



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101395147 B

(45) 授权公告日 2013. 05. 29

(21) 申请号 200680053354. 6

(22) 申请日 2006. 12. 28

(30) 优先权数据

60/754, 558 2005. 12. 28 US

60/802, 580 2006. 05. 22 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 08. 25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/049412 2006. 12. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02007/087066 EN 2007. 08. 02

(73) 专利权人 弗特克斯药品有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 S · S · H · 鲁亚 M · T · 米勒

B · 比尔 J · 麦卡特尼

P · D · J · 格鲁藤惠斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公司
72001

代理人 刘冬 李连涛

(51) Int. Cl.

C07D 317/68 (2006. 01)

A61K 31/36 (2006. 01)

A61P 11/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2005030702 A1, 2005. 04. 07,

审查员 李满宇

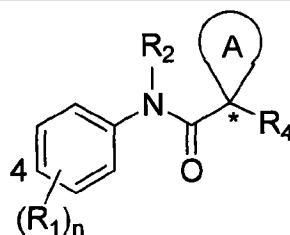
权利要求书1页 说明书189页

(54) 发明名称

作为 ATP- 结合盒转运蛋白调节剂用于治疗
囊性纤维化的 1-(苯并 [D][1, 3] 间二氧杂环戊
烯 -5- 基)-N-(苯基) 环丙烷 - 甲酰胺衍生物及
相关化合物

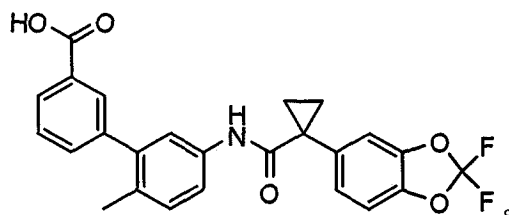
(57) 摘要

一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,
其中: 每一 R_1 独立为任选取代的 C_{1-6} 脂族基团、
任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代
的 C_{3-10} 元脂环族或任选取代的 4-10 元杂脂环族
基团、羧基、酰胺基、氨基、卤代或羟基, 条件是至
少一个 R_1 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基
并且所述 R_1 连接至苯基环的 3- 或 4- 位; R_2 是
氢、任选取代的 C_{1-6} 脂族基团、任选取代的 C_{3-6} 脂
环族基团、任选取代的苯基或任选取代的杂芳基;
环 A 是任选取代的脂环族或任选取代的杂脂环族,
其中邻接 C^* 的环 A 的原子是碳原子; 每一 R_4
是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; 以及 n
是 1、2、3、4 或 5。本发明化合物及其药学上可接
受的组合物, 用作包括囊性纤维化跨膜转导调节
剂 (" CFTR ") 的 ATP- 结合盒 (" ABC ") 转运
蛋白或其片段的调节剂。本发明还涉及使用本发
明化合物治疗 ABC 转运蛋白介导的疾病的方法。



(I)

1. 下式的化合物或其药学上可接受的盐：



2. 一种药用组合物,其包含：
- (i) 依据权利要求 1 的化合物；以及
 - (ii) 药学上可接受的载体。
3. 权利要求 2 的药用组合物,其还任选包含粘液溶解剂、支气管扩张剂、抗生素、抗感染剂、抗炎药、CFTR 调节剂或营养剂。

作为 ATP- 结合盒转运蛋白调节剂用于治疗囊性纤维化的
1-(苯并 [D] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(苯基) 环
丙烷 - 甲酰胺衍生物及相关化合物

交互引用

[0001] 本申请要求 2005 年 12 月 28 日提交的美国专利序号 60/754,558 和 2006 年 5 月 22 日提交的美国专利序号 60/802,580 的优先权,此两者均通过引用结合于本文。

发明技术领域

[0002] 本发明涉及包括囊性纤维化跨膜转导调节器 (" CFTR ") 的 ATP- 结合盒 (" ABC ") 转运蛋白或其片段的调节剂、其组合物和应用方法。本发明还涉及使用这样的调节剂治疗 ABC 转运蛋白介导的疾病的方法。

发明背景

[0003] ABC 转运蛋白是调节转运大多数药物、潜在的毒性药物和异生素以及阴离子的膜转运蛋白的蛋白家族。ABC 转运蛋白是结合和利用细胞三磷酸腺苷 (ATP) 作为其特殊活性的同源膜蛋白。一些这样的转运蛋白被发现作为多药抗性蛋白 (如 MDR1-P 糖蛋白质或多药抗性蛋白, MRP1), 使恶性癌细胞对化疗药物产生抵抗。迄今为止,已经鉴定出 48 种 ABC 转运蛋白并基于它们的序列特征和功效将它们分成 7 个家族。

[0004] ABC 转运蛋白调节体内多种重要的生理作用并且提供对于有害环境的化合物的防御。因此,它们表现为重要的潜在药物靶,以治疗与转运蛋白缺陷相关的疾病,阻止药物转运出靶细胞和干预其中调节 ABC 转运蛋白活性可为有益的其它疾病。

[0005] 通常与疾病相关的 ABC 转运蛋白家族的一个成员是 cAMP/ATP- 介导的阴离子通道, CFTR。CFTR 在包括吸收性和分泌性上皮细胞的多种细胞类型中表达,在那里它调节阴离子跨膜流动,以及其它离子通道和蛋白质的活性。在上皮细胞中, CFTR 的正常功能对于维持电解质周身转运,包括在呼吸和消化组织的转运是重要的。CFTR 由约 1480 个氨基酸组成,其编码细胞膜上形成跨膜区域的串联重复 (tandem repeat) 的蛋白质,每一个含六个跨膜螺旋区和一个核苷酸结合域。两个跨膜域由具有调节通道活性和细胞运输的多重磷酸化位点的大的、极性的、调节性的 (R)- 域连接。

[0006] 已对编码 CFTR 的基因进行鉴定和测序 (见 Gregory, R. J. 等 (1990) Nature 347 : 382-386 ; Rich, D. P. 等 (1990) Nature 347 : 358-362)、(Riordan, J. R. 等 (1989) Science 245 : 1066-1073)。该基因的缺陷引起 CFTR 突变生产囊性纤维化 (" CF "), 此为人最常致命的遗传性疾病。在美国,约每 2,500 个婴儿中有一个受到囊性纤维化的侵袭。在全美人口中,多至 1000 万人携带有缺陷的基因的单拷贝 (single copy) 而没有明显的疾病表现。与此形成对照的是,具有 CF 相关基因的双拷贝的人罹患 CF 的衰弱和致命表现,包括慢性肺病。

[0007] 在患有囊性纤维化的患者中,在呼吸上皮中内源性表达的 CFTR 的突变导致减少顶端阴离子分泌,引起离子和液体转运失衡。作为结果的阴离子转运减少,引起粘液在肺中

聚集的增加和随后伴随的微生物感染,最终引起 CF 患者死亡。除了呼吸性疾病,CF 患者还典型地罹患胃肠疾病和胰腺机能不全,一旦放任不予治疗,将导致死亡。另外,多数罹患囊性纤维化的男性无生育能力,并且罹患囊性纤维化的女性的生育能力降低。与 CF 相关基因的双拷贝的严重影响形成对照的是,具有 CF 相关基因的单拷贝的人表现出对于霍乱和由腹泻导致的脱水的抵抗增强——或许解释为 CF 基因在人群中具有相当高的频率。

[0008] CF 染色体的 CFTR 基因的序列分析已经揭示,多种疾病发生突变 (Cutting, G. R. 等 (1990) *Nature* 346 :366-369 ;Dean, M. 等 (1990) *Cell* 61 :863 :870 ; 以及 Kerem, B-S. 等 (1989) *Science* 245 :1073-1080 ;Kerem, B-S 等 (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 :8447-8451)。迄今为止,已经鉴定了引起 CF 基因的突变的 > 1000 种疾病 (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>)。最普遍的突变是于 CFTR 氨基酸序列的第 508 位的苯丙氨酸的缺失,并且常常被称为 $\Delta F508$ -CFTR。此突变发生在约 70% 的囊性纤维化病例中并且与严重疾病有关。

[0009] $\Delta F508$ -CFTR 中第 508 位残基的缺失阻止新生的蛋白质正确地折叠。此导致抑制突变体蛋白出 ER 和通过质膜。作为结果,存在于膜上的通道数量比在表达野生型 CFTR 的细胞中的观察到的大大减少。除了减少通行,该突变还导致通道门控缺失。膜中通道数量的减少和门控的缺失一起导致阴离子转运通过上皮减少,引起离子和液体转运缺陷。(Quinton, P. M. (1990), *FASEB J.* 4 :2709-2727)。然而,研究显示,尽管少于野生型 CFTR,膜中 $\Delta F508$ -CFTR 数量的减少是功能性的。(Dalemans 等 (1991), *Nature Lond.* 354 :526-528 ;Denning 等,同上 ;Pasyk 和 Foskett (1995), *J. Cell. Biochem.* 270 :12347-50)。除了 $\Delta F508$ -CFTR,其它引起导致通行、合成和 / 或通道门控缺失的 CFTR 突变的疾病,可通过向上或向下调节以改变阴离子分泌并改变疾病进程和 / 或严重程度。

[0010] 虽然 CFTR 转运除了阴离子之外的多种分子,清楚的是此作用 (阴离子的转运) 表示转运离子和水通过上皮细胞的重要机制中的一个要素。另外的要素包括上皮 Na^+ 通道、ENaC、 $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ 辅助 - 转运蛋白、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATP 酶泵和基底膜 K^+ 通道,负责将氯摄取入细胞内。

[0011] 这些要素共同作用通过它们的在细胞中的选择性表达和定位,实现通过上皮细胞的定向转运。通过存在于顶端膜的 ENaC 和 CFTR 的协调的活性以及在细胞基底面表达的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATP 酶泵和 Cl^- 通道,发生氯吸收。从管腔侧继发性主动转运氯导致细胞内氯聚集,此然后可经由 Cl^- 通道被动离开细胞,产生矢量转运。 $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ 辅助 - 转运蛋白、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATP 酶泵和基底膜 K^+ 通道在基底面和 CFTR 在管腔侧的排列协调经由在管腔侧的 CFTR 的氯分泌。由于水很可能地不自身进行主动转运,其流过上皮依赖于由钠和氯的大量流动产生的微小的透过上皮的渗透梯度。

[0012] 除了囊性纤维化,CFTR 活性的调节可对不是直接由 CFTR 突变引起的其它疾病有益,所述疾病为诸如分泌性疾病和其它由 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病 (COPD)、干眼病和斯耶格伦氏综合征。

[0013] COPD 以进行性且不完全可逆的气流受限为特征。气流受限是由于粘液过度分泌、肺气肿和细支气管炎。突变体或野生型 CFTR 的激活剂对在 COPD 中常见的粘液过度分泌和减弱的粘液纤毛清除功能提供可能的治疗。具体是,增加阴离子通过 CFTR 的分泌可促进液体转运进入气道表面液体以使粘液水合并且使纤毛流体粘性最优化。此将导致纤毛清除功

能增强并且减轻与 COPD 相关的症状。干眼病以泪液产生减少以及泪膜脂质、蛋白和粘蛋白特性不正常为特征。干眼有许多原因,其中的一些包括年龄、准分子激光 (Lasik) 眼科手术、关节炎、药物治疗、化学 / 热烧伤、过敏和疾病,诸如囊性纤维化和 Sjögren's 综合征。经由 CFTR 增加阴离子分泌将促进液体从角膜内皮细胞和眼周围的分泌腺转运以增加角膜水合。此将有助于减轻干眼病相关症状。Sjögren's 综合征是自身免疫性疾病,其中免疫系统侵袭全身产生水份的腺体 (moisture-producing glands), 包括眼、口、皮肤、呼吸组织、肝、阴道和肠。症状包括干眼、口干和阴道干燥以及肺病。该疾病还与类风湿性关节炎、系统性狼疮、系统性硬化症和多发性肌炎 / 皮炎相关。相信蛋白转运缺陷引起该疾病,对于该病的可选治疗方法有限。CFTR 活性调节剂可与受该病累及的器官水合并且有助于解除相关症状。

[0014] 如上所讨论的,相信 $\Delta F508$ -CFTR 的第 508 位残基的缺失阻止新生蛋白正确的折叠,导致该突变体蛋白质不能出 ER 并转运至质膜。结果,不足量的成熟蛋白存在于质膜和氯在上皮组织内的转运显著减少。事实上,由 ER 机制所致的该 ABC 转运蛋白的有缺陷的 ER 代谢过程的细胞现象,已经显示为不仅是 CF 病的基础,而且是大量其它单独的和遗传病的基础。ER 机制可能失灵的两个途径是,或者通过降低与 ER 输出蛋白的偶连导致降解,或者通过 ER 聚集这些缺陷 / 错误折叠的蛋白质 [Aridor M, 等, *Nature Med.*, 5(7), pp 745-751 (1999); Shastri, B. S., 等, *Neurochem. International*, 43, pp 1-7 (2003); Rutishauser, J., 等, *Swiss Med Wkly*, 132, pp 211-222 (2002); Morello, JP 等, *TIPS*, 21, pp. 466-469 (2000); Bross P., 等, *Human Mut.*, 14, pp. 186-198 (1999)]。与第一类 ER 功能障碍相关的疾病是囊性纤维化 (如以上所讨论的,由于错误折叠的 $\Delta F508$ -CFTR)、遗传性肺气肿 (由于 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶; 非 PiZ 变量)、遗传性血色素沉着病、凝血 - 纤维蛋白溶解缺陷, 诸如蛋白质 C 缺乏、1 型遗传性血管性水肿、脂质代谢过程缺陷 (lipid processing deficiencies), 诸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 (Abetalipoproteinemia)、溶酶体贮积病, 诸如 I- 细胞疾病 / 假胡尔勒氏 (pseudo-Hurler) 病、粘多糖病 (由于溶酶体代谢酶)、Sandhof/Tay-Sachs (源于 β -氨基己糖苷酶)、II 型克 - 纳综合征 (Crigler-Najjar) (源于 UDP-葡萄糖醛酸基 - 唾液酸基 (glucuronyl-sialyl)- 转移酶)、多发性内分泌病 / 高胰岛素血症、糖尿病 (源于胰岛素受体)、拉龙侏儒 (源于生长激素受体)、髓过氧化物酶缺乏、原发性甲状旁腺功能减退 (源于前甲状旁腺激素)、黑色素瘤 (源于酪氨酸酶)。与后一类 ER 功能障碍相关的疾病是 CDG 1 型糖基化病 (glycanosis)、遗传性肺气肿 (源于 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶 (PiZ 变量)、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全 (源于 I、II、IV 型原骨胶原)、遗传性低纤维蛋白原血症 (源于纤维蛋白原)、ACT 缺乏 (源于 $\alpha 1$ -抗糜蛋白酶)、尿崩症 (DI)、神经生理性尿崩症 (neurophyseal DI) (源于血管加压素 (vasopressin) 激素 / V2- 受体)、肾源性尿崩症 (源于水通道蛋白 (Aquaporin) II)、进行性神经性肌萎缩 (Charcot-Marie Tooth) 综合征 (源于外周髓鞘蛋白 22)、佩 - 梅病 (Perlizaeus-Merzbacher disease)、神经退行性疾病, 诸如阿尔茨海默病 (源于 β APP 和早老蛋白 (presenilins))、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、进行性核上性麻痹、皮克 (Pick's) 病、几种多聚谷氨酰胺神经性障碍, 诸如亨廷顿 (Huntington) 舞蹈病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓和延髓性肌萎缩、齿状核红核苍白球路易体萎缩症 (dentatorubal pallidolucysian) 和强直性肌营养不良, 以及海绵状脑

病 (spongiformencephalopathies), 诸如遗传性克 - 雅病 (Creutzfeldt-Jakob disease) (源于朊病毒蛋白代谢过程缺陷)、法布里病 (源于溶酶体 α - 半乳糖苷酶 A) 和施特劳斯纳 (Straussler-Scheinker) 综合征 (源于 Prp 代谢过程缺陷)。

[0015] 除了向上调节 CFTR 活性, 通过 CFTR 调节剂减少阴离子分泌可有益于治疗分泌性腹泻, 其中作为促分泌素激活氯转运的结果, 上皮细胞水转运引人注目地增加。此机制包括提升 cAMP 并刺激 CFTR。

[0016] 虽然腹泻有多种原因, 腹泻病的主要因果关系, 最常见的由过多氯转运产生, 包括脱水、酸毒症、生长减慢和凋亡。

[0017] 在世界许多地区, 急性和慢性腹泻呈现为主要的疾病。腹泻是不足 5 岁的儿童营养不良和致死 (5, 000, 000 人死亡 / 年) 的重要因素。

[0018] 分泌性腹泻也是获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 和慢性炎症性肠病 (IBD) 患者的危险病症。每年从工业化国家到发展中国家去的 1600 万旅游者发生腹泻, 腹泻严重程度和病例数, 依旅游目的国和地区的不同而异。

[0019] 家畜和宠物, 诸如牛、猪和马、绵羊、山羊、猫和狗的腹泻, 也已知为家畜腹泻病, 是这些动物致死的主因。腹泻可由任何主要的变化, 诸如断奶或身体运动引起, 以及应答于多种细菌或病毒感染, 并且一般发生在这些动物生命的最初几个小时内。

[0020] 产生腹泻的最常见的细菌是具有 K99 菌毛抗原的肠毒性 (enterotoxogenic) E-coli (ETEC)。腹泻的常见的致病病毒包括轮状病毒和冠状病毒。其它感染性因素, 包括隐孢子虫 (cryptosporidium)、蓝伯氏贾第虫和沙门氏菌属等。

[0021] 轮状病毒感染的症状包括排泄水样粪便、脱水和虚弱。与轮状病毒感染相比, 冠状病毒在新生动物中引起更严重的疾病并且具有更高的死亡率。然而, 通常, 年幼动物可被多于一种病毒感染, 或者同时被病毒和细菌微生物感染。此极大地加大了该病的严重程度。

[0022] 因此, 需要可用于调节哺乳动物细胞膜上的 ABC 转运蛋白活性的 ABC 转运蛋白活性调节剂及其组合物。

[0023] 需要使用这样的 ABC 转运蛋白活性调节剂治疗 ABC 转运蛋白介导的疾病的方法。

[0024] 需要在体外哺乳动物细胞膜中调节 ABC 转运蛋白活性的方法。

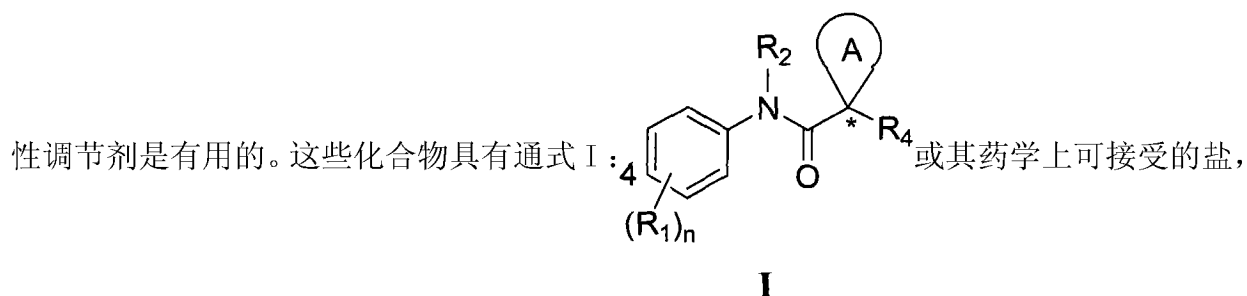
[0025] 需要可用于调节哺乳动物细胞膜上的 CFTR 活性的 CFTR 活性调节剂。

[0026] 需要使用这样的 CFTR 活性调节剂治疗 CFTR- 介导的疾病的方法。

[0027] 需要在体外哺乳动物细胞膜中调节 CFTR 活性的方法。

发明简述

[0028] 现在已经发现, 本发明化合物及其药学上可接受的组合物, 作为 ABC 转运蛋白活



其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、环 A 和 n 在本文中描述。

[0029] 这些化合物和药学上可接受的组合物用于治疗多种疾病、紊乱或病症或减轻所述多种疾病、紊乱或病症的严重程度,所述多种疾病、紊乱或病症包括,但不限于囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着病、凝血-纤维蛋白溶解缺陷,诸如蛋白质 C 缺乏、I 型遗传性血管性水肿、脂质代谢过程缺陷,诸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、溶酶体贮积病,诸如 I- 细胞疾病 / 假胡尔勒氏病、粘多糖病、桑德霍夫病 / 泰-萨病 (Sandhof/Tay-Sachs)、II 型克-纳综合征 (Crigler-Najjar)、多发性内分泌病 / 高胰岛素血症、糖尿病、拉龙侏儒、髓过氧化物酶缺乏、原发性甲状旁腺功能减退、黑色素瘤、CDG 1 型糖基化病、遗传性肺气肿、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 缺乏、尿崩症 (DI)、神经生理性尿崩症、肾源性尿崩症、进行性神经性肌萎缩综合征、佩-梅病、神经退行性疾病,诸如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、进行性核上性麻痹、皮克病、几种多聚谷氨酰胺神经性障碍,诸如亨廷顿舞蹈病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓和延髓性肌萎缩、齿状核红核苍白球路易体萎缩症和强直性肌营养不良,以及海绵状脑病,诸如遗传性克-雅病、法布里病、施特劳斯纳综合征、COPD、干眼病或斯耶格伦氏病。

发明详述

定义

[0030] 如本文使用的,除非另有所指,将应用以下定义。

[0031] 如本文使用的,术语“ABC- 转运蛋白”指 ABC- 转运蛋白的蛋白或其片段,其包含至少一个结合域,其中所述蛋白质或其部分存在于体内或体外。如本文使用的,术语“结合域”指在 ABC- 转运蛋白上的可结合至调节剂的域。参见,如, Hwang, T. C. 等, J. Gen. Physiol. (1998) :111 (3), 477-90。

[0032] 如本文使用的,术语“CFTR”指囊性纤维化跨膜传导调节因子或其可能具有调节因子活性的突变体,包括,但不限于 $\Delta F508$ CFTR 和 G551D CFTR (参见,如, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>, 对于 CFTR 突变体)。

[0033] 如本文使用的,术语“调节”指如,可测量地提高或降低,如,活性。通过提高 ABC 转运蛋白,如, CFTR 阴离子通道的活性,调节 ABC 转运蛋白活性,诸如 CFTR 活性的化合物,被称为激动剂。通过降低 ABC 转运蛋白,如, CFTR 阴离子通道的活性,调节 ABC 转运蛋白活性,诸如 CFTR 活性的化合物,被称为拮抗剂。激动剂与 ABC 转运蛋白,诸如 CFTR 阴离子通道相互作用,提高受体转导应答于内源性配体结合的细胞内信号的能力。拮抗剂与 ABC 转运蛋白,诸如 CFTR 相互作用并且与内源性配体或底物竞争受体上的结合位点,以降低受体转导应答于内源性配体结合的细胞内信号的能力。

[0034] 词组“治疗 ABC 转运蛋白介导的疾病或减轻所述疾病的严重程度”是指治疗直接由 ABC 转运蛋白和 / 或 CFTR 活性引起的疾病和减缓不直接由 ABC 转运蛋白和 / 或 CFTR 阴离子通道活性引起的疾病的症状。可由 ABC 转运蛋白和 / 或 CFTR 活性影响到的症状的疾病实例包括,但不限于囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着病、凝血-纤维蛋白溶解缺陷,诸如蛋白质 C 缺乏、I 型遗传性血管性水肿、脂质代谢过程缺陷,诸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、溶酶体贮积病,诸如 I- 细胞疾病 / 假

胡尔勒氏病、粘多糖病、桑德霍夫病 / 泰 - 萨病 (Sandhof/Tay-Sachs)、II 型克 - 纳综合征 (Crigler-Najjar)、多发性内分泌病 / 高胰岛素血症、糖尿病、拉龙侏儒、髓过氧化物酶缺乏、原发性甲状旁腺功能减退、黑色素瘤、CDG 1 型糖基化病、遗传性肺气肿、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 缺乏、尿崩症 (DI)、神经生理性尿崩症、肾源性尿崩症、进行性神经性肌萎缩综合征、佩 - 梅病、神经退行性疾病, 诸如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、进行性核上性麻痹、皮克病、几种多聚谷氨酰胺神经性障碍, 诸如亨廷顿舞蹈病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓和延髓性肌萎缩、齿状核红核苍白球路易体萎缩症和强直性肌营养不良, 以及海绵状脑病, 诸如遗传性克 - 雅病、法布里病、施特劳斯纳综合征、COPD、干眼病或斯耶格伦氏病。

[0035] 为了本发明的目的, 依据《化学和物理手册》(Handbook of Chemistry and Physics) 第 75 版, CAS 版本的元素周期表, 确定化学元素。再有, 有机化学的一般原理在 Thomas Sorrell 的《有机化学》(“Organic Chemistry”, University Science Books, Sausalito:1999) 和 Smith, M. B. 和 March, J., John Wiley & Sons 编著的第五版《March's 高等有机化学》(“March's Advanced Organic Chemistry”, New York:2001) 中描述, 全部内容通过引用结合于本文。

[0036] 如本文使用的, 术语“脂族的”包含术语烷基、链烯基、炔基, 其中每一个如以下所提到的被任选取代。

[0037] 如本文使用的, “烷基”指含 1-8 个 (如, 1-6 个或 1-4 个) 碳原子的饱和脂族烃基。烷基可为直链或支链。烷基的实例包括, 但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正 - 戊基、正 - 庚基或 2- 乙基己基。烷基可被一个或多个取代基取代 (即, 任选取代), 所述取代基为诸如卤代、脂环族基 [如, 环烷基或环烯基]、杂脂环族基 [如, 杂环烷基或杂环烯基]、芳基、杂芳基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、酰基 [如, (脂族) 羰基、(脂环族) 羰基或 (杂脂环族) 羰基]、硝基、氰基、酰胺基 [如, (环烷基烷基) 羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基) 羰基氨基、(杂环烷基烷基) 羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基]、氨基 [如, 脂族氨基、脂环族氨基或杂脂环族氨基]、磺酰基 [如, 脂族磺酰基]、亚磺酰基、硫烷基、硫氧基、脲、硫脲、氨磺酰、磺酰胺、氧代、羧基、氨基甲酰基、脂环族氧基、杂脂环族氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷基氧基、杂芳基烷基氧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基或羟基。不受任何限制, 某些取代烷基的实例包括羧基烷基 (诸如 HOOCH_2 - 烷基、烷氧基羰基烷基和烷基羰基氧基烷基)、氰基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、酰基烷基、羟基烷基、芳烷基、(烷氧基芳基) 烷基、(磺酰基氨基) 烷基 (诸如 (烷基磺酰基氨基) 烷基)、氨基烷基、酰胺基烷基、(脂环族) 烷基、氰基烷基或卤代烷基。

[0038] 如本文使用的, “链烯基”指含 2-8 个 (如, 2-6 个或 2-4 个) 碳原子和至少一个双键的脂族碳基团。如烷基一样, 链烯基可为直链或支链。链烯基的实例包括, 但不限于烯丙基、异戊二烯基、2- 丁烯基和 2- 己烯基。链烯基可被一个或更多个取代基任选取代, 所述取代基为诸如卤代、脂环族基团、杂脂环族基团、芳基、杂芳基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、酰基 [如, (脂环族) 羰基或 (杂脂环族) 羰基]、硝基、氰基、酰基 [如, 脂族羰基、脂环族羰基、芳基羰基、杂脂环族羰基或杂芳基羰基]、酰胺基 [如, (环烷基烷基) 羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基) 羰基氨基、(杂环烷基烷基) 羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基]、氨基烷基、(杂环烷基) 羰基氨基、(杂环烷基烷基) 羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、芳基氨基

羰基或杂芳基氨基羰基]、氨基[如,脂族氨基或脂族磺酰基氨基]、磺酰基[如,烷基磺酰基、脂环族磺酰基或芳基磺酰基]、亚磺酰基、硫烷基、硫氧基、脲、硫脲、氨磺酰、磺酰胺、氧代、羧基、氨基甲酰基、脂环族氧基、杂脂环族氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、杂芳基烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基或羟基。

[0039] 如本文使用的,“炔基”指含 2-8 个(如,2-6 个或 2-4 个)碳原子和至少一个三键的脂族碳基团。炔基可为直链或支链。炔基的实例包括,但不限于炔丙基和丁炔基。炔基可被一个或更多个取代基任选取代,所述取代基为诸如芳酰基、杂芳酰基、烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、硝基、羧基、氰基、卤代、羟基、硫代、巯基、硫烷基[如,脂族硫烷基或脂环族硫烷基]、亚磺酰基[如,脂族亚磺酰基或脂环族亚磺酰基]、磺酰基[如,脂族磺酰基、脂族氨基磺酰基或脂环族磺酰基]、酰胺基[如,氨基羰基、烷基氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、环烷基羰基氨基、芳基氨基羰基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基或杂芳基氨基羰基]、脲、硫脲、氨磺酰、磺酰胺、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、脂环族基团、杂脂环族基团、芳基、杂芳基、酰基[如,(脂环族)羰基或(杂脂环族)羰基]、氨基[如,脂族氨基]、磺酰基、氧代、羧基、氨基甲酰基、(脂环族)氧基、(杂脂环族)氧基或(杂芳基)烷氧基。

[0040] 如本文使用的,“酰胺基”包括“氨基羰基”和“羰基氨基”两者。当单独使用或与另一个基团结合使用时,这些术语指酰胺基,诸如在末端使用时为 $N(R^X)_2-C(O)-$ 或 $R^Y-C(O)-N(R^X)-$ 和在中间使用时为 $-C(O)-N(R^X)-$ 或 $-N(R^X)-C(O)-$, 其中 R^X 和 R^Y 定义如下。酰胺基的实例包括烷基酰胺基(诸如烷基羰基氨基或烷基羰基氨基)、(杂脂环族)酰胺基、(杂芳烷基)酰胺基、(杂芳基)酰胺基、(杂环烷基)烷基酰胺基、芳基酰胺基、芳烷基酰胺基、(环烷基)烷基酰胺基或环烷基酰胺基。

[0041] 如本文使用的,“氨基”指 $-NR^X R^Y$, 其中每一 R^X 和 R^Y 独立为氢、烷基、脂环族基团、(脂环族)脂族基团、芳基、芳脂族基团、杂脂环族基团、(杂脂环族)脂族基团、杂芳基、羧基、硫烷基、亚磺酰基、磺酰基、(脂族)羰基、(脂环族)羰基、((脂环族)脂族)羰基、芳基羰基、(芳脂族)羰基、(杂脂环族)羰基、((杂脂环族)脂族)羰基、(杂芳基)羰基或(杂芳脂族)羰基,其中每一个基团在本文定义并且被任选取代。氨基的实例包括烷基氨基、二烷基氨基或芳基氨基。当术语“氨基”不是末端基团(如,烷基羰基氨基)时,它表示为 $-NR^X-$ 。 R^X 具有如上定义的含义。

[0042] 如本文使用的,“芳基”单独使用或作为较大基团如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中的一部分时,指单环(如,苯基);双环(如,茚基、萘基、四氢萘基、四氢茚基);以及三环(如,芴基四氢芴基或四氢蒽基、蒽基)环系统,其中所述单环环系统是芳族环或双环或三环环系统中的至少一个环为芳族环。双环和三环基团包括苯并稠合的 2-3 元碳环。例如,苯并稠合的基团包括与两个或更多个 C_{4-8} 碳环部分稠合的苯基。芳基被一个或更多个取代基任选取代,所属取代基包括脂族[如,烷基、链烯基或炔基];脂环族;(脂环族)脂族;杂脂环族;(杂脂环族)脂族;芳基;杂芳基;烷氧基;(脂环族)氧基;(杂脂环族)氧基;芳氧基;杂芳氧基;(芳脂族)氧基;(杂芳脂族)氧基;芳酰基;杂芳酰基;氨基;氧代(在苯并稠合的双环或三环芳基的非芳族碳环上);硝基;羧基;酰胺基;酰基[如,脂族羰基;(脂环族)羰基;((脂环族)脂族)羰基;(芳脂族)羰基;(杂脂环族)羰基;((杂

脂环族)脂族)羰基;或(杂芳脂族)羰基];磺酰基[如,脂族磺酰基或氨基磺酰基];亚磺酰基[如,脂族亚磺酰基或脂环族亚磺酰基];硫烷基[如,脂族硫烷基];氰基;卤代;羟基;巯基;硫氧基;脲;硫脲;氨磺酰;磺酰胺;或氨基甲酰基。或者,芳基可为未取代的。

[0043] 取代的芳基的非限制性实例包括卤代芳基[如,单-、二(诸如对、间-二卤代芳基)和(三卤代)芳基];(羧基)芳基[如,(烷氧基羰基)芳基、((芳烷基)羰基氧基)芳基和(烷氧基羰基)芳基];(酰胺基)芳基[如,(氨基羰基)芳基、(((烷基氨基)烷基)氨基羰基)芳基、(烷基羰基)氨基芳基、(芳基氨基羰基)芳基和(((杂芳基)氨基)羰基)芳基];氨基芳基[如,((烷基磺酰基)氨基)芳基或((二烷基)氨基)芳基];(氰基烷基)芳基;(烷氧基)芳基;(氨磺酰)芳基[如,(氨基磺酰基)芳基];(烷基磺酰基)芳基;(氰基)芳基;(羟基烷基)芳基;((烷氧基)烷基)芳基;(羟基)芳基、((羧基)烷基)芳基;(((二烷基)氨基)烷基)芳基;(硝基烷基)芳基;(((烷基磺酰基)氨基)烷基)芳基;((杂脂环族)羰基)芳基;((烷基磺酰基)烷基)芳基;(氰基烷基)芳基;(羟基烷基)芳基;(烷基羰基)芳基;烷基芳基;(三卤代烷基)芳基;对-氨基-间-烷氧基羰基芳基;对-氨基-间-氰基芳基;对-卤代-间-氨基芳基;或(间-(杂脂环族)-邻-(烷基))芳基。

[0044] 如本文使用的,“芳脂族”诸如“芳烷基”指被芳基取代的脂族基团(如, C_{1-4} 烷基)。“脂族”、“烷基”和“芳基”在本文中定义。芳脂族诸如芳烷基的实例为苄基。

[0045] 如本文使用的,“芳烷基”指被芳基取代的烷基(如, C_{1-4} 烷基)。“烷基”和“芳基”均在上文定义。芳烷基的实例是苄基。芳烷基被一个或更多个取代基任选取代,所述取代基为诸如脂族[如,烷基、链烯基或炔基、包括羧基烷基、羟基烷基或卤代烷基诸如三氟甲基]、脂环族[如,环烷基或环烯基]、(环烷基)烷基、杂环烷基、(杂环烷基)烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、酰胺基[如,氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基或杂芳烷基羰基氨基]、氰基、卤代、羟基、酰基、巯基、烷基硫烷基、硫氧基、脲、硫脲、氨磺酰、磺酰胺、氧代或氨基甲酰基。

[0046] 如本文使用的,“双环系统”包括形成两个环的8-12(如,9、10或11)元结构,此两个环具有至少一个共用原子(如,2个共用原子)。双环系统包括双脂环族(如,双环烷基或双环烯基)、双环杂脂族基团、双环芳基和双环杂芳基。

[0047] 如本文使用的,“脂环族”包括“环烷基”和“环烯基”,其中每一个基团是如上提到的被任选取代。

[0048] 如本文使用的,“环烷基”指3-10个(如,5-10个)碳原子的饱和的碳环单环-或双环(稠合或桥连)的环。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、降冰片基、立方烷基(cubyl)、八氢-茚基、十氢-萘基、双环[3.2.1]辛基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.3.1]壬基、双环[3.3.2.]癸基、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基、氮杂环烷基或((氨基羰基)环烷基)环烷基。如本文使用的,“环烯基”指具有一个或更多个双键的3-10个(如,4-8个)碳原子的非芳族碳环。环烯基的实例包括环戊烯基、1,4-环己-二-烯基、环庚烯基、环辛烯基、六氢-茚基、八氢-萘基、环己烯基、环戊烯基、双环[2.2.2]辛烯基或双环[3.3.1]壬烯基。环烷基或环烯基可被一个或更多个取代基任选取代,所述取代基为

诸如脂族[如,烷基、链烯基或炔基]、脂环族基团、(脂环族)脂族基团、杂脂环族基团、(杂脂环族)脂族基团、芳基、杂芳基、烷氧基、(脂环族)氧基、(杂脂环族)氧基、芳氧基、杂芳氧基、(芳脂族)氧基、(杂芳脂族)氧基、芳酰基、杂芳酰基、氨基、酰胺基[如,(脂族)羰基氨基、(脂环族)羰基氨基、((脂环族)脂族)羰基氨基、(芳基)羰基氨基、(芳脂族)羰基氨基、(杂脂环族)羰基氨基、((杂脂环族)脂族)羰基氨基、(杂芳基)羰基氨基或(杂芳脂族)羰基氨基]、硝基、羧基[如, $\text{HOO}-$ 、烷氧基羰基或烷基羰基氧基]、酰基[如,(脂环族)羰基、((脂环族)脂族)羰基、(芳脂族)羰基、(杂脂环族)羰基、((杂脂环族)脂族)羰基或(杂芳脂族)羰基]、氰基、卤代、羟基、巯基、磺酰基[如,烷基磺酰基和芳基磺酰基]、亚磺酰基[如,烷基亚磺酰基]、硫烷基[如,烷基硫烷基]、硫氧基、脲、硫脲、氨磺酰、磺酰胺、氧代或氨基甲酰基。

[0049] 如本文使用的,“环部分”包括脂环族基团、杂脂环族、芳基或杂芳基,其中每一个基团具有前述定义。

[0050] 如本文使用的,术语“杂环”包括杂脂环族基团和杂芳基。

[0051] 如本文使用的,术语“杂脂环族”包括杂环烷基和杂环烯基,其中每一个基团如以下提到的被任选取代。

[0052] 如本文使用的,“杂环烷基”指 3-10 元单环-或双环(稠合或桥连)(如,5-至 10-元单环-或双环)的饱和环结构,其中一个或更多个环原子是杂原子(如, N、O、S 或其组合)。杂环烷基的实例包括哌啶基、哌嗪基(piperazyl)、四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,4-二氧戊环基、1,4-二噻烷基、1,3-二氧戊环基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基(thiomorpholyl)、八氢苯并呋喃基、八氢色烯基、八氢硫色烯基、八氢吲哚基、八氢吡啶基、十氢喹啉基、八氢苯并[b]噻吩基、2-氧杂-双环[2.2.2]辛基、1-氮杂-双环[2.2.2]辛基、3-氮杂-双环[3.2.1]辛基和 2,6-二恶烷-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基。单环杂环烷基可与苯基部分诸如四氢异喹啉稠合。如本文使用的,“杂环烯基”指具有一个或更多个双键的单环-或双环(如,5-至 10-元单环-或双环)非-芳环结构,且其中一个或更多个环原子是杂原子(如, N、O 或 S)。依据标准化学命名法对单环和双环杂脂族编号。

[0053] 杂环烷基或杂环烯基可被一个或更多个取代基任选取代,所述取代基为诸如脂族[如,烷基、链烯基或炔基]、脂环族基团、(脂环族)脂族基团、杂脂环族基团、(杂脂环族)脂族、芳基、杂芳基、烷氧基、(脂环族)氧基、(杂脂环族)氧基、芳氧基、杂芳氧基、(芳脂族)氧基、(杂芳脂族)氧基、芳酰基、杂芳酰基、氨基、酰胺基[如,(脂族)羰基氨基、(脂环族)羰基氨基、((脂环族)脂族)羰基氨基、(芳基)羰基氨基、(芳脂族)羰基氨基、(杂脂环族)羰基氨基、((杂脂环族)脂族)羰基氨基、(杂芳基)羰基氨基或(杂芳脂族)羰基氨基]、硝基、羧基[如, $\text{HOO}-$ 、烷氧基羰基或烷基羰基氧基]、酰基[如,(脂环族)羰基、((脂环族)脂族)羰基、(芳脂族)羰基、(杂脂环族)羰基、((杂脂环族)脂族)羰基或(杂芳脂族)羰基]、硝基、氰基、卤代、羟基、巯基、磺酰基[如,烷基磺酰基或芳基磺酰基]、亚磺酰基[如,烷基亚磺酰基]、硫烷基[如,烷基硫烷基]、硫氧基、脲、硫脲、氨磺酰、磺酰胺、氧代或氨基甲酰基。

[0054] 如本文使用的,“杂芳基”指具有 4-15 个环原子的单环、双环或三环环系统,其中一个或更多个环原子是杂原子(如, N、O、S 或其组合),并且,其中所述单环环系统是芳族环或双环或三环环系统中的至少一个环是芳族环。杂芳基包括具有 2-3 个环的苯并稠合

的环系统。例如,苯并稠合的基团包括与一个或两个 3-8 元杂脂环族部分(如,中氮茛基(indolizyl)、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基或异喹啉基)稠合的苯并基团。杂芳基的一些实例是吡啶基(azetidiny)、吡啶基、1H-吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、异喹啉基、苯并噻唑基、咕吨、噻吨、吩噻嗪、二氢吲哚、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基(puryl)、噌啉基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基(phthalazyl)、喹唑啉基、喹喔啉基、异喹啉基、4H-喹啉基、苯并-1,2,5-噻二唑基或 1,8-萘啶基(naphthyridyl)。

[0055] 不受任何限制单环杂芳基包括呋喃基、噻吩基、2H-吡咯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基(thazolyl)、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、1,3,4-噻二唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基(pranyl)、吡啶基、哒嗪基(pyridazyl)、嘧啶基、吡唑基、吡唑基(pyrazyl)或 1,3,5-三嗪基(triazyl)。依据标准化学命名法对单环杂芳基编号。

[0056] 不受任何限制双环杂芳基 s 包括中氮茛基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、异喹啉基、中氮茛基、异吲哚基、吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基或蝶啶基。依据标准化学命名法对双环杂芳基编号。

[0057] 杂芳基被一个或更多个取代基任选取代,所述取代基为诸如脂族[如,烷基、链烯基或炔基];脂环族基团:(脂环族)脂族基团:杂脂环族基团:(杂脂环族)脂族基团:芳基;杂芳基;烷氧基:(脂环族)氧基:(杂脂环族)氧基;芳氧基;杂芳氧基:(芳脂族)氧基:(杂芳脂族)氧基;芳酰基;杂芳酰基;氨基;氧代(在双环或三环杂芳基的非芳族碳环或杂环上);羧基;酰胺基;酰基[如,脂族羰基:(脂环族)羰基;((脂环族)脂族)羰基:(芳脂族)羰基:(杂脂环族)羰基;((杂脂环族)脂族)羰基;或(杂芳脂族)羰基];磺酰基[如,脂族磺酰基或氨基磺酰基];亚磺酰基[如,脂族亚磺酰基];硫烷基[如,脂族硫烷基];硝基;氰基;卤代;羟基;巯基;硫氧基;脲;硫脲;氨基磺酰基;磺酰胺;或氨基甲酰基。或者杂芳基可为未取代的。

[0058] 取代的杂芳基的非限制性实例包括(卤代)杂芳基[如,单-和二-(卤代)杂芳基];(羧基)杂芳基[如,(烷氧基羰基)杂芳基];氰基杂芳基;氨基杂芳基[如,((烷基磺酰基)氨基)杂芳基和((二烷基)氨基)杂芳基];(酰胺基)杂芳基[如,氨基羰基杂芳基、((烷基羰基)氨基)杂芳基、(((烷基)氨基)烷基)氨基羰基杂芳基、(((杂芳基)氨基)羰基)杂芳基、((杂脂环族)羰基)杂芳基和((烷基羰基)氨基)杂芳基];(氰基烷基)杂芳基;(烷氧基)杂芳基;(氨基磺酰基)杂芳基[如,(氨基磺酰基)杂芳基];(磺酰基)杂芳基[如,(烷基磺酰基)杂芳基];(羟基烷基)杂芳基;(烷氧基烷基)杂芳基;(羟基)杂芳基;((羧基)烷基)杂芳基;[((二烷基)氨基)烷基]杂芳基;(杂脂环族)杂芳基;(脂环族)杂芳基;(硝基烷基)杂芳基;(((烷基磺酰基)氨基)烷基)杂芳基;((烷基磺酰基)烷基)杂芳基;(氰基烷基)杂芳基;(酰基)杂芳基[如,(烷基羰基)杂芳基];(烷基)杂芳基和(卤代烷基)杂芳基[如,三卤代烷基杂芳基]。

[0059] 如本文使用的,“杂芳脂族基团”(诸如杂芳烷基)指被杂芳基取代的脂族基团(如, C₁₋₄ 烷基)。“脂族”“烷基”和“杂芳基”已在上面定义。

[0060] 如本文使用的,“杂芳烷基”指被杂芳基取代的烷基(如, C_{1-4} 烷基)。“烷基”和“杂芳基”均已在上面定义。杂芳烷基被一个或更多个取代基任选取代,所述取代基为诸如烷基(包括羧基烷基、羟基烷基和卤代烷基诸如三氟甲基)、链烯基、炔基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环烷基、(杂环烷基)烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、氰基、卤代、羟基、酰基、巯基、烷基硫烷基、硫氧基、脲、硫脲、氨磺酰、磺酰胺、氧代或氨基甲酰基。

[0061] 如本文使用的,“环部分”包括环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、芳基或杂芳基,其中每一个已在前文定义。

[0062] 如本文使用的,“酰基”指甲酰基或 $R^X-C(O)-$ (诸如-烷基 $-C(O)-$,还指“烷基羰基”),其中 R^X 和“烷基”已在前文定义。乙酰基和新戊酰基是酰基的实例。

[0063] 如本文使用的,“芳酰基”或“杂芳酰基”指芳基 $-C(O)-$ 或杂芳基 $-C(O)-$ 。芳酰基或杂芳酰基的芳基和杂芳基部分如前文定义的被任选取代。

[0064] 如本文使用的,“烷氧基”指烷基 $-O-$ 基团,其中“烷基”已在前文定义。

[0065] 如本文使用的,“氨基甲酰基”指具有结构 $-O-CO-NR^X R^Y$ 或 $-NR^X-CO-O-R^Z$ 的基团,其中 R^X 和 R^Y 已在上面定义,并且 R^Z 可为脂族基团、芳基、芳脂族基团、杂脂环族基团、杂芳基或杂芳脂族基团。

[0066] 如本文使用的,“羧基”在用作末端基团时指 $-COOH$ 、 $-COOR^X$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)R^X$;在用作中间基团时为或 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 。

[0067] 如本文使用的,“卤代脂族”基团指被1、2或3个卤原子取代的脂族基团。例如,术语卤代烷基包括基团 $-CF_3$ 。

[0068] 如本文使用的,“巯基”指 $-SH$ 。

[0069] 如本文使用的,“磺基(sulfo)”基团在末端使用时指 $-SO_3H$ 或 $-SO_3R^X$,或在中间使用时指 $-S(O)_3-$ 。

[0070] 如本文使用的,“磺酰胺”基团在末端使用时指结构 $-NR^X-S(O)_2-NR^Y R^Z$ 以及在中间使用时指 $-NR^X-S(O)_2-NR^Y-$,其中 R^X 、 R^Y 和 R^Z 已在上面定义。

[0071] 如本文使用的,“氨磺酰”基团在末端使用时指结构 $-S(O)_2-NR^X R^Y$ 或 $-NR^X-S(O)_2-R^Z$;或者在中间使用时指 $-S(O)_2-NR^X-$ 或 $-NR^X-S(O)_2-$,其中 R^X 、 R^Y 和 R^Z 在上面定义。

[0072] 如本文使用的,“硫烷基”在末端使用时指 $-S-R^X$,而在中间使用时 $-S-$,其中 R^X 已在上面定义。硫烷基的实例包括烷基硫烷基。

[0073] 如本文使用的,“亚磺酰基”在末端使用时指 $-S(O)-R^X$,而在中间使用时指 $-S(O)-$,其中 R^X 已在上面定义。

[0074] 如本文使用的,“磺酰基”在末端使用时指 $-S(O)_2-R^X$,而在中间使用时指 $-S(O)_2-$,其中 R^X 已在上面定义。

[0075] 如本文使用的,“磺酰基”在末端使用时指 $-O-SO-R^X$ 或 $-SO-O-R^X$,而在中间使用时指 $-O-S(O)-$ 或 $-S(O)-O-$,其中 R^X 已在上面定义。

[0076] 如本文使用的,“卤素”或“卤代”基团指氟、氯、溴或碘。

[0077] 如本文使用的,由术语羧基构成的“烷氧基羰基”,单独或与另一个基团联用时指诸如烷基 $-O-C(=O)-$ 的基团。

[0078] 如本文使用的,“烷氧基烷基”指烷基,诸如烷基 $-O-$ 烷基-,其中烷基已在上面定义。

[0079] 如本文使用的,“羰基”指 $-C(=O)-$ 。

[0080] 如本文使用的,“氧代”指 $=O$ 。

[0081] 如本文使用的,“氨基烷基”指结构 R^xR^yN- 烷基-。

[0082] 如本文使用的,“氰基烷基”指结构 $(NC)-$ 烷基-。

[0083] 如本文使用的,在末端使用时,“脲”基指结构 $-NR^x-CO-NR^yR^z$ 以及“硫脲”基指结构 $-NR^x-CS-NR^yR^z$,而在中间使用时,指 $-NR^x-CO-NR^y-$ 或 $-NR^x-CS-NR^y-$,其中 R^x 、 R^y 和 R^z 已在上面定义。

[0084] 如本文使用的,“胍基”指结构 $-N=C(N(R^xR^y))N(R^xR^y)$,其中 R^x 和 R^y 已在上面定义。

[0085] 如本文使用的,术语“脒基”指结构 $-C=(NR^x)N(R^xR^y)$,其中 R^x 和 R^y 已在上面定义。

[0086] 一般,术语“邻位”指取代基在包含两个或更多个碳原子的基团中的排位,其中所述取代基连接至邻近的碳原子。

[0087] 一般,术语“偕位”指取代基在包含两个或更多个碳原子的基团中的排位,其中所述取代基连接至同一个碳原子。

[0088] 术语“在末端”和“在中间”指基团在取代基中的定位。当所述基团出现在取代基末尾并不再结合其余的化学结构时是末端基团。羧基烷基,即 $R^xO(=O)C-$ 烷基是末端使用羧基的实例。当所述基团出现在取代基至与其余的化学时结构结合的取代基末端的中间时,为中间基团。烷基羧基(如,烷基 $-C(=O)O-$ 或烷基 $-OC(=O)-$)和烷基羧基芳基(如,烷基 $-C(=O)O-$ 芳基-或烷基 $-O(C=O)-$ 芳基-)是在中间使用时的羧基的实例。

[0089] 如本文使用的,“环基”包括单-、双-和三-环环系统,其包括脂环族基团、杂脂环族基团、芳基或杂芳基,其中每一基团已在前面定义。

[0090] 如本文使用的,“桥连的双环系统”指其中的环是桥连的双环杂环脂环系统或双环脂环族环系统。桥连的双环系统的实例包括,但不限于金刚烷基、降冰片烷基、双环[3.2.1]辛基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.3.1]壬基、双环[3.2.3]壬基、2-氧杂-双环[2.2.2]辛基、1-氮杂-双环[2.2.2]辛基、3-氮杂-双环[3.2.1]辛基和2,6-二氧杂-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基。桥连的双环系统可被一个或更多个取代基任选取代,所述取代基为诸如烷基(包括羧基烷基、羟基烷基和卤代烷基诸如三氟甲基)、链烯基、炔基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环烷基、(杂环烷基)烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、氰基、卤代、羟基、酰基、巯基、烷基硫烷基、硫氧基、脲、硫脲、氨磺酰、磺酰胺、氧代或氨基甲酰基。

[0091] 如本文使用的,“脂族链”指支链或直链脂族基团(如,烷基、链烯基或炔基)。直

链脂族链具有结构 $-\text{[CH}_2\text{]}_v-$, 其中 v 是 1-6。支链脂族链被一个或更多个脂族基团取代的直链脂族链。支链脂族链具有结构 $-\text{[CHQ]}_v-$, 其中 Q 是氢或脂族基团; 然而, 至少在一种情况下 Q 将会是脂族基团。术语脂族链包括烷基链、烯基链和炔基链, 其中烷基、链烯基和炔基在上面定义。

[0092] 词组“任选取代的”与词组“取代的或未取代的”交互使用。如在本文描述的, 本发明化合物可任选被一个或更多个取代基取代, 所述取代基为诸如以上通常阐述的或如由本发明具体的类别、亚类和种类作为例证的基团。如在本文描述的, 变量 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 和包含在式 I 中的其它变量包括具体的基团, 诸如烷基和芳基。除非另外指明, 变量 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 和含在其中的其它变量的每一具体的基团, 可被一个或更多个本文描述的取代基任选取代。特定基团的每一取代基再被一个至三个选自以下的基团任选取代: 卤代、氰基、氧代烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、卤代烷基和烷基。例如, 烷基可被烷基硫烷基取代, 而烷基硫烷基可被一个至三个选自以下的基团任选取代: 卤代、氰基、氧代烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、卤代烷基和烷基。作为又一个例子, (环烷基) 羰基氨基的环烷基部分可被一个至三个选自以下的基团任选取代: 卤代、氰基、烷氧基、羟基、硝基、卤代烷基和烷基。当两个烷氧基连接同一个原子或相邻的原子时, 两个烷氧基可与它们连接的原子一起形成环。

[0093] 一般, 术语“取代”不论前面带有术语“任选”与否, 均指以特定的取代基置换给定结构中的氢基。特定的取代基在以上的定义中和以下化合物及其实施例的说明中描述。除非另有所指, 任选取代的基团可在基团的每一可取代的位上有取代基, 并且在任何给定的结构中多于一个位可被多于一个独立选自特定的基团的取代基取代时, 则所述取代基在每个位上可或者相同或者不同。环取代基, 诸如杂环烷基, 可联合于另一个环, 诸如环烷基, 形成螺接-双环系统, 如, 两个环共享一个共同的原子。如本领域普通技术人员将会认识到的是, 由本发明预想的取代基的联合是那些导致形成稳定的或化学上可行的化合物的联合。

[0094] 如本文使用的, 词组“至多”指 0 或等于或小于以下词组数字的任何整数数字。例如, “至多 3”指 0、1、2 和 3 中的任何一个。

[0095] 如本文使用的, 词组“稳定的”或“化学上可行的”指在经受使它们的生成、检测和优选回收、纯化和应用于本文公开的一个或更多个目的的条件时基本不改变的化合物。在一些实施方案中, 稳定的化合物或化学上可行的化合物是在保持 40°C 或以下温度、缺乏湿度或其它化学反应条件下至少一周时基本不改变的化合物。

[0096] 如本文使用的, 有效量被定义为需要对向经治疗的患者赋予治疗效应的量, 所述量典型地根据患者的年龄、体表面积、体重和病症确定。剂量对于动物或人的相互关系 (基于每平方米体表面积毫克计) 由 Freireich 等, *Cancer Chemother. Rep.*, 50: 219 (1966) 描述。体表面积可由患者的身高和体重大致确定。见, 如, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)。如本文使用的, “患者”指哺乳动物, 包括人。

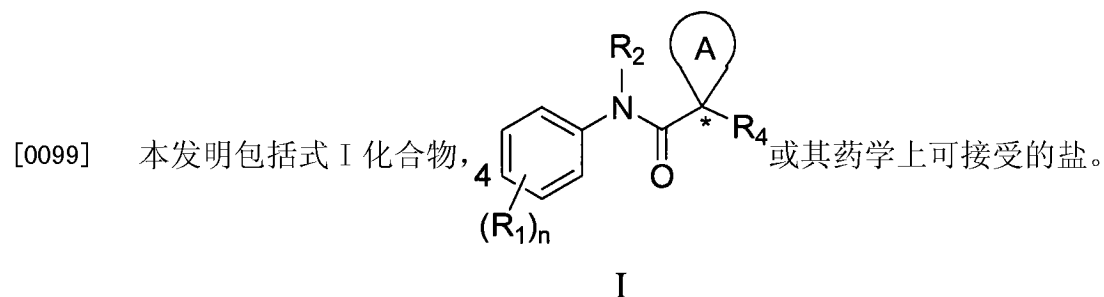
[0097] 除非另有规定, 本文中描述的结构还意欲包括该结构的所有异构形式 (如, 对映体、非对映异构体和几何 (或构象) 形式); 例如, 每一个不对称中心的 R 和 S 构型、(Z) 和 (E) 双键异构体和 (Z) 和 (E) 构象异构体。因此, 本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映体、非对映异构体和几何 (或构象) 形式混合物, 在本发明范围之内。除非另有规定, 本发明化合物的所有互变异构形式在本发明范围之内。加之, 除非另有规定, 本文中描述的

结构还意欲包括仅存在一个或多个同位素富集原子不同的化合物。例如,具有本发明结构的化合物,除了由氘或氚置换氢,或由 ^{13}C - 或 ^{14}C 富集的碳置换碳外,在本发明范围之内。这样的化合物,例如,作为生物学检验中的分析工具或探针是有用的。

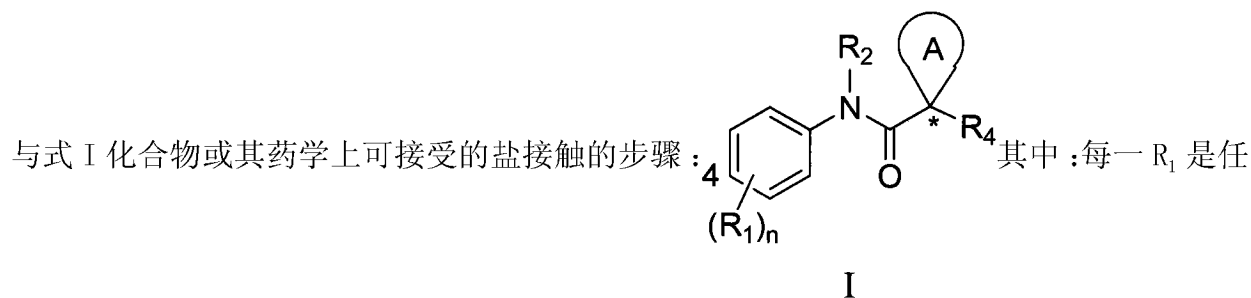
化合物

[0098] 本发明化合物是有用的 ABC 转运蛋白调节剂并且在治疗 ABC 转运蛋白介导的疾病中是有用的。

A. 通用化合物



[0100] 一种调节细胞膜中功能性 ABC 转运蛋白的数量的方法,所述方法包含使所述细胞



选取代的 C_{1-6} 脂族基团、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_{3-10} 脂环族或任选取代的 4-10 元杂脂环族基团、羧基 [如, 羟基羰基或烷氧基羰基]、烷氧基、酰胺基 [如, 氨基羰基]、氨基、卤代、氰基、烷基硫烷基或羟基; 条件是至少一个 R_1 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基并且所述 R_1 连接至苯基环的 3- 或 4- 位; 每一 R_2 是氢、任选取代的 C_{1-6} 脂族基团、任选取代的 C_{3-6} 脂环族基团、任选取代的苯基或任选取代的杂芳基; 每一 R_4 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; 每一 n 是 1、2、3、4 或 5; 以及环 A 是任选取代的脂环族基团或任选取代的杂脂环族基团, 其中与 C^* 邻接的环 A 的原子是碳原子并且其中每一个被 1、2 或 3 个取代基任选取代。

B. 具体实施方案

1. 取代基 R_1

[0101] 每一 R_1 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_{3-10} 脂环族基团、任选取代的 4-10 元杂脂环族基团、羧基 [如, 羟基羰基或烷氧基羰基]、酰胺基 [如, 氨基羰基]、氨基、卤代、烷氧基或羟基。

[0102] 在一些实施方案中, 一个 R_1 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在多个实施例中, 一个 R_1

是任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 链烯基或任选取代的 C_{2-6} 炔基。在多个实施例中，一个 R_1 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基。

[0103] 在几个实施方案中，一个 R_1 是带有 1、2 或 3 个取代基的芳基或杂芳基。在多个实施例中，一个 R_1 是单环芳基或杂芳基。在几个实施方案中， R_1 是带有 1、2 或 3 个取代基的芳基或杂芳基。在多个实施例中， R_1 是单环芳基或杂芳基。

[0104] 在几个实施方案中，至少一个 R_1 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基并且 R_1 连接至核心结构苯基环的 4- 位上。

[0105] 在几个实施方案中，至少一个 R_1 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基和 R_1 连接至核心结构苯基环的 3- 位上。

[0106] 在几个实施方案中，一个 R_1 是带有至多 3 个取代基的苯基。在几个实施方案中， R_1 带有至多 2 个取代基的苯基。

[0107] 在几个实施方案中，一个 R_1 是带有至多 3 个取代基的杂芳基环。在某些实施方案，一个 R_1 是带有至多 3 个取代基的单环杂芳基环。在其它的实施方案，一个 R_1 是带有至多 3 个取代基的双环杂芳基环。在几个实施方案中， R_1 是带有至多 3 个取代基的杂芳基环。

[0108] 在一些实施方案中，一个 R_1 是任选取代的 C_{3-10} 脂环族或任选取代的 3-8 元杂脂环族基团。在多个实施例中，一个 R_1 是被至多 3 个取代基取代的单环脂环族基团。在多个实施例中，一个 R_1 是被至多 3 个取代基取代的单环杂脂环族基团。在一个实施方案中，一个 R_1 是具有一个选自氧、氮（包括 NH 和 NR^x ）或硫（包括 S、SO 和 SO_2 ）的环成员的 4 元杂脂环族基团；其中所述杂脂环族被至多 3 个取代基取代。在一个实施例中，一个 R_1 是 3- 甲基氧杂环丁 -3- 基。

[0109] 在几个实施方案中，一个 R_1 是羧基 [如，羟基羰基或烷氧基羰基]。或者，一个 R_1 是酰胺基 [如，氨基羰基]。或者，一个 R_1 是氨基。或者，是卤代。或者，是氰基。或者，是羟基。

[0110] 在一些实施方案中， R_1 是氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、烯丙基、F、Cl、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、CN、羟基或氨基。在多个实施例中， R_1 是氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、F、Cl、 CF_3 或 OCF_3 。在多个实施例中， R_1 可为氢。或者， R_1 可为甲基。或者， R_1 可为乙基。或者， R_1 可为异丙基。或者， R_1 可为叔丁基。或者， R_1 可为 F。或者， R_1 可为 Cl。或者， R_1 可为 OH。或者， R_1 可为 OCF_3 。或者， R_1 可为 CF_3 。或者， R_1 可为甲氧基。或者， R_1 可为乙氧基。或者， R_1 可为 SCH_3 。

[0111] 在几个实施方案中， R_1 被不多于 3 个取代基取代，所述取代基独立选自卤代、氧代或任选取代的脂族基团、脂环族基团、杂脂环族基团、氨基 [如，（脂族）氨基]、酰胺基 [如，氨基羰基、（（脂族）氨基）羰基和（（脂族）₂ 氨基）羰基]、羧基 [如，烷氧基羰基和羟基羰基]、氨磺酰 [如，氨基磺酰基、（（脂族）₂ 氨基）磺酰基、（（脂环族）脂族）氨基磺酰基和（（脂环族）氨基）磺酰基]、氰基、烷氧基、芳基、杂芳基 [如，单环杂芳基和双环杂芳基]、磺酰基 [如，脂族磺酰基或（杂脂环族）磺酰基]、亚磺酰基 [如，脂族亚磺酰基]、芳酰基、杂芳酰基或杂脂环族羰基。

[0112] 在几个实施方案中， R_1 被卤代取代。 R_1 取代基的实例包括 F、Cl 和 Br。在多个实施例中， R_1 被 F 取代。

[0113] 在几个实施方案中, R_1 被任选取代的脂族基团取代。 R_1 取代基的实例包括任选取代的烷氧基脂族基团、杂脂环族基团、氨基烷基、羟基烷基、(杂环烷基)脂族、烷基磺酰基脂族、烷基磺酰基氨基脂族基团、烷基羰基氨基脂族基团、烷基氨基脂族或烷基羰基脂族基团。

[0114] 在几个实施方案中, R_1 被任选取代的氨基取代。 R_1 取代基的实例包括脂族羰基氨基、脂族氨基、芳基氨基或脂族磺酰基氨基。

[0115] 在几个实施方案中, R_1 被磺酰基取代。 R_1 的实例包括杂脂环族磺酰基、脂族磺酰基、脂族氨基磺酰基、氨基磺酰基、脂族羰基氨基磺酰基、烷氧基烷基杂环烷基磺酰基、烷基杂环烷基磺酰基、烷基氨基磺酰基、环烷基氨基磺酰基、(杂环烷基)烷基氨基磺酰基和杂环烷基磺酰基。

[0116] 在几个实施方案中, R_1 被羧基取代。 R_1 取代基的实例包括烷氧基羰基和羟基羰基。

[0117] 在几个实施方案中, R_1 被酰胺基取代。 R_1 取代基的实例包括烷基氨基羰基、氨基羰基、((脂族)₂氨基)羰基和[((脂族)氨基脂族)氨基]羰基。

[0118] 在几个实施方案中, R_1 被羰基取代。 R_1 取代基的实例包括芳基羰基、脂环族羰基、杂脂环族羰基和杂芳基羰基。

[0119] 在几个实施方案中, 每一 R_1 是羟基羰基、羟基或卤代。

[0120] 在一些实施方案中, R_1 是氢。在一些实施方案中, R_1 是 $-Z^E R_9$, 其中每一 Z^E 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^E 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^E-$ 、 $-CONR^E NR^E-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^E CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^E CONR^E-$ 、 $-OCONR^E-$ 、 $-NR^E NR^E-$ 、 $-NR^E CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^E-$ 、 $-SO_2 NR^E-$ 、 $-NR^E SO_2-$ 或 $-NR^E SO_2 NR^E-$ 置换。每一 R_9 是氢、 R^E 、卤代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 。每一 R^E 独立为 C_{1-8} 脂族基团、脂环族基团、杂脂环族基团、芳基或杂芳基, 其中每一个基团被 1、2 或 3 个 R^A 任选取代。每一 R^A 是 $-Z^A R_5$, 其中每一 Z^A 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^A 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CONR^B NR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^B CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B CONR^B-$ 、 $-OCONR^B-$ 、 $-NR^B NR^B-$ 、 $-NR^B CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 或 $-NR^B SO_2 NR^B-$ 置换。每一 R_5 独立为 R^B 、卤代、 $-B(OH)_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 。每一 R^B 独立为氢、任选取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选取代的脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0121] 在几个实施方案中, R_1 是 $-Z^E R_9$, 其中每一 Z^E 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^E 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CONR^E-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^E-$ 或 $-SO_2 NR^E-$ 置换。每一 R_9 是氢、 R^E 、卤代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 。每一 R^E 独立为任选取代的选自 C_{1-8} 脂族基团、脂环族基团、杂脂环族基团、芳基和杂芳基的基团。在一个实施方案中, Z^E 是键。在一个实施方案中, Z^E 是直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^E 的一个碳单位任选被 $-CO-$ 、 $-CONR^E-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^E-$ 置换。在一个实施方案中, Z^E 是 C_{1-6} 烷基链。在一个实施方案中, Z^E 是 $-CH_2-$ 。在一个实施方案中, Z^E 是 $-CO-$ 。在一个实施方案中, Z^E 是 $-CO_2-$ 。在一个实施方案中, Z^E 是 $-CONR^E-$ 。

[0122] 在一些实施方案中, R_9 是 H、 $-NH_2$ 、羟基、 $-CN$ 或任选取代的、选自 C_{1-8} 脂族基团、 C_{3-8} 脂环族基团、3-8 元杂脂环族基团、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基的基团。在一个实施方案中, R_9 是 H。在一个实施方案中, R_9 是羟基。或者, R_9 是 $-NH_2$ 。或者, R_9 是 $-CN$ 。在一些实施方

案中, R_9 是具有 1、2 或 3 个独立选自氮 (包括 NH 和 NR^X)、氧和硫 (包括 S、SO 和 SO_2) 的环成员的、任选取代的 3-8 元杂脂环族基团。在一个实施方案中, R_9 是具有一个氮 (包括 NH 和 NR^X) 环成员的、任选取代的 5 元杂脂环族基团。在一个实施方案中, R_9 是任选取代的吡咯烷-1-基。所述任选取代的吡咯烷-1-基的实例包括吡咯烷-1-基和 3-羟基-吡咯烷-1-基。在一个实施方案中, R_9 是具有 2 个独立选自氮 (包括 NH 和 NR^X) 和氧的杂原子的、任选取代的 6 元杂脂环族基团。在一个实施方案中, R_9 是吗啉-4-基。在一些实施方案中, R_9 是任选取代的 5-10 元杂芳基。在一个实施方案中, R_9 是具有 1、2、3 或 4 个独立选自氮 (包括 NH 和 NR^X)、氧和硫 (包括 S、SO 和 SO_2) 的环成员的、任选取代的 5 元杂芳基。在一个实施方案中, R_9 是 1H-四唑-5-基。

[0123] 在一个实施方案中, 一个 R_1 是 $Z^E R_9$; 其中 Z^E 是 CH_2 和 R_9 是 1H-四唑-5-基。在一个实施方案中, 一个 R_1 是 $Z^E R_9$; 其中 Z^E 是 CH_2 和 R_9 是吗啉-4-基。在一个实施方案中, 一个 R_1 是 $Z^E R_9$; 其中 Z^E 是 CH_2 和 R_9 是吡咯烷-1-基。在一个实施方案中, 一个 R_1 是 $Z^E R_9$; 其中 Z^E 是 CH_2 和 R_9 是 3-羟基-吡咯烷-1-基。在一个实施方案中, 一个 R_1 是 $Z^E R_9$; 其中 Z^E 是 CO 和 R_9 是 3-羟基-吡咯烷-1-基。

[0124] 在一些实施方案中, R_1 选自 CH_2OH 、 $COOH$ 、 CH_2OCH_3 、 $COOCH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 CH_2CN 、 $CONHCH_3$ 、 CH_2CONH_2 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、 $CH_2NHCH_2CH_2OH$ 、 $CH_2NHCH_2CH_2COOH$ 、 $CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $CONHCH(CH_3)CH_2OH$ 或 $CONHCH$ (叔丁基) CH_2OH 。

[0125] 在几个实施方案中, R_1 是卤代或 R_1 是 C_{1-6} 脂族基团、芳基、杂芳基、烷氧基、脂环族基团、杂脂环族基团, 其中每一个被 1、2 或 3 个 R^A 任选取代; 或 R_1 是卤代; 其中每一 R^A 是 $-Z^A R_5$, 每一 Z^A 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^A 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CONR^B NR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^B CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B CONR^B-$ 、 $-OCONR^B-$ 、 $-NR^B NR^B-$ 、 $-NR^B CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 或 $-NR^B SO_2 NR^B-$ 置换; 每一 R_5 独立为 R^B 、卤代、 $-B(OH)_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$; 以及每一 R^B 是氢、任选取代的 C_{1-4} 脂族基团、任选取代的 C_{3-6} 脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的苯基或任选取代的杂芳基。

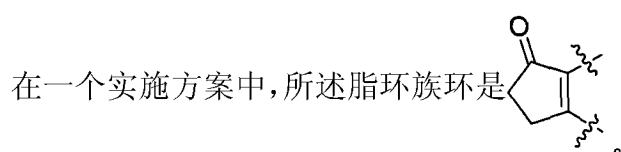
[0126] 在一些实施方案中, Z^A 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^A 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CONR^B NR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^B CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B CONR^B-$ 、 $-OCONR^B-$ 、 $-NR^B NR^B-$ 、 $-NR^B CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 或 $-NR^B SO_2 NR^B-$ 置换。在一个实施方案中, Z^A 是键。在一些实施方案中, Z^A 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^A 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CONR^B NR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^B CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B CONR^B-$ 、 $-OCONR^B-$ 、 $-NR^B NR^B-$ 、 $-NR^B CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 或 $-NR^B SO_2 NR^B-$ 置换。在一个实施方案中, Z^A 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基链, 其中 Z^A 的至多两个碳单位任选被 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NR^B-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-SO-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 、 $-SO_2 NH-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NH-$ 或 $-C(O)O-$ 置换。在一个实施方案中, Z^A 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基链, 其中 Z^A 的一个碳单位任选被 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NR^B-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-SO-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 、 $-SO_2 NH-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NH-$ 或 $-C(O)O-$ 置换。在一个实施方案中, Z^A 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基链, 其中 Z^A 的一个碳单位任选被 $-CO-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 或 $-NR^B SO_2-$ 置换。在一个实施方案中, Z^A 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基链, 其中 Z^A 的一个碳单位任选被 $-SO_2-$ 、 $-CONR^B-$ 或 $-SO_2 NR^B-$ 置换。在一个

实施方案中, Z^A 是 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。在一个实施方案中, Z^A 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基链, 其中 Z^A 的一个碳单位任选被 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^B-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^B-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^B-$ 或 $-\text{NR}^B\text{SO}_2-$ 置换。在一些实施方案中, Z^A 是 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CO}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2-$ 。在一些实施方案中, Z^A 是 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHC}-$ 或 $-\text{CON}(\text{CH}_3)-$ 。在一些实施方案中, Z^A 是 $-\text{O}-$ 。或者 Z^A 是 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 或 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 。在一个实施方案中, Z^A 是任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^A 的一个碳单位任选被 $-\text{SO}_2-$ 置换。

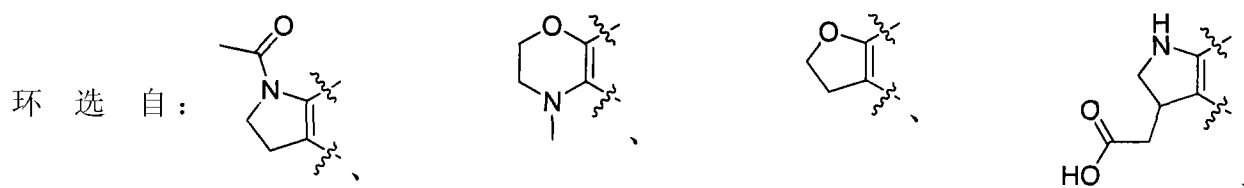
[0127] 在一些实施方案中, R_5 是 H 、 F 、 Cl 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 或 $-\text{CN}$ 。在一个实施方案中, R_5 是 H 。或者, R_5 是 F 。或者, R_5 是 Cl 。或者, R_5 是 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 。或者, R_5 是 $-\text{OH}$ 。或者, R_5 是 $-\text{NH}_2$ 。或者, R_5 是 $-\text{CF}_3$ 。或者, R_5 是 $-\text{OCF}_3$ 。或者, R_5 是 $-\text{CN}$ 。

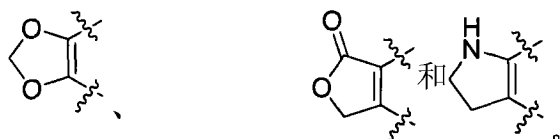
[0128] 在一些实施方案中, R_5 是任选取代的 C_{1-4} 脂族基团。在一个实施方案中, R_5 是任选取代的 C_{1-4} 烷基。在一个实施方案中, R_5 是甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在一个实施方案中, R_5 是任选取代的芳基。在一个实施方案中, R_5 是任选取代的苯基。在一些实施方案中, R_5 是任选取代的杂芳基或任选取代的杂脂环族基团。在一些实施方案中, R_5 是任选取代的杂芳基。在一个实施方案中, R_5 是具有 1、2、3 或 4 个环成员的任选取代的单环杂芳基, 所述环成员任选且独立地被氮 (包括 NH 和 NR^X)、氧或硫 (包括 S 、 SO 和 SO_2) 置换。在一个实施方案中, R_5 是任选取代的 5 元杂芳基。在一个实施方案中, R_5 是 1H-四唑-5-基。在一个实施方案中, R_5 是任选取代的双环杂芳基。在一个实施方案中, R_5 是 1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基。在一些实施方案中, R_5 是具有 1 或 2 个氮 (包括 NH 和 NR^X) 原子的、任选取代的杂脂环族基团, 并且 R_5 经由一个环氮直接连接至 $-\text{SO}_2-$ 。

[0129] 在一些实施方案中, 两个出现的 R^A 与它们相连接的碳原子结合在一起, 形成任选取代的 3-8 元饱和的、部分不饱和的环或芳族环, 所述环具有至多 4 个任选且独立地被氮 (包括 NH 和 NR^X)、氧或硫 (包括 S 、 SO 和 SO_2) 置换的环成员。在一些实施方案中, 两个出现的 R^A 与它们相连接的碳原子结合在一起, 形成 C_{4-8} 脂环族环, 所述环被 1、2 或 3 个独立选自氧代、 $=\text{NR}^B$ 、 $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、卤代、 CN 、 CO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 OH 、 SR^B 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^B$ 、 SO_2R^B 、 NH_2 、 NHR^B 、 $\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 COOH 、 COOR^B 、 OR^B 或 R^B 的取代基任选取代。在一个实施方案中, 所述脂环族环被氧代取代。

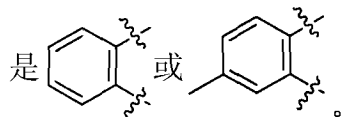


[0130] 在一些实施方案中, 两个出现的 R^A 与它们相连接的碳原子结合在一起, 形成任选取代的 5-8 元杂脂环族环, 所述环具有至多 4 个任选且独立地被氮 (包括 NH 和 NR^X)、氧或硫 (包括 S 、 SO 和 SO_2) 置换的环成员。在一些实施方案中, 两个出现的 R^A 与它们相连接的碳原子结合在一起, 形成 5 或 6 元杂脂环族环, 所述环任选被 1、2 或 3 个独立选自氧代、 $=\text{NR}^B$ 、 $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、卤代、 CN 、 CO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 OH 、 SR^B 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^B$ 、 SO_2R^B 、 NH_2 、 NHR^B 、 $\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 COOH 、 COOR^B 、 OR^B 或 R^B 的取代基任选取代。在一些实施方案中, 所述杂脂环族

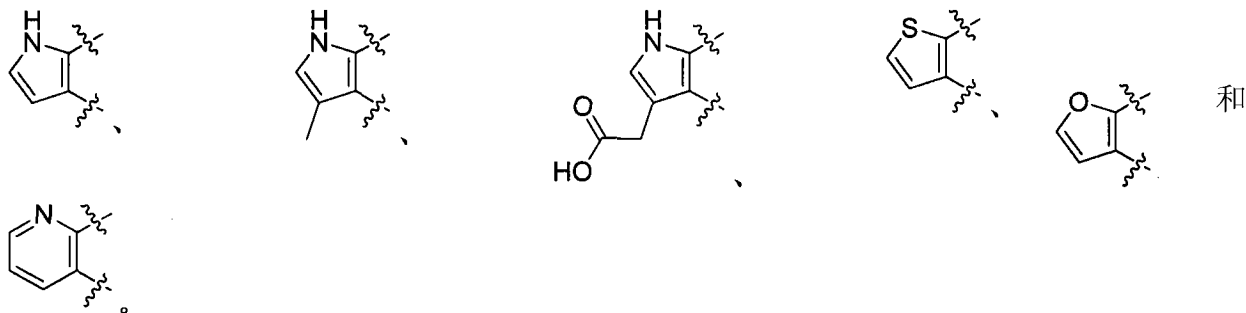




[0131] 在一些实施方案中,两个出现的 R^A 与它们相连接的碳原子结合在一起,形成任选取代的 C_{6-10} 芳基。在一些实施方案中,两个出现的 R^A 与它们相连接的碳原子结合在一起,形成 6 元芳基,所述芳基被 1、2 或 3 个独立选自卤代、CN、 CO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、OH、 SR^B 、 $S(O)R^B$ 、 SO_2R^B 、 NH_2 、 NHR^B 、 $N(R^B)_2$ 、 $COOH$ 、 $COOR^B$ 、 OR^B 或 R^B 的取代基任选取代。在一些实施方案中,所述芳基

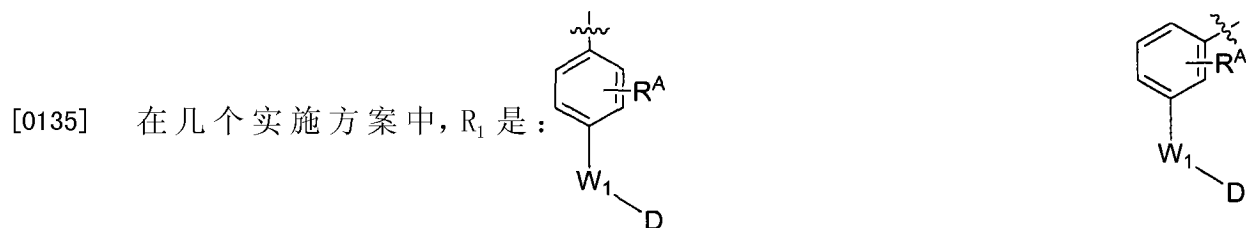


[0132] 在一些实施方案中,两个出现的 R^A 与它们相连接的碳原子结合在一起,形成任选取代的 5-8 元杂芳基,所述芳基具有至多 4 个任选且独立地被氮(包括 NH 和 NR^X)、氧或硫(包括 S、SO 和 SO_2) 置换的环成员。在一些实施方案中,两个出现的 R^A 与它们相连接的碳原子结合在一起,形成 5 或 6 元杂芳基,所述芳基被 1、2 或 3 个独立选自卤代、CN、 CO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、OH、 SR^B 、 $S(O)R^B$ 、 SO_2R^B 、 NH_2 、 NHR^B 、 $N(R^B)_2$ 、 $COOH$ 、 $COOR^B$ 、 OR^B 或 R^B 的取代基任选取代。在一些实施方案中,所述杂芳基选自:



[0133] 在一些实施方案中,一个 R_1 是各自被 1、2 或 3 个 R^A 任选取代的芳基或杂芳基,其中 R^A 是在上面定义。

[0134] 在几个实施方案中,一个 R_1 是羧基[如,羟基羰基或烷氧基羰基]、酰胺基[如,氨基羰基]、氨基、卤代、氰基或羟基。



[0135] 在几个实施方案中, R_1 是:

(Z-1)、或 (Z-2)。其中 W_1 是 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-CH_2-$; D 是 H、羟基或任选取代的选自脂族、脂环族、烷氧基和氨基的基团;以及 R^A 是在上面定义。

[0136] 在几个实施方案中, W_1 是 $-C(O)-$ 。或者, W_1 是 $-SO_2-$ 。或者, W_1 是 $-NHC(O)-$ 。或者, W_1 是 $-CH_2-$ 。

[0137] 在几个实施方案中, D 是 OH。或者, D 是任选取代的 C_{1-6} 脂族或任选取代的 C_3-C_8 脂环族基团。或者, D 是任选取代的烷氧基。或者, D 是任选取代的氨基。

[0138] 在多个实施例中, D 是 $\begin{array}{c} \text{B} \\ | \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{A} \end{array}$; 其中 A 和 B 的每一个独立为 H、任选取代的 C₁₋₆ 脂族

基团、任选取代的 C₃-C₈ 脂环族基团、任选取代的 3-8 元杂脂环族基团、酰基、磺酰基、烷氧基或 A 和 B 结合在一起, 形成任选取代的 3-7 元杂脂环族环。

[0139] 在一些实施方案中, A 是 H。在一些实施方案中, A 是任选取代的 C₁₋₆ 脂族基团。在多个实施例中, A 是任选取代的 C₁₋₆ 烷基。在一个实施例中, A 是甲基。或者, A 是乙基。或者, A 是正丙基。或者, A 是异丙基。或者, A 是 2- 羟基乙基。或者, A 是 2- 甲氧基乙基。

[0140] 在几个实施方案中, B 是被 1、2 或 3 个取代基任选取代的 C₁₋₆ 直链或支链烷基, 所述取代基各自独立选自卤代、氧代、CN、羟基, 或任选取代的选自烷基、链烯基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、脂环族基团、氨基、杂脂环族基团、芳基和杂芳基的基团。在几个实施方案中, B 被 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立选自卤代、氧代、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、羟基、羟基-(C₁₋₆) 烷基、(C₁₋₆) 烷氧基、(C₁₋₆) 烷氧基 (C₁₋₆) 烷基、NH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₃₋₈ 脂环族基团、NH(C₃₋₈ 脂环族)、N(C₁₋₆ 烷基)(C₃₋₈ 脂环族)、N(C₃₋₈ 脂环族)₂、3-8 元杂脂环族基团、苯基和 5-10 元杂芳基。在一个实施例中, 所述取代基是氧代。或者, 所述取代基是任选取代的 (C₁₋₆) 烷氧基。或者, 是羟基。或者, 是 NH₂。或者, 是 NHCH₃。或者, 是 NH(环丙基)。或者, 是 NH(环丁基)。或者, 是 N(CH₃)₂。或者, 是 CN。在一个实施例中, 所述取代基是任选取代的苯基。在一些实施方案中, B 被 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立选自任选取代的 C₃₋₈ 脂环族或 3-8 元杂脂环族基团。在一个实施例中, 所述取代基是任选取代的选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环己烯基、吗啉-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、1,3- 二氧戊环-2-基和四氢呋喃-2-基的基团。在一些实施方案中, B 被 1、2 或 3 个各自独立选自任选取代的 5-8 元杂芳基的取代基取代。在一个实施例中, 所述取代基是任选取代的选自吡啶基、吡嗪基 (pyrazyl)、1H- 咪唑-1-基和 1H- 咪唑-5-基的基团。

[0141] 在一些实施方案中, B 是被 1、2 或 3 个取代基任选取代的 C₃-C₈ 脂环族基团, 所述取代基独立选自卤代、氧代、烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、二烷基氨基, 或任选取代的选自脂环族基团、杂脂环族基团、芳基和杂芳基的基团。在多个实施例中, B 是任选取代的 C₃-C₈ 环烷基。在一个实施方案中, B 是环丙基。或者, B 是环丁基。或者, B 是环戊基。或者, B 是环己基。或者, B 是环庚基。

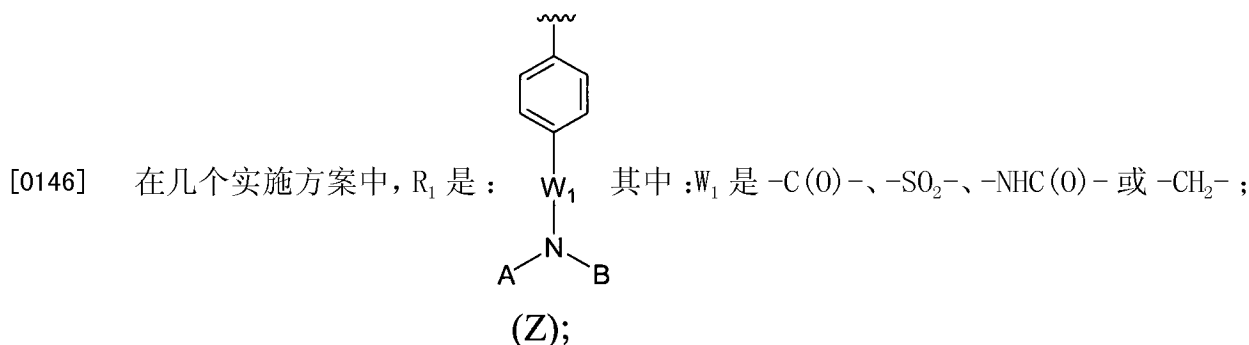
[0142] 在一些实施方案中, B 是被 1、2 或 3 个取代基任选取代的 3-8 元杂脂环族基团, 所述取代基独立选自氧代、烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、二烷基氨基, 或任选取代的选自选自脂环族基团、杂脂环族基团、芳基和杂芳基的基团。在一个实施例中, B 是 3- 氧代- 异噁唑烷-4-基。

[0143] 在几个实施方案中, A 是 H 和 B 是任选取代的 C₁₋₆ 脂族基团。在几个实施方案中, B 被 1、2 或 3 个取代基取代。或者, A 和 B 两个均为 H。B 上的典型的取代基包括卤代、氧代、烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、二烷基氨基或任选取代的选自脂环族基团、杂脂环族基团、芳基和杂芳基的基团。

[0144] 在几个实施方案中, A 是 H 和 B 是任选取代的 C₁₋₆ 脂族基团。典型的取代基包括氧代、烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基和任选取代的杂脂环族基团。

[0145] 在几个实施方案中, A 和 B 结合在一起, 形成任选取代的 3-7 元杂脂环族环。在多

个实施例中,所述杂脂环族环被 1、2 或 3 个取代基任选取代。典型的这样的环包括吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、噁唑烷-3-基和 1,4-二氮杂环庚-1-基。在这样的环上的典型的所述取代基包括卤代、氧代、烷基、芳基、杂芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰基(如,烷基羰基)、氨基、酰胺基、和羧基。在一些实施方案中,每一所述取代基独立为卤代、氧代、烷基、芳基、杂芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、酰胺基或羧基。在一个实施方案中,所述取代基是氧代、F、Cl、甲基、乙基、异丙基、2-甲氧基乙基、羟基甲基、甲氧基甲基、氨基羰基、-COOH、羟基、乙酰基或吡啶基。



A 和 B 每一个独立为 H、任选取代的 C₁₋₆ 脂族基团、任选取代的 C₃₋₈ 脂环族基团;或者 A 和 B 结合在一起,形成任选取代的 4-7 元杂脂环族环。

[0147] 在多个实施例中, R_1 选自表 1 中典型的任一化合物。

2. 取代基 R_2

[0148] 每一 R_2 是氢或任选取代的 C₁₋₆ 脂族基团、C₃₋₆ 脂环族基团、苯基或杂芳基。

[0149] 在几个实施方案中, R_2 是被 1、2 或 3 个选自以下的取代基任选取代的 C₁₋₆ 脂族基团: 卤代、C₁₋₂ 脂族或烷氧基。在多个实施例中, R_2 是取代的或未取代的甲基、乙基、丙基或丁基。

[0150] 在几个实施方案中, R_2 是氢。

3. 环 A

[0151] 环 A 是任选取代的脂环族基团或任选取代的杂脂环族基团,其中与 C* 邻接的环 A 的原子是碳原子。在几个实施方案中,环 A 是 C₃₋₇ 脂环族或 3-8 元杂脂环族基团,其中每一个基团被 1、2 或 3 个取代基任选取代。

[0152] 在几个实施方案中,环 A 被 1、2 或 3 个 -Z^BR₇ 任选取代,其中每一 Z^B 独立为键或任选取代的支链或直链 C₁₋₄ 脂族链,其中 Z^B 的至多两个碳单位任选且独立地被 -CO-、-CS-、-CONR^B-、-CONR^BNR^B-、-CO₂-、-OCO-、-NR^BCO₂-、-O-、-NR^BCONR^B-、-OCONR^B-、-NR^BNR^B-、-NR^BCO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR^B-、-SO₂NR^B-、-NR^BSO₂- 或 -NR^BSO₂NR^B- 置换;每一 R₇ 独立为 R^B、卤代、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN 或 -OCF₃;以及每一 R^B 独立为氢、任选取代的 C₁₋₈ 脂族基团、任选取代的脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0153] 在几个实施方案中,环 A 是 C₃₋₇ 脂环族或 3-8 元杂脂环族基团,其中每一个被 1、2 或 3 个取代基任选取代。

[0154] 在几个实施方案中,环 A 是被 1、2 或 3 个取代基任选取代的 3、4、5 或 6 元脂环族基团。在多个实施例中,环 A 是任选取代的环丙基。在几个备选的实施例中,环 A 是任选取

代的环丁基。在几个其它的实施例中,环 A 是任选取代的环戊基。在其它的实施例中,环 A 是任选取代的环己基。在更多的实施例中,环 A 是未取代的环丙基。

[0155] 在几个实施方案中,环 A 是 5、6 或 7 元任选取代的杂脂环族基团。例如,环 A 是任选取代的四氢吡喃基。

4. 取代基 R_4

[0156] 每一 R_4 独立为任选取代的芳基或杂芳基。

[0157] 在几个实施方案中, R_4 是被 1、2 或 3 个取代基任选取代的 6-10 元(如,7-10 元)芳基。 R_4 的实例是任选取代的苯、萘或茚。或者, R_4 的实例可为任选取代的苯基、任选取代的萘基或任选取代的茚基。

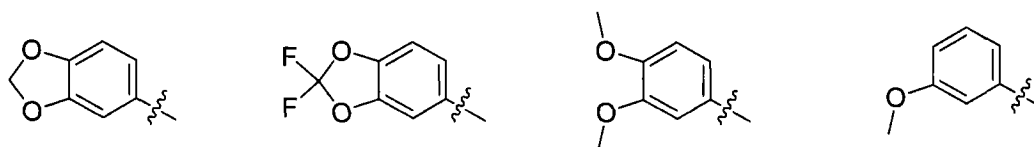
[0158] 在几个实施方案中, R_4 是任选取代的杂芳基。 R_4 的实例包括单环和双环杂芳基,其中苯基与一个或两个 C_{4-8} 杂脂环族基团耦合的这样的苯并稠合环系统。

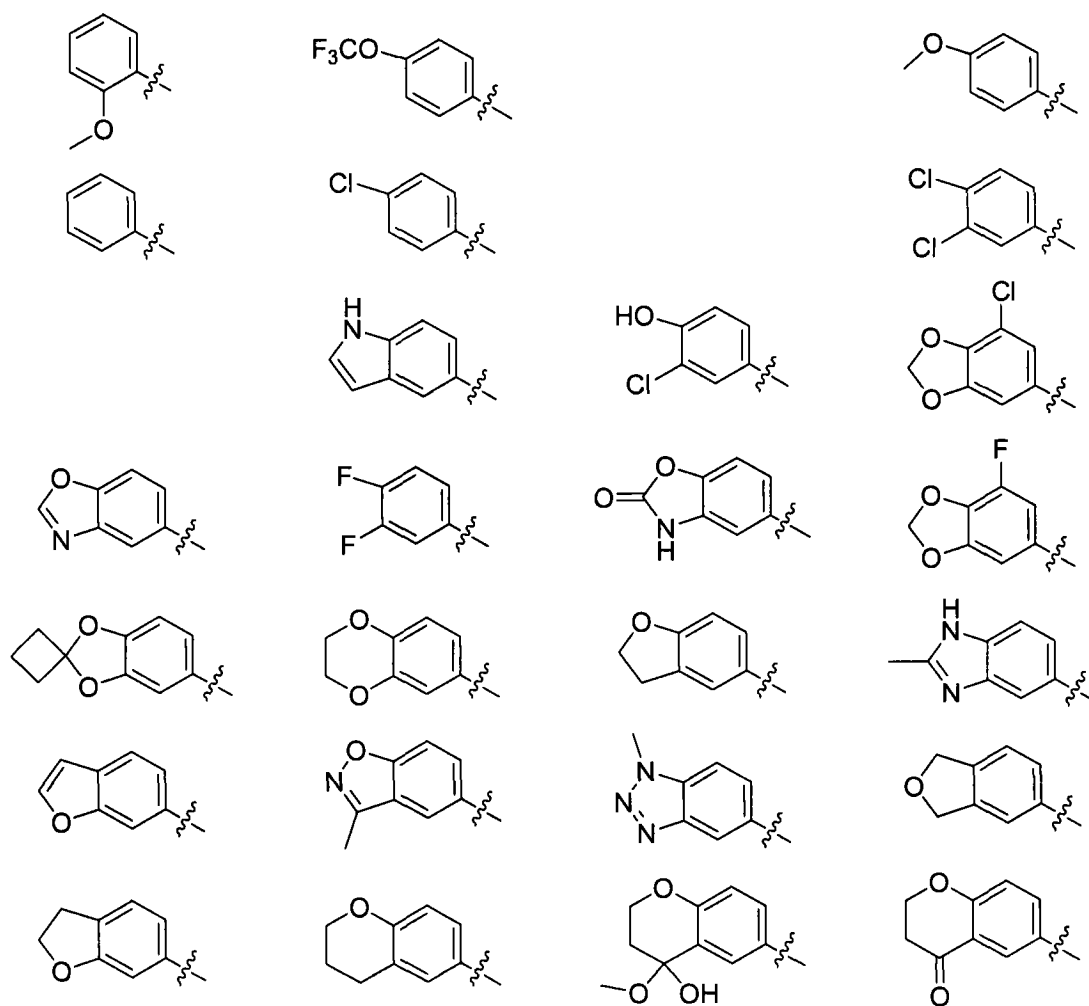
[0159] 在一些实施方案中, R_4 是各自被 1、2 或 3 个 $-Z^C R_8$ 任选取代的芳基或杂芳基。每一 Z^C 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链,其中 Z^C 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^C-$ 、 $-CONR^C NR^C-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^C CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^C CONR^C-$ 、 $-OCONR^C-$ 、 $-NR^C N R^C-$ 、 $-NR^C CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^C-$ 、 $-SO_2 NR^C-$ 、 $-NR^C SO_2-$ 或 $-NR^C SO_2 NR^C-$ 置换。每一 R_8 独立为 R^C 、卤代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ 。每一 R^C 独立为氢、任选取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选取代的脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在一个实施方案中, R_4 是被 1、2 或 3 个 $Z^C R_8$ 任选取代的芳基。在一个实施方案中, R_4 是任选取代的苯基。

[0160] 在几个实施方案中, R_4 是被 1、2 或 3 个取代基任选取代的杂芳基。 R_4 的实例包括任选取代的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯或 2,2-二氟-苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯。

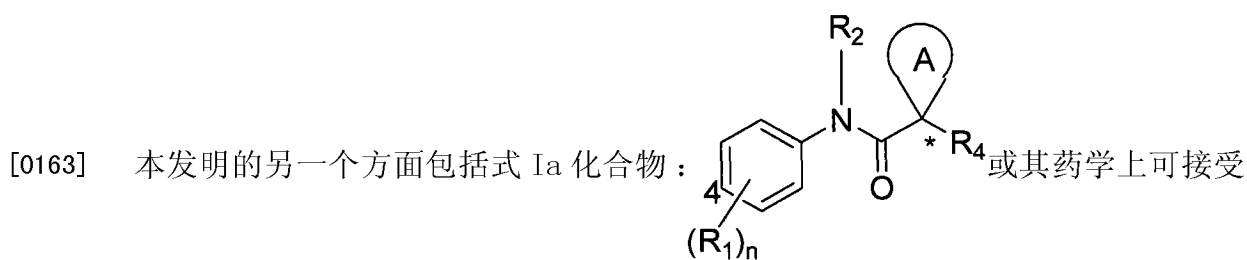
[0161] 在一些实施方案中,两个出现的 $-Z^C R_8$ 与它们相连接的碳原子结合在一起,形成具有独立选自 O、NH、 NR^C 和 S(包括 S、SO 和 SO_2) 的至多 3 个环原子的、4-8 元饱和的、部分不饱和的环或芳环;其中 R^C 在本文定义。

[0162] 在几个实施方案中, R_4 是选自下列的基团之一





C. 次级通用化合物



的盐,其中 R_2 、 R_4 和 n 已在式 I 中定义。

[0164] 每一 R_1 独立为芳基、单环杂芳基或中氮茛基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吲唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、1,8-萘啉基、蝶啉基、咪唑并[1,2-a]吡啉基或苯并[d]噻唑基,其中每一个基团被 1、2 或 3 个 R^A 任选取代;或 R_1 独立为甲基、三氟甲基或卤代。在一个实施方案中, R_1 是任选取代的咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基。在一个实施方案中, R_1 是任选取代的噻唑并[4,5-b]吡啉-2-基。在一个实施方案中, R_1 是任选取代的 1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-6-基。在一个实施方案中, R_1 是任选取代的苯并[d]噻唑-2-基。在一个实施方案中, R_1 是任选取代的苯并[d]噻唑-2-基。

[0165] 在一些实施方案中, R_1 是单环芳基或单环杂芳基, 每一基团被 1、2 或 3 个 R^A 任选取代。在一些实施方案中, R_1 是取代或未取代的苯基。在一个实施方案中, R_1 是取代或未取代的吡啶-2-基。在一些实施方案中, R_1 是吡啶-3-基、吡啶-4-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡咯-2-基、1H-吡咯-3-基、1H-咪唑-5-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-3-基、噻唑-4-基、呋喃-3-基、呋喃-2-基或嘧啶-5-基, 其中每一个基团是任选取代的。在一些实施方案中, R_1 是苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡咯-2-基、1H-吡咯-3-基、1H-咪唑-5-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-3-基、噻唑-4-基、呋喃-3-基、呋喃-2-基或嘧啶-5-基, 其中每一个基团被 1、2 或 3 个独立选自 CN 的取代基, 或选自 C_{1-6} 烷基、羧基、烷氧基、卤代、酰胺基、乙酰氨基和芳基的基团任选取代, 其中每一个基团任选被进一步取代。

[0166] 每一 R^A 是 $-Z^A R_5$, 其中每一 Z^A 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^A 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^B-$ 、 $-\text{CONR}^B \text{NR}^B-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{NR}^B \text{CO}_2-$ 、 $-\text{NR}^B \text{CONR}^B-$ 、 $-\text{NR}^B \text{NR}^B-$ 、 $-\text{NR}^B \text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^B-$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^B-$ 、 $-\text{NR}^B \text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^B \text{SO}_2 \text{NR}^B-$ 置换。

[0167] 每一 R_5 独立为 R^B 、卤代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。

[0168] 每一 R^B 是氢、任选取代的 C_{1-4} 脂族基团、任选取代的 C_{3-6} 脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的苯基或任选取代的杂芳基。

[0169] 环 A 是任选取代的脂环族基团、具有 1、2 或 3 个独立选自氮 (包括 NH 和 NR^X)、氧或硫 (包括 S 、 SO 和 SO_2) 的杂原子的、任选取代的 5 元杂脂环族; 具有 1 个选自 O 和 S (包括 S 、 SO 和 SO_2) 的杂原子的任选取代的 6 元杂脂环族基团; 被卤代、脂族基团、氨基羰基、氨基羰基脂族基团、脂族羰基、脂族磺酰基、芳基或其组合任选取代的哌啶基; 或具有 1、2 或 3 个独立选自氮 (包括 NH 和 NR^X)、氧或硫 (包括 S 、 SO 和 SO_2) 的杂原子的、任选取代的 7-8 元杂脂环族基团。

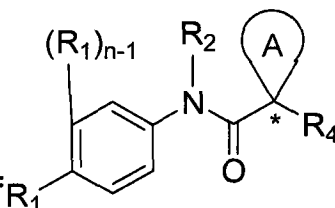
[0170] 在一些实施方案中, 连接至苯基环的 3- 或 4- 位的一个 R_1 是被 1、2 或 3 个 R^A 任选取代的芳基或杂芳基, 其中 R^A 是 $-Z^A R_5$; 其中每一 Z^A 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^A 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^B-$ 、 $-\text{CONR}^B \text{NR}^B-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^B \text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^B \text{CONR}^B-$ 、 $-\text{OCONR}^B-$ 、 $-\text{NR}^B \text{NR}^B-$ 、 $-\text{NR}^B \text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^B-$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^B-$ 、 $-\text{NR}^B \text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^B \text{SO}_2 \text{NR}^B-$ 置换; 每一 R_5 独立为 R^B 、卤代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OCF}_3$; 以及每一 R^B 独立为氢、任选取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选取代的脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0171] 在一些实施方案中, 连接至苯基环的 3- 或 4- 位的一个 R_1 是被 1、2 或 3 个 R^A 任选取代的苯基。

[0172] 在一些实施方案中, 连接至苯基环的 3- 或 4- 位的一个 R_1 是被一个 R^A 取代的苯基, 其中 R^A 是 $-Z^A R_5$; 每一 Z^A 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^A 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^B-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{NR}^B \text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^B-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{C}(\text{O}) \text{O}-$ 置换。在一个实施方案中, Z^A 的一个碳单位被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^B-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{NR}^B \text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^B-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{C}(\text{O}) \text{O}-$ 置换。在一些实施方案中, R_5 独立为任选取代的脂族基团、任选取代的脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氢或卤代。

[0173] 在一些实施方案中, 连接至苯基环的 3- 或 4- 位的一个 R_1 是被 1、2 或 3 个 R^A 任选取代的

取代的杂芳基。在多个实施例中,连接至苯基环的 3- 或 4- 位的一个 R_1 是具有 1、2 或 3 个独立选自氮(包括 NH 和 NR^X)、氧或硫(包括 S、SO 和 SO_2) 的杂原子的 5 或 6 元杂芳基,其中所述杂芳基被一个 R^A 取代,其中 R^A 是 $-Z^A R_5$; 其中每一 Z^A 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链,其中 Z^A 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NR^B-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-SO-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR^B-$ 、 $-NH-$ 或 $-C(O)O-$ 置换。在一个实施方案中, Z^A 的一个碳单位被 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NR^B-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-SO-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR^B-$ 、 $-NH-$ 或 $-C(O)O-$ 置换。在一个实施方案中, R_5 独立为任选取代的脂族基团、任选取代的脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、氢或卤代。

[0174] 本发明的另一个方面包括式 Ib 化合物:  或其药学上可接

Ib

受的盐,其中 R_2 、 R_4 和环 A 在式 I 中定义。

[0175] 连接于相对于酰胺的对位的 R_1 是被 1、2 或 3 个 R^A 任选取代的芳基或杂芳基; 其中每一 R^A 是 $-Z^A R_5$, 每一 Z^A 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^A 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CONR^B NR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^B CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B CO NR^B-$ 、 $-OCONR^B-$ 、 $-NR^B NR^B-$ 、 $-NR^B CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 或 $-NR^B SO_2 NR^B-$ 置换; 每一 R_5 独立为 R^B 、卤代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$; 每一 R^B 是氢、任选取代的 C_{1-4} 脂族基团、任选取代的 C_{3-6} 脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的苯基或任选取代的杂芳基。

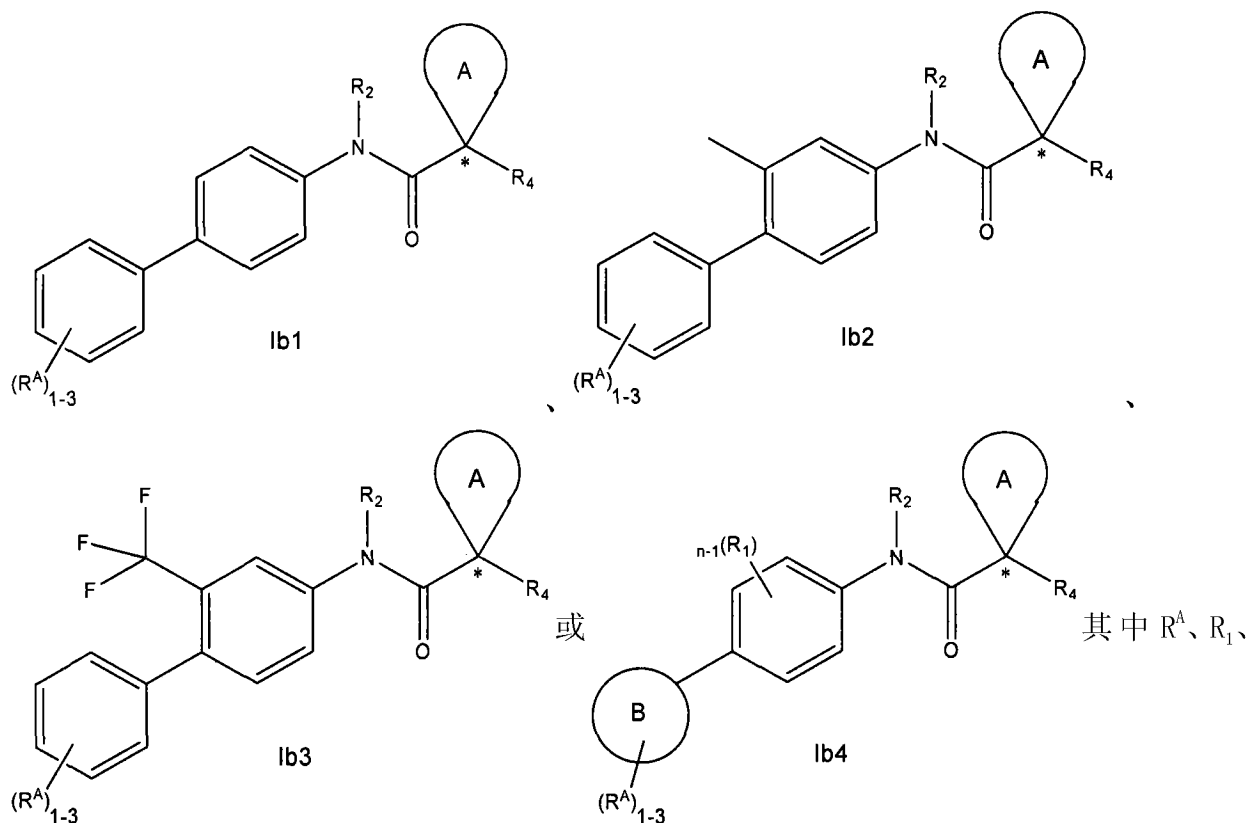
[0176] 其它的 R_1 各独立为氢、卤代、任选取代的 C_{1-4} 脂族基团或任选取代的 C_{1-4} 烷氧基。

[0177] 在几个实施方案中,连接于相对于酰胺的对位的 R_1 是被 1、2 或 3 个 R^A 任选取代的苯基和其它的 R_1' 各为氢。例如,连接于相对于酰胺的对位的 R_1 是被脂族基团、烷氧基、(氨基)脂族基团、羟基脂族基团、氨基磺酰基、氨基羰基、alcoxy 羰基、(脂族)氨基羰基、 $COOH$ 、(脂族)氨基磺酰基或其组合(其中每一个基团是任选取代的)任选取代的苯基。在其它的实施方案中,连接于相对于酰胺的对位的 R_1 是被卤代任选取代的苯基。在多个实施例中,连接于相对于酰胺的对位的 R_1 是被烷基、烷氧基、(氨基)烷基、羟基烷基、氨基磺酰基、(烷基)氨基羰基、(烷基)氨基磺酰基或其组合(其中每一个是任选取代的)任选取代的苯基;或连接于相对于酰胺的对位的 R_1 是被卤代任选取代的苯基。

[0178] 在几个实施方案中,连接于相对于酰胺的对位的 R_1 是任选取代的杂芳基。在其它的实施方案,连接于相对于酰胺的对位的 R_1 是任选取代的单环或任选取代的双环杂芳基。例如,连接于相对于酰胺的对位的 R_1 是苯并[d]噁唑基、噻唑基、苯并[d]噻唑基、吡啶基或咪唑并[1,2-a]吡啶基,其中每一个是任选取代的。在其它实施例中,连接于相对于酰胺的对位的 R_1 是苯并[d]噁唑基、噻唑基、苯并[d]噻唑基或咪唑并[1,2-a]吡啶基,其中每一个被 1、2 或 3 个卤代、羟基、脂族、烷氧基或其组合(其中每一个是任选取代的)任选取代。

[0179] 在几个实施方案中,不连接于相对于酰胺的对位的每一个 R_1 是氢。在某些实施例中,不连接于相对于酰胺的对位的每一 R_1 是甲基、乙基、丙基、异丙基或叔丁基,其中每一个被 1、2 或 3 个卤代、羟基、氰基或硝基任选取代。在其它实施例中,不连接于相对于酰胺的对位的每一 R_1 是卤代或任选取代的甲氧基、乙氧基或丙氧基。在几个实施方案中,不连接于相对于酰胺的对位的每一 R_1 是氢、卤代、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

[0180] 在几个实施方案中,式 Ib 化合物包括式 Ib1、Ib2、Ib3 或 Ib4 化合物:



R_2 、 R_4 和环 A 在上面定义。

[0181] 在式 Ib4 中,环 B 是被 1、2 或 3 个 R^A 取代的单环或双环杂芳基;以及“n-1”等于 0、1 或 2。

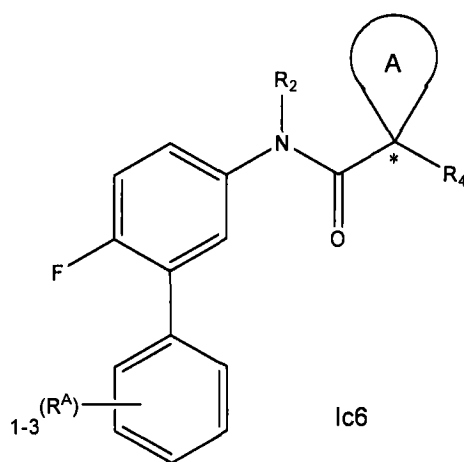
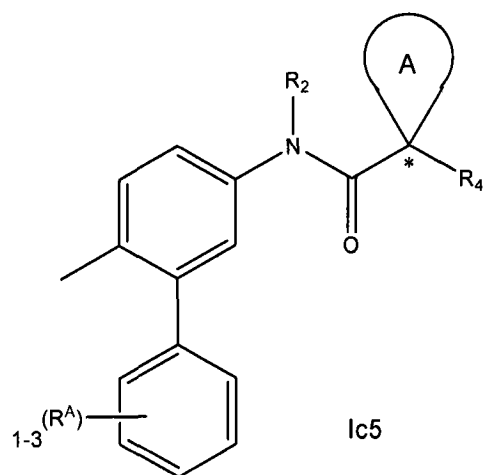
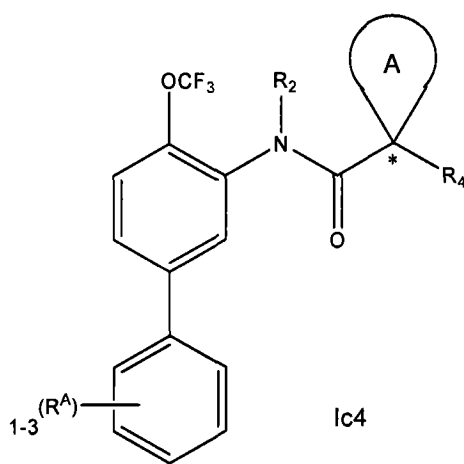
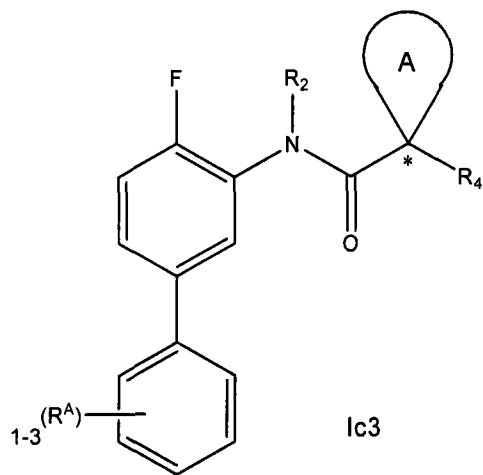
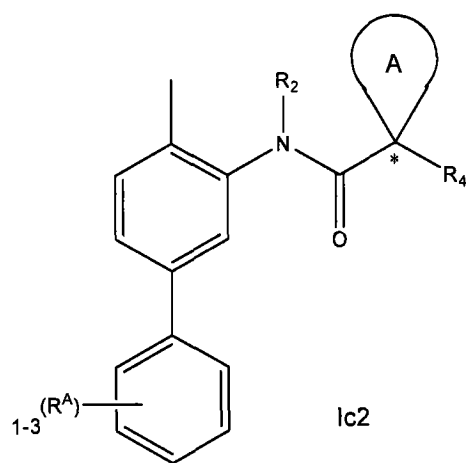
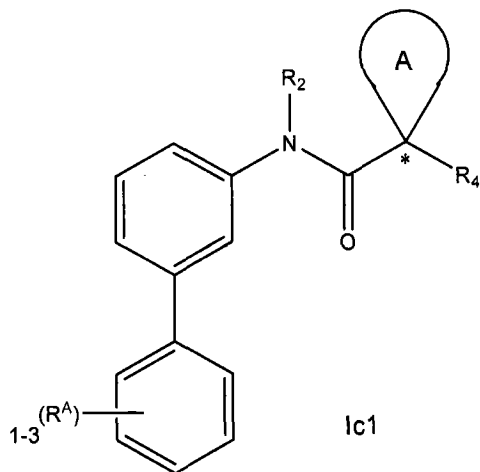
[0182] 在几个实施方案中,式 Ib 中连接于相对于酰胺的对位的 R_1 是任选取代的芳基。在几个实施方案中,连接于相对于酰胺的对位的 R_1 是被 1、2 或 3 个 R^A 任选取代的苯基。例如,连接于相对于酰胺的对位的 R_1 是被 1、2 或 3 个脂族基团、烷氧基、 COOH 、(氨基)脂族基团、羟基脂族基团、氨基磺酰基、(脂族)氨基羰基、(脂族)氨基磺酰基、(((脂族)磺酰基)氨基)脂族基团、(杂脂环族)磺酰基、杂芳基、脂族硫烷基或其组合(其中每一个是任选取代的)任选取代的苯基;或 R_1 被 1-3 个卤代任选取代。

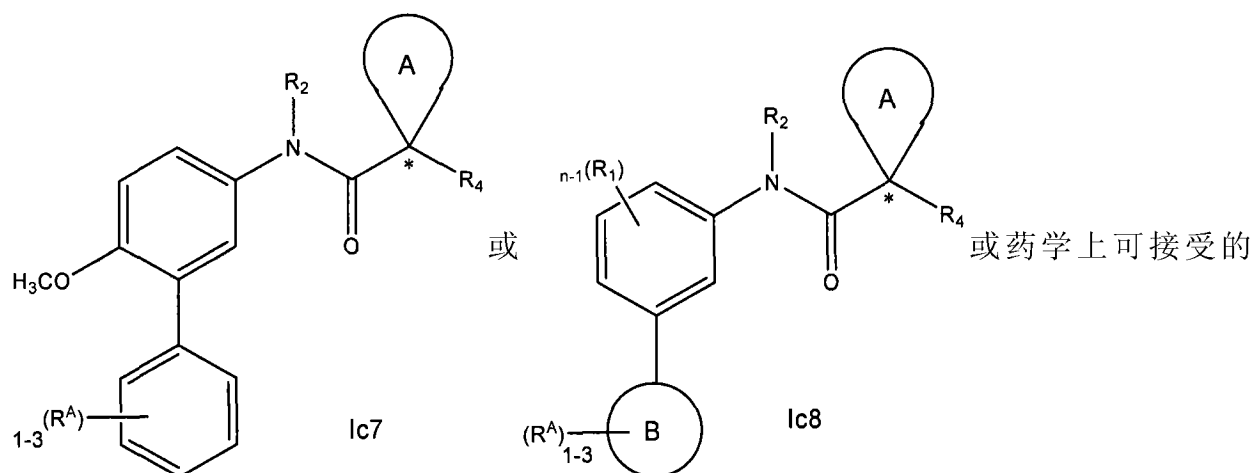
[0183] 在几个实施方案中,式 Ib 中连接于相对于酰胺的对位的 R_1 是任选取代的杂芳基。在其它实施方案中, R_1 是任选取代的单环或任选取代的双环杂芳基。例如, R_1 是吡啶基、噻唑基、苯并[d]噻唑基或噻唑并[4,5-b]吡啶基,其中每一个被 1、2 或 3 个卤代、脂族基团、烷氧基或其组合任选取代。

[0184] 在几个实施方案中,不连接于相对于酰胺的对位的一个 R_1 是卤代、任选取代的 C_{1-4} 脂族基团、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 脂族基团或任选取代的 C_{1-4} 烷氧基,例如,不连接于相对于酰胺的对位的一个 R_1 是卤代、 $-\text{CH}_3$ 、乙基、丙基、异丙基、叔丁基或 $-\text{OCF}_3$ 。

[0185] 在几个实施方案中,本发明化合物包括式 Ic1、Ic2、Ic3、Ic4、Ic5、Ic6、Ic7 或

Ic8 化合物:

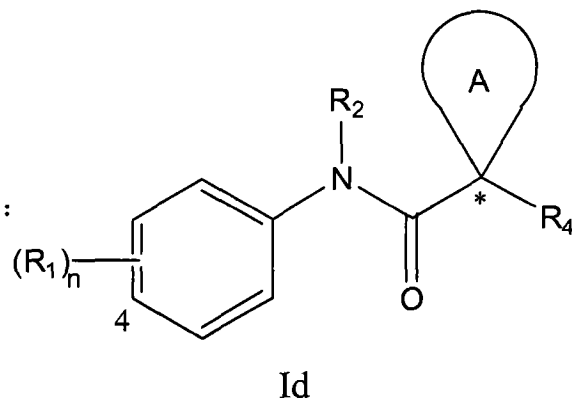




盐, 其中 R^A 、 R_2 、 R_1 、 R_4 和环 A 在上面定义。

[0186] 在式 Ic8 中, 环 B 是被被 1、2 或 3 个 R^A 取代的单环或双环杂芳基; 以及“n-1”等于 0、1 或 2。

[0187] 本发明的另一个方面提供式 Id 化合物:

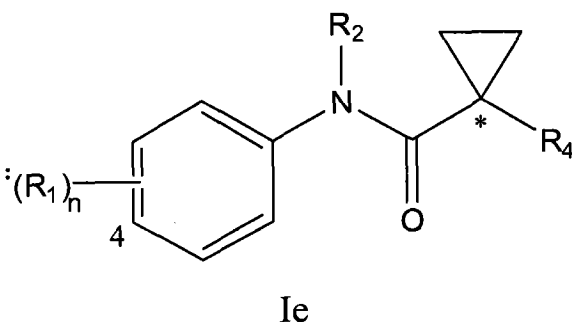


或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 、 R_2 、 R_4 和 n 在式 I 中定义。

[0188] 环 A 是任选取代的脂环族基团。

[0189] 在几个实施方案中, 环 A 是环丙基、环戊基或环己基, 其中每一个是任选取代的。

[0190] 本发明的另一个方面提供式 Ie 化合物:



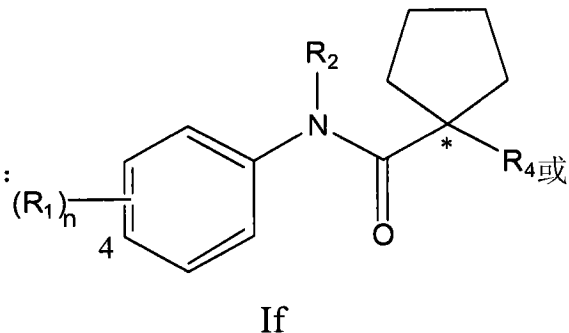
或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 、 R_2 和 n 在式 I 中定义。

[0191] R_4 是任选取代的苯基或任选取代的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基。在几个实施方案中, R_4 被 1、2 或 3 个氢、卤代、任选取代的脂族基团、任选取代的烷氧基或其组合任选取代。在几个实施方案中, R_4 是在 2、3、4 位或其组合位置上被氢、卤代、任选取代的脂族基团、任选取代的烷氧基或其组合取代的苯基。例如, R_4 是在 3 位上被任选取代的烷氧基任选取代的苯基。在另一个实例中, R_4 是在 3 位被 $-OCH_3$ 任选取代的苯基。在另一个实例中, R_4 是在 4 位上被卤代或取代的烷氧基任选取代的苯基。更具体的实例包括 R_4 , 其为被氯代、氟代、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ 任选取代的苯基。在其它实例中, R_4 是在 2 位上被任选取代的烷氧基取

代的苯基。在更具体的实例中, R_4 是在 2 位上被 $-OCH_3$ 任选取代的苯基。在其它实例中, R_4 是未取代的苯基。

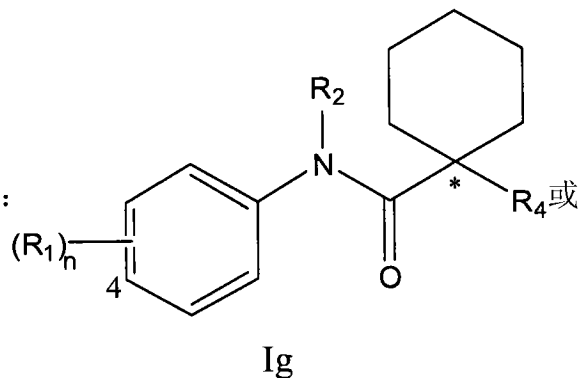
[0192] 在几个实施方案中, R_4 是任选取代的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基。在多个实施例中, R_4 是被 1、2 或 3 个卤代任选单 -、二 - 或三 - 取代的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基。在更具体的实例中, R_4 是被卤代任选二 - 取代的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基。

[0193] 本发明的另一个方面提供式 If 化合物:



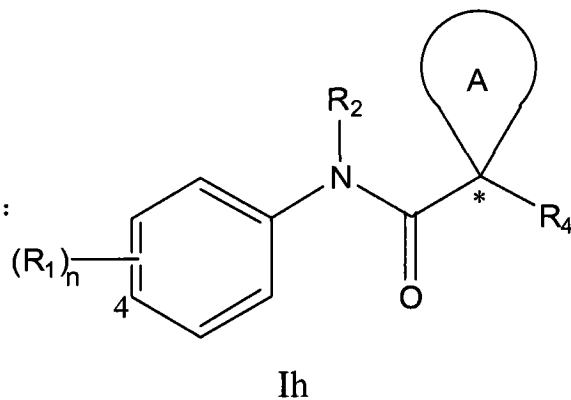
其药学上可接受的盐, 其中 R_1 、 R_2 、 R_4 和 n 在式 I 中定义。

[0194] 本发明的另一个方面提供式 Ig 化合物:



其药学上可接受的盐, 其中 R_1 、 R_2 、 R_4 和 n 在式 I 中定义。

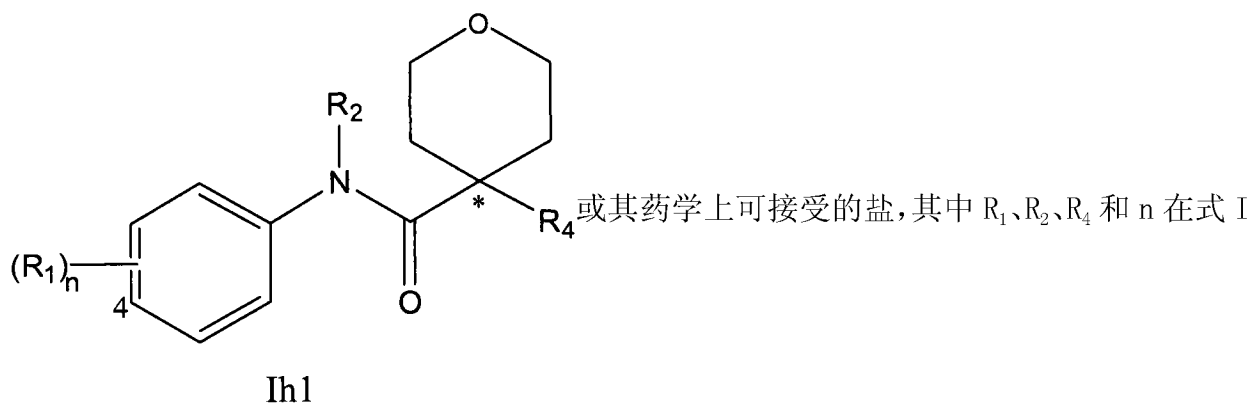
[0195] 本发明的另一个方面提供式 Ih 化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 、 R_2 、 R_4 和 n 在式 I 中定义。

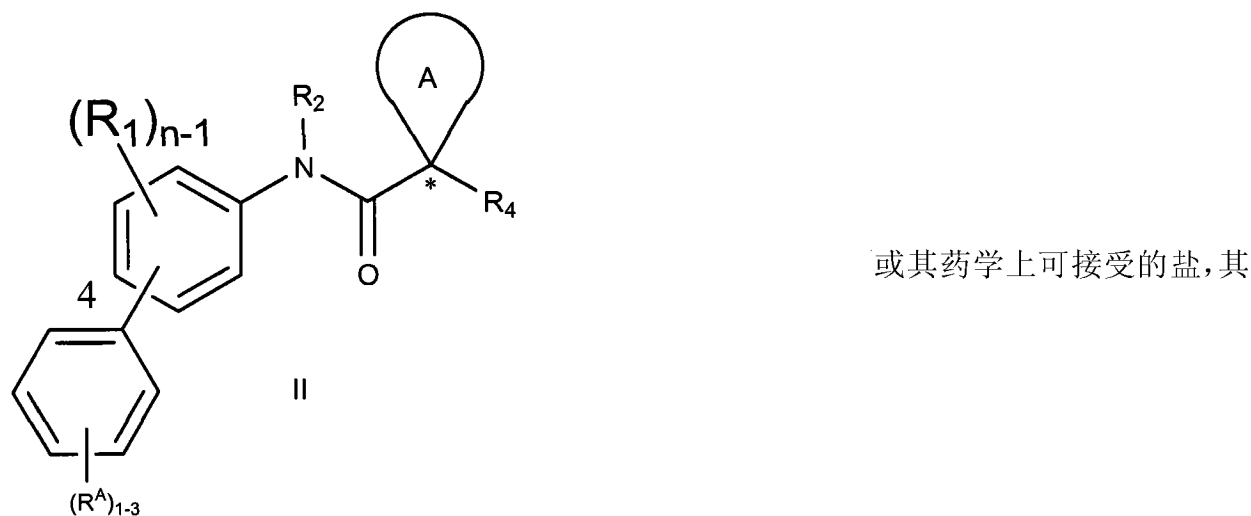
[0196] 环 A 是任选取代的杂脂环族基团。

[0197] 在几个实施方案中, 式 Ih 化合物包括式 Ih1 化合物:



中定义。

[0198] 本发明的另一个方面提供式 II 化合物：



中 R_1 、 R_2 、环 A 和 R_4 在式 I 中定义； n 是 1、2、3 或 4；以及

[0199] 每一 R^A 独立为 $-Z^A R_5$ ，其中每一 Z^A 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链，其中 Z^A 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CONR^B NR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^B CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B CONR^B-$ 、 $-OCONR^B-$ 、 $-NR^B NR^B-$ 、 $-NR^B CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 或 $-NR^B SO_2 NR^B-$ 置换。每一 R_5 独立为 R^B 、卤代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ 。每一 R^B 独立为氢、任选取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选取代的脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0200] 在一些实施方案中，每一 R_1 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 3-10 元脂环族或任选取代的 3-10 元杂脂环族基团，其中每一个被 1、2 或 3 个 R^A 任选取代；其中每一 R^A 是 $-Z^A R_5$ ，此处每一 Z^A 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链，其中 Z^A 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CONR^B NR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^B CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B CONR^B-$ 、 $-OCONR^B-$ 、 $-NR^B NR^B-$ 、 $-NR^B CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 或 $-NR^B SO_2 NR^B-$ 置换；以及 R_5 独立为 R^B 、卤代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ ；其中每一 R^B 独立为氢、任选取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选取代的脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

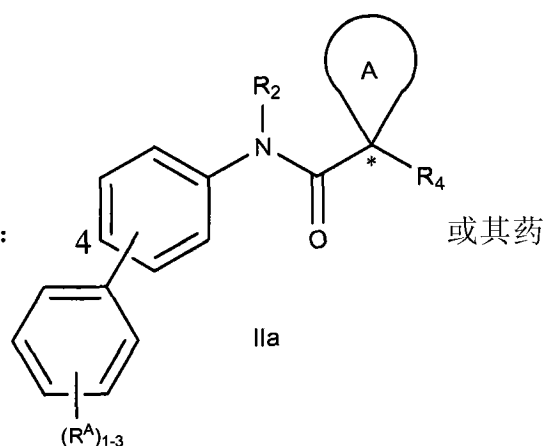
[0201] 在一些实施方案中， R_2 是 C_{1-4} 脂族基团、 C_{3-6} 脂环族基团、苯基或杂芳基，其中每一个是任选取代的或 R_2 是氢。

[0202] 在一些实施方案中，环 A 是任选取代的 C_{3-7} 脂环族或任选取代的 C_{3-7} 杂脂环族基

团,其中邻接 C^* 的环 A 的原子是碳原子,且所述环 A 被 1、2 或 3 个 $-Z^B R_7$ 任选取代,其中每一 Z^B 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-4} 脂族链,其中 Z^B 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CONR^B NR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^B CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B CONR^B-$ 、 $-OCONR^B-$ 、 $-NR^B NR^B-$ 、 $-NR^B CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 或 $-NR^B SO_2 NR^B-$ 置换;每一 R_7 独立为 R^B 、卤代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$ 。

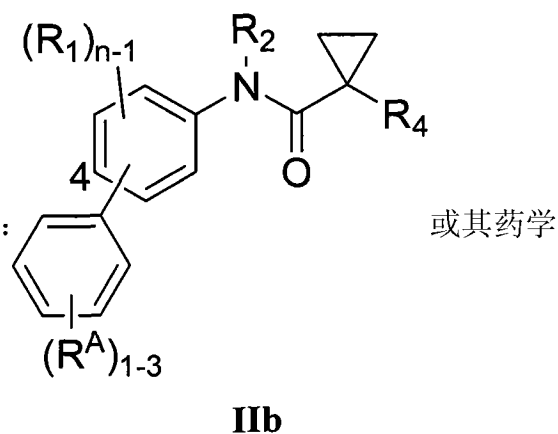
[0203] 在一些实施方案中,每一 R_4 是芳基或杂芳基,其中每一个被 1、2 或 3 个 $-Z^C R_8$ 任选取代,其中每一 Z^C 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链,其中 Z^C 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^C-$ 、 $-CONR^C NR^C-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^C CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^C CONR^C-$ 、 $-OCONR^C-$ 、 $-NR^C NR^C-$ 、 $-NR^C CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^C-$ 、 $-SO_2 NR^C-$ 、 $-NR^C SO_2-$ 或 $-NR^C SO_2 NR^C-$ 置换;其中每一 R_8 独立为 R^C 、卤代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 $-OCF_3$;其中每一 R^C 独立为任选取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选取代的脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0204] 本发明的另一个方面提供式 IIa 化合物:



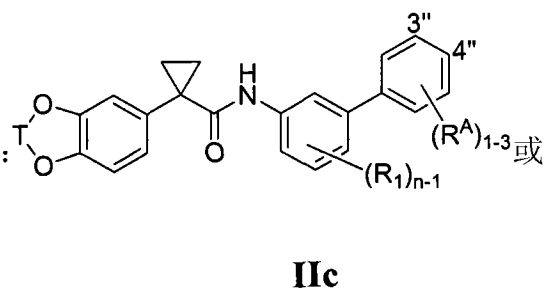
学上可接受的盐,其中 R_2 、环 A 和 R_4 在式 I 中定义和 R^A 是在上面定义。

[0205] 本发明的另一个方面提供式 IIb 化合物:



上可接受的盐,其中 R_1 、 R_2 、 R_4 和 n 在式 I 中定义和 R^A 在式 II 中定义。

[0206] 本发明的另一个方面提供式 IIc 化合物:



其药学上可接受的盐,其中:T是任选取代的 C_{1-2} 脂族链,其中每一碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-COCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-B(OH)-$ 或 $-B(O(C_{1-6}\text{烷基}))-$ 置换;每一 R_1 独立为任选取代的 C_{1-6} 脂族基团、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的3-10元脂环族基团、任选取代的3-10元杂脂环族基团、羧基、酰胺基、氨基、卤代或羟基;每一 R^A 独立为 $-Z^A R_5$,其中每一 Z^A 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链,其中 Z^A 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CONR^B NR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^B CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B CONR^B-$ 、 $-OCONR^B-$ 、 $-NR^B N R^B-$ 、 $-NR^B CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 或 $-NR^B SO_2 NR^B-$ 置换;每一 R_5 独立为 R^B 、卤代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$;或两个 R^A 与它们连接的原子结合在一起,形成具有至多3个独立选自O、NH、 NR^B 和S的环成员的3-8元饱和的、部分不饱和的环或芳环,条件是一个 R^A 连接至碳3''或4'';每一 R^B 独立为氢、任选取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选取代的脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;以及n是2或3,条件是当n是3时,第一个 R_1 连接相对于被 R^A 取代的苯基环的邻位,且第二个 R_1 连接相对于被 R^A 取代的苯基环的对位。

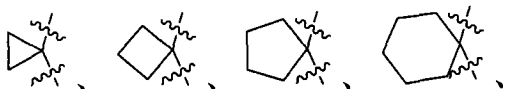
[0207] 在一些实施方案中,T是任选取代的 $-CH_2-$ 。在某些其它实施方案中,T是任选取代的 $-CH_2CH_2-$ 。

[0208] 在一些实施方案中,T被 $-Z^F R_{10}$ 任选取代;其中每一 Z^F 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链,其中 Z^F 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^F-$ 、 $-CONR^F N R^F-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^F CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^F CONR^F-$ 、 $-OCONR^F-$ 、 $-NR^F NR^F-$ 、 $-NR^F CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^F-$ 、 $-SO_2 NR^F-$ 、 $-NR^F SO_2-$ 或 $-NR^F SO_2 NR^F-$ 置换; R_{10} 独立为 R^F 、卤代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$;每一 R^F 独立为氢、任选取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选取代的脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在一个实施例中, Z^F 是 $-O-$ 。

[0209] 在一些实施方案中, R_{10} 是任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 链烯基、任选取代的 C_{3-7} 脂环族基团或任选取代的 C_{6-10} 芳基。在一个实施方案中, R_{10} 是甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

[0210] 在一些实施方案中,T的至多两个碳单位独立且任选被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-B(OH)-$ 或 $-B(O(C_{1-6}\text{烷基}))-$ 置换。

[0211] 在一些实施方案中,T选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、



$-C(\text{苯基})_2-$ 、 $-B(OH)-$ 和 $-CH(OEt)-$ 。在一些实

施方案中,T是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、或 $-C(\text{苯基})_2-$ 。在其它的实施方案中,T是 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-B(OH)-$ 和 $-CH(OEt)-$ 。在几个实

施方案中,T是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、更优选地,T

是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 或 $-C(CH_3)_2-$ 。在几个实施方案中,T是 $-CH_2-$ 。或者,T是 $-CF_2-$ 。或者,T

是 $-C(CH_3)_2-$ 。或者,T是。

[0212] 在一些实施方案中,每一 R_1 是氢。在一些实施方案中,每一 R_1 独立为 $-Z^F R_9$,其中

每一 Z^E 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^E 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^E-$ 、 $-CONR^E NR^E-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^E CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^E CONR^E-$ 、 $-OCONR^E-$ 、 $-NR^E NR^E-$ 、 $-NR^E CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^E-$ 、 $-SO_2 NR^E-$ 、 $-NR^E SO_2-$ 或 $-NR^E SO_2 NR^E-$ 置换。每一 R_9 独立为 H 、 R^E 、卤代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 。每一 R^E 独立为任选取代的选自 C_{1-8} 脂族基团、脂环族基团、杂脂环族、芳基和杂芳基的基团。

[0213] 在几个实施方案中, 第一个 R_1 连接相对于被 R^A 取代的苯基环的邻位, 为 H 、 F 、 Cl 、 CF_3 、 OCH_3 、 $-OCF_3$ 、甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

[0214] 在几个实施方案中, 第一个 R_1 连接相对于被 R^A 取代的苯基环的邻位, 为 $-Z^E R_9$, 其中每一 Z^E 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^E 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CONR^E-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^E-$ 或 $-SO_2 NR^E-$ 置换。每一 R_9 是氢、 R^E 、卤代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 。每一 R^E 独立为任选取代的、选自包括 C_{1-8} 脂族基团、脂环族基团、杂脂环族基团、芳基和杂芳基的基团。在一个实施方案中, Z^E 是键。在一个实施方案中, Z^E 是直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^E 的一个碳单位任选被 $-CO-$ 、 $-CONR^E-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^E-$ 置换。在一个实施方案中, Z^E 是 C_{1-6} 烷基链。在一个实施方案中, Z^E 是 $-CH_2-$ 。在一个实施方案中, Z^E 是 $-CO-$ 。在一个实施方案中, Z^E 是 $-CO_2-$ 。在一个实施方案中, Z^E 是 $-CONR^E-$ 。在一个实施方案中, Z^E 是 $-CO-$ 。

[0215] 在一些实施方案中, R_9 是 H 、 $-NH_2$ 、羟基、 $-CN$ 或任选取代的、选自 C_{1-8} 脂族基团、 C_{3-8} 脂环族基团、3-8 元杂脂环族基团、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基的基团。在一个实施方案中, R_9 是 H 。在一个实施方案中, R_9 是羟基。或者, R_9 是 $-NH_2$ 。或者, R_9 是 $-CN$ 。在一些实施方案中, R_9 是具有 1、2 或 3 个独立选自氮 (包括 NH 和 NR^X)、氧和硫 (包括 S 、 SO 和 SO_2) 的环成员的、任选取代的 3-8 元杂脂环族基团。在一个实施方案中, R_9 是被一个氮 (包括 NH 和 NR^X) 环成员任选取代的五元杂脂环族基团。在一个实施方案中, R_9 是任选取代的吡咯烷 -1- 基。所述任选取代的吡咯烷 -1- 基的实例包括吡咯烷 -1- 基和 3- 羟基 - 吡咯烷 -1- 基。在一个实施方案中, R_9 是被两个独立选自氮 (包括 NH 和 NR^X) 和氧的杂原子任选取代的六元杂脂环族基团。在一个实施方案中, R_9 是吗啉 -4- 基。在一些实施方案中, R_9 是任选取代的 5-10 元杂芳基。在一个实施方案中, R_9 是具有 1、2、3 或 4 个独立选自氮 (包括 NH 和 NR^X)、氧和硫 (包括 S 、 SO 和 SO_2) 的环成员的、任选取代的 5 元杂芳基。在一个实施方案中, R_9 是 1H- 四唑 -5- 基。

[0216] 在一个实施方案中, 第一个 R_1 连接相对于被 R^A 取代的苯基环的邻位, 为 $Z^E R_9$; 其中 Z^E 是 CH_2 和 R_9 是 1H- 四唑 -5- 基。在一个实施方案中, 一个 R_1' 是 $Z^E R_9$; 其中 Z^E 是 CH_2 和 R_9 是吗啉 -4- 基。在一个实施方案中, 一个 R_1' 是 $Z^E R_9$; 其中 Z^E 是 CH_2 和 R_9 是吡咯烷 -1- 基。在一个实施方案中, 一个 R_1' 是 $Z^E R_9$; 其中 Z^E 是 CH_2 和 R_9 是 3- 羟基 - 吡咯烷 -1- 基。在一个实施方案中, 一个 R_1' 是 $Z^E R_9$; 其中 Z^E 是 CO 和 R_9 是 3- 羟基 - 吡咯烷 -1- 基。

[0217] 在一些实施方案中, 第一个 R_1 连接相对于被 R^A 取代的苯基环的邻位, 选自 CH_2OH 、 $COOH$ 、 CH_2OCH_3 、 $COOCH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 CH_2CN 、 $CONHCH_3$ 、 CH_2CONH_2 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、 $CH_2NHCH_2CH_2OH$ 、 $CH_2NHCH_2CH_2COOH$ 、 $CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $CONHCH(CH_3)CH_2OH$ 或 $CONHCH$ (叔丁基) CH_2OH 的基团。

[0218] 在一些实施方案中, 第一个 R_1 连接相对于被 R^A 取代的苯基环的邻位, 是任选取代的 C_{3-10} 脂环族或任选取代的 4-10 元杂脂环族基团。在一个实施方案中, R_1' 是含一个氧原

子的、任选取代的4,5或6元杂环烷基。在一个实施方案中, R_1' 是3-甲基氧杂环丁-3-基。

[0219] 在一些实施方案中,第二个 R_1 连接相对于被 R^A 取代的苯基环的对位,其选自H、卤代、任选取代的 C_{1-6} 脂族基团和任选取代的 $-O(C_{1-6}$ 脂族基团)。在一些实施方案中,第二个 R_1 连接相对于被 R^A 取代的苯基环的对位,其选自H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、F、Cl、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-O$ (异丙基)、 $-O$ (叔丁基)和 $-OCF_3$ 。在一个实施方案中,第二个 R_1 连接相对于被 R^A 取代的苯基环的对位,是H。在一个实施方案中,第二个 R_1 连接相对于被 R^A 取代的苯基环的对位,是甲基。在一个实施方案中,第二个 R_1 连接相对于被 R^A 取代的苯基环的对位,是F。在一个实施方案中,第二个 R_1 连接相对于被 R^A 取代的苯基环的对位,是 $-OCF_3$ 。在一个实施方案中,第二个 R_1 连接相对于被 R^A 取代的苯基环的对位,是 $-OCH_3$ 。

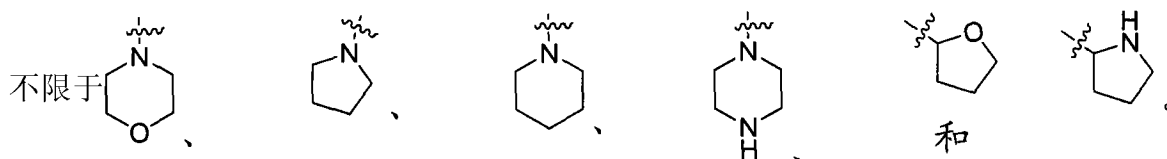
[0220] 在一些实施方案中,一个 R^A 连接至碳3''或4''且为 $-Z^A R_5$,其中每一 Z^A 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链,其中 Z^A 的至多两个碳单位任选且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CONR^B NR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^B CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B CONR^B-$ 、 $-OCONR^B-$ 、 $-NR^B NR^B-$ 、 $-NR^B CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 或 $-NR^B SO_2 NR^B-$ 置换。在另外一些实施方案中, Z^A 独立为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链,其中 Z^A 的一个碳单位任选被 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-NR^B CO-$ 、 $-NR^B CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 或 $-SO_2 NR^B-$ 置换。在一些实施方案中, Z^A 的一个碳单位任选被 $-CO-$ 置换。或者,被 $-SO-$ 置换。或者,被 $-SO_2-$ 置换。或者,被 $-COO-$ 置换。或者,被 $-OCO-$ 置换。或者,被 $-CONR^B-$ 置换。或者,被 $-NR^B CO-$ 置换。或者,被 $-NR^B CO_2-$ 置换。或者,被 $-O-$ 置换。或者,被 $-NR^B SO_2-$ 置换。或者,被 $-SO_2 NR^B-$ 置换。

[0221] 在几个实施方案中, R_5 是氢、卤代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或任选取代的、选自 C_{1-6} 脂族基团、 C_{3-8} 脂环族基团、3-8元杂脂环族基团、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基的基团。在多个实施例中, R_5 是氢、F、Cl、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中, R_5 是 C_{1-6} 脂族基团、 C_{3-8} 脂环族基团、3-8元杂脂环族基团、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基,其中每一个被1或2个独立选自 R^B 、氧代、卤代、 $-OH$ 、 $-NR^B R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-COOR^B$ 和 $-CONR^B R^B$ 的取代基任选取代。在多个实施例中, R_5 被1或2个独立选自氧代、F、Cl、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CH_2CH_2O(C_{1-6}$ 烷基)和 $-C(O)(C_{1-6}$ 烷基)的取代基任选取代。

[0222] 在一个实施方案中, R_5 是氢。在一些实施方案中, R_5 选自直链或支链 C_{1-6} 烷基或直链或支链 C_{2-6} 链烯基;其中所述烷基或链烯基被1或2个独立选自 R^B 、氧代、卤代、 $-OH$ 、 $-NR^B R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-COOR^B$ 和 $-CONR^B R^B$ 的取代基任选取代。

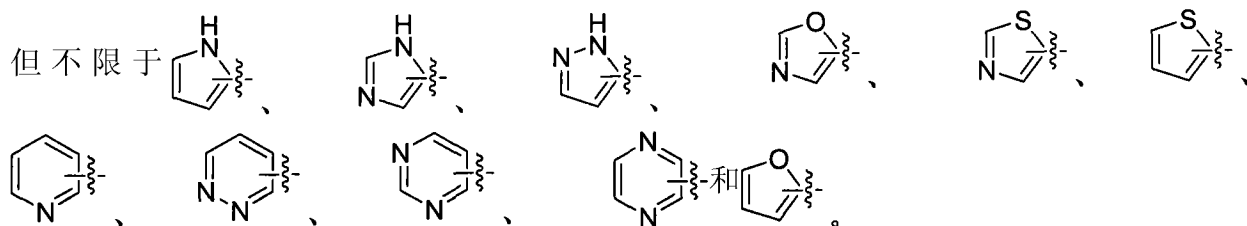
[0223] 在其它的实施方案中, R_5 是被1或2个独立选自 R^B 、氧代、卤代、 $-OH$ 、 $-NR^B R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-COOR^B$ 和 $-CONR^B R^B$ 的取代基任选取代的 C_{3-8} 脂环族基团。脂环族基团的实例包括,但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0224] 在另外的其它实施方案中, R_5 是带有1或2独立选自氮(包括NH和 NR^X)、氧和硫(包括S、SO和 SO_2)的杂原子的3-8元杂环;其中所述杂环被1或2个独立选自 R^B 、氧代、卤代、 $-OH$ 、 $-NR^B R^B$ 、 $-OR^B$ 、 $-COOR^B$ 和 $-CONR^B R^B$ 的取代基任选取代。3-8元杂环的实例包括,但

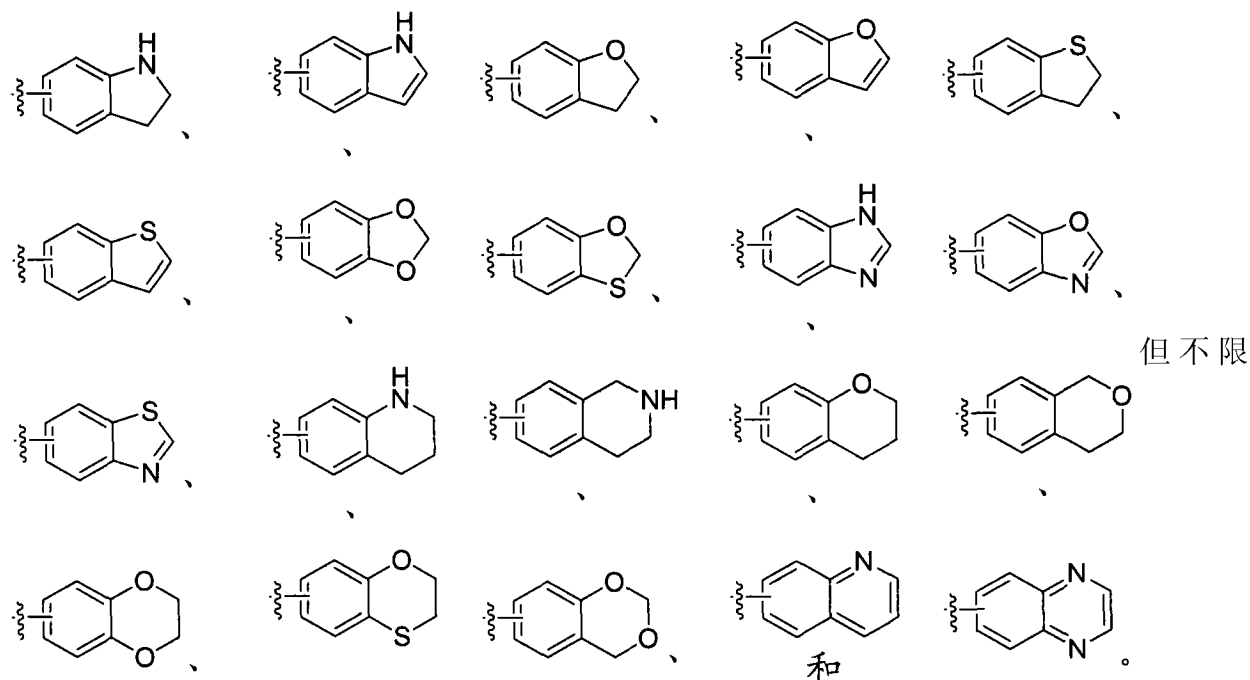


[0225] 在另外一些其它的实施方案中, R_5 是被一个或两个独立选自氮(包括NH和 NR^X)、

氧和硫（包括 S、SO 和 SO₂）的环原子任选取代的 5-8 元杂芳基。5-8 元杂芳基的实例包括，



[0226] 在一些实施方案中，两个 R^A 与它们相连接的碳原子一起，形成带有 0-2 个独立选自氮（包括 NH 和 NR^X）、氧和硫（包括 S、SO 和 SO₂）的环原子的、任选取代的 4-8 元饱和的、部分不饱和的环和或芳环。两个 R^A 与它们连接的含碳原子的苯基结合在一起的实例包括，

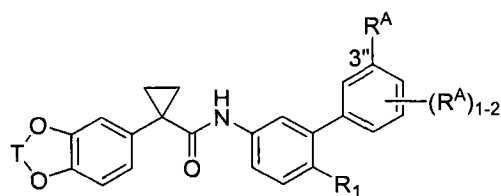


于

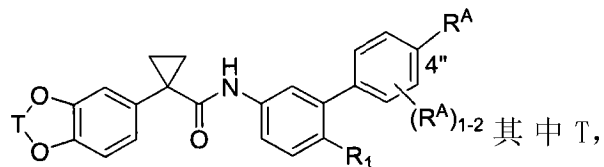
[0227] 在一些实施方案中，一个不连接顶端碳 3'' 或 4'' 的 R^A 选自 H、R^B、卤代、-OH、-(CH₂)_rNR^BR^B、-(CH₂)_r-OR^B、-SO₂-R^B、-NR^B-SO₂-R^B、-SO₂NR^BR^B、-C(O)R^B、-C(O)OR^B、-OC(O)OR^B、-NR^BC(O)OR^B 和 -C(O)NR^BR^B；其中 r 是 0、1 或 2；以及每一 R^B 独立为氢、任选取代的 C₁₋₈ 脂族基团、任选取代的脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在其它的实施方案中，一个不连接顶端碳 3'' 或 4'' 的 R^A 选自 H、C₁₋₆ 脂族基团、卤代、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 脂族)、-N(C₁₋₆ 脂族)₂、-CH₂-N(C₁₋₆ 脂族)₂、-CH₂-NH(C₁₋₆ 脂族)、-CH₂NH₂、-OH、-O(C₁₋₆ 脂族)、-CH₂OH、-CH₂-O(C₁₋₆ 脂族)、-SO₂(C₁₋₆ 脂族)、-N(C₁₋₆ 脂族)-SO₂(C₁₋₆ 脂族)、-NH-SO₂(C₁₋₆ 脂族)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₆ 脂族)、-SO₂N(C₁₋₆ 脂族)₂、-C(O)(C₁₋₆ 脂族)、-C(O)O(C₁₋₆ 脂族)、-C(O)OH、-OC(O)O(C₁₋₆ 脂族)、-NHC(O)(C₁₋₆ 脂族)、-NHC(O)O(C₁₋₆ 脂族)、-N(C₁₋₆ 脂族)C(O)O(C₁₋₆ 脂族)、-C(O)NH₂ 和 -C(O)N(C₁₋₆ 脂族)₂。在多个实施例中，R^{A2} 选自 H、C₁₋₆ 脂族基团、卤代、-CN、-NH₂、-CH₂NH₂、-OH、-O(C₁₋₆ 脂族)、-CH₂OH、-SO₂(C₁₋₆ 脂族)、-NH-SO₂(C₁₋₆ 脂族)、-C(O)O(C₁₋₆ 脂族)、-C(O)OH、-NHC(O)(C₁₋₆ 脂族)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₆ 脂族) 和 -C(O)N(C₁₋₆ 脂族)₂。例如，一个不连接顶端碳 3'' 或 4'' 的 R^A 选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、F、Cl、CN、-NH₂、-CH₂NH₂、-OH、-OCH₃、-O- 乙基、-O- (异丙基)、-O- (正丙基)、-CH₂OH、-SO₂CH₃、-NH-SO₂CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OH、-NHC(O)

CH_3 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一个实施方案中,所有不连接顶端碳 3'' 或 4'' 的 R^A 是氢。在另一个实施方案中,一个不连接顶端碳 3'' 或 4'' 的 R^A 是甲基。或者,一个不连接顶端碳 3'' 或 4'' 的 R^A 是乙基。或者,一个不连接顶端碳 3'' 或 4'' 的 R^A 是 F。或者,一个不连接顶端碳 3'' 或 4'' 的 R^A 是 Cl。或者,一个不连接顶端碳 3'' 或 4'' 的 R^A 是 $-\text{OCH}_3$ 。

[0228] 在一个实施方案中,本发明提供式 IIId 或式 IIe 化合物:



IIId



IIe

每一 R^A 和 R_1 如上定义。

[0229] 在一个实施方案中, T 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 或 。在一个实施方案中, T

是 $-\text{CH}_2-$ 。在一个实施方案中, T 是 $-\text{CF}_2-$ 。在一个实施方案中, T 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。在一个实施

方案中, T 是 。

[0230] 在一个实施方案中, R_1 选自 H、卤代、 CF_3 或任选取代的、选自 C_{1-6} 脂族基团、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$ 脂族)、 C_{3-5} 环烷基、含一个氧原子的 3-6 元杂环烷基、羧基和氨基羰基的基团。所述 C_{1-6} 脂族基团、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$ 脂族)、 C_{3-5} 环烷基、含一个氧原子的 3-6 元杂环烷基、羧基或氨基羰基,被卤代、CN、羟基或选自氨基、支链或直链 C_{1-6} 脂族基团、支链或直链烷氧基、氨基羰基、 C_{3-8} 脂族基团、具有 1、2 或 3 个独立选自氮(包括 NH 和 NR^X)、氧或硫(包括 S、SO 和 SO_2) 的环成员的 3-10 元杂环脂族基团、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基的基团任选取代,其中每一个取代基任选被卤代或羟基进一步取代。典型的实施方案包括 H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、F、Cl、 CF_3 、 CHF_2 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{异丙基})$ 、 $-\text{O}(\text{叔丁基})$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}(\text{叔丁基})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、吡咯烷-1-基-甲基、3-羟基-吡咯烷-1-基-甲基、吗啉-4-基-甲基、3-羟基-吡咯烷-1-基-甲酰基、四唑-5-基-甲基、环丙基、羟基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基、氰基甲基、2-羟基乙基氨基甲基、异丙氧基甲基或 3-甲基氧杂环丁-3-基。仍然在其它的实施方案中, R_1 是 H。或者, R_1 是甲基。或者, R_1 是乙基。或者, R_1 是 CF_3 。或者, R_1 是氧杂环丁基。

[0231] 在一些实施方案中,连接在碳碳 3'' 或 4'' 上的 R^A 是 H、卤代、OH、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 SCH_3 或任选取代的、选自 C_{1-6} 脂族基团、氨基、烷氧基或具有 1、2 或 3 个环成员(每一个独立选自氮(包括 NH 和 NR^X)、氧或硫(包括 S、SO 和 SO_2)) 的 3-8 元杂脂环族基团的基团。在一些实施方案中,连接在碳碳 3'' 或 4'' 上的 R^A 是 H、F、Cl、OH、 CF_3 、 OCF_3 、CN 或 SCH_3 。在一些实施方案中,连接在碳碳 3'' 或 4'' 上的 R^A 是 C_{1-6} 烷基、氨基、烷氧基或具有 1、2 或 3 个环成员(每一个独立选自氮(包括 NH 和 NR^X)、氧或硫(包括 S、SO 和 SO_2)) 的 3-8 元杂环烷基;其中所述烷基、氨基、烷氧基或杂环烷基每一个被 1、2 或 3 个独立选自氧代、卤代、羟基或任选取代的、选自 C_{1-6} 脂族基团、脂环族基团、杂脂环族、芳基、杂芳基、羰基、氨基和羧基的基

团任选取代。在一个实施方案中,连接在碳碳 3'' 或 4'' 上的 R^A 是 H、F、Cl、OH、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 SCH_3 、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、2-甲基丙基、氰基甲基、氨基甲基、羟基甲基、1-羟基乙基、甲氧基甲基、甲基氨基甲基、(2'-甲基丙基氨基)-甲基、1-甲基-1-氰基乙基、正丙基氨基甲基、二甲基氨基甲基、2-(甲基磺酰基)-乙基、 CH_2COOH 、 $CH(OH)COOH$ 、二乙基氨基、哌啶-1-基、3-甲基氧杂环丁-3-基、2,5-二氧化代吡咯烷-1-基、吗啉-4-基、2-氧代吡咯烷-1-基、四唑-5-基、甲氧基、乙氧基、 OCH_2COOH 、氨基、二甲基氨基、 $NHCH_2COOH$ 或乙酰基。

[0232] 在一个实施方案中,连接在碳碳 3'' 或 4'' 上的 R^A 是 $Z^A R_5$, 其中 Z^A 选自 CONH、 $CON(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $NHCO$ 、 SO_2NH 、 $SO_2N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $NHSO_2$ 、 CH_2NHSO_2 、 $CH_2N(CH_3)SO_2$ 、 CH_2NHCO 、 $CH_2N(CH_3)CO$ 、 COO 、 SO_2 、 SO 或 CO 。在一个实施方案中,连接在碳碳 3'' 或 4'' 上的 R^A 是 $Z^A R_5$, 其中 Z^A 选自 CONH、 SO_2NH 、 $SO_2N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 CH_2NHSO_2 、 $CH_2N(CH_3)SO_2$ 、 CH_2NHCO 、 COO 、 SO_2 或 CO 。

[0233] 在一个实施方案中, Z^A 是 COO 和 R_5 是 H。在一个实施方案中, Z^A 是 COO 和 R_5 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 脂族基团。在一个实施方案中, Z^A 是 COO 和 R_5 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, Z^A 是 COO 和 R_5 是 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, Z^A 是 COO 和 R_5 是甲基。

[0234] 在一个实施方案中, Z^A 是 CONH 和 R_5 是 H。在一个实施方案中, Z^A 是 CONH 和 R_5 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 脂族基团。在一个实施方案中, Z^A 是 CONH 和 R_5 是被一个或更多个独立选自 -OH、卤代、CN、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-10} 脂环族基团、任选取代的 3-8 元杂脂环族基团、任选取代的 C_{6-10} 芳基、任选取代的 5-8 元杂芳基、任选取代的烷氧基、任选取代的氨基和任选取代的氨基羰基的基团任选取代的 C_{1-6} 直链或支链烷基。在一个实施方案中, Z^A 是 CONH 和 R_5 是 2-(二甲基氨基)乙基、环丙基甲基、环己基甲基、2-(环己烯-1-基)乙基、3-(吗啉-4-基)丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、2-(1H-咪唑-4-基)乙基、四氢呋喃-2-基-甲基、2-(吡啶-2-基)乙基、(1-乙基-吡咯烷-2-基)甲基、1-羟基甲基丙基、1-羟基甲基丁基、1-羟基甲基戊基、1-羟基甲基-2-羟基乙基、1-羟基甲基-2-甲基丙基、1-羟基甲基-3-甲基-丁基、2,2-二甲基-1-羟基甲基-丙基、1,1-二(羟基甲基)乙基、1,1-二(羟基甲基)丙基、3-乙氧基丙基、2-乙酰氨基乙基、2-(2'-羟基乙氧基)乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、2-羟基-1-甲基乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-氰基乙基或氨基甲酰基甲基。在一个实施方案中, Z^A 是 CONH 和 R_5 是直链或支链 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, Z^A 是 CONH 和 R_5 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、3-甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-甲基丙基或叔丁基。

[0235] 在一个实施方案中, Z^A 是 CONH 和 R_5 是任选取代的 C_{3-10} 脂环族基团。在一个实施方案中, Z^A 是 CONH 和 R_5 是任选取代的 C_{3-10} 环烷基。在一个实施方案中, Z^A 是 CONH 和 R_5 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0236] 在一些实施方案中, Z^A 是 CONH 和 R_5 是任选取代的 3-8 元杂脂环族基团。在多个实施例中, Z^A 是 CONH 和 R_5 是具有 1、2 或 3 个独立选自氮(包括 NH 和 NR^X)、氧或硫(包括 S、 SO 和 SO_2) 的环成员的、任选取代的 3-8 元杂环烷基。在多个实施例中, Z^A 是 CONH 和 R_5 是被 1、2 或 3 个独立选自氧代、卤代、羟基或任选取代的、选自 C_{1-6} 脂族基团、脂环族基团、杂脂环族基团、芳基、杂芳基、羰基、氨基和羧基的基团任选取代的 3-8 元杂环烷基。在一个实施方案中, Z^A 是 CONH 和 R_5 是 3-氧代-异噁唑烷-4-基。

[0237] 在一些实施方案中, Z^A 是 $CON(C_{1-6} \text{ 脂族})$ 和 R_5 是任选取代的 C_{1-6} 脂族或任选取代

的 C_{3-8} 脂环族基团。在一些实施方案中, Z^A 是 CON (支链或直链 C_{1-6} 烷基) 和 R_5 是支链或直链 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 脂环族基团, 每一个被 1、2 或 3 个独立选自 CN 、 OH 的基团, 和选自氨基、支链或直链 C_{1-6} 脂族基团、 C_{3-8} 脂环族基团、3-8 元杂脂环族基团、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基的任选取代的基团任选取代。在一个实施方案中, Z^A 是 $CON(CH_3)$ 和 R_5 是甲基、乙基、正丙基、丁基、2-吡啶-2-基乙基、二甲基氨基甲基、2-二甲基氨基乙基、1,3-二氧戊环-2-基甲基、2-氰基乙基、氰基甲基或 2-羟基乙基。在一个实施方案中, Z^A 是 $CON(CH_2CH_3)$ 和 R_5 是乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环己基、2-二甲基氨基乙基或 2-羟基乙基。在一个实施方案中, Z^A 是 $CON(CH_2CH_2CH_3)$ 和 R_5 是环丙基甲基或 2-羟基乙基。在一个实施方案中, Z^A 是 CON (异丙基) 和 R_5 是异丙基。

[0238] 在一些实施方案中, Z^A 是 $CH_2NHC=O$ 和 R_5 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 脂族基团、任选取代的 C_{3-8} 脂环族基团、任选取代的烷氧基或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, Z^A 是 $CH_2NHC=O$ 和 R_5 是直链或支链 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或烷氧基, 其中每一个被 1、2 或 3 个独立选自卤代、氧代、羟基的基团, 或选自 C_{1-6} 脂族基团、 C_{3-8} 脂环族基团、3-8 元杂脂环族基团、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、烷氧基、氨基、羧基和羰基的任选取代的基团任选取代。在一个实施方案中, Z^A 是 $CH_2NHC=O$ 和 R_5 是甲基、乙基、1-乙基丙基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、2,2-二甲基丙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、环戊基、二甲基氨基甲基、甲氧基甲基、(2'-甲氧基乙氧基) 甲基、(2'-甲氧基) 乙氧基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基或叔丁氧基。在一个实施方案中, Z^A 是 $CH_2NHC=O$ 和 R_5 是任选取代的杂芳基。在一个实施方案中, Z^A 是 $CH_2NHC=O$ 和 R_5 是吡嗪基。

[0239] 在一些实施方案中, Z^A 是 $CH_2N(CH_3)CO$ 和 R_5 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 脂族基团、 C_{3-8} 脂环族基团或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, Z^A 是 $CH_2N(CH_3)CO$ 和 R_5 是直链或支链 C_{1-6} 烷基或 5 或 6 元杂芳基, 其中每一个被 1、2 或 3 个独立选自卤代、氧代、羟基的基团, 或选自 C_{1-6} 脂族基团、 C_{3-8} 脂环族基团、3-8 元杂脂环族基团、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、烷氧基、氨基、羧基和羰基的任选取代的基团任选取代。在一个实施方案中, Z^A 是 $CH_2N(CH_3)CO$ 和 R_5 是甲氧基甲基、(2'-甲氧基乙氧基) 甲基、二甲基氨基甲基或吡嗪基。在一些实施方案中, Z^A 是 $CH_2N(CH_3)CO$ 和 R_5 是支链或直链 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基。在一个实施方案中, Z^A 是 $CH_2N(CH_3)CO$ 和 R_5 是甲基、乙基、异丙基、正丙基、正丁基、叔丁基、1-乙基丙基、2-甲基丙基、2,2-二甲基丙基或环戊基。

[0240] 在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 H 。在一些实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是被卤代、氧代、羟基, 或选自 C_{1-6} 脂族基团、 C_{3-8} 脂环族基团、3-8 元杂脂环族基团、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、烷氧基、氨基、酰胺基、羧基或羰基的任选取代的基团任选取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是甲基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是乙基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是正丙基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是异丙基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是叔丁基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 3,3-二甲基丁基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 CH_2CH_2OH 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $CH(CH_3)CH_2OH$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $CH_2CH(CH_3)OH$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $CH(CH_2OH)_2$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $CH_2CH(OH)CH_2OH$ 。在一个实施方案中,

Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{OH}$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是四氢呋喃-2-基甲基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是呋喃基甲基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是(5-甲基呋喃基)-甲基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是2-吡咯烷基乙基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是2-(1-甲基吡咯烷基)-乙基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是2-(吗啉-4-基)-乙基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是3-(吗啉-4-基)-丙基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是2-(1H-咪唑-4-基)乙基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是3-(1H-咪唑-1-基)-丙基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是2-(吡啶-2-基)-乙基。

[0241] 在一些实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是任选取代的 C_{3-8} 脂环族基团。在多个实施例中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是任选取代的 C_{3-8} 环烷基。在多个实施例中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 C_{3-8} 环烷基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是环丁基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是环戊基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是环己基。

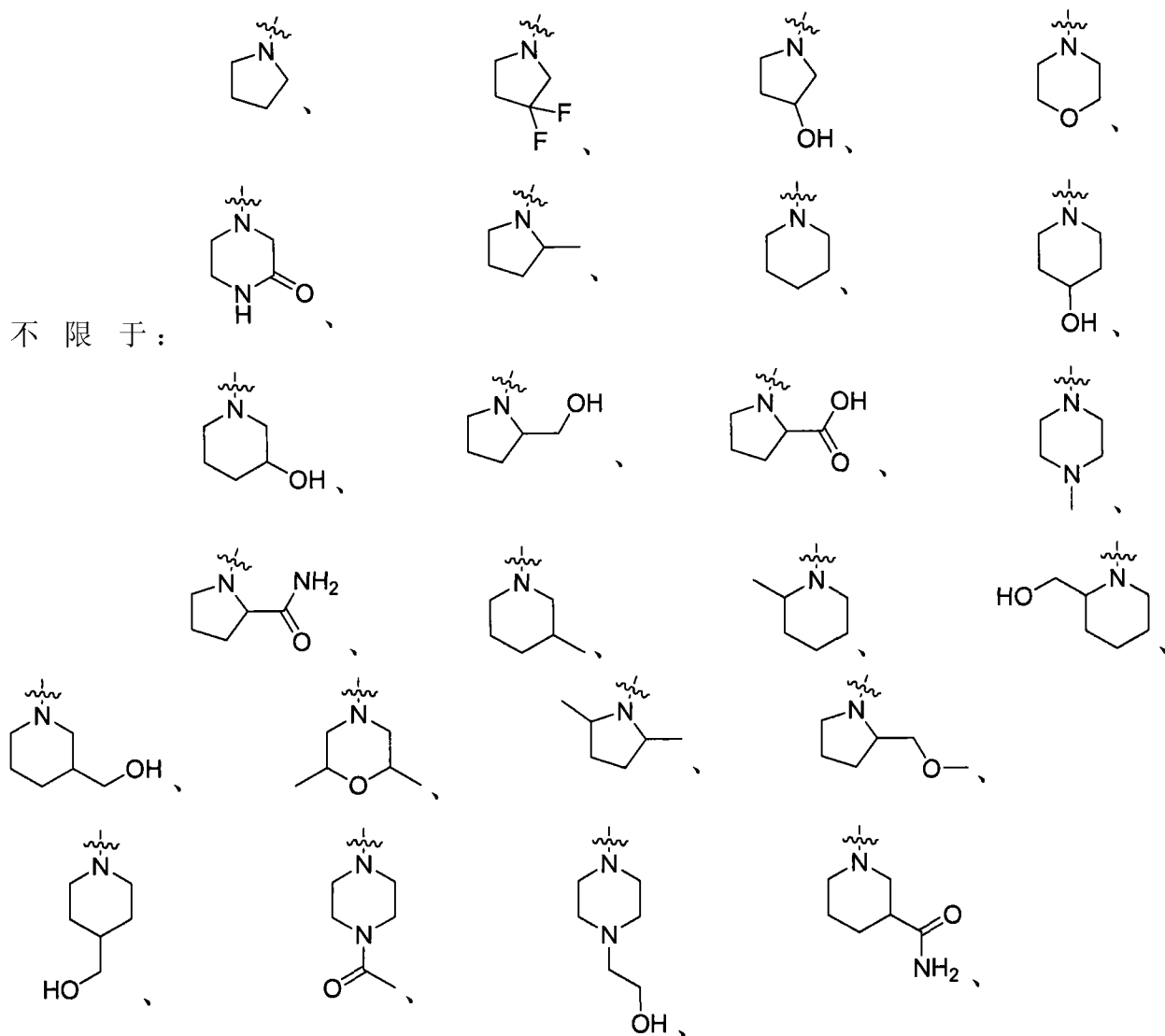
[0242] 在一些实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是任选取代的 3-8 元杂脂环族基团。在多个实施例中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是具有 1,2 或 3 个独立选自氮(包括 NH 和 NR^X)、氧或硫(包括 S 、 SO 和 SO_2) 的环成员的、任选取代的 3-8 元杂环烷基。在多个实施例中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是被 1,2 或 3 个独立选自氧代、卤代、羟基的基团,或选自 C_{1-6} 脂族、芳基、杂芳基、羰基、氨基和羧基的任选取代的基团任选取代的 3-8 元杂环烷基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2NH 和 R_5 是 3-氧代-异噁唑烷-4-基。

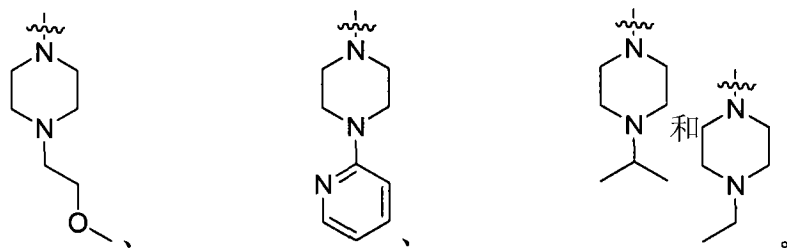
[0243] 在一些实施方案中, Z^A 是 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 和 R_5 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 脂族或任选取代的脂环族基团。在一些实施方案中, Z^A 是 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 和 R_5 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, Z^A 是 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 和 R_5 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基或任选取代的直链或支链 C_{2-6} 链烯基。在一个实施方案中, Z^A 是 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ 和 R_5 是甲基。在一个实施方案中, Z^A 是 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ 和 R_5 是正丙基。在一个实施方案中, Z^A 是 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ 和 R_5 是正丁基。在一个实施方案中, Z^A 是 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ 和 R_5 是环己基。在一个实施方案中, Z^A 是 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ 和 R_5 是烯丙基。在一个实施方案中, Z^A 是 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ 和 R_5 是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ 和 R_5 是 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 $\text{SO}_2\text{N}(\text{乙基})$ 和 R_5 是乙基。在一个实施方案中, Z^A 是 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 和 R_5 是 $\text{CH}_2\text{CH}_3\text{OH}$ 。在一个实施方案中, Z^A 是 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 和 R_5 是环丙基甲基。在一个实施方案中, Z^A 是 $\text{SO}_2\text{N}(\text{正丙基})$ 和 R_5 是正丙基。在一个实施方案中, Z^A 是 $\text{SO}_2\text{N}(\text{异丙基})$ 和 R_5 是异丙基。

[0244] 在一些实施方案中, Z^A 是 CH_2NHSO_2 和 R_5 是任选取代的 C_{1-6} 脂族。在一些实施方案

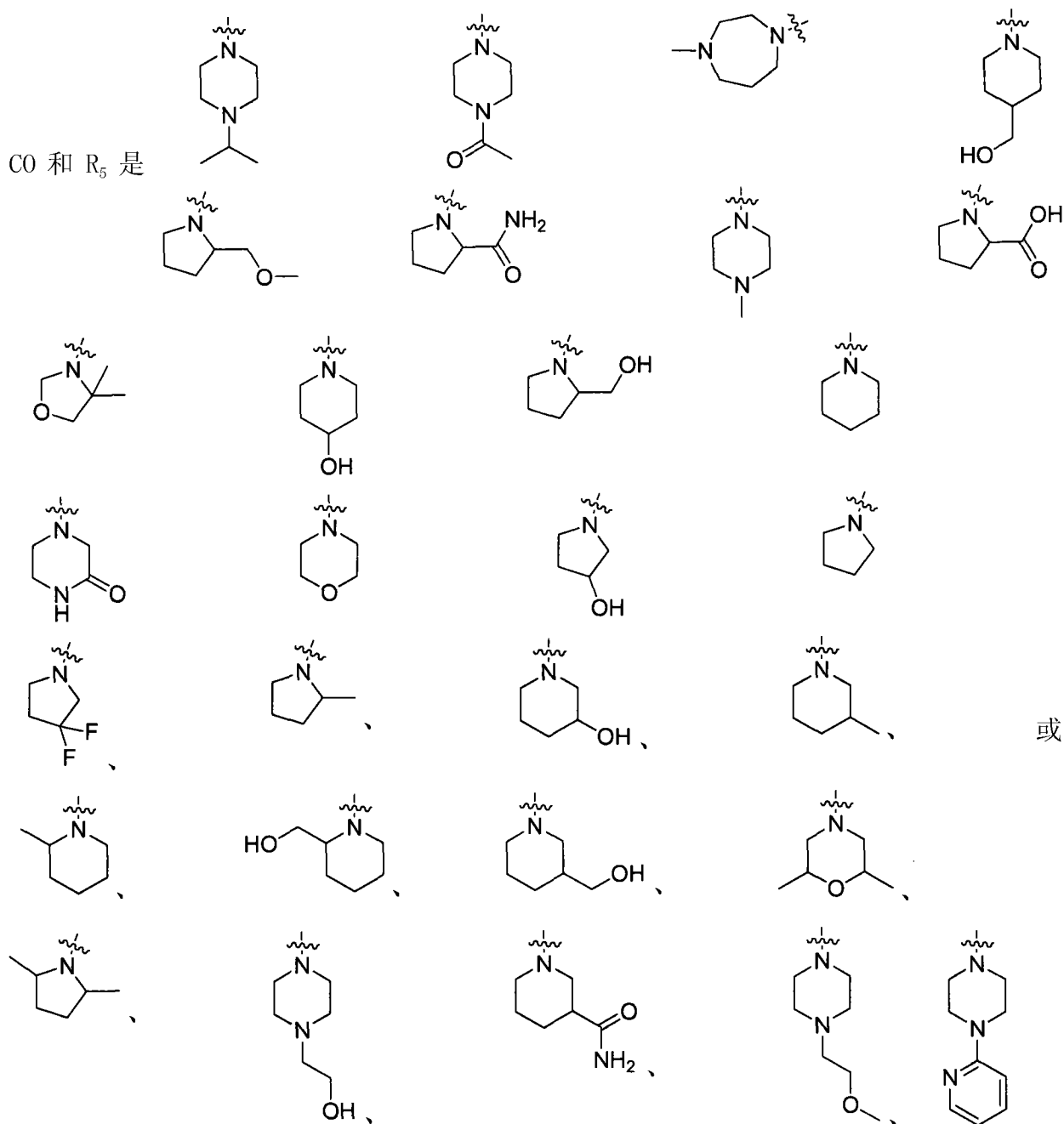
中, Z^A 是 CH_2NHSO_2 和 R_5 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, Z^A 是 CH_2NHSO_2 和 R_5 是甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基。在一些实施方案中, Z^A 是 $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{脂族})\text{SO}_2$ 和 R_5 是任选取代的 C_{1-6} 脂族。在一些实施方案中, Z^A 是 $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{脂族})\text{SO}_2$ 和 R_5 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, Z^A 是 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2$ 和 R_5 是甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基。

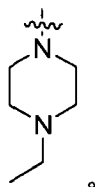
[0245] 在一个实施方案中, Z^A 是 SO 和 R_5 是甲基。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2 和 R_5 是 OH 。在一些实施方案中, Z^A 是 SO_2 和 R_5 是任选取代的直链或支链 C_{1-6} 脂族或具有 1,2 或 3 个独立选自氮 (包括 NH 和 NR^X)、氧或硫 (包括 S 、 SO 和 SO_2) 的环成员的、任选取代的 3-8 元杂环。在一些实施方案中, Z^A 是 SO_2 和 R_5 是直链或支链 C_{1-6} 烷基或 3-8 元杂脂环族基团; 其中每一个被 1,2 或 3 个氧代、卤代、羟基, 或选自 C_{1-6} 脂族、芳基、杂芳基、羰基、氨基和羧基的任选取代的基团任选取代。在一个实施方案中, Z^A 是 SO_2 和 R_5 是甲基、乙基或异丙基。在一些实施方案中, Z^A 是 SO_2 和 R_5 的实例包括, 但





[0246] 在一个实施方案中, Z^A 是 CO 和 R_5 是任选取代的氨基、任选取代的 C_{1-6} 直链或支链脂族或具有 1,2 或 3 个独立选自氮 (包括 NH 和 NR^X)、氧或硫 (包括 S、SO 和 SO_2) 的环成员的、任选取代的 3-8 元杂环。在一个实施方案中, Z^A 是 CO 和 R_5 是二-(2-甲氧基乙基)氨基或二-(2-羟基乙基)氨基。在一些实施方案中, Z^A 是 CO 和 R_5 是直链或支链 C_{1-6} 烷基或 3-8 元杂脂环族基团, 其中每一个被 1,2 或 3 个氧代、卤代、羟基, 或选自 C_{1-6} 脂族基团、芳基、杂芳基、羰基、氨基和羧基的任选取代的基团任选取代。在一个实施方案中, Z^A 是





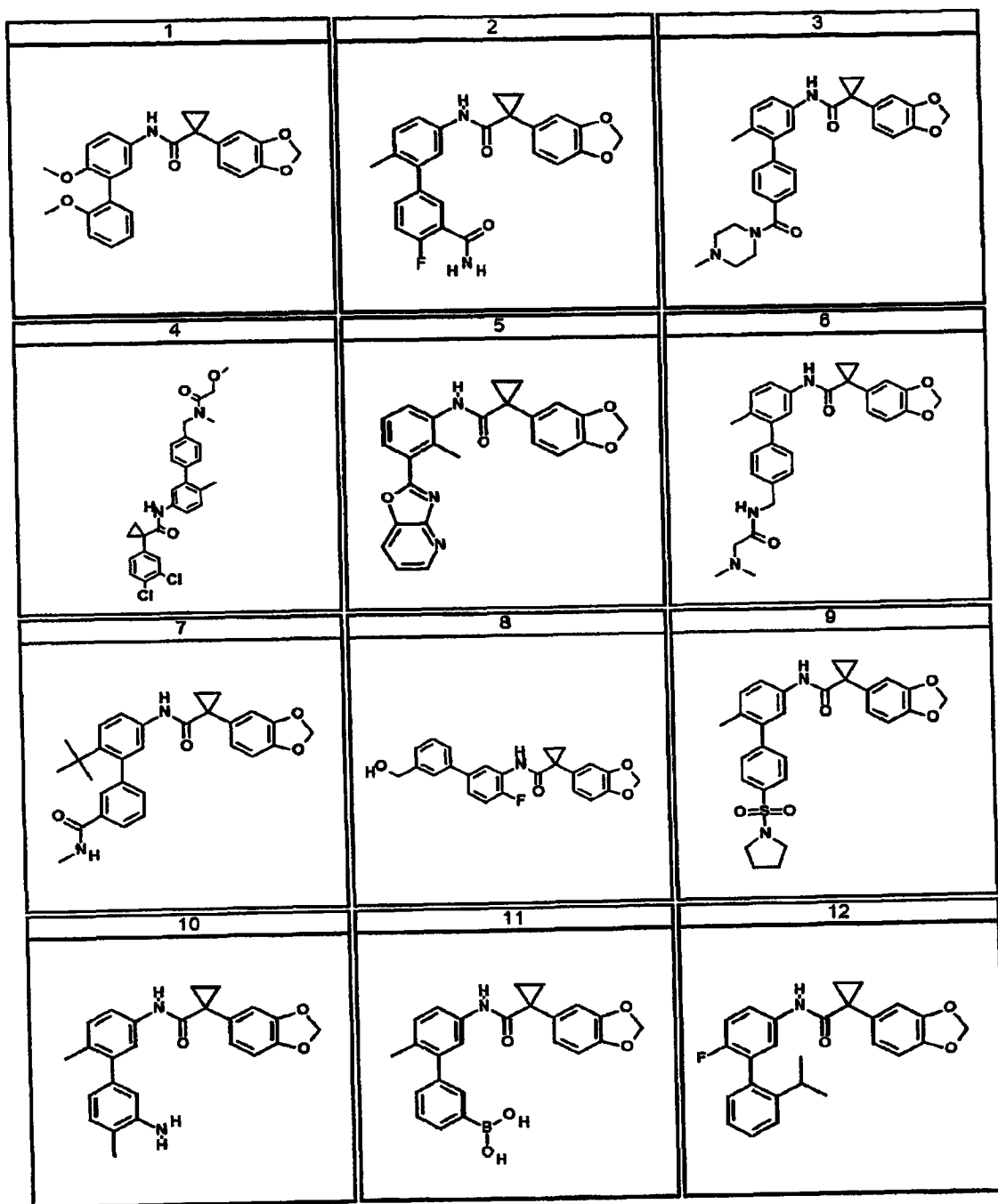
[0247] 在一些实施方案中, Z^A 是 NHCO 和 R_5 是任选取代的、选自 C_{1-6} 脂族基团、 C_{1-6} 烷氧基、氨基和杂脂环族基团的基团。在一个实施方案中, Z^A 是 NHCO 和 R_5 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基或具有 1,2 或 3 个独立选自氮 (包括 NH 和 NR^X)、氧或硫 (包括 S 、 SO 和 SO_2) 的环成员的、3-8 元杂环烷基; 其中所述烷基、烷氧基、氨基或杂环烷基的每一个被 1,2 或 3 个独立选自氧代、卤代、羟基的基团, 或选自 C_{1-6} 脂族基团、3-8 元杂脂环族、烷氧基、羰基、氨基和羧基的任选取代的基团任取代。在一个实施方案中, Z^A 是 NHCO 和 R_5 是甲基、甲氧基甲基、羟基甲基、(吗啉-4-基)-甲基、 CH_2COOH 、乙氧基、二甲基氨基或吗啉-4-基。

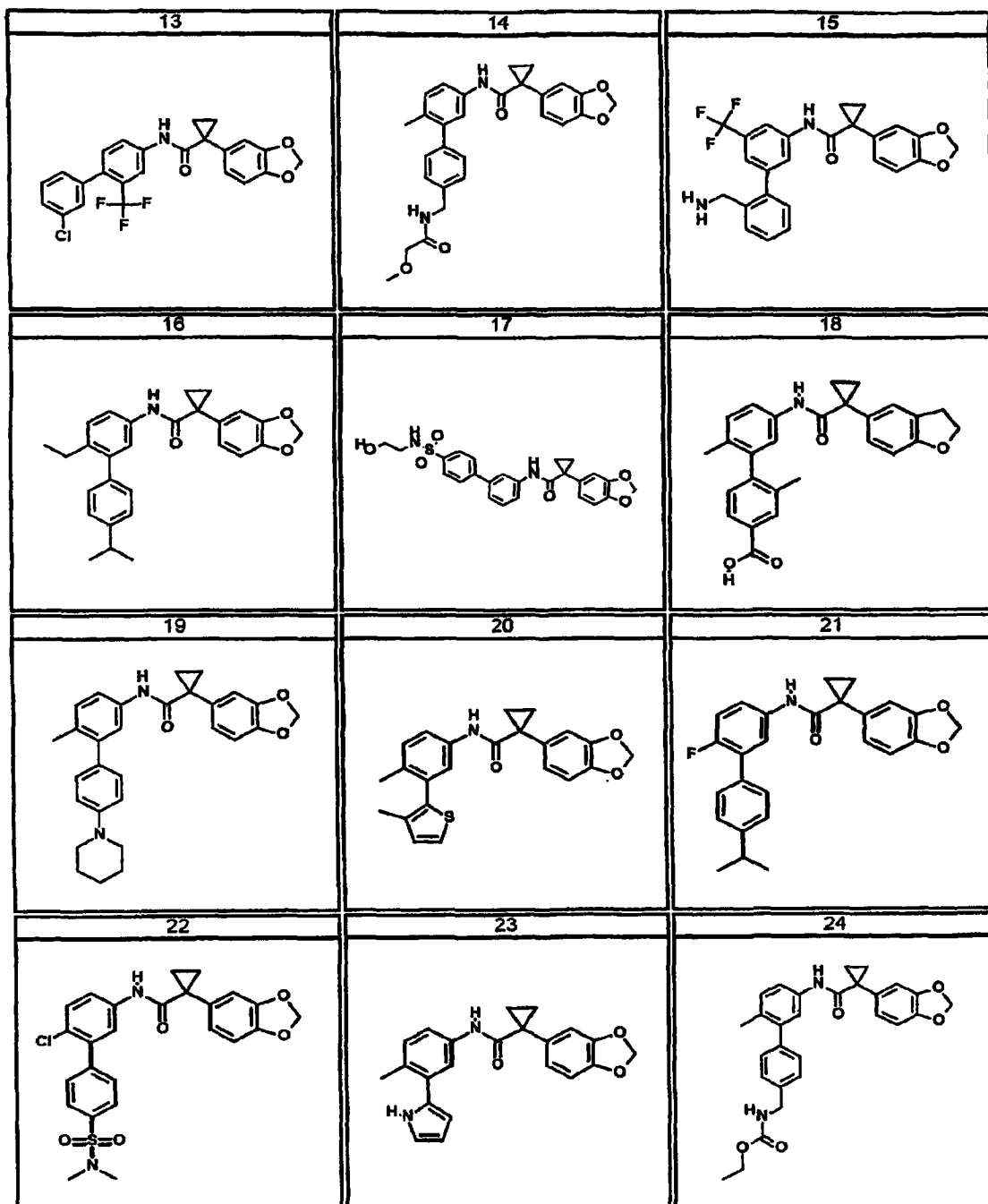
[0248] 在一些实施方案中, 一个不连接在碳碳 3'' 或 4'' 上的 R^A 选自 H 、 R^B 、卤代、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^B$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{R}^B$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^B$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(\text{O})\text{OR}^B$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^B\text{R}^B$; 其中 r 是 0,1 或 2; 以及每一 R^B 独立为氢、任选取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选取代的脂环族基团、任选取代的杂脂环族基团、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在其它的实施方案中, 一个不连接在碳碳 3'' 或 4'' 上的 R^A 选自 H 、 C_{1-6} 脂族基团、 C_{3-8} 脂环族基团、3-8 元杂脂环族基团、 C_{6-10} 芳基、5-8 元杂芳基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{N}(C_{1-6}\text{脂族})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(C_{1-6}\text{脂族})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-(杂芳基)}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{SO}_2(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{N}(C_{1-6}\text{脂族})\text{SO}_2(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(C_{1-6}\text{脂族})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{N}(C_{1-6}\text{脂族})\text{C}(\text{O})\text{O}(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(C_{1-6}\text{脂族})_2$ 。在多个实施例中, R^{A2} 选自 H 、 C_{1-6} 脂族基团、5-8 元杂芳基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-(5-8 元杂芳基)}$ 、 $-\text{SO}_2(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(C_{1-6}\text{脂族})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(C_{1-6}\text{脂族})$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(C_{1-6}\text{脂族})_2$ 。例如, 一个不连接在碳碳 3'' 或 4'' 上的 R^A 选自 H 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、四唑-5-基、 F 、 Cl 、 CN 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、1,3-二氧化-异二氢吡啶-2-基甲基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、乙氧基、异丙氧基、正-丙氧基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一个实施方案中, 一个不连接在碳碳 3'' 或 4'' 上的 R^A 是氢。在另一个实施方案中, 一个不连接在碳碳 3'' 或 4'' 上的 R^A 是甲基、乙基、 F 、 Cl 或 $-\text{OCH}_3$ 。

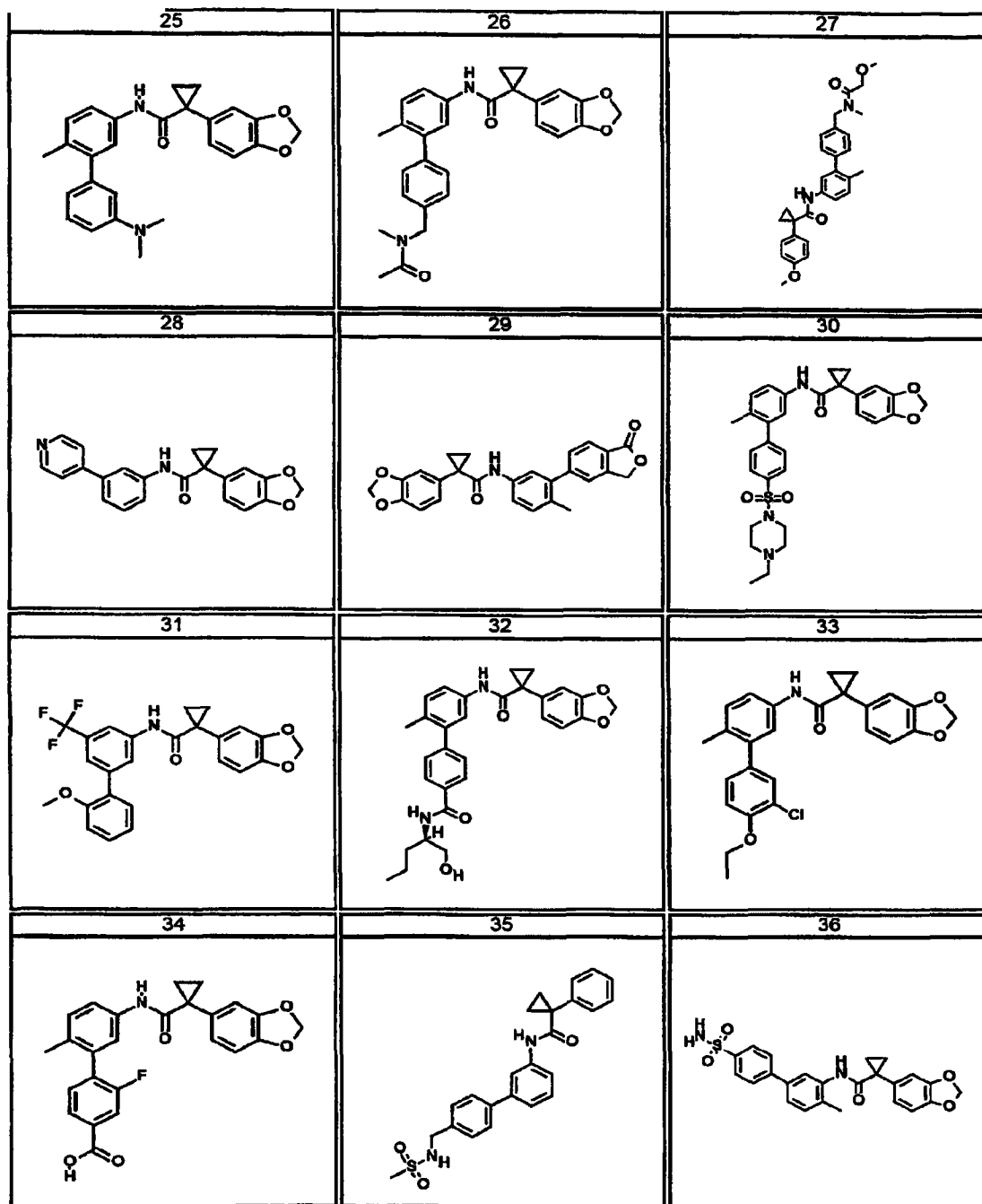
[0249] 在一些实施方案中, 一个不连接在碳碳 3'' 或 4'' 上的 R^A 是 H 、羟基、卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 NH_2 。在多个实施例中, R^{A2} 是 H 、卤代、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。一个不连接在碳碳 3'' 或 4'' 上的 R^A 的实例包括 H 、 F 、 Cl 、甲基、乙基和甲氧基。

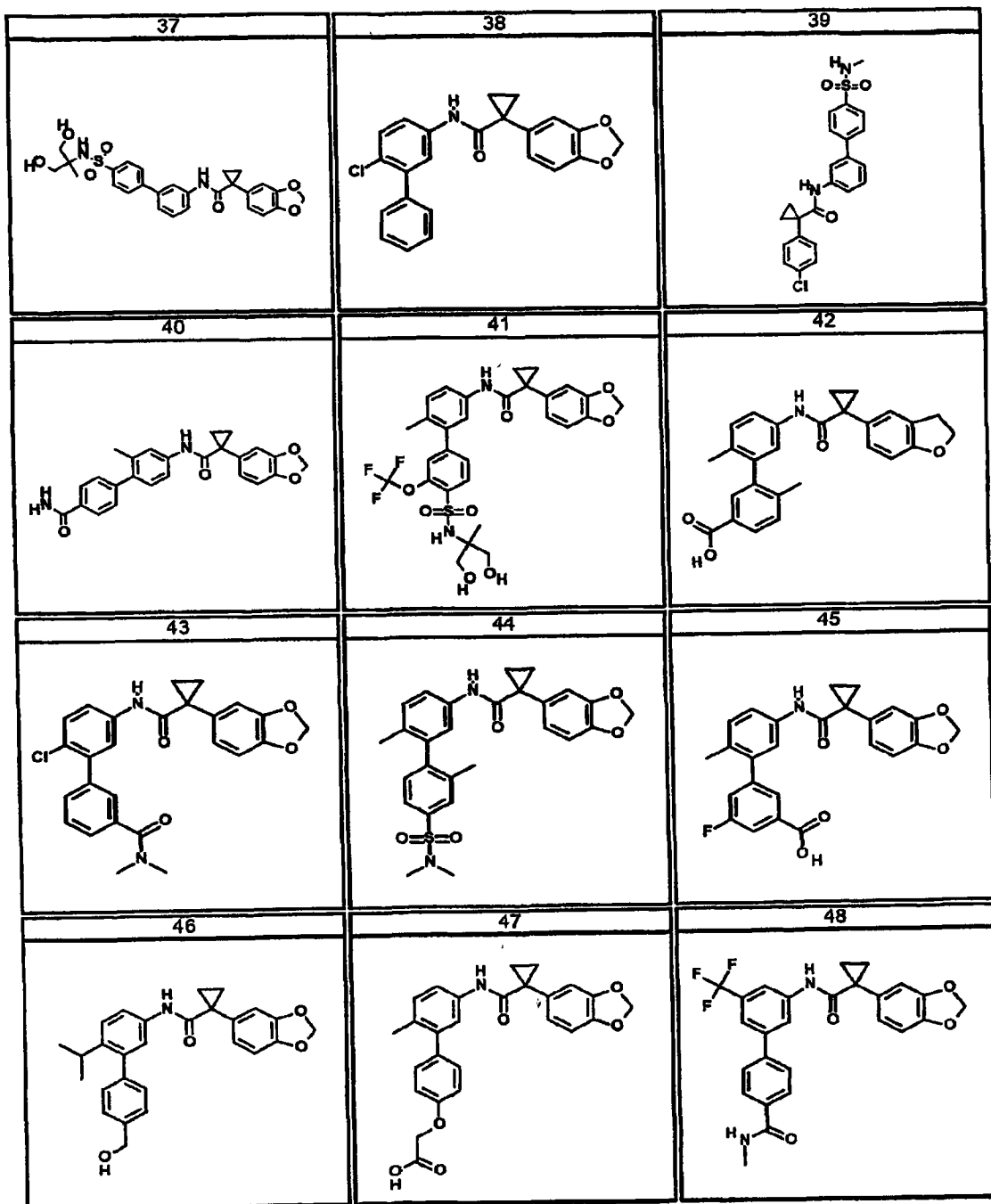
5. 典型的化合物

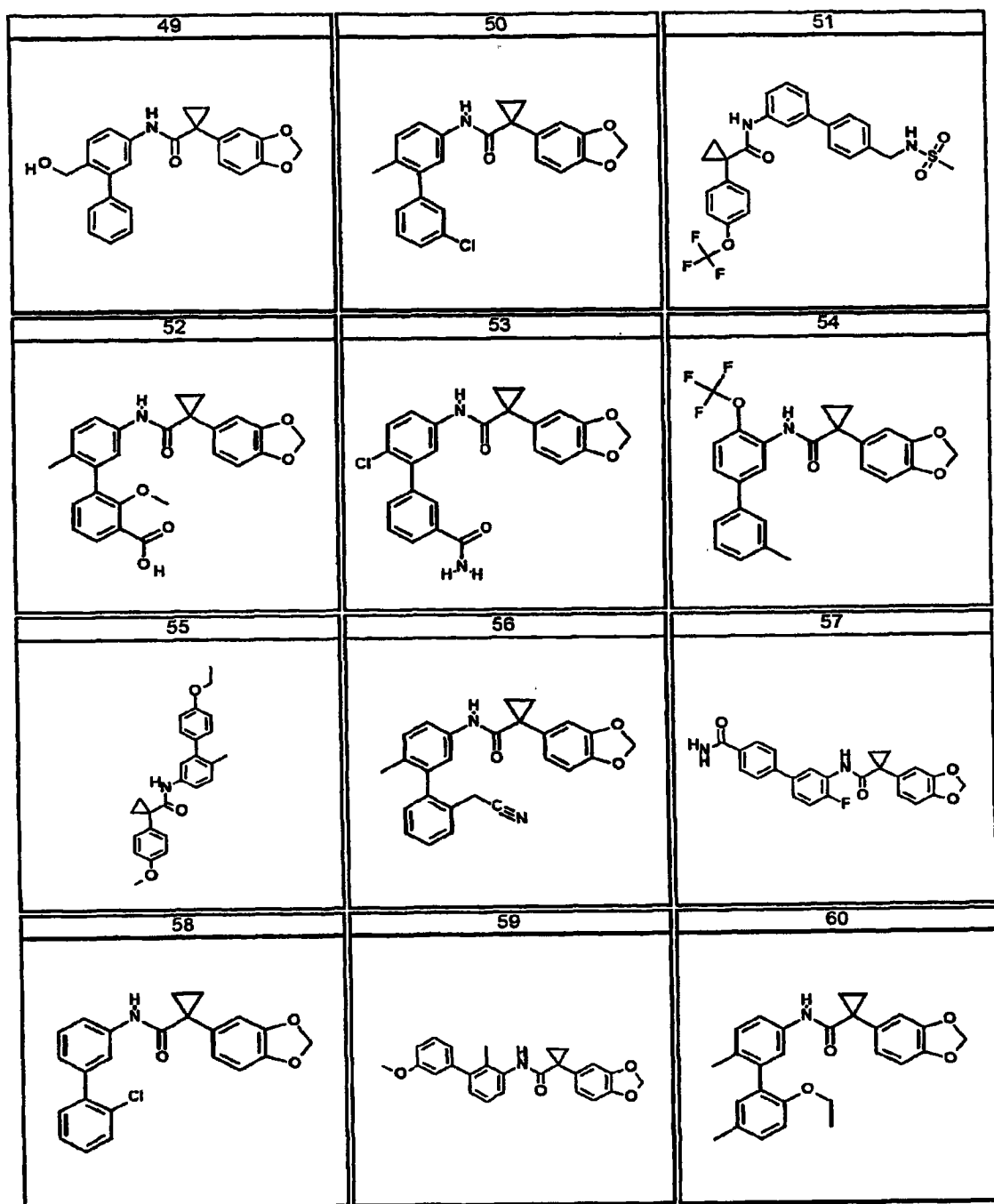
[0250] 本发明典型的化合物包括, 但不限于在下表 1 图解说的那些化合物。表 1: 本发明化合物的实例

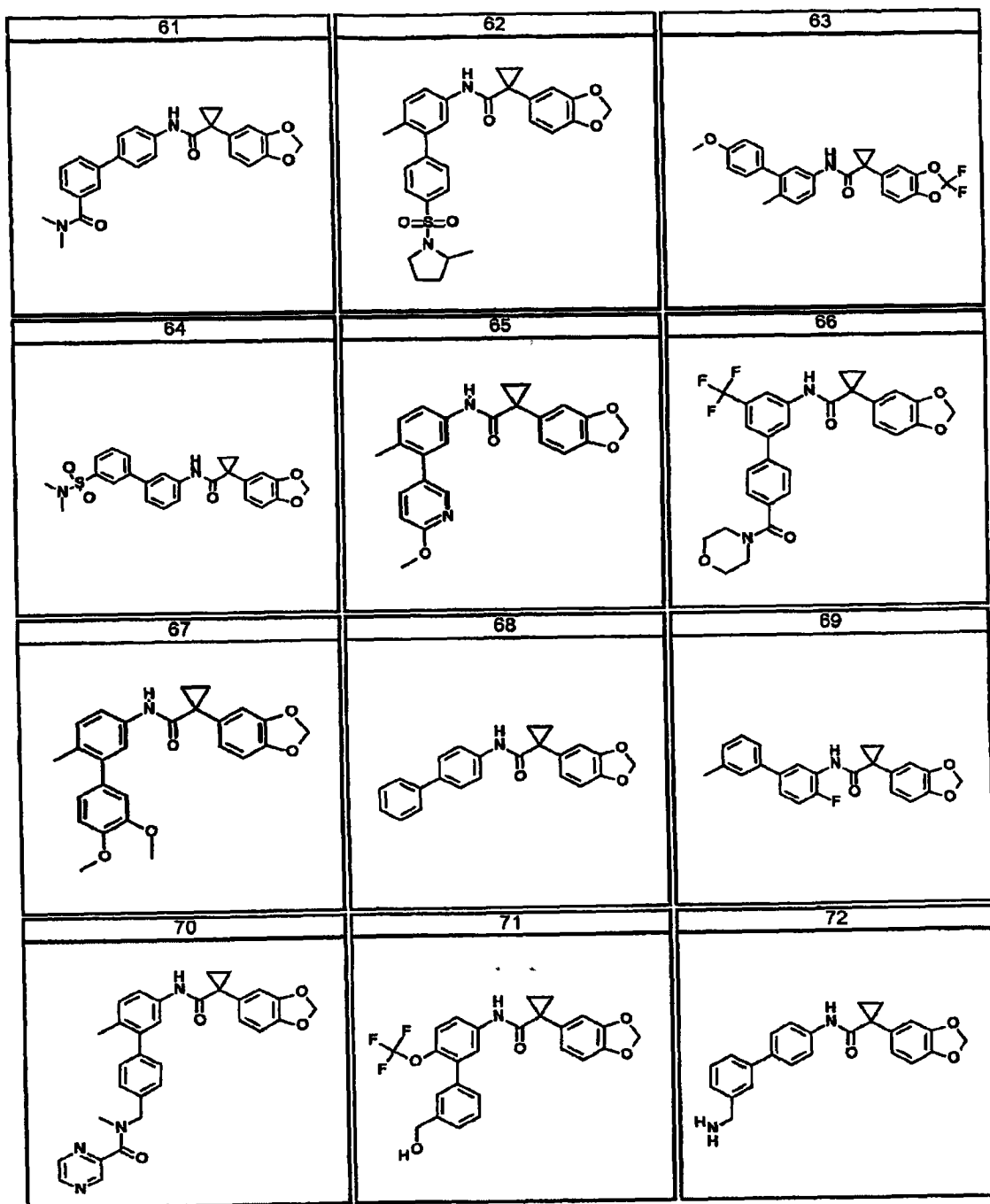


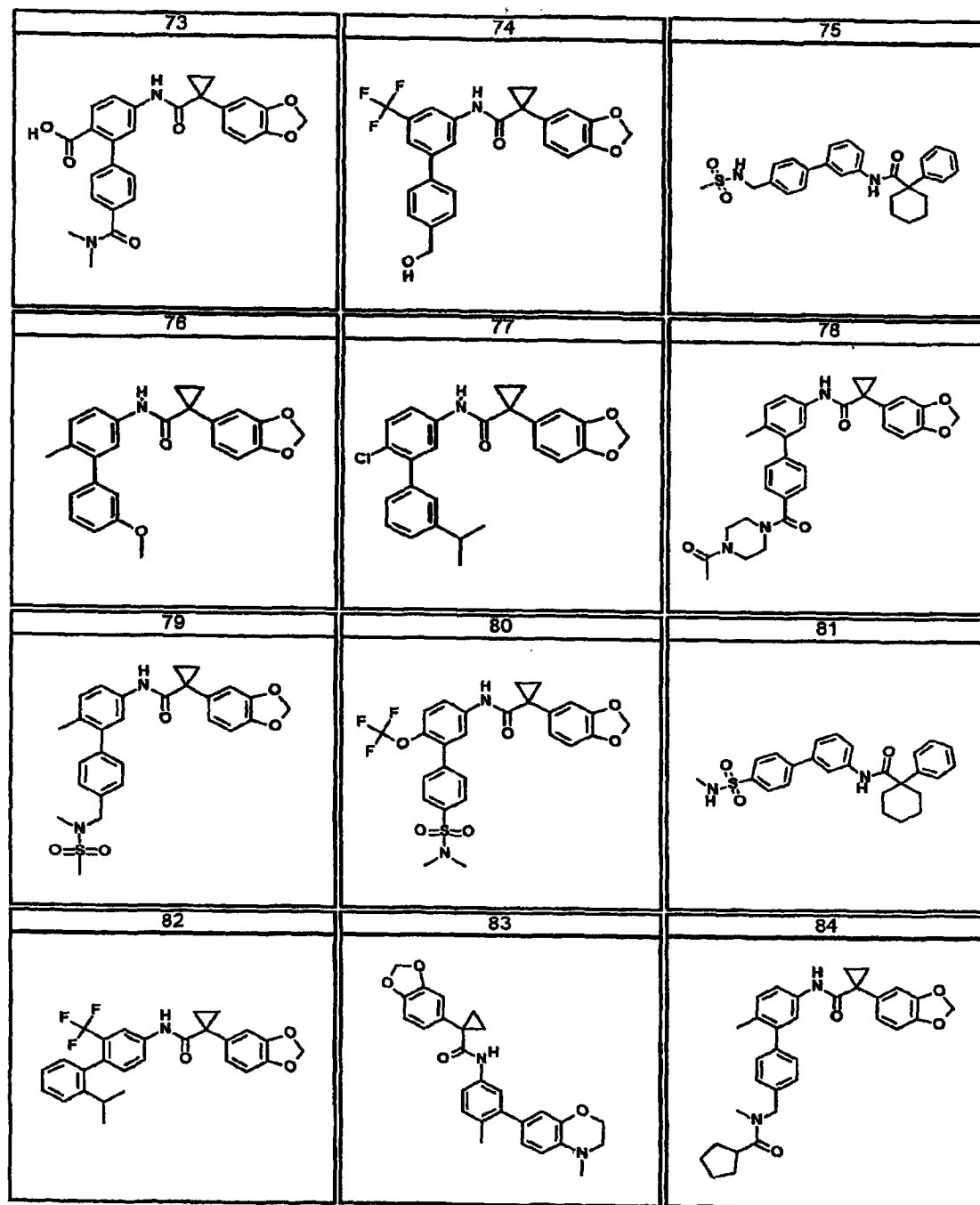


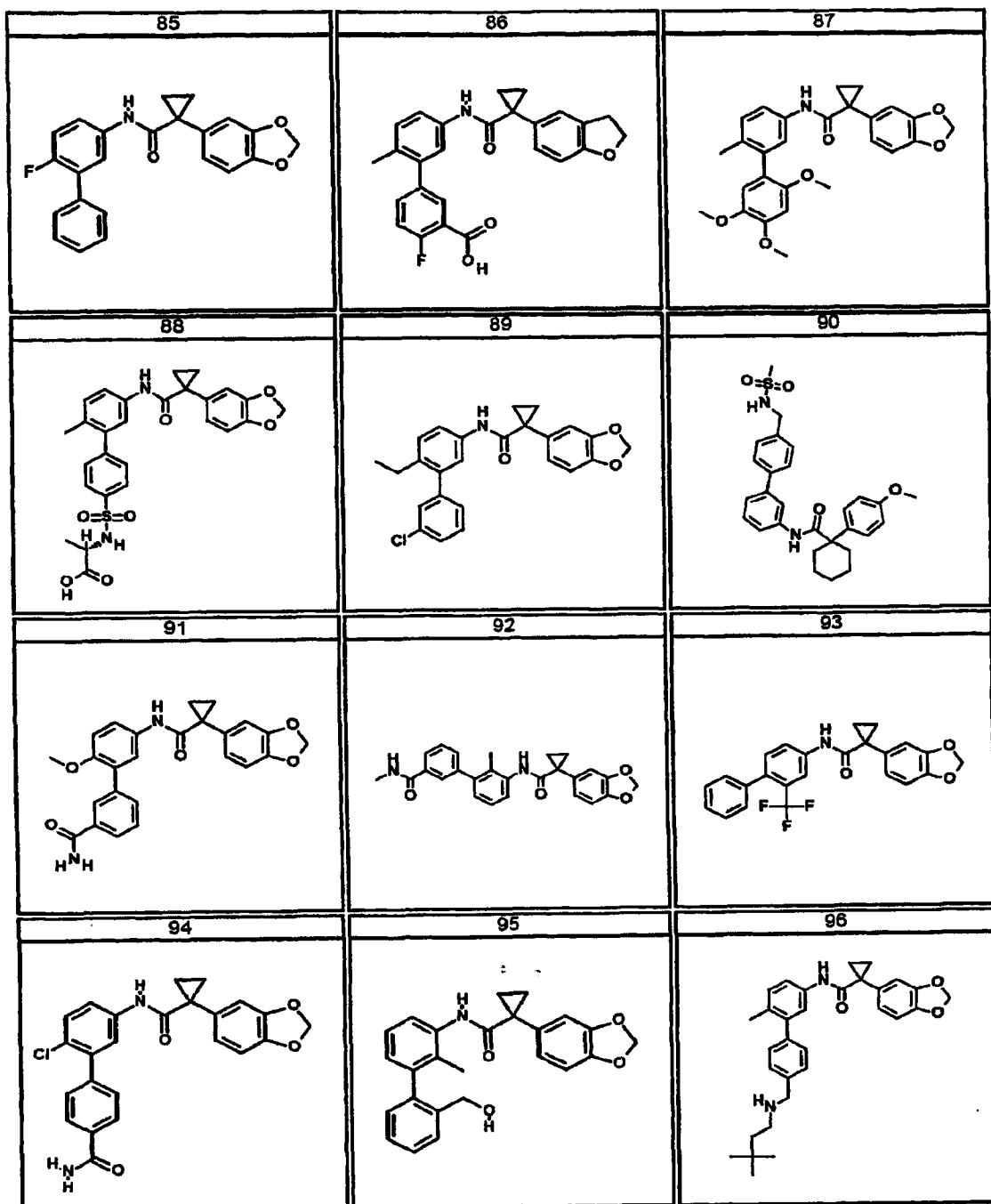


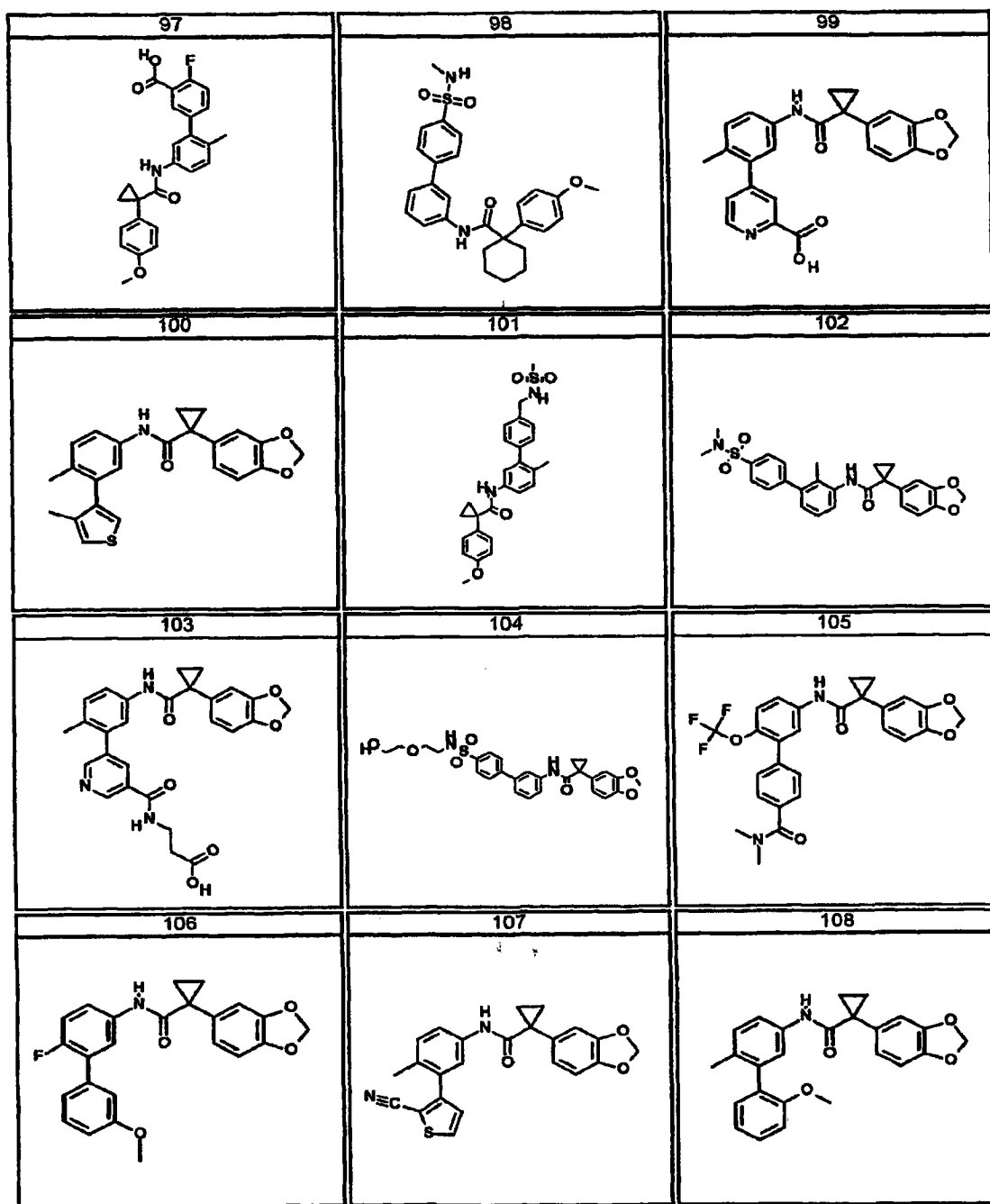


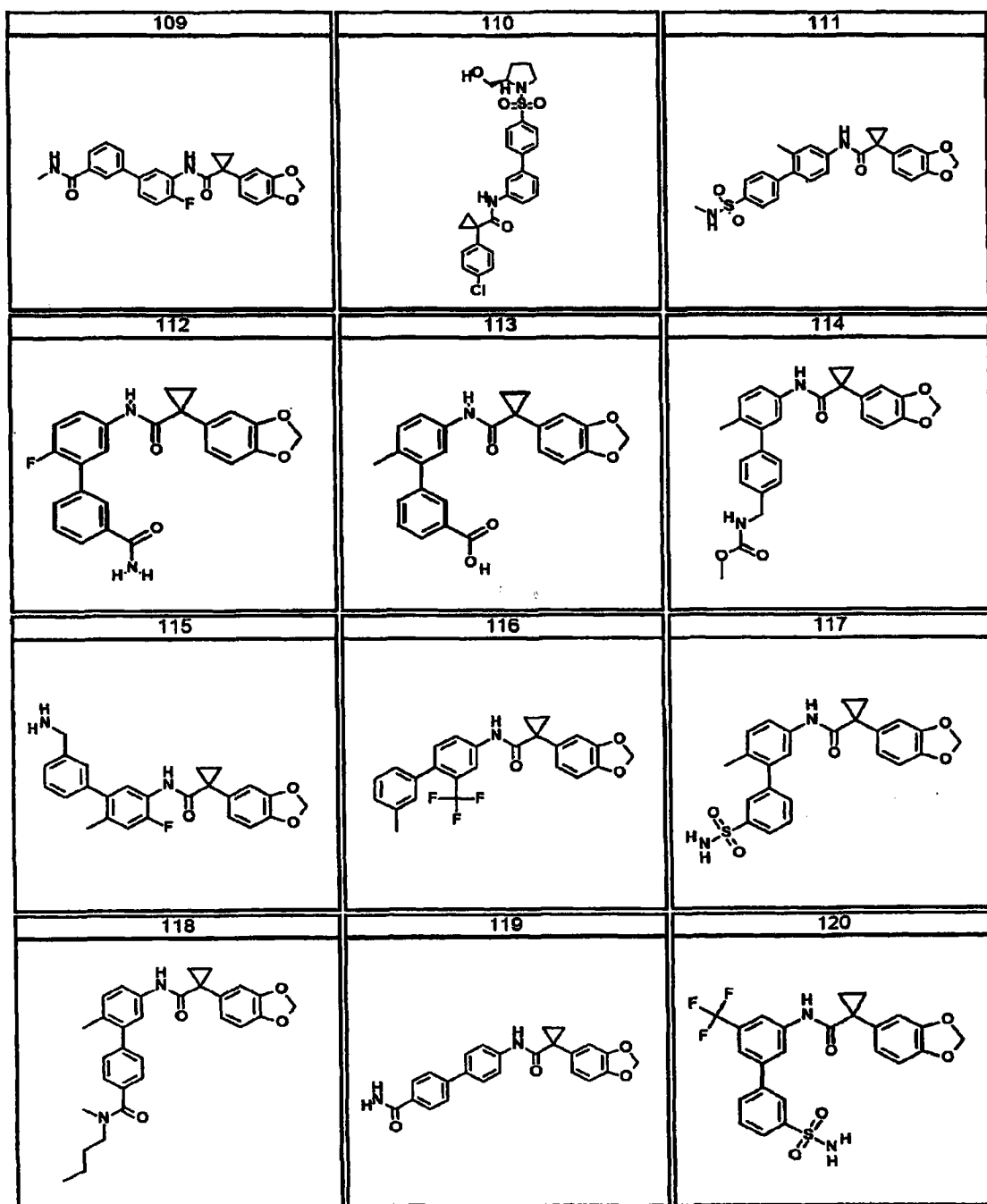


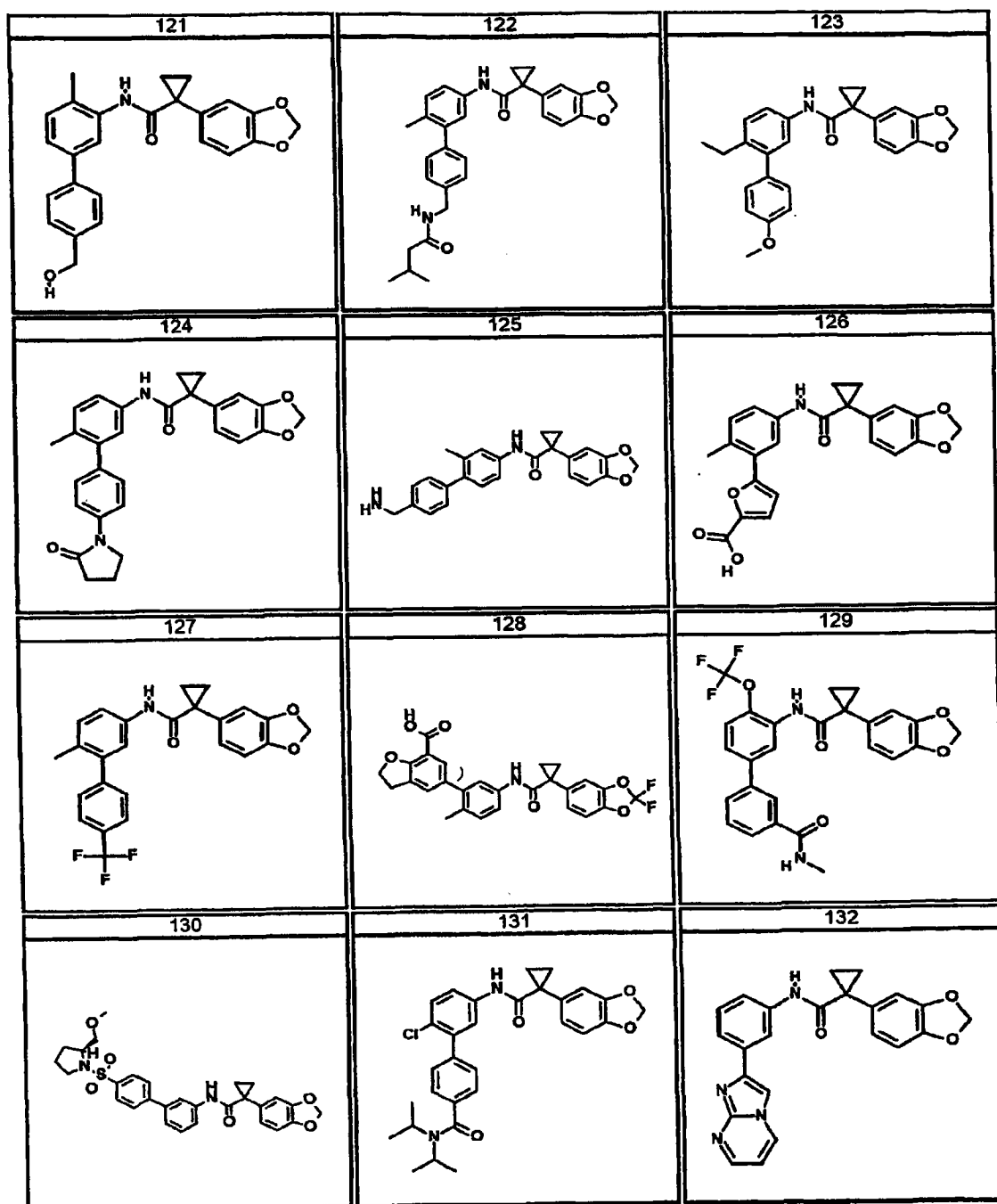


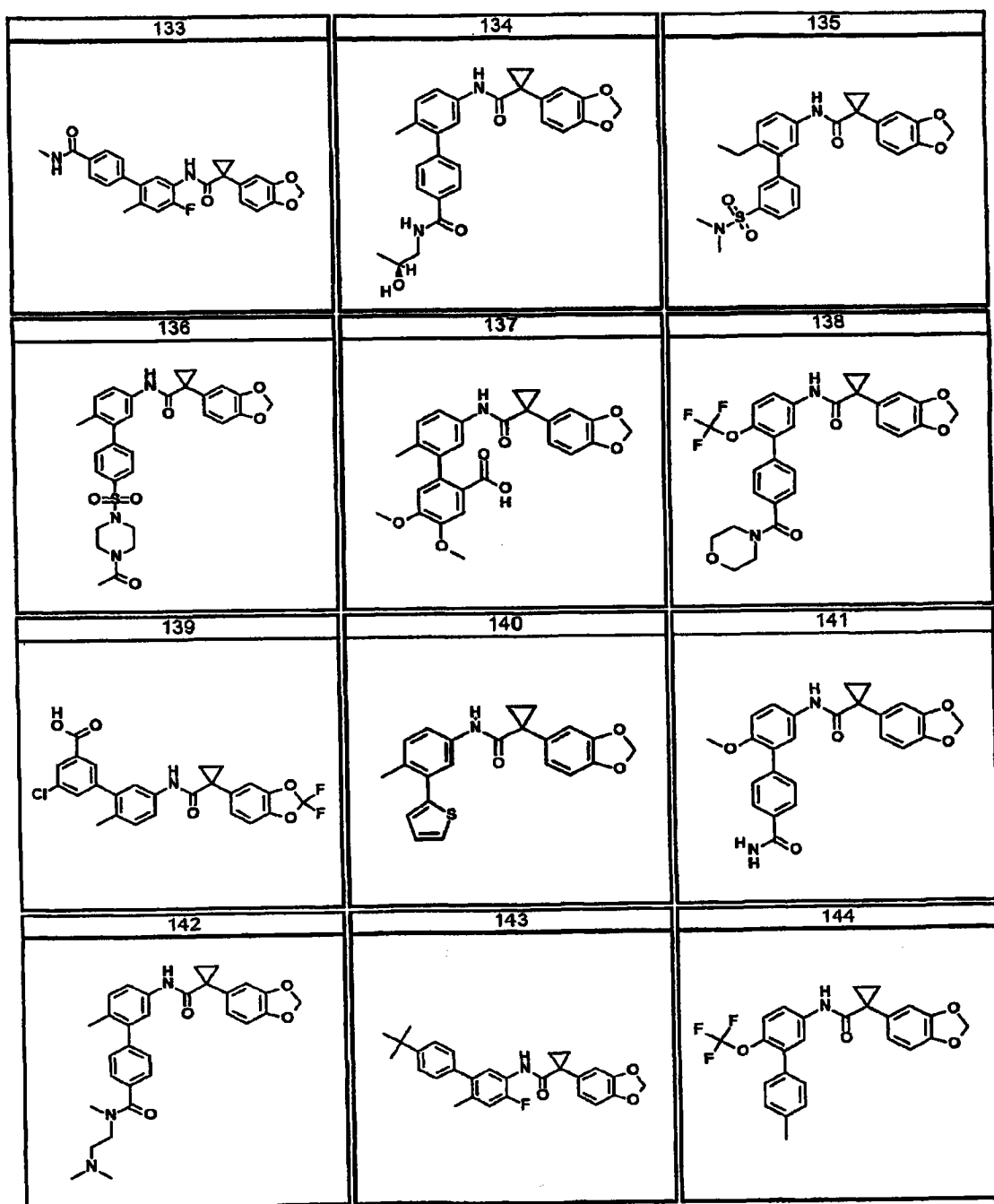


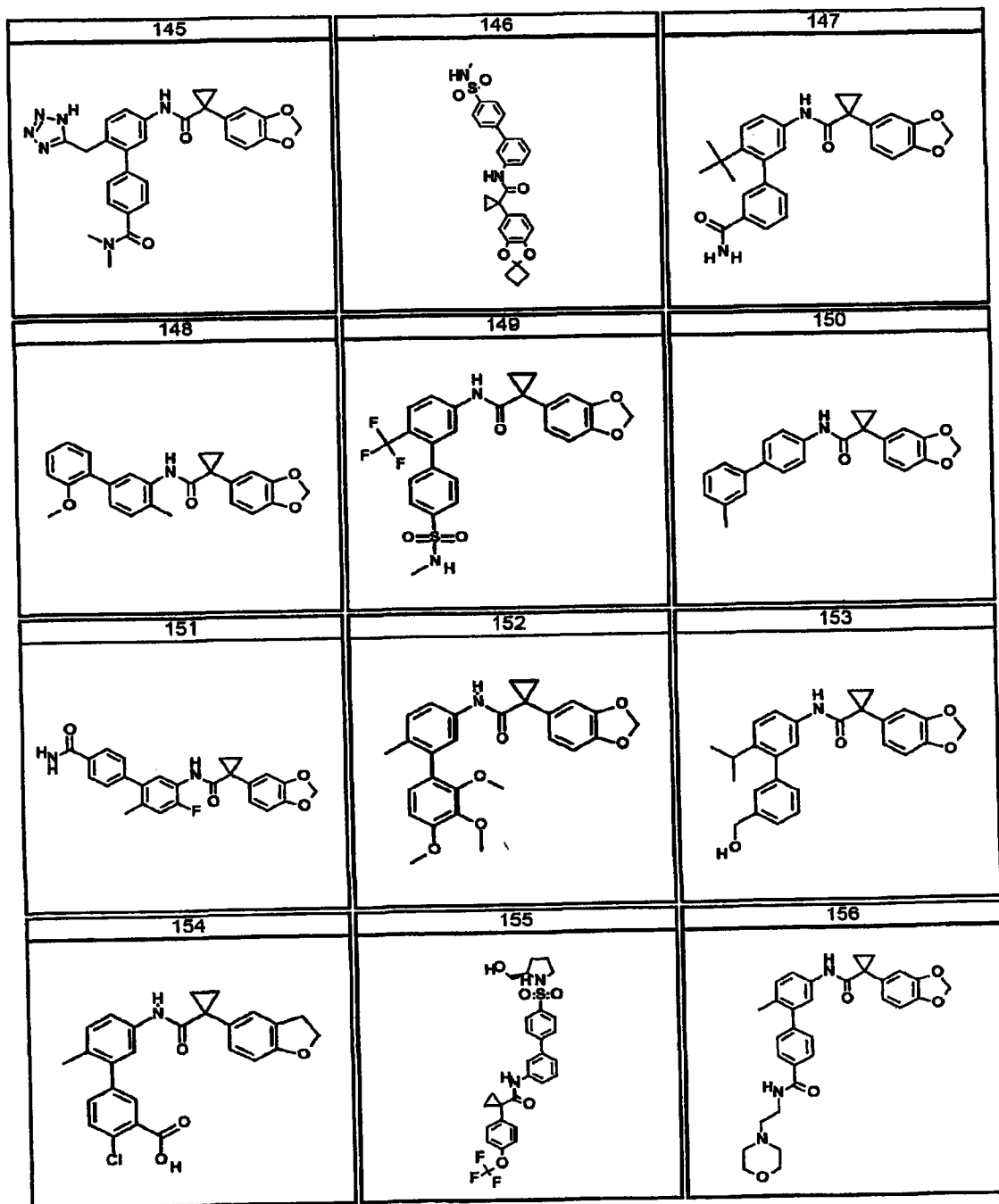


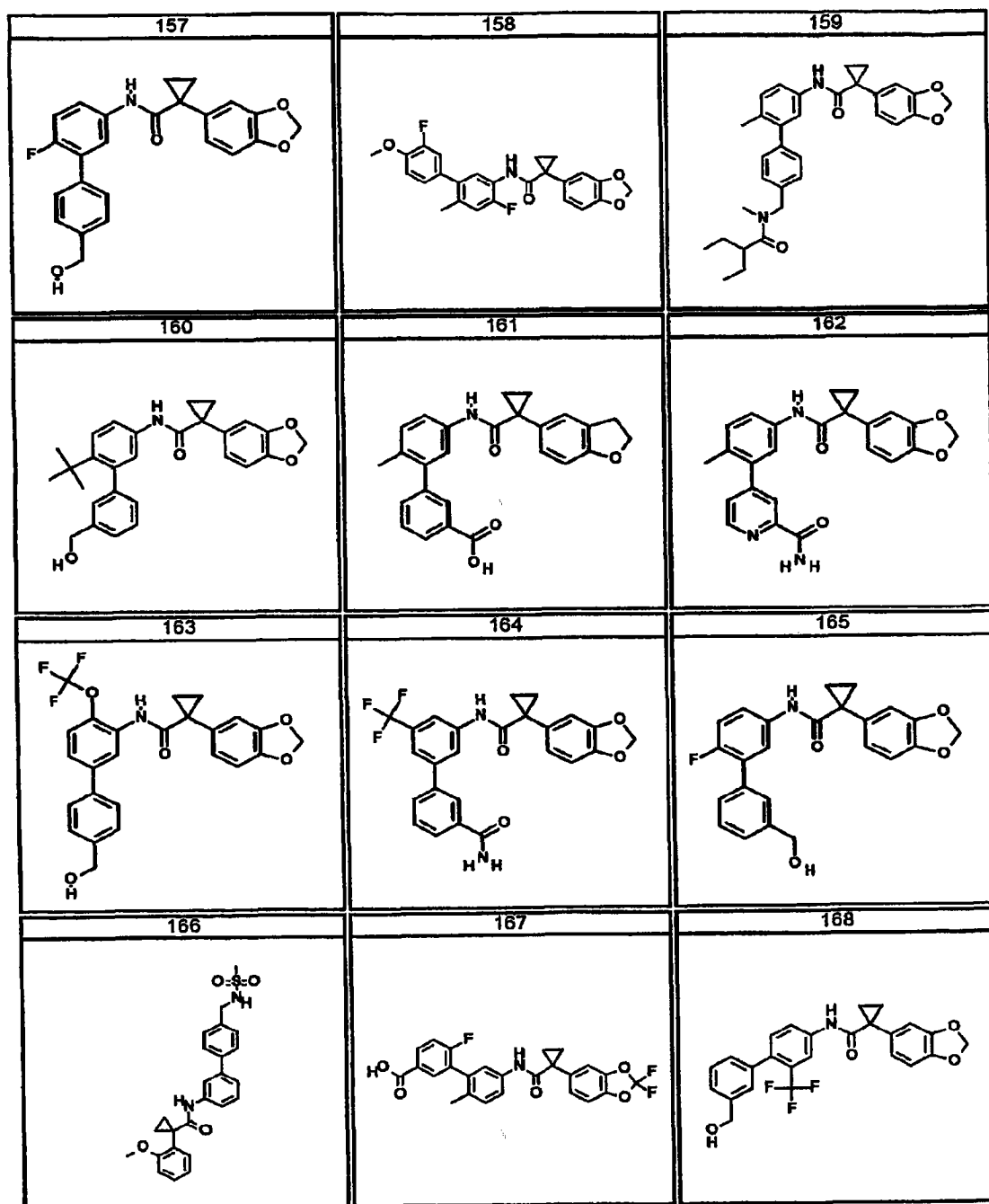


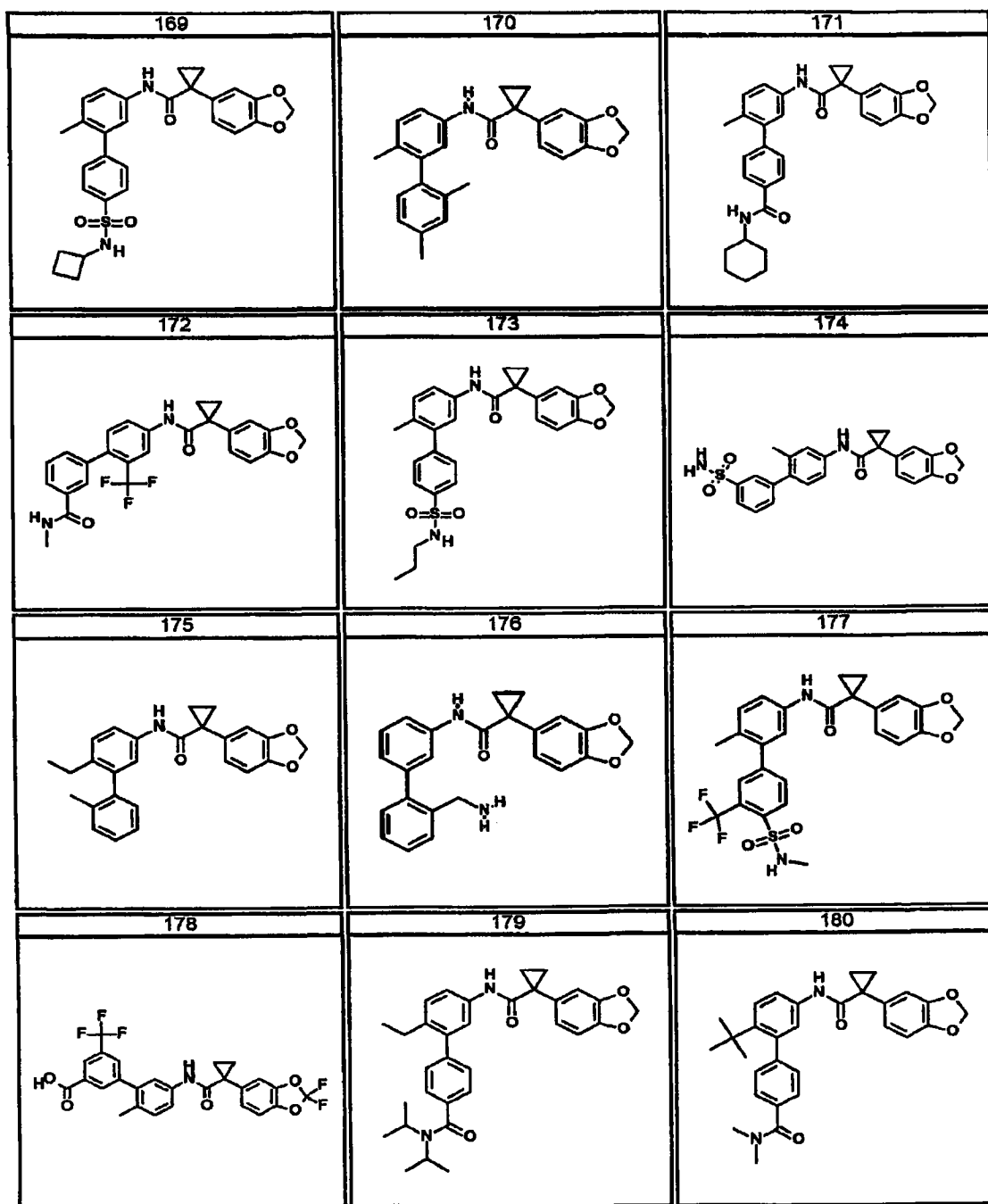


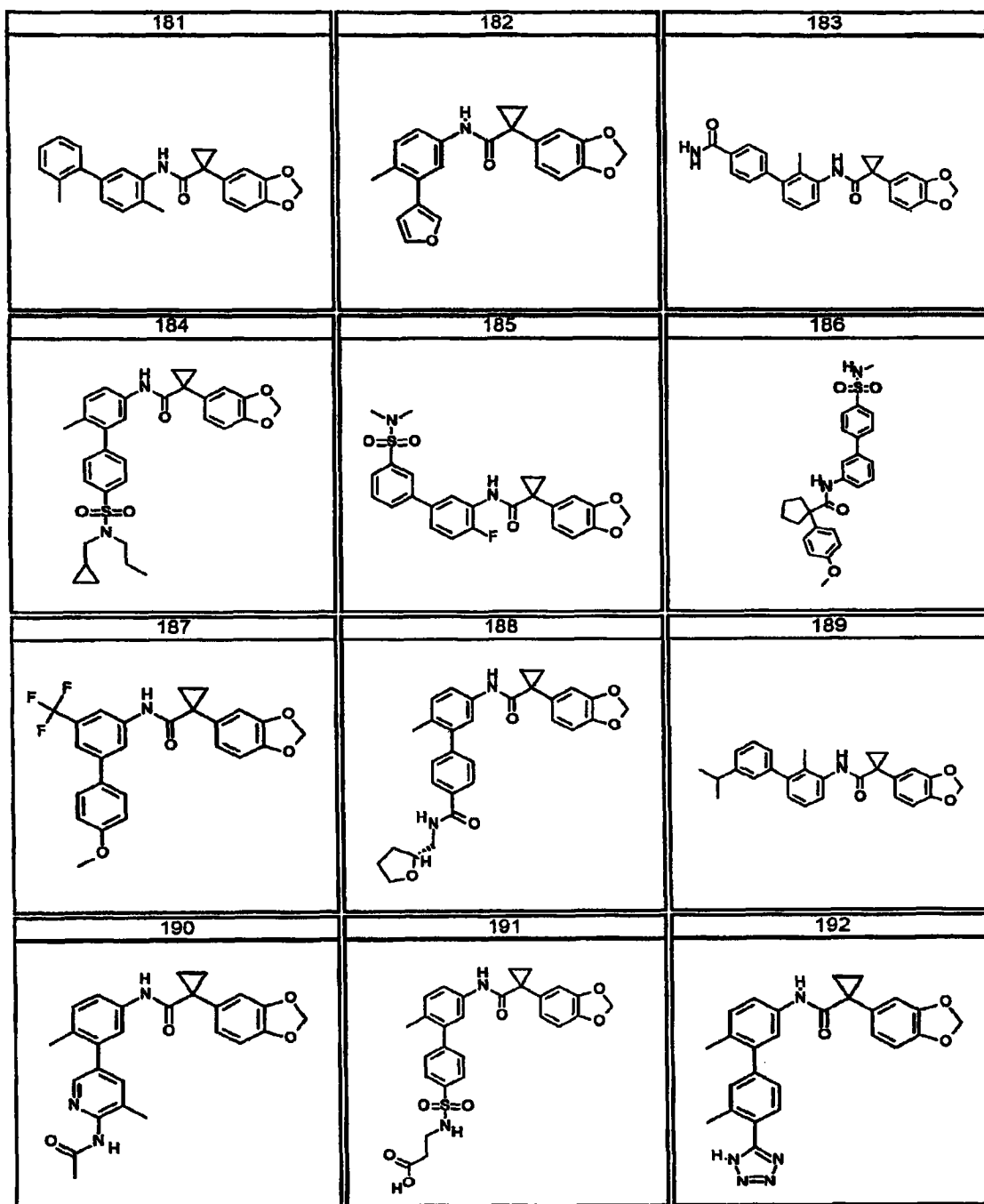


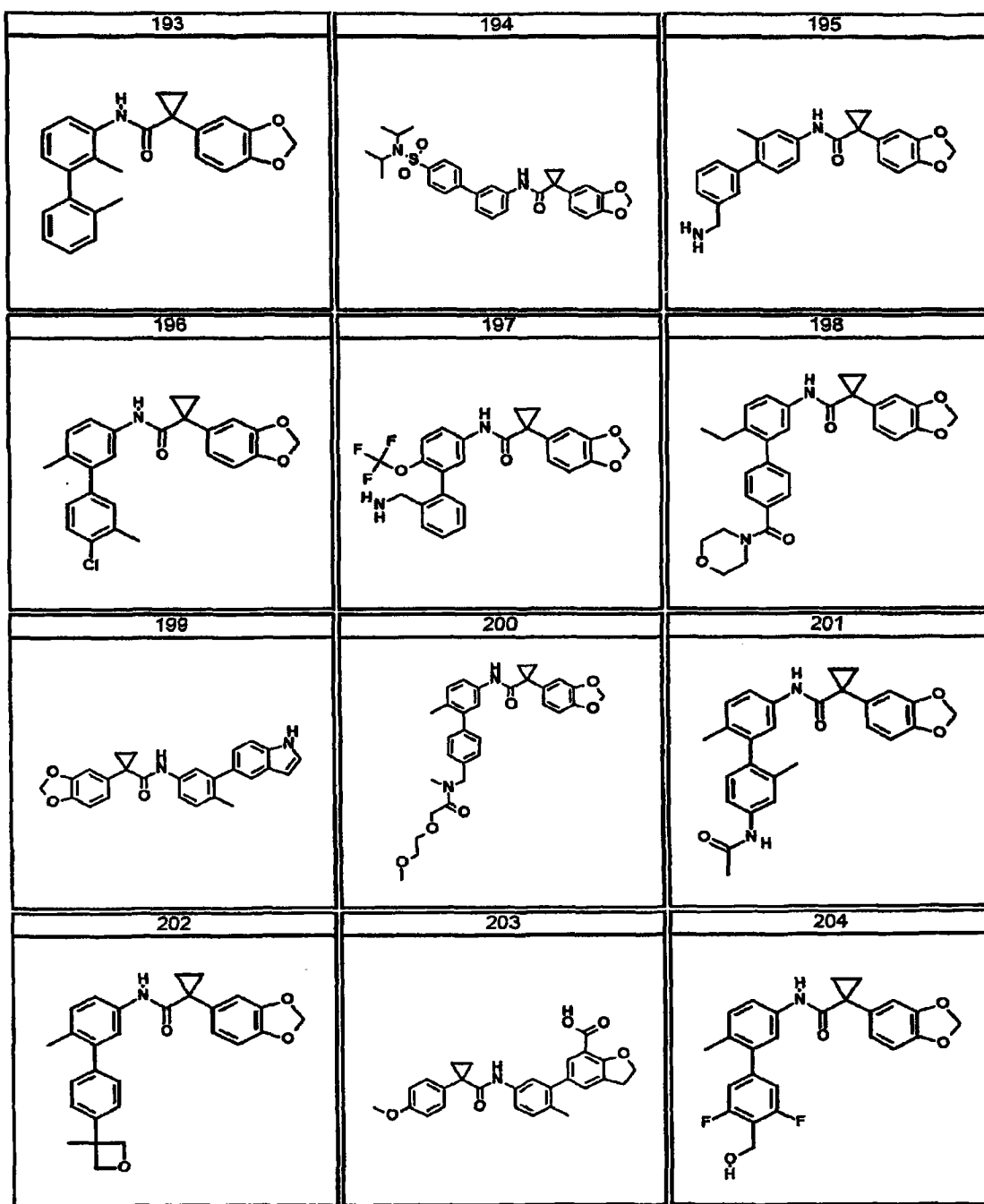


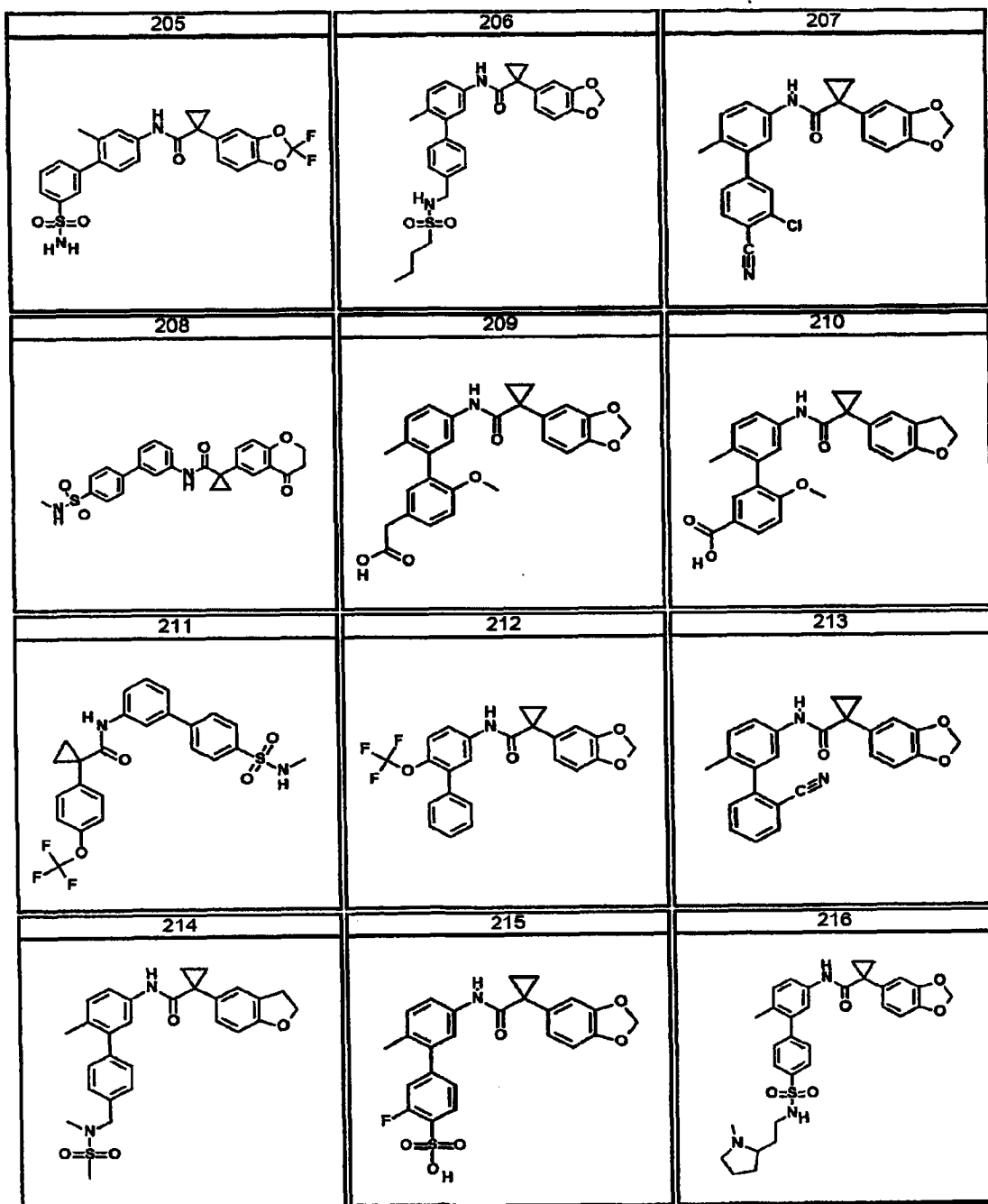


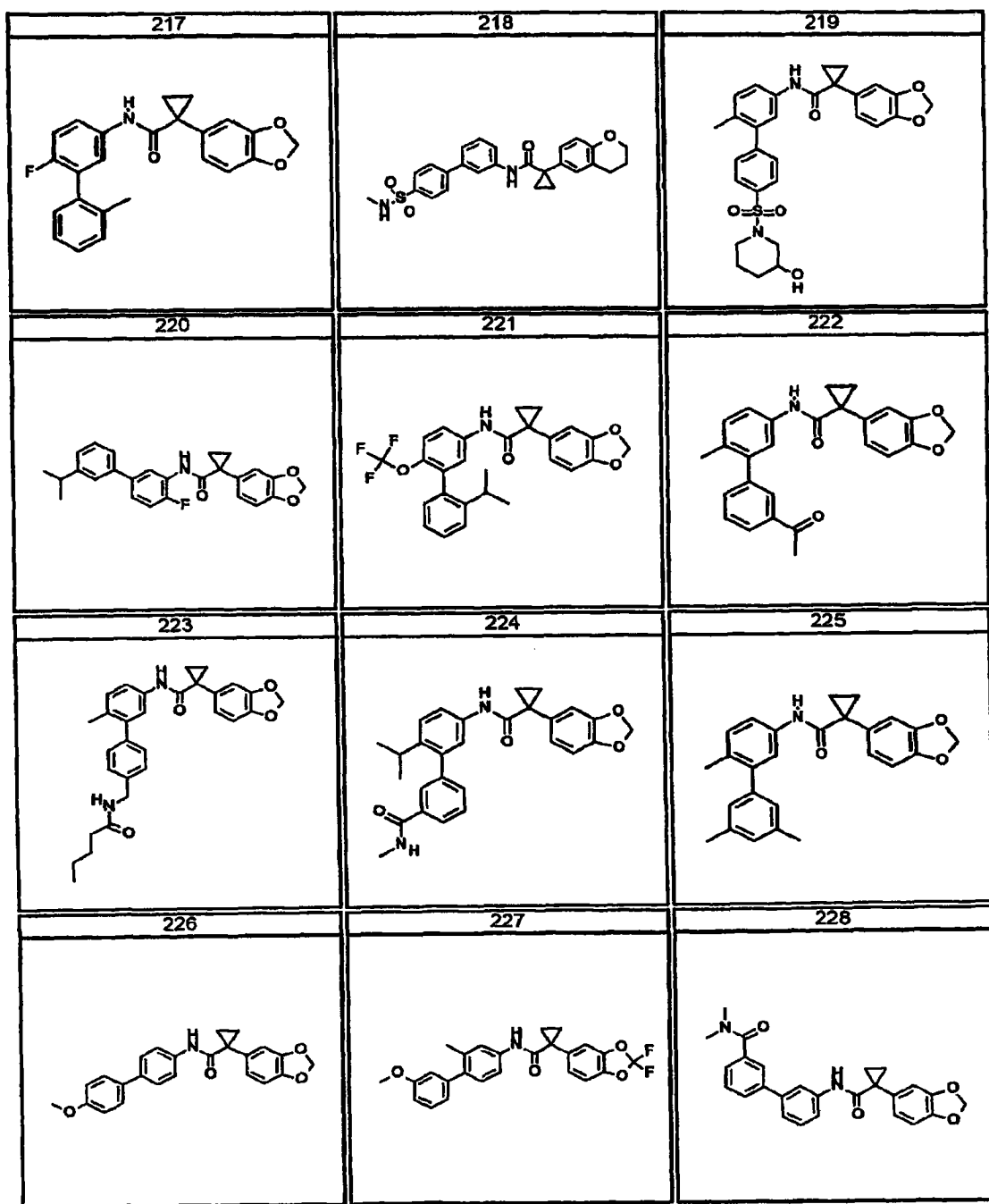


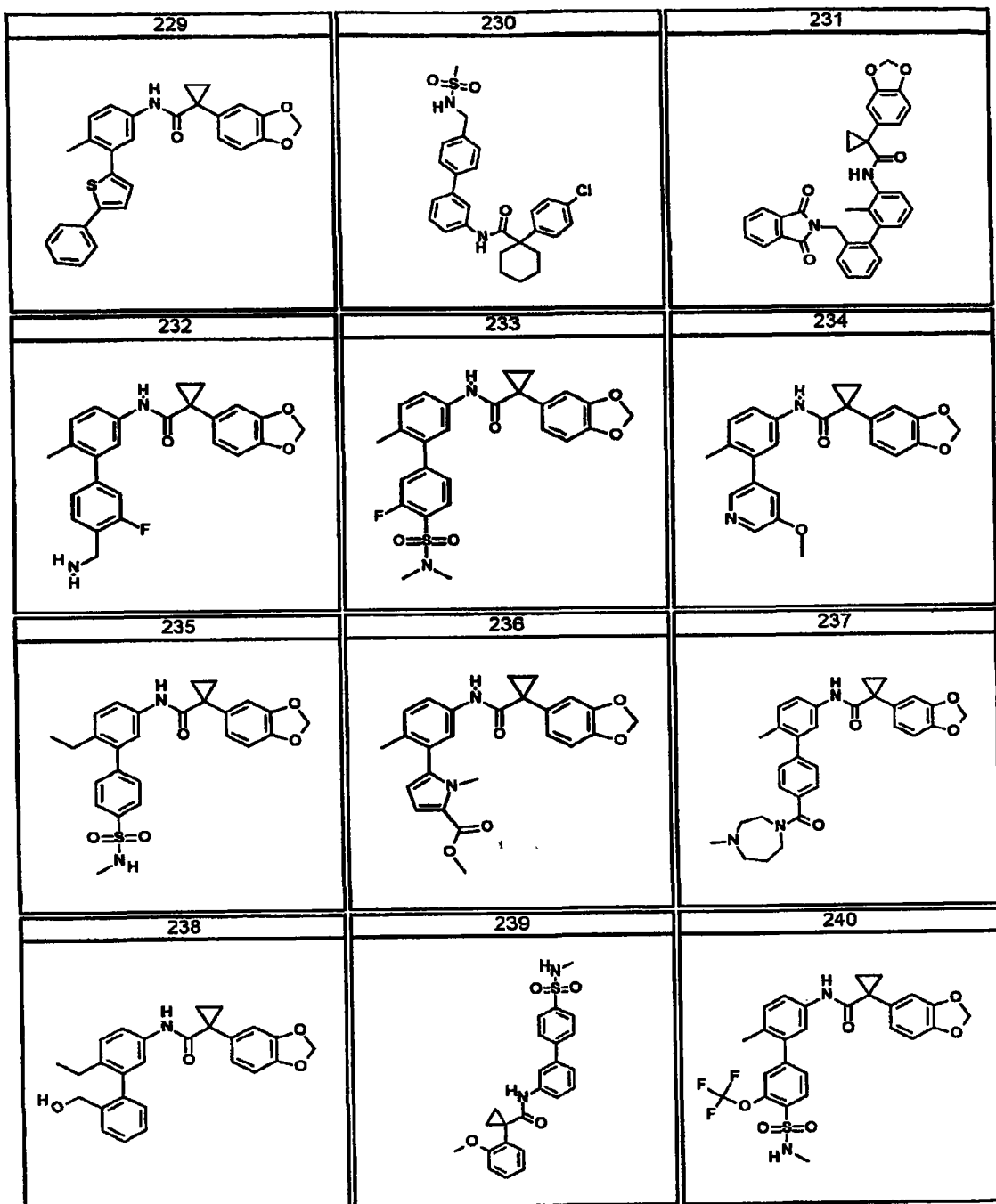


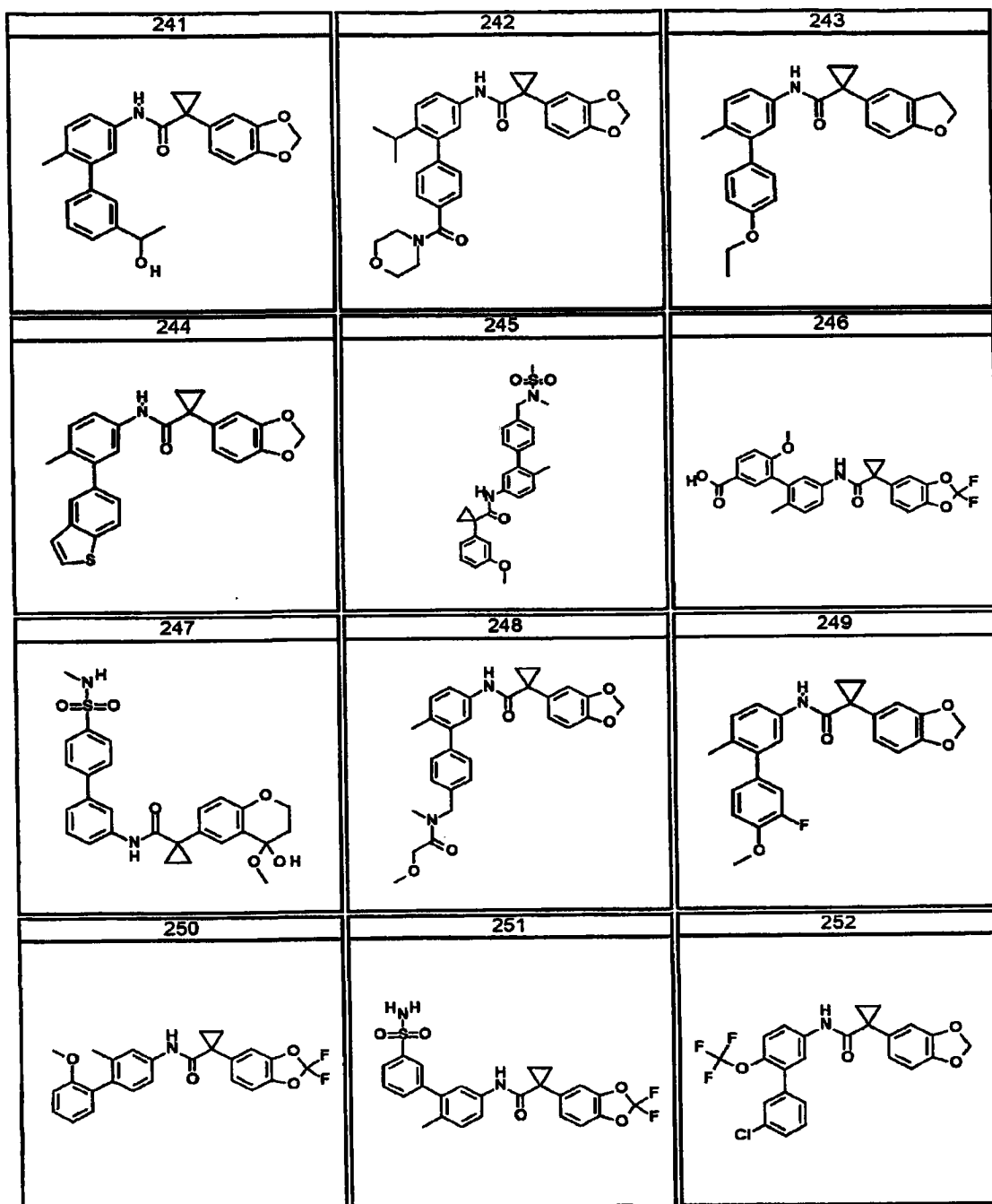


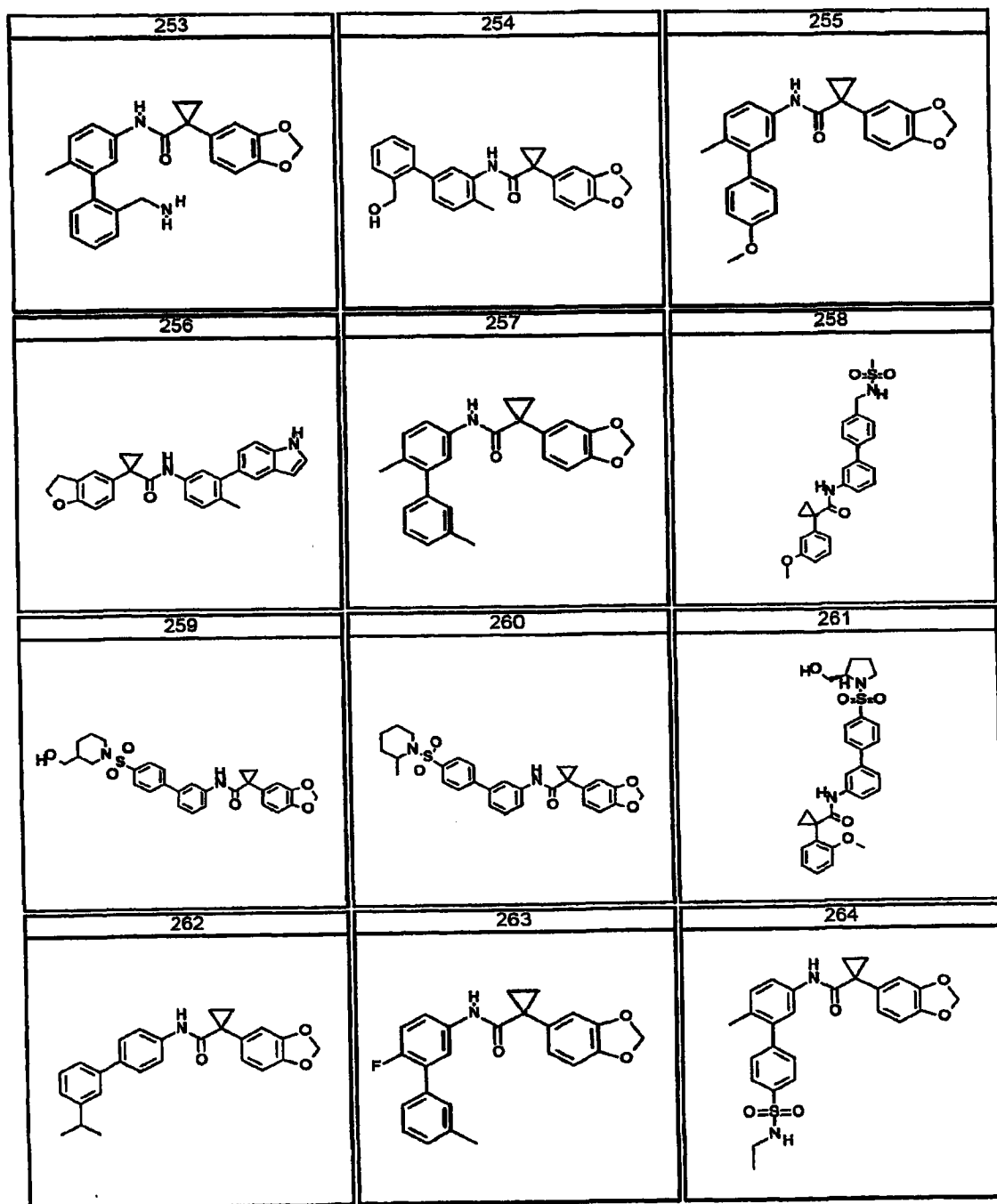


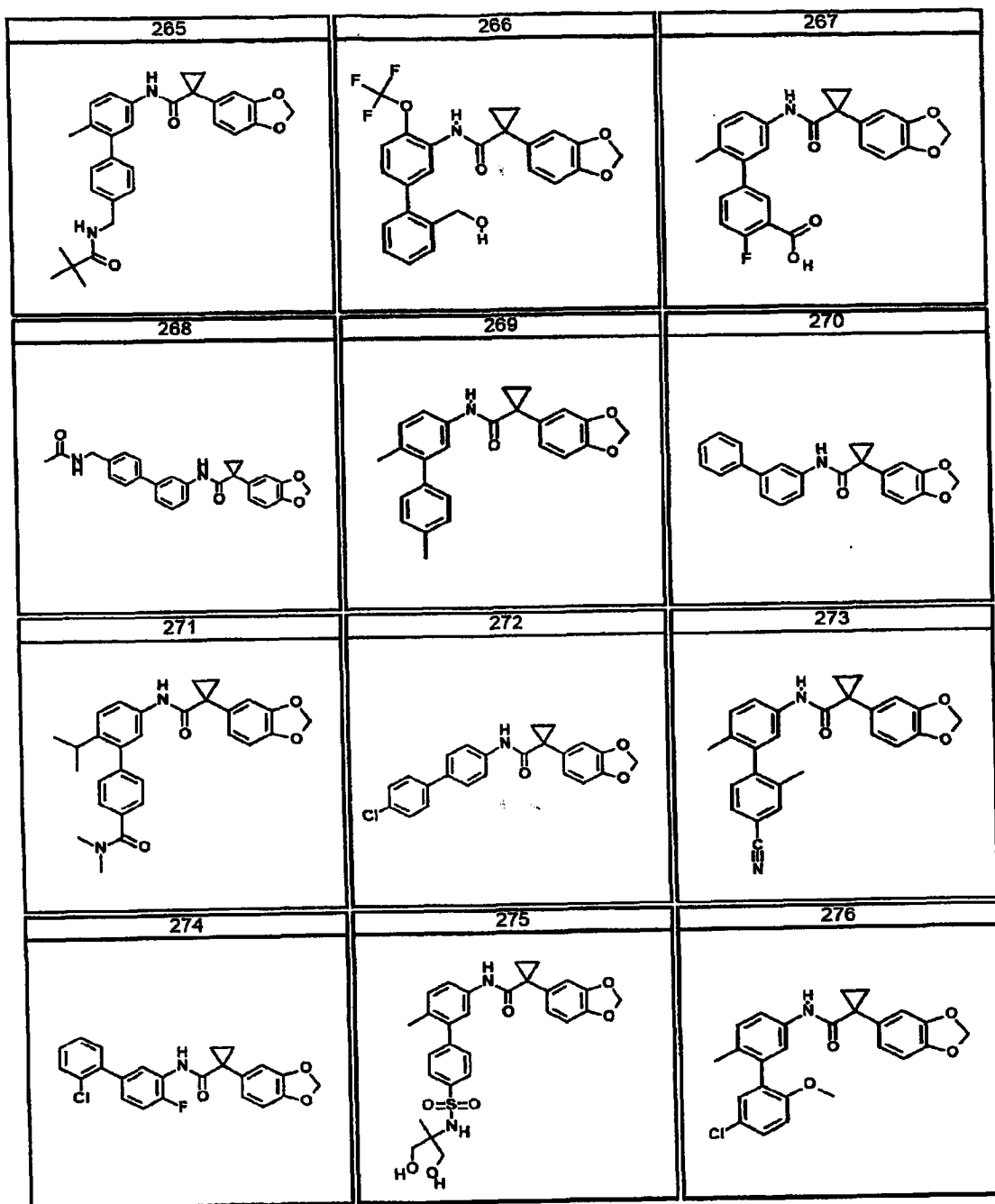


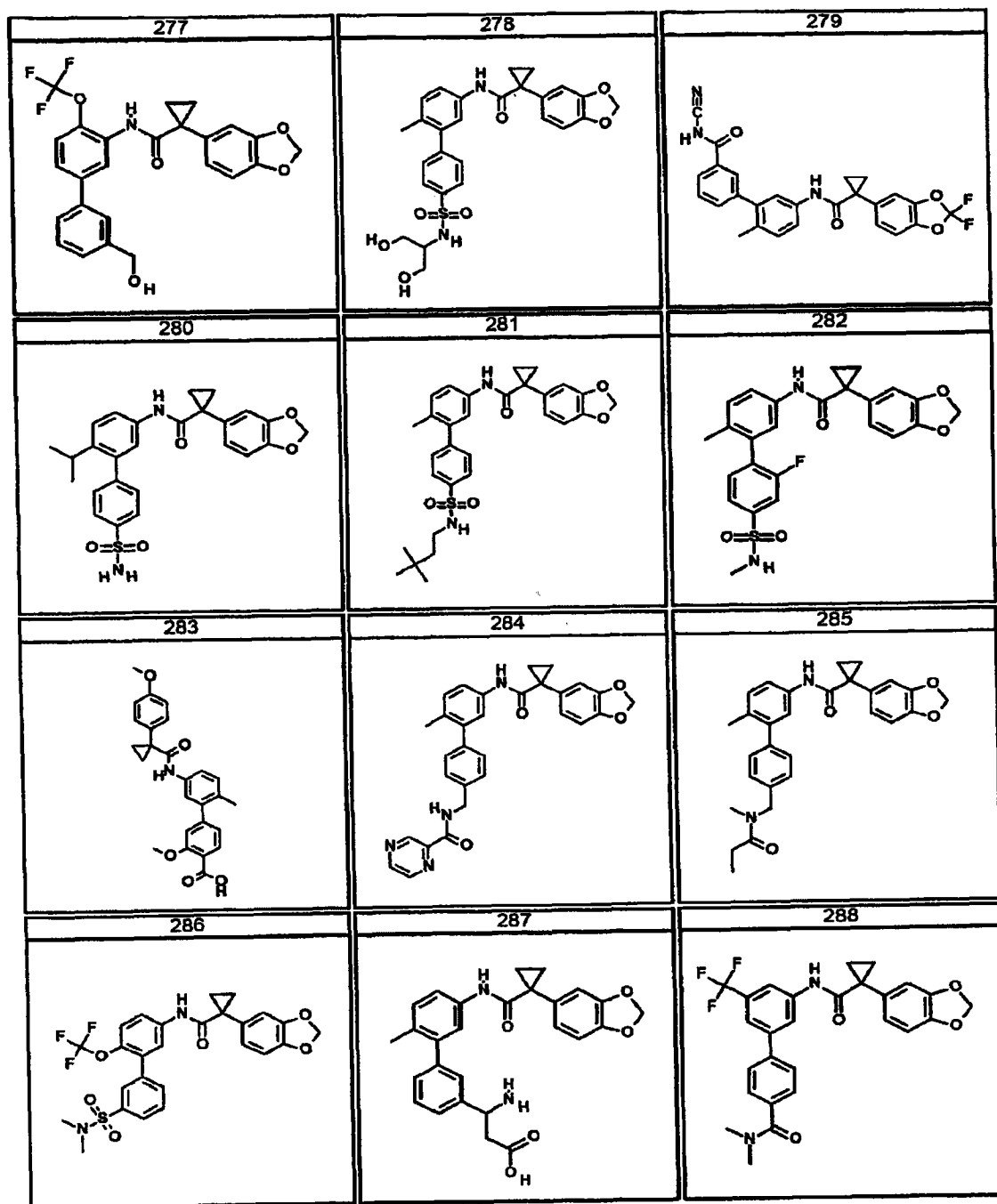


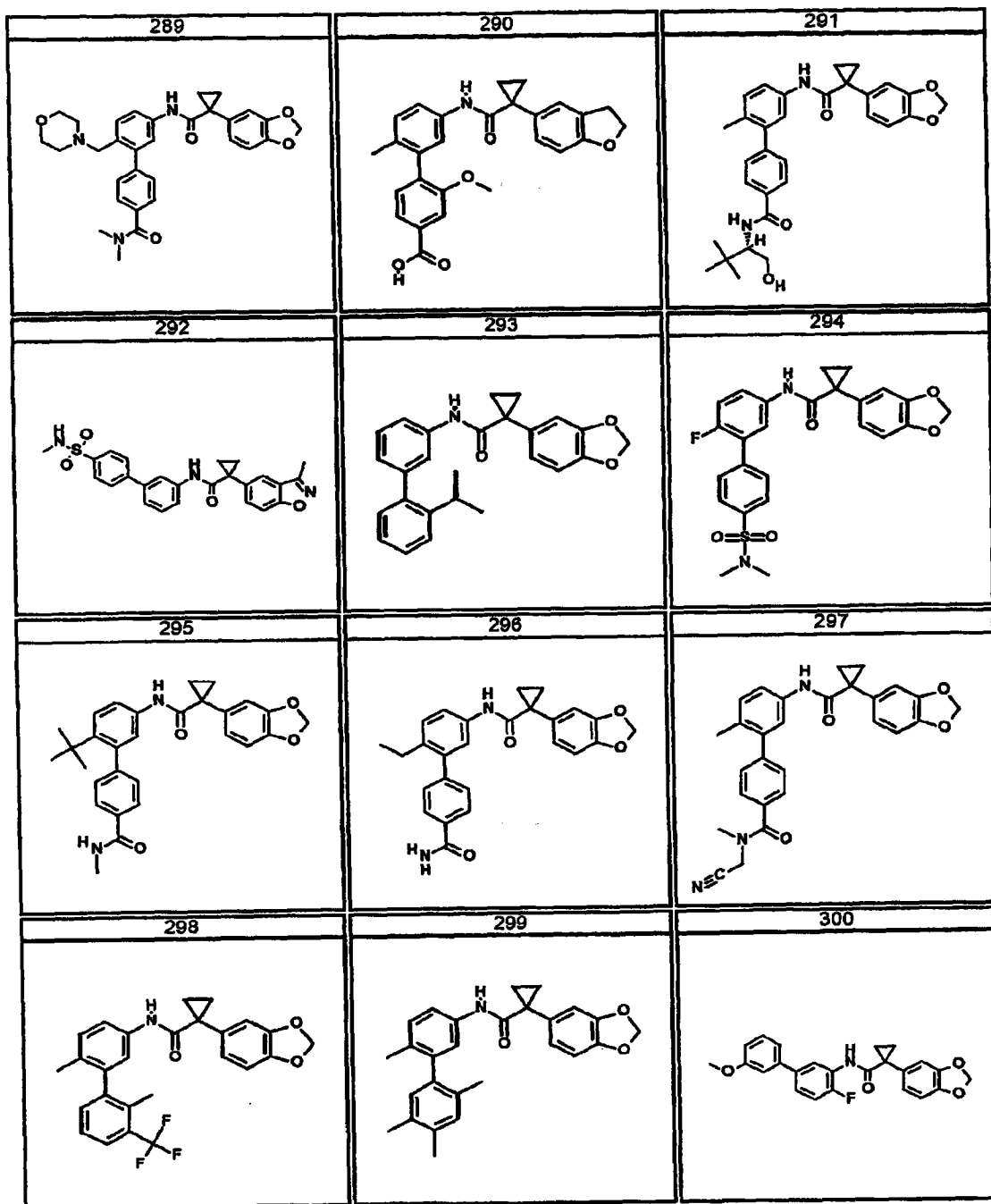


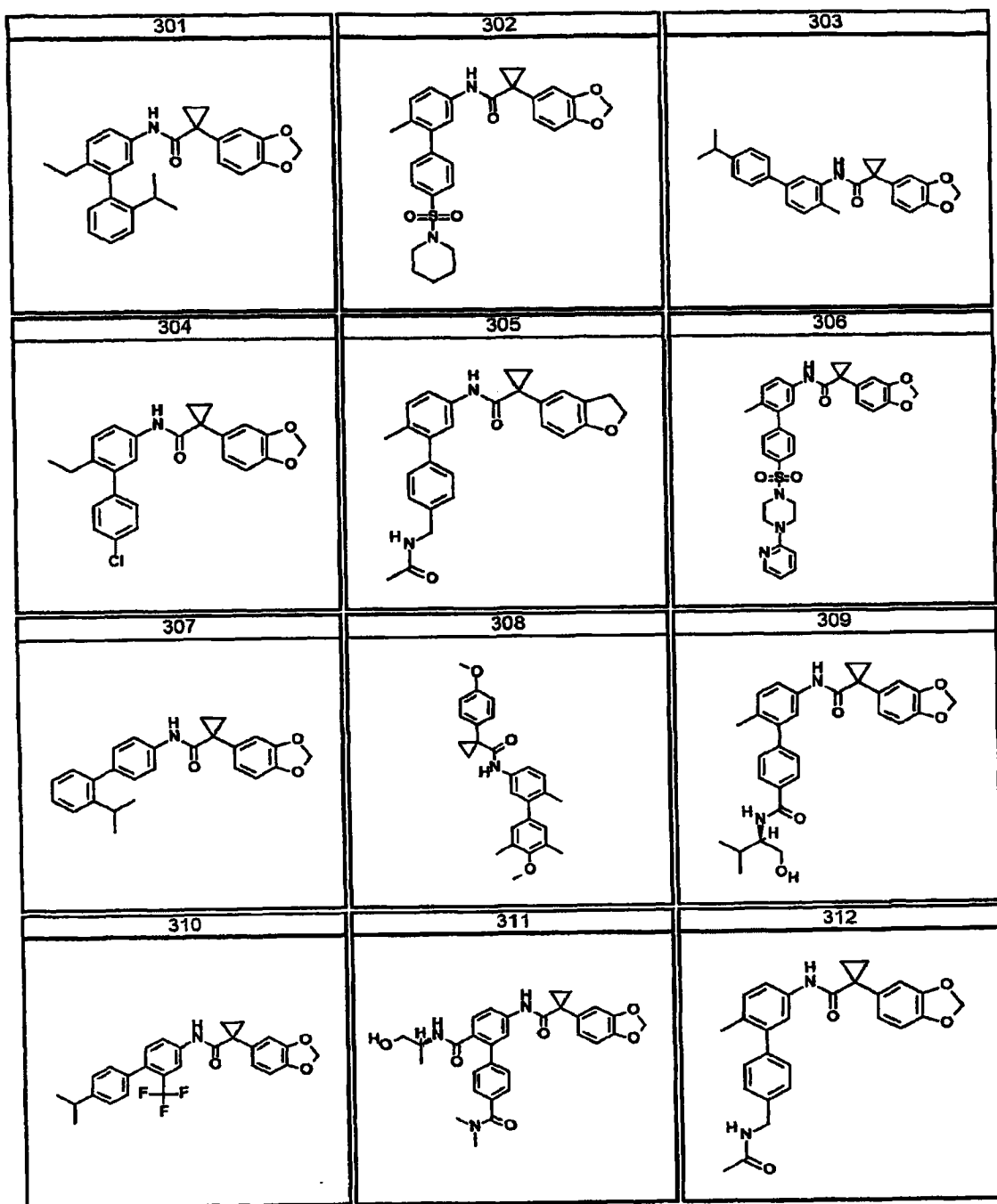


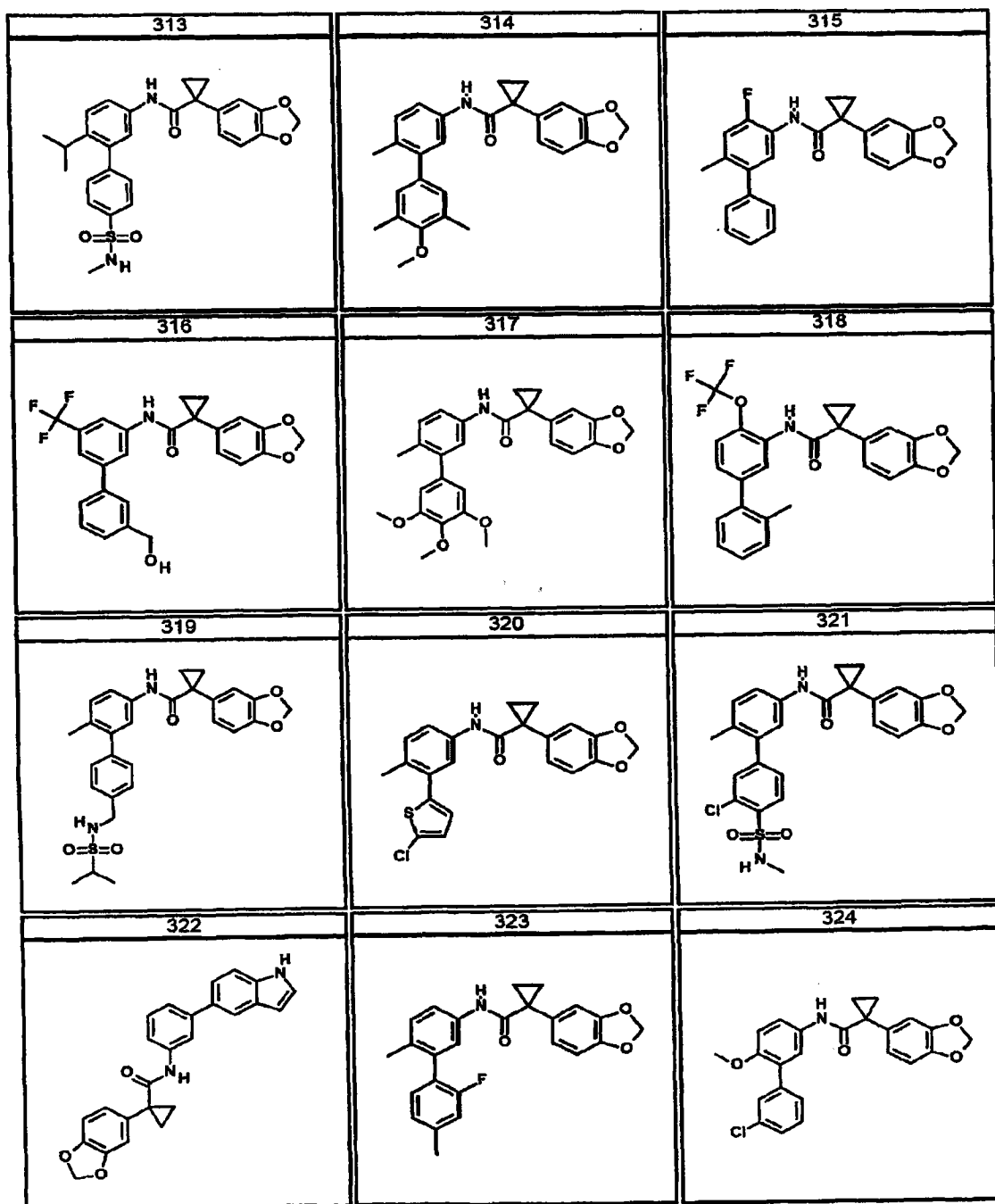


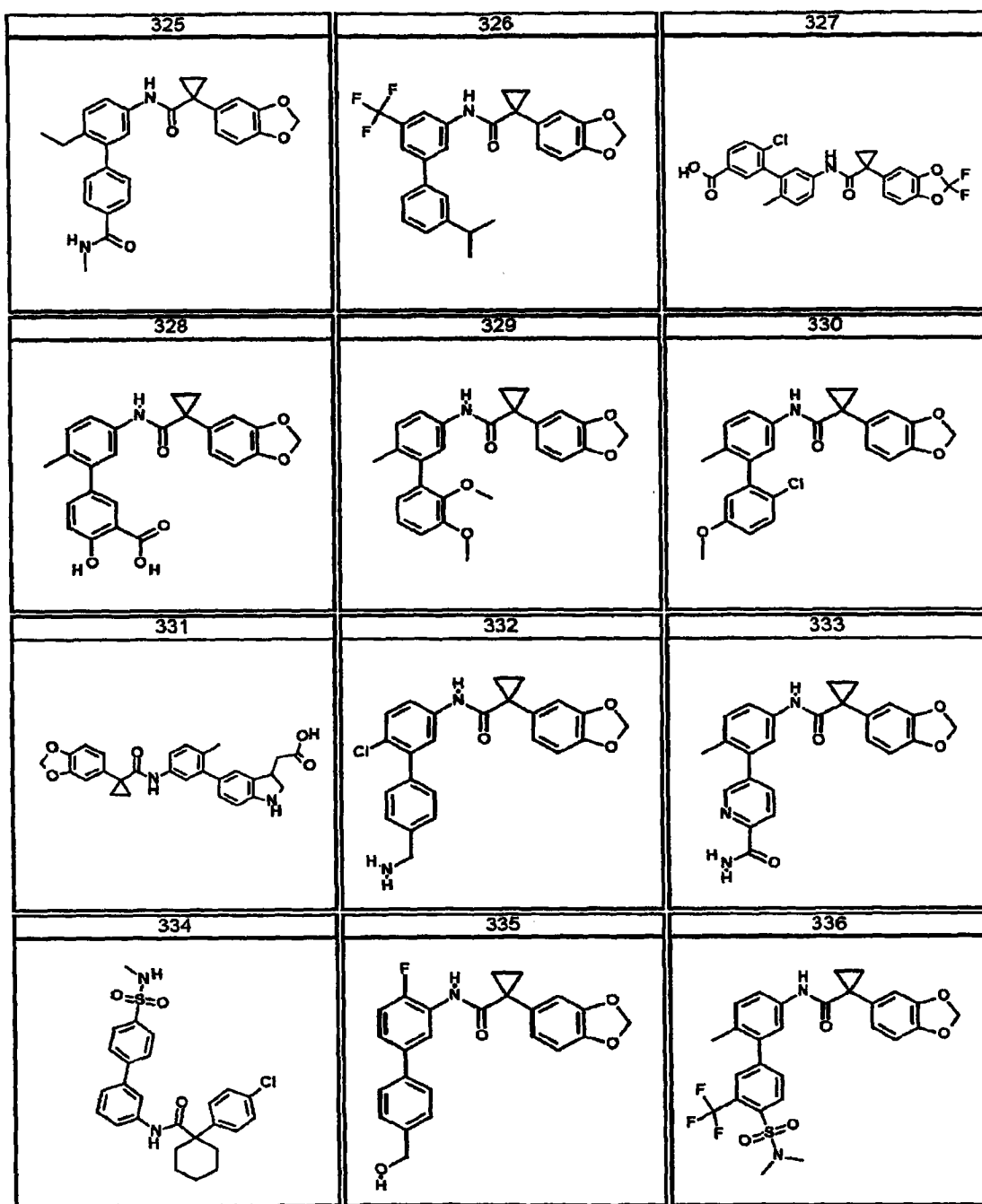


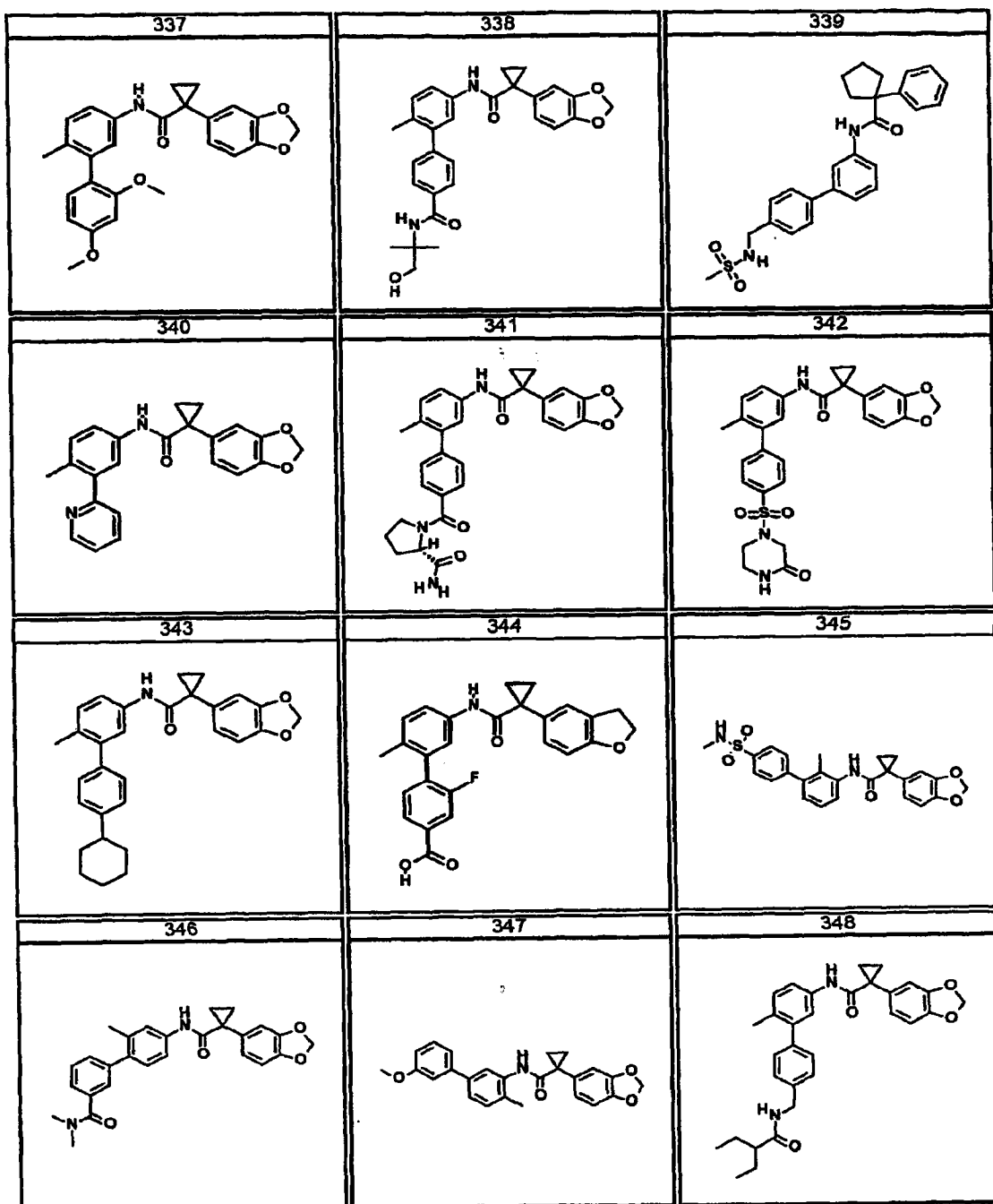


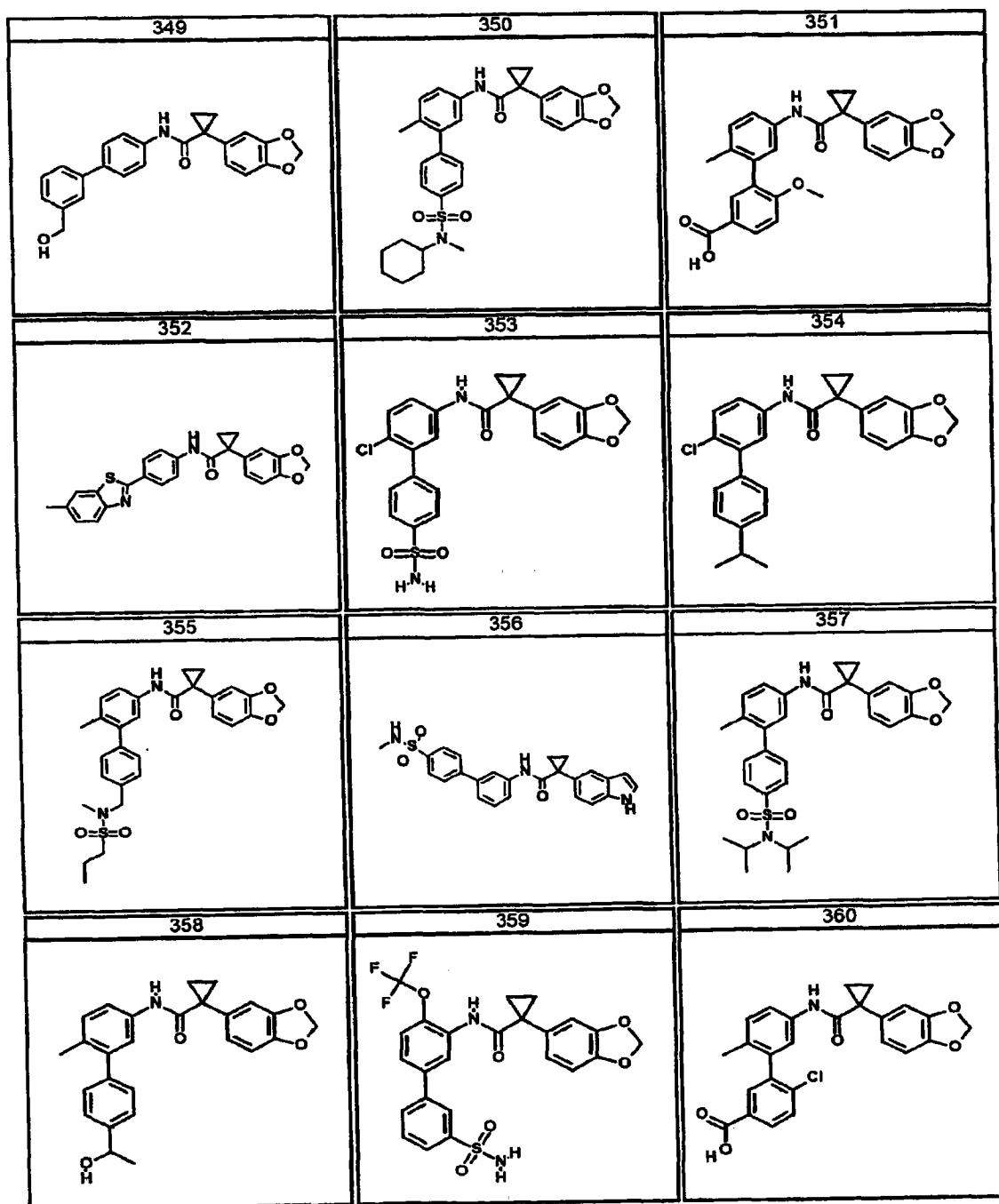


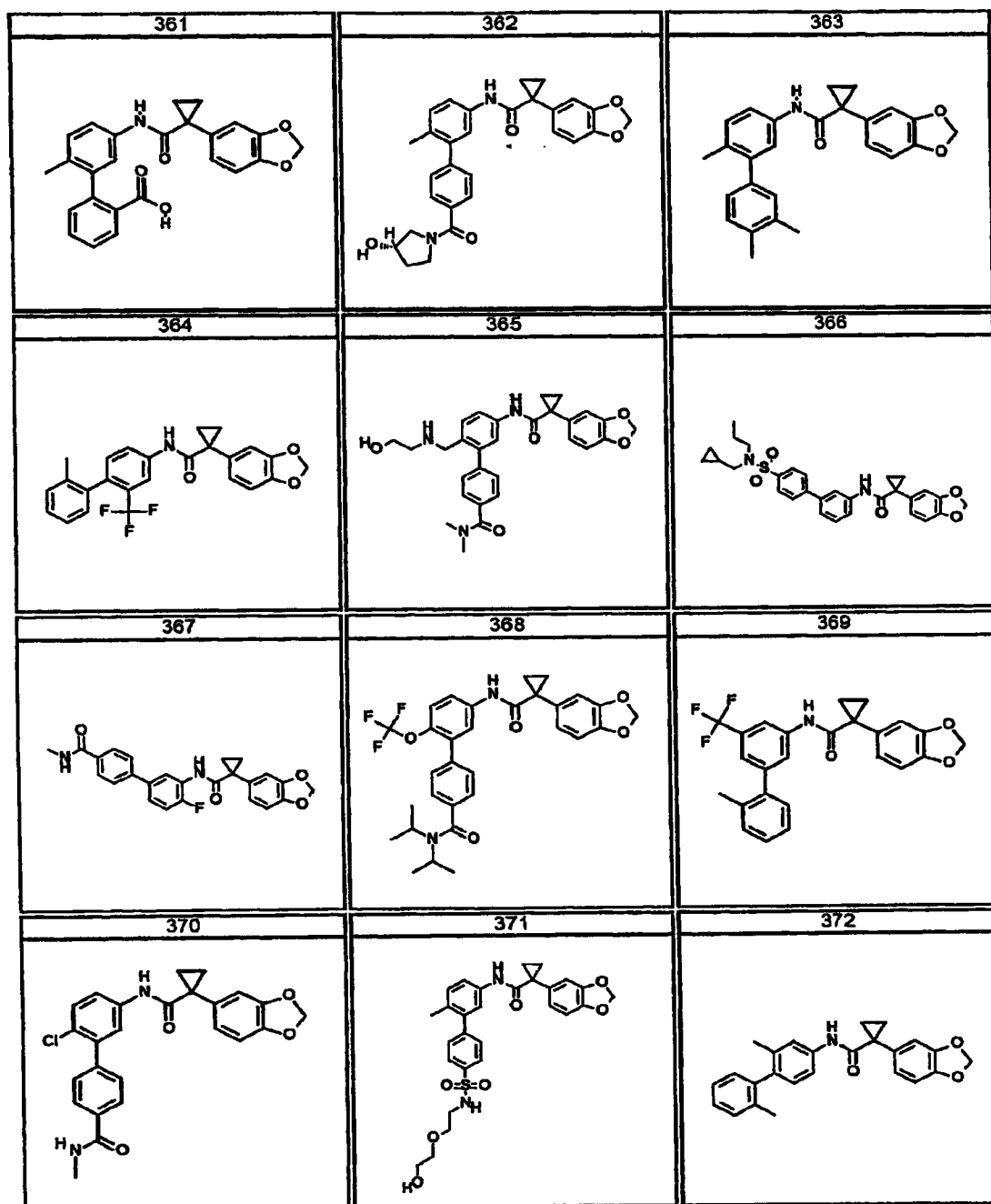


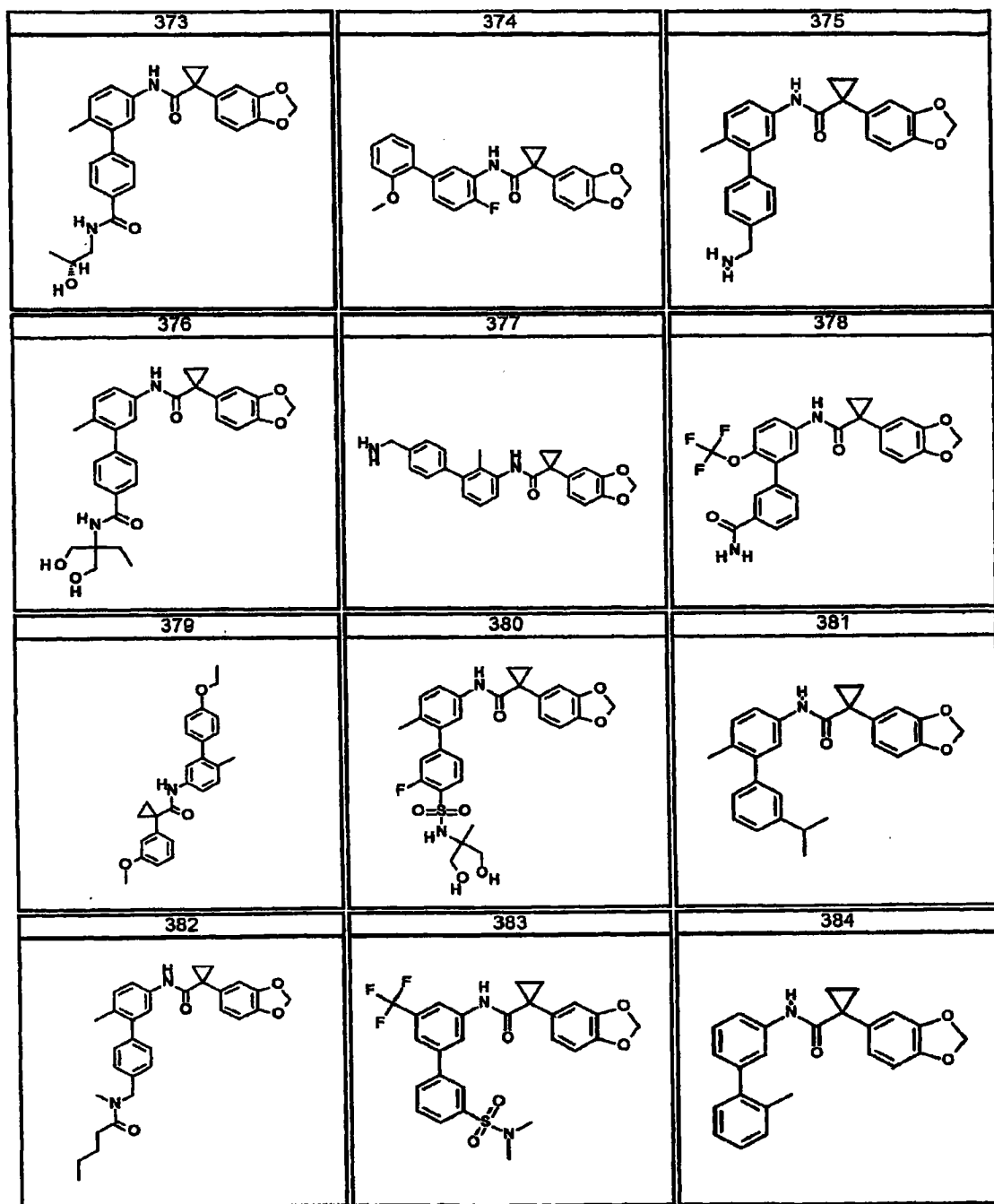


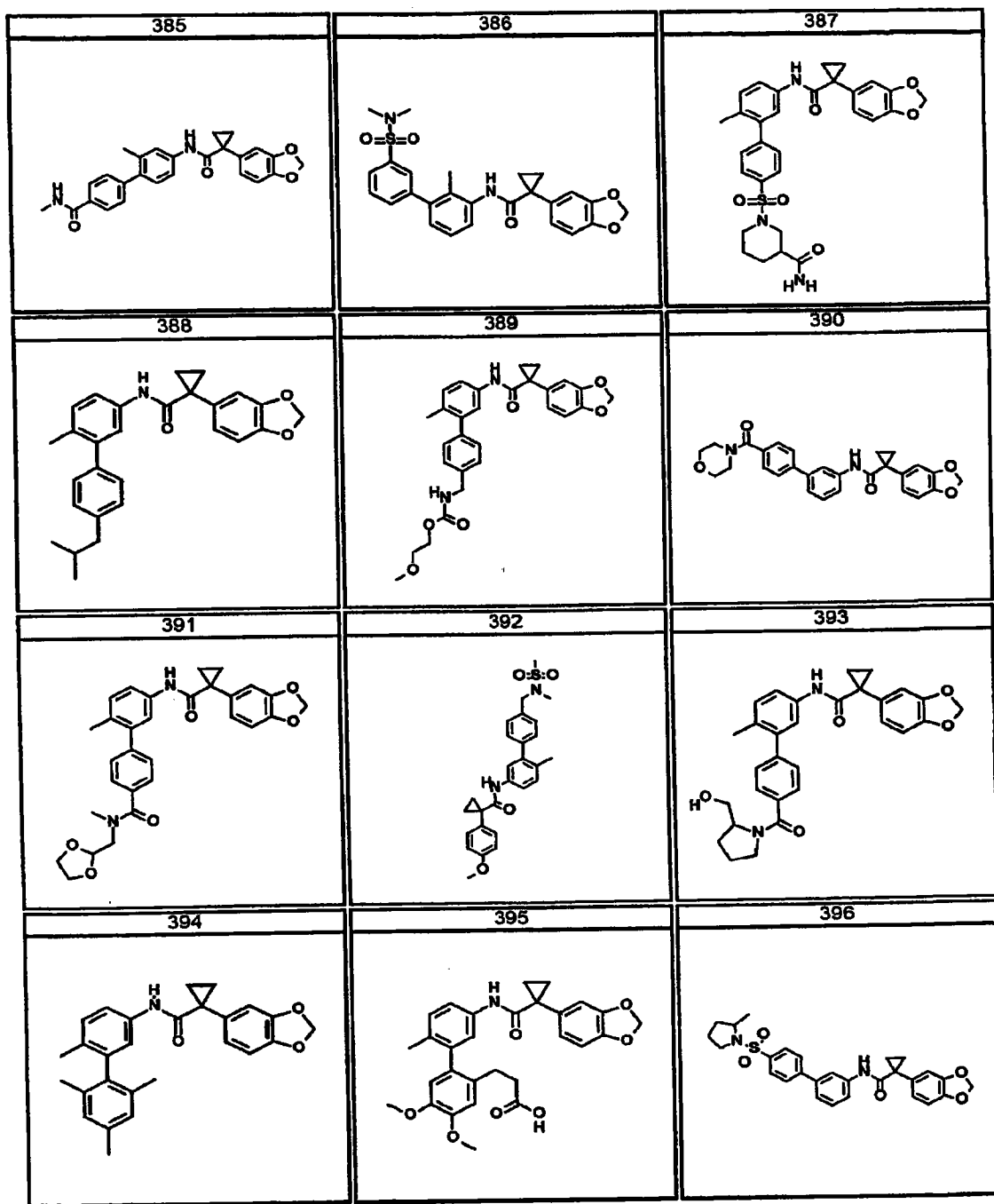


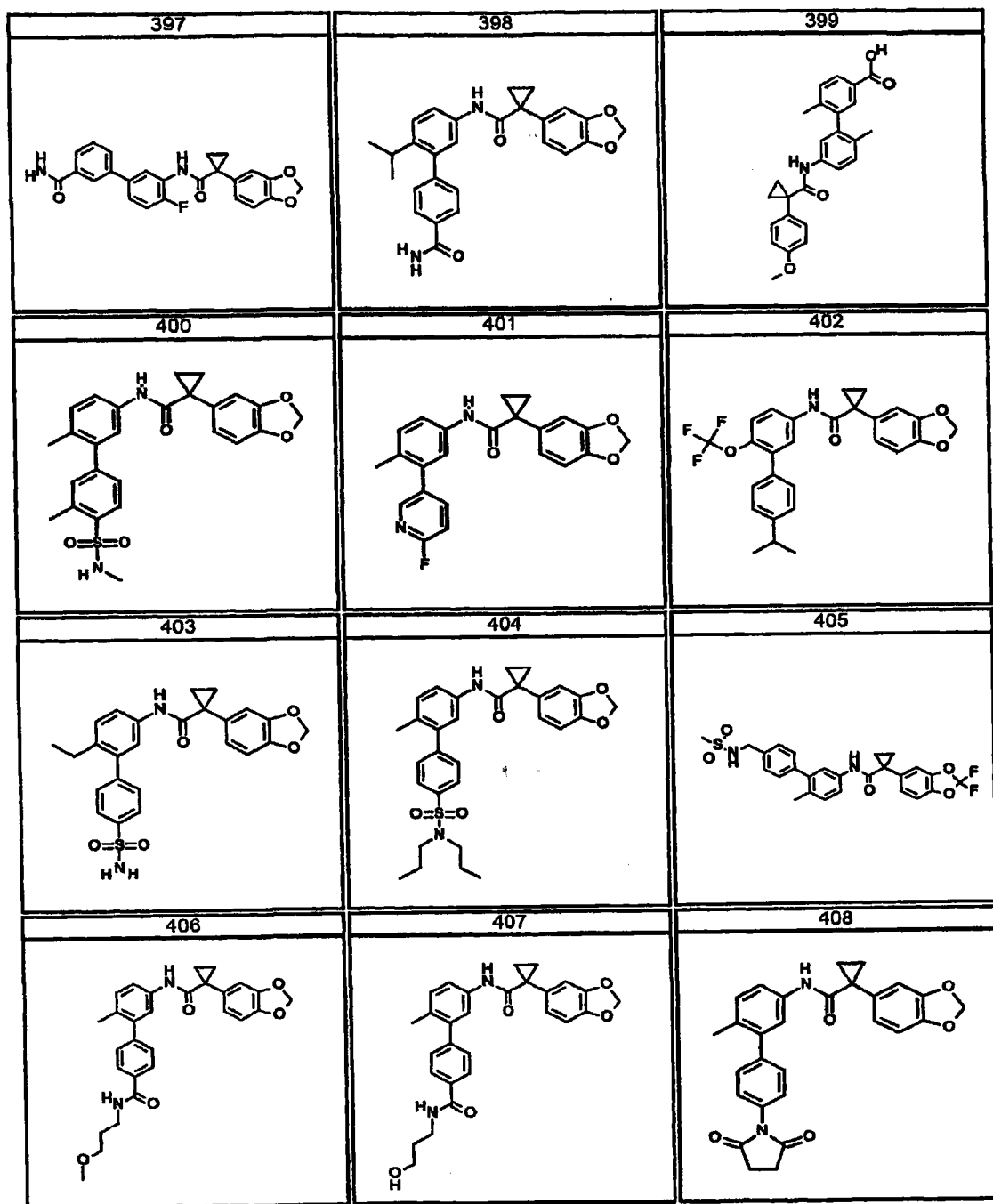


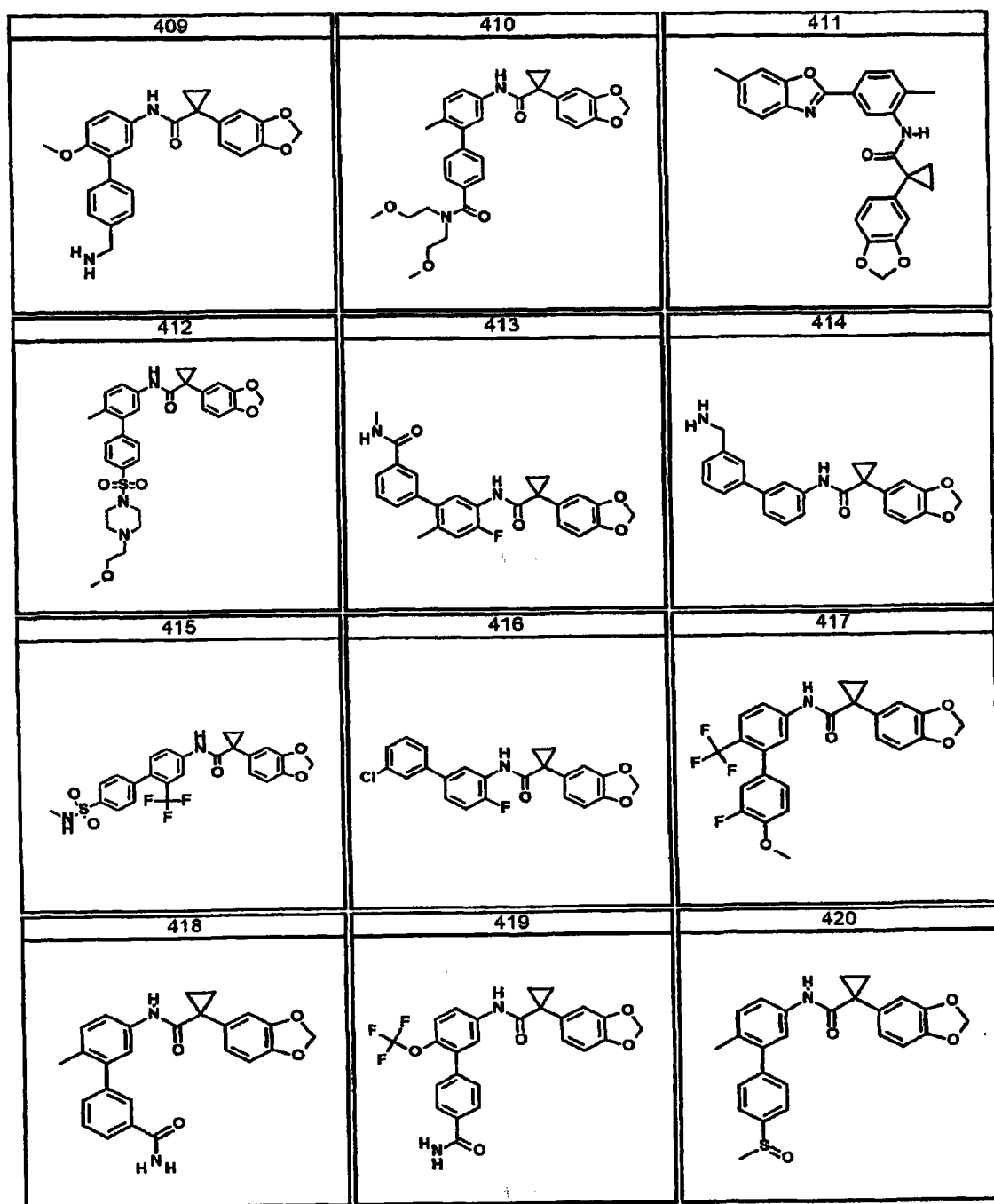


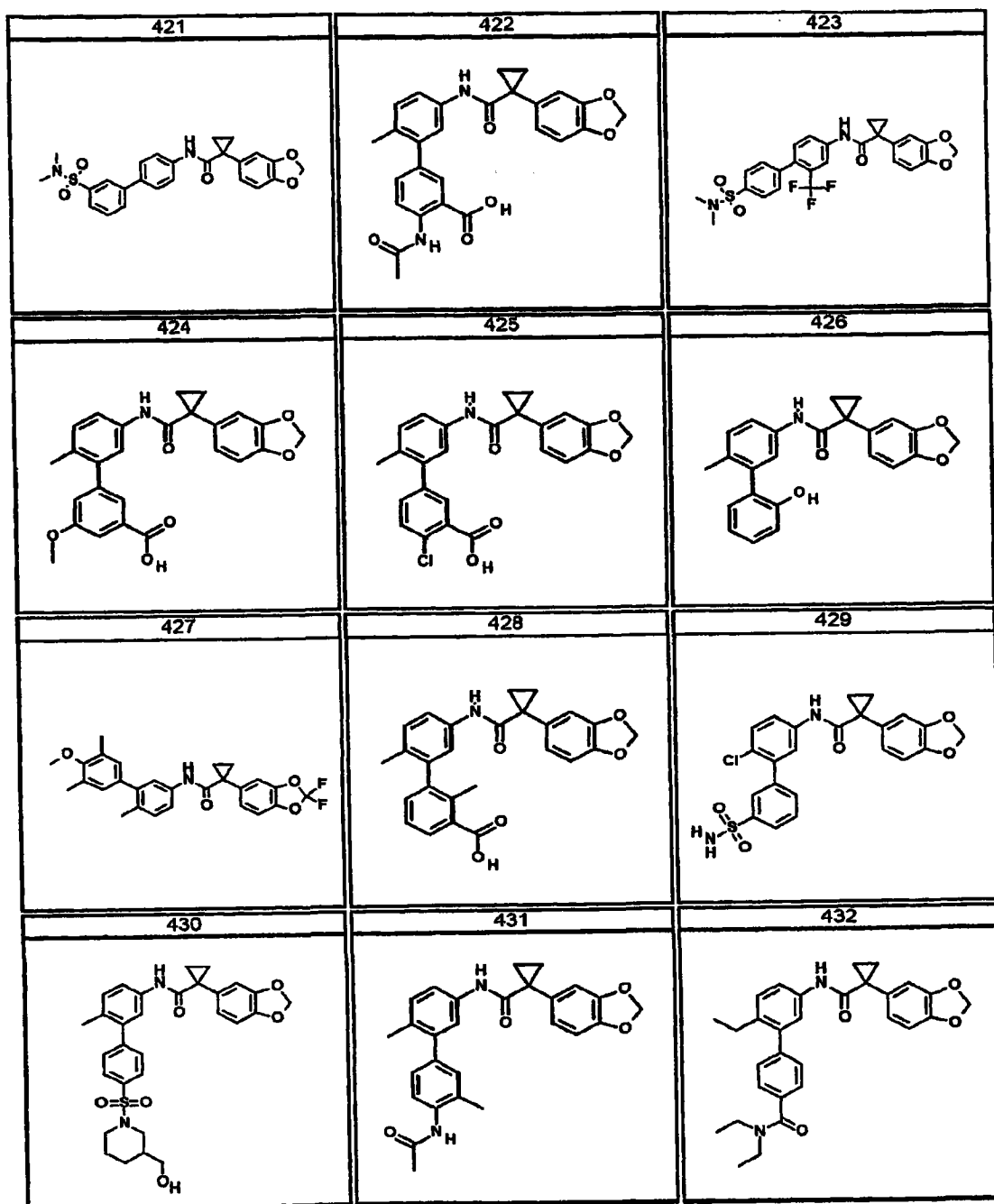


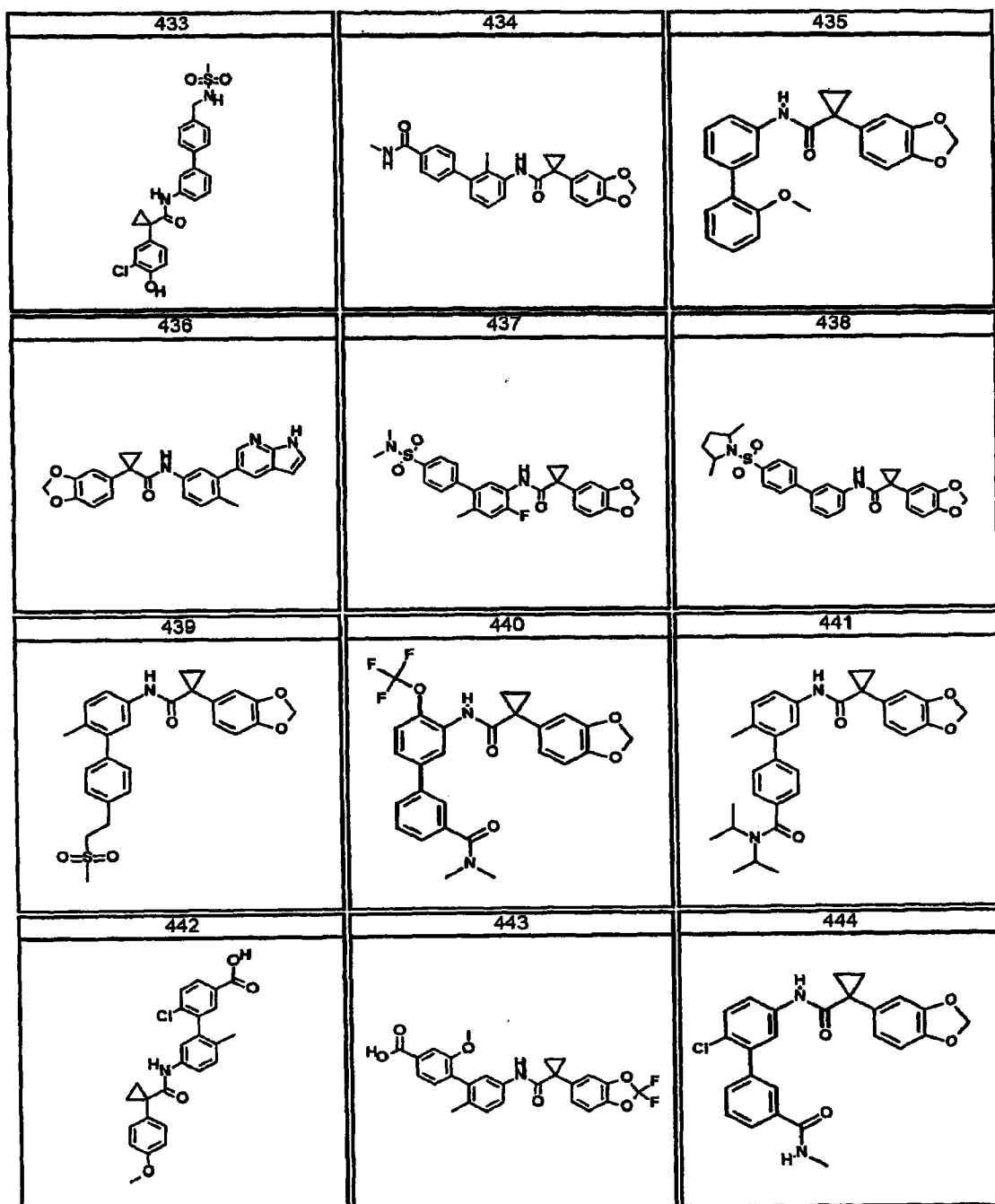


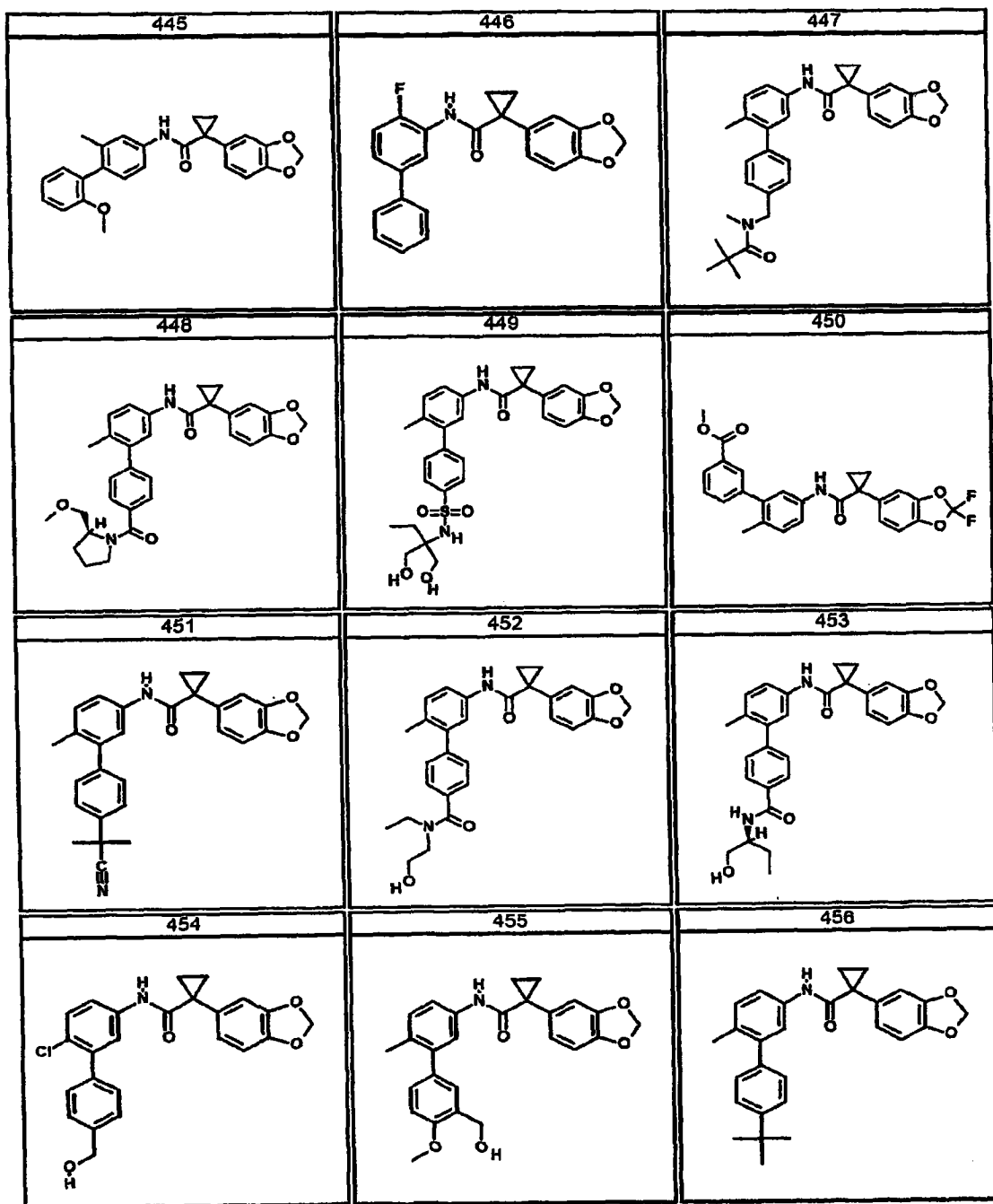


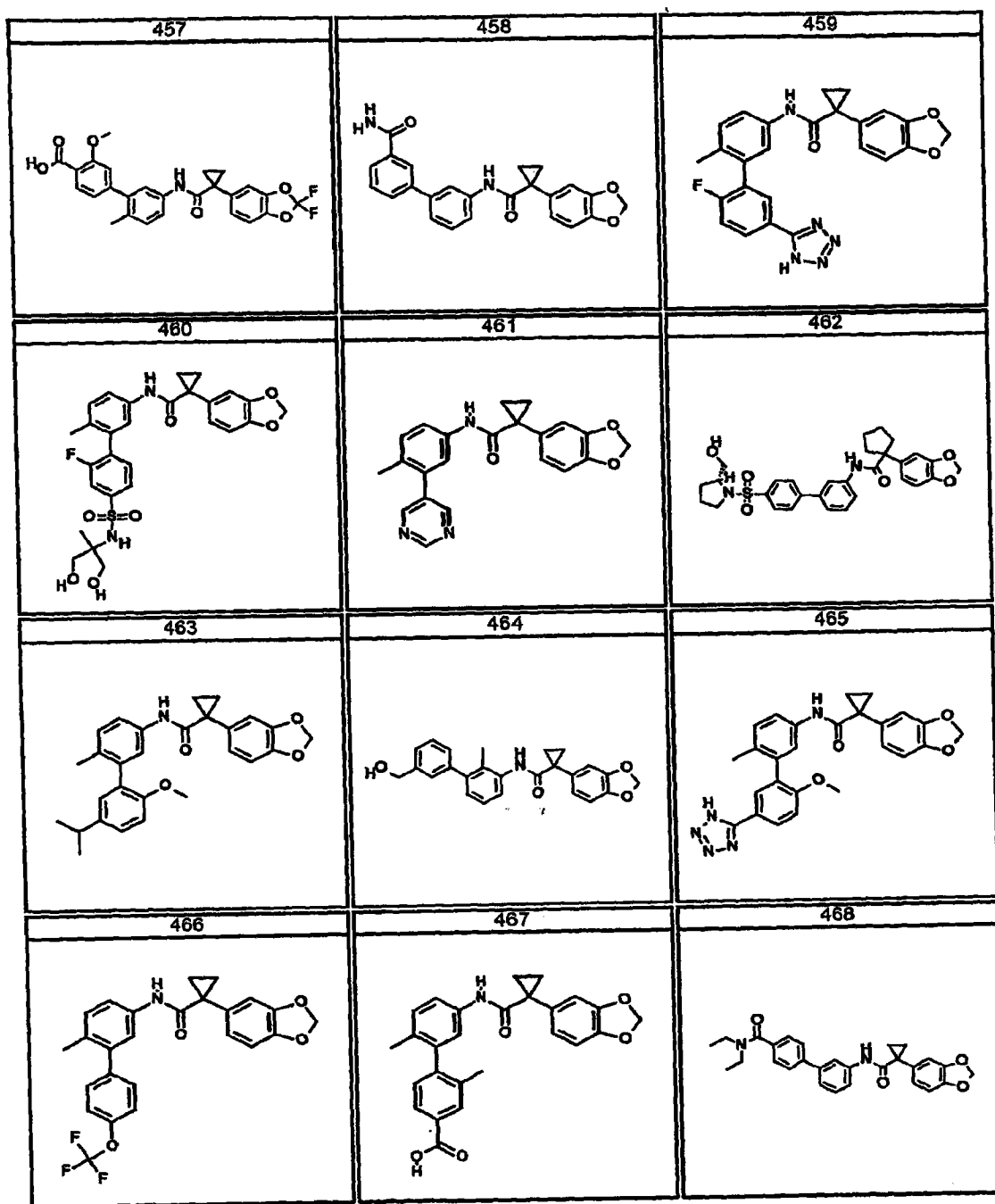


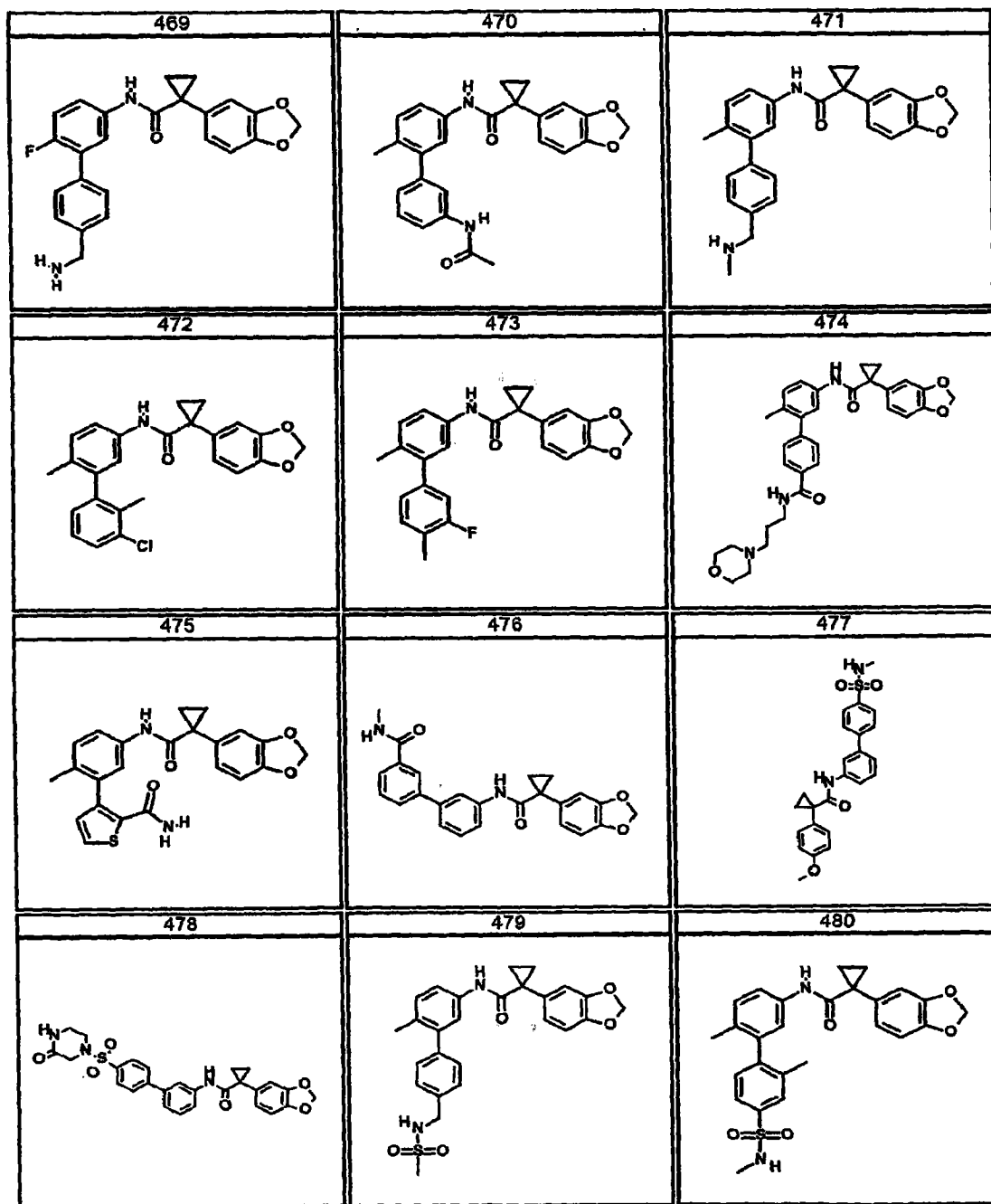


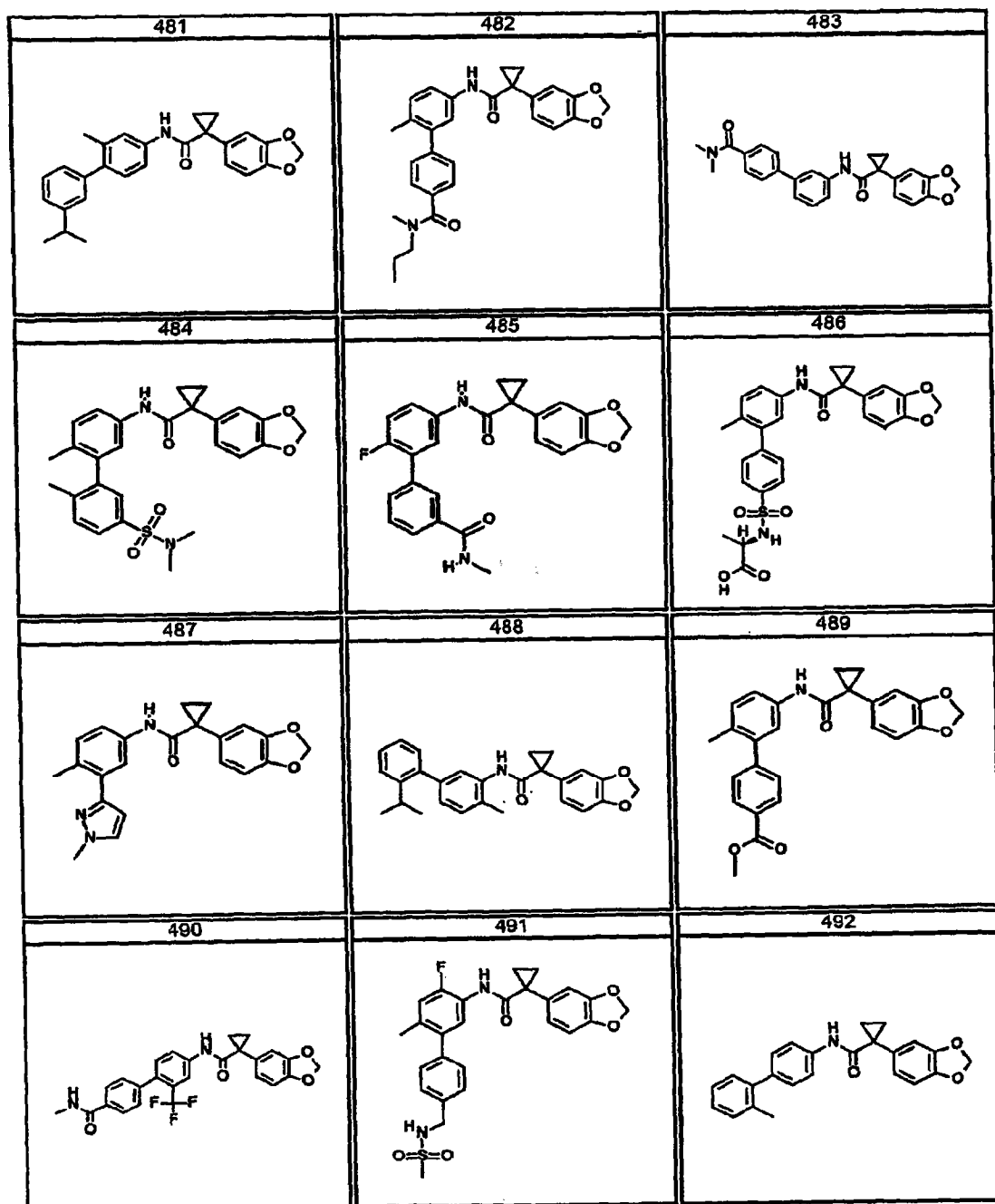


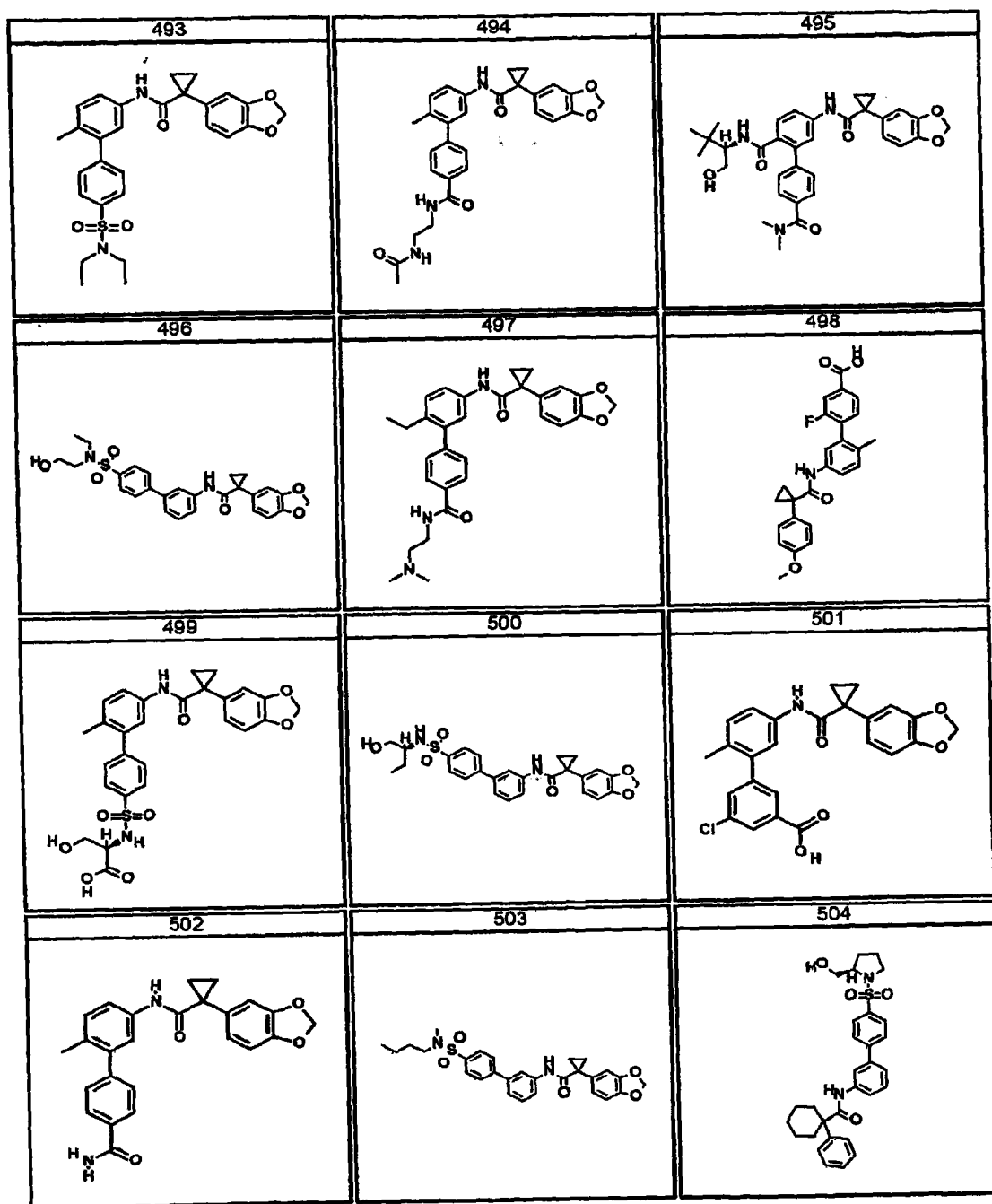


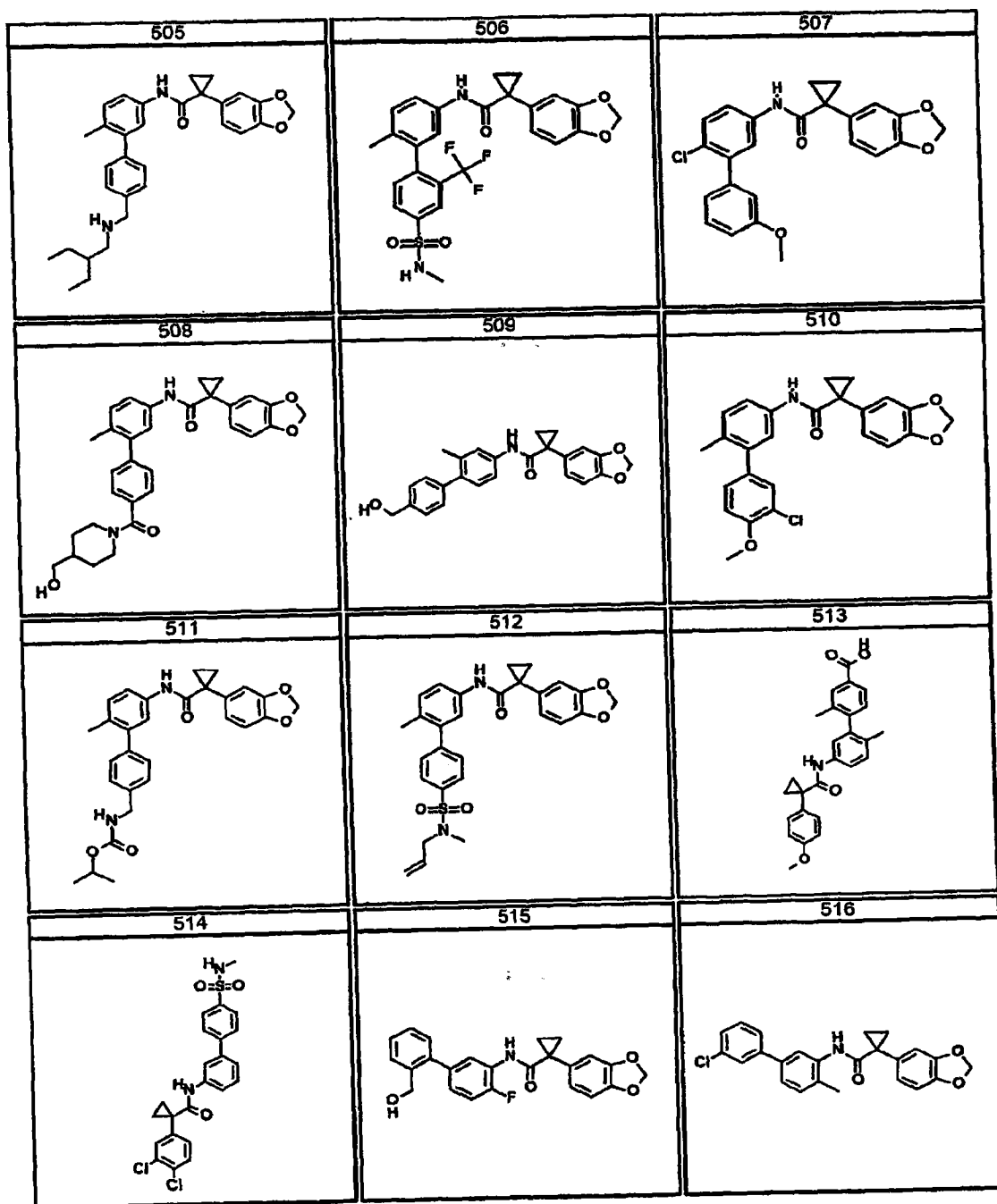


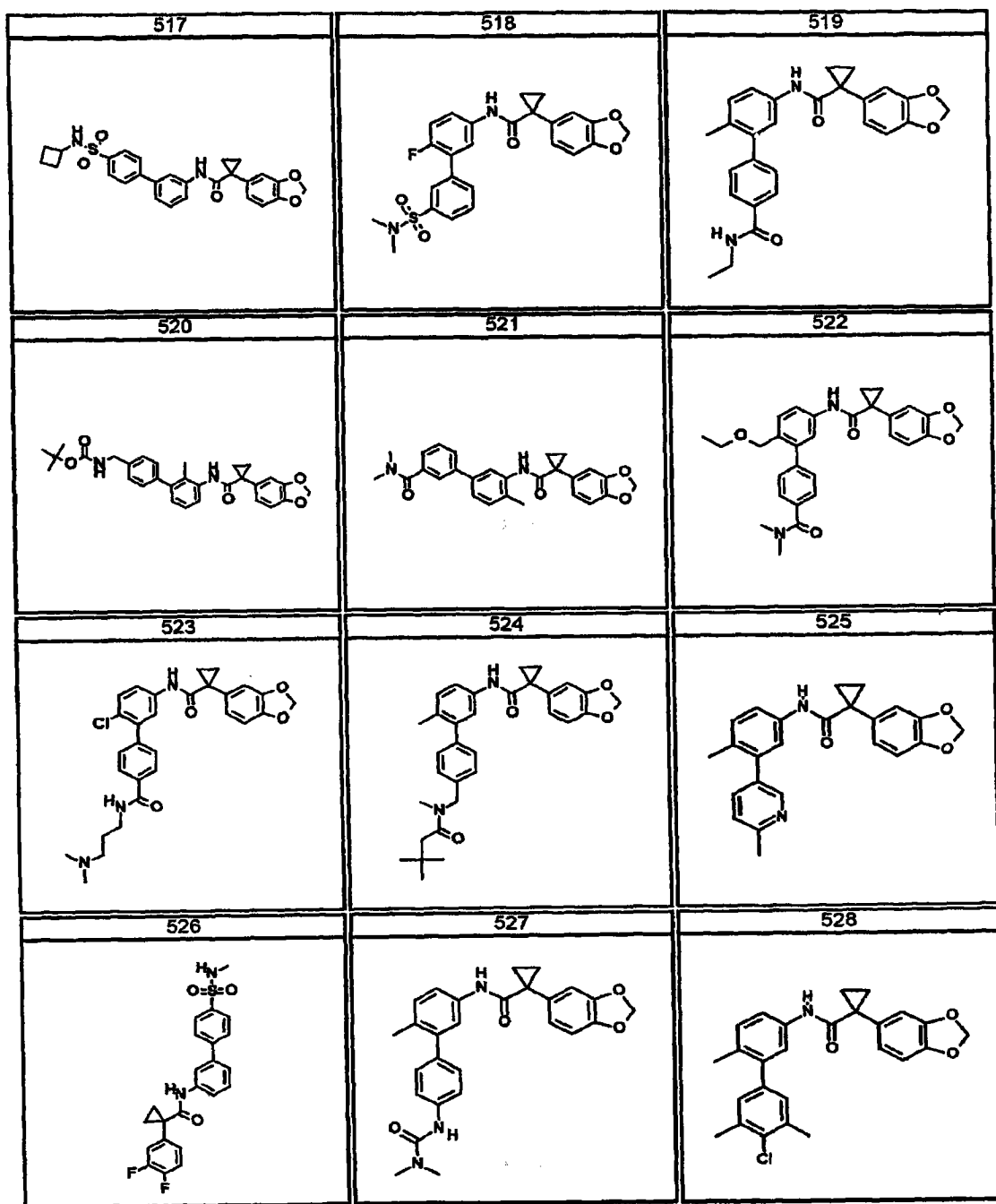


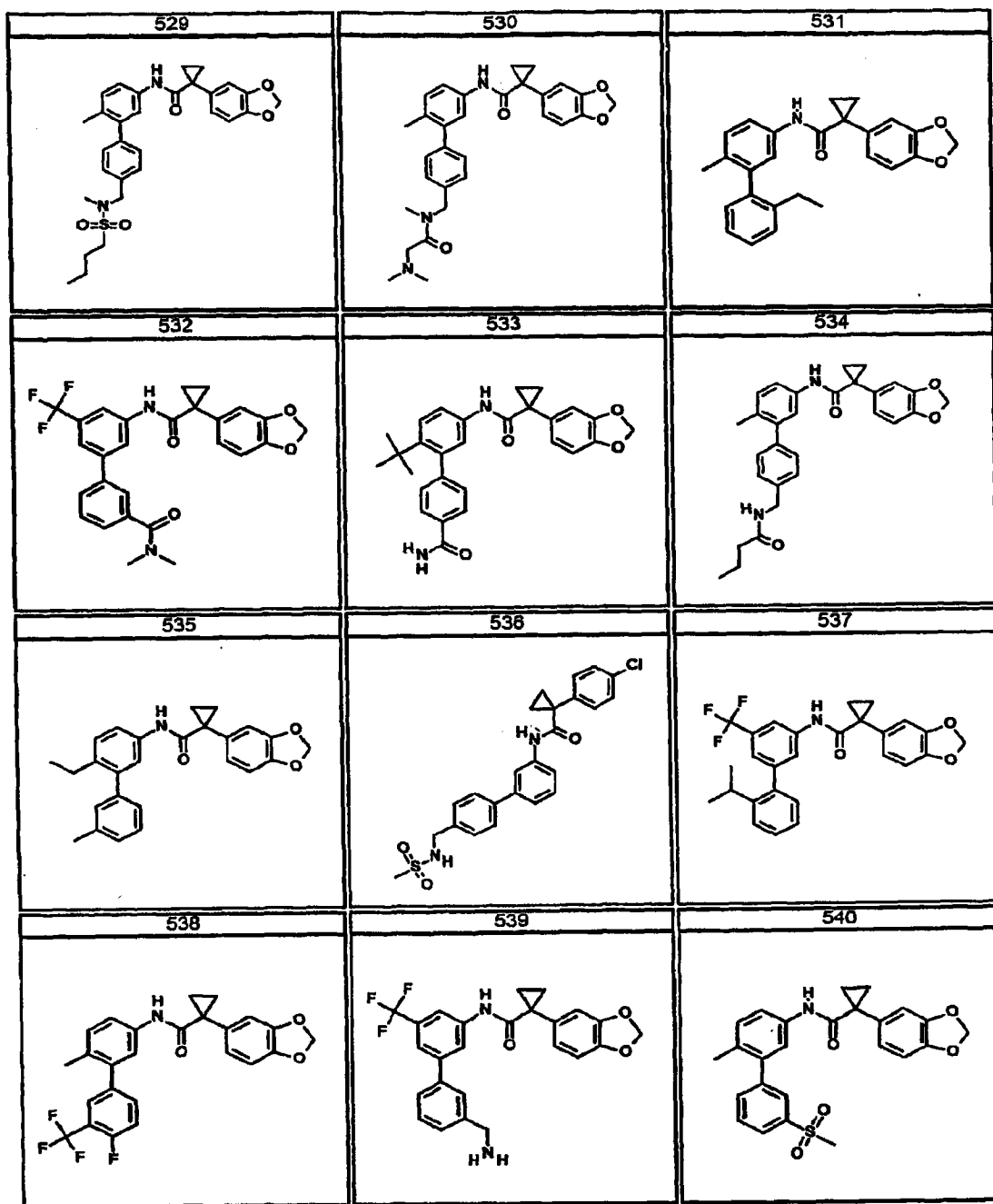


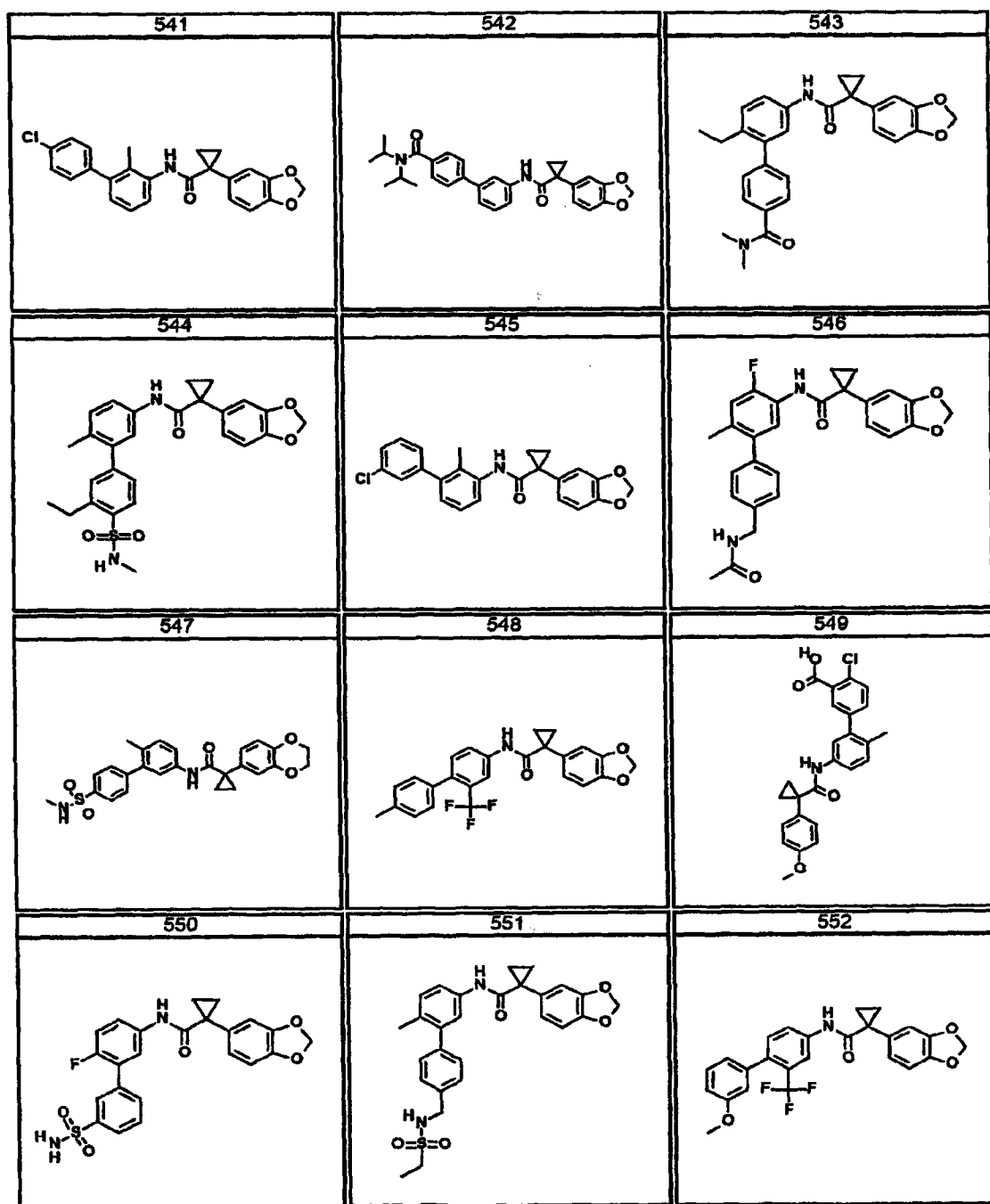


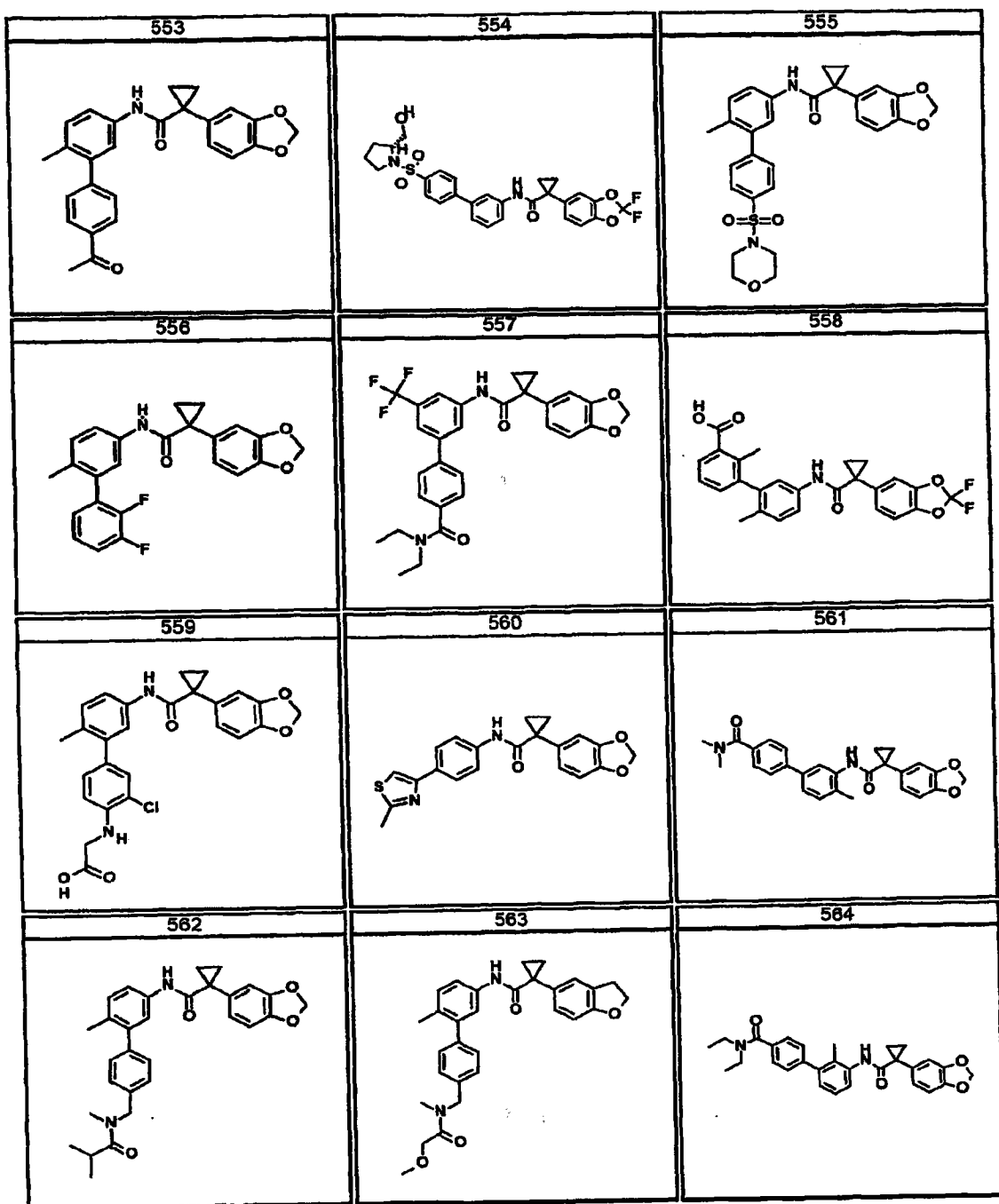


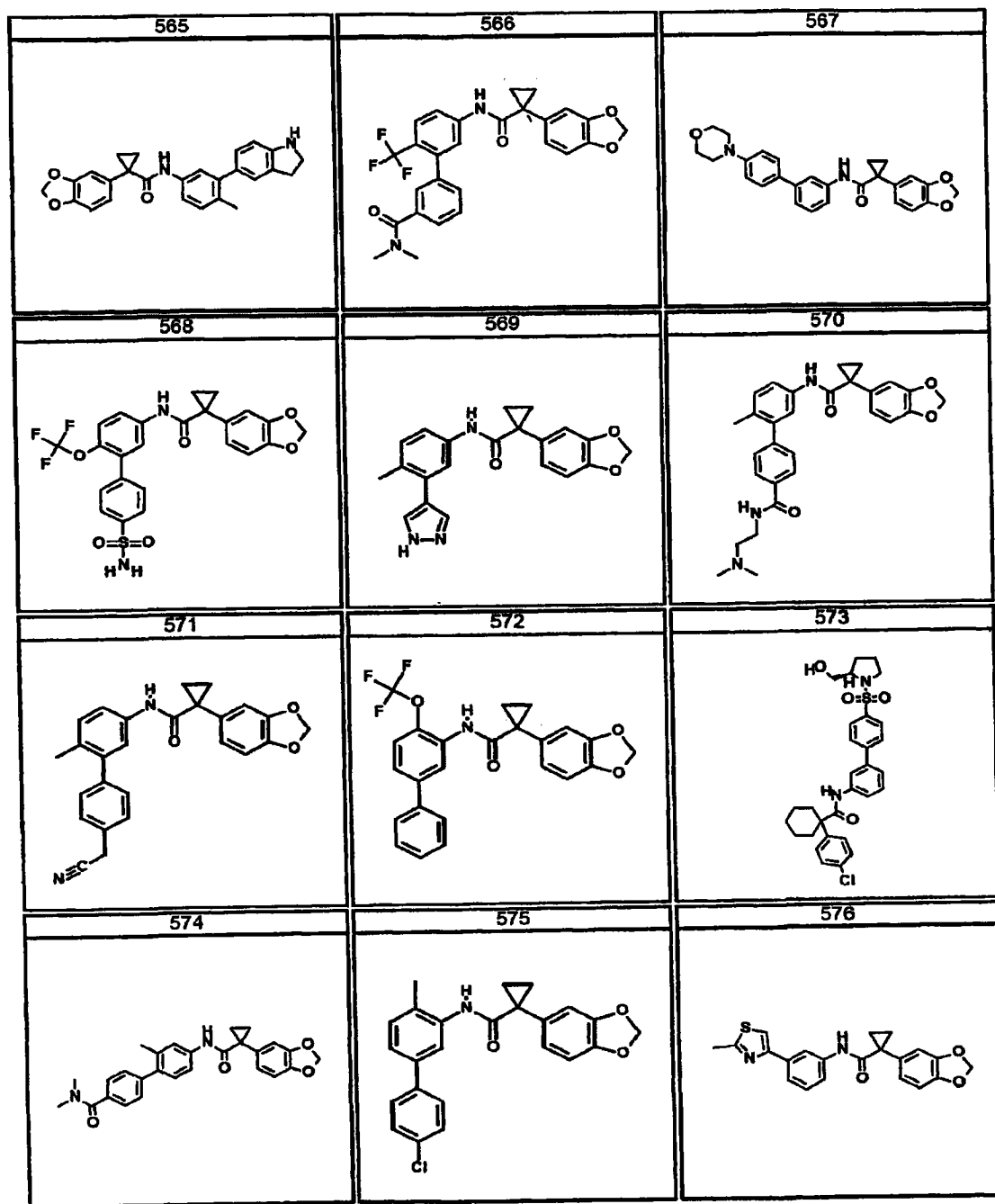


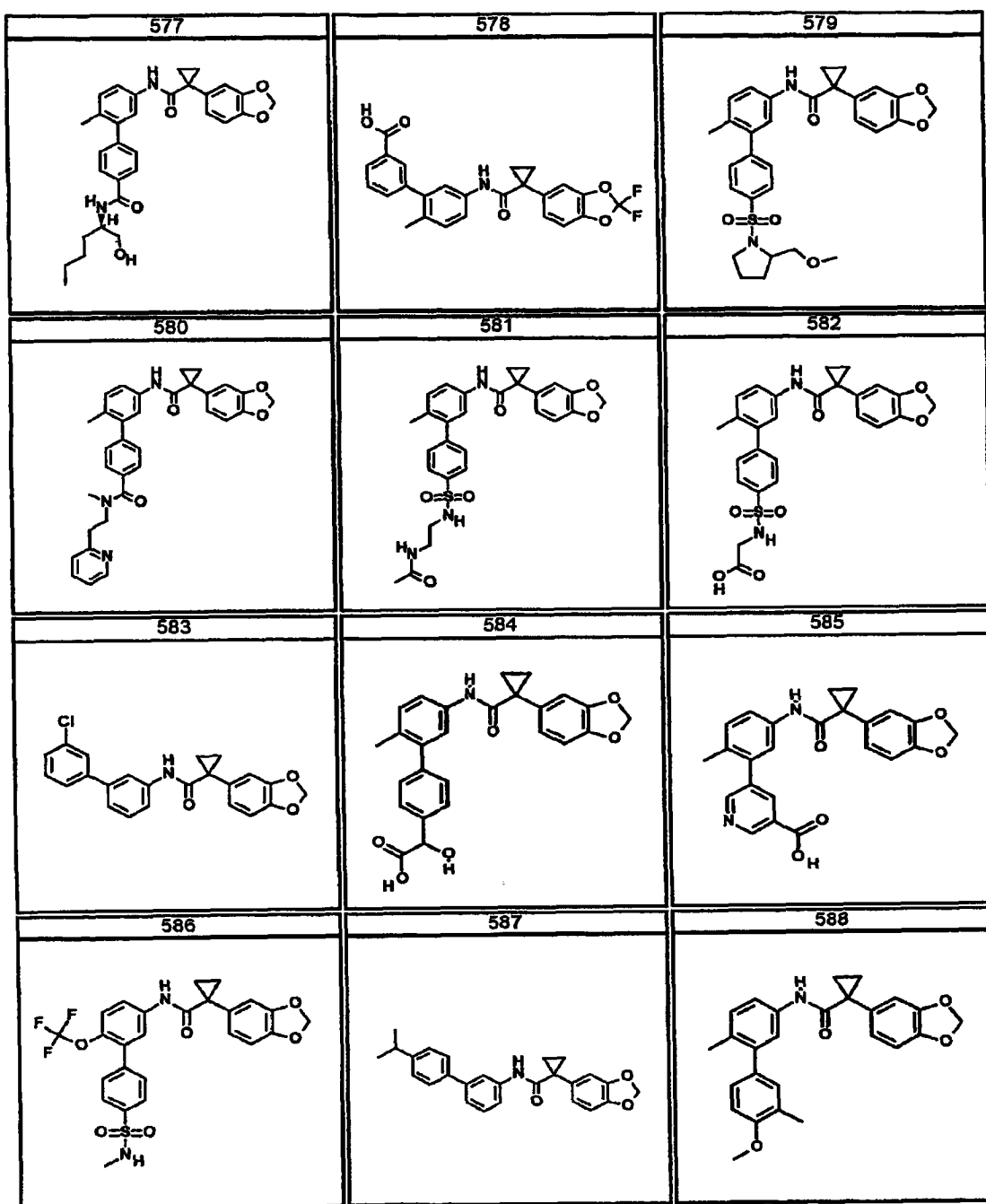


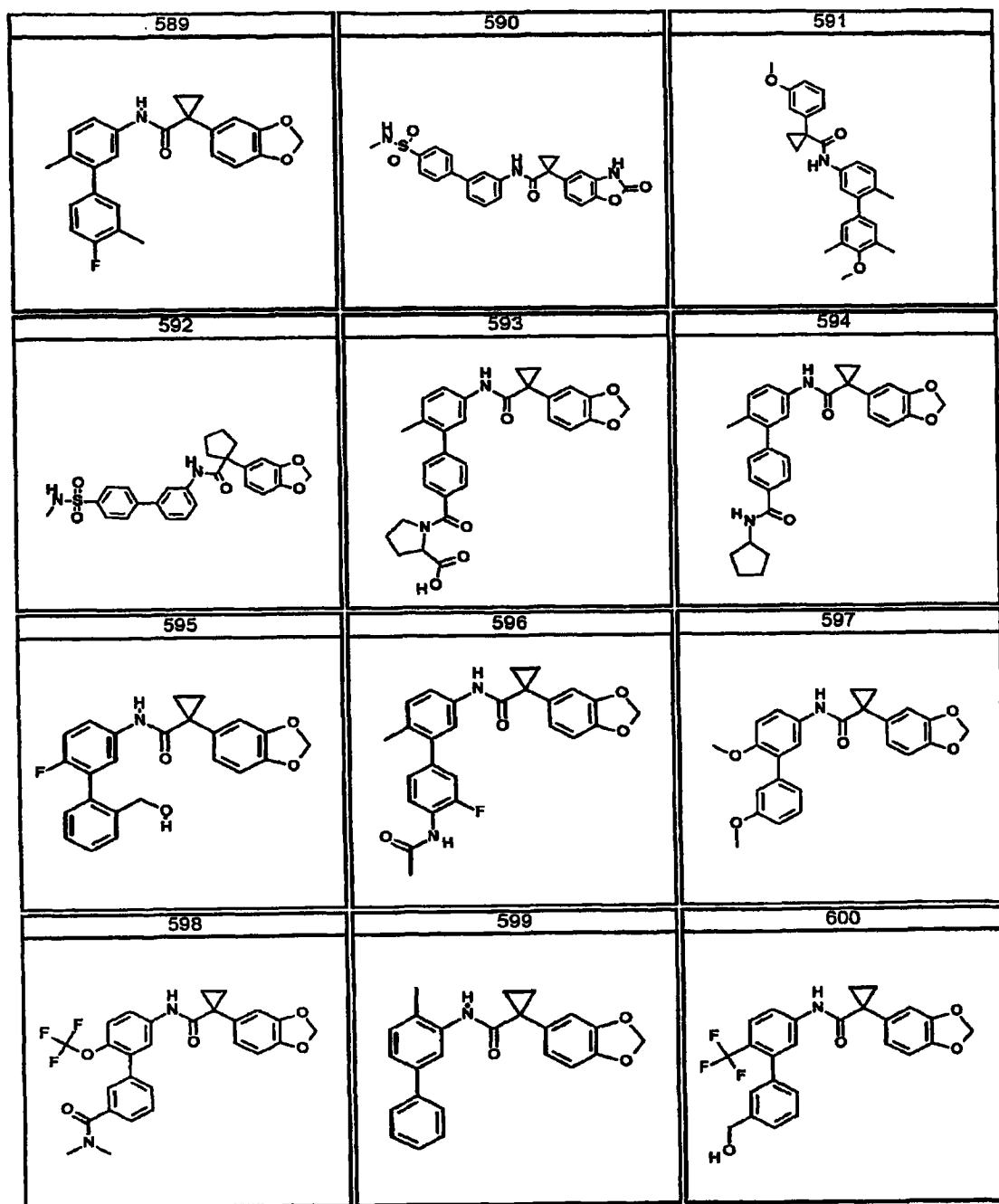


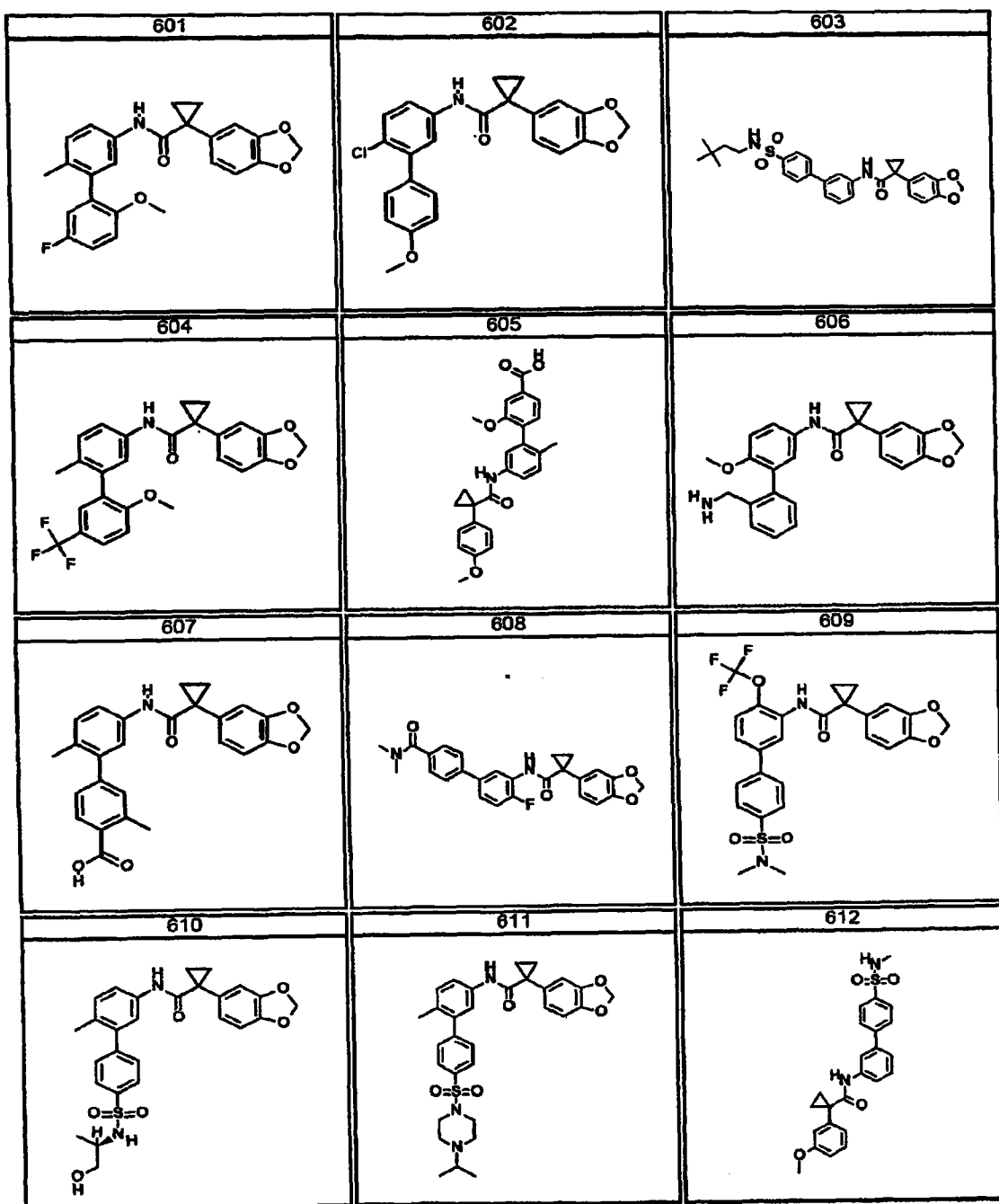


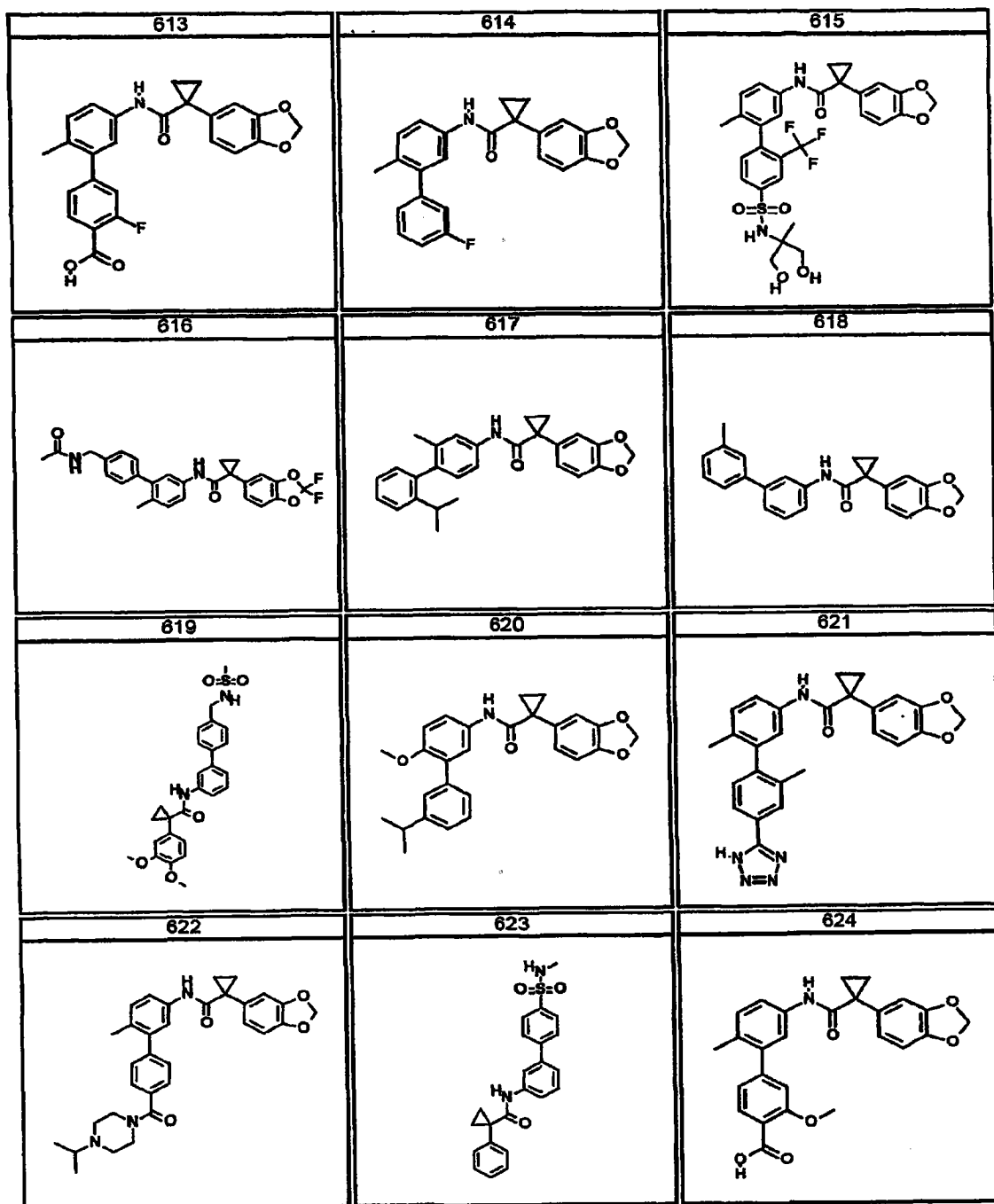


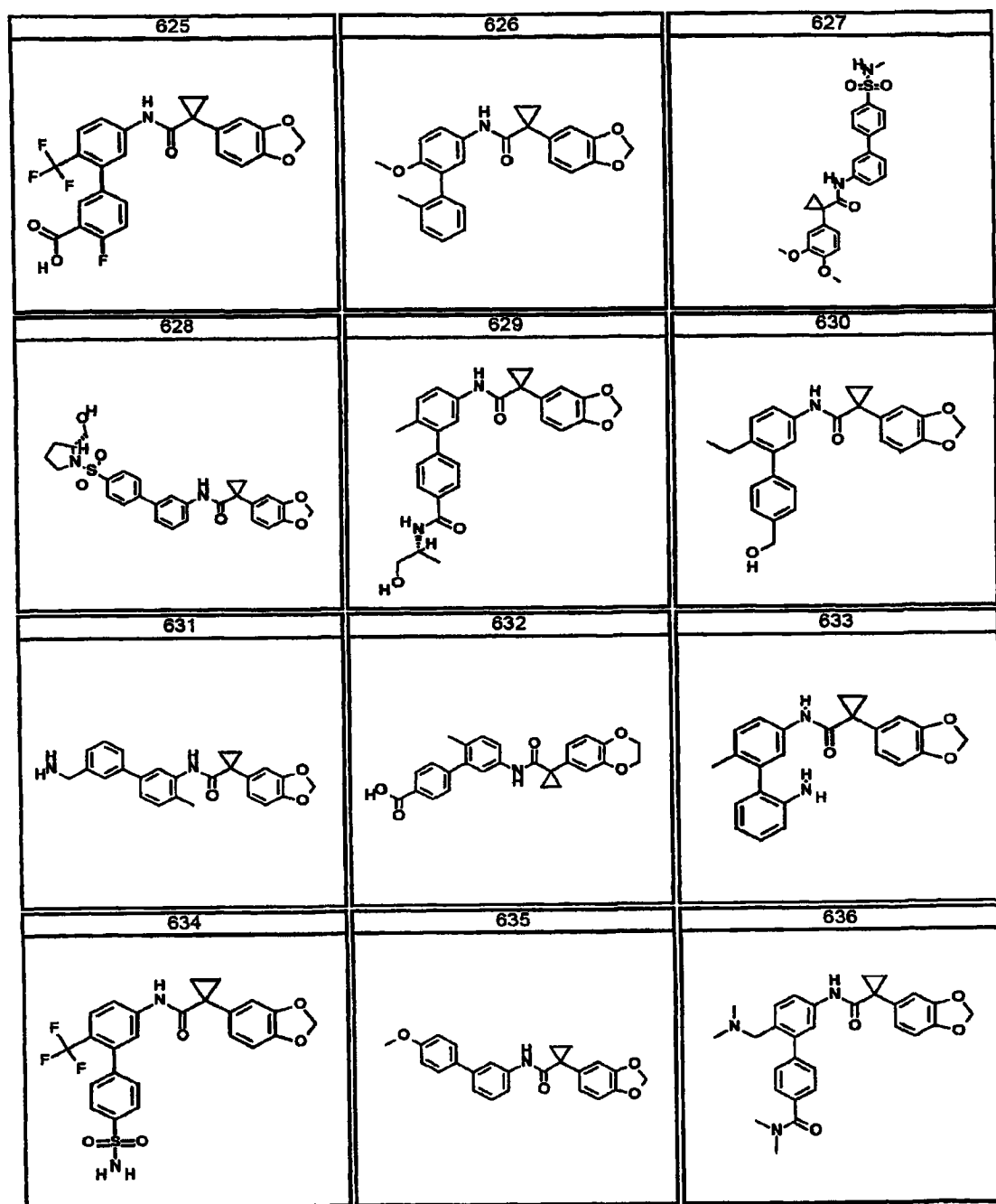


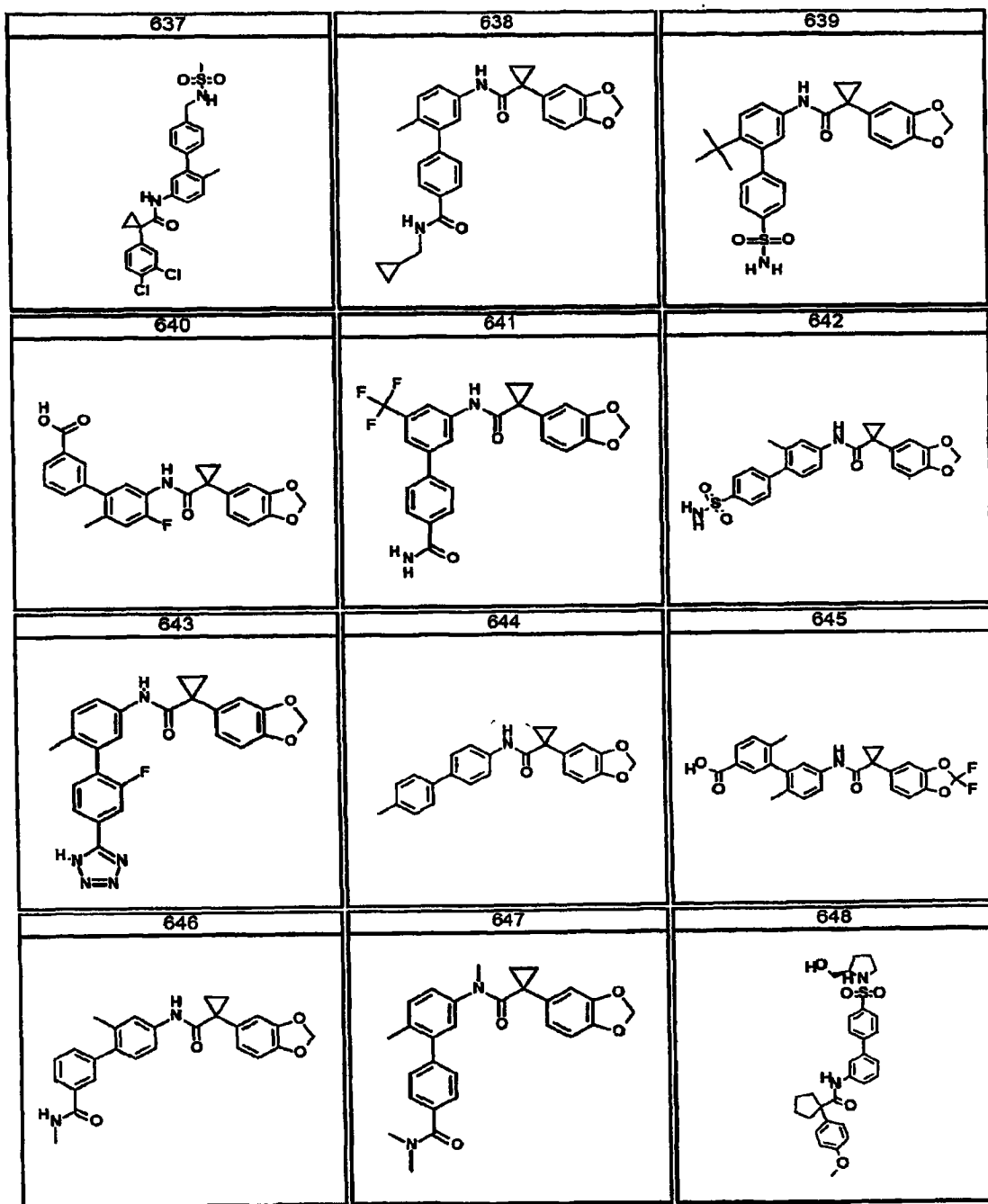


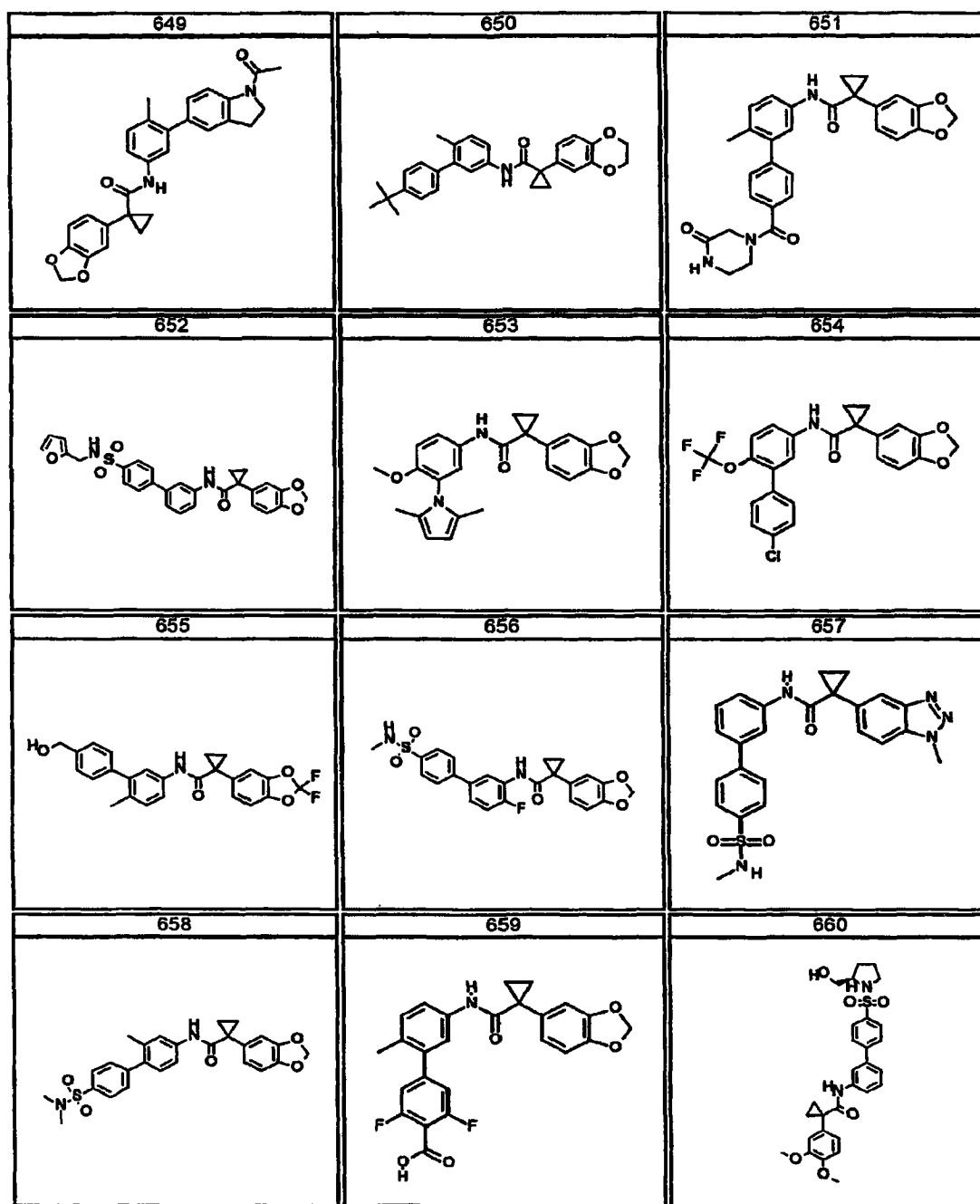


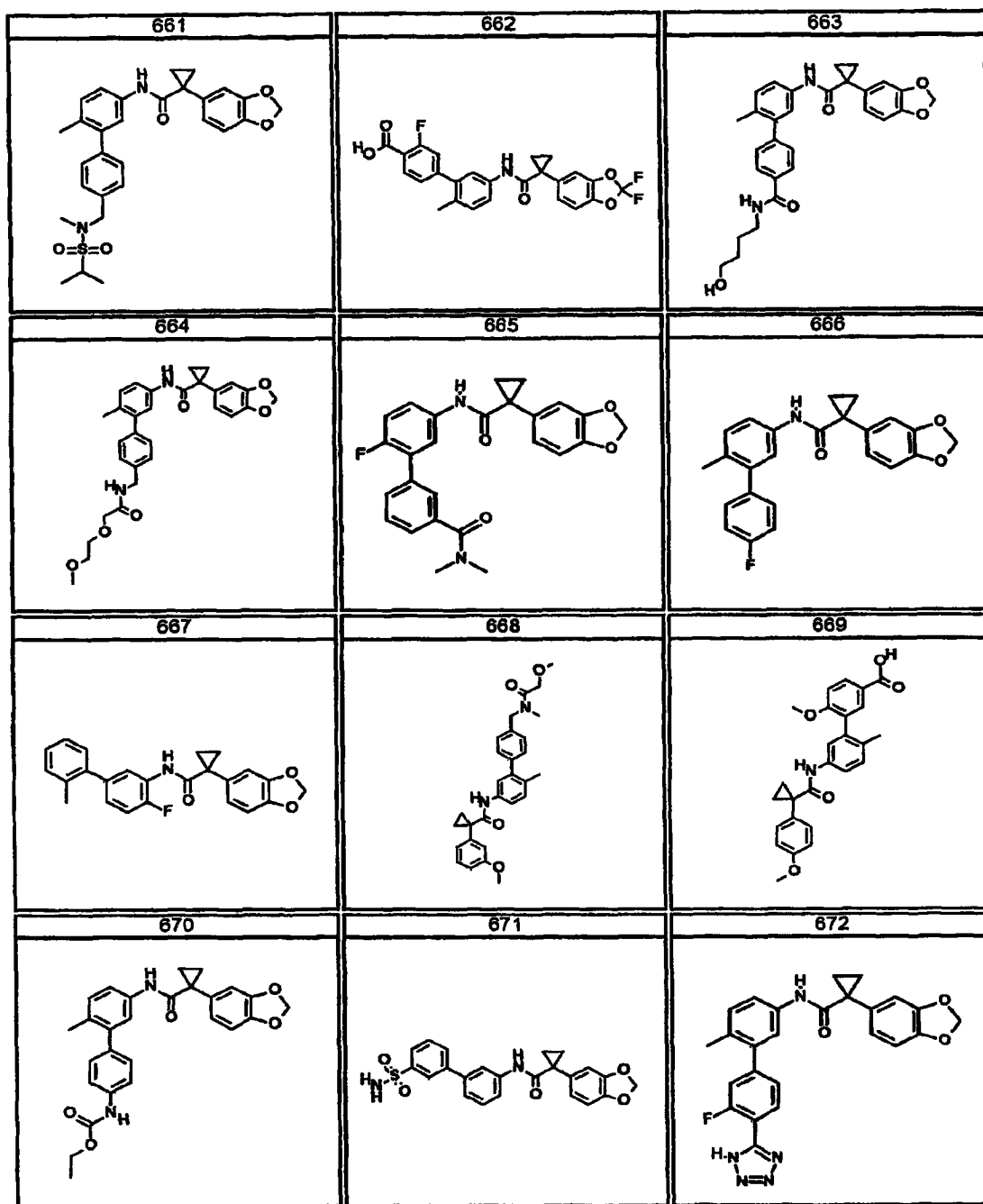


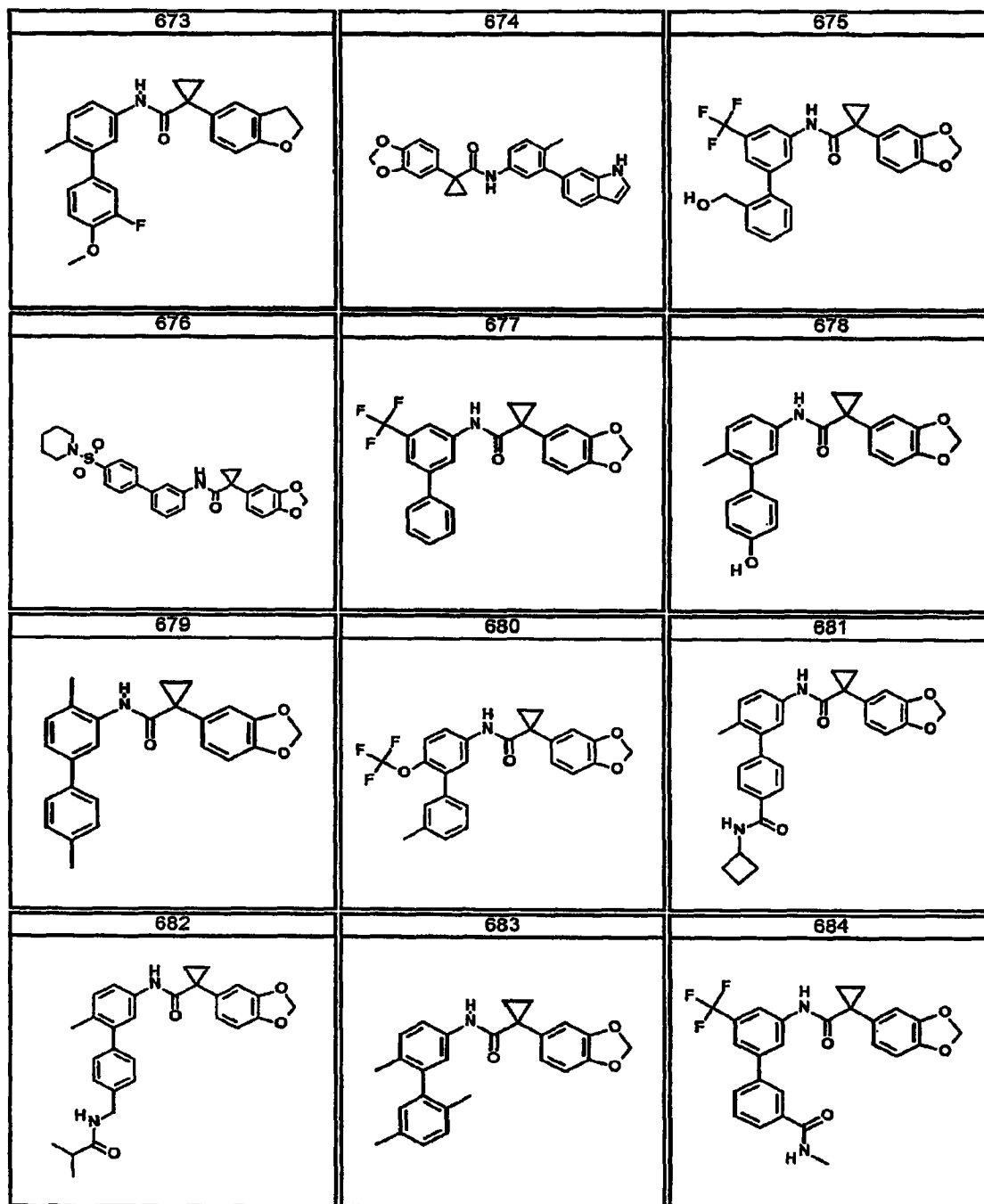


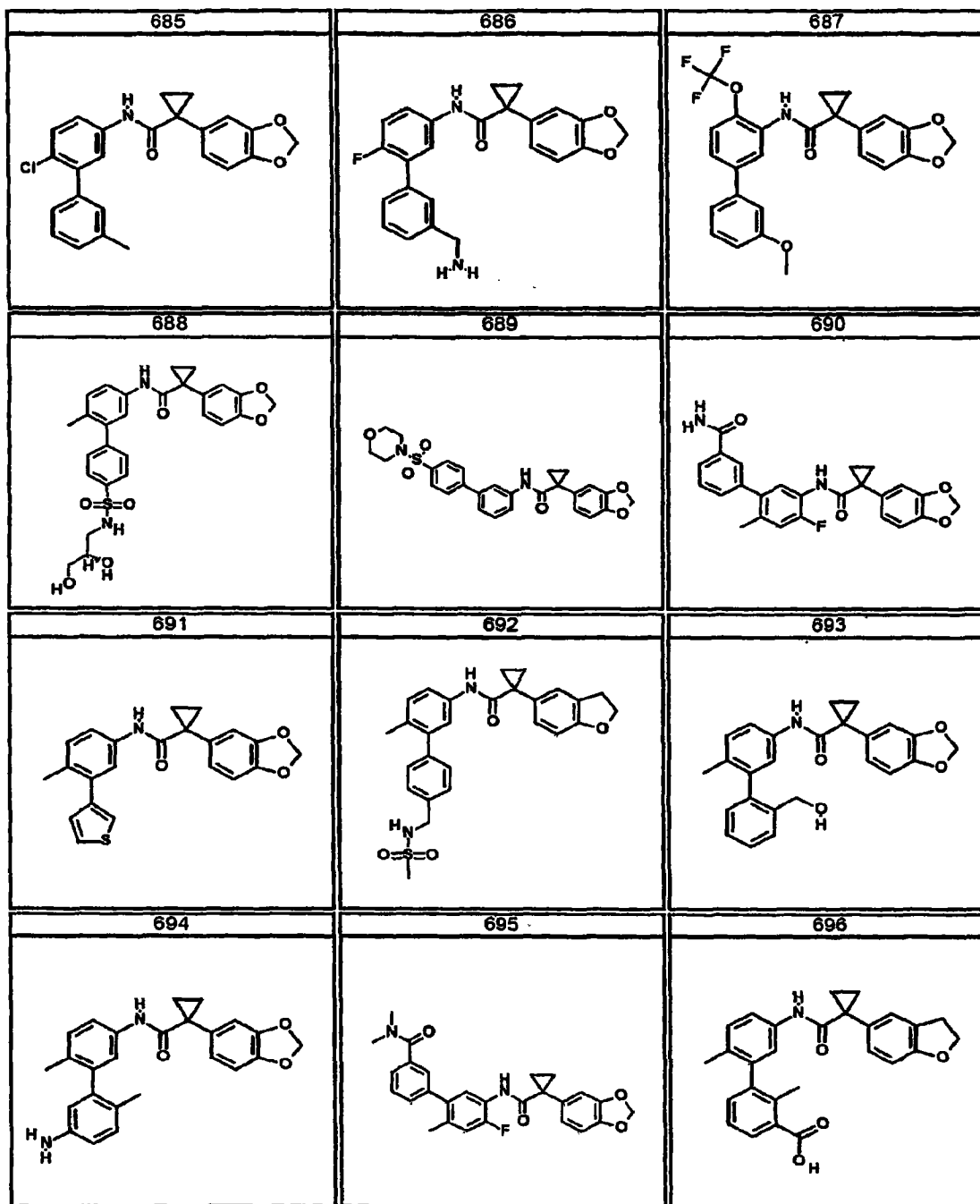


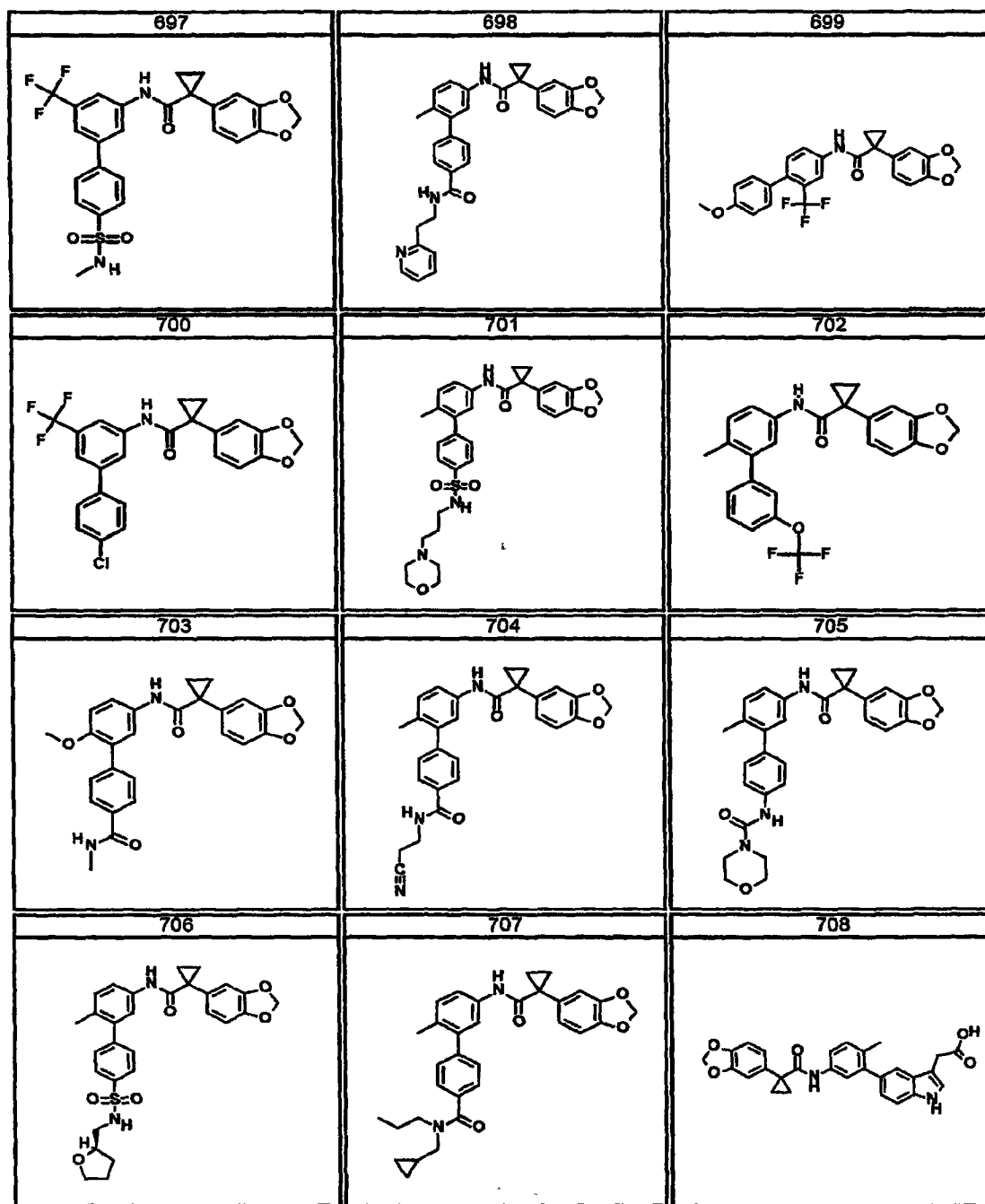


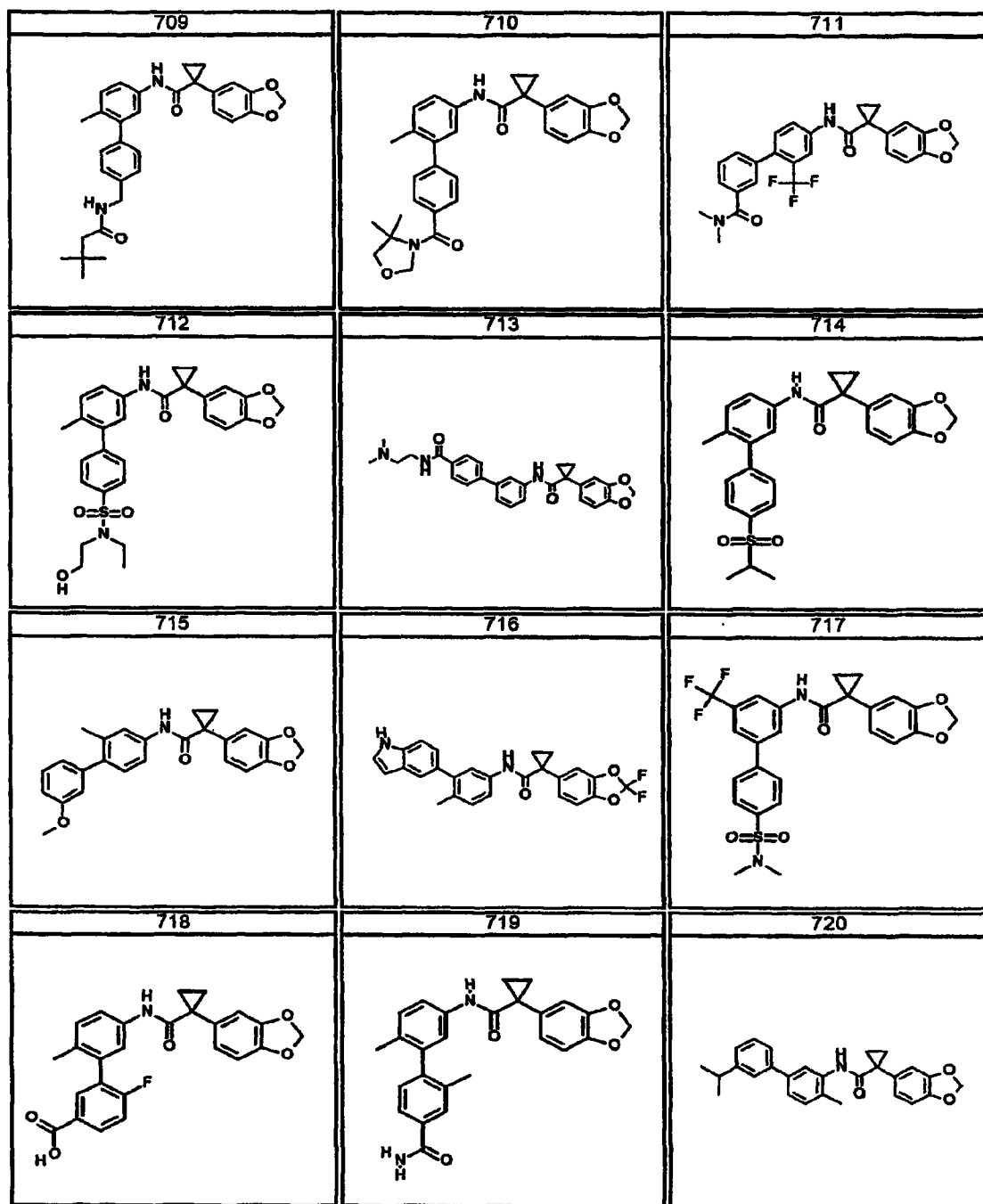


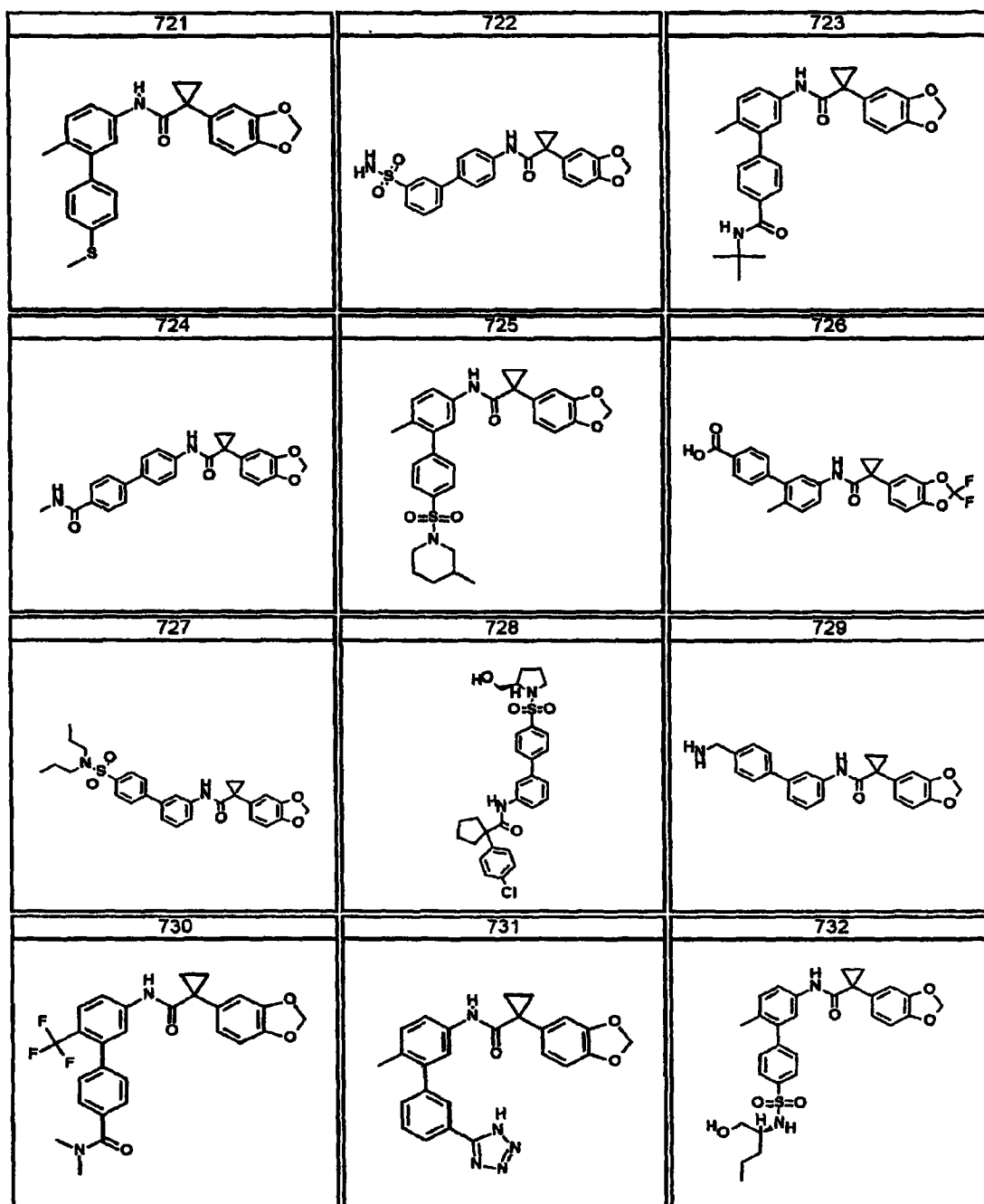


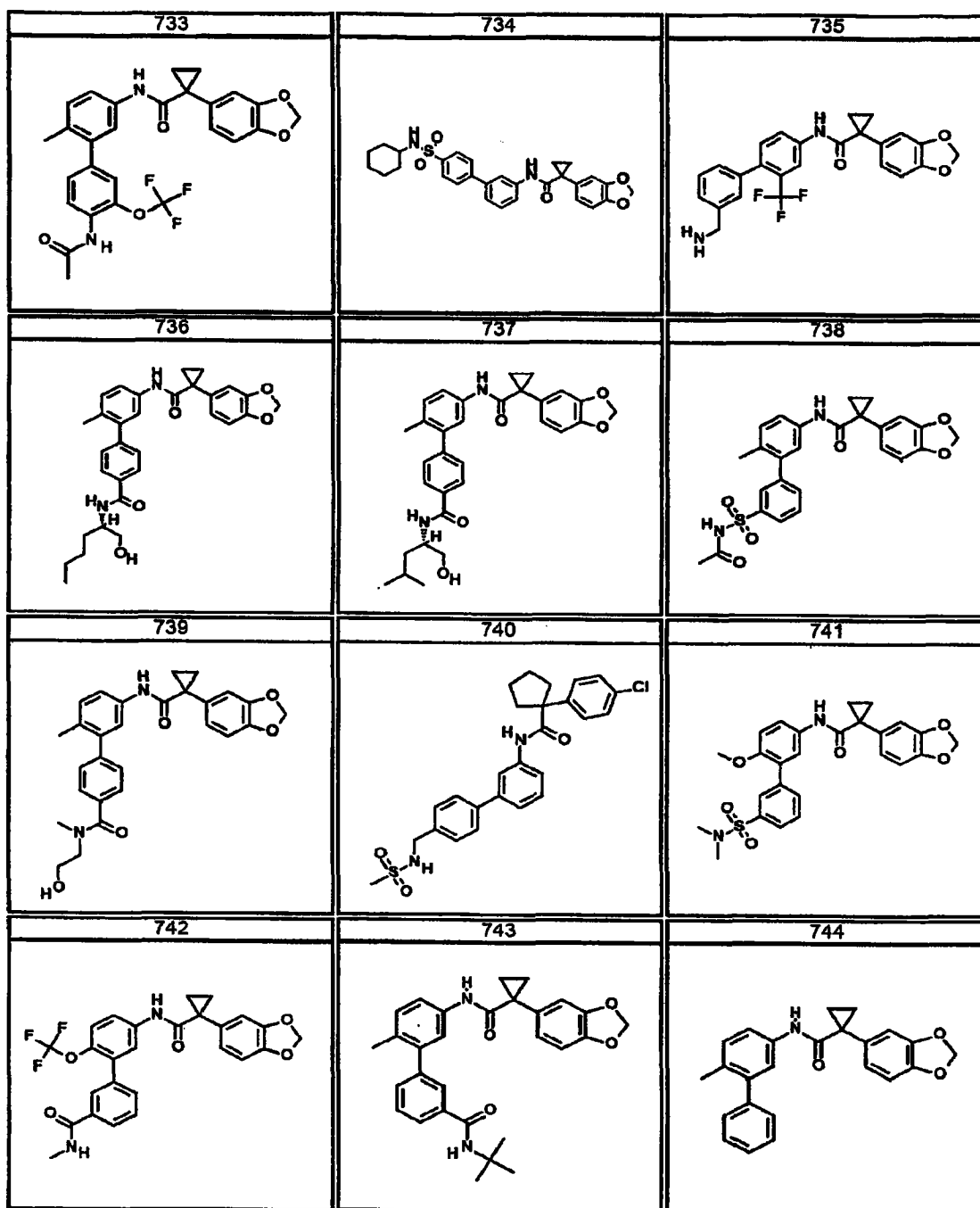


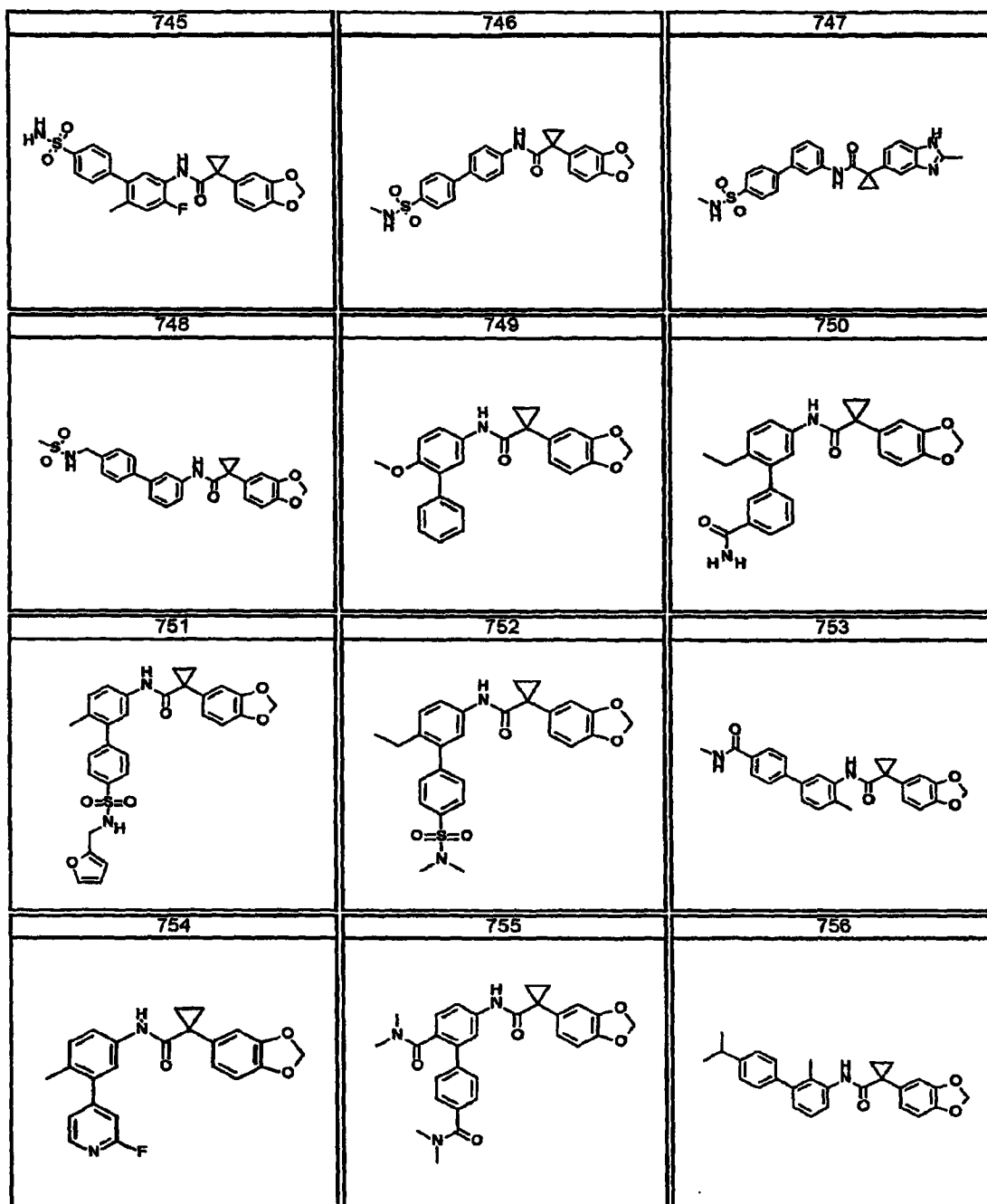


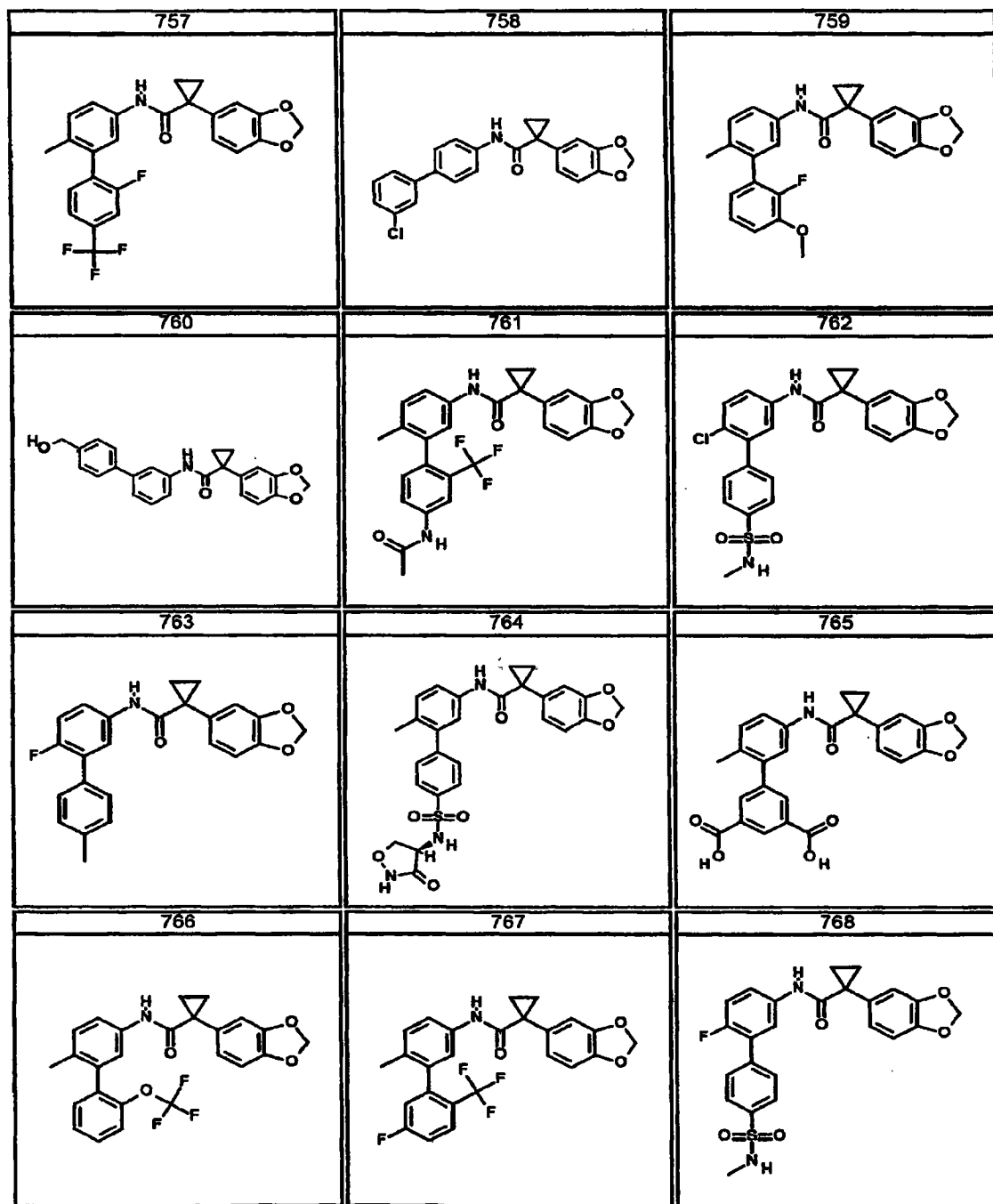


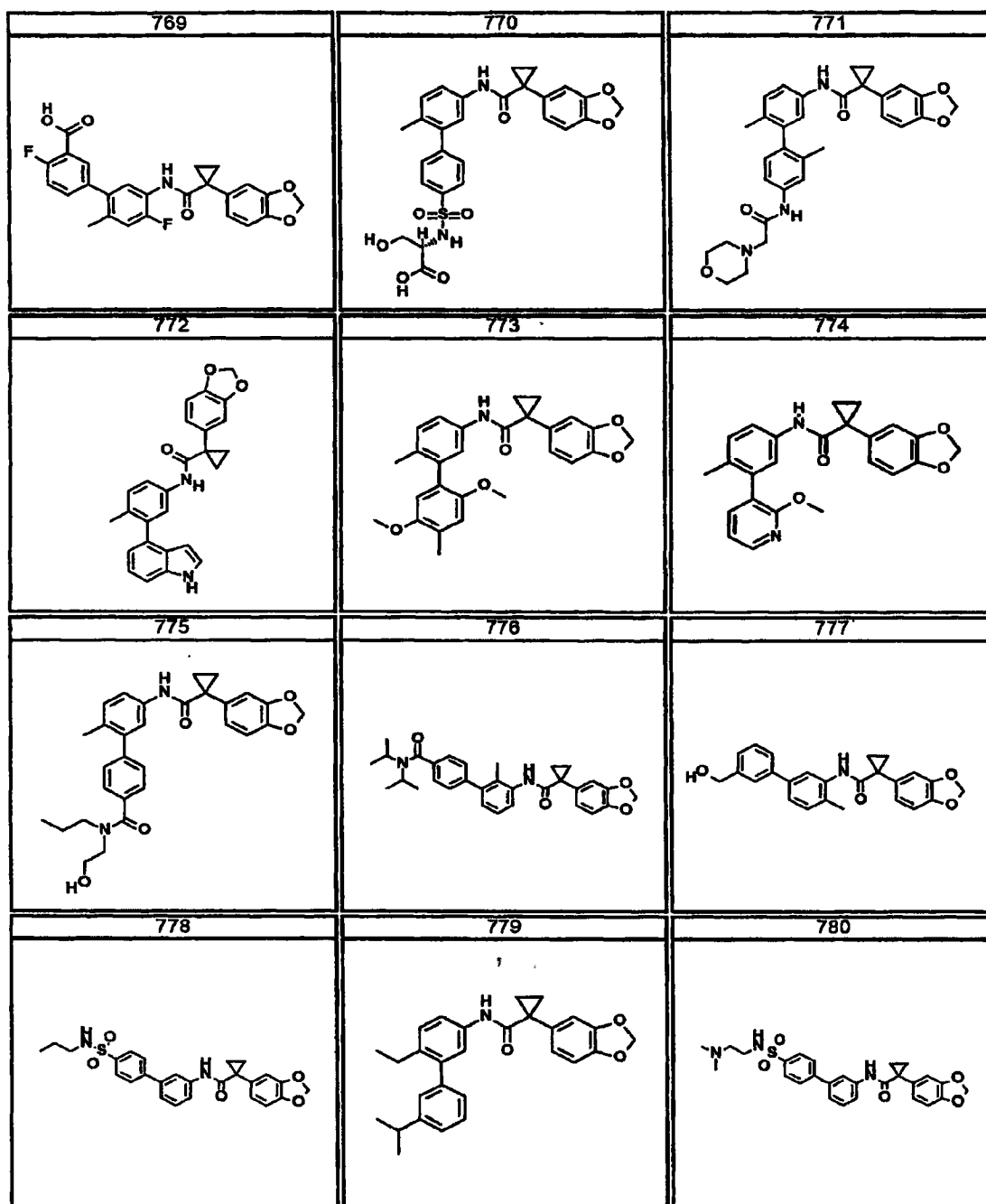


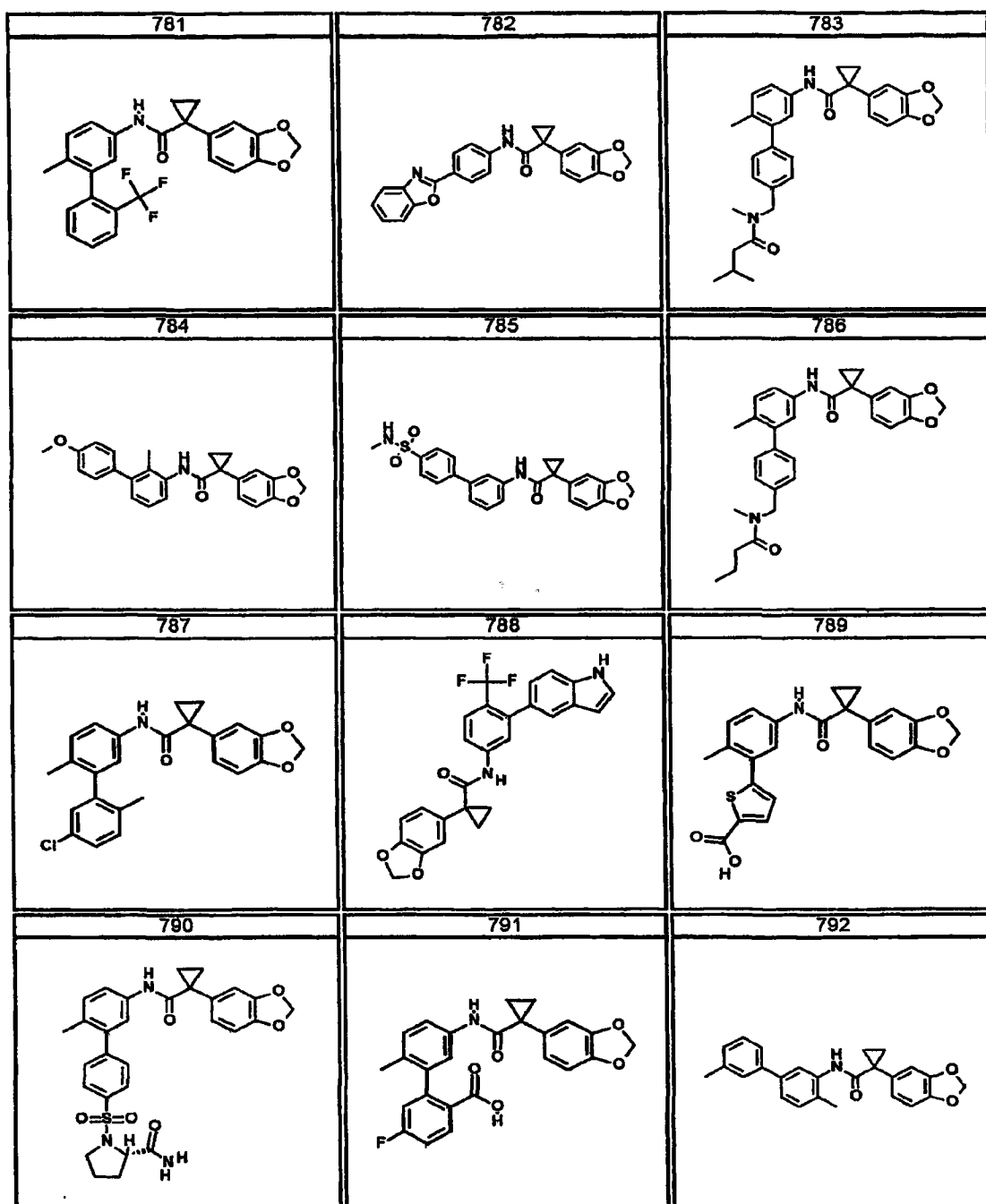


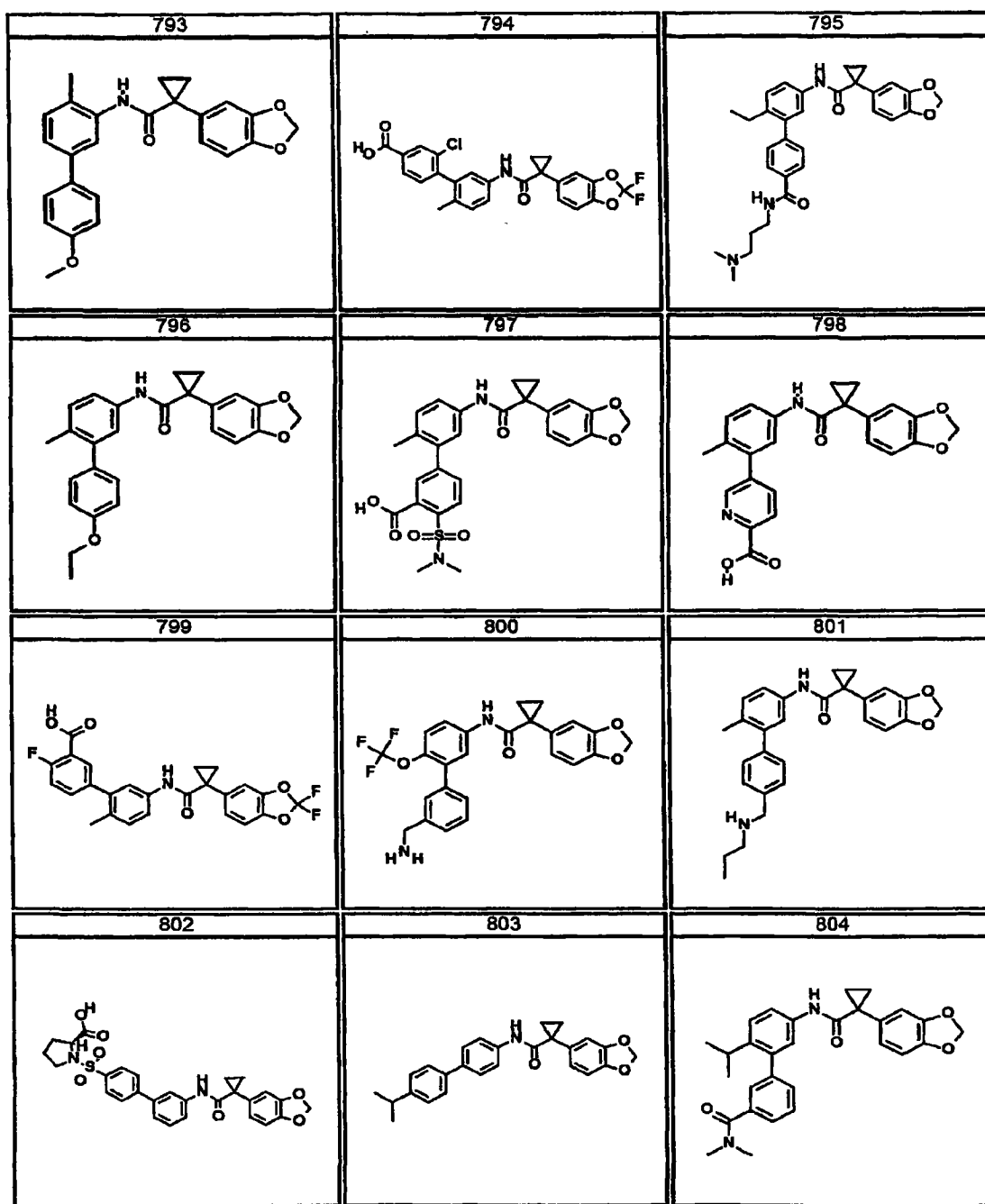


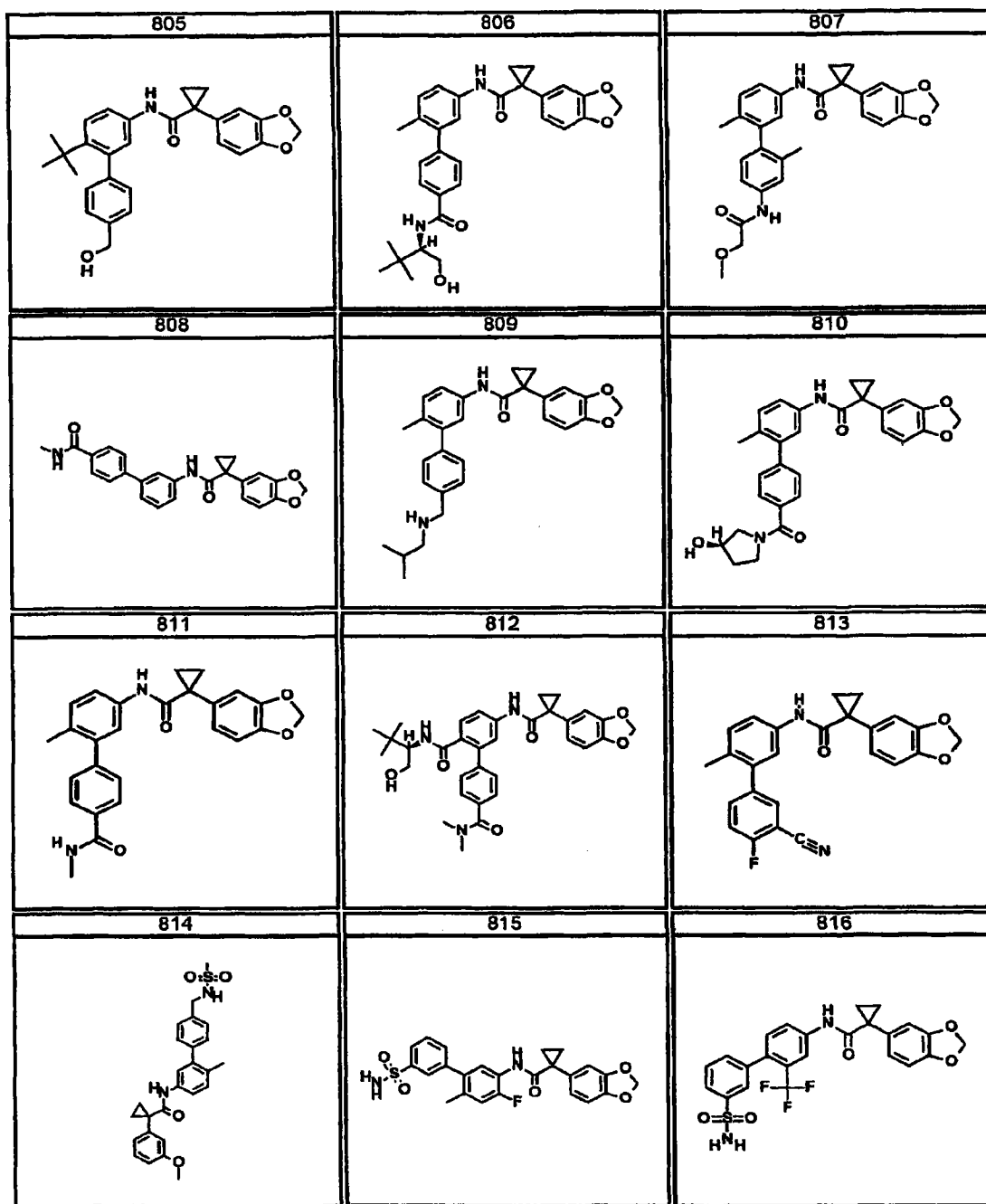


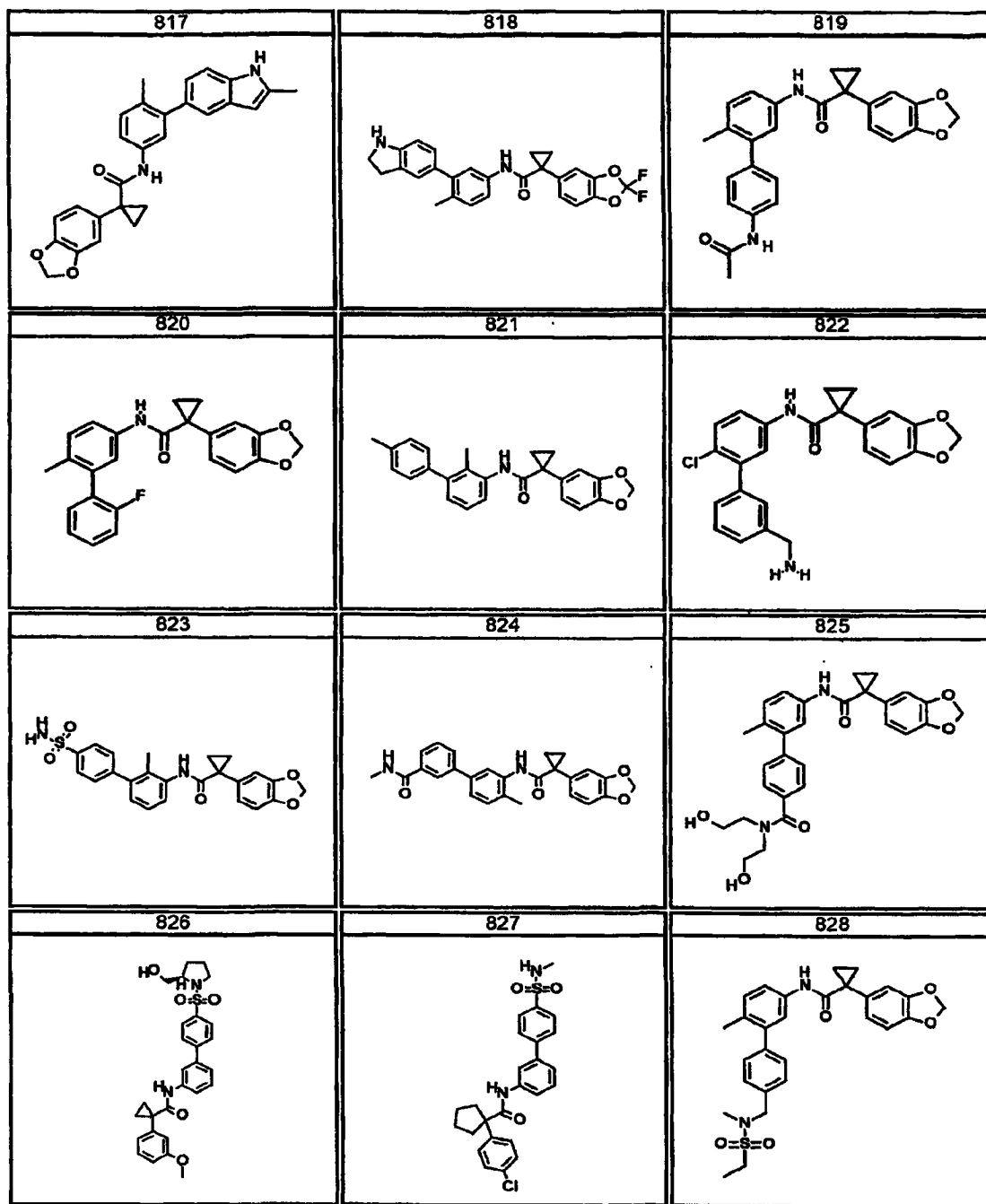


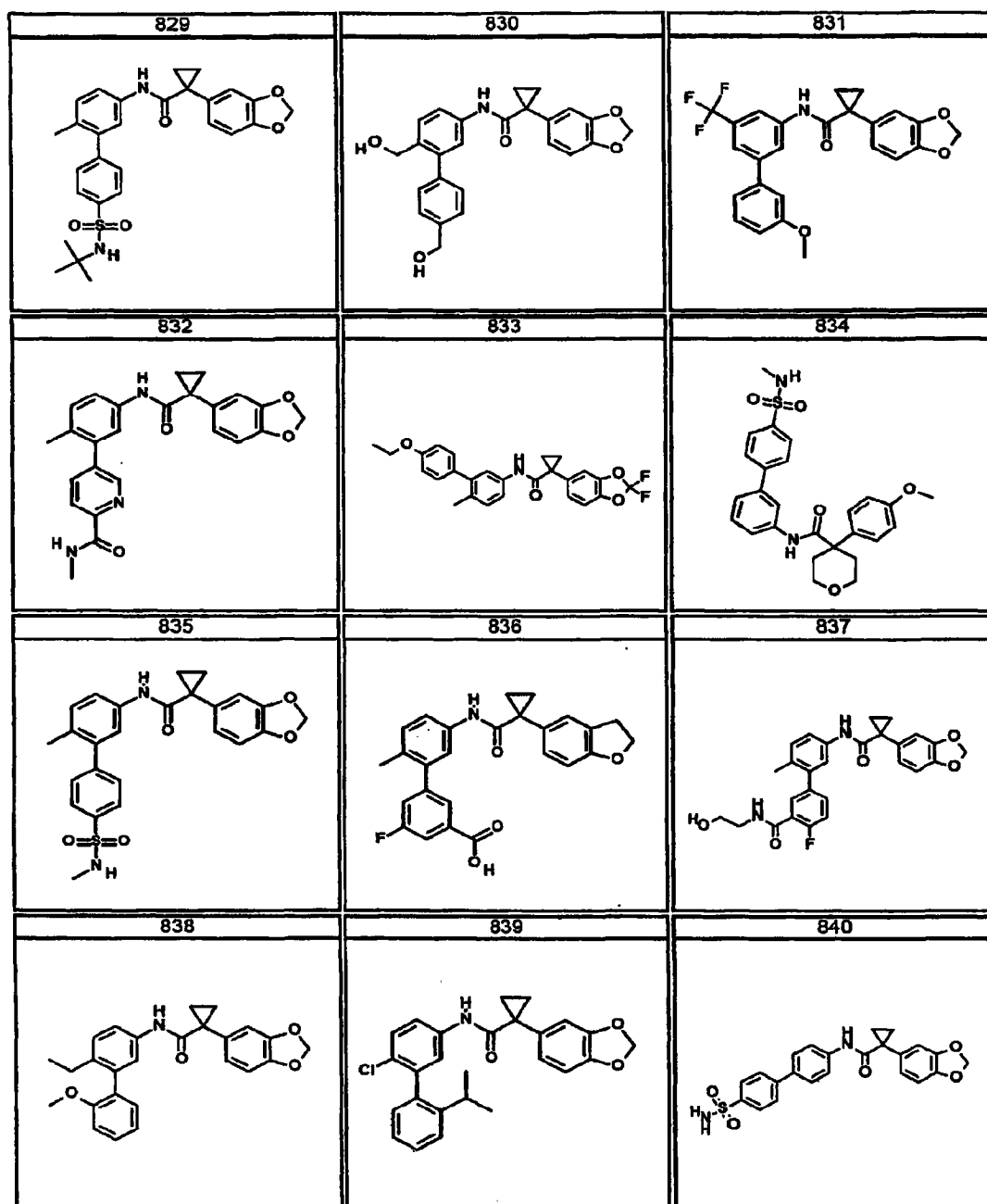


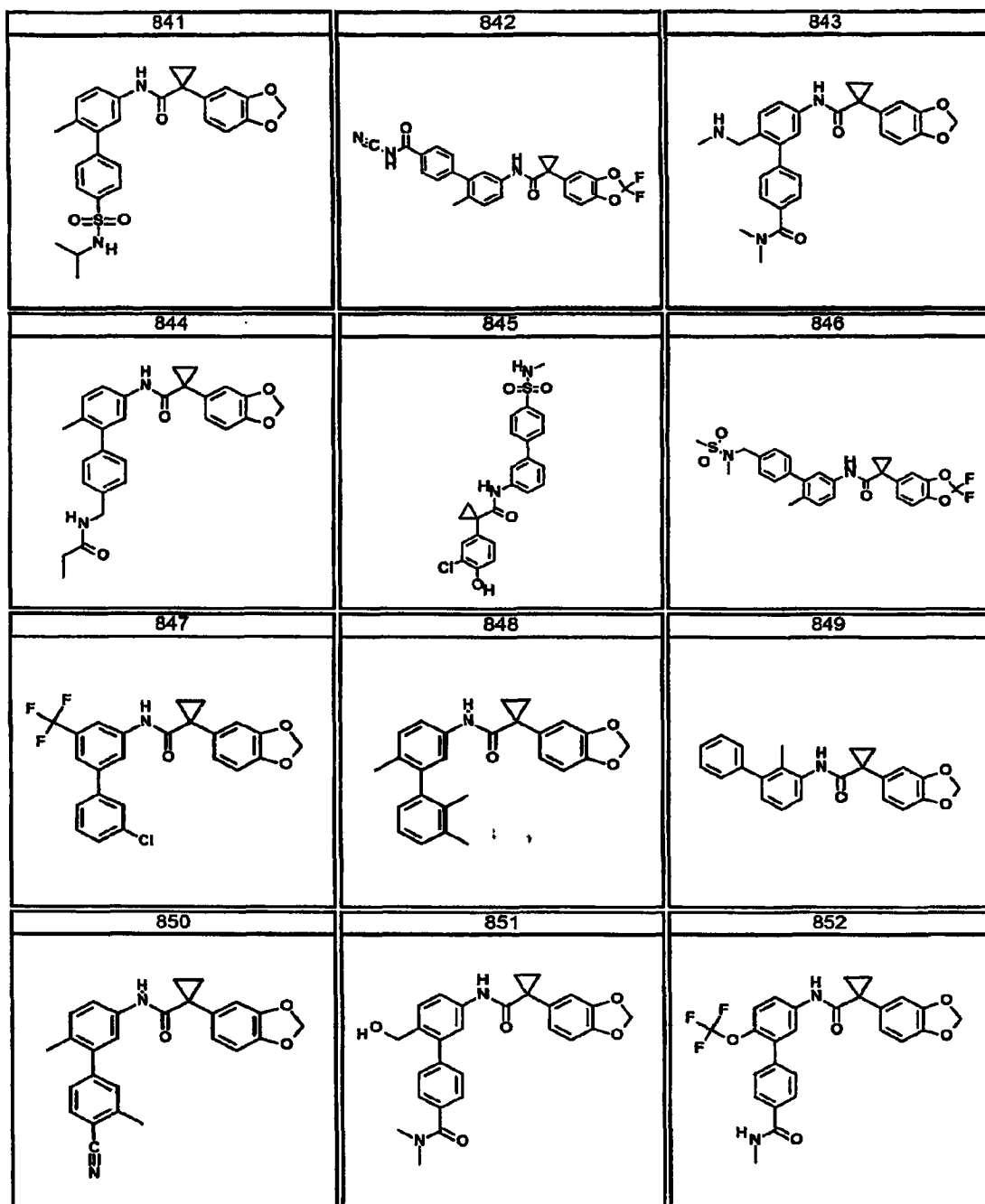


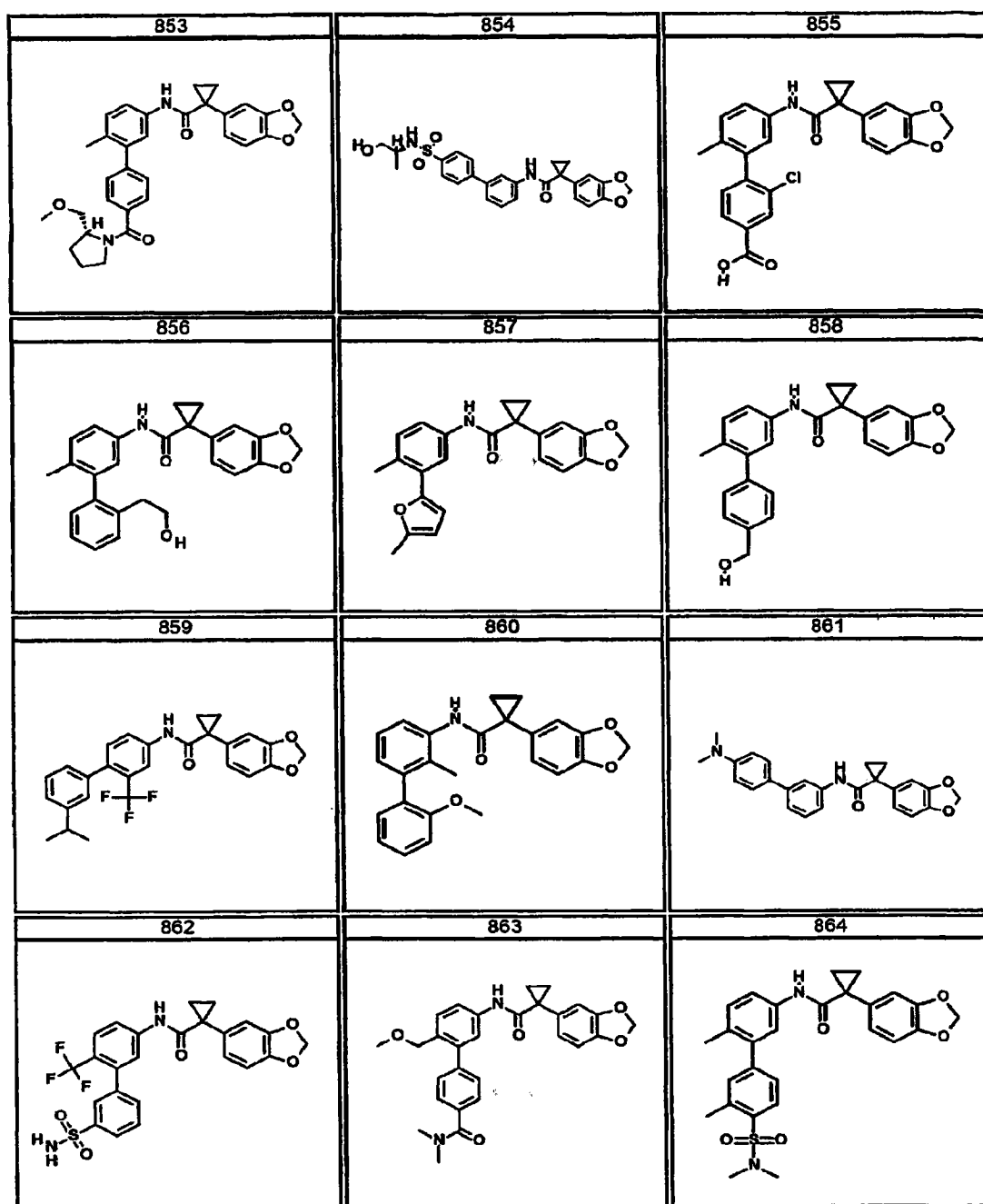


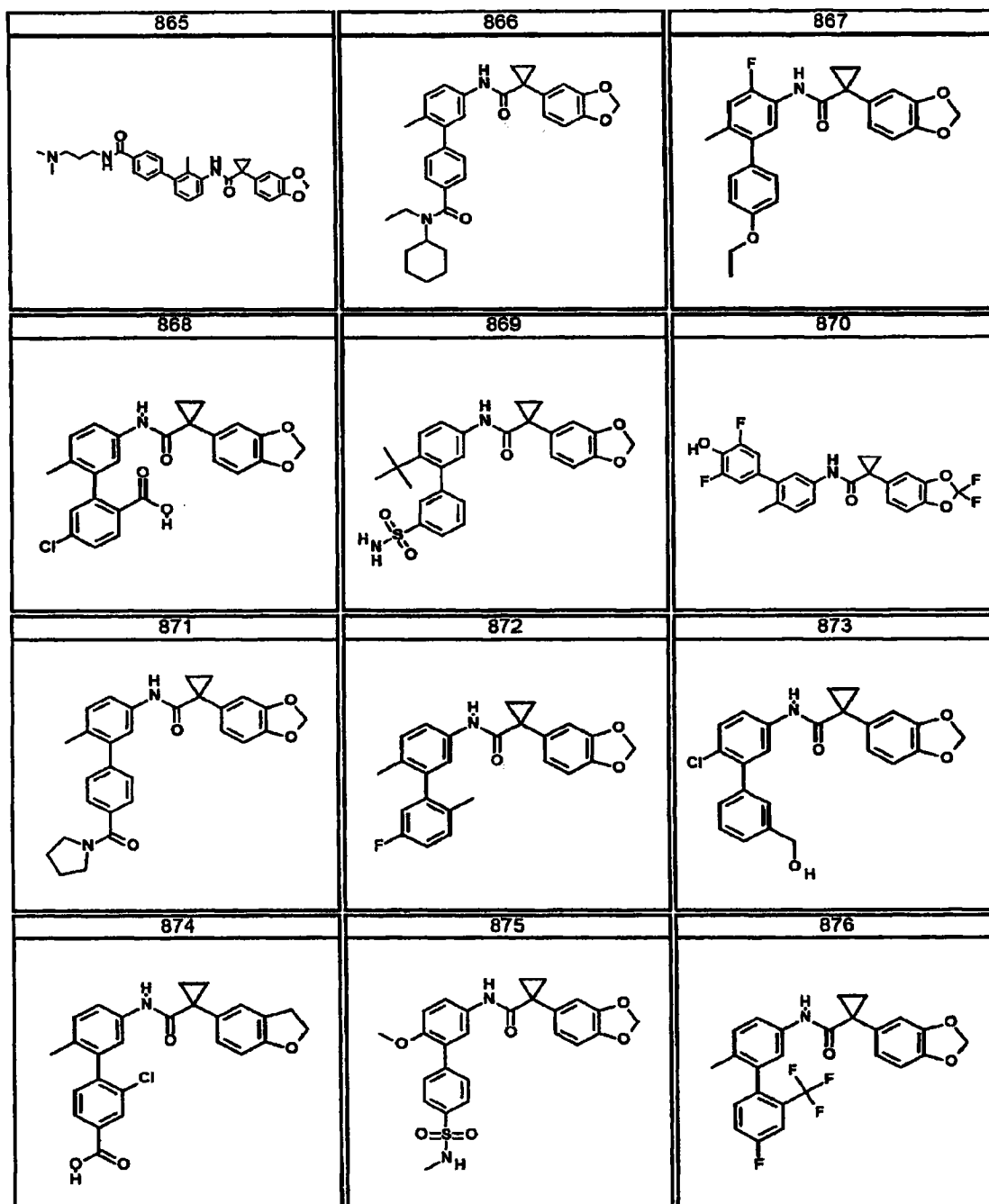


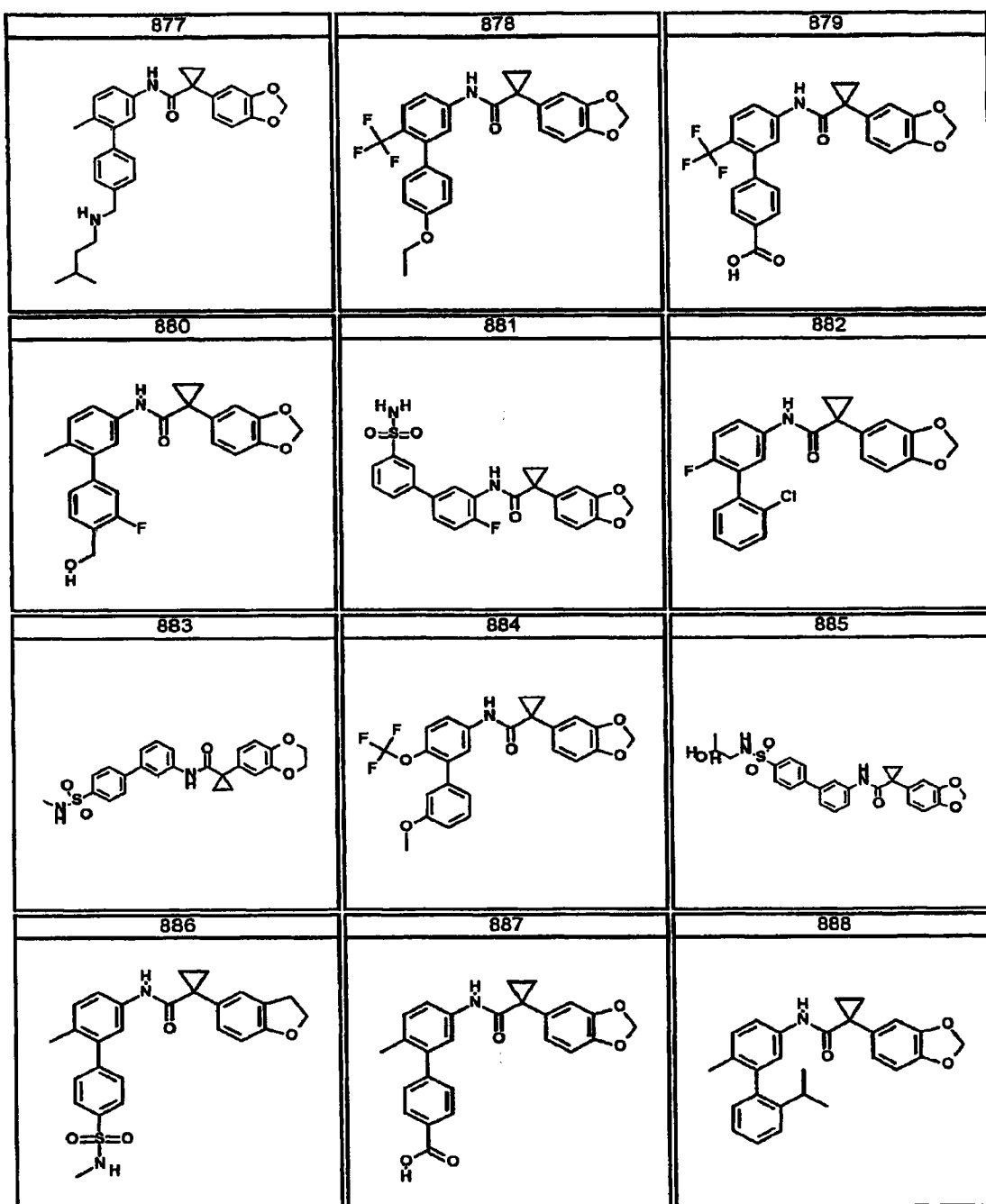


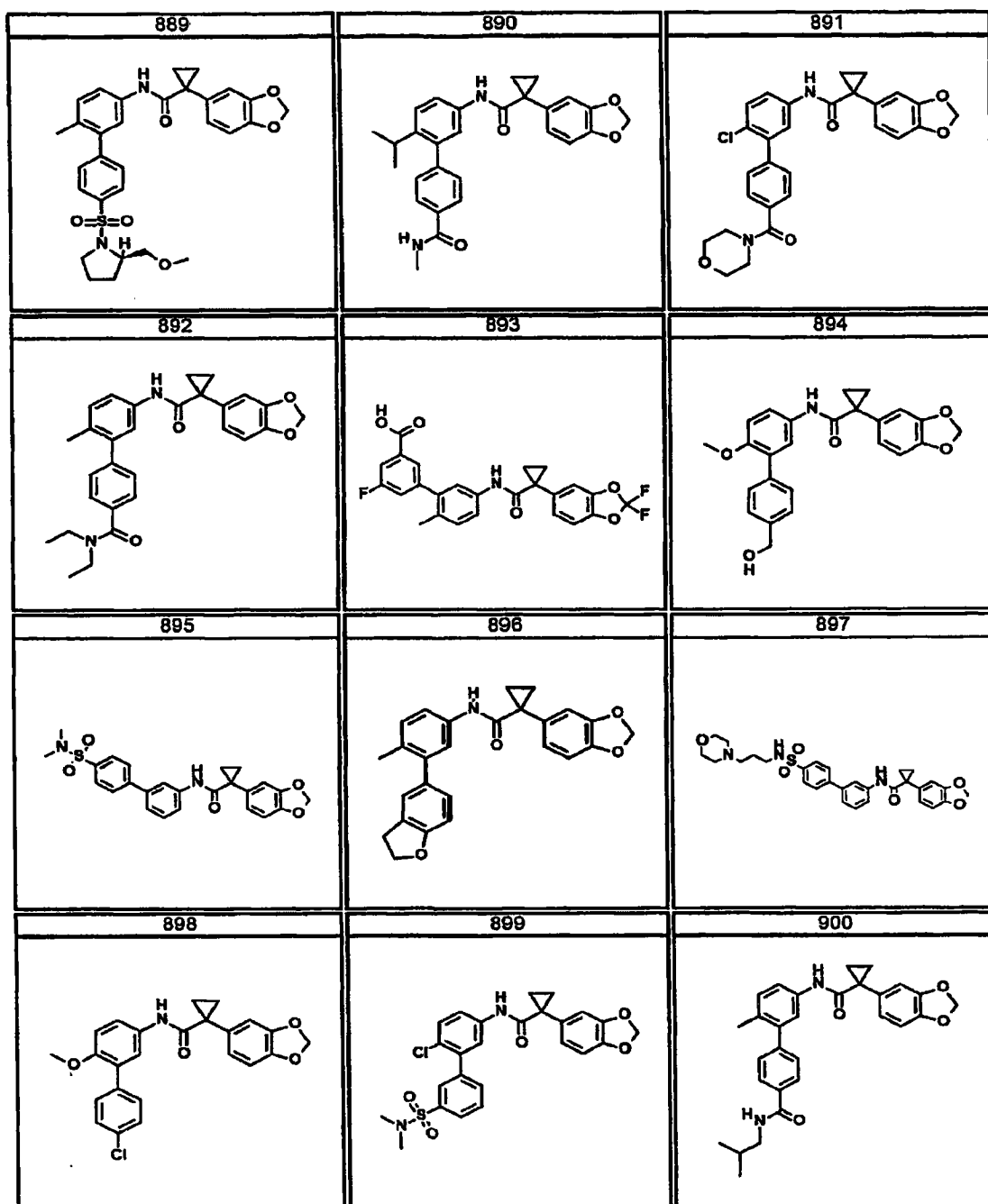


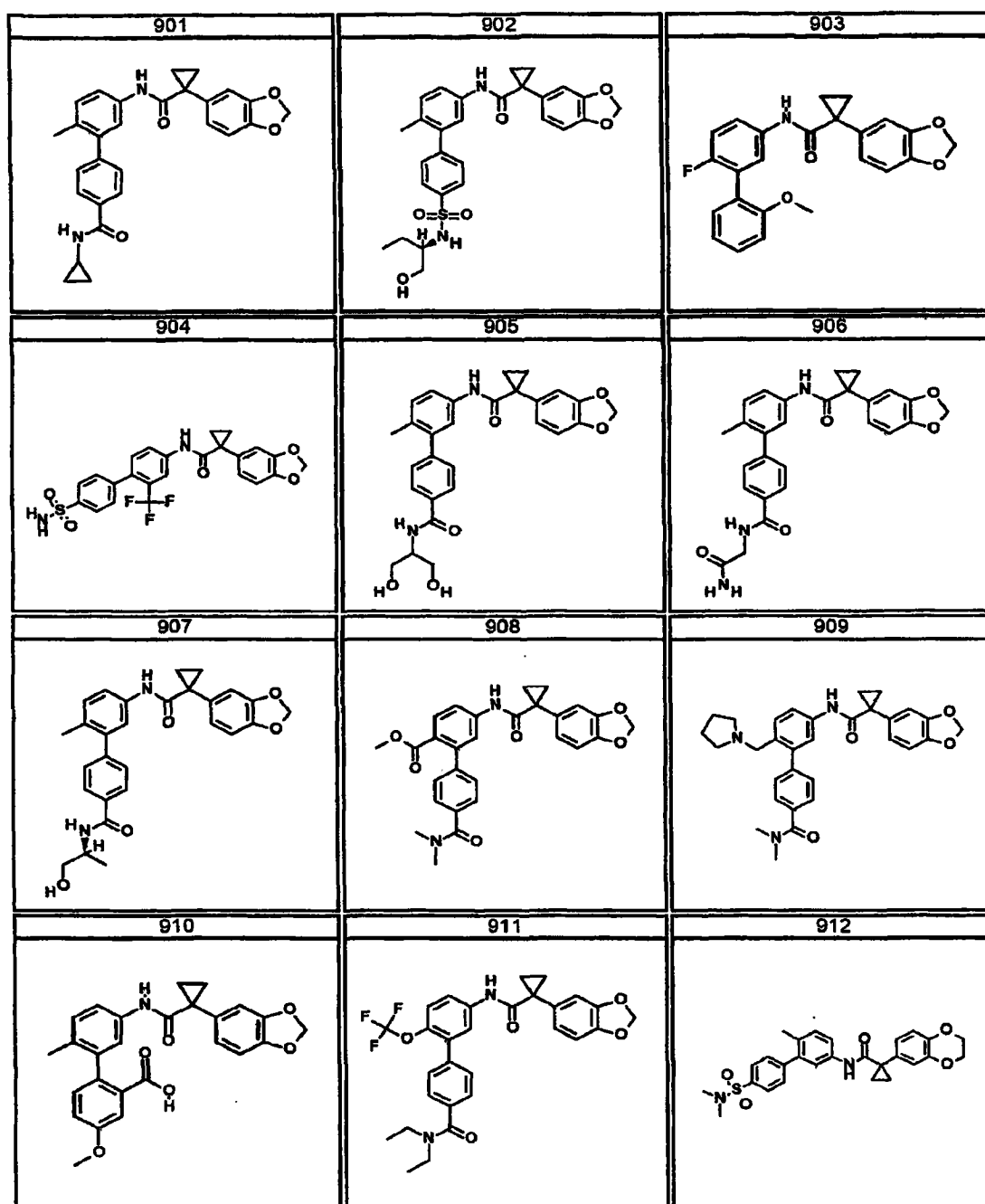


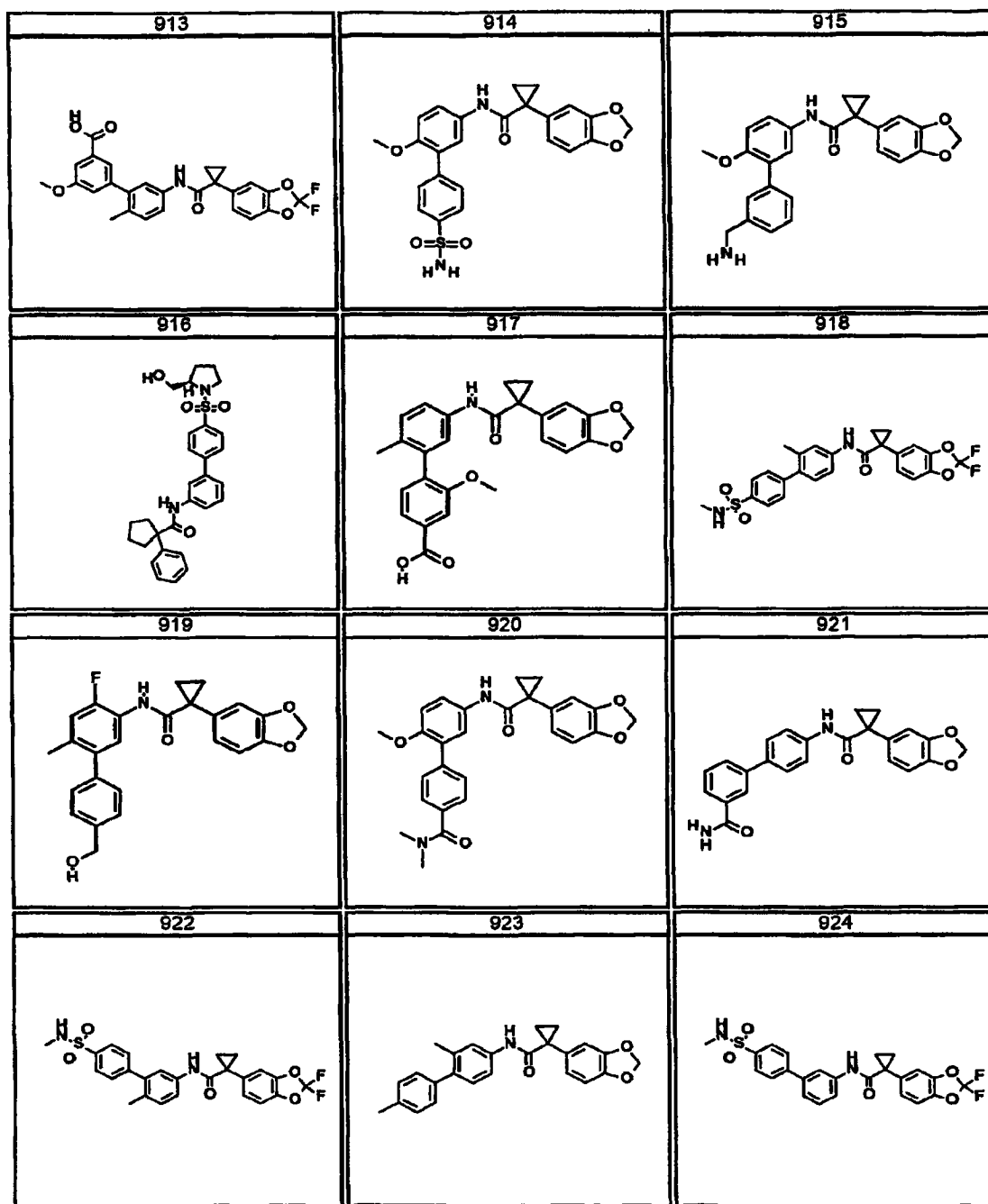


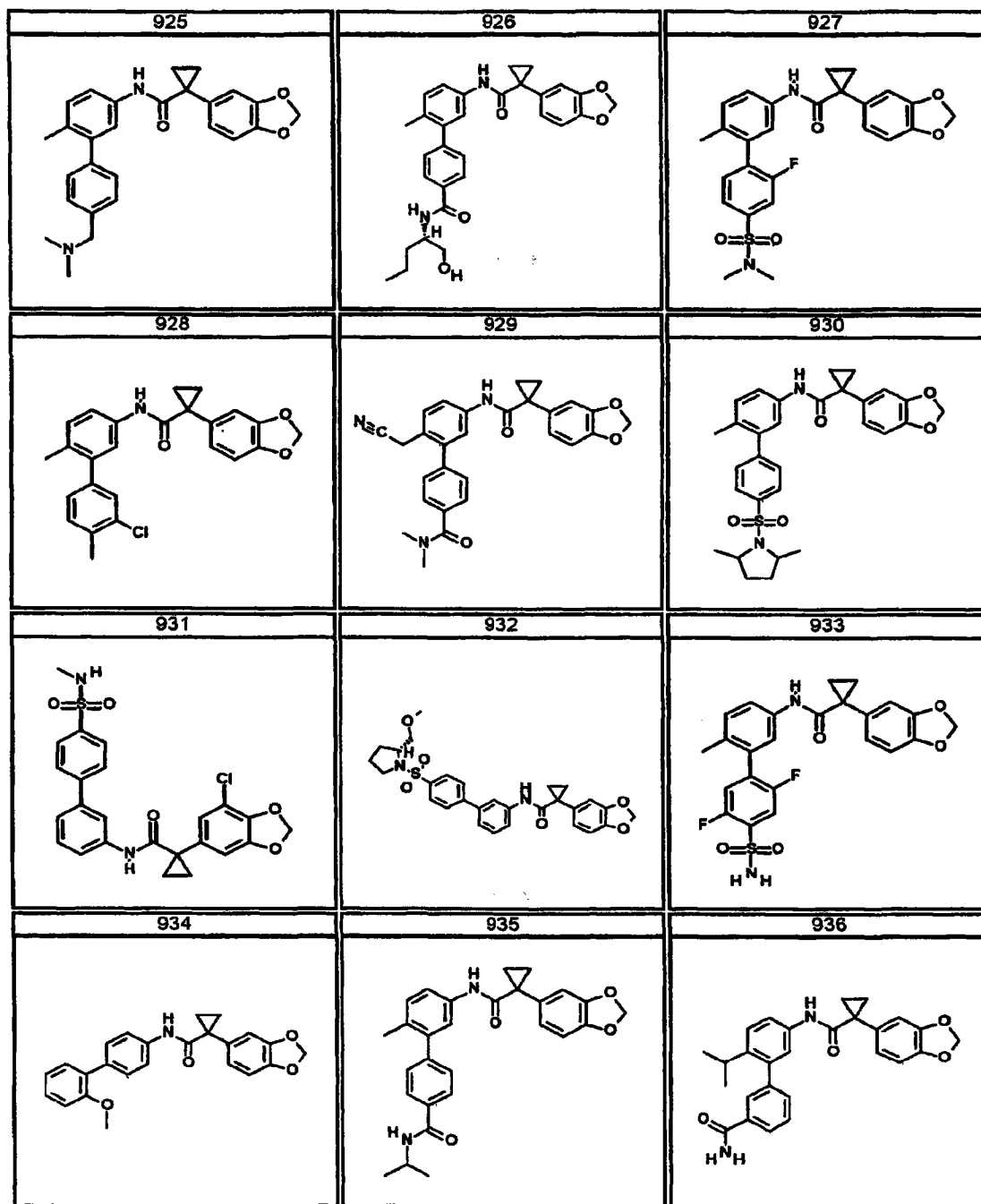


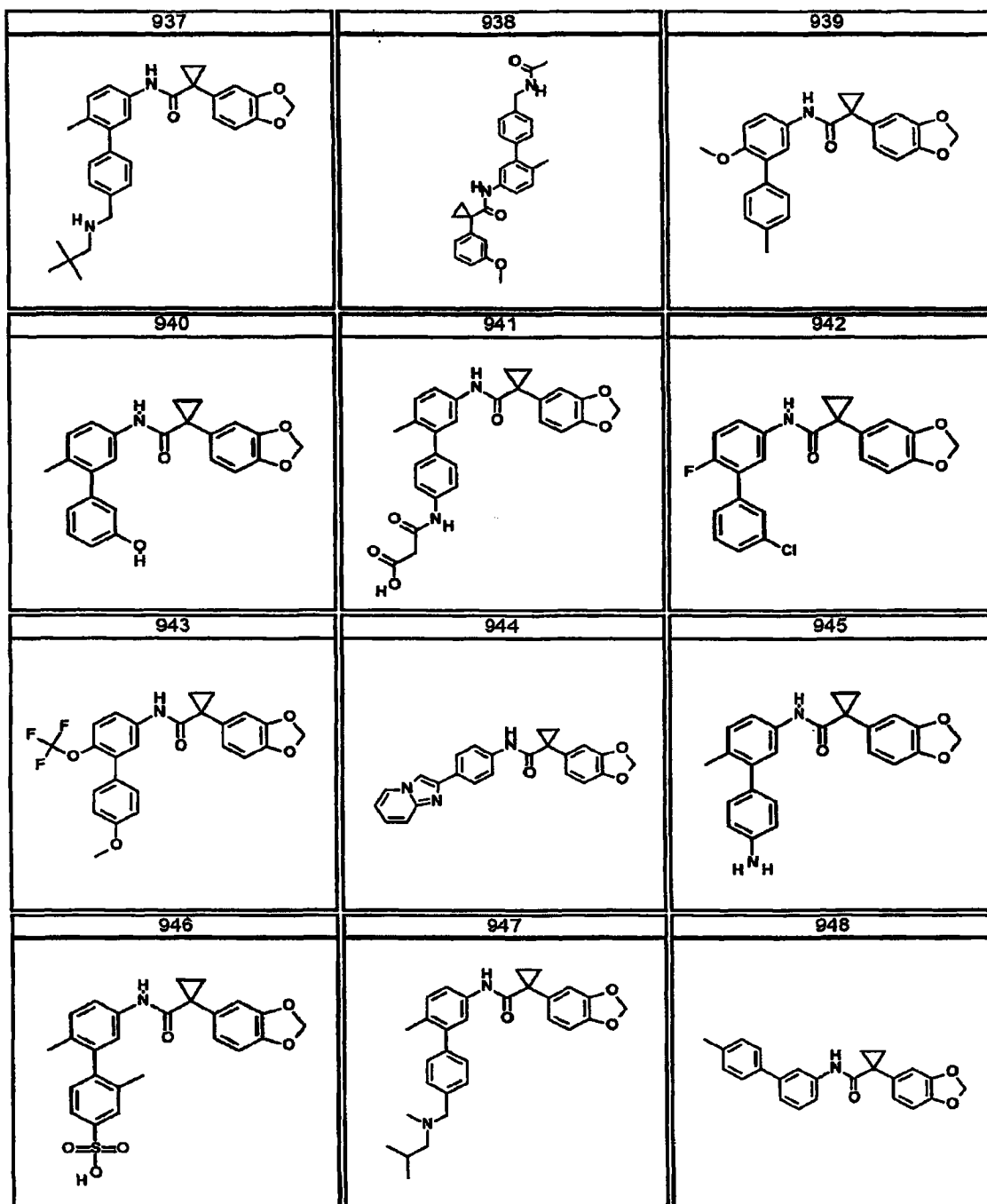


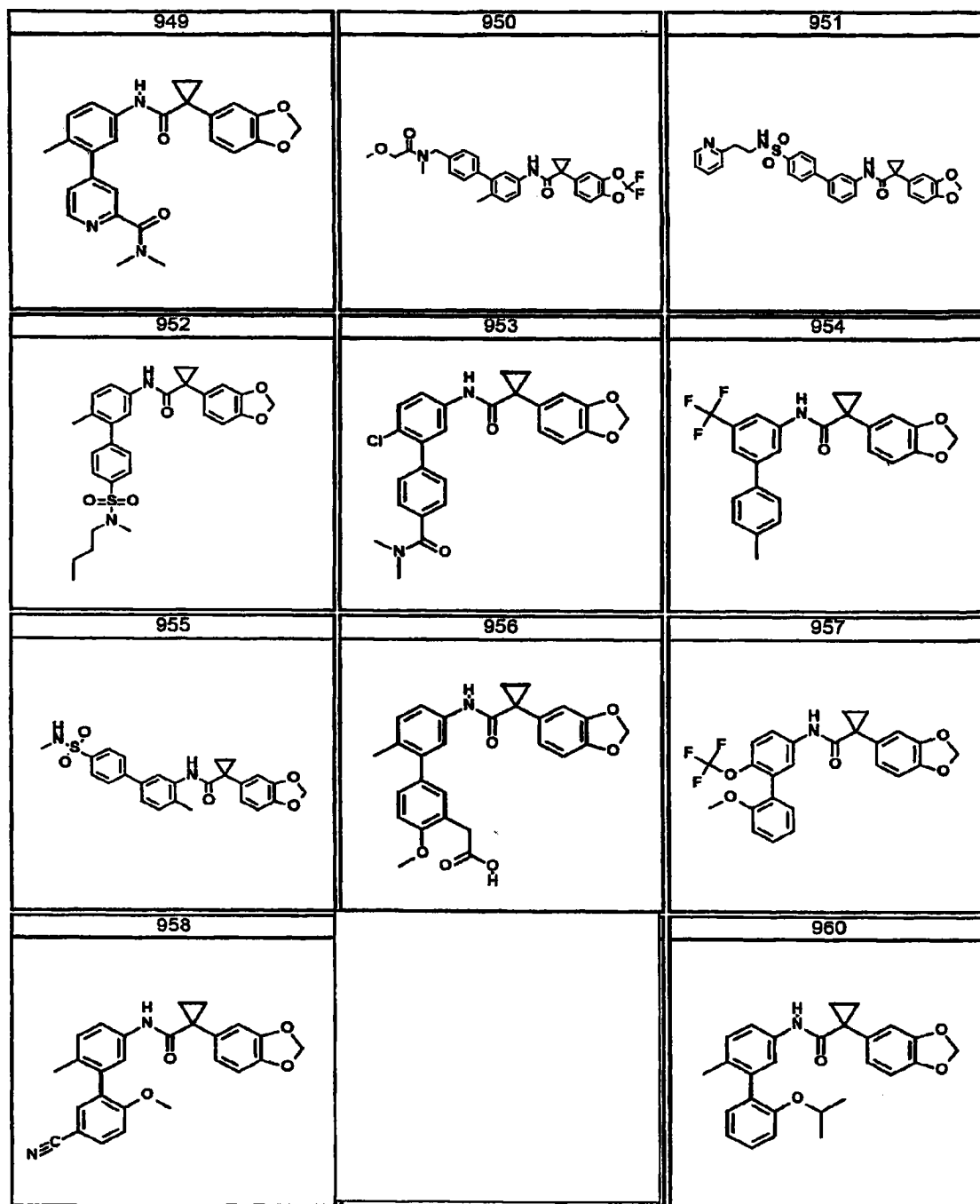


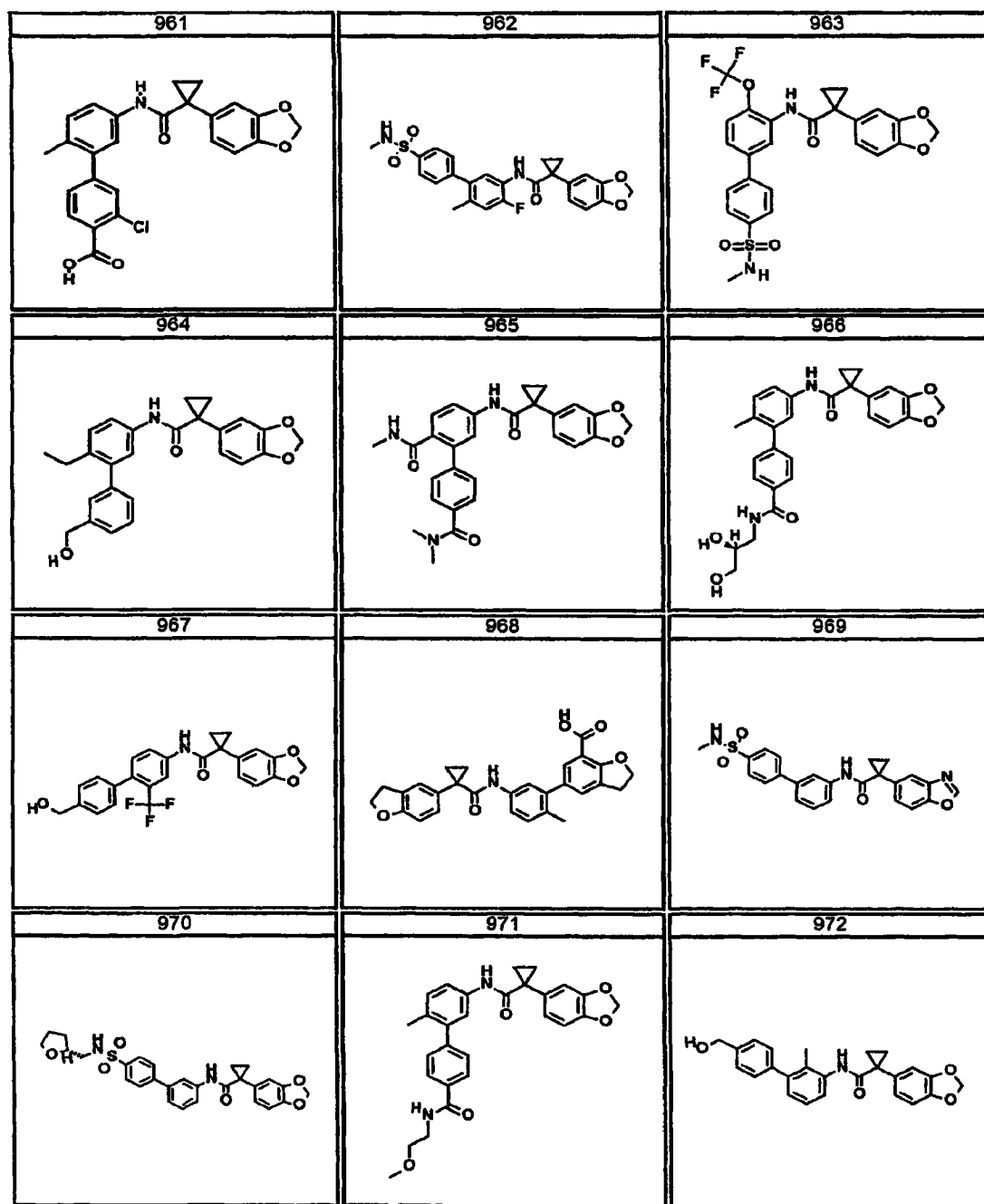


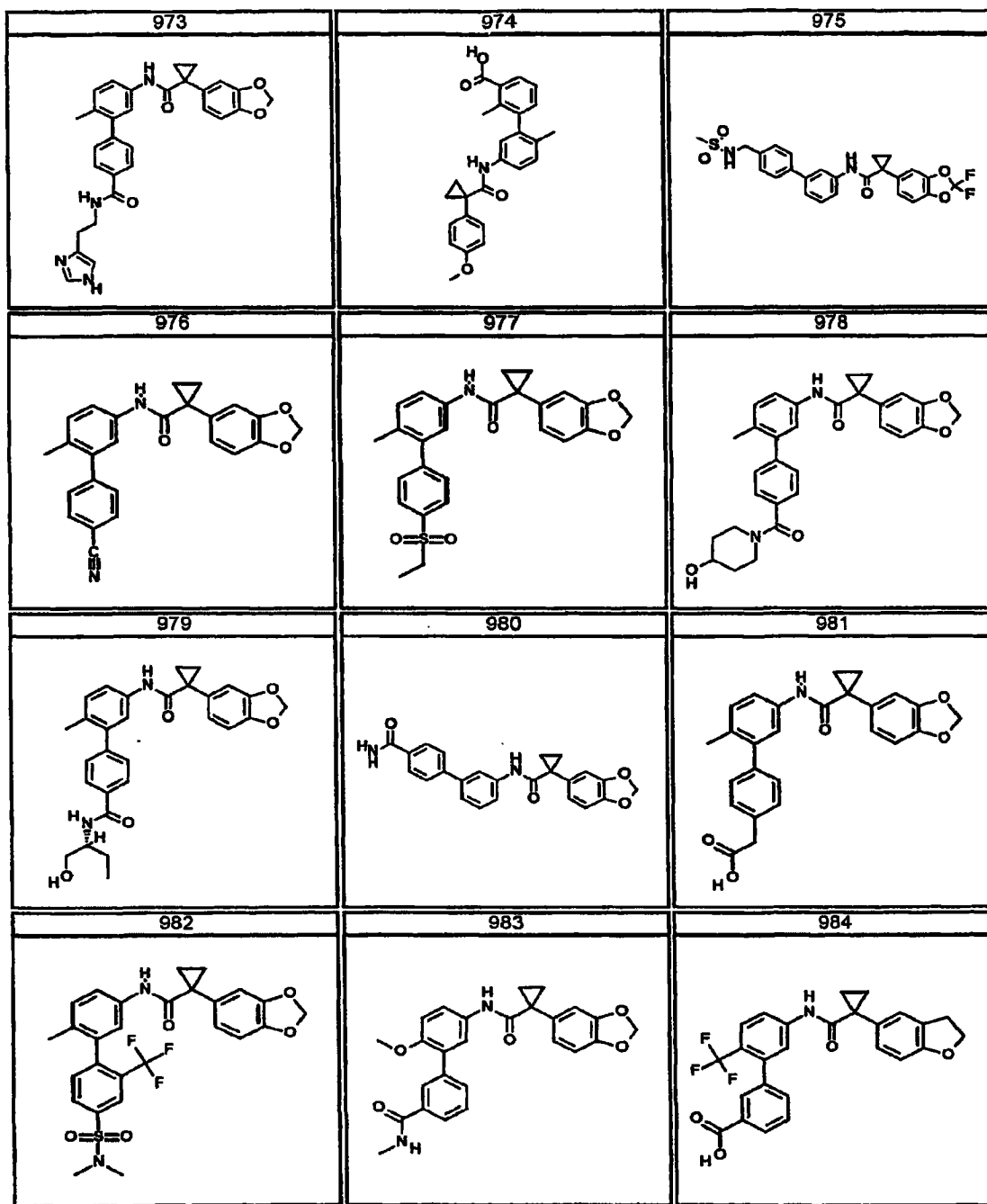


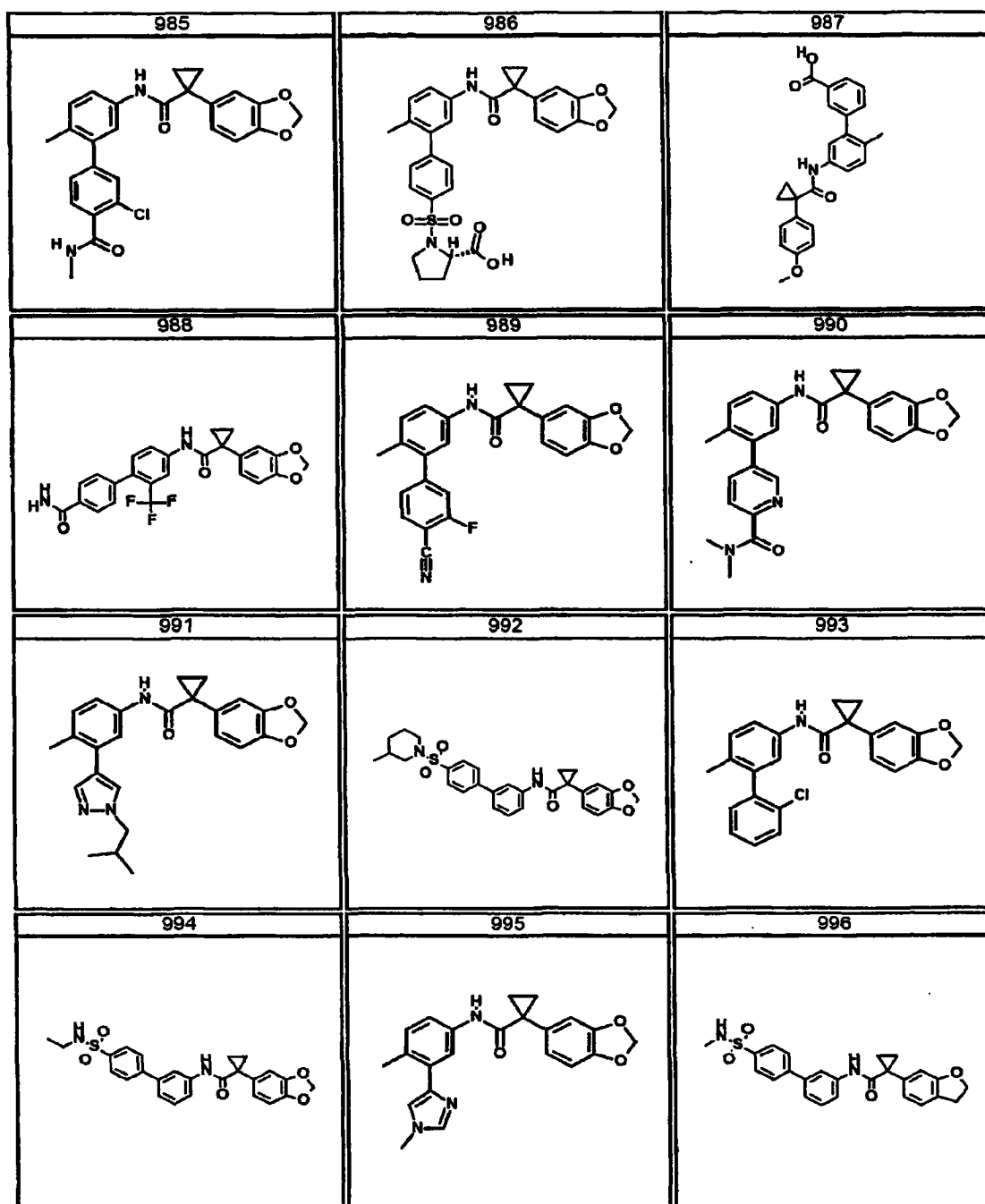


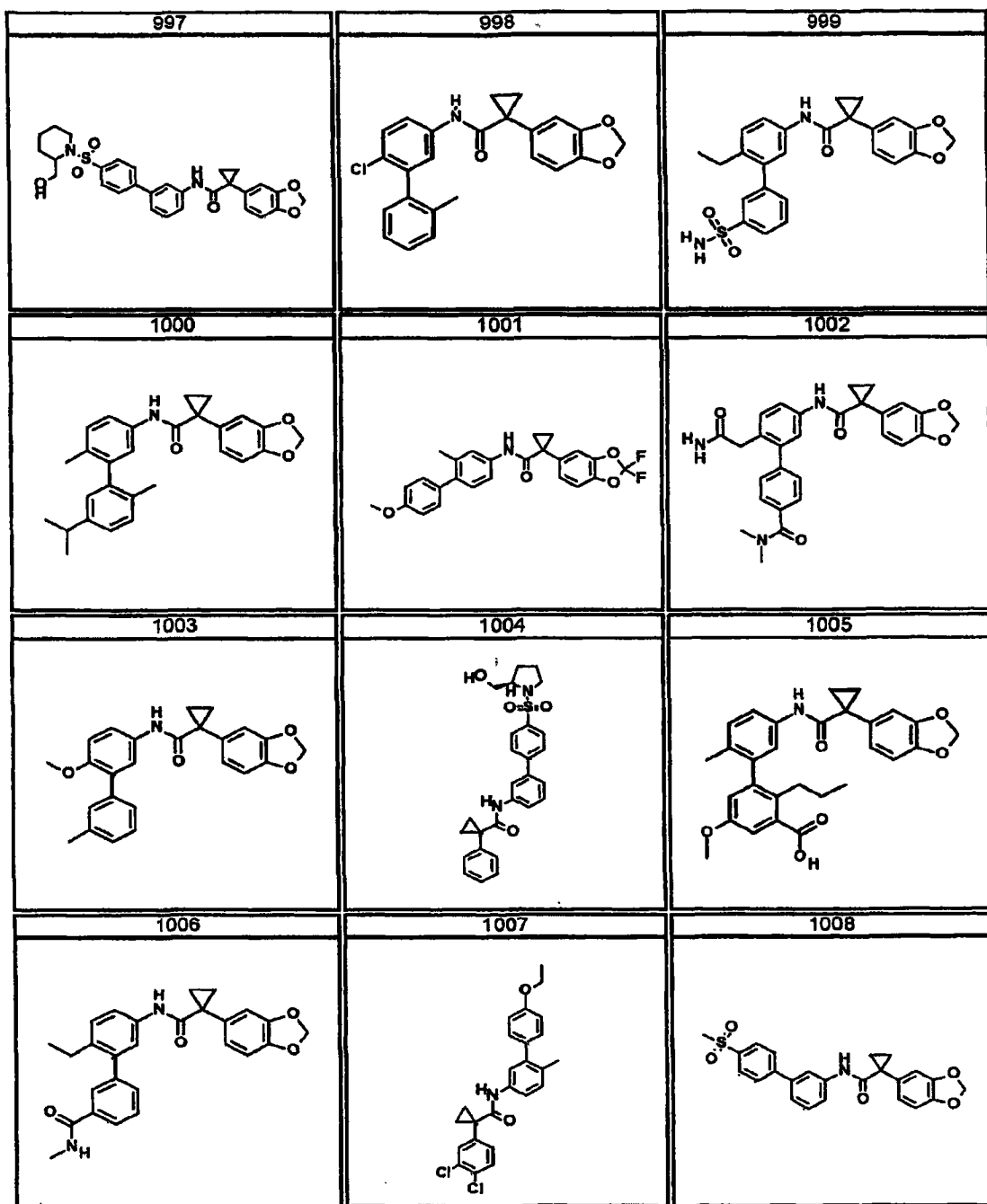


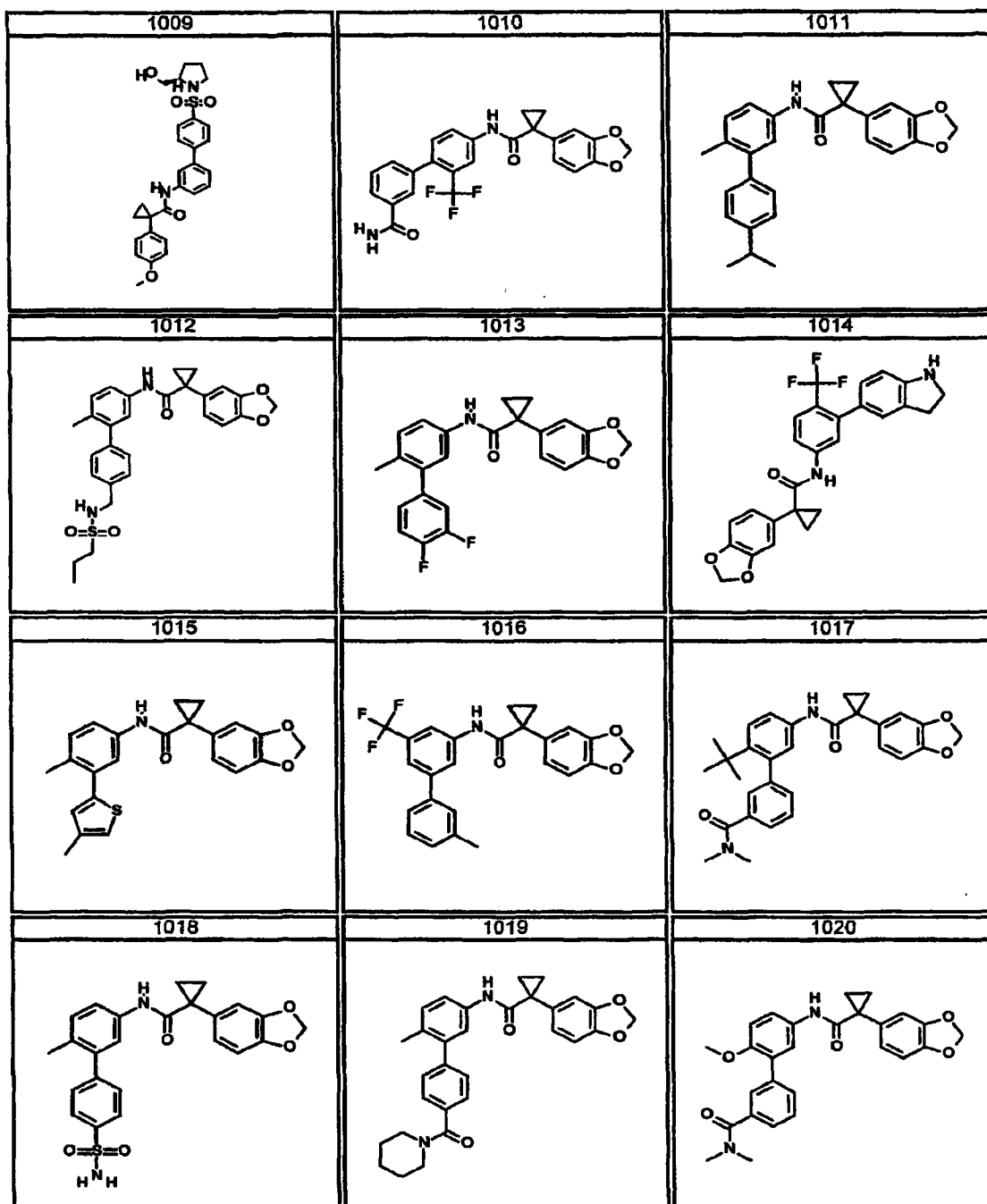


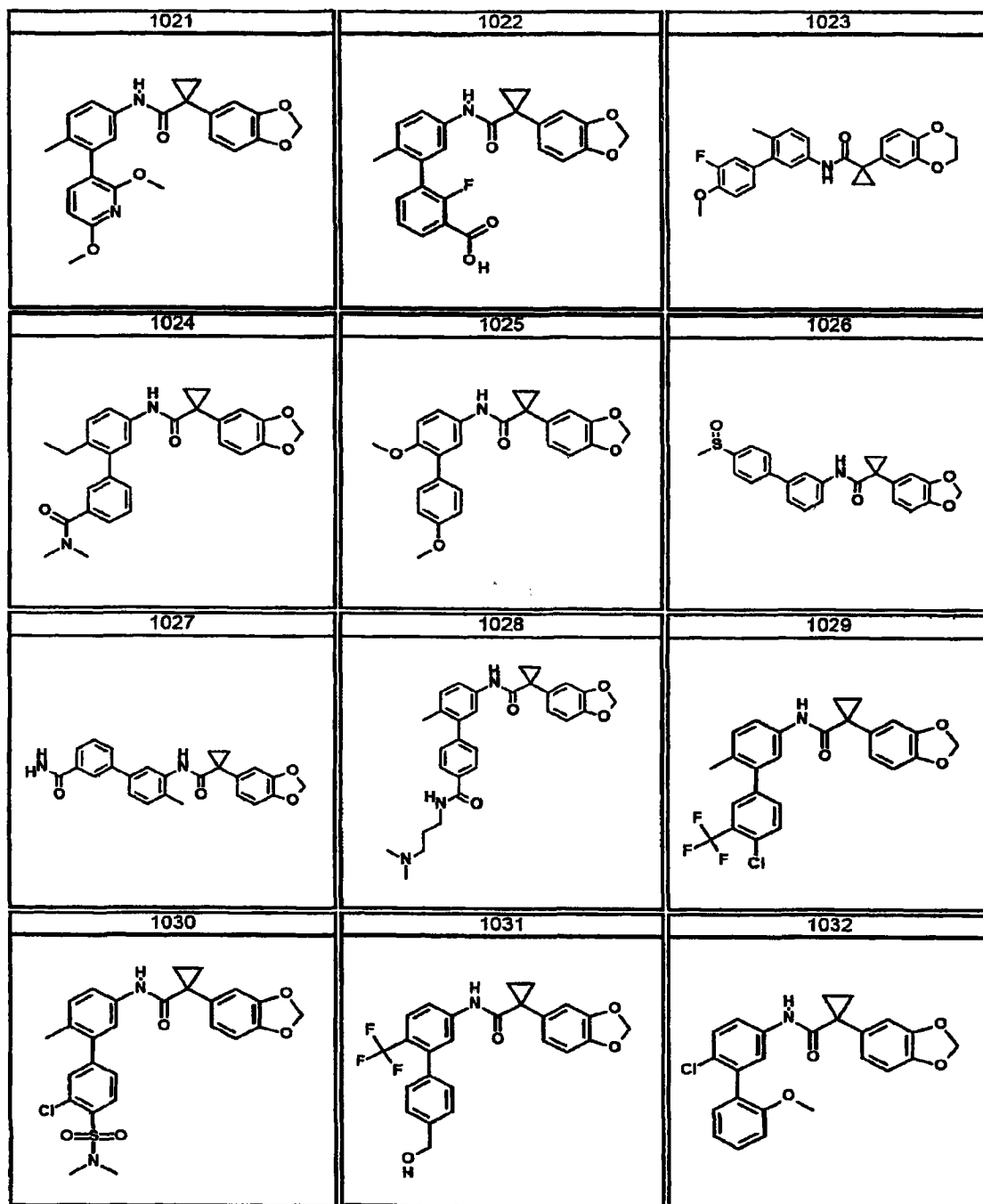


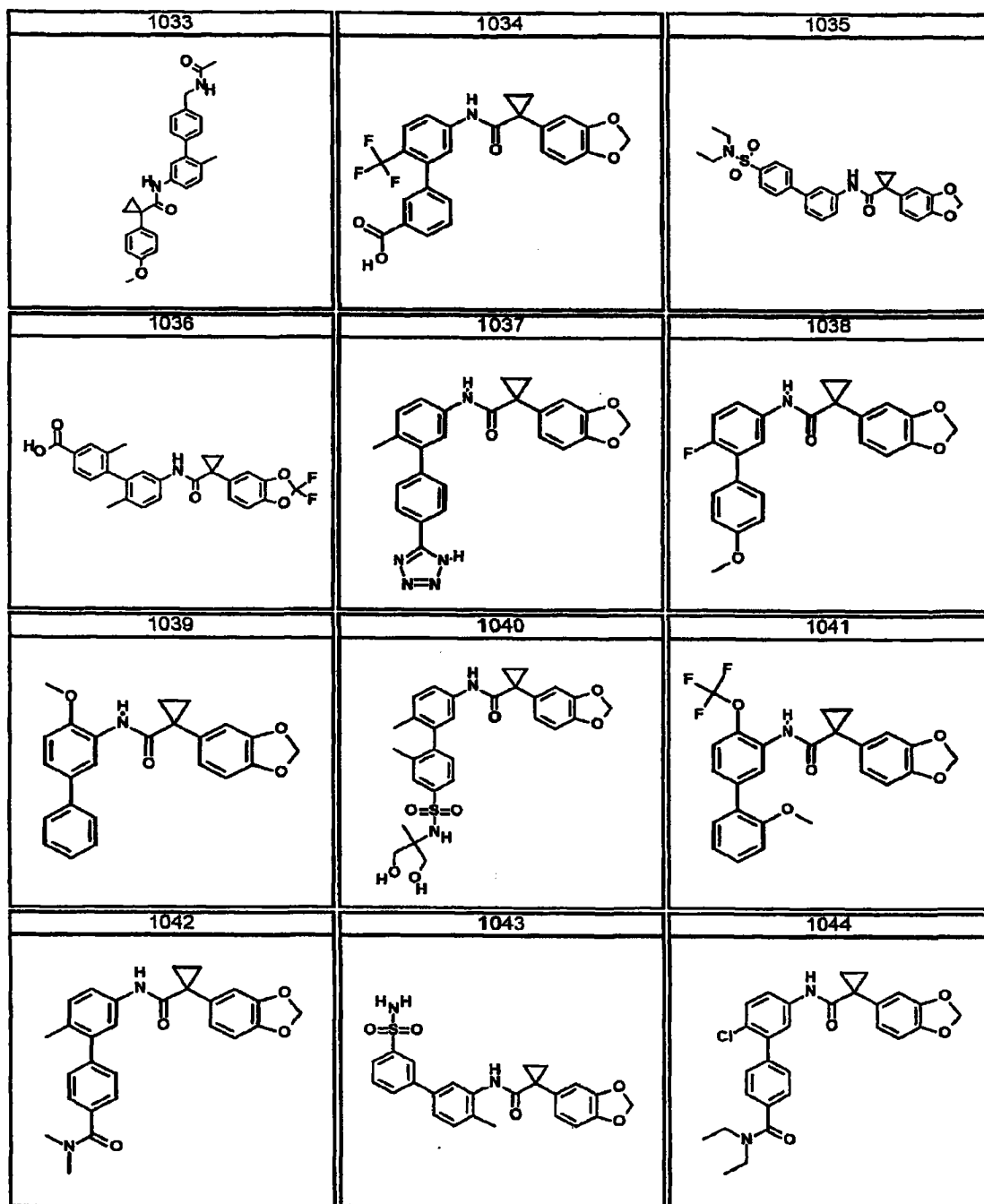


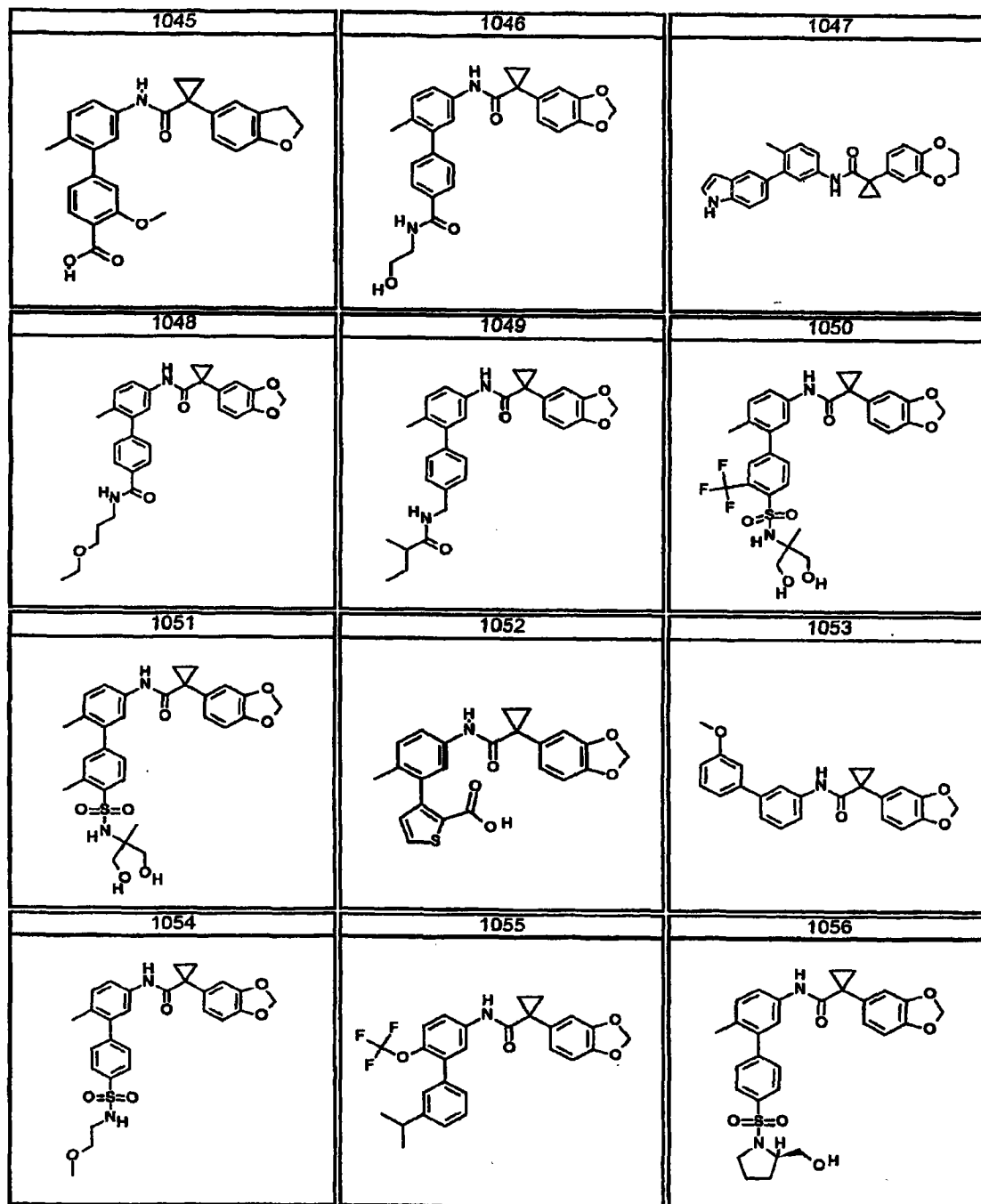


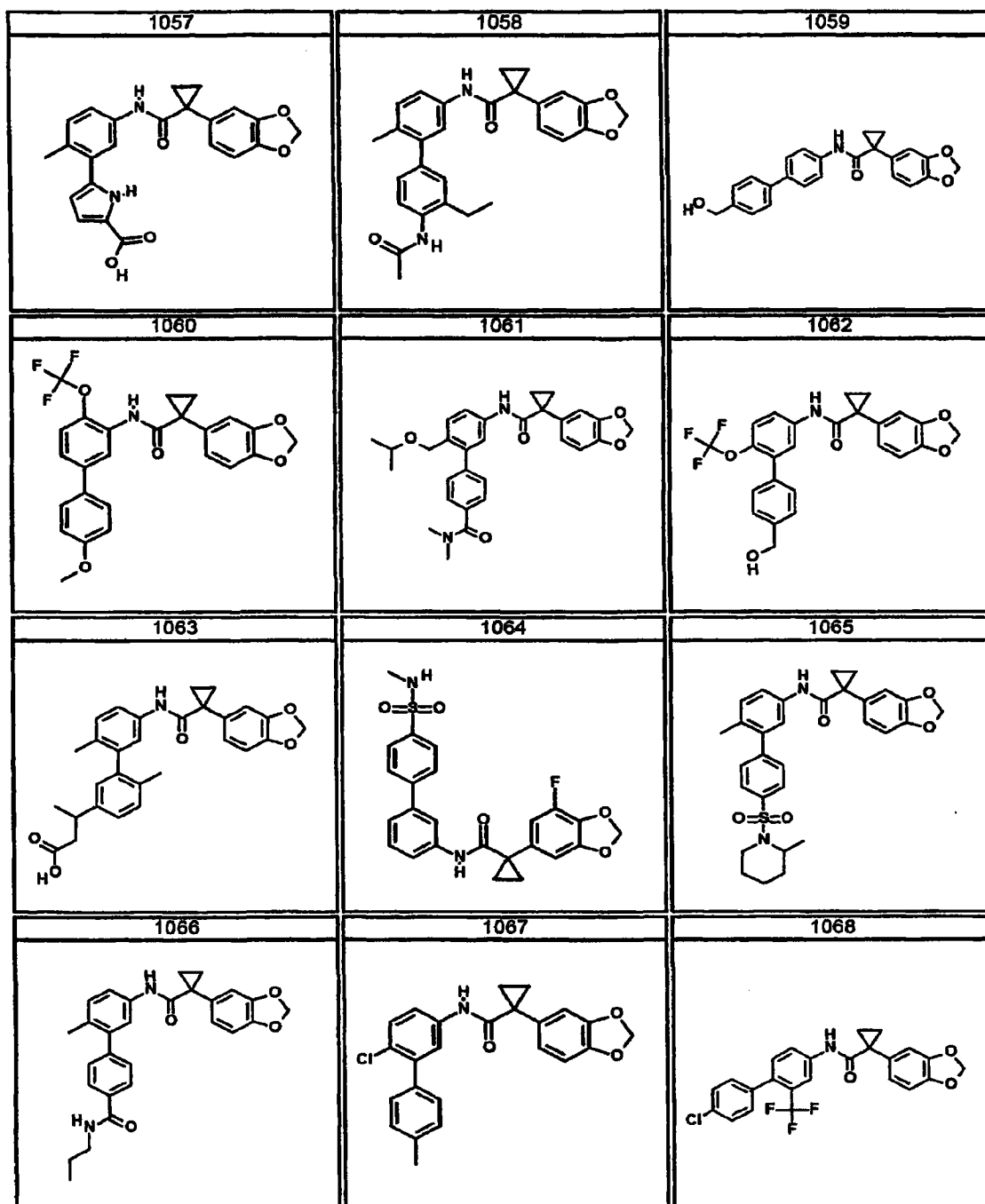


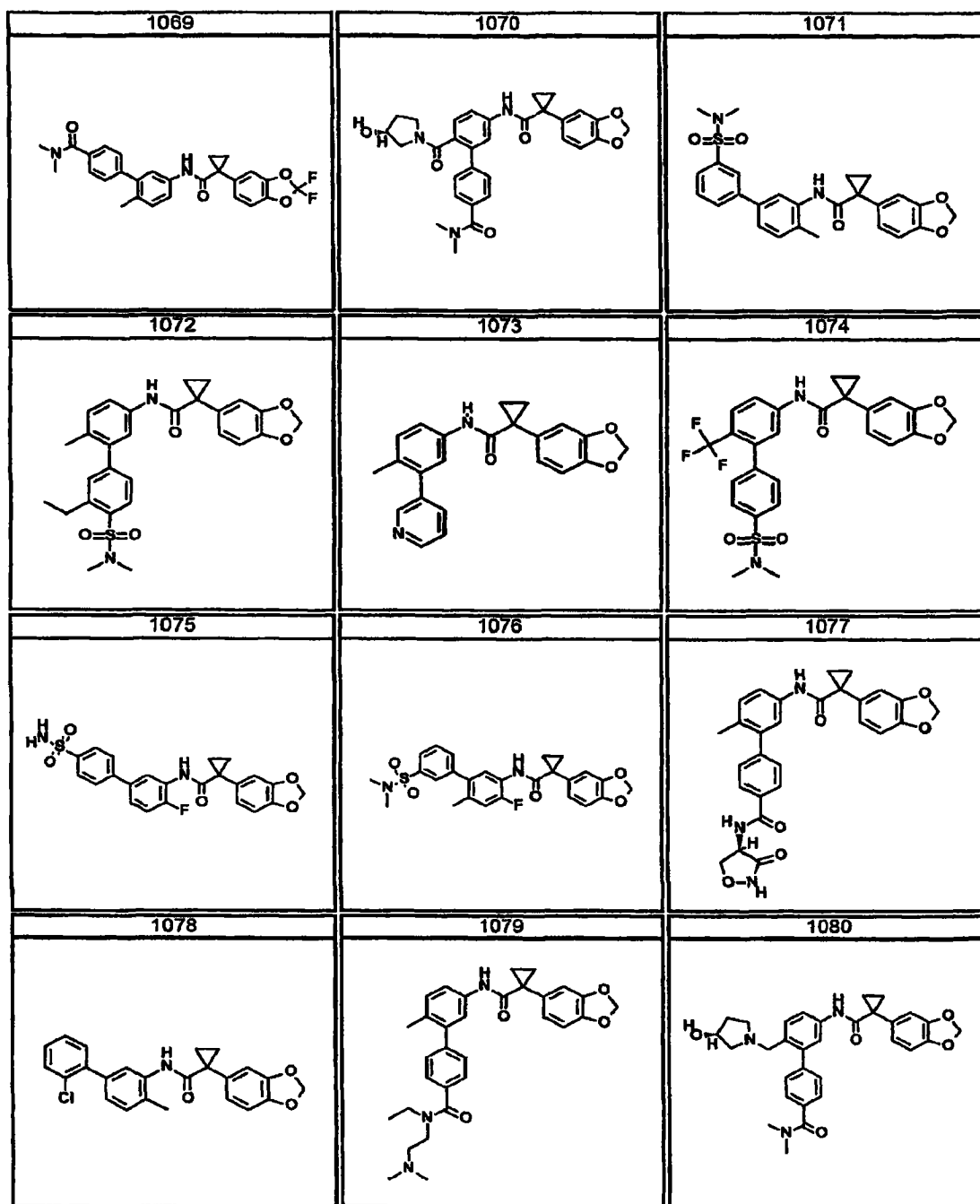


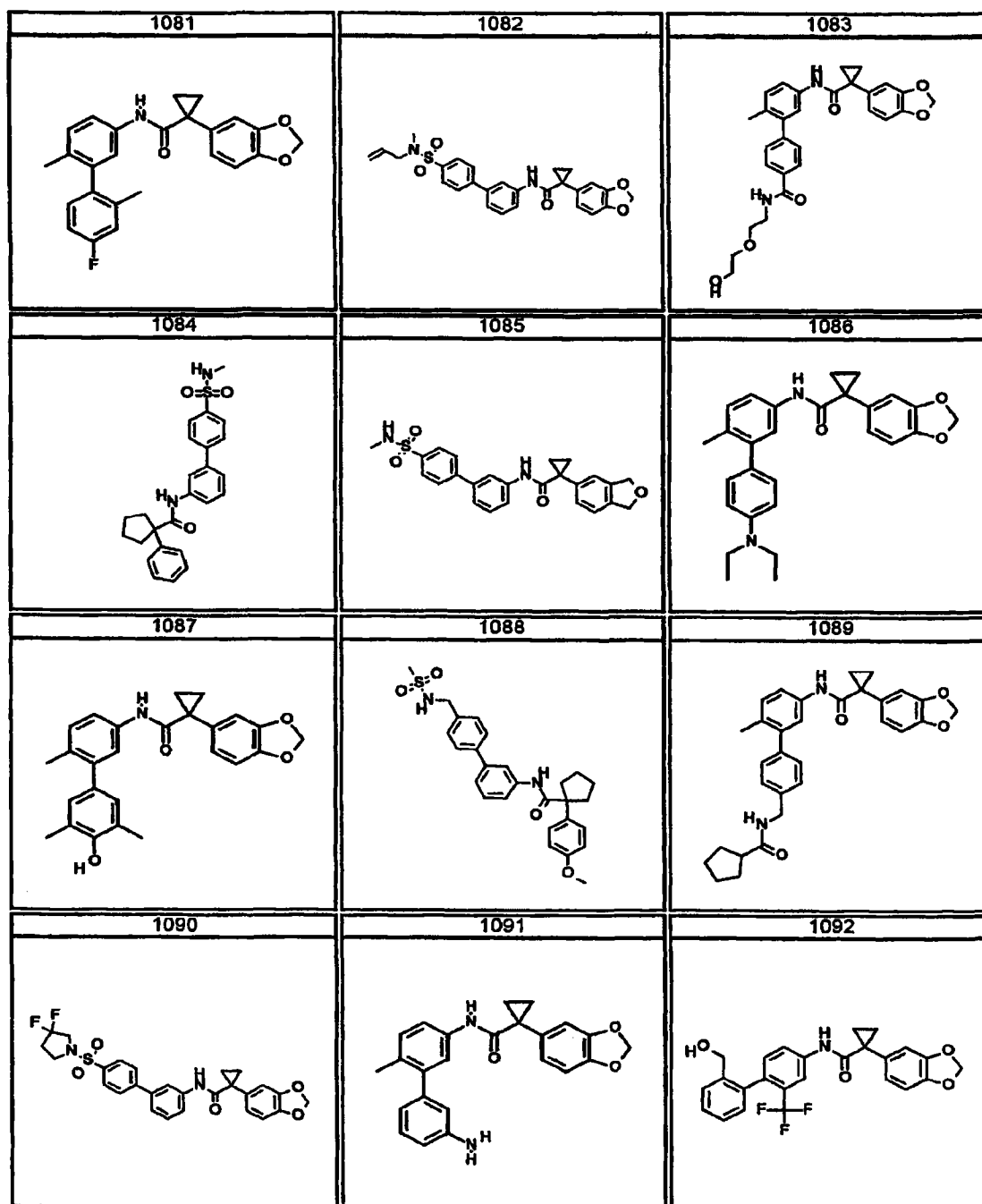


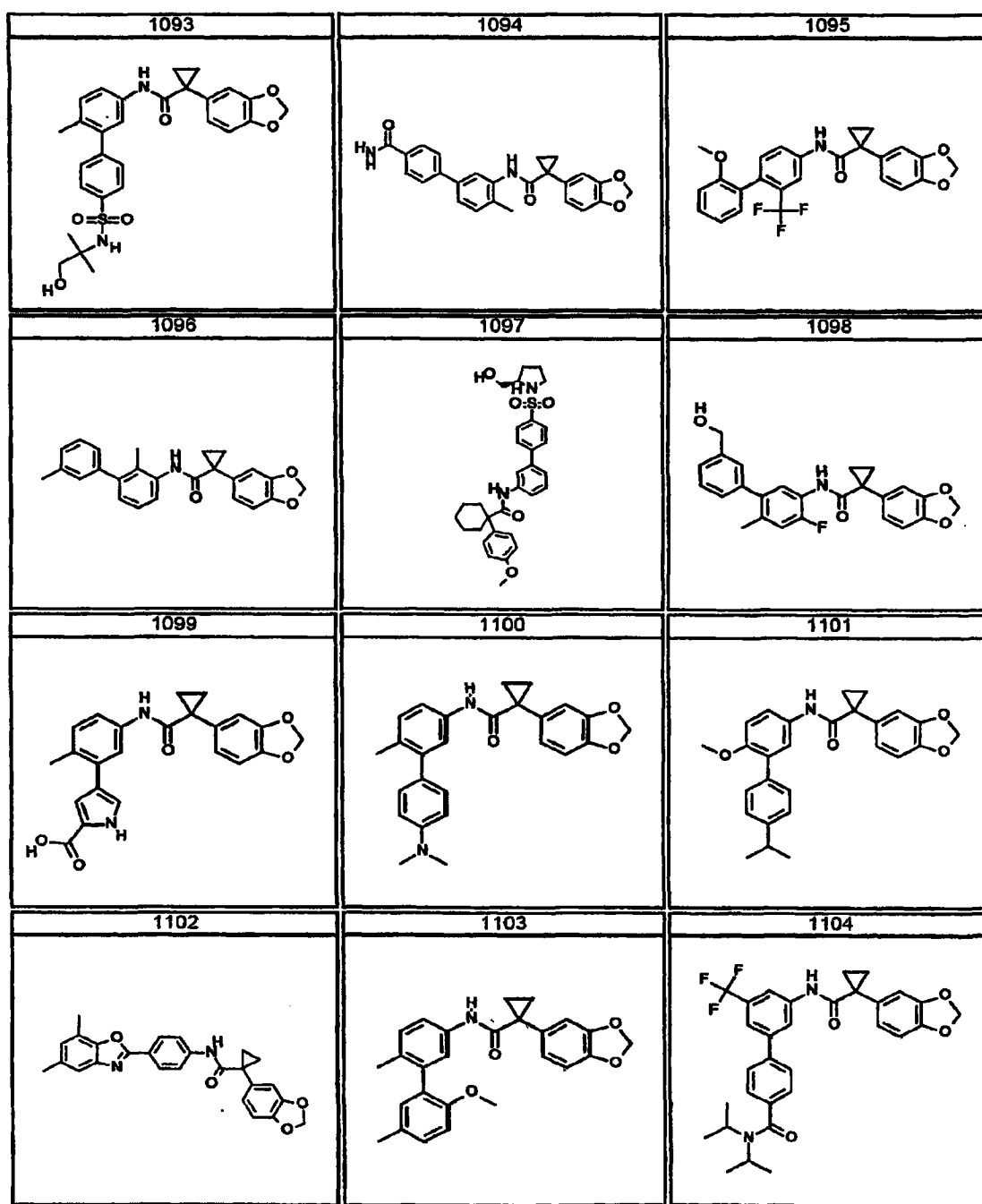


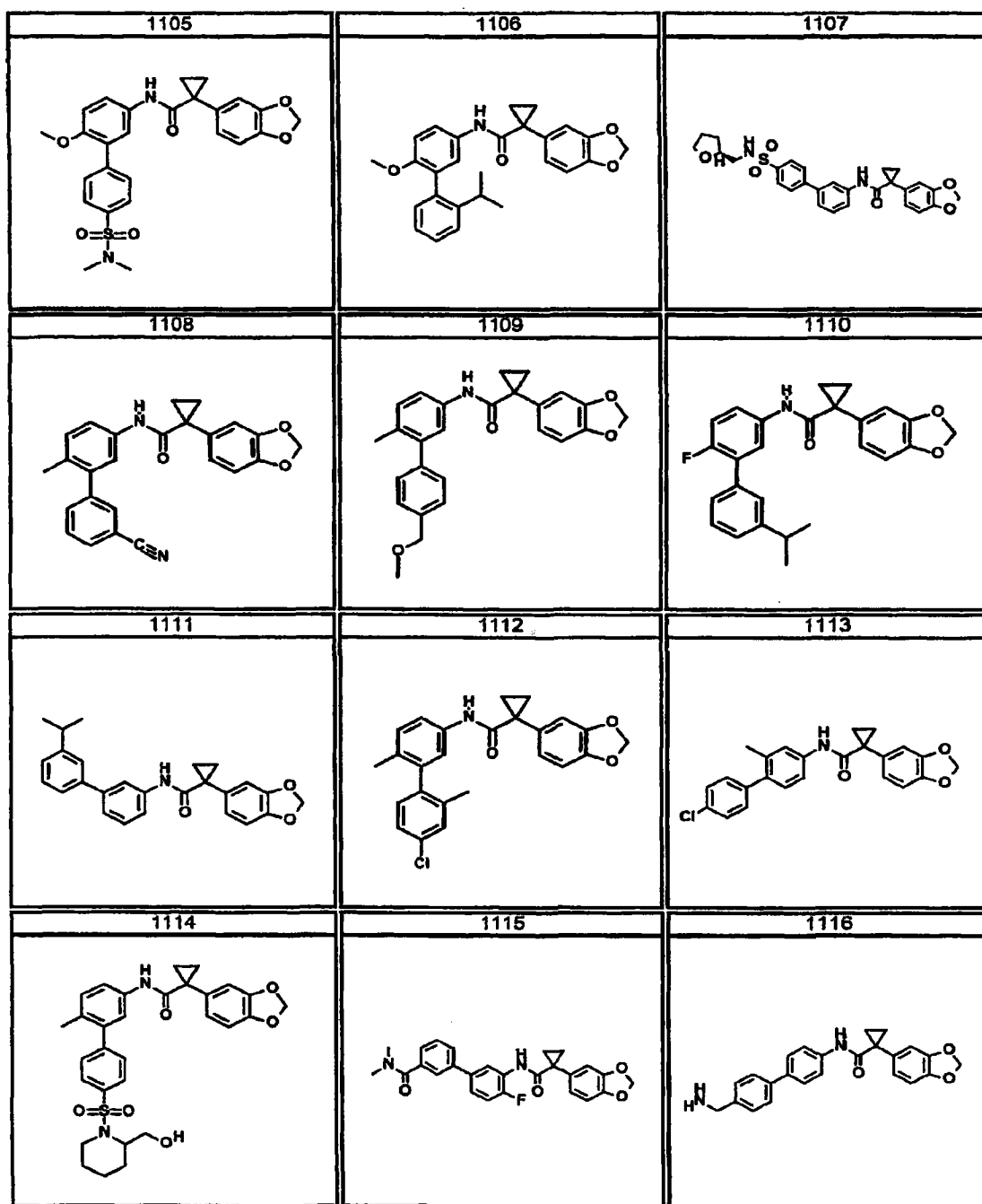


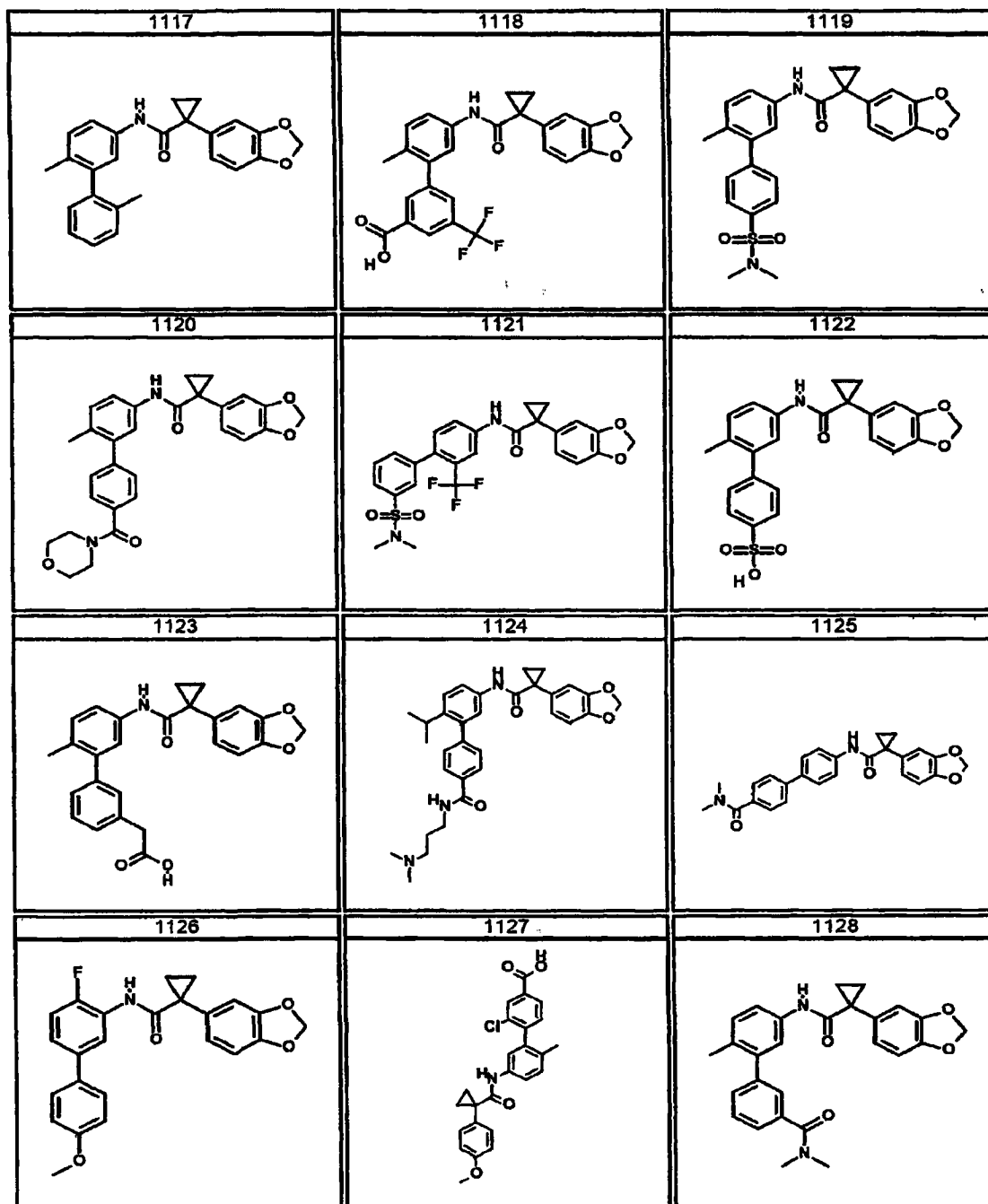


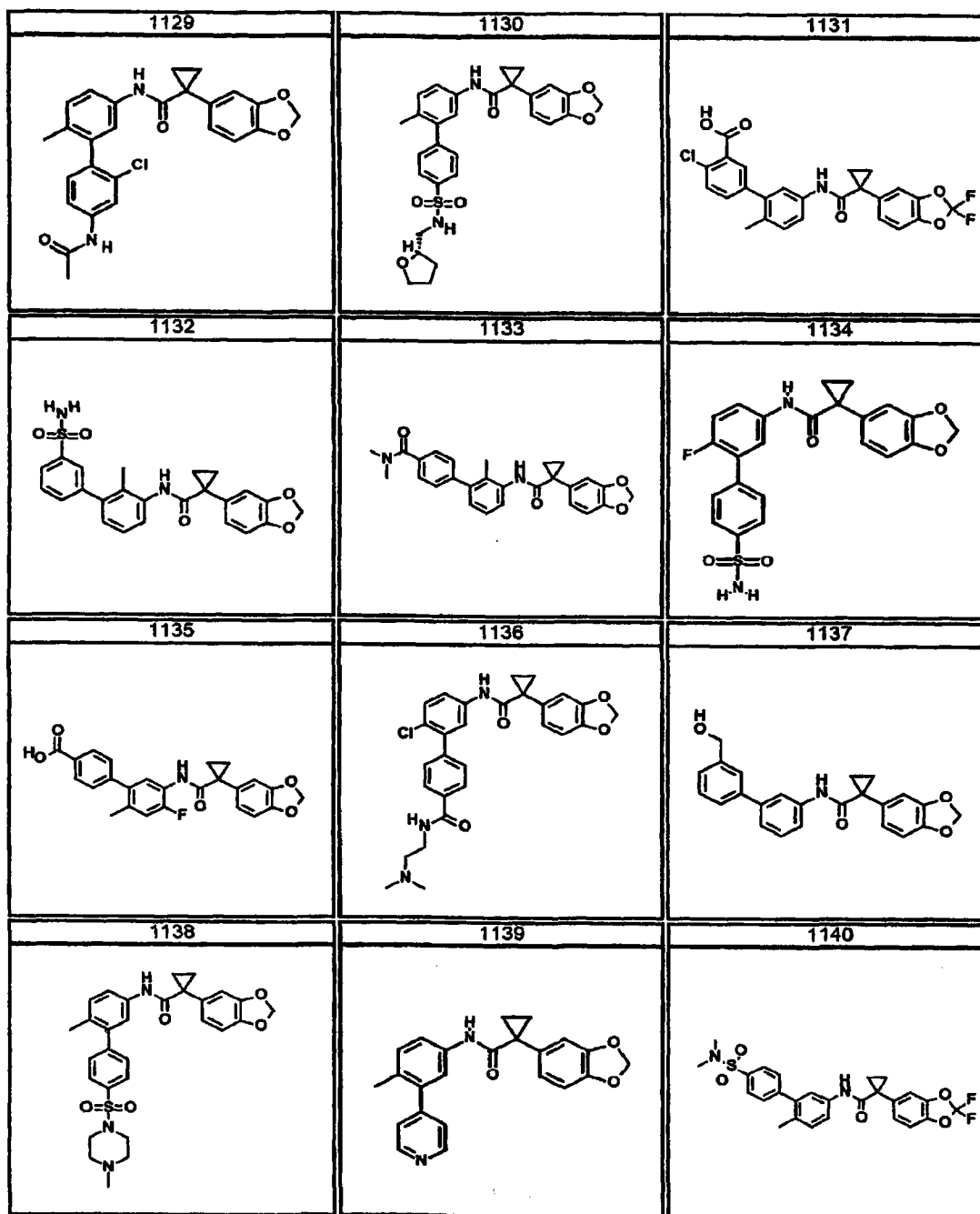


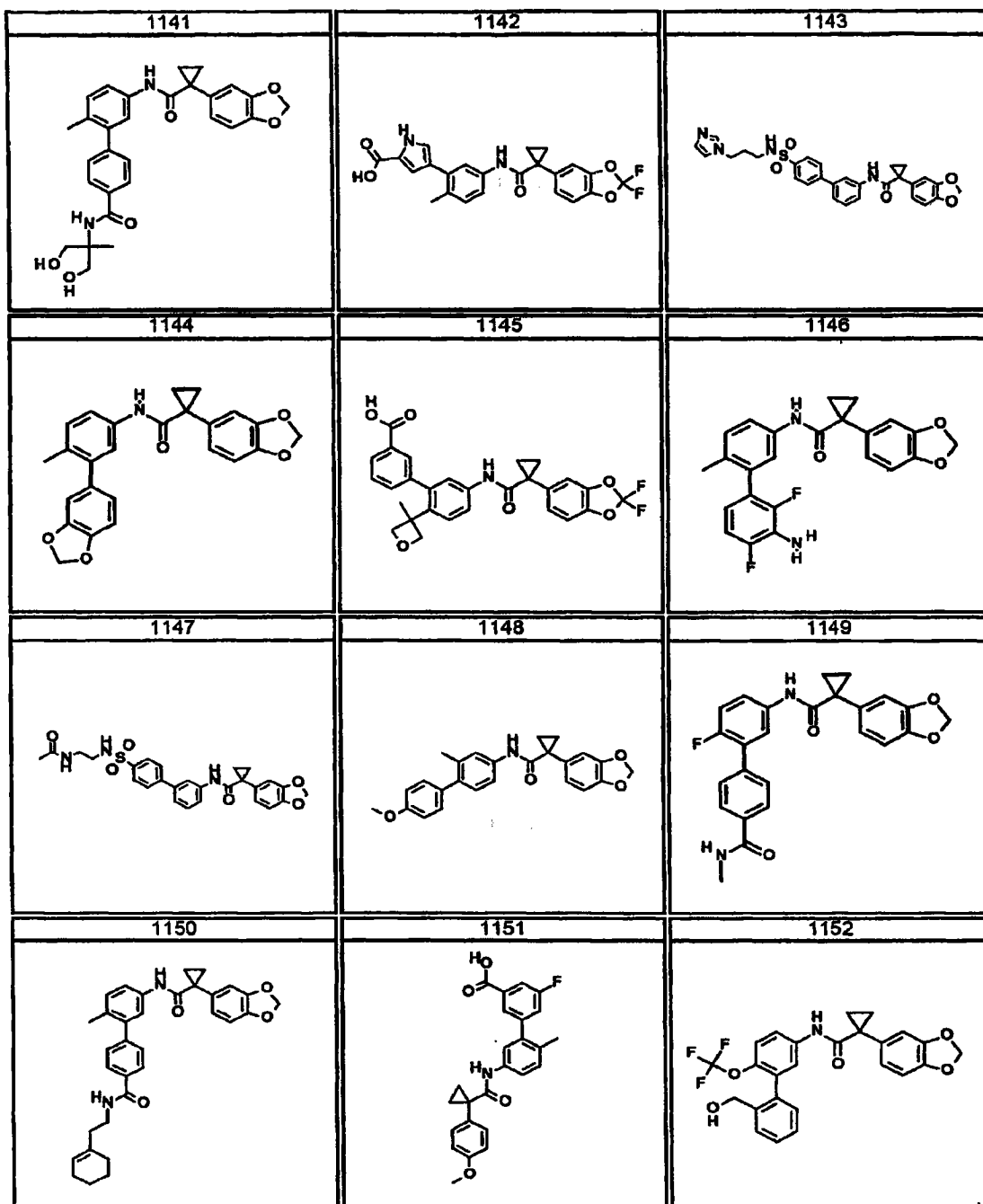


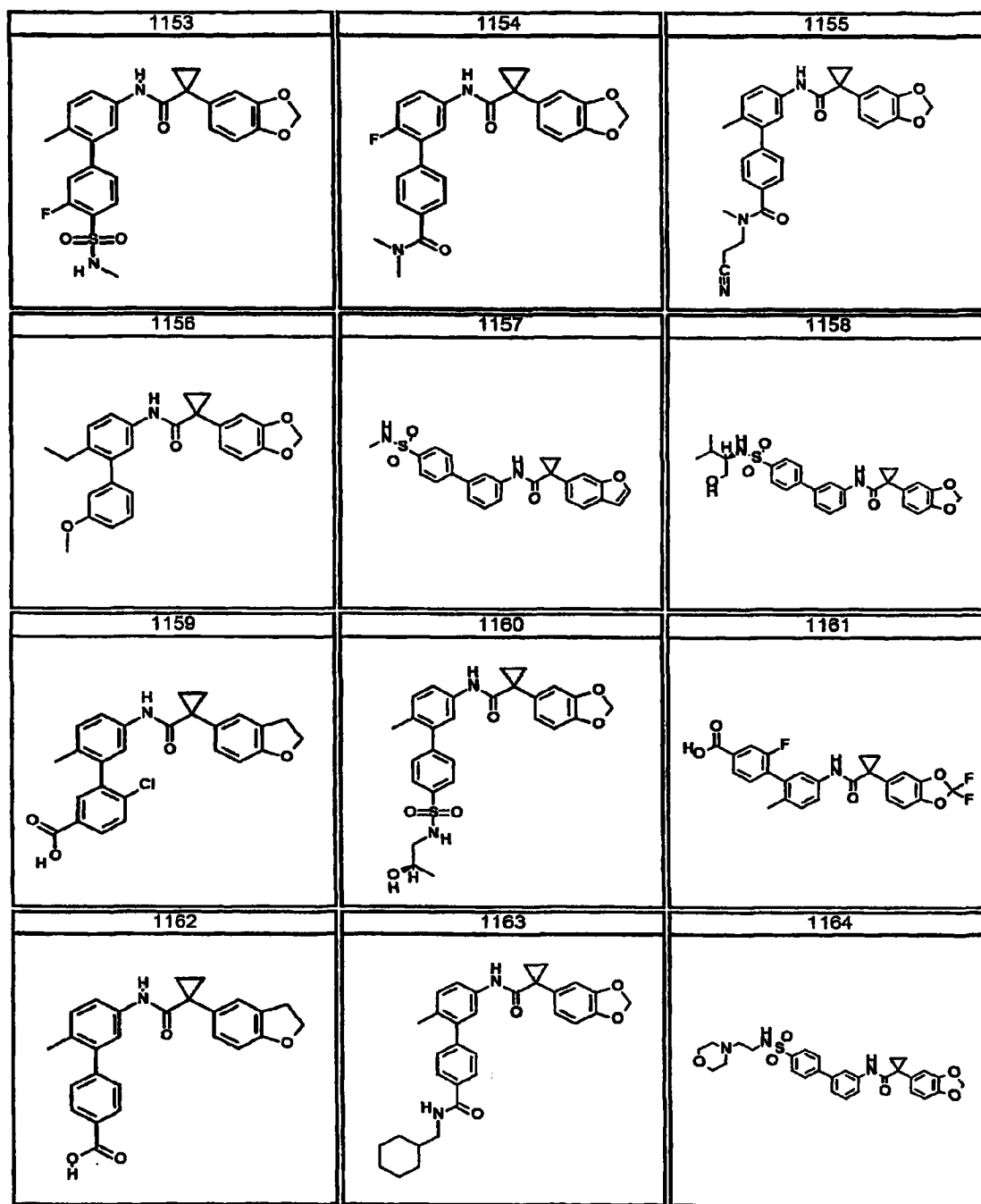


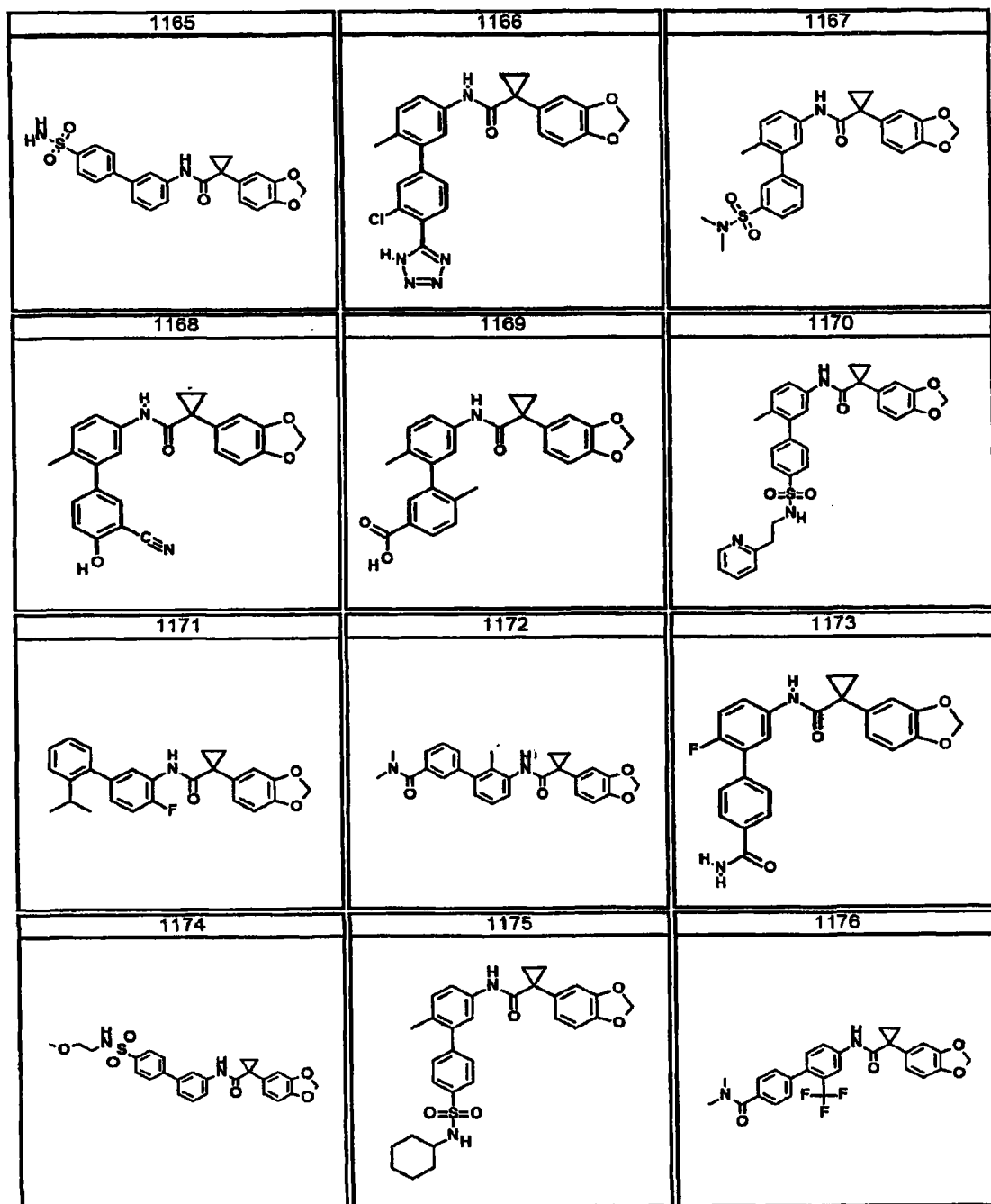


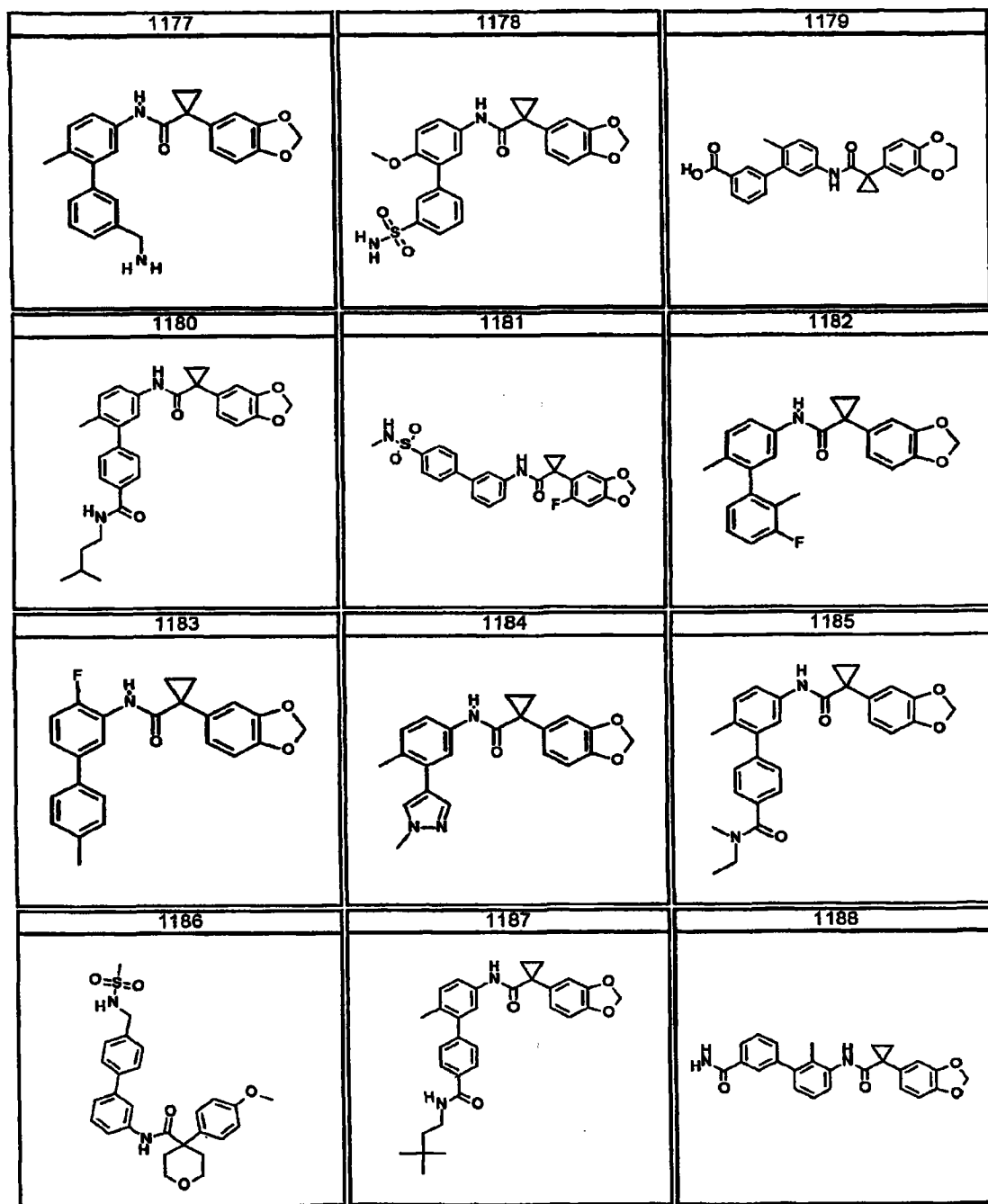


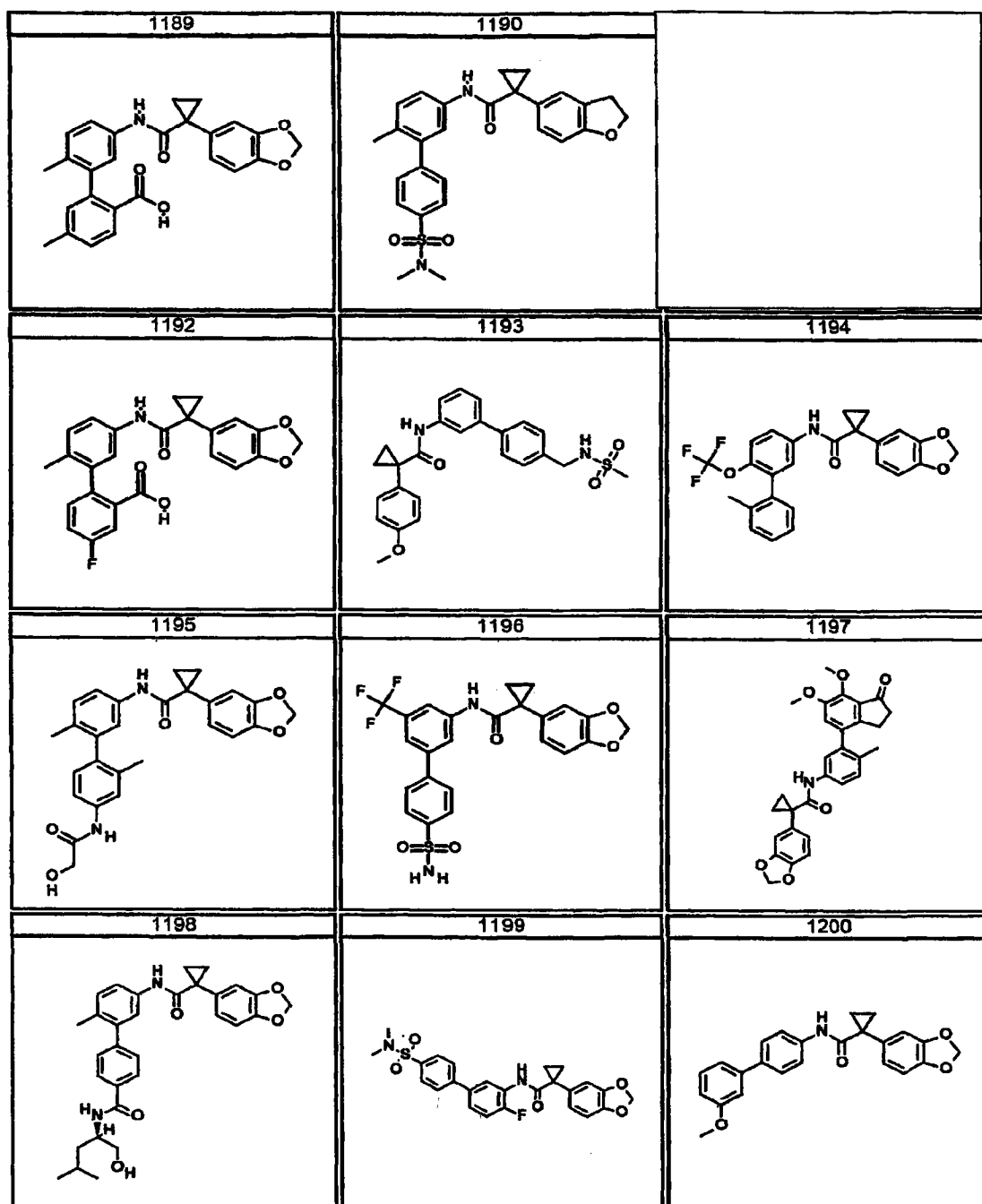


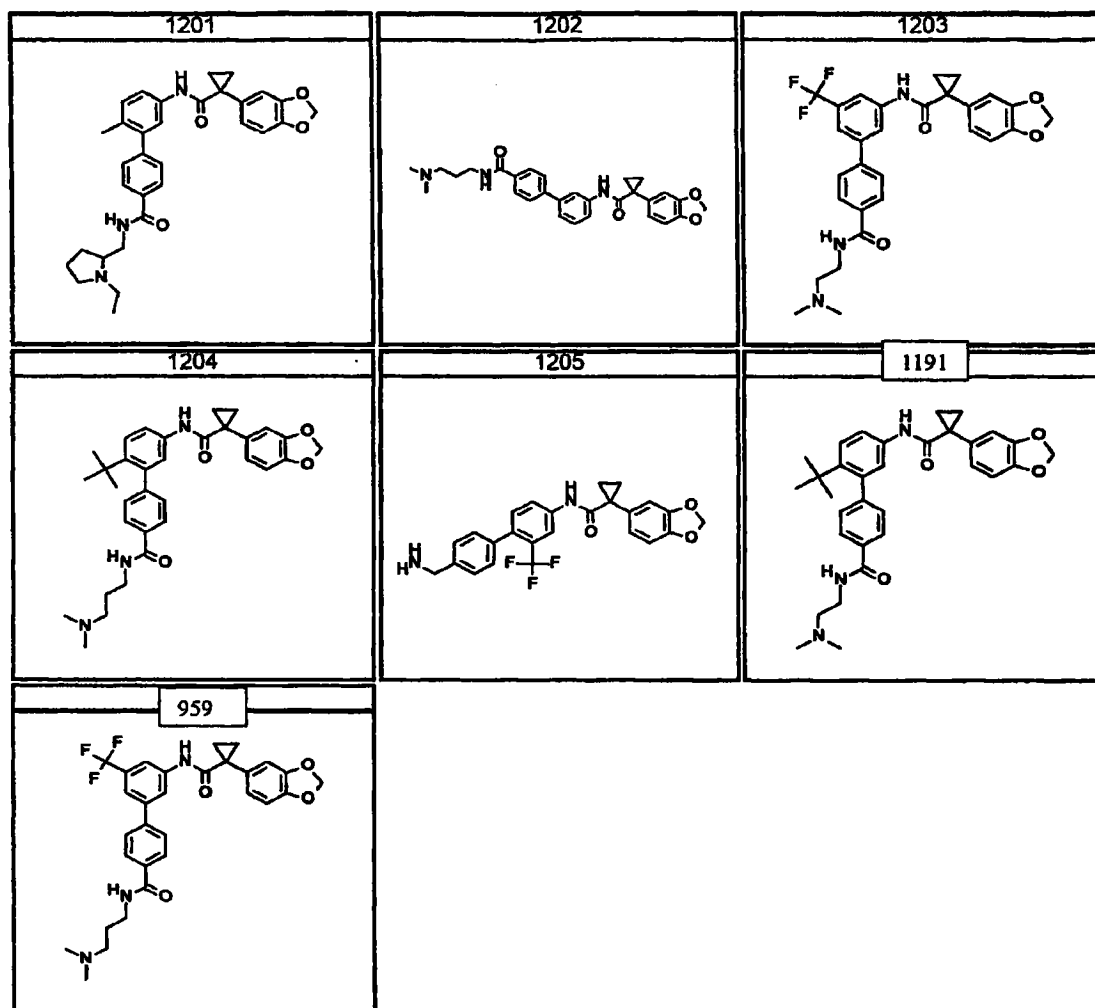






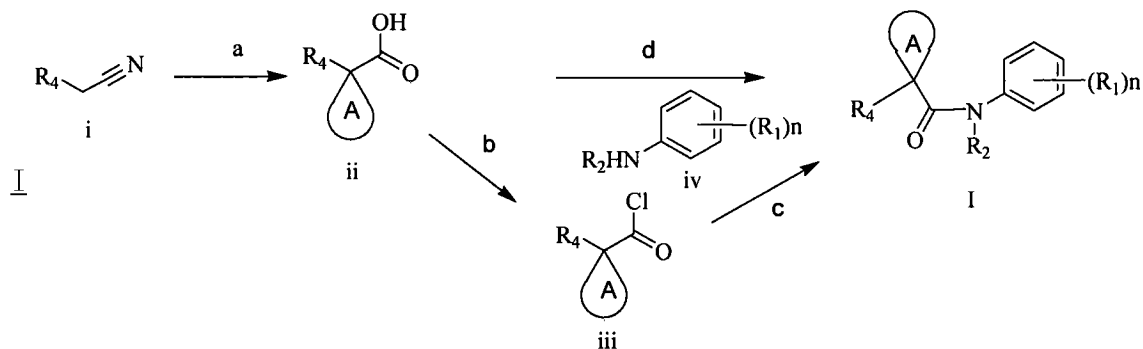






合成流程

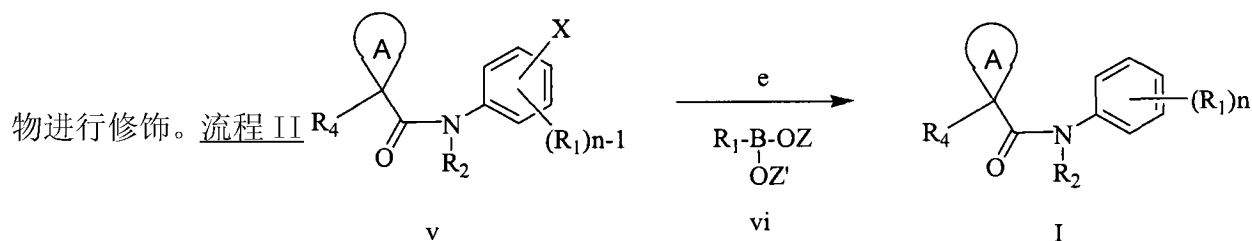
[0251] 可通过本领域熟悉的方法制备本发明化合物。典型的方法在下列流程 I 和流程 II 中阐述。流程



[0252] 参考流程 I, 式 i 腈在碱, 例如, 50% 的氢氧化钠和任选在相转移试剂, 例如, 苄基三乙基氯化铵 (BTEAC) 的存在下, 被二卤代-脂族基团烷基化 (步骤 a), 生成相应的烷基化腈 (未显示), 将其继续在原位水解生成酸 ii。式 ii 化合物可被适宜的试剂, 例如, 亚硫酸氯 /DMF 转化为酰氯 iii (步骤 b)。使酰氯 iii 与式 iv 苯胺在已知条件下反应, (步骤 c) 生成本发明的式 I 酰胺化合物。或者, 在偶联试剂例如, HATU 的存在下, 在已知条件下, 可

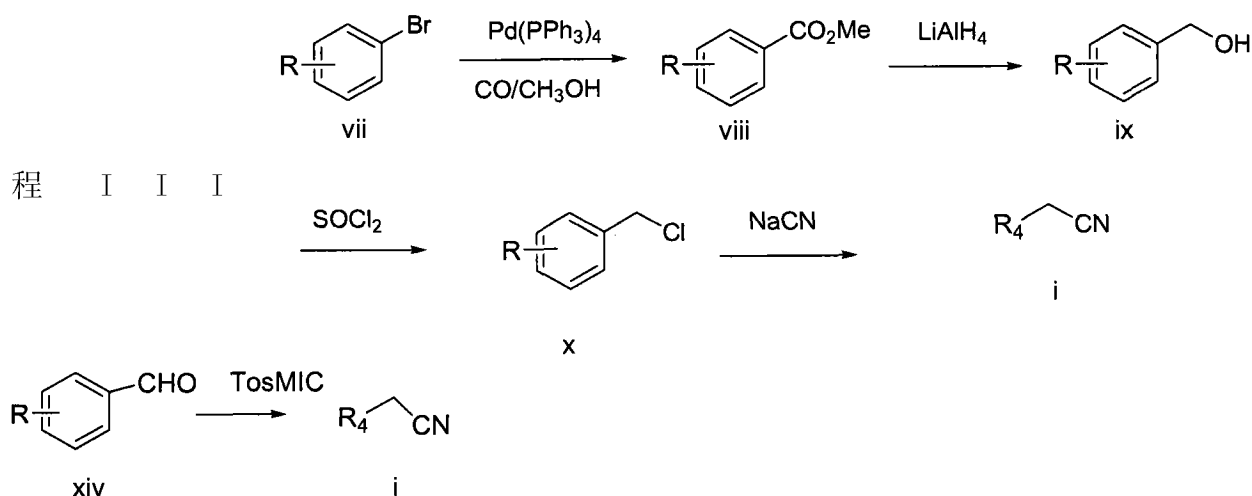
使酸 ii 直接与苯胺 iv 反应 (步骤 d), 得到酰胺 I。

[0253] 在某些情况下, 当其中一个 R_1 是卤素时, 可如下流程 II 中所显示的再对式 I 化合物进行修饰。流程 II



[0254] 参考流程 II, 在催化剂, 例如, 乙酸钯或二氯代-[1,1 双(二苯基膦基)二茂铁]钯 (II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) 的存在下, 使酰胺 v, 其中 X 是卤素与硼酸衍生物 vi 反应 (步骤 e), 其中 Z 和 Z' 独立为 H、烷基, 或 Z 和 Z' 与它们结合的原子形成五或六元任选取代的脂环族环, 提供本发明化合物, 其中 R_1 之一是芳基或杂芳基。

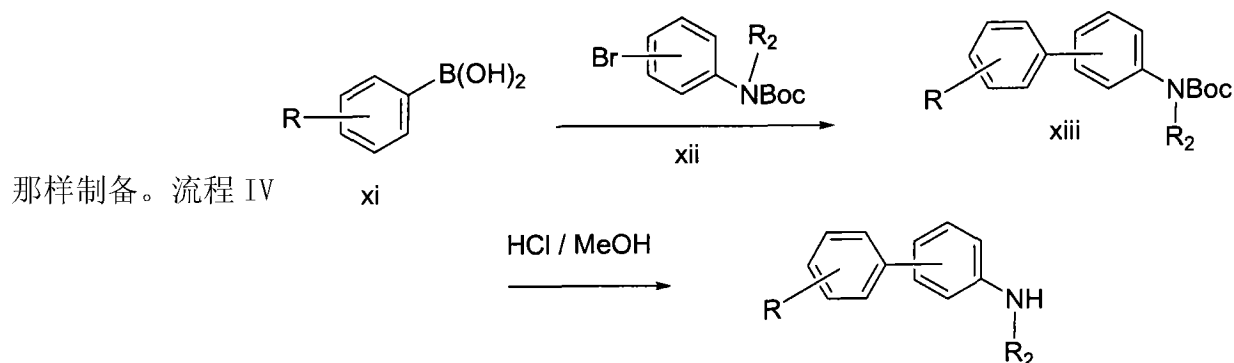
[0255] 式 i 苄基乙腈是商业上可获得的或可如在流程 III 中所示制备。流



[0256] 参考流程 III, 其中 R 代表如用于描述 R_4 的取代基, 在四(三苯基膦)钯 (0) 的存在下, 用一氧化碳和甲醇使芳基溴 vii 转化为酯。用还原试剂, 诸如氢化铝锂, 使酯 viii 还原为醇 ix。用例如, 亚硫酸氯, 使苄基醇 ix 转化为相应的苄基氯。苄基氯 x 与氰化物, 例如氰化钠的反应, 提供起始腈 i。或者还可通过使与 TosMIC 试剂反应, 将醛 xiv 转化为相应的腈 i。

[0257] 芳基溴 vii 是商业上可获得的或可通过已知方法制备。

[0258] 在某些情况下, 苯胺 iv (流程 I), 其中 R_1 之一芳基或杂芳基, 可如流程 IV 中所示



[0259] 参考流程 IV, 如之前对流程 II 描述的那样, 在钯试剂的存在下, 使芳基硼酸 xi 与如, 例如, 叔丁氧基羰基衍生物 (BOC) 保护的苯胺 xii 偶联, 得到 xiii。在已知条件, 诸如

HCl 水溶液下, 去除保护基团, 提供需要的取代的苯胺。

[0260] 硼酸是商业上可获得的或可通过已知方法制备。

[0261] 在某些情况下, R_1 和 R_4 可含官能团, 例如, 可用已知方法再进行修饰的羧酸酯、腈或胺。例如, 羧酸酯可转化为酰胺或氨基甲酸酯; 胺可转化为酰胺、磺酰胺或氨基甲酸酯; 腈可还原为氨基甲基化合物, 其进而可再转化为胺衍生物。

制剂、给药和使用

药学上可接受的组合物

[0262] 于是, 在本发明的另一个方面, 提供药学上可接受的组合物, 其中这些组合物包含如本文描述的任一化合物并任选包含药学上可接受的载体、辅助剂或媒介物。在某些实施方案中, 这些组合物还任选包含一种或多种另外的治疗剂。

[0263] 还将认识到的是, 某些本发明化合物可以用于治疗的游离形式存在, 或适当时, 作为其药学上可接受衍生物或前药。依据本发明, 药学上可接受的衍生物或前药包括, 但不限于药学上可接受的盐、酯、这样的酯的盐或任何其它加合物或衍生物, 当给予需要的患者时, 能够直接或间接提供如本文描述的化合物或其代谢物或残余物。

[0264] 如本文使用的, 术语“药学上可接受的盐”指那些在正确的医学判断 (sound medical judgment) 范围内的盐, 其适宜用于接触人和较低级动物的组织而不产生毒性、刺激性、变态反应等, 并且与合理的效益 / 风险比相称。“药学上可接受的盐”指本发明化合物的任何非毒性盐或酯的盐, 当将它们给予接受者时, 能够直接或间接提供本发明化合物或其具抑制活性的代谢物或残余物。

[0265] 药学上可接受的盐为本领域熟悉。例如, S. M. Berge 等在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 (此文通过引用结合于本文) 中详细描述了药学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐包括那些衍生于适宜的无机和有机酸以及碱的盐。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸形成的氨基的盐, 所述无机酸为诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和过氯酸, 或与有机酸形成的盐, 所述有机酸为诸如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或丙二酸, 或通过使用在本领域使用的其它方法, 诸如离子交换下所成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天门冬胺酸盐、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、二葡萄糖苷盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、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 - 乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、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、三甲基乙酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫代氰酸盐、对 - 甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适宜的碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵和 $N^+(C_{1-4} \text{ 烷基})_4$ 盐。本发明还构思本文公开的化合物的任何含碱性氮基团的季铵化作用。可通过这样的季铵化作用得到可水或油溶解的或分散的产品。典型的碱金属盐或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐等。适当时, 更多的药学上可接受的盐包括采用带有相反电荷的离子, 诸如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸

盐和芳基磺酸盐形成的无毒性的铵、季铵和胺阳离子盐。

[0266] 如上所描述的,本发明药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体、辅助剂或媒介物,如本文使用的,包括任何的和所有的溶剂、稀释剂或其它液体溶媒、分散或混悬辅助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、滑润剂等,与所需的具体剂型相称。E. W. Martin 编著的雷氏药学大全 (Remington's Pharmaceutical Sciences) 第十六版 (Mack 出版公司, Easton, Pa., 1980) 公开了多种用于配制药学上可接受的组合物的载体及其制备的已知技术。除非任何常规载体介质与本发明化合物不相容,诸如通过产生任何不想要的生物学效应,或另外以有害的方式与药学上可接受的组合物中的任何成分发生相互作用,其使用预期在本发明范围内。可作为药学上可接受的载体的原料的一些实例包括,但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白,诸如人血清白蛋白,缓冲物质,诸如磷酸盐、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,诸如鱼精蛋白硫酸盐、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物、羊毛脂、糖类诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和纤维素乙酸酯;粉末化黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂诸如可可酯和栓剂用蜡;油类诸如花生油、棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和大豆油;乙二醇;诸如丙二醇或聚乙二醇;酯类诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂诸如氢氧化镁和氢氧化铝;褐藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏 (Ringer's) 溶液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液,和其它无毒性的适配滑润剂诸如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂,依据配药师的判断,防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中。

化合物和药学上可接受的组合物的应用

[0267] 在又一方面,本发明提供治疗涉及 ABC 转运蛋白活性的病症、疾病或紊乱的方法。在某些实施方案,本发明提供治疗涉及缺乏 ABC 转运蛋白活性的病症、疾病或紊乱的方法,所述方法包括给予有需要的患者,优选哺乳动物包含式 (I) 化合物的组合物。

[0268] 在某些优选的实施方案中,本发明提供治疗以下疾病的方法,所述疾病是囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着病、凝血-纤维蛋白溶解缺陷,诸如蛋白质 C 缺乏、I 型遗传性血管性水肿、脂质代谢过程缺陷,诸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、溶酶体贮积病,诸如 I- 细胞疾病 / 假胡尔勒氏病 (Pseudo-Hurler)、粘多糖病、桑德霍夫病 / 泰-萨病 (Sandhof/Tay-Sachs)、II 型克-纳综合征 (Crigler-Najjar)、多发性内分泌病 / 高胰岛素血症、糖尿病、拉龙侏儒、髓过氧化物酶缺乏、原发性甲状旁腺功能减退、黑色素瘤、CDG 1 型糖基化病、遗传性肺气肿、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 缺乏、尿崩症 (DI)、神经生理性尿崩症、肾源性尿崩症、进行性神经性肌萎缩综合征、佩-梅病、神经退行性疾病,诸如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、进行性核上性麻痹、皮克病、几种多聚谷氨酰胺神经性障碍,诸如亨廷顿舞蹈病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓和延髓性肌萎缩、齿状核红核苍白球路易体萎缩症和强直性肌营养不良,以及海绵状脑病,诸如遗传性克-雅病 (源于朊病毒蛋白质代谢过程缺陷)、法布里病、施特劳斯纳病、分泌性腹泻、多囊性肾病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、干

眼病和斯耶格伦氏综合征,所述方法包括给予所述哺乳动物有效量的、包含式(I)化合物或以上所列出的其优选实施方案的组合物的步骤。

[0269] 依据备选的优选的实施方案,本发明提供治疗囊性纤维化的方法,所述方法包括给予所述哺乳动物有效量的、包含式(I)化合物或其以上所列出的优选的实施方案的组合物的步骤。

[0270] 依据本发明。化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是有效治疗以下一种或多种疾病或减轻它们的严重程度的量,所述疾病是囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性色素沉着病、凝血-纤维蛋白溶解缺陷,诸如蛋白质C缺乏、I型遗传性血管性水肿、脂质代谢过程缺陷,诸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、溶酶体贮积病,诸如I-细胞疾病/假胡尔勒氏病、粘多糖病、桑德霍夫病/泰-萨病、II型克-纳综合征、多发性内分泌病/高胰岛素血症、糖尿病、拉龙侏儒、髓过氧化物酶缺乏、原发性甲状旁腺功能减退、黑色素瘤、CDG 1型糖基化病、遗传性肺气肿、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT缺乏、尿崩症(DI)、神经生理性尿崩症、肾源性尿崩症、进行性神经性肌萎缩综合征、佩-梅病、神经退行性疾病,诸如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、进行性核上性麻痹、皮克病、几种多聚谷氨酰胺神经性障碍,诸如亨廷顿舞蹈病、I型脊髓小脑性共济失调、脊髓和延髓性肌萎缩、齿状核红核苍白球路易体萎缩症和强直性肌营养不良,以及海绵状脑病,诸如遗传性克-雅病、法布里病、施特劳斯纳病、分泌性腹泻、多囊性肾病、慢性阻塞性肺病(COPD)、干眼病和斯耶格伦氏综合征。

[0271] 依据本发明方法,可使用有效治疗以下一种或多种疾病或减轻它们的严重程度的任何量和任何给药途径,给予本化合物和组合物,所述疾病是囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性色素沉着病、凝血-纤维蛋白溶解缺陷,诸如蛋白质C缺乏、I型遗传性血管性水肿、脂质代谢过程缺陷,诸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、溶酶体贮积病,诸如I-细胞疾病/假胡尔勒氏病、粘多糖病、桑德霍夫病/泰-萨病、II型克-纳综合征、多发性内分泌病/高胰岛素血症、糖尿病、拉龙侏儒、髓过氧化物酶缺乏、原发性甲状旁腺功能减退、黑色素瘤、CDG 1型糖基化病、遗传性肺气肿、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT缺乏、尿崩症(DI)、神经生理性尿崩症、肾源性尿崩症、进行性神经性肌萎缩综合征、佩-梅病、神经退行性疾病,诸如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、进行性核上性麻痹、皮克病、几种多聚谷氨酰胺神经性障碍,诸如亨廷顿舞蹈病、I型脊髓小脑性共济失调、脊髓和延髓性肌萎缩、齿状核红核苍白球路易体萎缩症和强直性肌营养不良,以及海绵状脑病,诸如遗传性克-雅病、法布里病、施特劳斯纳病、分泌性腹泻、多囊性肾病、慢性阻塞性肺病(COPD)、干眼病和斯耶格伦氏综合征。

[0272] 所需要的精确量将依据患者与患者之间的差异而有所不同,这取决于种属、年龄和患者的一般状况、感染的严重程度、具体的药剂、其给药模式等。优选以易于给药和均一剂量的剂量单位形式配制本发明化合物。如本文使用的表达“剂量单位形式”指适于被治疗患者的物理离散的药物单位。然而,应该理解,本发明化合物和组合物的每天总用量将由主治医生在合理的医学判断范围内决定。针对任何具体患者或生物体的特定的有效剂量水平将有赖于多种因素,包括被治疗的紊乱和紊乱的严重程度;所使用的特定化合物的活性;所使用的特定组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药次数、给药途径

和所使用的特定化合物的排泄速率；治疗持续时间；与所用特定化合物联合或同时使用的药物等医学领域熟悉的因素。如本文使用的，术语“患者”指动物，优选哺乳动物，且更优选人。

[0273] 可依据被治疗的感染的严重程度，经口服、直肠、胃肠外、脑室内 (intracisternally)、阴道内、腹膜内、局部（如通过粉剂、软膏剂或滴剂）、颊下 (bucally)、作为口或鼻喷雾剂等，给予人和其它动物本发明的药学上可接受的组合物。在某些实施方案，可按患者体重计以每天约 0.01mg/kg 至约 50mg/kg，优选约 1mg/kg 至约 25mg/kg 的剂量水平，一天一次或多次，经口服或胃肠外给予本发明化合物，以获得需要的治疗效应。

[0274] 用于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、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物，液体剂中可含有本领域常用的惰性稀释剂，例如，水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄基醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类（特别是，棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、丙三醇、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯及其混合物。除了稀释剂，口服组合物还可包括辅助剂，诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0275] 可依据已知技术，使用适宜的分散剂或润湿剂和助悬剂配制可注射的制剂，例如，灭菌可注射的水性的或油质的混悬液。灭菌可注射制剂还可为在无毒性胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的灭菌可注射的溶液剂、混悬剂或乳剂，例如，作为在 1,3-丁二醇中的溶液剂。在可使用的可接受的溶媒和溶剂中是水、林格氏溶液、U. S. P. 和等渗氯化钠溶液。另外，灭菌的、不易挥发的油常规用作溶剂或助悬介质。为此目的，可使用的任何温和的、不易挥发的油，包括合成的单甘油酯或甘油二酯。另外，脂肪酸诸如油酸用于可注射制剂中。

[0276] 可注射的制剂可为已灭菌的，例如，通过用截留细菌的滤器过滤，或在用前通过将杀菌剂与以可溶解或分散于灭菌水或其它灭菌的可注射的介质中的灭菌固体组合物的形式混合实现。

[0277] 为了延长本发明化合物的效应，经常值得做的是减缓化合物由皮下或肌肉注射的吸收。此可通过使用水溶性差的结晶的或非结晶原料的液体混悬液实现。那么，化合物的吸收速率依赖于其溶解速率，转而依赖于其晶体大小和晶形。或者，胃肠外给药的化合物形式的延迟吸收，通过将化合物溶解或悬浮于油性溶媒中实现。通过在生物可降解的聚合物诸如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微囊基质而制备可注射的贮库 (depot) 形式。依赖于化合物对聚合物的比率和所用的具体聚合物的性质，可控制化合物的释放速率。其它生物可降解的聚合物的实例，包括聚（原酸酯）和聚（酐）。也可通过将化合物包封在与肌体组织相容的脂质体或微乳剂中，制备贮库型可注射制剂。

[0278] 用于直肠或阴道给药的组合物优选栓剂，其可通过将本发明化合物与适宜的无刺激性赋形剂或载体混合制备，所述赋形剂或载体为诸如在室温下为固体而在体温下为液体并因此在直肠或阴道腔熔化并释放活性化合物的可可酯、聚乙二醇或栓剂用蜡。

[0279] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中，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，所述赋形剂或载体为诸如柠檬酸钠或磷酸二钙，和 / 或 a) 填充剂或增补剂诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、

甘露醇和硅酸, b) 粘合剂, 例如, 羧甲基纤维素、藻酸、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶, c) 湿润剂诸如丙三醇, d) 崩解剂诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠, e) 溶液阻聚剂 (retarding agents) 诸如石蜡, f) 吸收加速剂诸如季铵化合物, g) 润湿剂, 例如, 十六烷基醇和丙三醇单硬脂酸酯, h) 吸收剂诸如高岭土和斑脱土和 i) 滑润剂诸如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙烯乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下, 剂型中还可包含缓冲剂。

[0280] 相似类型的固体组合物也可在使用这样的赋形剂如乳糖或乳糖以及高分子量聚乙烯乙二醇等的软和硬填充的明胶胶囊剂中用作填充剂。可用包衣材料和外壳诸如肠溶衣材料以及制药领域熟悉的其它包衣材料, 制备片剂、糖衣丸剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型。它们可任选含有遮光剂并且还为一组合物, 它们在肠道的某一部分, 任选以延时的方式, 仅或优先释放活性成分。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。相似类型固体组合物还可也可在使用这样的赋形剂如乳糖或乳糖以及高分子量聚乙烯乙二醇等的软和硬填充的明胶胶囊剂中用作填充剂。

[0281] 活性化合物还可与以上提到的一个或更多个赋形剂形成微囊形式。可用包衣材料和外壳诸如肠溶衣材料、控制释放包衣材料以及制药领域熟悉的其它包衣材料, 制备片剂、糖衣丸剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型。在这样的固体剂型中, 活性化合物可与至少一种惰性稀释剂诸如蔗糖、乳糖或淀粉混合。在常规实践中, 这样的剂型除包含惰性稀释剂外, 还可包含另外的物质, 如, 成片滑润剂和其它成片辅料如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下, 剂型中还可包含缓冲剂。它们可任选含有遮光剂并且还可为一组合物, 它们在肠道的某一部分, 任选以延时的方式, 仅或优先释放活性成分。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0282] 用于局部或透皮给药的本发明化合物剂型, 包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性成分与药学上可接受的载体以及如可需要时任何必需的防腐剂或缓冲剂在灭菌条件下混合。眼用制剂、滴耳剂和滴眼剂也预期包含在本发明范围内。再有, 本发明包括在提供控制传递化合物至体内方面具有更多优势的透皮贴片的应用。通过将化合物溶解或分散在适当的介质中, 制备这样的剂型。还可使用吸收促进剂以增加化合物透过皮肤。通过或者提供速率控制膜或者通过使化合物分散于聚合物基质或凝胶中, 可控制速率。

[0283] 如以上特别描述的那样, 本发明化合物用作 ABC 转运蛋白调节剂。因此, 不希望受任何特殊理论的束缚, 该化合物和组合物特别用于治疗涉及 ABC 转运蛋白过度活动或不活动的疾病、病症或紊乱或减轻它们的严重程度。当 ABC 转运蛋白过度活动或不活动涉及具体疾病、病症或紊乱时, 则该疾病、病症或紊乱也可被称为“ABC 转运蛋白 - 介导的疾病、病症或紊乱”。因此, 在另一个方面, 本发明提供用于治疗在疾病状态中涉及 ABC 转运蛋白过度活动或不活动的疾病、病症或紊乱或减轻它们的严重程度的方法。

[0284] 可依据本领域通常描述的和本文实施例中描述的方法, 分析用于本发明中作为 ABC 转运蛋白调节剂的化合物的活性。

[0285] 还将意识到的是, 可在联合疗法中使用本发明化合物和药学上可接受的组合物, 即可与一个或更多个其它需要的疗法或医疗程序 (medical procedures) 同时、在所述疗法或医疗程序之前或之后给予化合物和药学上可接受的组合物。在联合方案中使用的具体的

疗法（治疗或程序）的联合，将考虑其与需要的治疗和 / 或程序的兼容性以及考虑所需达到的治疗效应。还将意识到的是，所使用的疗法可在相同的疾病（例如，可与另一个用于治疗相同疾病的药物同时给予本发明化合物）上实现想要的效应，或者，它们可达到不同的效应（如，控制任何不良反应）。如本文使用的，正常给予以治疗或预防特定疾病或病症的另外的治疗剂，已知为“适于被治疗的疾病或病症”的。

[0286] 存在于本发明组合物中的另外的治疗剂的数量，将只是将正常地给予的包含作为唯一活性剂的该治疗剂的组合物的数量。优选地，在目前公开的组合物中的另外的治疗剂的数量，将在正常地存在于组合物的数量的约 50% -100% 的范围内，所述组合物包含作为唯一治疗活性剂的该药物。

[0287] 还可将本发明化合物或其药学上可接受的组合物整合进用于对可植入性装置，诸如假体 (prostheses)、人工瓣膜、人造血管、支架和导管进行包被的组合物中。因此，在另一个方面，本发明包括用于包被植入装置的组合物，所述组合物包含如在以上一般描述的以及本文以类别和亚类描述的本发明化合物，和适宜用于包被所述可植入性装置的载体。在又一方面，本发明包括用组合物包被的可植入装置，所述组合物包含如在以上一般描述的以及本文以类别和亚类描述的本发明化合物，和适用于包被可植入装置的载体。适宜的包衣材料和包被的植入装置的一般制剂在美国专利 6,099,562 ;5,886,026 ;以及 5,304,121 中描述。包衣材料典型地为生物相容性聚合材料，诸如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯基乙酸乙烯酯及其混合物。包衣材料可任选再用适宜的氟代硅酮、聚多糖、聚乙烯乙二醇、磷脂或其组合涂层最外层而被包被 (topcoat)，以赋予组合物的控释特性。

[0288] 本发明的另一个方面涉及调节生物样品或患者（如，体外或体内）中的 ABC 转运蛋白活性，所述方法包括给予患者式 I 化合物或包含所述化合物的组合物，或者使所述生物样品与式 I 化合物或包含所述化合物的组合物接触。如本文使用的，术语“生物样品”包括，但不限于细胞培养物或其提取物；从哺乳动物获得的活组织检查材料或其提取物；以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或其它体液或其提取物。

[0289] 生物样品中的 ABC 转运蛋白活性的调节用于为本领域技术人员已知的多种目的。这样的目的的实例包括，但不限于 ABC 转运蛋白在生物和病理现象中的研究；以及比较评价新的 ABC 转运蛋白调节剂。

[0290] 在又一个实施方案中，提供在体外或体内调节阴离子通道活性的方法，所述方法包括使所述通道与式 (I) 化合物接触的步骤。在优选的实施方案中，所述阴离子通道是氯通道或碳酸氢根通道。在其它优选的实施方案中，所述阴离子通道是氯通道。

[0291] 依据备选的实施方案，本发明提供增加细胞膜中功能性 ABC 转运蛋白数量的方法，所述方法包括使所述细胞与式 (I) 化合物接触的步骤。如本文使用的，术语“功能性 ABC 转运蛋白”指能够具有转运活性的 ABC 转运蛋白。在优选的实施方案中，所述功能性 ABC 转运蛋白是 CFTR。

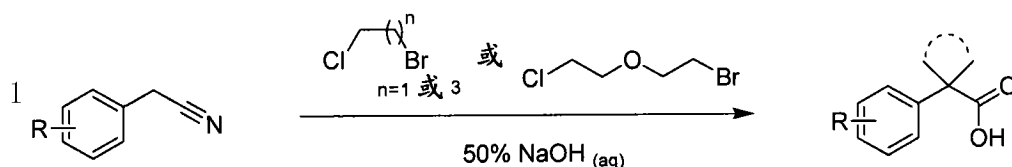
[0292] 依据另一个优选的实施方案，通过测量跨膜电位检测 ABC 转运蛋白的活性。在生物样品测量跨膜电位的方法可使用本领域任何已知方法，诸如光感膜电位测试法 (optical memberane potential assay) 或其它的电生理学方法。

[0293] 光感膜电位测试法利用由 Gonzalez 和 Tsien (参见, Gonzalez, J.E. 和

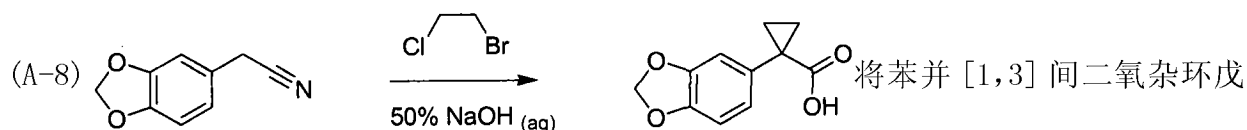
R. Y. Tsien(1995) “单个细胞中由荧光能量共振转移的电压感应”(“ Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in singlecells”)*Biophys J* 69(4) : 1272-80 和 Gonzalez, J. E. 和 R. Y. Tsien(1997) “使用荧光能量共振转移的改良的细胞膜电位指示剂”(“ Improved indicators of cell memberane potential that usefluorescence resonance energy transfer”)*Chem Biol* 4(4) :269-77) 描述的电压敏感性 FRET 传感器,联合应用测量荧光变化的仪器,诸如电压 / 离子探针读表 (Voltage/Ion Probe Reader) (VIPR) (参见, Gonzalez, J. E., K. Oades, 等 (1999) “基于细胞的分析和用于扫描离子通道标靶的仪器”(“ Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channeltargets”)*Drug Discov Today* 4(9) :431-439) 进行。

[0294] 这些电压敏感性测试基于膜-溶性、电压敏感性染料, DiSBAC₂(3) 与连接至质膜的外层 (outer leaflet) 并作为 FRET 供体的荧光磷脂, CC2-DMPE 之间的荧光能量共振转移 (FRET) 的变化。膜电位 (V_m) 的变化引起带负电荷的 DiSBAC₂(3) 通过质膜重新分布, 并且因此使自 CC2-DMPE 的能量转移的量发生变化。可使用 VIPRTM II 监测荧光发射的变化, VIPRTM II 是一体化的液体处理器 (integrated liquidhandler) 和设计在 96- 或 384- 孔微滴定板中实施细胞基筛选技术 (cell-based screens) 的荧光检测器。

[0295] 在另一个方面,本发明提供用于在体外或体内、在生物样品中检测 ABC 转运蛋白或其片段活性的试剂盒,所述试剂盒包含 (i) 由式 (I) 化合物或任何上述实施方案组成的组合物;和 (ii) 使用说明书,用于说明如何:a) 使该组合物与生物样品接触;以及 b) 检测所述 ABC 转运蛋白或其片段的活性。在一个实施方案中,所述试剂盒还包含使用说明书,用于说明如何:a) 使另外的组合物与生物样品接触;b) 在有所述另外的化合物的存在下,检测所述 ABC 转运蛋白或其片段的活性;和 c.) 将在另外的化合物的存在下的 ABC 转运蛋白的活性,与存在式 (I) 组合物下 ABC 转运蛋白的密度进行比较。优选的实施方案中,试剂盒用于测定 CFTR 的密度。制备和实施例通用方法



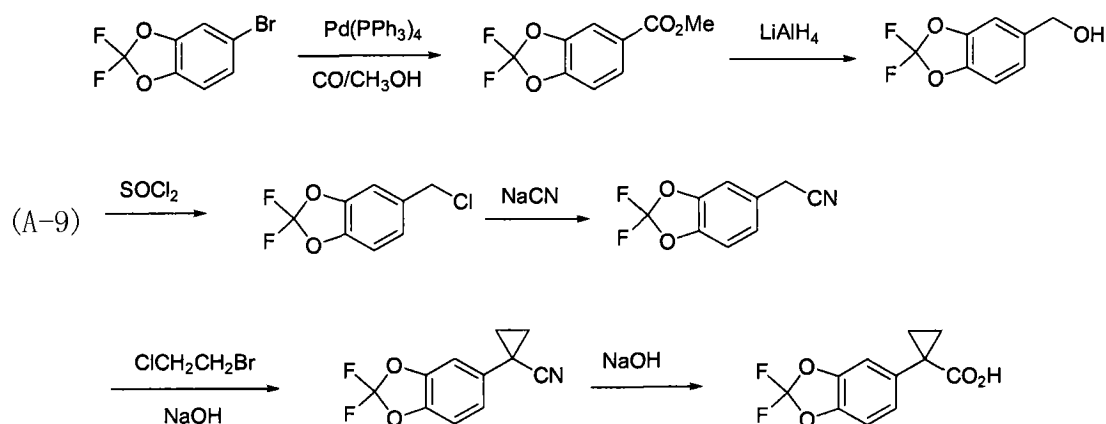
[0296] 制备 1: 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸



烯-5-乙腈 (5.10g 31.7mmol)、1-溴-2-氯-乙烷 (9.00mL 109mmol) 和苄基三乙氯化铵 (0.181g, 0.795mmol) 的混合物于 70℃ 加热,然后将 50% (wt./wt.) 的氢氧化钠水溶液 (26mL) 缓慢加至该混合物中。于 70℃ 搅拌反应物 24 小时,然后于 130℃ 加热 48 小时。用水 (400mL) 稀释该深棕色反应混合物,并用等体积的乙酸乙酯提取一次和用等体积的二氯甲烷提取一次。用浓盐酸使该碱性水溶液酸化至 pH 小于 1 并过滤沉淀物,用 1M 盐酸洗涤。将该固体物质溶解于二氯甲烷 (400mL) 中,用等体积的 1M 盐酸提取两次和用饱和氯化钠水溶液提取一次。有机溶液经硫酸钠干燥和蒸发至干,得到白色至稍微灰白色固体 (5.23g, 80%), ESI-MS m/z 计算值 206.1, 测定值 207.1 ($M+1$)⁺。保留时间 2.37 分钟。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)。

[0297] 制备 2: 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷羧酸



[0298] 步骤 a: 2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸甲基酯于 75℃ (油浴温度)、一氧化碳气氛 (55PSI) 下, 将 5-溴-2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯 (11.8g, 50.0mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) [Pd(PPh₃)₄, 5.78g, 5.00mmol] 于含乙腈 (30mL) 和三乙胺 (10mL) 的甲醇 (20mL) 中的溶液搅拌 15 小时。过滤冷却的反应混合物并将滤液蒸发至干。残余物经硅胶柱层析纯化, 得到直接用于下一步骤的粗品 2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸甲基酯 (11.5g)。

[0299] 步骤 b: (2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-甲醇于 0℃, 将溶解于 20mL 无水四氢呋喃 (THF) 中的粗品 2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸甲基酯 (11.5g) 缓慢加至氢化铝锂 (4.10g, 106mmol) 于无水 THF (100mL) 的混悬液中。然后使该混合物温热至室温。于室温搅拌 1 小时后, 将反应混合物冷却至 0℃ 并用水 (4.1g)、随后用氢氧化钠 (10% 水溶液, 4.1mL) 处理。过滤得到的浆状物和用 THF 洗涤之。将合并的滤液蒸发至干和残余物经硅胶柱层析纯化, 得到无色油样 (2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-甲醇 (7.2g, 两步得率 76%)。

[0300] 步骤 c: 5-氯代甲基-2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯于 0℃, 将亚硫酸酐 (45g, 38mmol) 缓慢加至 (2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-甲醇 (7.2g, 38mmol) 于二氯甲烷 (200mL) 的溶液中。使得到的混合物于室温搅拌过夜, 然后蒸发至干。将残余物在饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 和二氯甲烷 (100mL) 之间分配。用二氯甲烷 (150mL) 提取分离的水层, 且有机层经硫酸钠干燥, 过滤和蒸发至干, 得到直接用于下一步骤的、粗制 5-氯代甲基-2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯 (4.4g)。

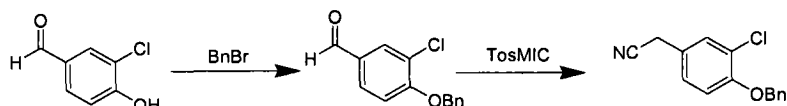
[0301] 步骤 d: (2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈于室温下, 将粗品 5-氯代甲基-2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯 (4.4g) 和氰化钠 (1.36g, 27.8mmol) 于二甲亚砜 (50mL) 中的混合物搅拌过夜。将该反应混合物倾入冰中并用乙酸乙酯 (300mL) 提取。有机层经硫酸钠干燥和蒸发至干, 得到直接用于下一步骤的、粗制 (2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈 (3.3g)。

[0302] 步骤 e: 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷腈于 70℃, 将氢氧化钠 (50% 水溶液, 10mL) 缓慢加至粗制 (2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈、苄基三乙基氯化铵 (3.00g, 15.3mmol) 和 1-溴-2-氯代乙烷 (4.9g, 38mmol) 的混合物中。于 70℃, 将该混合物搅拌过夜, 之后用水 (30mL) 稀释该反应混合物

并用乙酸乙酯提取。合并的有机层经硫酸钠干燥和蒸发至干,得到直接用于下一步骤的、粗制 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷脒。

[0303] 步骤 f: 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷脒 (自最后步骤的粗品) 中加入 10% 氢氧化钠水溶液 (50mL), 并将该混合物于回流下加热 2.5 小时。用醚 (100mL) 洗涤冷却的反应混合物且水相用 2M 盐酸酸化至 pH 2。过滤沉淀的固体, 得到白色固体样 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷脒 (0.15g, 四步得率 2%)。ESI-MS m/z 计算值 242.2, 测定值 243.3; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.14-7.04 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.26-1.08 (m, 2H)。

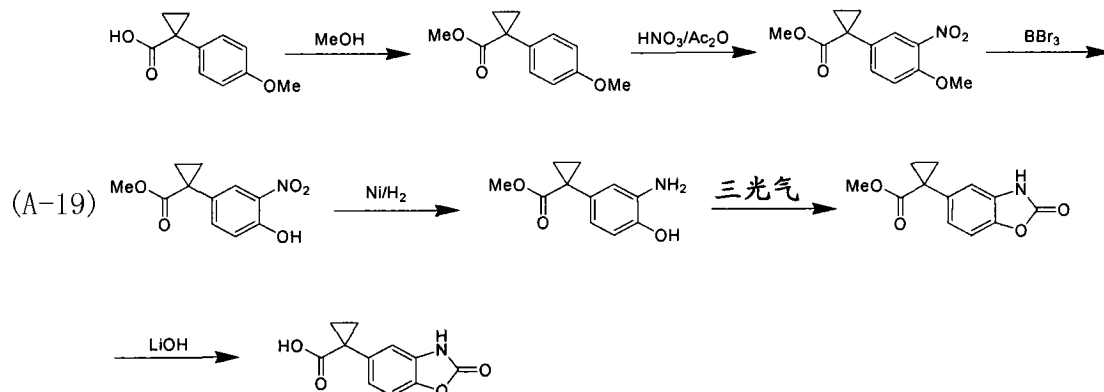
[0304] 制备 3: 2-(4-(苄基氧基)-3-氯代苯基)乙腈



[0305] 步骤 a: 4-苄基氧基-3-氯-苯甲醛向 3-氯-4-羟基-苯甲醛 (5.0g, 32mmol) 和 BnBr (6.6g, 38mmol) 于 CH_3CN (100mL) 的溶液中加入 K_2CO_3 (8.8g, 64mmol)。于回流下加热该混合物 2 小时。将得到的混合物倾入水 (100mL) 中和用 EtOAc (100mL $\times$ 3) 提取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥和真空下蒸发, 得到粗产物, 经柱层析 (石油醚/EtOAc 15:1) 纯化, 得到 4-苄基氧基-3-氯-苯甲醛 (7.5g, 95%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 9.85 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J = 2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.34 (m, 5H), 7.08 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.26 (s, 2H)。

[0306] 步骤 b: 2-(4-(苄基氧基)-3-氯代苯基)乙腈于 -78°C , 向 t-BuOK (11.7g, 96mmol) 于 THF (200mL) 的混悬液中加入 TosMIC (9.4g, 48mmol) 于 THF (100mL) 中的溶液。搅拌该混合物 15 分钟, 用 4-苄基氧基-3-氯-苯甲醛 (7.5g, 30mmol) 于 THF (50mL) 中的溶液逐滴处理并于 -78°C 继续搅拌 1.5 小时。向冷却的反应混合物加入甲醇 (30mL)。于回流下加热该混合物 30 分钟。除去该反应混合物中的溶剂, 得到粗产物, 将其溶解于中水 (300mL) 中。用 EtOAc (3 $\times$ 100mL) 提取水相。干燥合并的有机层和减压下蒸发, 得到粗产物, 经柱层析 (石油醚/EtOAc 10:1) 纯化, 得到 2-(4-(苄基氧基)-3-氯代苯基)乙腈 (2.7g, 34%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.32 (m, 6H), 7.15 (dd, $J = 2.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.73 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 154.0, 136.1, 129.9, 128.7, 128.7, 128.1, 127.2, 127.1, 127.1, 124.0, 123.0, 117.5, 114.4, 70.9, 22.5。

[0307] 制备 4: 1-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)环丙烷-羧酸



[0308] 步骤 a: 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸甲基酯于室温下, 向 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸 (50.0g, 0.26mol) 于 MeOH (500mL) 的溶液中加入甲苯-4-磺酸单水合物 (2.5g, 13.1mmol)。于回流下加热该反应混合物 20 小时。通过真空下蒸发除去 MeOH 和加入 EtOAc (200mL)。用饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (100mL) 和盐水洗涤有机层, 经无水 Na₂SO₄ 干燥和真空下蒸发, 得到 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸甲基酯 (53.5g, 99%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.25-7.27 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.8Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.58 (q, J = 3.6Hz, 2H), 1.15 (q, J = 3.6Hz, 2H)。

[0309] 步骤 b: 1-(4-甲氧基-3-硝基-苯基)-环丙烷羧酸甲基酯于 0℃, 向 1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷羧酸甲基酯 (30.0g, 146mmol) 于 Ac₂O (300mL) 的溶液中加入 HNO₃ (14.1g, 146mmol, 65%) 于 AcOH (75mL) 的溶液。于 0~5℃ 搅拌该反应混合物 3 小时, 随后于 0℃ 逐滴加入 HCl 水溶液 (20%)。用 EtOAc (200mL×3) 提取得到的混合物。用饱和的 NaHCO₃ 水溶液, 然后用盐水洗涤有机层, 经无水 Na₂SO₄ 干燥和真空下蒸发, 得到 1-(4-甲氧基-3-硝基-苯基)-环丙烷羧酸甲基酯 (36.0g, 98%), 其直接用于下一步骤。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.84 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.1, 8.7Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 2H)。

[0310] 步骤 c: 1-(4-羟基-3-硝基-苯基)-环丙烷羧酸甲基酯于 -70℃, 向 1-(4-甲氧基-3-硝基-苯基)-环丙烷羧酸甲基酯 (10.0g, 39.8mmol) 于 CH₂Cl₂ (100mL) 的溶液中加入 BBr₃ (12.0g, 47.8mmol)。于 -70℃ 搅拌该混合物 1 小时, 然后使其温热至 -30℃ 并于此温度下搅拌 3 小时。于 -20℃ 逐滴加入水 (50mL) 并使得到的混合物温热至室温, 随后用 EtOAc (200mL×3) 提取。合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥和真空下蒸发, 得到粗产物, 其于硅胶上经柱层析 (石油醚/EtOAc 15:1) 纯化, 得到 1-(4-羟基-3-硝基-苯基)-环丙烷羧酸甲基酯 (8.3g, 78%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 10.5 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.0, 8.8Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.20-1.15 (m, 2H)。

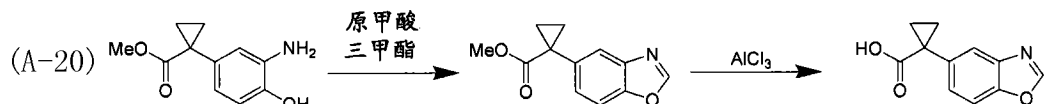
[0311] 步骤 d: 1-(3-氨基-4-羟基-苯基)-环丙烷羧酸甲基酯于氮气氛下, 向 1-(4-羟基-3-硝基-苯基)-环丙烷羧酸甲基酯 (8.3g, 35.0mmol) 于 MeOH (100mL) 的溶液中加入雷尼镍催化剂 (Raney Ni) (0.8g)。于 35℃、氢气氛下 (1atm) 搅拌该混合物 8 小时。通过硅藻土垫滤去催化剂, 真空下蒸发滤液, 得到粗产物, 其于硅胶上经柱层析 (P.E./EtOAc 1:1) 纯化, 得到 1-(3-氨基-4-羟基-苯基)-环丙烷羧酸甲基酯 (5.3g, 74%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 6.77 (s, 1H), 6.64 (d, J = 2.0Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 2H)。

[0312] 步骤 e: 1-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-5-基)-环丙烷羧酸甲基酯于室温下, 向 1-(3-氨基-4-羟基-苯基)-环丙烷羧酸甲基酯 (2.0g, 9.6mmol) 于 THF (40mL) 的溶液中加入三光气 (4.2g, 14mmol)。于此温度搅拌该混合物 20 分钟, 随后于 0℃ 下逐滴加入水 (20mL)。用 EtOAc (100mL×3) 提取得到的混合物。合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥和真空下蒸发, 得到 1-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-5-基)-环丙烷羧酸甲基酯 (2.0g, 91%), 其直接用于下一步骤。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.66 (s, 1H), 7.13-7.12 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 2H)。

[0313] 步骤 f: 1-(2-氧代-2,3-二氢-苯并[d]噻唑-5-基)-环丙烷羧酸于室温下,

向 1-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-5-基)-环丙烷羧酸甲基酯 (1.9g, 8.1mmol) 于 MeOH (20mL) 和水 (2mL) 的溶液中分次加入 LiOH·H₂O (1.7g, 41mmol)。于 50℃ 搅拌该反应混合物 20 小时。通过真空下蒸发除去 MeOH, 随后加入水 (100mL) 和 EtOAc (50mL)。分离水层, 用 HCl (3mol/L) 酸化并用 EtOAc (100mL×3) 提取。合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥和真空下蒸发, 得到 1-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)环丙烷羧酸 (1.5g, 84%)。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 12.32 (brs, 1H), 11.59 (brs, 1H), 7.16 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0Hz, 1H), 1.44-1.41 (m, 2H), 1.13-1.10 (m, 2H)。MS (ESI) m/e (M+H⁺) 218.1。

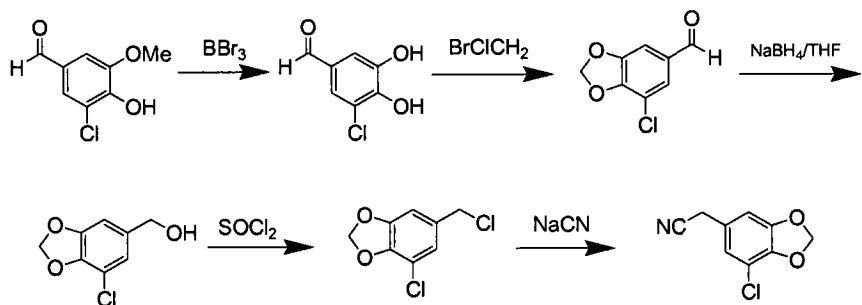
[0314] 制备 5: 1-(苯并[d]噻唑-5-基)环丙烷羧酸



[0315] 步骤 a: 1-苯并噻唑-5-基-环丙烷羧酸甲基酯于室温下, 向 1-(3-氨基-4-羟基-苯基)-环丙烷羧酸甲基酯 (3.00g, 14.5mmol) 于 DMF 的溶液中加入原甲酸三甲酯 (5.30g, 14.5mmol) 和催化量的对-甲苯磺酸单水合物 (0.3g)。于室温下搅拌该混合物 3 小时。用水稀释该混合物并用 EtOAc (100mL×3) 提取。合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥和真空下蒸发, 得到粗制 1-苯并噻唑-5-基-环丙烷羧酸甲基酯 (3.1g), 其直接用于下一步骤。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.09 (s, 1), 7.75 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.69-1.67 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 2H)。

[0316] 步骤 b: 1-(苯并[d]噻唑-5-基)环丙烷羧酸于 0℃, 向粗制 1-苯并噻唑-5-基-环丙烷羧酸甲基酯 (2.9g) 于 EtSH (30mL) 的溶液中分次加入 AlCl₃ (5.3g, 40.1mmol)。于室温下搅拌该反应混合物 18 小时。于 0℃ 逐滴加入水 (20mL)。用 EtOAc (100mL×3) 提取得到的混合物。合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥和真空下蒸发, 得到粗产物, 其于硅胶上经柱层析 (石油醚/EtOAc 1:2) 纯化, 得到 1-(苯并[d]噻唑-5-基)环丙烷羧酸 (280mg, 两步: 11%)。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 12.25 (brs, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 1.6, 8.4Hz, 1H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.21-1.18 (m, 2H)。MS (ESI) m/e (M+H⁺) 204.4。

[0317] 制备 6: 2-(7-氯代苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙腈



[0318] 步骤 a: 3-氯-4,5-二羟基苯甲醛于 -40℃、N₂ 下, 向 3-氯-4-羟基-5-甲氧基-苯甲醛 (10g, 54mmol) 于二氯甲烷 (300mL) 的混悬液中逐滴加入 BBr₃ (26.7g, 107mmol)。加液后, 于此温度下搅拌该混合物 5 小时, 然后将其倾入冰水中。过滤沉淀的固体并用石油醚洗涤。减压下蒸发滤液, 得到 3-氯-4,5-二羟基苯甲醛 (9.8g, 89%), 其直接用于下一步骤。

[0319] 步骤 b: 7-氯代苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛向 3-氯-4,5-二羟基苯甲醛 (8.0g, 46mmol) 和 BrClCH₂ (23.9g, 185mmol) 于无水 DMF (100mL) 的溶液中加入

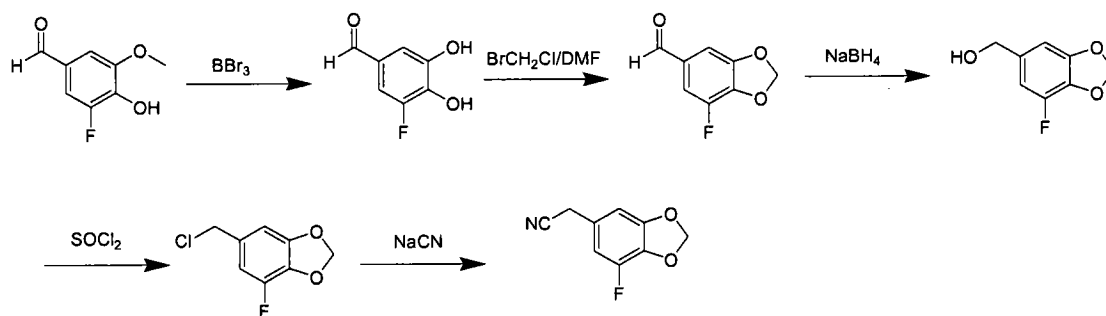
Cs_2CO_3 (25g, 190mmol)。于 60°C 搅拌该混合物过夜, 然后将其倾入水中。用 EtOAc ($50\text{mL} \times 3$) 提取得到的混合物。用盐水 (100mL) 洗涤合并的提取液, 经 Na_2SO_4 干燥和减压下浓缩, 得到 7-氯代苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛 (6.0g, 70%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.74 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H)

[0320] 步骤 c: (7-氯代苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) 甲醇于 0°C , 向 7-氯代苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛 (6.0g, 33mmol) 于 THF (50mL) 的溶液中分次加入 NaBH_4 (2.5g, 64mmol)。于该温度下搅拌该混合物 30 分钟, 然后将其倾入 NH_4Cl 水溶液中。分离有机层并用 EtOAc ($50\text{mL} \times 3$) 提取水相。合并的提取液经 Na_2SO_4 干燥和减压下蒸发, 得到 (7-氯代苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) 甲醇, 其直接用于下一步骤。

[0321] 步骤 d: 4-氯-6-(氯代甲基) 苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯将 (7-氯代苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) 甲醇 (5.5g, 30mmol) 和 SOCl_2 (5.0mL, 67mmol) 于二氯甲烷 (20mL) 的混合物于室温下搅拌 1 小时, 然后将其倾入冰水中。分离有机层并用二氯甲烷 ($50\text{mL} \times 3$) 提取水相。用水和 NaHCO_3 水溶液洗涤合并的提取液, 经 Na_2SO_4 干燥和减压下蒸发, 得到 4-氯-6-(氯代甲基) 苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯, 其直接用于下一步骤。

[0322] 步骤 e: 2-(7-氯代苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) 乙腈于 40°C , 将 4-氯-6-(氯代甲基) 苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯 (6.0g, 29mmol) 和 NaCN (1.6g, 32mmol) 于 DMSO (20mL) 的混合物搅拌 1 小时, 然后将其倾入水中。用 EtOAc ($30\text{mL} \times 3$) 提取该混合物。用水和盐水洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥和减压下蒸发, 得到 2-(7-氯代苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) 乙腈 (3.4g, 58%)。 ^1H NMR δ 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.64 (s, 2H)。 ^{13}C -NMR δ 149.2, 144.3, 124.4, 122.0, 117.4, 114.3, 107.0, 102.3, 23.1。

[0323] 制备 7: 2-(7-氟代苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) 乙腈



[0324] 步骤 a: 3-氟-4,5-二羟基-苯甲醛于 -78°C 、 N_2 下, 向 3-氟-4-羟基-5-甲氧基-苯甲醛 (1.35g, 7.94mmol) 于二氯甲烷 (100mL) 的混悬液中逐滴加入 BBr_3 (1.5mL, 16mmol)。加液后, 将该混合物温热至 -30°C 并于此温度下搅拌 5 小时, 将该反应混合物倾入冰水中。通过过滤收集沉淀的固体并用二氯甲烷洗涤, 得到 3-氟-4,5-二羟基-苯甲醛 (1.1g, 89%), 其直接用于下一步骤。

[0325] 步骤 b: 7-氟-苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛向 3-氟-4,5-二羟基-苯甲醛 (1.5g, 9.6mmol) 和 BrCH_2Cl (4.9g, 38.5mmol) 于无水 DMF (50mL) 的溶液中加入 Cs_2CO_3 (12.6g, 39mmol)。于 60°C 搅拌该混合物过夜, 然后将其倾入水中。用 EtOAc ($50\text{mL} \times 3$) 提取得到的混合物。用盐水 (100mL) 洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥和减压下蒸发, 得到粗产物, 其于硅胶上经柱层析 (石油醚/E. A. = 10/1) 纯化, 得到 7-氟-苯并[d][1,3]间

二氧杂环戊烯-5-基) - 甲醇 (0.80g, 49%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.78 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 1.5, 9.3Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.16 (s, 2H)。

[0326] 步骤 c: (7-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-甲醇于 0℃, 向 7-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) - 甲醇 (0.80g, 4.7mmol) 于 MeOH (50mL) 的溶液中分次加入 NaBH₄ (0.36g, 9.4mmol)。于此温度下搅拌该混合物 30 分钟, 然后浓缩至干。将残余物溶解于 EtOAc 中。用水洗涤 EtOAc 层, 经 Na₂SO₄ 干燥和浓缩至干, 得到 (7-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-甲醇 (0.80g, 98%), 其直接用于下一步骤。

[0327] 步骤 d: 6-氯代甲基-4-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯于 0℃, 向 SOCl₂ (20mL) 中分次加入 (7-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-甲醇 (0.80g, 4.7mmol)。用 1 小时将该混合物温热至室温, 然后于回流下加热 1 小时。减压下蒸发过量的 SOCl₂, 得到粗产物, 用饱和的 NaHCO₃ 水溶液使其碱化至 pH ~ 7。用 EtOAc (50mL × 3) 提取水相。合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥和减压下蒸发, 得到 6-氯代甲基-4-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯 (0.80g, 92%), 其直接用于下一步骤。

[0328] 步骤 e: 2-(7-氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙腈于 30℃, 将 6-氯代甲基-4-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯 (0.80g, 4.3mmol) 和 NaCN (417mg, 8.51mmol) 于 DMSO (20mL) 的混合物搅拌 1 小时, 然后将其倾入水中。用 EtOAc (50mL × 3) 提取该混合物。用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤合并的有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥和减压下蒸发, 得到粗产物, 其于硅胶上经柱层析 (石油醚/E. A. = 10/1) 纯化, 得到 2-(7-氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙腈 (530mg, 70%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.68-6.64 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 3.65 (s, 2H)。¹³C-NMR δ 151.1, 146.2, 134.1, 124.2, 117.5, 110.4, 104.8, 102.8, 23.3。

[0329] 表 2 中给出的另外的酸, 或者是商业上可获得的, 或者使用适当的起始原料和制备 1-7 的方法合成。

[0330] 表 2: 羧酸。

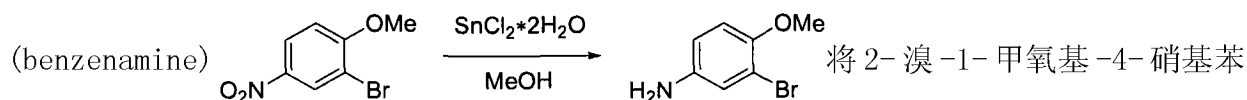
酸	名称
A-1	1-苯基环丙烷羧酸
A-2	1-(2-甲氧基苯基)环丙烷羧酸

酸	名称
A-3	1-(3-甲氧基苯基)环丙烷羧酸
A-4	1-(4-甲氧基苯基)环丙烷羧酸
A-5	1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丙烷羧酸
A-6	1-(4-氯代苯基)环丙烷羧酸
A-7	1-(3,4-二甲氧基苯基)环丙烷羧酸

A-8	1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基 - 环丙烷羧酸
A-9	1-(2,2- 二氟 - 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)- 环丙烷羧酸
A-10	1- 苯基环戊烷羧酸
A-11	1-(4- 氯代苯基) 环戊烷羧酸
A-12	1-(4- 甲氧基苯基) 环戊烷羧酸
A-13	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基) 环戊烷羧酸
A-14	1- 苯基环己烷羧酸
A-15	1-(4- 氯代苯基) 环己烷羧酸
A-16	1-(4- 甲氧基苯基) 环己烷羧酸
A-17	4-(4- 甲氧基苯基) 四氢 -2H- 吡喃 -4- 羧酸
A-18	1-(3- 氯 -4- 羟基苯基) 环丙烷羧酸
A-19	1-(2- 氧代 -2,3- 二氢苯并 [d] 噻唑 -5- 基) 环丙烷羧酸
A-20	1-(苯并 [d] 噻唑 -5- 基) 环丙烷羧酸
A-21	1-(7- 氯代苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基) 环丙烷羧酸
A-22	1-(7- 氟苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基) 环丙烷羧酸
A-23	1-(3,4- 二氟苯基) 环丙烷羧酸
A-24	1-(1H- 吡啶 -5- 基) 环丙烷羧酸
A-25	1-(2,3- 二氢苯并 [b] [1,4] 二氧杂环己烯 -6- 基) 环丙烷羧酸
A-26	1-(2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 基) 环丙烷羧酸
A-27	1-(3,4- 二氯代苯基) 环丙烷羧酸
A-28	1-(2- 甲基 -1H- 苯并 [d] 咪唑 -5- 基) 环丙烷羧酸

酸	名称
A-29	1-(4-羟基-4-甲氧基苯并二氢吡喃-6-基)环丙烷羧酸
A-30	1-(苯并呋喃-6-基)环丙烷羧酸
A-31	1-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)环丙烷羧酸
A-32	1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)环丙烷羧酸
A-33	1-(3-甲基苯并[d]异噻唑-5-基)环丙烷羧酸
A-34	1-(4-氧代苯并二氢吡喃-6-基)环丙烷羧酸
A-35	1-(螺接[苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-2,1'-环丁烷]-5-基)环丙烷羧酸
A-36	1-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)环丙烷羧酸
A-37	1-(6-氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷羧酸
A-38	1-(苯并二氢吡喃-6-基)环丙烷羧酸

[0331] 制备 8 : 3-溴-4-甲氧基苯胺



(2.50g, 10.8mmol)、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (12.2g, 53.9mmol) 和 MeOH (30mL) 混合并使其于室温下搅拌 3 小时。向该混合物中加入 H_2O (100mL) 和 EtOAc (100mL) 导致产生稠的乳状液。向该液中加入饱和的 NaHCO_3 水溶液 (30mL)。分离各层, 用 EtOAc (3×30mL) 提取水层。合并有机层, 并经 Na_2SO_4 干燥, 随后过滤。真空浓缩滤液, 得到 2.02g 灰-白色固体。此物质使用前不需经进一步纯化。

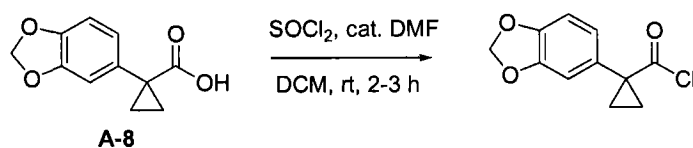
[0332] 除了依据制备 8 制备的溴代-苯胺外, 商业上可获得的溴代苯胺和溴代硝基苯的非限制性实例于表 3 中给出。

[0333] 表 3 : 商业上可获得的苯胺的非限制性实例。

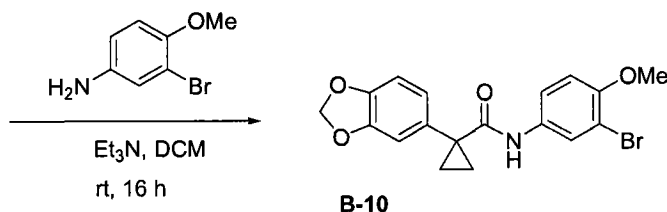
名称
4-溴苯胺
4-溴-3-甲基苯胺
4-溴-3-(三氟甲基)苯胺
3-溴苯胺
5-溴-2-甲基苯胺
5-溴-2-氟苯胺

5- 溴 -2-(三氟甲氧基) 苯胺
3- 溴 -4- 甲基苯胺
3- 溴 -4- 氟苯胺
2- 溴 -1- 甲氧基 -4- 硝基苯
2- 溴 -1- 氯 -4- 硝基苯
4- 溴 -3- 甲基苯胺
3- 溴 -4- 甲基苯胺
3- 溴 -4-(三氟甲氧基) 苯胺
3- 溴 -5-(三氟甲基) 苯胺
3- 溴 -2- 甲基苯胺

[0334] 制备 9:1-(苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(3- 溴 -4- 甲氧基苯基)



环丙烷 - 甲酰胺 (B-10)



[0335] 步骤 a:1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基 - 环丙烷碳酰氯向装有 1-(苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)- 环丙烷羧酸 (A-8) (618mg, 3.0mmol) 和 CH_2Cl_2 (3mL) 的、经烤箱干燥的圆底烧瓶中,加入亚硫酰氯 (1.07g, 9.0mmol) 和 N, N- 二甲基甲酰胺 (0.1mL)。于室温、Ar 气氛下,搅拌该反应混合物直至停止产气 (2-3h)。真空下除去过多的亚硫酰氯,并将得到的残余物溶解于 CH_2Cl_2 (3mL) 中。该混合物不经再处理可使用。

[0336] 步骤 b:1-(苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(3- 溴 -4- 甲氧基苯基)- 环丙烷 - 甲酰胺 (B-10) 于室温,向粗制 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基 - 环丙烷碳酰氯 (3.0mmol) 于 CH_2Cl_2 (30mL) 的溶液中逐滴加入 3- 溴 -4- 甲氧基苯胺 (3.3mmol)、 Et_3N (15mmol) 和 CH_2Cl_2 (90mL) 的溶液。将该混合物搅拌 16 小时,随后用 CH_2Cl_2 (500mL) 稀释。用 1N HCl (2×250mL)、饱和的 NaHCO_3 水溶液 (2×250mL),然后用盐水 (250mL) 洗涤该溶液。有机物经 Na_2SO_4 干燥,过滤和真空下浓缩以提供具有适宜纯度的、不经再纯化即可使用的 1-(苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(3- 溴 -4- 甲氧基苯基) 环丙烷甲酰胺 (B-10)。

[0337] 表 4 列出了依据制备 9 和使用适当的起始原料所制备的另外的 N- 溴代苯基酰胺。

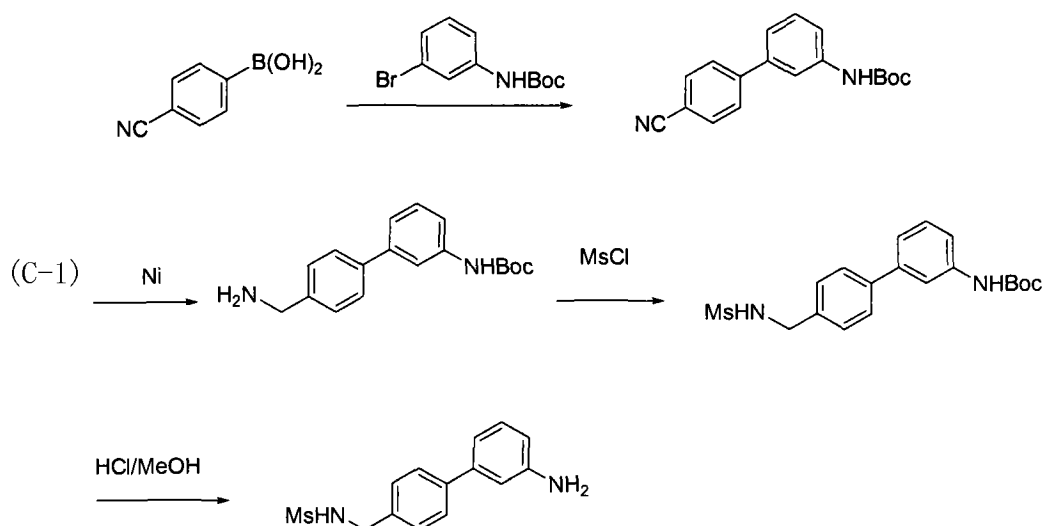
[0338] 表 4 :依据制备 9 和使用适当的起始原料所制备的 N- 溴代苯基酰胺。

芳基溴	名称	苯胺
B-1	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(4- 溴代苯基) 环丙烷甲酰胺	4- 溴苯胺
B-2	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(4- 溴 -3- 甲基苯基) 环丙烷甲酰胺	4- 溴 -3- 甲基苯胺
B-3	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(4- 溴 -3-(三氟甲基) 苯基) 环丙烷甲酰胺	4- 溴 -3-(三氟甲基) 苯胺
B-4	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(3- 溴代苯基) 环丙烷甲酰胺	3- 溴苯胺
B-5	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(5- 溴 -2- 甲基苯基) 环丙烷甲酰胺	5- 溴 -2- 甲基苯胺
B-6	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(5- 溴 -2- 氟苯基) 环丙烷甲酰胺	5- 溴 -2- 氟苯胺
B-7	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(5- 溴 -2-(三氟甲氧基) 苯基) 环丙烷甲酰胺	5- 溴 -2-(三氟甲氧基) 苯胺
B-8	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(3- 溴 -4- 甲基苯基) 环丙烷甲酰胺	3- 溴 -4- 甲基苯胺
B-9	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(3- 溴 -4- 氟苯基) 环丙烷甲酰胺	3- 溴 -4- 氟苯胺

B-10	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(3- 溴 -4- 甲氧基苯基) 环丙烷甲酰胺	3- 溴 -4- 甲氧基苯胺
B-11	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(3- 溴 -4- 氯代苯基) 环丙烷甲酰胺	3- 溴 -4- 氯代苯胺
B-13	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(3- 溴 -4- 异丙基苯基) 环丙烷甲酰胺	3- 溴 -4- 异丙基苯胺
B-14	N-(4- 溴 -3- 甲基苯基)-1-(2,2- 二氟苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基) 环丙烷甲酰胺	4- 溴 -3- 甲基苯胺
B-15	N-(3- 溴 -4- 甲基苯基)-1-(2,2- 二氟苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基) 环丙烷甲酰胺	3- 溴 -4- 甲基苯胺
B-16	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(3- 溴 -4- 叔丁基苯基) 环丙烷甲酰胺	3- 溴 -4- 叔丁基苯胺
B-18	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(3- 溴 -4- 乙基苯基) 环丙烷甲酰胺	3- 溴 -4- 乙基苯胺
B-19	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(3- 溴 -4-(三氟甲氧基) 苯基) 环丙烷甲酰胺	3- 溴 -4-(三氟甲氧基) 苯胺
B-20	1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(5- 溴 -2- 氟 -4- 甲基苯基) 环丙烷甲酰胺	5- 溴 -2- 氟 -4- 甲基苯胺

芳基溴	名称	苯胺
B-21	1-(苄并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(3- 溴 -5-(三氟甲基) 苯基) 环丙烷甲酰胺	3- 溴 -5-(三氟甲基) 苯胺
B-22	1-(苄并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(3- 溴 -2- 甲基苯基) 环丙烷甲酰胺	3- 溴 -2- 甲基苯胺
B-23	N-(3- 溴 -4-(3- 甲基氧杂环丁 -3- 基) 苯基)-1-(2,2- 二氟苄并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基) 环丙烷甲酰胺	3- 溴 -4-(3- 甲基氧杂环丁 -3- 基) 苯胺
B-24	N-(3- 溴 -4- 甲基苯基)-1-(4- 甲氧基苯基) 环丙烷甲酰胺	3- 溴 -4- 甲基苯胺

制 备 10 : ((3 ' - 氨 基 联 苯 -4- 基) 甲 基) - 甲 烷 磺 酰 胺



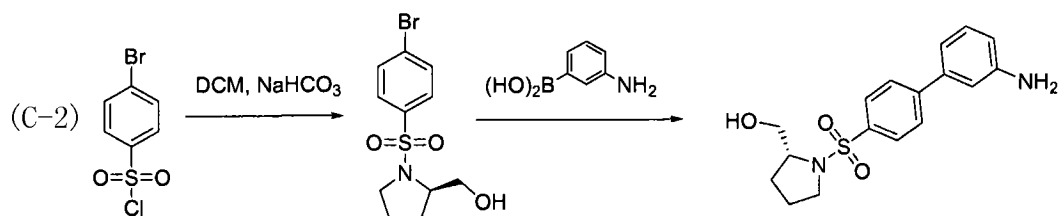
[0339] 步骤 a : (4' - 氰基 - 联苯 -3- 基) - 氨基甲酸叔丁基酯于 80℃、氩气氛下, 将 4- 氰基苯硼酸 (14.7g, 0.10mol)、3- 溴 - 苯基 - 氨基甲酸叔丁基酯 (27.2g, 0.10mol)、Pd(Ph₃P)₄ (11.6g, 0.01mol) 和 K₂CO₃ (21g, 0.15mol) 于 DMF/H₂O (1 : 1, 350mL) 的混合物搅拌过夜。减压下蒸发 DMF 并将残余物溶解于 EtOAc (200mL) 中。用水和盐水洗涤该混合物, 经 Na₂SO₄ 干燥和浓缩至干。残余物于硅胶上经柱层析 (石油醚 /EtOAc 50 : 1) 纯化, 得到 (4' - 氰基 - 联苯 -3- 基) - 氨基甲酸叔丁基酯 (17g, 59%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.32-7.48 (m, 3H), 1.47 (s, 9H)。

[0340] 步骤 b : (4' - 氨基甲基 - 联苯 -3- 基) - 氨基甲酸叔丁基酯于 50℃、50psi 的 H₂ 下, 将 (4' - 氰基 - 联苯 -3- 基) - 氨基甲酸叔丁基酯 (7.6g, 26mmol) 和雷尼镍催化剂 (1g) 于 EtOH (500mL) 和 NH₃·H₂O (10mL) 的混悬液氢化 6 小时。滤去催化剂并将滤液浓缩至干, 得到 (4' - 氨基甲基 - 联苯 -3- 基) - 氨基甲酸叔丁基酯, 其直接用于下一步骤。

[0341] 步骤 c : [4' - (甲磺酰基氨基 - 甲基) - 联苯 -3- 基] - 氨基甲酸叔丁基酯于 0℃, 向粗制 (4' - 氨基甲基 - 联苯 -3- 基) - 氨基甲酸叔丁基酯 (8.2g, 27mmol) 和 Et₃N (4.2g, 40mmol) 于二氯甲烷 (250mL) 的溶液中逐滴加入 MsCl (3.2g, 27mmol)。于此温度下搅拌该反应混合物 30 分钟, 然后用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥和浓缩至干。残余物用 DCM/石油醚 (1 : 3) 再结晶, 得到 [4' - (甲磺酰基氨基 - 甲基) - 联苯 -3- 基] - 氨基甲酸叔丁基酯 (7.5g, 得率 73%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.23-7.41 (m, 5H), 6.57 (s, 1H), 4.65-4.77 (m, 1H), 4.35 (d, J = 6Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

[0342] 步骤 d : N-((3' - 氨基联苯 -4- 基) 甲基) 甲磺酰胺于室温下, 将 [4' - (甲磺酰基氨基 - 甲基) - 联苯 -3- 基] - 氨基甲酸叔丁基酯 (5g, 13mmol) 于 HCl/MeOH (4M, 150mL) 的溶液搅拌过夜。将该混合物浓缩至干和用乙醚洗涤残余物, 得到作为 HCl 盐的目标化合物 N-((3' - 氨基联苯 -4- 基) 甲基) 甲磺酰胺 (3.0g, 71%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.54-7.71 (m, 6H), 7.46 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.87 (s, 3H)。MS (ESI) m/e (M+H⁺) : 277.0。

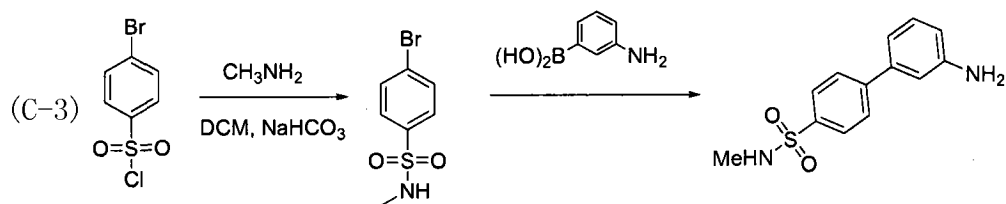
[0343] 制备 11 : (R) - (1 - (3' - 氨基联苯 -4- 基磺酰基) 吡咯烷 -2- 基) 甲醇



[0344] 步骤 a : (R)- 溴 - 苯磺酰基 - 吡咯烷 -2- 基]- 甲醇向饱和的 NaHCO_3 (44g, 0.53mol) 水溶液、 CH_2Cl_2 (400mL) 和 (R)- 吡咯烷 -2- 基 - 甲醇 (53g, 0.53mol) 的混合物中加入于 CH_2Cl_2 (100mL) 中的 4- 溴 - 苯磺酰氯 (130g, 0.50mol)。于 20°C 搅拌反应过夜。分离有机相并经 Na_2SO_4 干燥。减压下蒸发溶剂, 提供 (R)-[1-(4- 溴 - 苯磺酰基)-吡咯烷 -2- 基]- 甲醇 (145g, 粗品), 不经再纯化用于下一步骤。 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.66-7.73(m, 4H), 3.59-3.71(m, 3H), 3.43-3.51(m, 1H), 3.18-3.26(m, 1H), 1.680-1.88(m, 3H), 1.45-1.53(m, 1H)。

[0345] 步骤 b : (R)-(1-(3' - 氨基联苯 -4- 基磺酰基) 吡咯烷 -2- 基) 甲醇 (C-2) 向 (R)-[1-(4- 溴 - 苯磺酰基)-吡咯烷 -2- 基]- 甲醇 (1.6g, 5.0mmol) 于 DMF (10mL) 的溶液中加入 3- 氨基 - 苯基硼酸 (0.75g, 5.5mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (45mg, 0.15mmol)、碳酸钾 (0.75g, 5.5mmol) 和水 (5mL)。于 20°C , 通过温和地将氩气鼓泡通入溶液中 5 分钟, 使得到的混合物除气。然后, 将该反应混合物于 80°C 加热过夜。通过硅胶板过滤反应物, 用 CH_2Cl_2 (25mL $\times$ 3) 洗涤。减压下浓缩合并的有机物, 得到粗产物, 用 EtOAc 洗涤, 得到纯的 (R)-(1-(3' - 氨基联苯 -4- 基磺酰基) 吡咯烷 -2- 基) 甲醇 (C-2) (810mg, 49%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.88(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.70(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.23-7.28(m, 1H), 6.98(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.91(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.74(dd, $J = 7.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 3.66-3.77(m, 3H), 3.45-3.53(m, 1H), 3.26-3.34(m, 1H), 1.68-1.88(m, 3H), 1.45-1.55(m, 1H)。MS(ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$) 333.0。

[0346] 制备 12 : 3' - 氨基 - N- 甲基 联 苯 基 -4- 磺 酰 胺

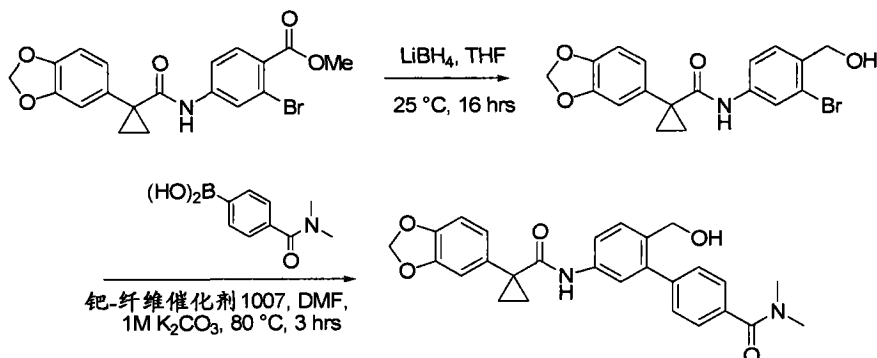


[0347] 步骤 a : 4- 溴 -N- 甲基 - 苯磺酰胺向饱和的 NaHCO_3 水溶液 (42g, 0.50mol) 水溶液、 CH_2Cl_2 (400mL) 和甲基胺 (51.7g, 0.50mol, 30% 于甲醇中) 的混合物中加入 4- 溴 - 苯磺酰氯 (130g, 0.50mol) 于 CH_2Cl_2 (100mL) 的溶液。于 20°C 搅拌反应物过夜。分离有机相并经 Na_2SO_4 干燥。减压下蒸发溶剂, 提供 4- 溴 -N- 甲基 - 苯磺酰胺 (121g, 粗品), 不经再纯化用于下一步骤。 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 7.65-7.74(m, 4H), 4.40(br, 1H), 2.67(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 3H)。

[0348] 步骤 b : 3' - 氨基 -N- 甲基 联 苯 基 -4- 磺 酰 胺 (C-3) 向 4- 溴 -N- 甲基 - 苯磺酰胺 (2.49g, 10mmol) 于 DMF (20mL) 的溶液中加入 3- 氨基 - 苯基硼酸 (1.51g, 11mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (90mg, 0.30mmol)、碳酸钾 (1.52g, 11mmol) 和水 (5mL)。于 20°C , 通过温和地将氩气鼓泡通入溶液中 5 分钟, 使得到的混合物除气。然后, 将该反应混合物于 80°C 加热过夜。通过硅胶板过滤反应物, 用 CH_2Cl_2 (50mL $\times$ 3) 洗涤。减压下浓缩合并的有机物, 得到粗产

物,用 EtOAc 洗涤,得到纯的 3'-氨基-N-甲基联苯基-4-磺酰胺 (C-3) (1.3g, 50%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 6.73-6.77 (m, 1H), 2.54 (s, 3H)。MS (ESI) m/e (M+H⁺) 263.0。

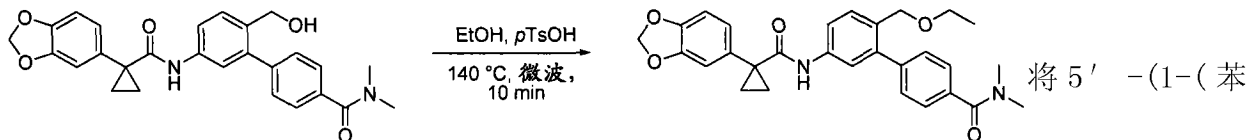
[0349] 制备 13: 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-(羟基甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺



[0350] 步骤 a: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-溴-4-(羟基甲基)苯基)环丙烷甲酰胺于 25 °C, 将 4-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2-溴代苯甲酸甲酯 (4.12g, 9.9mmol) 加至 LiBH₄ (429mg, 19.8mmol) 于 THF/乙醚/H₂O (20/20/1mL) 的溶液中并将其搅拌。16 小时后, 用 H₂O (10mL) 猝灭反应。用二氯甲烷 (25mL) 稀释该反应混合物并用 1N HCl (30mL×3) 和盐水 (30mL) 提取之。有机提取物经 Na₂SO₄ 干燥和蒸发。粗产物经硅胶层析 (用 0-100% 于己烷中的乙酸乙酯洗脱) 纯化, 得到 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-溴-4-(羟基甲基)苯基)环丙烷甲酰胺 (2.84g, 74%)。ESI-MS m/z 计算值 389.0, 测定值 390.1 (M+1)⁺; 保留时间 2.91 分钟。

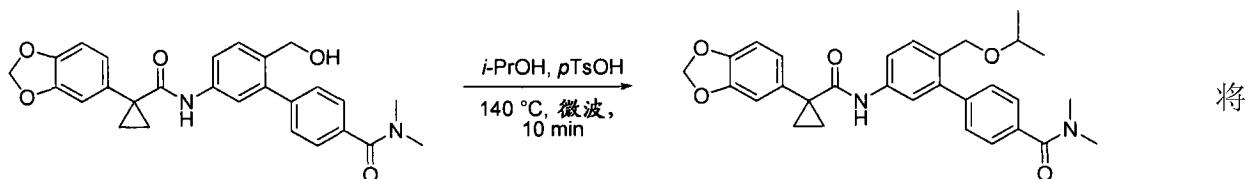
[0351] 步骤 b: 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-(羟基甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺将 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-溴-4-(羟基甲基)苯基)环丙烷甲酰胺 (39mg, 0.10mmol)、4-(二甲基氨基甲酰基)-苯基硼酸 (29mg, 0.15mmol)、1M K₂CO₃ (0.3mL, 0.3mmol)、钯-纤维催化剂 1007 (Pd-FibreCat 1007) (8mg, 0.1mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 混合。将该混合物于 80 °C 加热 3 小时。冷却后, 过滤该混合物和经反相 HPLC 纯化, 得到 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-(羟基甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺 (16mg, 34%)。ESI-MS m/z 计算值 458.5, 测定值 459.5 (M+1)⁺; 保留时间 2.71 分钟。

[0352] 制备 14: 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-(乙氧基甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺



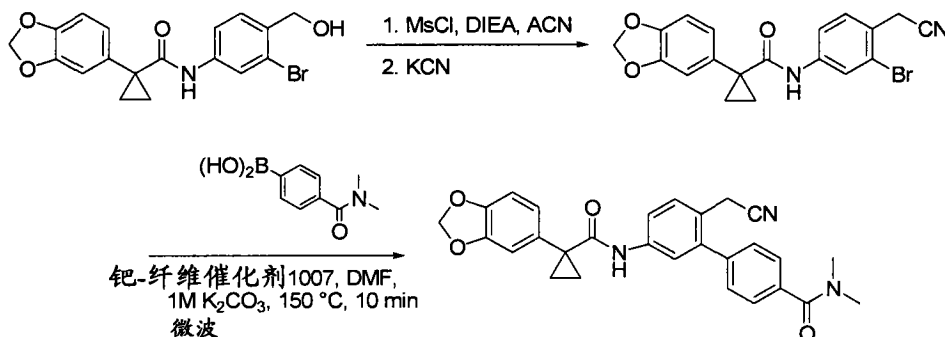
并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-(羟基甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺 (49mg, 0.10mmol) 和对-甲苯磺酸 (38mg, 0.2mmol) 溶解于乙醇 (1.0mL) 中, 并于 140 °C 下在微波中照射 10 分钟。真空除去挥发物, 粗产物经反相 HPLC 纯化, 得到纯产物 (6.4mg, 13%)。ESI-MS m/z 计算值 486.2, 测定值 487.5 (M+1)⁺; 保留时间 3.17 分钟。

[0353] 制备 15: 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷-甲酰胺基)-2'-(异丙氧基甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺



5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-(羟基甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺 (46mg, 0.10mmol) 和对-甲苯磺酸 (38mg, 0.2mmol) 溶解于异丙醇 (1.0mL) 中, 并于 140℃ 下、微波中照射 10 分钟。真空除去挥发物, 粗产物经反相 HPLC 纯化, 得到纯产物 (22mg, 44%)。ESI-MS m/z 计算值 500.2, 测定值 501.3 ($M+1$)⁺; 保留时间 3.30 分钟。

[0354] 制备 16: 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-(氰基甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺

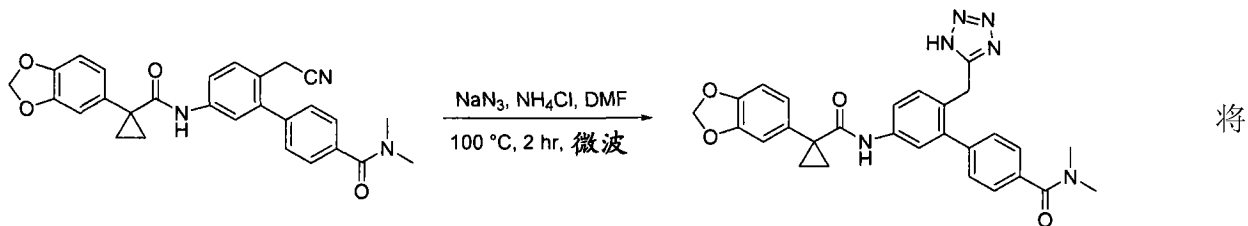


[0355] 步骤 a: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-溴-4-(氰基甲基)苯基)环丙烷甲酰胺于 25 °C, 将 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-溴-4-(羟基甲基)苯基)环丙烷-甲酰胺 (1.08g, 2.78mmol)、甲烷磺酰氯 (0.24mL, 3.1mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.72mL, 4.1mmol) 溶解于乙腈 (27mL) 中。完全溶解后, 加入 KCN (450mg, 6.95mmol) 并搅拌反应 14 天。用二氯甲烷 (25mL) 稀释反应物并用水 (25mL) 洗涤。有机提取物经 Na₂SO₄ 干燥和蒸发。粗产物经硅胶层析 (用己烷中的 0-100% 乙酸乙酯洗脱) 纯化, 得到 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-溴-4-(氰基甲基)苯基)环丙烷甲酰胺 (514mg, 46%)。ESI-MS m/z 计算值 398.0, 测定值 399.1 ($M+1$)⁺; 保留时间 3.24 分钟。

[0356] 步骤 b: 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-(氰基甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺将 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-溴-4-(氰基甲基)苯基)环丙烷-甲酰胺 (40mg, 0.10mmol)、4-(二甲基氨基甲酰基)苯基硼酸 (29mg, 0.15mmol)、1M K₂CO₃ (0.2mL, 0.2mmol)、钼-纤维催化剂 1007 (8mg, 0.1mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 混合。将该混合物于 150℃ 下、微波中照射 10 分钟。真空除去挥发物, 粗产物经硅胶层析 (用己烷中的 0-100% 乙酸乙酯洗脱) 纯化, 得到 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-(氰基甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺 (9.1mg, 20%)。ESI-MS m/z 计算值 467.2, 测定值 468.5 ($M+1$)⁺; 保留时间 2.96 分钟。

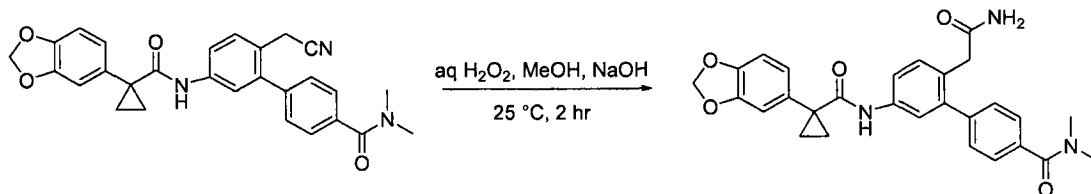
[0357] 制备 17: 2'-(1H-四唑-5-基)甲基)-5'-(1-(苯并[d][1,

3] 间二氧杂环戊烯-5-基) 环丙烷甲酰胺基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺



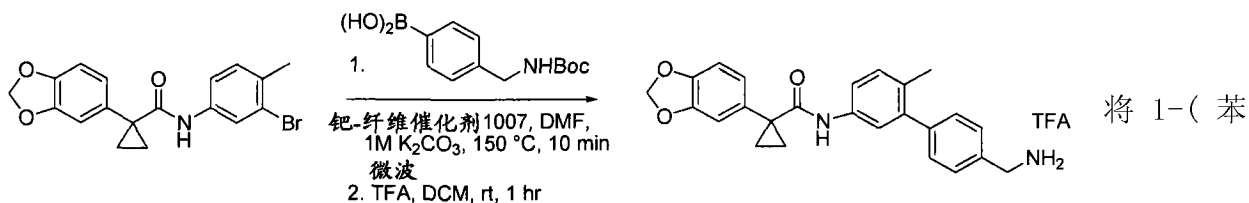
5'-(1-(4-(二甲基氨基)-2-甲氧基苯基)-5-氧代-2-氧杂环戊-1-基)环丙烷甲酰胺基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺 (32mg, 0.070mmol)、叠氮化钠 (55mg, 0.84mmol) 和氯化铵 (45mg, 0.84mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5mL) 中, 并于 100 °C 下、微波中照射 2 小时。冷却后, 过滤该混合物并用反相 HPLC 纯化, 得到 2'-(1-(4-(二甲基氨基)-2-甲氧基苯基)-5-氧代-2-氧杂环戊-1-基)环丙烷甲酰胺基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺 (9.2mg, 26%)。ESI-MS m/z 计算值 510.2, 测定值 511.5 ($M+1$)⁺; 保留时间 2.68 分钟。

[0358] 制备 18: 2'-(2-氨基-2-氧代乙基)-5'-(1-(4-(二甲基氨基)-2-甲氧基苯基)-5-氧代-2-氧杂环戊-1-基)环丙烷甲酰胺基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺



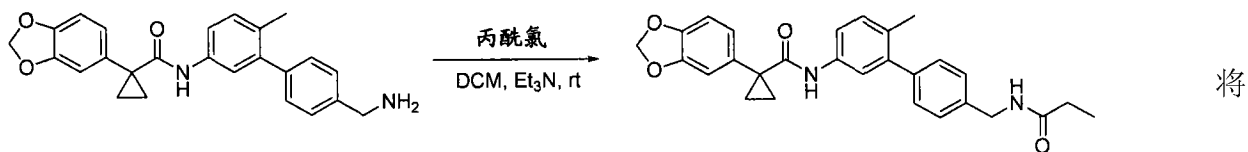
[0359] 将 5'-(1-(4-(二甲基氨基)-2-甲氧基苯基)-5-氧代-2-氧杂环戊-1-基)环丙烷甲酰胺基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺 (58mg, 0.12mmol)、H₂O₂ (30wt% 水溶液, 36 μ L, 1.2mmol) 和 NaOH (10wt% 于水中, 0.15mL, 0.42mmol) 溶解于 MeOH (1.2mL) 中, 并于 25 °C 搅拌 2 小时。过滤反应物并用反相 HPLC 纯化, 得到 2'-(2-氨基-2-氧代乙基)-5'-(1-(4-(二甲基氨基)-2-甲氧基苯基)-5-氧代-2-氧杂环戊-1-基)环丙烷甲酰胺基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺 (14mg, 23%)。ESI-MS m/z 计算值 485.2, 测定值 486.5 ($M+1$)⁺; 保留时间 2.54 分钟。

[0360] 制备 19: N-(4'-(氨基甲基)-6-甲基联苯-3-基)-1-(4-(二甲基氨基)-2-甲氧基苯基)-5-氧代-2-氧杂环戊-1-基)环丙烷甲酰胺



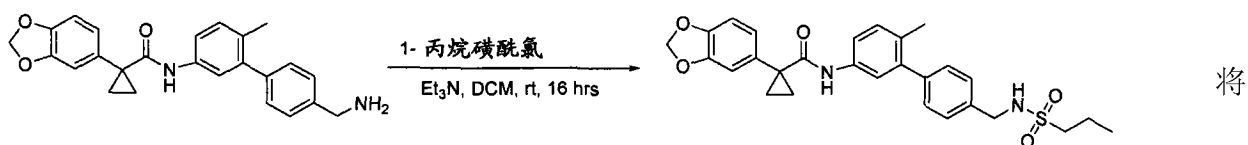
并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-溴-4-甲基苯基) 环丙烷甲酰胺 (37mg, 0.10mmol)、4-((叔-丁氧基羰基氨基) 甲基) 苯基硼酸 (37mg, 0.15mmol)、1M K₂CO₃ (0.2mL, 0.2mmol)、钨-纤维催化剂 1007 (8mg, 0.1mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 混合。将该混合物于 150 °C 下、微波中照射 10 分钟。过滤反应物并用反相 HPLC 纯化。将合并的物质溶解于含三氟乙酸 (2mL) 的二氯甲烷 (2mL) 中并于 25 °C 下搅拌 1 小时。过滤反应物并用反相 HPLC 纯化, 得到作为 TFA 盐的 N-(4'-(氨基甲基)-6-甲基联苯-3-基)-1-(4-(二甲基氨基)-2-甲氧基苯基)-5-氧代-2-氧杂环戊-1-基)环丙烷甲酰胺 (8.1mg, 20%)。ESI-MS m/z 计算值 400.2, 测定值 401.5 ($M+1$)⁺; 保留时间 2.55 分钟。

[0361] 制备 20: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-4'-(丙酰胺基甲基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺



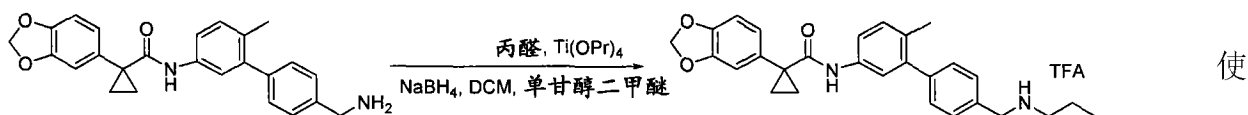
N-(4'-(氨基甲基)-6-甲基联苯-3-基)-1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (40mg, 0.10mmol)、丙酰氯 (8.7 μ L, 0.10mmol) 和 Et_3N (28 μ L, 0.20mmol) 溶解于二氯甲烷 (1.0mL) 中, 并将其于 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时。真空除去挥发物, 粗产物经反相 HPLC 纯化, 得到 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-4'-(丙酰胺基甲基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺 (13mg, 28%)。ESI-MS m/z 计算值 456.5, 测定值 457.5 ($\text{M}+1$) $^{+}$; 保留时间 3.22 分钟。

[0362] 制备 21: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-4'-(丙基磺酰胺基甲基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺



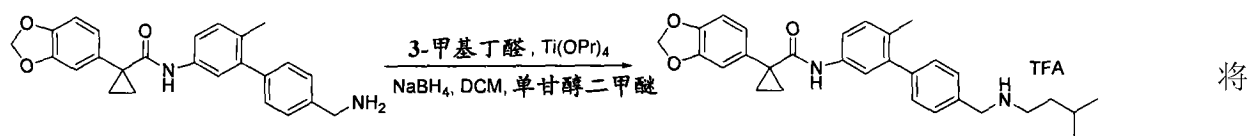
N-(4'-(氨基甲基)-6-甲基联苯-3-基)-1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (40mg, 0.10mmol)、1-丙基磺酰氯 (11 μ L, 0.10mmol) 和 Et_3N (28 μ L, 0.20mmol) 溶解于二氯甲烷 (1.0mL) 中, 并将其于 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 小时。真空除去挥发物, 粗产物经反相 HPLC 纯化, 得到 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-4'-(丙基磺酰胺基甲基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺 (5.3mg, 10%)。ESI-MS m/z 计算值 506.6, 测定值 507.3 ($\text{M}+1$) $^{+}$; 保留时间 3.48 分钟。

[0363] 制备 22: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-4'-((丙基氨基)甲基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺



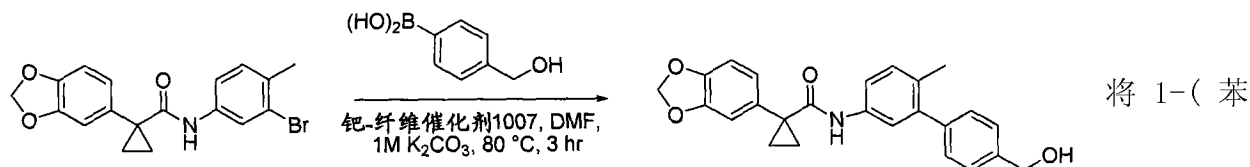
N-(4'-(氨基甲基)-6-甲基联苯-3-基)-1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (40mg, 0.10mmol)、丙醛 (5.1 μ L, 0.10mmol) 和 $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ (82 μ L, 0.30mmol) 溶解于二氯甲烷 (1.0mL) 和单甘醇二甲醚 (1.0mL) 中。将该混合物于 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 16 小时。加入 NaBH_4 (5.7mg, 0.15mmol) 并将反应再搅拌 1 小时。用二氯甲烷稀释反应物至 5mL, 随后加水 (5mL)。通过硅藻土垫过滤反应物以除去钛盐, 并各层分离。有机提取物经 Na_2SO_4 干燥和蒸发。粗产物经反相 HPLC 纯化, 得到 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-4'-((丙基氨基)甲基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺 (7.8mg, 14%)。ESI-MS m/z 计算值 442.6, 测定值 443.5 ($\text{M}+1$) $^{+}$; 保留时间 2.54 分钟。

[0364] 制备 23: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4'-((异戊基氨基)甲基)-6-甲基联苯-3-基)环丙烷甲酰胺



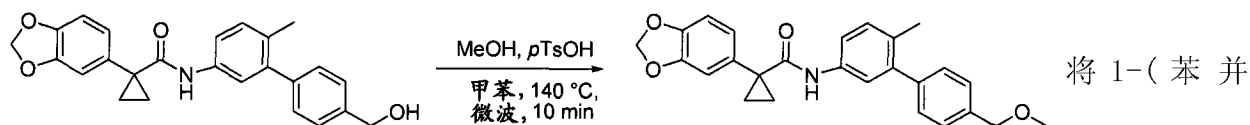
N-(4'-(氨基甲基)-6-甲基联苯-3-基)-1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (40mg, 0.10mmol)、3-甲基丁醛 (8.6mg, 0.10mmol) 和 $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ (82 μL , 0.30mmol) 溶解于二氯甲烷 (1.0mL) 和单甘醇二甲醚 (1.0mL) 中, 并于 25℃ 将其搅拌 16 小时。加入 NaBH_4 (5.7mg, 0.15mmol) 和使反应再搅拌 1 小时。用二氯甲烷稀释反应物至 5mL, 随后加水 (5mL)。通过硅藻土垫过滤反应物以除去钛盐, 并各层分离。有机提取物经 Na_2SO_4 干燥和蒸发。粗产物经反相 HPLC 纯化, 得到 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4'-((异戊基氨基)甲基)-6-甲基联苯-3-基)环丙烷甲酰胺 (5.7mg, 10%)。ESI-MS m/z 计算值 470.3, 测定值 471.5 ($M+1$)⁺; 保留时间 2.76 分钟。

[0365] 制备 24: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4'-(羟基甲基)-6-甲基联苯-3-基)环丙烷甲酰胺



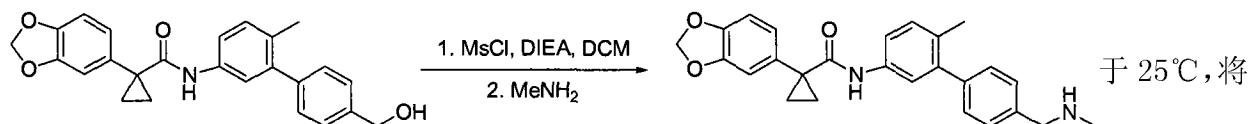
并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-溴-4-甲基苯基)环丙烷甲酰胺 (3.0g, 8.1mmol)、4-(羟基甲基)苯基硼酸 (1.5g, 9.7mmol)、1M K_2CO_3 (16mL, 16mmol)、钨-纤维催化剂 1007 (640mg) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (80mL) 混合。将该混合物于 80℃ 加热 3 小时。真空去除挥发物, 并将残余物再溶解于二氯甲烷 (100mL) 中。用 1N HCl (100mL × 2) 洗涤有机物, 然后经 Na_2SO_4 干燥和蒸发。粗产物于硅胶上经层析纯化, 得到 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4'-(羟基甲基)-6-甲基联苯-3-基)环丙烷甲酰胺 (1.9g, 59%)。ESI-MS m/z 计算值 401.5, 测定值 402.5 ($M+1$)⁺; 保留时间 3.18 分钟。

[0366] 制备 25: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4'-(甲氧基甲基)-6-甲基联苯-3-基)环丙烷甲酰胺



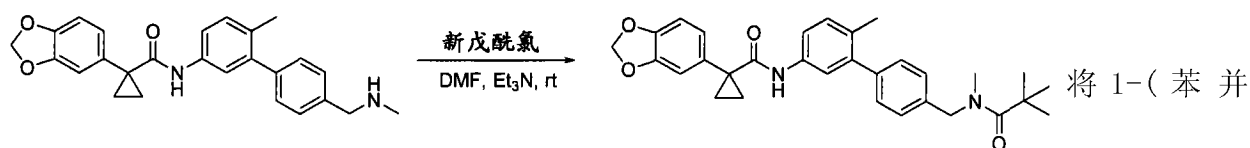
[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4'-(羟基甲基)-6-甲基联苯-3-基)环丙烷甲酰胺 (40mg, 0.10mmol)、对-甲苯磺酸 (24mg, 0.13mmol) 和 MeOH (53 μL , 1.3mmol) 溶解于甲苯 (2.0mL) 中, 并于 140℃ 下、微波中照射 10 分钟。真空去除挥发物, 粗产物经反相 HPLC 纯化, 得到 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4'-(甲氧基甲基)-6-甲基联苯-3-基)环丙烷甲酰胺 (9.6mg, 23%)。ESI-MS m/z 计算值 415.5, 测定值 416.5 ($M+1$)⁺; 保留时间 3.68 分钟。

[0367] 制备 26: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-4'-((甲基氨基)甲基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺



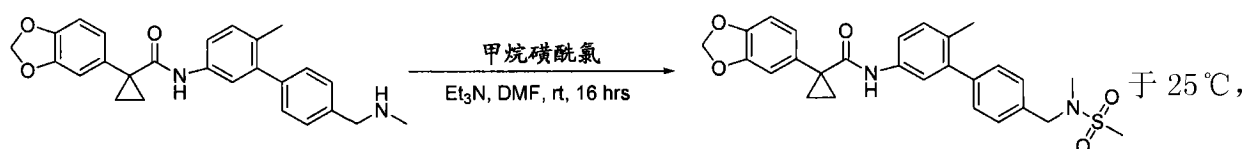
1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4'-(羟基甲基)-6-甲基联苯-3-基)环丙烷甲酰胺 (610mg, 1.52mmol)、甲烷磺酰氯 (0.13mL, 1.7mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.79mL, 4.6mmol) 溶解于中二氯甲烷 (10mL)。搅拌反应物 10 分钟, 随后加入于 THF (15mL, 30mmol) 中的 2.0M MeNH₂ 溶液。于室温该混合物搅拌 30 分钟, 随后用 1N HCl (20mL×2) 和饱和的 NaHCO₃ (20mL×2) 提取。有机提取物经 Na₂SO₄ 干燥和蒸发。粗产物经硅胶层析 (用二氯甲烷中的 0-20% 甲醇洗脱) 纯化, 得到 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-4'-((甲基氨基)甲基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺 (379mg, 60%)。ESI-MSm/z 计算值 414.5, 测定值 415.5 (M+1)⁺; 保留时间 2.44 分钟。

[0368] **制备 27**: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-4'-((N-甲基新戊酰胺基)甲基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺



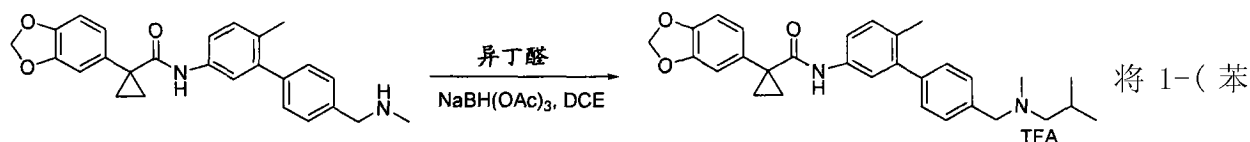
将 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-4'-((甲基氨基)甲基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺 (30mg, 0.070mmol)、新戊酰氯 (12.3 μL, 0.090mmol) 和 Et₃N (20 μL, 0.14mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.0mL) 中, 并于 25℃ 搅拌 3 小时。该粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-4'-((N-甲基新戊酰胺基)甲基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺 (15mg, 30%)。ESI-MS m/z 计算值 498.3, 测定值 499.3 (M+1)⁺; 保留时间 3.75 分钟。

[0369] **制备 28**: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-4'-((N-甲基甲基磺酰胺基)甲基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺



将 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-4'-((甲基氨基)-甲基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺 (30mg, 0.070mmol)、甲烷磺酰氯 (7.8 μL, 0.14mmol) 和 Et₃N (30 μL, 0.22mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.0mL) 中, 并将其搅拌 16 小时。该粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-4'-((N-甲基甲基磺酰胺基)甲基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺 (22mg, 64%)。ESI-MS m/z 计算值 492.2, 测定值 493.3 (M+1)⁺; 保留时间 3.45 分钟。

[0370] **制备 29**: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4'-((异丁基(甲基)氨基)-甲基)-6-甲基联苯-3-基)环丙烷甲酰胺

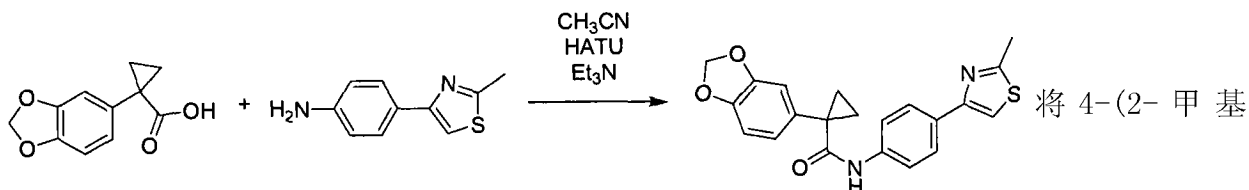


并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-4'-((甲基氨基)甲基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺 (49mg, 0.12mmol)、异丁醛 (11 μL, 0.12mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (76mg, 0.36mmol) 溶解于二氯乙烷 (2.0mL) 中, 并于 70℃ 加热 16 小时。用 MeOH (0.5mL) 和 1N HCl (0.5mL) 猝

灭反应。真空去除挥发物,粗产物经反相 HPLC 纯化,得到作为 TFA 盐的 1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(4' -((异丁基 (甲基) 氨基)- 甲基)-6- 甲基联苯 -3- 基) 环丙烷甲酰胺 (5.0mg,9%)。ESI-MS m/z 计算值 470.3,测定值 471.3 ($M+1$)⁺;保留时间 2.64 分钟。

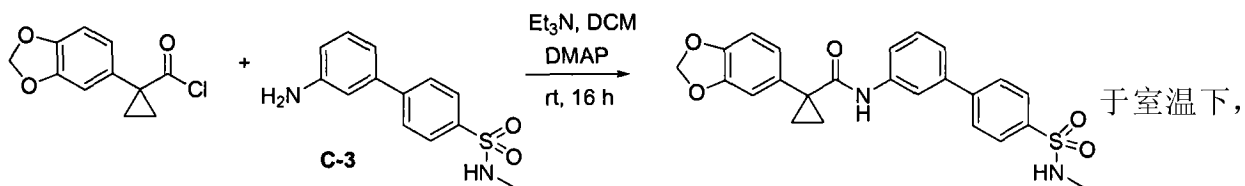
[0371] 采用以上 20-23 和 27-29 的方法,制备以下化合物:6、14、24、26、70、79、84、96、114、122、159、200、206、214、223、248、284-5、348、355、382、389、391、447、471、505、511、524、529-30、534、551、562、661、682、709、783、786、801、809、828、844、846、877、937、947、1012、1049、1089。

[0372] 制 备 30: 1-(苯 并 [d] [1,3] 间 二 氧 杂 环 戊 烯 -5- 基)-N-(4-(2- 甲 基 噻 唑 -4- 基) 苯 基) 环 丙 烷 - 甲 酰 胺



噻唑 -4- 基) 苯胺 (19mg,0.10mmol) 和 1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基) 环丙烷羧酸 (20.6mg,0.100mmol) 溶解于含三乙胺 (42 μ L,0.30mmol) 的乙腈 (1.0mL) 中。将 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐 (42mg,0.11mmol) 加至该混合物中,并将得到的溶液搅拌 16 小时。粗产物经反相制备型液相层析纯化,得到 1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(4-(2- 甲 基 噻 唑 -4- 基) 苯 基) 环 丙 烷 - 甲 酰 胺。ESI-MS m/z 计算值 378.1,测定值:379.1 ($M+1$)⁺;保留时间 2.72 分钟。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 1.04-1.10 (m, 2H), 1.40-1.44 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 6.03 (s, 2H), 6.88-6.96 (m, 2H), 7.01 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.81-7.84 (m, 3H), 8.87 (s, 1H)。

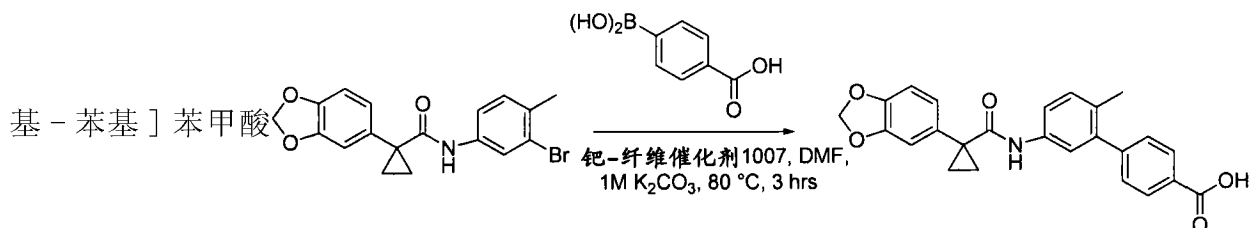
[0373] 制 备 31: 1- 苯 并 [1,3] 间 二 氧 杂 环 戊 烯 -5- 基 -N-[3-[4-(甲 基 氨 磺 酰) 苯 基] 苯 基]- 环 丙 烷 -1- 甲 酰 胺



向 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基 - 环丙烷碳酰氯 (0.97mmol) 于 CH_2Cl_2 (3mL) 的溶液中逐滴加入 3' - 氨基 -N- 甲基联苯基 -4- 磺酰胺 (0.25g,0.97mmol)、 Et_3N (0.68mL, 4.9mmol)、DMAP (0.050g,0.058mmol) 和 CH_2Cl_2 (1mL) 的溶液。将该混合物搅拌 16 小时,随后用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释之。用 1N HCl (2 $\times$ 25mL)、饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液 (2 $\times$ 25mL),然后用盐水 (25mL) 洗涤该溶液。有机物经 Na_2SO_4 干燥,过滤和真空下浓缩。残余物经柱层析 (5-25% $EtOAc$ /己烷) 纯化,提供白色固体样 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基 -N-[3-[4-(甲 基 氨 磺 酰) 苯 基] 苯 基]- 环 丙 烷 -1- 甲 酰 胺。ESI-MS m/z 计算值 450.5,测定值 451.3 ($M+1$)⁺。保留时间 3.13 分钟。采用以上 30 和 31 的方法,制备以下化合物:4-5、27、35、39、51、55、75、81、90、97-8、101、110、132、146、155、166、186、208、211、218、230、239、245、247、258、261、283、292、308、334、339、352、356、379、405、411、433、462、477、504、514、526、536、554、563、573、590-2、612、619、623、627、637、648、653、660、668-9、692、728、740、747、748、782、814、

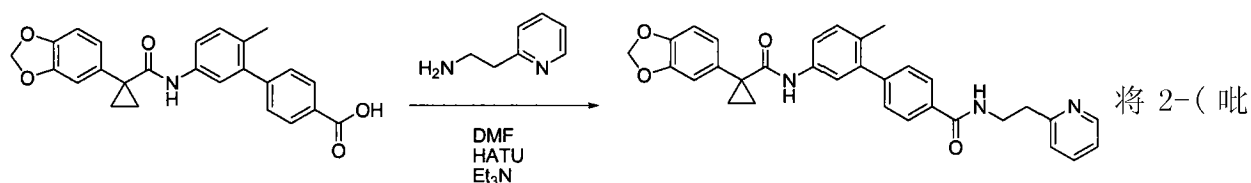
826-7、834-6、845、916、931-2、938、944、950、969、975、996、1004、1007、1009、1033、1064、1084-5、1088、1097、1102、1127、1151、1157、1159、1162、1186、1193。

[0374] **制备 32**: 4-[5-(1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基环丙基) 羰基氨基 -2- 甲基 - 苯基] 苯甲酸



将 1-(苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(3- 溴 -4- 甲基苯基) 环丙烷甲酰胺 (B-8) (5.1g, 14mmol)、4- 二羟硼基苯甲酸 (3.4g, 20mmol)、1M K_2CO_3 (54mL, 54mmol)、钡 - 纤维催化剂 1007 (810mg, 1.35mmol) 和 DMF (135mL) 混合。将该混合物于 80 °C 加热 3 小时。冷却后, 过滤该混合物, 真空除去 DMF。使残余物在二氯甲烷 (250mL) 和 1N HCl (250mL) 之间分配。分离有机物, 用饱和的 NaCl 溶液 (250mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。蒸发有机物, 得到 4-[5-(1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基环丙基) 羰基氨基 -2- 甲基 - 苯基] 苯甲酸 (5.5g, 98%)。ESI-MS m/z 计算值 415.1, 测定值 416.5 ($M+1$)⁺; 保留时间 3.19 分钟。¹H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.06 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.05-7.04 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.46-1.44 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H)。

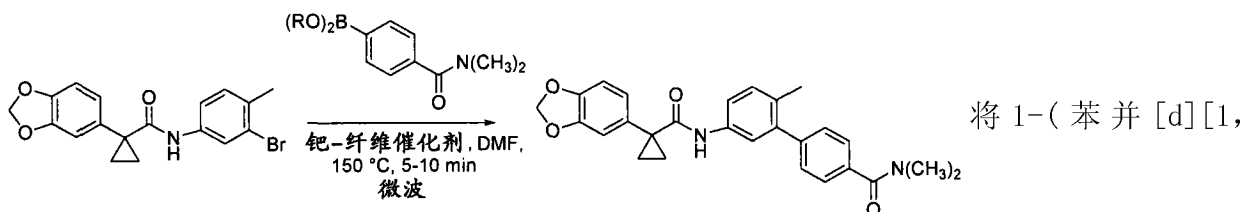
[0375] **制备 33**: 5'-(1-(苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基) 环丙烷甲酰胺基)-2'- 甲基-N-(2-(吡啶 -2- 基) 乙基) 联苯基 -4- 甲酰胺



将 2-(吡啶 -2- 基) 乙胺 (12mg, 0.10mmol) 和 5'-(1-(苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基) 环丙烷甲酰胺基)-2'- 甲基联苯基 -4- 羧酸 (42mg, 0.10mmol) 溶解于含三乙胺 (28 μ L, 0.20mmol) 的 N,N- 二甲基甲酰胺 (1.0mL) 中。将 O-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-N,N,N', N'- 四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (42mg, 0.11mmol) 加至该混合物中, 并将得到的溶液于室温下搅拌 1 小时。粗产物经反相制备型液相层析纯化, 得到作为三氟乙酸盐的 5'-(1-(苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基) 环丙烷甲酰胺基)-2'- 甲基-N-(2-(吡啶 -2- 基) 乙基) 联苯基 -4- 甲酰胺 (43mg, 67%)。ESI-MS m/z 计算值 519.2, 测定值 520.5 ($M+1$)⁺; 保留时间 2.41 分钟。¹H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.77 (s, 1H), 8.75-8.74 (m, 1H), 8.68-8.65 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.83-7.82 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.99-6.98 (m, 1H), 6.90-6.89 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.40-1.37 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H)。采用以上 33 的方法, 制备以下化合物: 32、78、118、134、156、171、188、237、279、291、297、309、319、338、341、362、373、376、393、406-7、410、448、452-3、474、482、494、508、577、580、593-4、622、629、638、651、663-4、681、698、704、707、710、736-7、739、775、806、810、825、842、853、866、871、900、905-7、926、935、941、966、971、973、978-9、1046、1048、1066、1077、1079、1083、1141、1150、1155-6、1163、

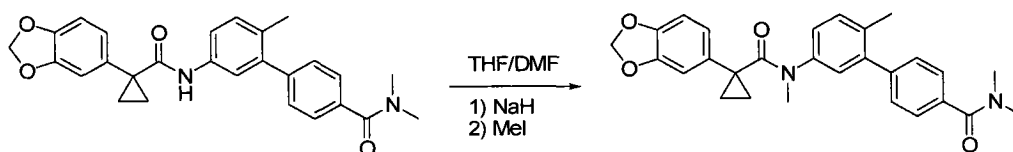
1180、1185、1187、1198、1201。

[0376] **制备 34**: 4-[5-(1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基环丙基)羰基氨基-2-甲基-苯基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺



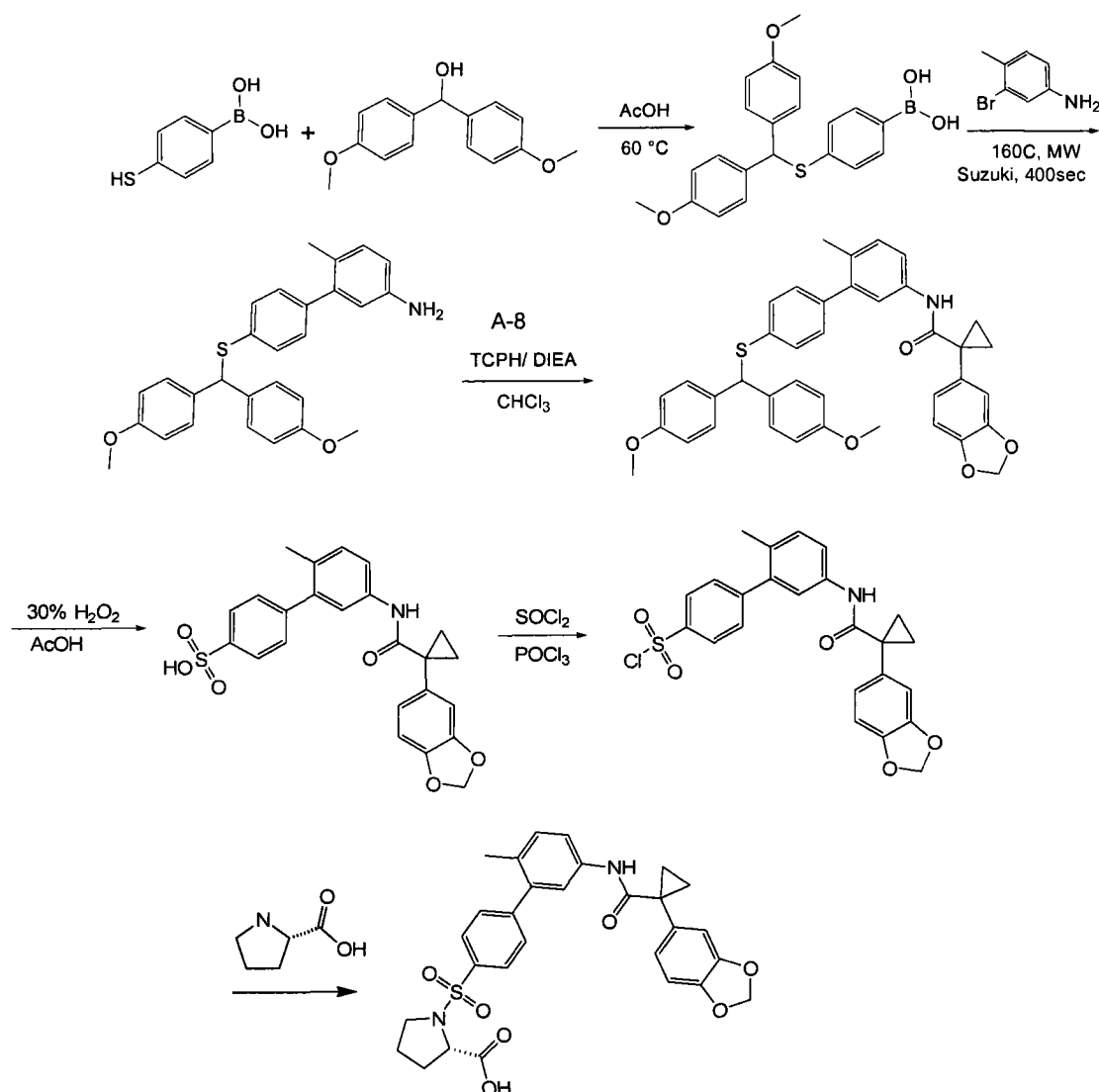
3] 间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-溴-4-甲基苯基)环丙烷甲酰胺 (0.10mmol)、N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基(dioxaborolan-2-yl))苯甲酰胺 (0.11mmol)、 K_2CO_3 (240 μ L, 1M)、铯-纤维催化剂 (7mg) 和 DMF (1mL) 混合。将该混合物于微波反应器中、150 $^{\circ}C$ 下加热 5 分钟 (5 分钟跳转时间 (ramp time))。冷却后,过滤该混合物并经制备型 HPLC 纯化,提供 4-[5-(1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基环丙基)羰基氨基-2-甲基-苯基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 442.2,测定值 443.5($M+1$) $^{+}$;保留时间 3.12 分钟。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.02-1.08(m, 2H), 1.37-1.44(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.96(s, 3H), 3.00(s, 3H), 6.01(s, 2H), 6.87-6.93(m, 2H), 6.98(d, J = 1.3Hz, 1H), 7.19(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.34-7.37(m, 2H), 7.40-7.52(m, 4H), 8.75(s, 1H)。

[0377] **制备 35**: 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-(异丙氧基甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺



[0378] 将氢化钠 (2.2mg, 0.055mmol, 60%, 以重量计, 分散于油中) 缓慢加至已搅拌的 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-N,N,2'-三甲基联苯基-4-甲酰胺 (21mg, 0.048mmol) 于 0.90mL 的无水四氢呋喃 (THF) 和 0.10mL 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 的混合物的溶液中。将得到的混悬液搅拌 3 分钟,随后将碘甲烷 (0.0048mL, 0.072mmol) 加至该反应混合物中。通过用 LCMS 监测,需要用另一份氢化钠和碘甲烷消耗所有起始原料。将粗制反应产物蒸发至干,再溶解于最少量的 DMF 中和用制备型 LCMS 层析纯化,得到 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-(异丙氧基甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺 (9.1mg, 42%) ESI-MS m/z 计算值 456.2,测定值 457.5($M+1$) $^{+}$ 。保留时间 2.94 分钟。 1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 0.91-0.93(m, 2H), 1.41-1.45(m, 2H), 2.23(s, 3H), 3.00(s, 3H), 3.07(s, 3H), 3.20(s, 3H), 5.81(s, 2H), 6.29-6.36(m, 2H), 6.56(d, J = 8.0Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.92(dd, J = 1.6, 7.9Hz, 1H), 7.17(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.46(dd, J = 1.8, 6.4Hz, 2H)。

[0379] **制备 36**: (S)-1-(5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-甲基联苯-4-基磺酰基)吡咯烷-2-羧酸



[0380] 步骤 a :4-(4,4'-二甲氧基二苯甲基)-硫基苯基硼酸将 4,4'-二甲氧基二苯基甲醇 (2.7g, 11mmol) 和 4-硫基苯基硼酸 (1.54g, 10mmol) 溶解于 AcOH (20mL) 中, 并于 60°C 加热 1 小时。蒸发溶剂且于高真空下使残余物干燥。此物质不经再纯化使用。

[0381] 步骤 b :4'-[二-(4-甲氧基苯基)-甲基硫烷基]-6-甲基联苯-3-基胺将 4-(4,4'-二甲氧基二苯甲基)-硫基苯基 (thiophenyl) 硼酸 (10mmol) 和 3-溴-4-甲基苯胺 (1.86g, 10mmol) 溶解于 MeCN (40mL) 中。加入 Pd(PPh₃)₄ (~50mg) 和 K₂CO₃ (1M, 22mL) 水溶液, 随后将该反应混合物于微波炉中 (160°C, 400 秒) 分部分加热。将产物在乙酸乙酯和水之间分配。用水、盐水洗涤有机层并经 MgSO₄ 干燥。蒸发, 得到不经纯化用于下一步骤的油。ESI-MS m/z 计算值 441.0, 测定值 442.1 (M+1)。

[0382] 步骤 c :1-苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸 4'-[二-(4-甲氧基苯基)-甲基硫烷基]-6-甲基联苯-3-基酰胺将 4'-[二-(4-甲氧基苯基)-甲基硫烷基]-6-甲基联苯-3-基胺 (~10mmol) 和 1-苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸 (2.28g, 11mmol) 溶解于氯仿 (25mL) 中, 随后加入 TCPH (4.1g, 12mmol) 和 DIEA (5.0mL, 30mmol)。于 65°C 加热该反应混合物 48 小时。减压下去除挥发物。将残余物在水 (200mL) 和乙酸乙酯 (150mL) 之间分配。有机层经用 5% NaHCO₃ (2×150mL)、水 (1×150mL)、盐水 (1×150mL) 洗涤并经 MgSO₄ 干燥。蒸发溶剂, 得到粗制苍白色油样 1-苯并 [1,3] 间二氧杂

环戊烯-5-基-环丙烷羧酸 4'-[二-(4-甲氧基苯基)-甲基硫烷基]-6-甲基联苯-3-基酰胺,其不经再纯化可使用。ESI-MS m/z 计算值 629.0,测定值 630.0(M+1)(HPLC 纯度~85-90%,UV254nm)。

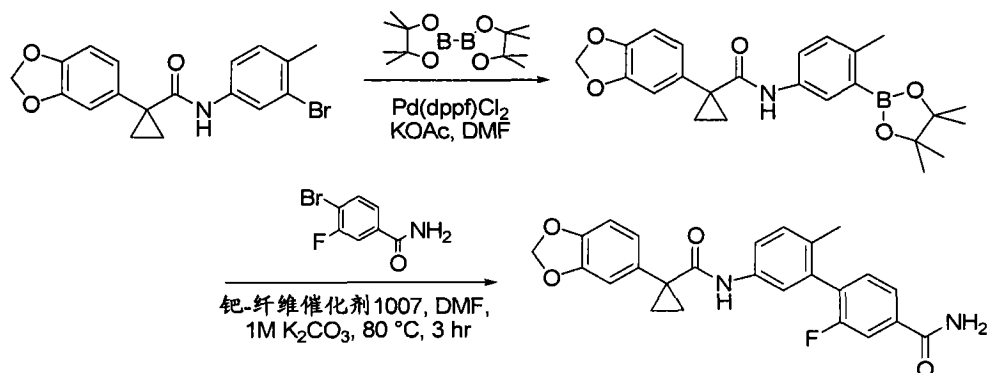
[0383] 步骤 d:5'-[(1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧基)-氨基]-2'-甲基联苯基-4-磺酸将 1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧酸 4'-[二-(4-甲氧基苯基)-甲基硫烷基]-6-甲基联苯-3-基酰胺(~8.5mmol)溶解于乙酸(75mL)中,随后加入 30% H_2O_2 (10mL)。2 小时后加入额外的过氧化氢(10mL)。于 35-45℃搅拌该反应混合物过夜(~90%转化,HPLC)。通过蒸发(浴温度低于 40℃)使反应混合物体积减至三分之一。将该反应混合物直接在制备型 RP HPLC 柱(C-18)上样并纯化。收集适当的洗脱部分和蒸发,提供 5'-[(1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧基)-氨基]-2'-甲基联苯基-4-磺酸(2.1g,46%,基于 4-巯基苯基硼酸计算的)。ESI-MS m/z 计算值 451.0,测定值 452.2(M+1)。

[0384] 步骤 e:5'-[(1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧基)-氨基]-2'-甲基联苯基-4-磺酰氯将 5'-[(1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧基)-氨基]-2'-甲基联苯基-4-磺酸(1.9g,4.3mmol)溶解于 $POCl_3$ (30mL)中,随后加入 $SOCl_2$ (3mL)和 DMF(100 μ l)。于 70-80℃加热该反应混合物 15 分钟。蒸发试剂和与氯仿-甲苯再-蒸发。用氯仿(22mL)稀释残余的棕色油并立即用于磺酰基化。ESI-MS m/z 计算值 469.0,测定值 470.1(M+1)。

[0385] 步骤 f:(S)-1-{5'-[(1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧基)-氨基]-2'-甲基-联苯基-4-磺酰基}-吡咯烷-2-羧酸于 50℃,用 1mL 二氧六环中的 N,0-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(250 μ l,1.0mmol)处理 L-脯氨酸(57mg,0.50mmol)过夜。向该混合物中加入 5'-[(1-苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基]-2'-甲基联苯基-4-磺酰氯(~35 μ mol,400 μ l 溶液,于氯仿中),随后加入 DIEA(100 μ L)。将该反应混合物于室温保持 1 小时,蒸发和 DMSO(400 μ l)稀释。得到的溶液经制备型 HPLC 纯化。合并含需要物质的洗脱部分,并于 40℃、真空下用离心机浓缩,提供 (S)-1-{5'-[(1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷羧基)-氨基]-2'-甲基-联苯基-4-磺酰基}-吡咯烷-2-羧酸的三氟乙酸盐。ESI-MS m/z 计算值 548.1,测定值 549.1(M+1),保留时间 3.40 分钟; 1H NMR(250MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.04(m, 2H), δ 1.38(m, 2H), δ 1.60(m, 1H), δ 1.80-1.97(m, 3H) δ 2.16(s, 3H), δ 3.21(m, 1H), 3.39(m, 1H), 4.15(dd, 1H, $J = 4.1$ Hz, $J = 7.8$ Hz), δ 6.01(s, 2H), δ 6.89(s, 2H), δ 6.98(s, 1H), δ 7.21(d, 1H, $J = 8.3$ Hz), δ 7.45(d, 1H, $J = 2$ Hz), δ 7.52(dd, 1H, $J = 2$ Hz, $J = 8.3$ Hz), δ 7.55(d, 2H, $J = 8.3$ Hz), δ 7.88(d, 2H, $J = 8.3$ Hz), δ 8.80(s, 1H)。采用以上 36 的方法,制备以下化合物:9、17、30、37、41、62、88、104、130、136、169、173、184、191、216、219、259-60、265、275、278、281、302、306、342、350、366、371、380、387、396、404、412、430、438、449、460、478、486、496、499-500、503、512、517、579、581-2、603、610、611、615、652、676、688、701、706、712、725、727、732、734、751、764、770、778、780、790、802、829、841、854、885、889、897、902、930、951-2、970、986、992、994、997、1040、1050-1、1054、1056、1065、1082、1090、1093、1107、1114、1130、1143、1147、1158、1160、1164、1170、1174-5。

[0386] 制备 37:5'-[(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊

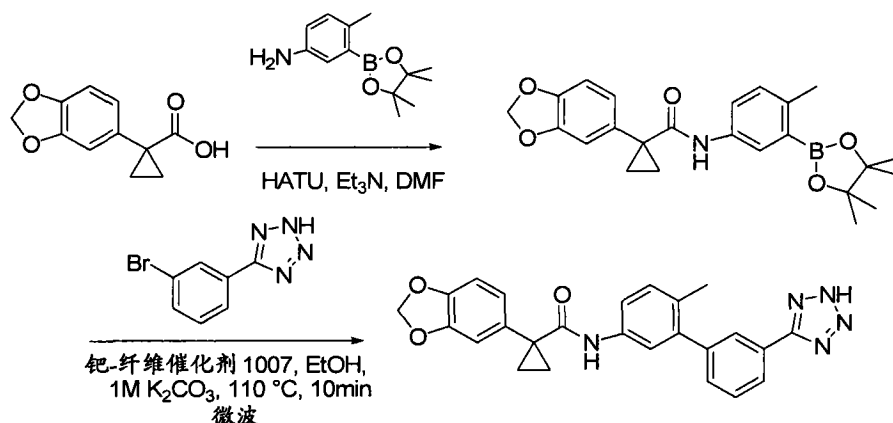
烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2-氟-2'-甲基联苯基-4-甲酰胺



[0387] 步骤 a: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)环丙烷甲酰胺将 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-溴-4-甲基苯基)环丙烷甲酰胺 (5.0g, 13mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊环) (4.1g, 16mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.66g, 0.81mmol) 和 DMF (100mL) 加至装有经烤箱干燥的 KOAc (3.9g, 40mmol) 的烧瓶中。于 80℃ 将该混合物加热 2 小时 (~40% 转化)。使该混合物冷却至室温和真空下去除挥发物。将残余物置于 CH₂Cl₂ 中, 过滤并于 SiO₂ 柱 (750g 的 SiO₂) 上样。产物用 EtOAc/己烷 (0-25%, 70 分钟, 250mL/min) 洗脱, 提供 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)环丙烷甲酰胺 (1.5g, 27%) 和未反应的起始原料: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-溴-4-甲基苯基)环丙烷甲酰胺 (3.0g)。

[0388] 步骤 b: 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2-氟-2'-甲基联苯基-4-甲酰胺将 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)环丙烷甲酰胺 (42mg, 0.10mmol)、4-溴-3-氟苯甲酰胺 (24mg, 0.11mmol)、钪-纤维催化剂 1007 (10mg)、K₂CO₃ (1M, 240mL) 和 DMF (1mL) 于闪烁管中混合并于 80℃ 加热 3 小时。过滤该混合物并使用反相制备型 HPLC 纯化, 提供 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2-氟-2'-甲基联苯基-4-甲酰胺 (ESI-MS m/z 计算值 428.5, 测定值 429.5 (M+1); 保留时间 3.30 分钟)。

[0389] 制备 38: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-3'-(2H-四唑-5-基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺



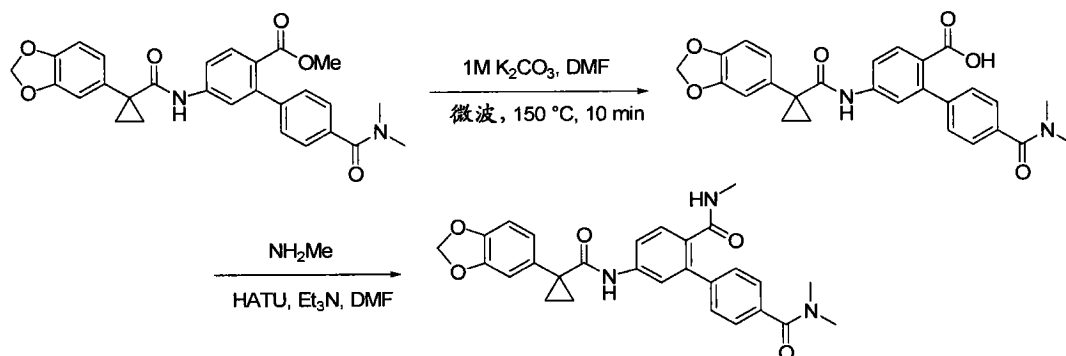
[0390] 步骤a: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)环丙烷甲酰胺于室温下,向1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷羧酸(1.74g,8.57mmol)于DMF(10mL)的溶液中加入HATU(3.59g,9.45mmol)、Et₃N(3.60mL,25.8mmol),然后加入4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯胺(2.19g,9.40mmol)。于70℃该混合物加热18小时。使该混合物冷却,然后减压下浓缩。将残余物溶于EtOAc中,随后用H₂O、然后用盐水(2x)洗涤。将有机物干燥(Na₂SO₄)和减压下浓缩,提供橙色-棕褐色泡沫/半固体。残余物经柱层析(5-15% EtOAc/己烷),提供白色泡沫。将MeOH加至该物质中,减压下浓缩浆状物,得到白色、颗粒固体样3.10g的1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)环丙烷甲酰胺,(85%)。

步骤b: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-3'-(2H-四唑-5-基)-联苯-3-基)环丙烷甲酰胺将1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)环丙烷甲酰胺(42.1mg,0.100mmol)、5-(3-溴代苯基)-四唑(22.5mg,0.100mmol)、1M碳酸钾水溶液(0.50mL)、钨-纤维催化剂1007(6mg)和乙醇(0.50mL)混合。于110℃、微波反应器中加热该混合物5分钟(5分钟跳转时间)。冷却后,过滤该混合物并经制备型HPLC纯化,提供1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-甲基-3'-(2H-四唑-5-基)-联苯-3-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值439.2,测定值440.2(M+1)⁺;保留时间2.59分钟。采用以上13、24、32、34、37和38的方法,制备以下化合物:1-3、7-8、10-13、15-6、18-23、25、28-9、31、33-4、36、38、40、42-50、52-54、56-61、63-9、71、72(1)、73-4、76-7、80、82-3、85-7、89、91-5、99-100、102-3、105-9、111-113、115(1)、116-7、119-21、123-4、125(2)、126-9、131、133、135、137-45、147-54、157-8、160-5、167-8、170、172、174-5、176(1)、177-83、185、187、189-90、193-4、195(1)、196、197(1)、198-9、201-5、207、209-10、212-3、215、217、220-2、224-9、231、232(2)、233-6、238、240-4、246、249-52、253(1)、254-7、262-74、276-7、280、282、286-8、290、293-6、298-301、303-5、307、310、312-8、320-31、332(2)、333、335-7、340、340、343-7、349、351、353-4、357-61、363-4、367-70、372、374、375(2)、377(2)、378、381、383-6、388、390、394-5、397-403、408、409(2)、413、414(1)、415-29、431-2、434-7、439-46、450-1、454-8、461、463-4、466-8、469(2)、470、472-3、475-6、479、480-1、483-5、487-93、497-8、501-2、506-7、509-510、513、515-6、518-21、523、525、527-8、531-3、535、537-8、539(1)、540-50、552-3、555-561、564-72、574-6、578、583-89、595-602、604-5、606(1)、607-9、613-4、616-8、620、624-6、630、631(1)、632-6、639-42、644-7、649-50、654-9、662、665-7、670-1、673-5、677-80、683-5、686(1)、687、689-91、693-97、699-700、702-3、705、708、711、713-24、726、729(2)、730、733、735(1)、738、741-6、752-4、756-63、765-9、771-4、776-7、779、781、784-5、787-9、791-6、798-799、800(1)、803-5、807-8、811、813、815-21、822(1)、823-4、830-3、837-40、847-52、855-65、867-70、872-76、878-84、886-8、890-6、898-9、901、903-4、908、910-4、915(1)、917-25、927-8、933-4、936、939-40、942-3、945-6、948-9、953-64、967-8、972、974、976-7、980-5、987-91、993、995、998-1001、1003、1005-6、1008、1010-11、1013-32、1034-6、1038-9、1041-5、1047、1052-3、1055、1057-60、1062-3、1067-9、1071-6、1078、1081、1086-7、1091-2、1094-6、1098-1101、1103-6、1108-13、1115、

1116(2)、1117-26、1128-9、1131-40、1142、1144-6、1148-9、1152-4、1161、1165、1167-9、1171-3、1176、1177(1)、1178-9、1181-4、1188-92、1194、1197、1199-1200、1202-4、1205(2)。

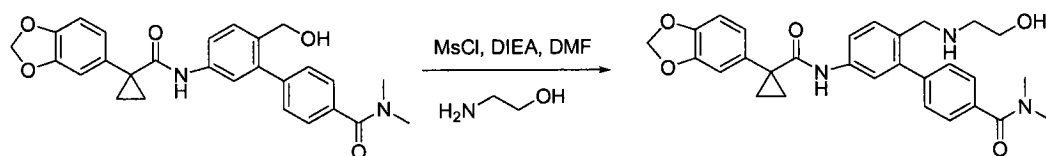
⁽¹⁾ 在与 2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)异二氢吡啶-1,3-二酮和 2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)异二氢吡啶-1,3-二酮偶联之后,使用已知的去保护方法用肼去除苯邻二甲酰亚胺基团,得到各实施例。⁽²⁾ 在与 4-((叔-丁氧基羰基氨基)甲基)苯基硼酸偶联之后,使用已知的去保护方法用 TFA 去除 Boc-基团,得到各实施例。

[0391] **制备 39**:5-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-N2,N4',N4'-三甲基联苯基-2,4'-二甲酰胺



[0392] **步骤 a**:5-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-4'-((二甲基氨基甲酰基)联苯基-2-羧酸将 5-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-4'-((二甲基氨基甲酰基)联苯基-2-羧酸甲酯(84mg, 0.20mmol) 溶解于含 1MK₂CO₃(1.0mL) 的 DMF(2.0mL) 中,并于 150 °C 微波照射 10 分钟。经反相 HPLC 纯化,得到 5-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-4'-((二甲基氨基甲酰基)-联苯基-2-羧酸(7.3mg,8%)。ESI-MSm/z 计算值 472.5, 测定值 473.3(M+1)⁺;保留时间 2.79 分钟。**步骤 b**:5-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-N2,N4',N4'-三甲基联苯基-2,4'-二甲酰胺将于四氢呋喃(0.15mmol) 中的 5-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-4'-((二甲基氨基甲酰基)联苯基-2-羧酸(47mg,0.10mmol) 和 75 μL 的 2.0M 的甲基胺溶于含 Et₃N(28 μL,0.20mmol) 的 DMF(1.0mL) 中。将 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(42mg,0.11mmol) 加至该混合物中,并将得到的溶液搅拌 3 小时。过滤该混合物并经反相 HPLC 纯化,得到 5-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷-甲酰胺基)-N2,N4',N4'-三甲基联苯基-2,4'-二甲酰胺(5.0mg, 10%)。ESI-MS m/z 计算值 485.5,测定值 486.5(M+1)⁺;保留时间 2.54 分钟。采用以上 39 的方法,制备以下化合物:311、495、755、812、1070。

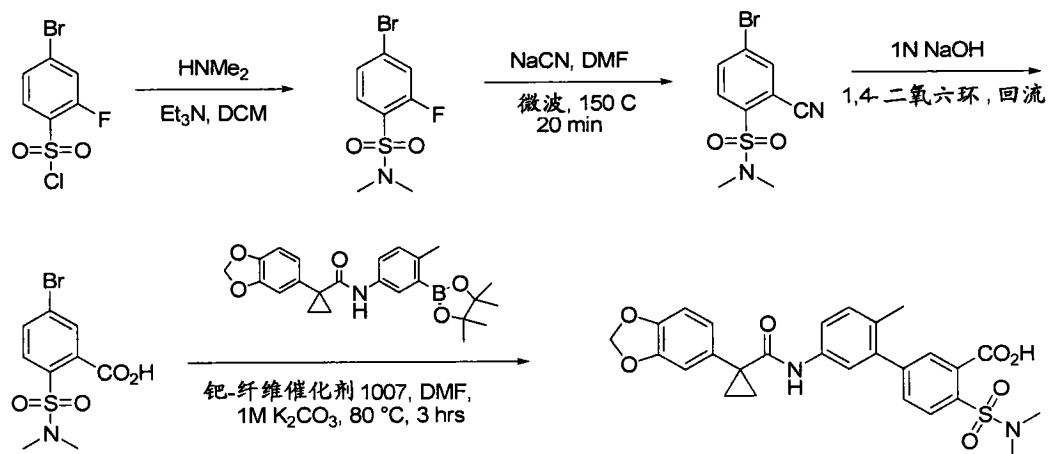
[0393] **制备 40**:5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-((2-羟基乙基氨基)甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺



[0394] 向 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-((羟

基甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺 (46mg, 0.10mmol) 和二异丙基乙胺 (30 μ L, 0.20mmol) 于 DMF (1.0mL) 的溶液中加入甲烷磺酰氯 (8.5 μ L, 0.11mmol)。于 25°C 搅拌 15 分钟后, 加入乙醇胺 (13 μ L, 0.30mmol) 和将该混合物再搅拌 1 小时。过滤该混合物并经反相 HPLC 纯化, 得到作为三氟乙酸盐的 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-((2-羟基乙基-氨基)甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺 (5.0mg, 8%)。ESI-MS m/z 计算值 501.2, 测定值 502.5 ($M+1$)⁺; 保留时间 2.28 分钟。采用以上 40 的方法, 制备以下化合物: 843、909、1080。

[0395] **制备 41**: 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-2'-((2-羟基乙基-氨基)甲基)-N,N-二甲基联苯基-4-甲酰胺

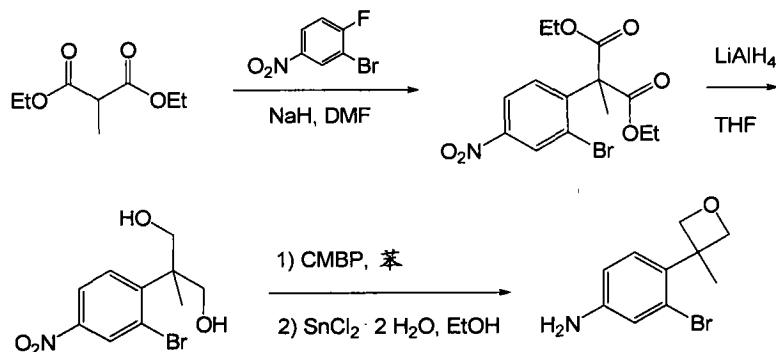


步骤 a:

4-溴-2-氟-N,N-二甲基苯磺酰胺向二氯甲烷 (10mL) 中的 4-溴-2-氟代苯-1-磺酰氯 (1.0g, 3.7mmol) 和 Et₃N (1.5mL, 11mmol) 中加入二甲基胺 2.0M 于 THF (2.2mL, 4.4mmol) 的溶液。于室温搅拌该反应物 30 分钟。用 10mL 的 1N HCl 水溶液和 10mL 的盐水洗涤反应物。有机物经 Na₂SO₄ 干燥和蒸发至干。粗产物经硅胶层析 (用己烷中的 0-25% 乙酸乙酯洗脱) 纯化, 得到 4-溴-2-氟-N,N-二甲基苯磺酰胺 (780mg, 75%)。步骤 b: 4-溴-2-氰基-N,N-二甲基苯磺酰胺将 4-溴-2-氟-N,N-二甲基苯磺酰胺 (1.0g, 3.5mmol) 和氰化钠 (350mg, 7.1mmol) 溶解于 DMF (3mL) 中, 并于 150°C 微波照射 20 分钟。真空除去 DMF 并将残余物再溶解于二氯甲烷 (5mL) 中。用每份 5mL 的 1N HCl 水溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤有机物。有机物经 Na₂SO₄ 干燥和蒸发至干。粗产物经硅胶层析 (用己烷中的 0-50% 乙酸乙酯洗脱) 纯化, 得到 4-溴-2-氰基-N,N-二甲基苯磺酰胺 (72mg, 7%)。ESI-MS m/z 计算值 288.0, 测定值 288.9 ($M+1$)⁺; 保留时间 1.44 分钟。步骤 c: 5-溴-2-(N,N-二甲基氨磺酰)苯甲酸将于 1,4-二氧六环 (2mL) 中的 4-溴-2-氰基-N,N-二甲基苯磺酰胺 (110mg, 0.38mmol) 和 1N NaOH (2.0mL, 2.0mmol) 水溶液的混合物于回流下加热。用二氯甲烷 (5mL) 洗涤冷却的反应混合物。通过加入 1N HCl 水溶液使水层酸化。用二氯甲烷 (2×5mL) 提取酸化的水层。合并的有机物经 Na₂SO₄ 干燥和蒸发至干, 以得率 34% 得到 5-溴-2-(N,N-二甲基氨磺酰)苯甲酸 (40mg, 0.13mmol)。ESI-MS m/z 计算值 307.0, 测定值 308.1 ($M+1$)⁺; 保留时间 1.13 分钟。步骤 d: 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-4-(N,N-二甲基氨磺酰)-2'-甲基联苯基-3-羧酸将 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)环丙烷甲酰胺 (42mg, 0.10mmol)、5-溴-2-(N,N-二甲基氨磺酰)苯甲酸 (31mg, 0.10mmol)、

1MK₂CO₃ (0.30mL, 0.30mmol) 和钨-纤维催化剂 1007 (8mg, 0.004mmol) 溶解于 DMF (1mL) 中, 并于 80℃ 油浴中加热 3 小时。过滤该混合物, 经反相 HPLC 纯化, 得到 5'-(1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-4-(N,N-二甲基氨磺酰)-2'-甲基联苯基-3-羧酸。ESI-MSm/z 计算值 522.6, 测定值 523.5(M+1)⁺; 保留时间 1.79 分钟。

[0396] 制备 42: 3-溴-4-(3-甲基氧杂环丁-3-基)苯胺

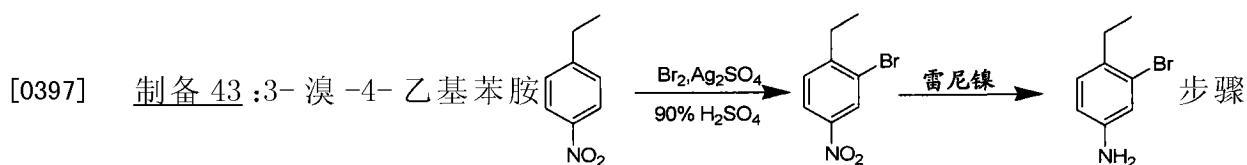


步骤 a: 2-(2-溴-4-硝基苯

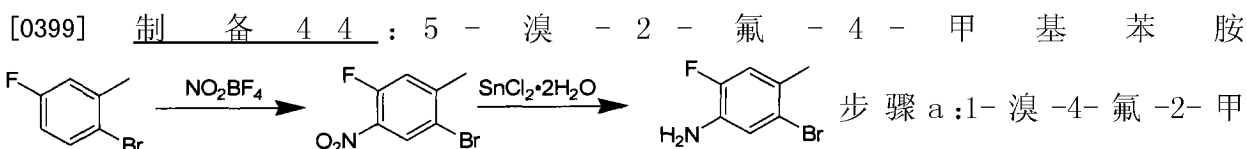
基)-2-甲基丙二酸二乙酯将 2-甲基丙二酸二乙酯 (4.31mL, 25.0mmol) 溶解于 25mL 的无水 DMF 中。在氮气下使该溶液冷却至 0℃。将氢化钠 (1.04g, 26mmol, 60% 以重量计, 于矿物油中) 缓慢加至该溶液中。将得到的混合物于 0℃ 搅拌 3 分钟, 然后于室温搅拌 10 分钟。快速加入 2-溴-1-氟-4-硝基苯 (5.00g, 22.7mmol), 该混合物转为亮红色。在于室温搅拌 10 分钟后, 将粗混合物蒸发至干, 然后在二氯甲烷和饱和的氯化钠水溶液之间分配。分离各层, 用饱和的氯化钠水溶液洗涤有机相两次。浓缩有机物, 得到浅黄色油样 2-(2-溴-4-硝基苯基)-2-甲基丙二酸二乙酯 (8.4g, 99%), 其不经再纯化即可用。保留时间 1.86 分钟。

步骤 b: 2-(2-溴-4-硝基苯基)-2-甲基丙烷-1,3-二醇于氮气氛下, 将 2-(2-溴-4-硝基苯基)-2-甲基丙二酸二乙酯 (8.12g, 21.7mmol) 溶解于 80mL 的无水四氢呋喃 (THF) 中。然后将该溶液冷却至 0℃, 之后缓慢加入氢化铝锂溶液 (23mL, 23mmol, 1.0M, 于 THF 中)。在加入氢化铝锂后浅黄色溶液立即转为亮红色。5 分钟后, 维持温度于 0℃ 下, 通过缓慢加入甲醇猝灭该混合物。然后将该反应混合物在二氯甲烷和 1N 盐酸之间分配。分离各层, 用二氯甲烷提取水层三次。将合并的有机物蒸发至干, 然后经 45 分钟用柱层析 (SiO₂, 120g)、用己烷中的 0-100% 乙酸乙酯梯度纯化。分离红色固体样 2-(2-溴-4-硝基苯基)-2-甲基丙烷-1,3-二醇 (2.0g, 31%)。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 8.34 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.6, 8.9Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.9Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.84-3.79 (m, 2H), 1.42 (s, 3H)。保留时间 0.89 分钟。

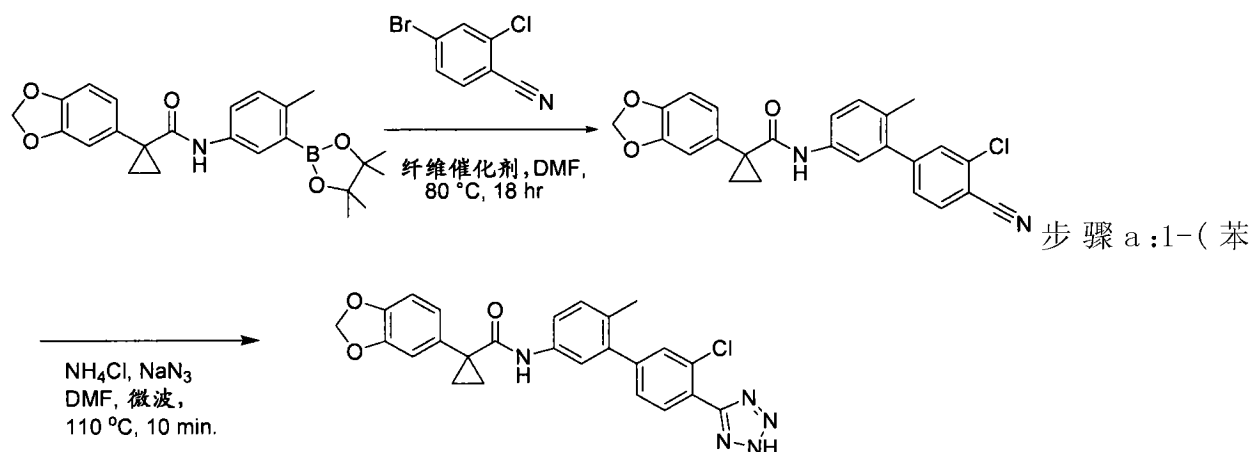
步骤 c: 3-溴-4-(3-甲基氧杂环丁-3-基)苯胺将 2-(2-溴-4-硝基苯基)-2-甲基丙烷-1,3-二醇 (0.145g, 0.500mmol) 溶解于 2.5mL 的无水苯中。然后加入氰基亚甲基三丁基正膦 (CMBP) (0.181g, 0.750mmol), 并将该溶液于室温搅拌 72 小时。将该混合物蒸发至干, 然后再溶解于 4mL 的 EtOH 中。然后加入二水合氯化锡 (II) (0.564g, 2.50mmol) 并将得到的溶液于 70℃ 加热 1 小时。使该混合物冷却至室温, 然后用饱和的碳酸氢钠水溶液猝灭。然后用乙酸乙酯提取该混合物三次。将合并的乙酸乙酯提取液蒸发至干, 经制备型 LC/MS 纯化, 得到浅黄色油样 3-溴-4-(3-甲基氧杂环丁-3-基)苯胺 (0.032g, 32%) ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7.13 (dd, J = 0.7, 1.8Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.75 (br s, 2H), 4.98 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.51 (d, J = 6.1Hz, 2H), 1.74 (s, 3H)。ESI-MS m/z 计算值 241.0, 测定值; 242.1 (M+1)⁺, 保留时间 0.53 分钟。



[0398] 步骤 b: 3-溴-4-乙基苯胺向 2-溴-1-乙基-4-硝基-苯 (25g, 0.019mol) 于 MeOH (100mL) 的溶液中加入雷尼镍催化剂 (2.5g)。将该反应混合物于室温、氢气氛 (1atm) 下氢化。搅拌 3 小时后, 过滤该混合物并减压下浓缩。该粗物质经制备型 HPLC 纯化, 得到 3-溴-4-乙基苯胺 (8.0g, 48%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.92 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.52 (dd, $J = 2.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 2.57 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.10 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/z ($M+H^+$) 200。按照以上制备 43 的方法合成 3-溴-4-异丙基苯胺和 3-溴-4-叔丁基苯胺。

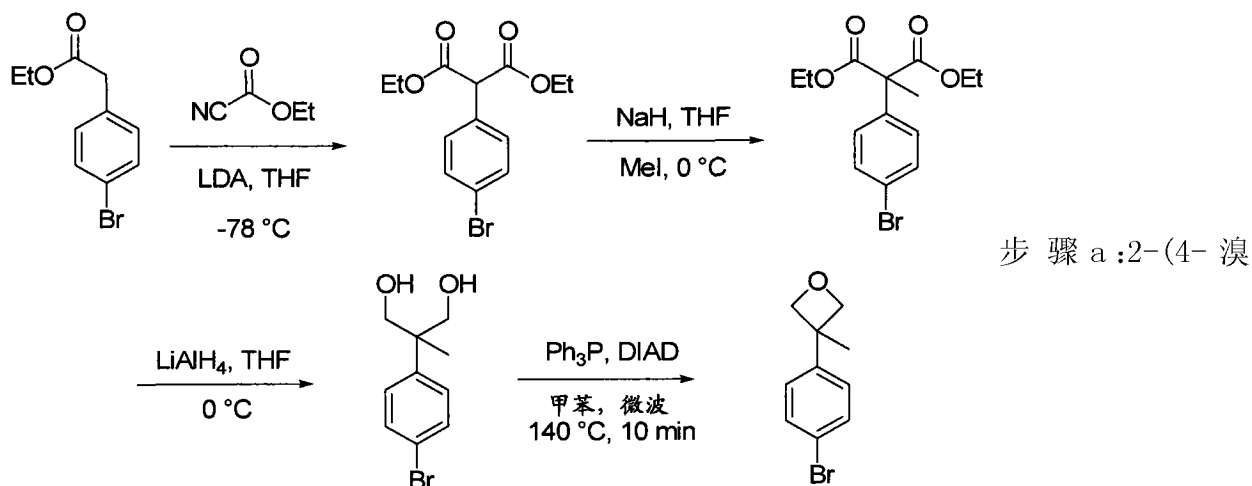


[0400] 制备 45: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3'-氯-6-甲基-4'-(2H-四唑-5-基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺



并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3'-氯-6-甲基-4'-(2H-四唑-5-基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺将1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)环丙烷甲酰胺(0.084g, 0.20mmol)、4-溴-2-氯代苄腈(0.043g, 0.20mmol)、碳酸钾水溶液(520 μ L, 1M)、纤维催化剂(FibreCat)1007(7mg)和DMF(1mL)合并。于80 °C加热该混合物18小时。冷却后,过滤该混合物并经制备型HPLC纯化,提供1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3'-氯-4'-氰基-6-甲基联苯-3-基)环丙烷甲酰胺。步骤 b: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3'-氯-6-甲基-4'-(2H-四唑-5-基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺向1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3'-氯-4'-氰基-6-甲基联苯-3-基)-环丙烷甲酰胺中加入氯化铵(0.13g, 2.4mmol)、叠氮化钠(0.156g, 2.40mmol)和1mL的DMF。于110 °C、微波反应器中加热该混合物10分钟。冷却后,过滤该混合物并经制备型HPLC纯化,提供1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3'-氯-6-甲基-4'-(2H-四唑-5-基)联苯-3-基)环丙烷甲酰胺(8.6mg, 9%)。ESI-MS m/z 计算值 473.1, 测定值 474.3 ($M+1$)⁺; 保留时间 1.86 分钟。

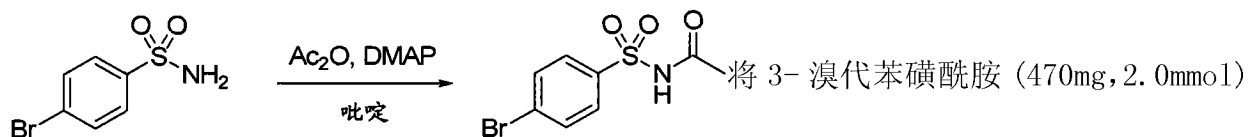
[0401] 制备 46: 3-溴-4-(3-甲基氧杂环丁-3-基)苯胺



代苯基)丙二酸二乙酯于-78 °C,向2-(4-溴代苯基)乙酸乙酯(5.0g, 21mmol)于无水THF(40mL)的溶液中加入2.0M二异丙基氨基化锂于THF(11mL, 22mmol)中的溶液。于-78 °C搅拌30分钟后,加入氰基甲酸乙酯(2.0mL, 21mmol),并将该混合物温热至室温。于室温搅

拌 48 小时后,用水 (10mL) 猝灭该混合物。将反应物在 1N HCl (50mL) 和二氯甲烷 (50mL) 之间分配并分离有机层。用 1N HCl (50mL) 洗涤有机层,经 Na_2SO_4 干燥和蒸发。粗制物质经硅胶层析、用己烷中的 0-20% 乙酸乙酯洗脱纯化,得到 2-(4-溴代苯基)丙二酸二乙酯 (2.6g, 41%) ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.60-7.58 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.21-4.09 (m, 4H), 1.20-1.16 (m, 6H)。步骤 b: 2-(4-溴代苯基)-2-甲基丙二酸二乙酯于 0°C, 向 2-(4-溴代苯基)丙二酸二乙酯 (1.5g, 4.8mmol) 于无水 THF (5mL) 的溶液中加入氢化钠 (380mg, 9.5mmol)。于 0°C 搅拌 30 分钟后,加入碘甲烷 (600 μL , 9.5mmol) 并使反应温热至室温。于室温搅拌 12 小时后,用水 (3mL) 猝灭反应。将该混合物在 1N HCl (10mL) 和二氯甲烷 (10mL) 之间分配和分离有机层。用 1N HCl (10mL) 洗涤有机层,经 Na_2SO_4 干燥和蒸发。粗制物质经硅胶层析、用己烷中的 0-20% 乙酸乙酯洗脱纯化,得到 2-(4-溴代苯基)-2-甲基丙二酸二乙酯 (850mg, 55%) ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.59-7.55 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 4.21-4.14 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.19-1.16 (m, 6H)。步骤 c: 2-(4-溴代苯基)-2-甲基丙烷-1,3-二醇于 0°C, 向 2-(4-溴代苯基)-2-甲基丙二酸二乙酯 (850mg, 2.6mmol) 于无水 THF (5mL) 中的溶液中加入于 THF (2.6mL, 2.6mmol) 中的 1.0M 的氢化铝锂溶液。于 0°C 搅拌 2 小时后,通过缓慢加入水 (5mL) 猝灭该混合物。通过加入 1N HCl 使该混合物酸化,然后用二氯甲烷 (2 $\times$ 20mL) 提取。合并有机物,经 Na_2SO_4 干燥和蒸发,得到 2-(4-溴代苯基)-2-甲基丙烷-1,3-二醇 (500mg, 79%) ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.47-7.43 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.56-3.51 (m, 4H), 1.17 (s, 3H)。步骤 d: 3-(4-溴代苯基)-3-甲基氧杂环丁烷将 2-(4-溴代苯基)-2-甲基丙烷-1,3-二醇 (100mg, 0.41mmol)、三苯基磷 (210mg, 0.82mmol) 和偶氮二羧酸二异丙酯 (160 μL , 0.82mmol) 于甲苯 (2mL) 中混合,并于 140°C 微波照射 10 分钟。该混合物直接经硅胶层析、用己烷中的 0-20% 乙酸乙酯洗脱纯化,得到 3-(4-溴代苯基)-3-甲基氧杂环丁烷 (39mg, 42%) ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.34 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 4.82-4.80 (m, 2H), 4.55-4.54 (m, 2H), 1.62 (s, 3H)。

[0402] 制备 47: N-(4-溴代苯基磺酰基)乙酰胺



溶解于吡啶 (1mL) 中。向该溶液中加入 DMAP (7.3mg, 0.060mmol), 然后加入乙酸酐 (570 μL , 6.0mmol)。于室温下搅拌该反应物 3 小时,在此过程中,反应物从黄色溶液变为澄清溶液。用乙酸乙酯稀释该溶液,然后用 NH_4Cl 水溶液 (x3) 和水洗涤。有机层经 MgSO_4 干燥和浓缩。用己烷将得到的油研磨,过滤收集沉淀物,得到亮白色固体样 N-(3-溴代苯基磺酰基)-乙酰胺 (280mg, 51%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.01 (t, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.61 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 1.95 (s, 3H); HPLC 保留时间 1.06 分钟; ESI-MS 278.1m/z (MH^+)。

分析

用于检定和检测化合物 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 的修正性质的分析

A. 用于分析化合物的 $\Delta F508$ -CFTR 调节性质的膜电位光学方法

[0403] 应用由 Gonzalez 和 Tsien(见, Gonzalez, J. E. 和 R. Y. Tsien(1995) “单细胞中由荧光能量共振转移的电压传感”(“Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells”) *Biophys J* 69(4):1272-80 和 Gonzalez, J. E. 和 R. Y. Tsien(1997) “使用荧光能量共振转移的改良的细胞膜电位指示剂”(“Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer”) *Chem Biol* 4(4):269-77) 描述的电压敏感性 FRET 传感器, 结合用于检测荧光变化的检测仪表, 诸如电压 / 离子探针读数器 (VIPR) (见, Gonzalez, J. E., K. Oades, 等 (1999) “用于筛查离子通道靶标的基于细胞的分析和检测仪表”(“Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets”) *Drug Discov Today* 4(9):431-439) 进行光学膜电位分析。

[0404] 这些电压敏感性分析是基于膜-溶性、电压敏感性染料 DiSBAC₂(3) 与连接至质膜的外层并作为 FRET 供体的荧光磷脂 CC2-DMPE 之间的荧光能量共振转移 (FRET) 的变化。膜电位 (V_m) 的变化引起带负电荷的 DiSBAC₂(3) 通过质膜重新分布, 并且因此使自 CC2-DMPE 的能量转移的量发生变化。可使用 VIPRTM II 监测荧光发射的变化, VIPRTM II 是一体化的液体处理器和设计在 96- 或 384- 孔微滴定板中实施基于细胞的筛选技术的荧光检测器。

1. 修正化合物的鉴定

[0405] 为了鉴定修正与 $\Delta F508$ -CFTR 相关的通行缺陷的小分子; 开发单加药 HTS 分析格式方法 (format)。在无血清培养基中, 存在或缺乏 (阴性对照) 测试化合物下, 将细胞于 37°C 孵育 16 小时。作为阳性对照, 将铺陈于 384- 孔板中的细胞于 27°C 至“温度-修正” $\Delta F508$ -CFTR 下孵育 16 小时。随后用 Krebs Ringers 液漂洗细胞 3 遍和加载电压敏感性染料。为了激活 $\Delta F508$ -CFTR, 与无 Cl^- 培养基一起向各孔加入 10 μM 毛喉素和 CFTR 增强剂, 染料木黄酮 (20 μM)。无 Cl^- 培养基的加入促进 Cl^- 流出以响应 $\Delta F508$ -CFTR 活化, 并且使用基于 FRET 的电压-传感器染料用光学监测所产生的膜去极化。

2. 增强剂化合物的鉴定

[0406] 为了鉴定 $\Delta F508$ -CFTR 的增强剂, 开发双加药 HTS 分析格式方法。在第一次加药期间, 向每一孔加入含或不含测试化合物的无 Cl^- 培养基。22 秒后, 第二次加入含 2-10 μM 毛喉素的无 Cl^- 培养基以激活 $\Delta F508$ -CFTR。两次加药后细胞外 Cl^- 浓度是 28mM, 此为响应 $\Delta F508$ -CFTR 活化所促进的 Cl^- 流出, 并且使用基于 FRET 的电压-传感器染料用光学监测所产生的膜去极化。3. 溶液 溶液 #1: (以 mM 计) NaCl 160、KCl 4.5、CaCl₂ 2、MgCl₂ 1、HEPES 10, 用 NaOH 调节 pH 7.4。

[0407] 无氯化物-溶液: 用葡萄糖酸盐取代溶液 #1 中的盐酸盐。

[0408] CC2-DMPE: 制备为于 DMSO 中的 10mM 储备液并于 -20°C 储存。

[0409] DiSBAC₂(3): 制备为于 DMSO 中的 10mM 储备液并于 -20°C 储存。

4. 细胞培养

[0410] 将稳定表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 小鼠成纤维细胞用于膜电位光学检测。于

37℃、5% CO₂ 和 90% 湿度下, 将细胞保持在添加了 2mM 谷氨酰胺、10% 胎牛血清、1X NEAA、β-ME、1X 青霉素-链霉素和 25mM HEPES 的 Dulbecco's 改良 Eagle's 培养基的 175cm² 的培养瓶中。为了进行所有的光学分析, 将细胞以 30,000 个/孔的密度接种于涂敷了人工基底膜 (matrigel) 的 384-孔板上并于 37℃ 培养 2 小时, 随后于 27℃ 培养 24 小时用于增强剂分析。为了进行修正分析, 将细胞于 27℃ 或 37℃, 在有或没有化合物的情况下培养 16-24 小时。

B. 用于分析化合物的 ΔF508-CFTR 调节性质的电生理学分析

1. Using 腔室分析

[0411] 在产生极化的表达 ΔF508-CFTR 的上皮细胞上进行 Using 腔室的实验, 以进一步鉴别于光学分析中鉴定的 ΔF508-CFTR 调节剂。将生长在 Costar Snapwell 细胞培养嵌膜 (inserts) 中的 FRT^{ΔF508-CFTR} 上皮细胞贴壁 (mounted) 于 Ussing 腔室 (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) 并使用电压钳系统 (Department of Bioengineering, University of Iowa, IA 和 Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) 使该单层连续地短路。通过应用 2-mV 脉冲测量跨上皮电阻。在这些条件下, 证明 FRT 上皮电阻为 4KΩ/cm² 或更大。将溶液维持在 27℃ 并鼓泡通入空气。使用无细胞嵌膜校正电极偏移电位和液体电阻。在这些条件下, 电流反映通过于顶端膜表达的 ΔF508-CFTR 的 Cl⁻ 流。I_{sc} 是使用 MP100A-CE 界面和 AcqKnowledge 软件 (v3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA) 获得的数据化资料。

2. 修正化合物的鉴定

[0412] 典型的方案应用基底至顶端膜 Cl⁻ 浓度梯度。为了设置此梯度, 将生理林格氏液 (normal ringer) 用于基底膜, 而用等摩尔的葡糖酸钠 (用 NaOH 滴定为 pH 7.4) 置换顶端膜的 NaCl, 得到大的跨上皮细胞的 Cl⁻ 浓度梯度。所有实验在完整的单层细胞上进行。为了充分激活 ΔF508-CFTR, 使用毛喉素 (10 μM) 和 PDE 抑制剂, IBMX (100 μM), 随后加入 CFTR 增强剂, 染料木黄酮 (50 μM)。

[0413] 如在其它细胞类型中观察到的那样, 稳定表达 ΔF508-CFTR 的 FRT 细胞在低温下的孵育, 增加质膜中 CFTR 功能性密度。为了确定修正 (correction) 化合物的活性, 将细胞与 10 μM 的测试化合物一起于 37℃ 孵育 24 小时, 随后在计数前洗涤 3 遍。对化合物-处理的细胞中的 cAMP- 和染料木黄酮-介导的 I_{sc} 以 27℃ 和 37℃ 对照组进行标准化, 并表示为百分活性。与 37℃ 对照组比较, 将细胞与修正化合物一起预孵育显著增加 cAMP- 和染料木黄酮-介导的 I_{sc}。

3. 增强剂化合物的鉴定

[0414] 典型的方案应用基底至顶端膜 Cl⁻ 浓度梯度。为了设置此梯度, 将生理林格氏液用于基底膜, 并用制霉菌素 (360 μg/ml) 调节渗透性, 而用等摩尔的葡糖酸钠 (用 NaOH 滴定为 pH 7.4) 置换顶端膜的 NaCl, 得到大的跨上皮细胞 Cl⁻ 浓度梯度。在用制霉菌素调节渗透性后, 所有实验进行 30 分钟。将毛喉素 (10 μM) 和所有测试化合物加至细胞培养嵌膜的两边。将推定的 ΔF508-CFTR 增强剂的功效与已知增强剂、染料木黄酮的功效进行比较。

4. 溶液

[0415] 基底膜溶液（以 mM 计）：NaCl (135)、CaCl₂ (1.2)、MgCl₂ (1.2)、K₂HPO₄ (2.4)、KHPO₄ (0.6)、N-2- 羟基乙基哌嗪 -N'-2- 乙烷磺酸 (HEPES) (10) 和右旋糖 (10)。用 NaOH 滴定将溶液调节为 pH 7.4。

[0416] 顶端膜溶液（以 mM 计）：如同基底溶液一样，不同的是用葡糖酸 Na (135) 置换 NaCl。

5. 细胞培养

[0417] 使用表达 $\Delta F508$ -CFTR (FRT ^{$\Delta F508$ -CFTR}) 的 Fisher 大鼠上皮 (FRT) 细胞用于 Ussing 腔室实验，以推定在我们的光学分析中鉴定的 $\Delta F508$ -CFTR 调节剂。将细胞培养在 Costar Snapwell 细胞培养嵌膜中，并于 37°C 和 5% CO₂ 下，于添加了 5% 胎牛血清、100U/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素的 Coon's 改良 Ham's F-12 培养基中培养 5 天。在鉴别增强剂化合物活性使用前，将细胞于 27°C 培养 16-48 小时以对 $\Delta F508$ -CFTR 进行校正。为了测定修正化合物的活性，将细胞与化合物一起或不与化合物一起、于 27°C 或 37°C 培养 24 小时。

6. 全细胞计数

[0418] 使用穿孔膜片钳、全细胞计数仪，监测于温度 - 和测试化合物 - 校正的 NIH3T3 细胞（稳定表达 $\Delta F508$ -CFTR）中的肉眼观 $\Delta F508$ -CFTR 电流 ($I_{\Delta F508}$)。简言之，于室温采用 Axopatch 200B 膜片钳放大器 (Axon Instruments Inc., Foster City, CA) 进行 $I_{\Delta F508}$ 的电压钳计数。于 10kHz 的采样频率和 1kHz 的低通滤波获得所有计数。当填充细胞内液时吸管的电阻为 5-6M Ω 。在此计数条件下，于室温下经计数的 Cl⁻ (E_{Cl}) 逆向电位是 -28mV。所有计数具有 > 20G Ω 的封闭电阻 (seal resistance) 和 < 15M Ω 的串联电阻。使用装配有连接 Clampex 8 的 Digidata 1320 A/D 界面的 PC (Axon Instruments Inc.) 实施脉冲产生、数据获得和分析。溶液中含 < 250 μ l 的盐水并使用重力驱动的灌注系统以 2ml/min 速率持续灌注。

7. 修正化合物的鉴定

[0419] 为了测定修正化合物对增加质膜中功能性 $\Delta F508$ -CFTR 的密度的活性，作者使用以上描述穿孔膜片钳 - 计数技术检测用修正化合物处理 24 小时后的电流密度。为了完全激活 $\Delta F508$ -CFTR，将 10 μ M 毛喉素和 20 μ M 染料木黄酮加至细胞中。在作者的计数条件下，于 27°C 孵育 24 小时后的电流密度比于 37°C 孵育 24 小时后所观察到的高。这些结果与已知的低温孵育对质膜中 $\Delta F508$ -CFTR 的密度产生的效应一致。为了测定修正化合物对 CFTR 电流密度的作用，将细胞 10 μ M 的测试化合物一起于 37°C 培养 24 小时，并将电流密度与 27°C 和 37°C 对照组的 (% 活性) 进行比较。计数前，用细胞外计数介质洗涤细胞 3 遍，以去除任何残留的测试化合物。与 37°C 对照组比较，用 10 μ M 的修正化合物预孵育显著增加 cAMP- 和染料木黄酮 - 依赖的电流。

8. 增强剂化合物的鉴定

[0420] 通过使用穿孔膜片钳 - 计数技术，也观察到 $\Delta F508$ -CFTR 增强剂对于增加稳定表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 细胞中肉眼可见的 $\Delta F508$ -CFTR Cl⁻ 电流 ($I_{\Delta F508}$) 的能力。与在光学分析中观察到的效价强度和效能类似，由光学分析鉴定的增强剂产生 $I_{\Delta F508}$ 的剂量依

赖性增加。在所有检验的细胞中,在应用增强剂之前和期间,逆向电位为 -30mV 左右,此为计算的 E_{Cl} (-28mV)。

9. 溶液

[0421] 细胞内溶液 (以 mM 计): 天门冬氨酸铯 (90)、 CsCl (50)、 MgCl_2 (1)、HEPES (10) 和 $240\text{ }\mu\text{g/ml}$ 两性霉素-B (用 CsOH 将 pH 调节至 7.35)。

[0422] 细胞外溶液 (以 mM 计): N-甲基-D-谷氨酰胺 (NMDG)- Cl (150)、 MgCl_2 (2)、 CaCl_2 (2)、HEPES (10) (用 HCl 将 pH 调节至 7.35)。

10. 细胞培养

[0423] 将稳定表达 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 的 NIH3T3 小鼠成纤维细胞用于全细胞计数。于 37°C 、 $5\%\text{ CO}_2$ 和 90% 湿度下,将细胞保持在添加了 2mM 谷氨酰胺、 10% 胎牛血清、 1X NEAA、 $\beta\text{-ME}$ 、 1X 青霉素-链霉素和 25mM HEPES 的 Dulbecco's 改良 Eagle's 培养基的 175cm^2 的培养瓶中。为了进行全细胞计数,将细胞以 $2,500\text{--}5,000$ 个的密度接种涂布了聚-L-赖氨酸盖玻片上,并在用作测试增强剂活性前于 27°C 培养 24-48 小时。并在有或没有修正化合物的情况下于 37°C 孵育,用于检测修正剂的活性。

11. 单通道计数

[0424] 使用离体的内面向外式 (inside-out) 膜片,观察到于 NIH3T3 细胞稳定表达的经温度-校正的 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 的单通道活性和增强剂化合物的活性。简言之,于室温下,用 Axopatch 200B 膜片-钳放大器 (Axon Instruments Inc.) 实施单通道活性的电压-钳计数。于 10kHz 的采样频率和 400Hz 的低通滤波获得所有计数。由 Corning Kovar Sealing#7052 玻璃 (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) 制作膜片吸管,并且当填充细胞外液时吸管的电阻为 $5\text{--}6\text{M}\Omega$ 。通过加入 1mM Mg-ATP 和 75nM 的 cAMP- 依赖的蛋白激酶,切除催化性亚单位 (PKA; Promega Corp. Madison, WI) 后,激活 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 。通道活性稳定后,使用重力驱动微量灌注系统灌注膜片。流入物邻近膜片,在 1-2 秒内产生完全的溶液交换。为了在快速灌注中维持 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 活性,将非特异性磷酸酯酶抑制剂 F- (10mM NaF) 加至溶液中。在这些计数条件下,在整个膜片计数期间 (至多 60 分钟) 通道活性保持不变。由从细胞内液移向细胞外溶液的正电荷移动 (阴离子向反方向移动) 产生的电流显示为正向电流。吸管电位 (V_p) 维持在 80mV 。

[0425] 从含 ≤ 2 个活性通道的膜片分析通道活性。同时开放的最多数量取决于实验过程中活性通道的数量。为了测定单通道电流振幅,于 100Hz “离线”过滤从 120 秒的 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 活性的计数数据,然后用于构造全点振幅柱状图 (all-point amplitude histograms),应用 Bio-膜片分析软件 (Bio-Logic Comp. France) 用多元高斯函数进行拟合。由 120 秒的通道活性测定总的微观电流和和开放概率 (P_o)。使用 Bio-膜片软件或从 $P_o = I/i(N)$ 的关系,测定 P_o , 这里 I = 指电流, i = 单通道电流振幅和 N = 膜片中活性通道的数量。12. 溶液 细胞外溶液 (以 mM 计): NMDG (150)、天门冬氨酸 (150)、 CaCl_2 (5)、 MgCl_2 (2) 和 HEPES (10) (用 Tris 碱将 pH 调节至 7.35)。细胞内溶液 (以 mM 计): NMDG- Cl (150)、 MgCl_2 (2)、EGTA (5)、TES (10) 和 Tris 碱 (14) (用 HCl 将 pH 调节至 7.35)。13. 细胞培养

[0426] 将稳定表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 小鼠成纤维细胞用于离体-膜片-钳计数。于 37°C、5% CO₂ 和 90% 湿度下,将细胞保持在添加了 2mM 谷氨酰胺、10% 胎牛血清、1X NEAA、 β -ME、1X 青霉素-链霉素和 25mM HEPES 的 Dulbecco's 改良 Eagle's 培养基的 175cm² 的培养瓶中。为了进行单通道计数,以 2,500-5,000 个细胞的密度接种于涂布了聚-L-赖氨酸盖玻片上并在使用前于 27°C 培养 24-48 小时。

[0427] 表 1 中的示例性化合物,如用本文以上描述的方法测定,其活性小于 20mM。

VIII. 其它实施方案

[0428] 应该理解,已经结合本文中详细的说明对本发明进行描述,之前的说明意欲对本发明进行阐述而不对本发明的范围有所限制,本发明的范围由所附的权利要求书的范围限定。其它方面、优点和改良均包含在以下权利要求书的范围内。