$ 和 90% 湿度中、和 Dulbecco 氏改良 Eagle 氏培养基中,其中补充有 $2mM$ 谷氨酰胺、 10% 胎牛血清、 $1X$ NEAA, β -ME、 $1X$ 青霉素/链霉素 (pen/strep) 和 $25mM$ HEPES。就全部光学测定而言,将细胞按 $30,000/\text{孔}$ 接种在 384 -孔涂有 matrigel 的平板中,在 $37^\circ C$ 下培养 2 小时,然后在 $27^\circ C$ 下培养 24 小时,供强化剂测定。就调整测定而言,在 $27^\circ C$ 或 $37^\circ C$ 下将细胞用和不用化合物培养 $16-24$ 小时。

[0663] B) 测定化合物的 $\Delta F508$ -CFTR 调控性质的电生理测定法

[0664] 1. Ussing 室测定法

[0665] 对表达 $\Delta F508$ -CFTR 的极化上皮细胞进行 Ussing 室实验,以进一步表征在光学测定法中鉴别的 $\Delta F508$ -CFTR 调控剂。将生长在 Costar

[0666] Snapwell 细胞培养插件上的 FRT ^{$\Delta F508$ -CFTR} 上皮细胞固定在 Ussing 室内 (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA),利用电压钳系统 (Department of Bioengineering, University of Iowa, IA, and, Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) 连续使单层短路。施加 $2mV$ 脉冲测定跨上皮电阻。在这些条件下, FRT 上皮表现出 $4K\Omega/cm^2$ 或以上的电阻。将溶液维持在 $27^\circ C$,通入空气。利用无细胞插件调整电极偏移电位和流体电阻。在这些条件下,电流反映通过顶端膜中表达的 $\Delta F508$ -CFTR 的 Cl^- 流。利用 MP100A-CE 界面和 AcqKnowledge 软件 (v3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA) 获取数字形式的 I_{sc} 。

[0667] 调整性化合物的鉴别

[0668] 典型的方案采用基底外侧至顶端膜 Cl^- 浓度梯度。为了建立这种梯度,对基底外侧膜使用正常的林格氏溶液 (ringer),而顶端 $NaCl$ 被等摩尔葡糖酸钠代替 (用 NaOH 滴定至 $pH 7.4$),得到跨越上皮的大幅 Cl^- 浓度梯度。所有实验均是用完整单层进行的。为了充分活化 $\Delta F508$ -CFTR,施加福司扣林 ($10 \mu M$) 和 PDE 抑制剂 IBMX ($100 \mu M$),继之以加入 CFTR 强化剂染料木素 ($50 \mu M$)。

[0669] 正如在其他细胞类型中所观察到的,在低温下温育稳定表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 FRT 细胞会增加 CFTR 在质膜中的功能密度。为了测定调整性化合物的活性,将细胞与 $10 \mu M$ 供试化合物在 $37^\circ C$ 下温育 24 小时,随后洗涤 3 次,然后记录。将 cAMP- 和染料木素-介导的

化合物 - 处理的细胞 I_{sc} 相对于 27°C 和 37°C 对照正常化, 以活性百分比表示。与 37°C 对照相比, 细胞用调整性化合物预温育显著增加 cAMP- 和染料木素 - 介导的 I_{sc} 。

[0670] 强化剂化合物的鉴别

[0671] 典型的方案采用基底外侧至顶端膜 Cl^- 浓度梯度。为了建立这种梯度, 对基底外侧膜使用正常的林格氏溶液, 用制霉菌素 (360 μ g/ml) 进行渗透化, 而顶端 NaCl 被等摩尔葡萄糖酸钠代替 (用 NaOH 滴定至 pH7.4), 得到跨越上皮的大幅 Cl^- 浓度梯度。所有实验均是在制霉菌素渗透化后 30 分钟进行的。向细胞培养插件两侧加入福司扣林 (10 μ M) 和所有供试化合物。比较假定的 $\Delta F508$ -CFTR 强化剂与已知强化剂染料木素的功效。

[0672] 溶液

[0673] 基底外侧溶液 (mM): NaCl (135), $CaCl_2$ (1.2), $MgCl_2$ (1.2), K_2HPO_4 (2.4), $KHPO_4$ (0.6), N-2-羟基乙基哌嗪 -N'-2-乙磺酸 (HEPES) (10), 和葡萄糖 (10)。用 NaOH 滴定溶液至 pH7.4。

[0674] 顶端溶液 (mM): 与基底外侧溶液相同, NaCl 用葡萄糖酸钠 (135) 代替。

[0675] 细胞培养

[0676] 使用表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 Fisher 大鼠上皮 (FRT) 细胞 (FRT $^{\Delta F508}$ -CFTR), 对从我们的光学测定法鉴别的假定的 $\Delta F508$ -CFTR 调控剂进行 Ussing 室实验。在 Costar Snapwell 细胞培养插件上培养细胞, 在 37°C 下和 5% CO_2 中, 在 Coon 氏改良 Ham 氏 F-12 培养基中培养 5 天, 其中补充有 5% 胎牛血清、100U/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素。在用于特征化化合物的强化剂活性之前, 将细胞在 27°C 下温育 16-48 小时, 以调整 $\Delta F508$ -CFTR。为了测定调整性化合物的活性, 在 27°C 或 37°C 下将细胞用和不用化合物温育 24 小时。

[0677] 2. 全细胞记录

[0678] 利用穿孔 - 膜片 (patch) 全细胞记录, 监测经过温度和供试化合物调整的稳定表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 细胞中的宏观 $\Delta F508$ -CFTR 电流 ($I_{\Delta F508}$)。简而言之, 利用 Axopatch200B 膜片钳放大器 (Axon Instruments Inc., Foster City, CA), 在室温下进行 $I_{\Delta F508}$ 的电压钳记录。在 10kHz 的取样频率下获取所有记录, 在 1kHz 下低通滤过。吸移管在充满细胞内溶液时具有 5-6M Ω 的电阻。在这些记录条件下, 计算室温下的 Cl^- 逆转电位 (E_{Cl}) 为 -28mV。所有记录具有 > 20G Ω 的密封电阻和 < 15M Ω 的串联电阻。利用装有 Digidata 1320A/D 界面和 Clampex8 (Axon Instruments Inc.) 的 PC 进行脉冲发生、数据获取和分析。温浴液含有 < 250 μ L 盐水, 利用重力驱动灌注系统连续灌注, 速率 2ml/min。

[0679] 调整性化合物的鉴别

[0680] 为了测定调整性化合物增加质膜中功能性 $\Delta F508$ -CFTR 密度的活性, 我们利用上述穿孔 - 膜片 - 记录技术测定调整性化合物处理 24 小时后的电流密度。为了充分活化 $\Delta F508$ -CFTR, 向细胞加入 10 μ M 福司扣林和 20 μ M 染料木素。在我们的记录条件下, 在 27°C 下温育 24 小时后的电流密度高于在 37°C 下温育 24 小时后的观测值。这些结果与低温温育对质膜中 $\Delta F508$ -CFTR 密度的已知影响是一致的。为了测定调整性化合物对 CFTR 电流密度的影响, 将细胞与 10 μ M 供试化合物在 37°C 下温育 24 小时, 与 27°C 和 37°C 对照比较电流密度 (活性%)。在记录之前, 将细胞用细胞外记录介质洗涤 3 次, 以除去任何剩余的供试化合物。与 37°C 对照相比, 用 10 μ M 调整性化合物预温育显著增加 cAMP- 和染料木素 - 依赖性电流。

[0681] 强化剂化合物的鉴别

[0682] 也利用穿孔-膜片-记录技术研究了 $\Delta F508$ -CFTR 强化剂增加稳定表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 细胞中宏观 $\Delta F508$ -CFTR Cl^- 电流 ($I_{\Delta F508}$) 的能力。从光学测定法鉴别的强化剂引起 $I_{\Delta F508}$ 的剂量-依赖性增加,效力和功效与光学测定法中观测到的相似。在所有所检查的细胞中,强化剂施加之前和期间的反向电位为 $-30mV$ 左右,它是所计算的 E_{Cl} ($-28mV$)。

[0683] 溶液

[0684] 细胞内溶液 (mM): Cs-天冬氨酸盐 (90), CsCl (50), $MgCl_2$ (1), HEPES (10) 和 $240 \mu g/ml$ 两性霉素-B (用 CsOH 调节 pH 至 7.35)。

[0685] 细胞外溶液 (mM): N-甲基-D-葡萄糖胺 (NMDG)-Cl (150), $MgCl_2$ (2), $CaCl_2$ (2), HEPES (10) (用 HCl 调节 pH 至 7.35)。

[0686] 细胞培养

[0687] 使用稳定表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 小鼠成纤维细胞进行全细胞记录。在 $175cm^2$ 培养烧瓶中,将细胞维持在 $37^\circ C$ 下、在 5% CO_2 和 90% 湿度中、和 Dulbecco 氏改良 Eagle 氏培养基中,其中补充有 2mM 谷氨酰胺、10% 胎牛血清、1X NEAA, β -ME、1X 青霉素/链霉素和 25mM HEPES。就全细胞记录而言,将 2,500-5,000 个细胞接种在涂有聚-L-赖氨酸的玻璃盖玻片上,在 $27^\circ C$ 下培养 24-48 小时,然后用于测试强化剂活性;用或不用调整性化合物在 $37^\circ C$ 下温育,用于测定调整剂的活性。

[0688] 3. 单通道记录

[0689] 利用所切除的内侧外翻膜片观察在 NIH3T3 细胞中稳定表达的经过温度调整的 $\Delta F508$ -CFTR 的单通道活性和强化剂化合物的活性。简而言之,利用 Axopatch200B 膜片钳放大器 (Axon Instruments Inc.), 在室温下进行单通道活性的电压钳记录。在 10kHz 的取样频率下获取所有记录,在 400Hz 下低通滤过。膜片吸移管由 Corning Kovar Sealing #7052 玻璃 (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) 制成,在充满细胞外溶液时具有 5-8M Ω 的电阻。在切除后加入 1mM Mg-ATP 和 75nM cAMP-依赖性蛋白激酶催化性亚单位 (PKA; Promega Corp. Madison, WI), 活化 $\Delta F508$ -CFTR。通道活动稳定后,利用重力驱动微量灌注系统灌注膜片。将流入物置于膜片附近,导致 1-2 秒内溶液交换完全。为了维持迅速灌注期间的 $\Delta F508$ -CFTR 活性,向温浴溶液加入非特异性磷酸酶抑制剂 F- (10mM NaF)。在这些记录条件下,通道活性在整个膜片记录期间 (长达 60 分钟) 保持恒定。由正电荷从细胞内溶液向细胞外溶液移动 (阴离子以相反方向移动) 所产生的电流以正电流显示。吸移管电位 (V_p) 维持在 80mV。

[0690] 从含有 ≤ 2 个活动通道的膜片分析通道活动。在实验过程期间同时开放的最大数量决定了活动通道的数量。为了测定单通道电流幅度,在 100Hz 下“离线”过滤从 120 秒 $\Delta F508$ -CFTR 活性记录的数据,然后用于构建全点幅度直方图,利用 Bio-Patch 分析软件 (Bio-Logic Comp. France) 带入多高斯函数。从 120 秒通道活性测定总微观电流和开放概率 (P_o)。 P_o 是利用 Bio-Patch 软件或者从 $P_o = I/i(N)$ 关系式确定的,其中 I = 平均电流, i = 单通道电流幅度,且 N = 膜片中活动通道的数量。

[0691] 溶液

[0692] 细胞外溶液 (mM): NMDG (150), 天冬氨酸 (150), $CaCl_2$ (5), $MgCl_2$ (2) 和 HEPES (10)

(用 Tris 碱调节 pH 至 7.35)。

[0693] 细胞内溶液 (mM) :NMDG-Cl (150),MgCl₂ (2),EGTA (5),TES (10) 和 Tris 碱 (14) (用 HCl 调节 pH 至 7.35)。

[0694] 细胞培养

[0695] 使用稳定表达 Δ F508-CFTR 的 NIH3T3 小鼠成纤维细胞进行切除膜片钳记录。在 175cm² 培养烧瓶中,将细胞维持在 37℃ 下、在 5% CO₂ 和 90% 湿度中、和 Dulbecco 氏改良 Eagle 培养基中,其中补充有 2mM 谷氨酰胺、10% 胎牛血清、1X NEAA, β -ME、1X 青霉素 / 链霉素和 25mMHEPES。就单通道记录而言,使用前将 2,500-5,000 个细胞接种在涂有聚-L-赖氨酸的玻璃盖玻片上,在 27℃ 下培养 24-48 小时。

[0696] 本发明化合物可用作 ATP 结合弹夹转运蛋白的调控剂。下表 3 阐述示范性本发明实施方式的 EC₅₀ 和相对功效。

[0697] 表 3 中采用下列含义:

[0698] EC₅₀:“+++”表示 < 10 μ M;“++”表示在 10 μ M 至 25 μ M 之间;“+”表示在 25 μ M 至 60 μ M 之间。

[0699] 功效%:“+”表示 < 25%;“++”表示在 25%至 100%之间;“+++”表示 > 100%。

[0700]

化合物 #	EC ₅₀ (uM)	%活性
1	++	++
2	+++	+++
3	+++	+++
4	+++	+++
5	+++	++
6	+++	+++
7	+++	++
8	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	++	++
12	+++	+++

13	+++	+++
14	+++	+++
15	+++	+++
16	+++	+++
17	+++	+++
18	+++	+++
19	+++	+++
20	+++	+++
21	+++	+++
22	+++	++
23	+++	+++
24	+++	++
25	+++	+++
26	+++	+++
27	+++	++
28	+++	+++
29	+++	+++
30	+++	+++
31	+++	+++
32	+++	+++
33	+++	+++
34	+++	+++
35	+++	++
36	+++	++

37	+++	+++
38	+++	+++

[0701]

化合物 #	EC50 (uM)	%活性
42	+++	+++
43	+++	+++
44	+++	+++
45	+++	+++
46	+++	+++
47	+++	++
48	+++	+++
49	+++	++
50	+++	+++
51	+++	++
52	+++	++
53	+++	++
54	+++	++
55	+++	+++
56	+++	++
57	+++	+++
58	+++	+++
59	+++	++
60	+++	++

61	+++	+++
62	++	++
63	+++	+++
64	+++	+++
65	+++	+++
66	+++	+++
67	+	++
68	+++	++
69	+++	+++
70	+++	++
71	++	++
72	+	++
73	+	+
74	+	++
75	+	++
76	+++	+++
77	+++	+++
78	+++	+++
79	+++	+++

[0702]

化合物 #	EC50 (uM)	%活性
80	+++	+++
81	+++	+++

82	+++	+++
83	+++	+++
84	+++	+++
85	+++	+++
86	+++	+++
87	+++	+++
88	+++	+++
89	+++	+++
90	+++	++
91	++	++
92	+++	++
93	+++	+++
94	+++	+++
95	+++	++
96	+++	++
97	+++	+++
98	+++	+++
99	+++	+++
100	+++	++
101	+++	+++
102	+++	+++
103	+	++
104	+++	+++
105	+++	+++

106	+++	+++
107	+++	+++
108	+++	+++
109	+++	+++
110	+++	+++
111	+++	+++
112	++	+
113	+++	+++
114	+++	+++
115	+++	++
116	+++	+++
117	++	++

[0703]

化合物 #	EC50 (uM)	%活性
118	+++	++
119	+++	++
120	+++	+++
121	+++	+++
122	+++	+++
123	+++	+++
124	+	++
125	+++	+++
126	+++	+++

127	+++	+++
128	+++	+++
129	+++	++
130	+++	+++
131	+++	++
132	+++	+++
133	+++	+++
134	+++	++
135	+++	++
136	+++	+++
137	+++	++
138	+++	++
139	+++	+++
140	+++	++
141	+++	+++
142	+++	++
143	+++	+++
144	+++	+++
145	+++	+++
146	+++	+++
147	+++	++
148	+++	++
149	+++	+++
150	+++	++

151	+++	++
152	+++	++
153	+++	++
154	+++	++
155	+++	++
156	+++	+++
157	+++	+++
158	+++	+++
159	+++	+++
160	+++	+++
161	+++	+++
162	+++	+++
163	+++	++
164	+++	+++
165	+++	+++
166	+++	+++
167	+++	++
168	+++	+++
169	+++	++

[0704]

化合物 #	EC50 (uM)	%活性
170	+++	+++
171	+++	+++

172	+++	+++
173	+++	+++
174	+++	+++
175	+++	+++
176	+++	+++
177	+++	++
178	+++	+++
179	+++	+++
180	+++	+++
181	+++	+++
182	+++	+++
183	+++	+++
184	+++	+++
185	+++	+++
186	+++	++
187	+++	+++
188	+++	++
189	+++	+++
190	++	+
191	+++	++
192	+++	+++
193	+++	+++
194	+++	++
195	+++	+++

196	+++	+++
197	+++	+++
198	+++	+++
199	+++	+++
200	+++	+++
201	+++	++
202	+++	+++
203	+++	++
204	+++	++
205	+++	++
206	+++	++
207	+	++
208	+++	++
209	+++	+++
210	+++	+++
211	+++	+++
212	+++	+++
213	+++	+++
214	+++	+++
215	+++	+++
216	+++	+++
217	+++	+++
218	+++	+++
219	+++	+++

220	+++	+++
221	+++	+++

[0705]

化合物 #	EC50 (uM)	%活性
222	+++	+++
223	+++	+++
224	+++	+++
225	+++	+++
226	+++	+++
227	+++	+++
228	+++	+++
229	+++	+++
230	+++	+++
231	+++	+++
232	+++	+++
233	+++	+++
234	+++	+++
235	+++	++
236	+++	+++
237	+++	+++
238	+++	+++
239	+++	+++
240	+++	+++

241	+++	++
242	+++	+++
243	+++	+++
244	+++	+++
245	+++	+++
246	+++	+++
249	+++	++
250	+++	+++
251	+++	+++
252	+++	++
253	+++	++
254	+++	++
255	+++	+++
256	+++	+++
257	+++	+++
258	+++	+++
259	+++	+++
260	+++	+++
261	+++	+++
262	+++	+++
263	+++	+++
264	+++	+++
265	+++	+++
266	+++	+++

267	+++	+++
268	+++	+++
269	+++	++
270	+++	++
271	+++	+++
272	+++	+++
273	+++	+++
274	+++	+++
275	+++	+

[0706]

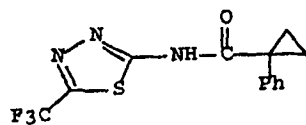
化合物 #	EC50 (uM)	%活性
276	+++	++
277	+++	++
278	+++	++
279	+++	+++

[0707]

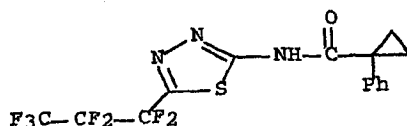
化合物 #	EC50 (uM)	%活性
280	+++	+++
281	+++	+++
282	+++	++
283	+++	++

图 1

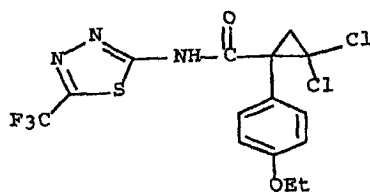
1. 环丙烷酰胺, 1- 苯基 -N-[5-(三氟甲基)-1,3,4- 噻二唑 -2- 基]



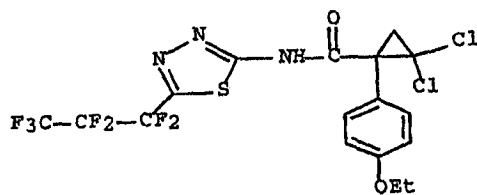
2. 环丙烷酰胺, N-[5-(七氟丙基)-1,3,4- 噻二唑 -2- 基]-1- 苯基



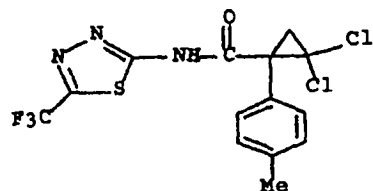
3. 环丙烷酰胺, 2,2- 二氯 -1-(4- 乙氧基苯基)-N-[5-(三氟甲基)-1,3,4- 噻二唑 -2- 基]



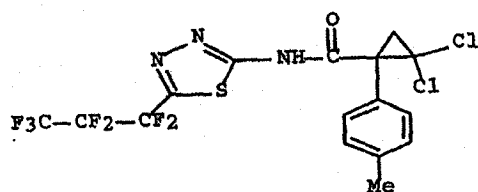
4. 环丙烷酰胺, 2,2- 二氯 -1(4-(4- 乙氧基苯基)-N-[5-(七氟丙基)-1,3,4- 噻二唑 -2- 基]



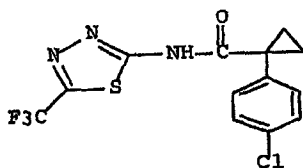
5. 环丙烷酰胺, 2,2- 二氯 -1(4-(4- 甲基苯基)-N-[5-(三氟甲基)-1,3,4- 噻二唑 -2- 基]



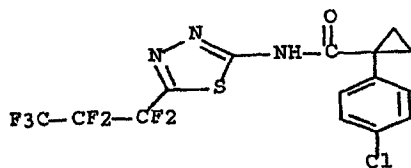
6. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-N-[5-(七氟丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-(4-甲基苯基)



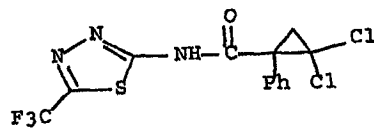
7. 环丙烷酰胺, 1-(4-氯苯基)-N-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]



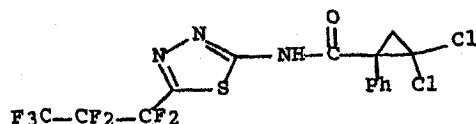
8. 环丙烷酰胺, 1-(4-氯苯基)-N-[5-(七氟丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]



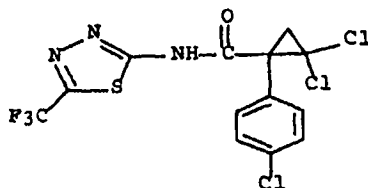
9. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-1-苯基-N-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)



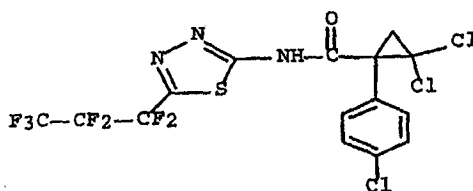
10. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-N-[5-(七氟丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-苯基



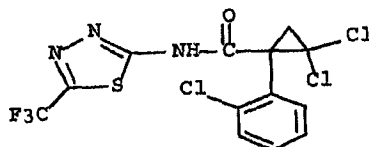
11. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-(4-(4-氯苯基)-N-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]



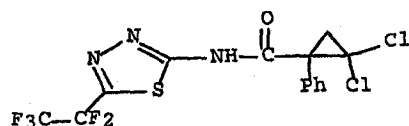
12. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-(4-(4-氯苯基)-N-[5-(七氟丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]



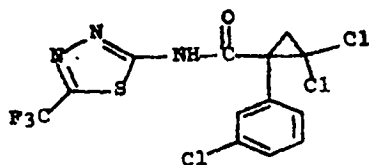
13. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-(2-(2-氯苯基)-N-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]



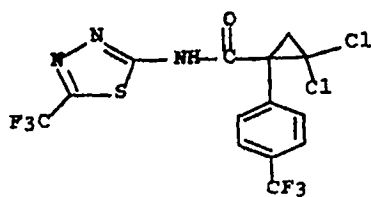
14. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-N-[5-(五氟乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-苯基



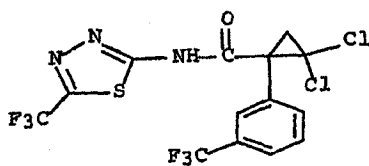
15. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-1-(3-氯苯基)-N-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]



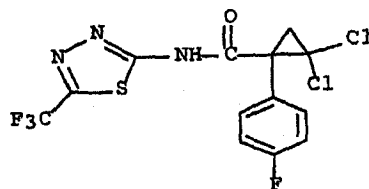
16. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-1-[4-(三氯甲基)苯基]-N-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]



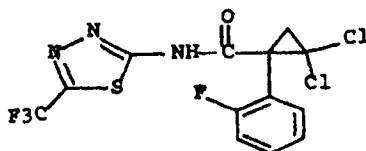
17. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-1-[3-(三氟甲基)苯基]-N-[5-(三氯甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]



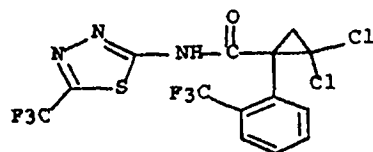
18. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-1-(4-氟苯基)-N-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]



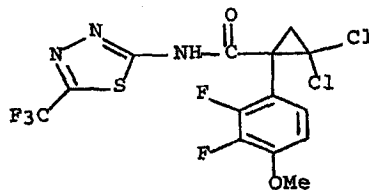
19. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-1-(2-氟苯基)-N-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]



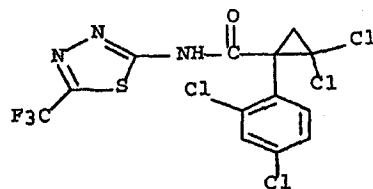
20. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-1-[2-(三氟甲基)苯基]-N-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]



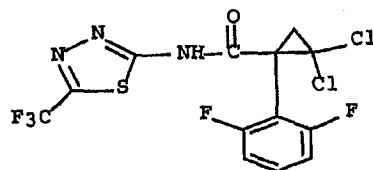
21. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-1-(2,3-二氯-4-甲氧基苯基)-N-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]



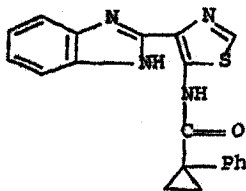
22. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-1-(2,4-二氯苯基)-N-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]



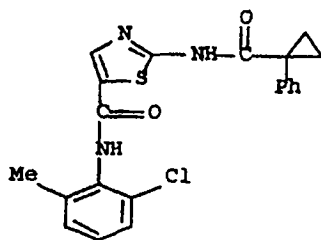
23. 环丙烷酰胺, 2,2-二氯-1-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]



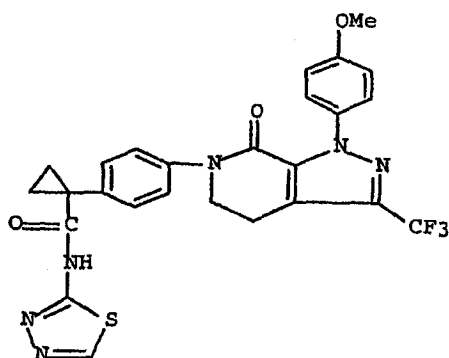
24. 环丙烷酰胺, N-[4-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-噻唑基]-1-苯基, 单(三氟乙酸盐)



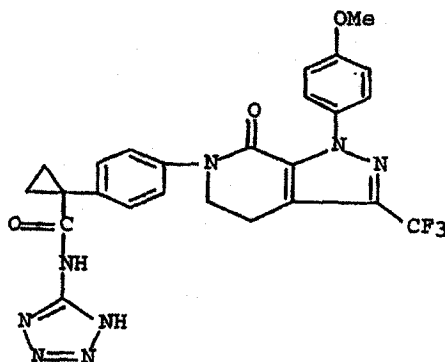
25. 5-噻唑酰胺, N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[[1-苯基环丙基)羰基]氨基]



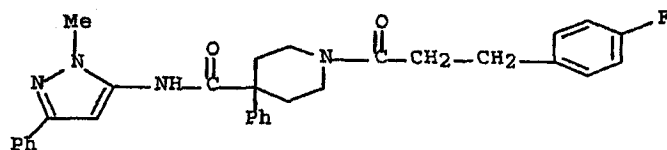
26. 环丙烷酰胺, 1-[4-[1,4,5,7-四氢-1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-3-(三氟甲基)-6H=吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]苯基]-N-1,3,4-噻二唑-2-基



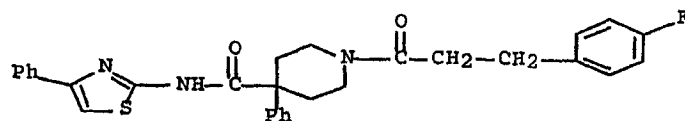
27. 环丙烷酰胺,1-[4-[1,4,5,7-四氢-1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-3-(三氟甲基)-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]苯基]-N-1H-四唑-5-基



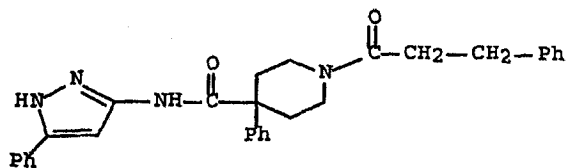
28. 4-哌啶酰胺,1-[3-(4-氟苯基)-1-氧代丙基]-N-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-4-苯基



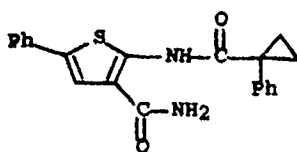
29. 4-哌啶酰胺,1-[3-(4-氟苯基)-1-氧代丙基]-4-苯基-N-(4-苯基-2-噻唑基)



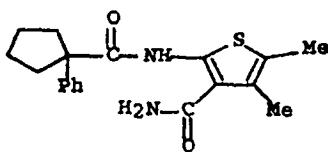
30. 4-哌啶酰胺, 1-(1-氧代-3-苯基丙基)-4-苯基-N-(5-苯基-1H-吡唑-3-基)



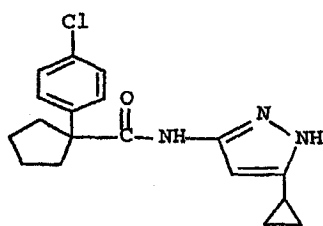
31. 3-噻吩酰胺, 5-苯基-2-[[(1-苯基环丙基) 羰基] 氨基]



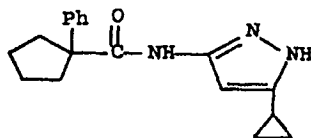
32. 3-噻吩酰胺, 4,5-二甲基-2-[[(1-苯基环戊基) 羰基] 氨基]



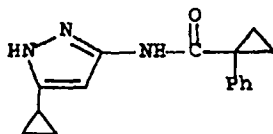
33. 环戊烷酰胺, 1-(4-氯苯基)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)



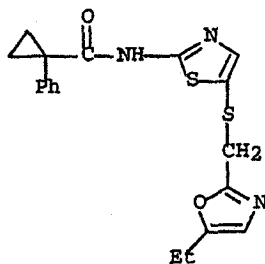
34. 环戊烷酰胺, N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-1-苯基



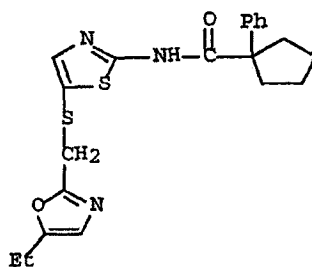
35. 环丙烷酰胺, N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-1-苯基



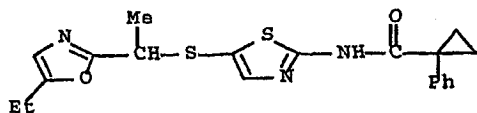
36. 环丙烷酰胺, N-[5-[[(5-乙基-2-噁唑基) 甲基] 硫基]-2-噻唑基]-1-苯基



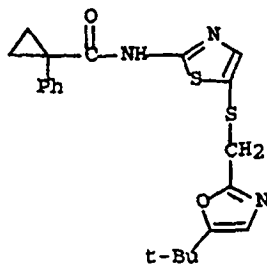
37. 环戊烷酰胺, N-[5-[[(5-乙基-2-噁唑基) 甲基] 硫基]-2-噻唑基]-1-苯基



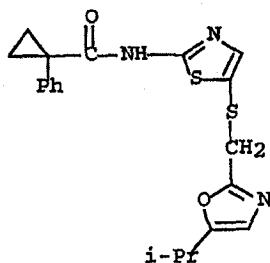
38. 环丙烷酰胺, N-[5-[[1-(5-乙基-2-噁唑基) 乙基] 硫基]-2-噻唑基]-1-苯基



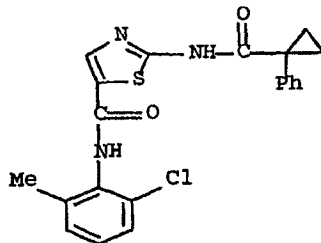
39. 环丙烷酰胺, N-[5-[[[5-(1,1-二甲基乙基)-2-噁唑基]甲基]硫基]-2-噻唑基]-1-苯基



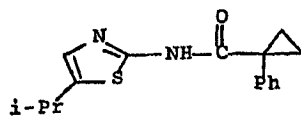
40. 环丙烷酰胺, N-[5-[[[5-(1-甲基乙基)-2-噁唑基]甲基]硫基]-2-噻唑基]-1-苯基



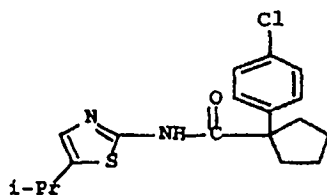
41. 5-噻唑酰胺, N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[(1-苯基环丙基)羰基]氨基



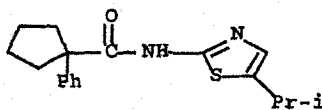
42. 环丙烷酰胺, N-[5-(1-甲基乙基)-2-噻唑基]-1-苯基



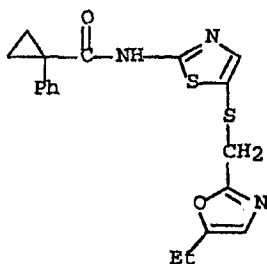
43. 环戊烷酰胺, 1-(4-氯苯基)-N-[5-(1-甲基乙基)-2-噻唑基]



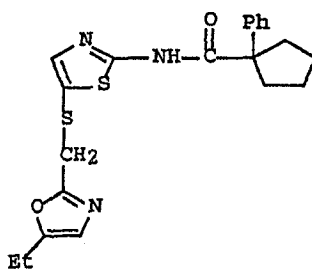
44. 环戊烷酰胺, N-[5-(1-甲基乙基)-2-噻唑基]-1-苯基



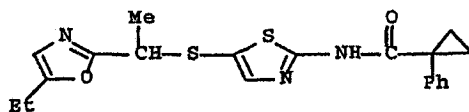
45. 环丙烷酰胺, N-[5-[(5-乙基-2-噁唑基)甲基]硫基]-2-噻唑基]-1-苯基



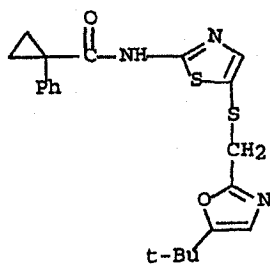
46. 环戊烷酰胺, N-[5-[(5-乙基-2-噁唑基)甲基]硫基]-2-噻唑基]-1-苯基



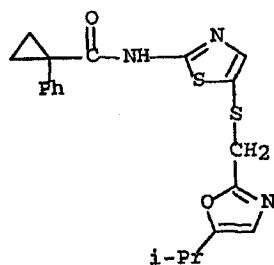
47. 环丙烷酰胺, N-[5-[[1-(5-乙基-2-噁唑基)乙基]硫基]-2-噻唑基]-1-苯基



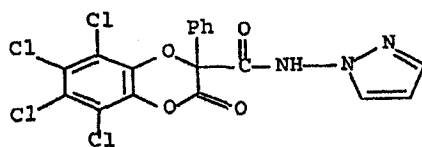
48. 环丙烷酰胺, N-[5-[[[5-(1,1-二甲基乙基)-2-噁唑基]甲基]硫基]-2-噻唑基]-1-苯基



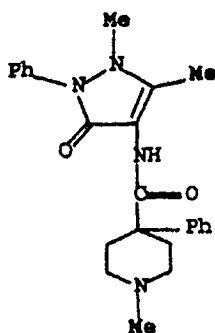
49. 环丙烷酰胺, N-[5-[[[5-(1-甲基乙基)-2-噁唑基]甲基]硫基]-2-噻唑基]-1-苯基



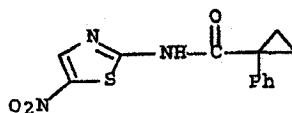
50. 1,4- 苯并二噁英 -2- 酰胺, 5,6,7,8- 四氯 -2,3- 二氢 -3- 氧代 -2- 苯基 -N-1H- 吡唑 -1- 基



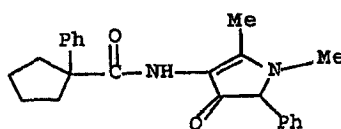
51. 六氢异烟酰胺 (isonipecotamide), N- 安替比林基 -1- 甲基 -4- 苯基



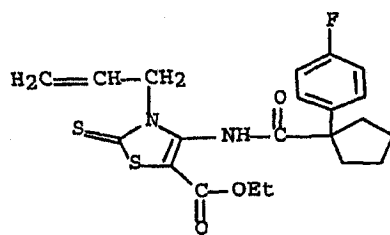
52. 环丙烷酰胺, N-(5- 硝基 -2- 噻唑基) -1- 苯基



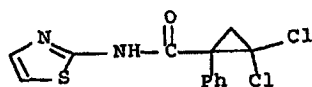
53. 5- 噻唑羧酸, 4-[[[1-(4- 氟苯基) 环戊基] 羰基] 氨基] -2,3- 二氢 -3-(2- 丙烯基) -2- 硫代 -, 乙基酯



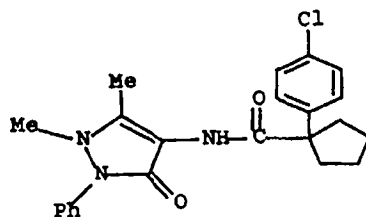
54. 环丙烷酰胺, 2,2- 二氯 -1- 苯基 -N-2- 噻唑基



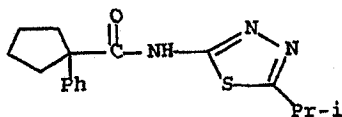
55. 环戊烷酰胺, N-(5-甲基-2-吡啶基)-1-苯基



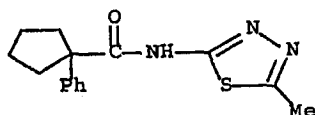
56. 环戊烷酰胺, N-(6-甲基-2-吡啶基)-1-苯基



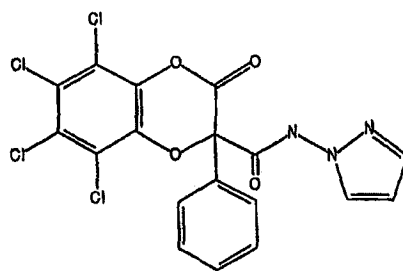
57. 2H-吡喃-4-酰胺, 四氢-4-苯基-N-4-吡啶基



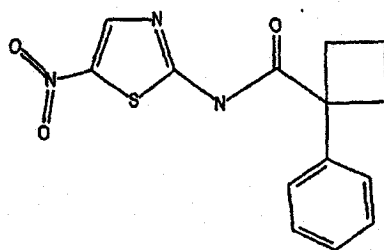
58. 环戊烷酰胺, 1-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-甲基-2-吡啶基)



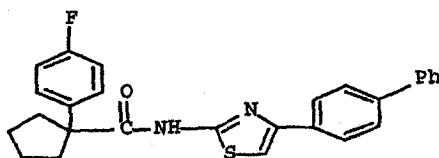
59. 5,6,7,8-四氯-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-2-羧酸吡唑-1-基酰胺



60. 1-苯基-环丁烷羧酸 5-硝基噻唑-2-基酰胺



61. 1-{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-7-氧代-3-三氟甲基-1,4,5,7-四氢-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-苯基}-环丙烷羧酸(1H-四唑-5-基)-酰胺



62. 1-[3-甲氧基-4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-苯基]-环丙烷羧酸(5-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)-酰胺

