[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480039495.3

[51] Int. Cl.
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 3 月 7 日

[11] 公开号 CN 1925854A

[51] Int. Cl. (续)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 263/34 (2006.01)
[22] 申请日 2004.11.15
[21] 申请号 200480039495.3
[30] 优先权
[32] 2003.11.14 [33] US [31] 60/520,355
[86] 国际申请 PCT/US2004/038566 2004.11.15
[87] 国际公布 WO2005/049018 英 2005.6.2
[85] 进入国家阶段日期 2006.6.30
[71] 申请人 沃泰克斯药物股份有限公司
地址 美国马萨诸塞
[72] 发明人 S·S·哈迪达鲁阿 M·T·米勒
P·D·J·格鲁滕休斯
M·哈密尔顿
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 李华英
权利要求书 46 页 说明书 92 页

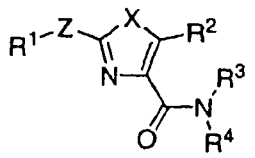
[54] 发明名称

可用作 ATP - 结合弹夹转运蛋白调控剂的噻唑和噁唑

[57] 摘要

本发明涉及 ATP - 结合弹夹(“ABC”)转运蛋白或其片段的调控剂、包括囊性纤维化病跨膜调节剂(“CFTR”)、其组合物和与之有关的方法。 本发明也涉及使用这类调控剂治疗 ABC - 转运蛋白介导的疾病的方法。

1、调控 ABC 转运蛋白活性的方法，包括使所述 ABC 转运蛋白与式(I)化合物



(I)

或其药学上可接受的盐接触的步骤，其中：

X 是 O 或 S；

R^1 是氢，或者是 3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中 R^1 可选地在一个或多个碳或氮原子上被 x 次独立出现的 $-QR^x$ 取代，其中 x 是 0－5，Q 是一条键或者是 C_1-C_6 亚烷基链，其中 Q 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的 R^x 独立地是 R’、卤素、NO_2 或 CN，或者 $-QR^x$ 是=O、=S 或=NR’；

Z 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_4 亚烷基链，其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-NR-、-S-、-O-、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2-$或-CO-代替；

每次出现的 R 独立地是氢或者可选被取代的 C_1-C_6 脂族基团；且每次出现的 R’独立地是氢或者可选被取代的 C_1-C_6 脂族基团、3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子；或者 R 和 R’、两次出现的 R 或两次出现的 R’与它们所键合的原子一起构成可选被取代的 3－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环，具有 0－4 个独立选自氮、

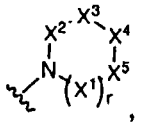
氧或硫的杂原子；

R^2是卤素、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$或$-T_qR$；

R^3是U_mR'；且R^4是V_pCy^1；

其中 m、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；且 U、V 和 T 各自独立地是可选被取代的 C_1-C_4 亚烷基链，其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替；

Cy^1是 3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中 Cy^1可选地在一个或多个碳或氮原子上被 y 次独立出现的$-WR^w$取代，其中 y 是 0－5，W 是一条键或者是 C_1-C_6亚烷基链，其中 W 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的R^w独立地是 R'、卤素、NO_2或 CN，或者$-WR^w$是=O、=S 或=NR'；或者

R^3和R^4与它们所键合的氮原子一起构成可选被取代的 5-、6-或 7-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有下列结构：，

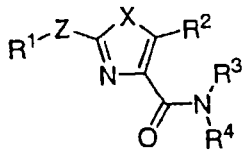
其中 r 是 0、1 或 2，X^3、X^4或X^5之一是 CH-V_p-Cy^1或 N-V_p-Cy^1，而其他X^3、X^4或X^5是 CHR'或 NR'，且每次出现的X^1、当存在时和X^2各自独立地是$C(R')_2$、-CO-或-CS-。

2、权利要求 1 的方法，其中所述 ABC-转运蛋白或其片段是体内的。

3、权利要求 1 的方法，其中所述 ABC-转运蛋白或其片段是体外的。

4、权利要求 1 的方法，其中所述 ABC-转运蛋白是 CFTR。

5、治疗囊性纤维化病、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着、凝血-纤维蛋白溶解缺陷（例如 C 蛋白缺陷）、1 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷（例如家族性高胆固醇血症）、1 型乳糜微粒血症、无β-脂蛋白血症、溶酶体贮存疾病（例如 I-细胞疾病/Pseudo Hurler、分泌性腹泻或囊性肾病）、粘多糖病、Sandhof/Tay-Sachs、Crigler-Najjar II 型、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退、黑素瘤、聚糖病 CDG 1 型、遗传性肺气肿、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 缺陷、尿崩症(DI)、后叶激素转运蛋白性 DI、肾原性 DI、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病（例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克氏病）、若干聚谷氨酰胺神经病学障碍（例如亨廷顿氏病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩、齿状核红核 pallidoluysian 和肌强直性营养不良）以及海绵状脑病（例如遗传性克-雅二氏病）、法布里氏病、斯-施二氏综合征、COPD、干眼病或斯耶格伦氏病的方法，包括对患者给予式 I 化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐，其中：

X 是 O 或 S;

R^1 是氢，或者是 3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中 R^1 可选地在一个或多个碳或氮原子上被 x 次独立出现的 $-QR^x$ 取代，其中 x 是 0－5，Q 是一条键或者是 C_1-C_6 亚烷基链，其中 Q

的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、-CO_2-、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、-$NRCO_2$-、-NRCONR-、-SO-、-SO_2-、-$NRSO_2$-、-SO_2NR-、-$NRSO_2NR$-、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的R^x独立地是R'、卤素、NO_2或CN，或者-QR^x是=O、=S或=NR';

Z是一条键或者是可选被取代的C_1-C_4亚烷基链，其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-NR-、-S-、-O-、-SO_2NR-、-$NRSO_2$-、-SO_2-或-CO-代替;

每次出现的R独立地是氢或者可选被取代的C_1-C_6脂族基团；且每次出现的R'独立地是氢或者可选被取代的C_1-C_6脂族基团、3－8元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有0－3个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者8－12元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有0－5个独立选自氮、氧或硫的杂原子；或者R和R'、两次出现的R或两次出现的R'与它们所键合的原子一起构成可选被取代的3－12元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环，具有0－4个独立选自氮、氧或硫的杂原子;

R^2是卤素、-CN、-CF_3、-NO_2或-T_qR;

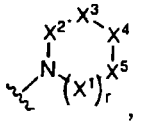
R^3是U_mR'；且R^4是V_pCy^1;

其中m、p和q各自独立地是0或1；且U、V和T各自独立地是可选被取代的C_1-C_4亚烷基链，其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、-CO_2-、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、-$NRCO_2$-、-NRCONR-、-SO-、-SO_2-、-$NRSO_2$-、-SO_2NR-、-$NRSO_2NR$-、-O-、-S-或-NR-代替;

Cy^1是3－8元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有0－3个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者8－12元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有0－5个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中Cy^1可选地在一个或多个碳或氮原子上被y次独立出现的-WR^w取代，其中y是0－5，W是一条键或者是C_1-C_6亚烷基链，其中W的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、-CO_2-、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、-$NRCO_2$-、-NRCONR-、-SO-、-SO_2-、-$NRSO_2$-、

$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的 R^w 独立地是 R'、卤素、NO_2 或 CN，或者 $-WR^w$ 是=O、=S 或=NR'；或者

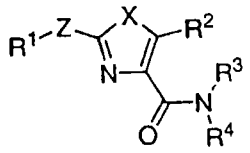
R^3 和 R^4 与它们所键合的氮原子一起构成可选被取代的 5-、6-或 7-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有下列结构：



其中 r 是 0、1 或 2，X^3、X^4 或 X^5 之一是 $CH-V_p-Cy^1$ 或 $N-V_p-Cy^1$，而其他 X^3、X^4 或 X^5 是 CHR'或 NR'，且每次出现的 X^1、当存在时和 X^2 各自独立地是 $C(R')_2$、-CO-或-CS-。

6、权利要求 5 的方法，其中所述疾病是囊性纤维化病。

7、体外或体内调控阴离子通道活性的方法，包括使细胞或患者与式(I)化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐接触的步骤，其中：

X 是 O 或 S；

R^1 是氢，或者是 3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中 R^1 可选地在一个或多个碳或氮原子上被 x 次独立出现的 $-QR^x$ 取代，其中 x 是 0－5，Q 是一条键或者是 C_1-C_6 亚烷基链，其中 Q 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的 R^x 独立地是 R'、卤素、NO_2 或 CN，或者 $-QR^x$ 是=O、=S 或=NR'；

Z是一条键或者是可选被取代的C_1-C_4亚烷基链，其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-NR-、-S-、-O-、-SO_2NR-、-NRSO_2-、-SO_2-或-CO-代替；

每次出现的R独立地是氢或者可选被取代的C_1-C_6脂族基团；且每次出现的R'独立地是氢或者可选被取代的C_1-C_6脂族基团、3－8元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有0－3个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者8－12元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有0－5个独立选自氮、氧或硫的杂原子；或者R和R'、两次出现的R或两次出现的R'与它们所键合的原子一起构成可选被取代的3－12元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环，具有0－4个独立选自氮、氧或硫的杂原子；

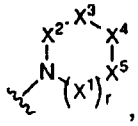
R^2是卤素、-CN、-CF_3、-NO_2或-T_qR；

R^3是U_mR'；且R^4是V_pCy^1；

其中m、p和q各自独立地是0或1；且U、V和T各自独立地是可选被取代的C_1-C_4亚烷基链，其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、-CO_2-、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、-NRCO_2-、-NRCONR-、-SO-、-SO_2-、-NRSO_2-、-SO_2NR-、-NRSO_2NR-、-O-、-S-或-NR-代替；

Cy^1是3－8元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有0－3个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者8－12元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有0－5个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中Cy^1可选地在一个或多个碳或氮原子上被y次独立出现的-WR^w取代，其中y是0－5，W是一条键或者是C_1-C_6亚烷基链，其中W的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、-CO_2-、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、-NRCO_2-、-NRCONR-、-SO-、-SO_2-、-NRSO_2-、-SO_2NR-、-NRSO_2NR-、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的R^w独立地是R'、卤素、NO_2或CN，或者-WR^w是=O、=S或=NR'；或者

R^3和R^4与它们所键合的氮原子一起构成可选被取代的5-、6-或7-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有下列结构：



其中 r 是 0、1 或 2，X^3、X^4或 X^5之一是 $CH-V_p-Cy^1$或 $N-V_p-Cy^1$，且其他 X^3、X^4或 X^5是 CHR'或 NR'，且每次出现的 X^1、当存在时和 X^2各自独立地是 $C(R')_2$、-CO-或-CS-。

8、权利要求 7 的方法，其中所述阴离子通道是氯离子通道或碳酸氢根通道。

9、权利要求 7 的方法，其中所述阴离子通道是氯离子通道。

10、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中在该化合物中，Z 是 $-[C(R^5)_2]_n-$，其中 n 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 R^5独立地是卤素、CN、NO_2或-YR，其中 Y 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_4亚烷基链，其中 Y 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-O-、-NR-、-CO-、-S-、-SO-或-SO_2-代替。

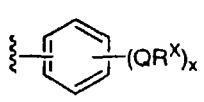
11、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中在该化合物中，Z 是 $-[C(R^5)_2]_nO-$，其中 n 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 R^5独立地是卤素、CN、NO_2或-YR，其中 Y 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_4亚烷基链，其中 Y 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-O-、-NR-、-CO-、-S-、-SO-或-SO_2-代替。

12、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中在该化合物中，Z 是 $-[C(R^5)_2]_nS-$，其中 n 是 1、2 或 3，且每次出现的 R^5独立地是卤素、CN、NO_2或-YR，其中 Y 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_4亚烷基链，其中 Y 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-O-、-NR-、-CO-、-S-、-SO-或-SO_2-代替。

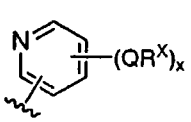
13、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中在该化合物中，Z 是一条键。

14、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中在该化合物中，Z 是$-C(R^5)_2-$。

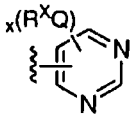
15、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中在该化合物中，R^1是氢，或者R^1选自下列基团之一：



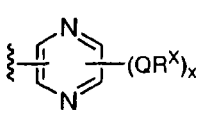
a



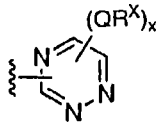
b



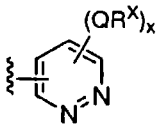
c



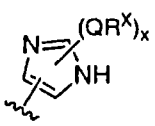
d



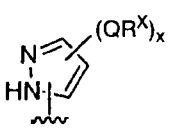
e



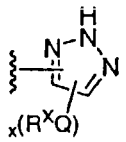
f



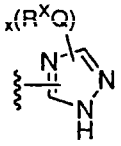
g



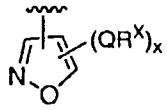
h



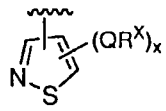
i



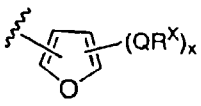
j



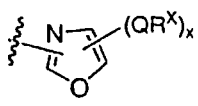
k



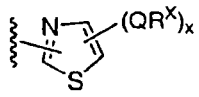
l



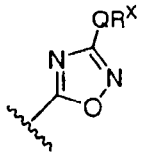
m



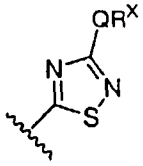
n



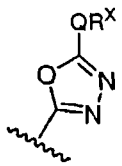
o



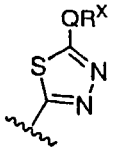
p



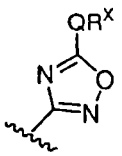
q



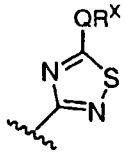
r



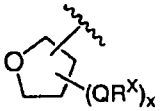
s



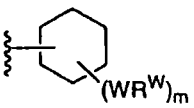
t



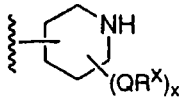
u



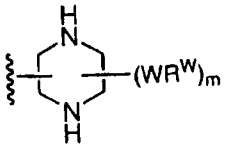
v



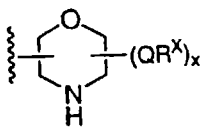
w



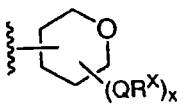
x



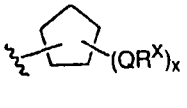
y



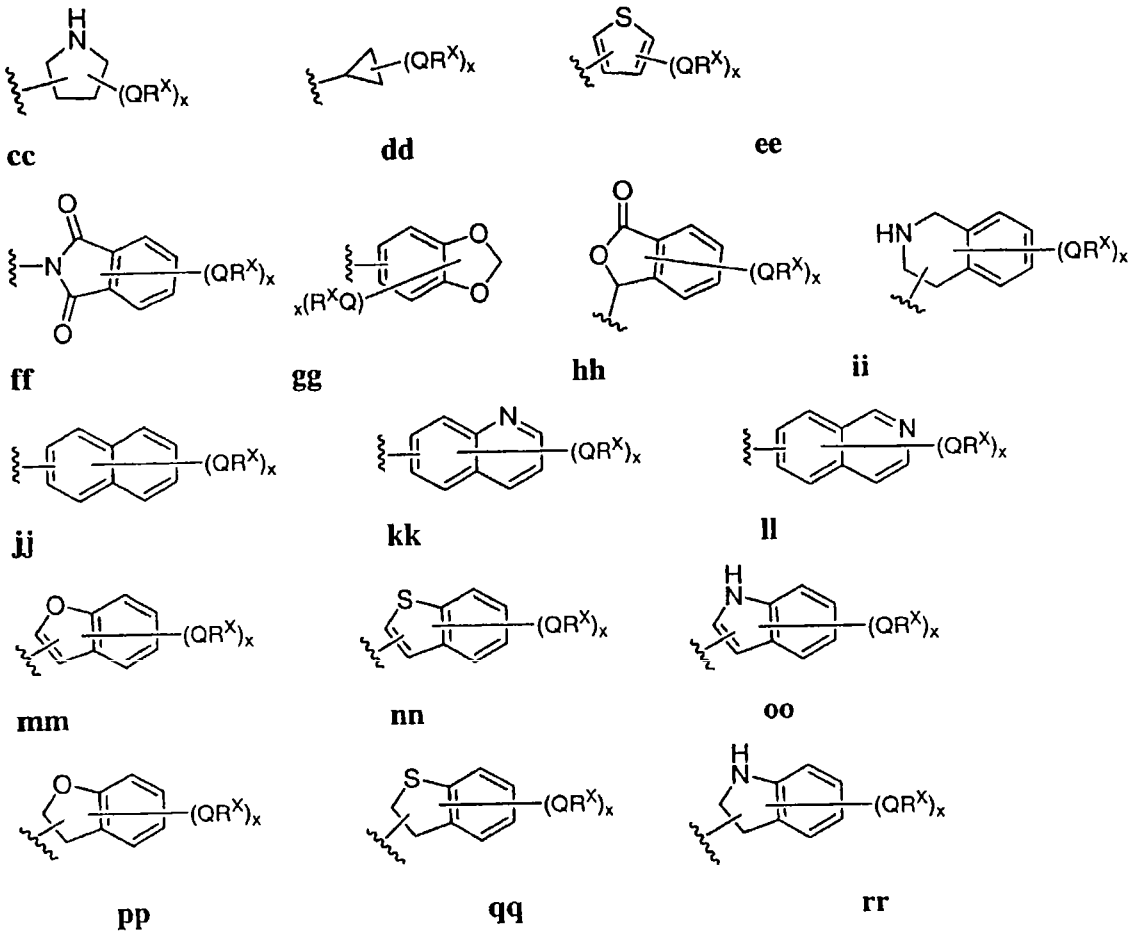
z



aa



bb



。

16、权利要求 15 的方法，其中 R^1 是环 a、b、c、d、m、n、o、ee、gg 或 pp 之一。

17、权利要求 15 的方法，其中 R^1 是环 a 或环 gg。

18、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中在该化合物中，x 是 0、1、2 或 3，且 Q 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^x 是 R'或卤素。

19、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中在该化合物中，x 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 QR^x、当存在时独立地是-C_1-C_3烷基、-O(C_1-C_3烷基)、-OPh、-CF_3、-OCF_3、-SCF_3、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、-O$(CH_2)_2$N(R)(R')、-O(CH_2)N(R)(R')、-CON(R)(R')、-$(CH_2)_2$OR'、-(CH_2)OR'、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、-N(R)(R')、-$(CH_2)_2$N(R)(R')、-(CH_2)N(R)(R')或-SO_2NRR'。

20、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中在该化合物中，R^2是 T_qR，其中 T 是一条键或者是 C_1-C_4亚烷基链，其中 T 的一个或两个亚甲基单元可选地被-CO-、-CONR-、-SO_2-、-$NRSO_2$-、-SO_2NR-、-O-、-S-或-NR 代替。

21、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中在该化合物中，R^2是氢或者是可选被取代的 C_1-C_4烷基。

22、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中 R^2是氢、-CF_3、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-CH_2OR、-$(CH_2)_2$OR、-$(CH_2)_3$OR、-CH_2N(R)$_2$、-$(CH_2)_2$N(R)$_2$、-$(CH_2)_3$N(R)$_2$、-CH_2NRCOR、-$(CH_2)_2$NRCOR 或-$(CH_2)_3$NRCOR。

23、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中 R^3是氢。

24、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中 R^3是可选被取代的 C_1-C_4烷基。

25、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中 R^3是 U_mR'，其中 m 是 1，且 U 是-CH_2-，R'是 5-或 6-元可选被取代的饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

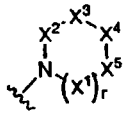
26、权利要求 25 的方法，其中 R'是可选被取代的苯基或吡啶基。

27、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中在该化合物中，p 是 1，且 V 是-$CH_2C(R^6)_2$-或-$C(R^6)_2$-，其中每次出现的 R^6 独立地是卤素、CN、NO_2 或-YR，其中 Y 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_4 亚烷基链，其中 Y 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-O-、-NR-、-CO-、-S-、-SO-或-SO_2-代替，或者其中在同一碳原子上两次出现的 R^6 一起构成可选被取代的具有 0－3 个杂原子的 3－6 元螺环。

28、权利要求 27 的方法，其中 R^6 是氢、甲基，或者在同一碳原子上两次出现的 R^6 一起构成可选被取代的 3－6 元螺环，具有 0、1 或 2 个选自氮、氧或硫的杂原子。

29、权利要求 27 的方法，其中 p 是 0，且 R^4 是 Cy^1。

30、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中 R^3 和 R^4 与它们所键合的氮原子一起构成可选被取代的 5-、6-或 7-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有下列结构：



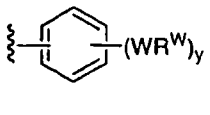
其中 r 是 0、1 或 2，X^3、X^4 或 X^5 之一是 CH-V_p-Cy^1 或 N-V_p-Cy^1，且其他 X^3、X^4 或 X^5 是 CHR'或 NR'，每次出现的 X^1、当存在时和 X^2 各自独立地是 $C(R')_2$、-CO-或-CS-。

31、权利要求 30 的方法，其中 r 是 1，X^1、X^2、X^3 和 X^5 各自是 CH_2，且 X^4 是 CH-V_p-Cy^1 或 N-V_p-Cy^1。

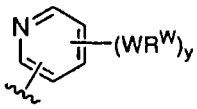
32、权利要求 30 的方法，其中 p 是 1，且 V 是 SO_2、-$NRSO_2$、CO 或 NRCO，在其他实施方式中，X^4 是 N-V_p-Cy^1，p 是 1，且 V 是 SO_2 或 CO。

33、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中在该化合物中，Cy^1 选自下列

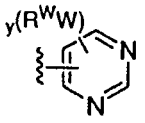
环之一：



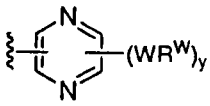
i



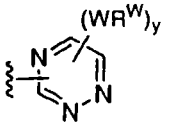
ii



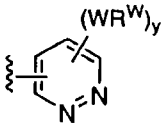
iii



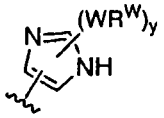
iv



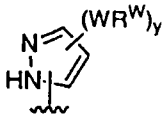
v



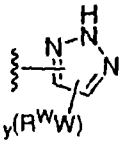
vi



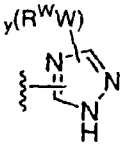
vii



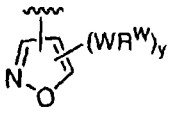
viii



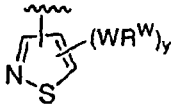
ix



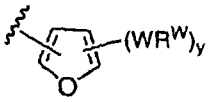
x



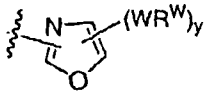
xi



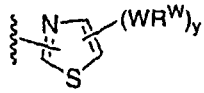
xii



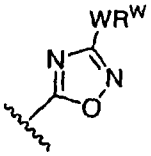
xiii



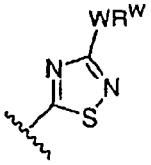
xiv



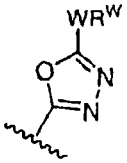
xv



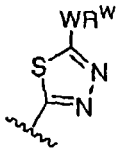
xvi



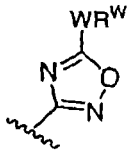
xvii



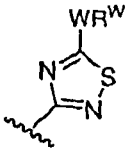
xviii



xix



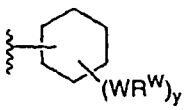
xx



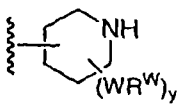
xxi



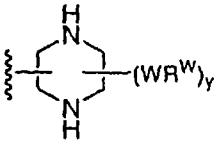
xxii



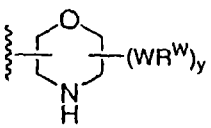
xxiii



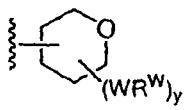
xxiv



xxv



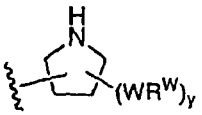
xxvi



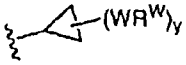
xxvii



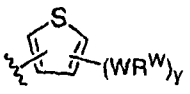
xxviii



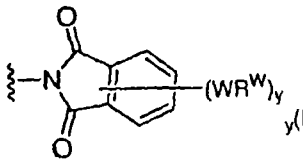
xxix



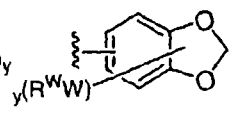
xxx



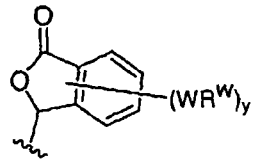
xxxi



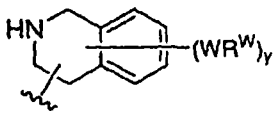
xxxii



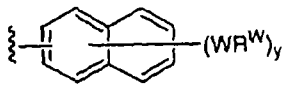
xxxiii



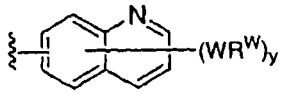
xxxiv



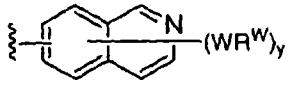
xxxv



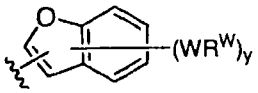
xxxvi



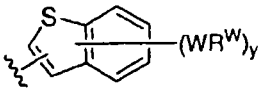
xxxvii



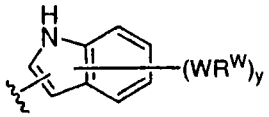
xxxviii



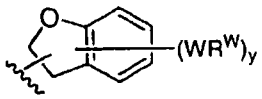
xxxix



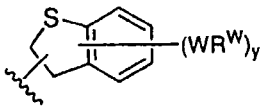
xL



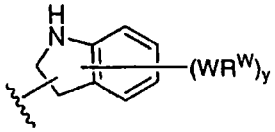
xLi



xLii



xLiii

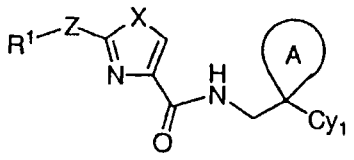


xLiv .

34、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中 y 是 0、1、2 或 3，且 W 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^W 是 R'或卤素。

35、权利要求 1、5 或 7 的方法，其中 y 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 WR^W、当存在时独立地是-C_1-C_3烷基、-O(C_1-C_3烷基)、-OPh、-CF_3、-OCF_3、-SCF_3、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、-O$(CH_2)_2$N(R)(R')、-O(CH_2)N(R)(R')、-CON(R)(R')、-$(CH_2)_2$OR'、-(CH_2)OR'、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、-N(R)(R')、-$(CH_2)_2$N(R)(R')、-(CH_2)N(R)(R')或-SO_2NRR'。

36、根据权利要求 1、5 或 7 的方法，其中所述化合物具有式 VI:

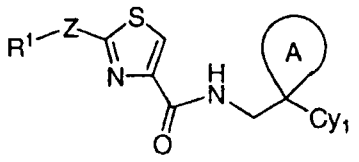


VI;

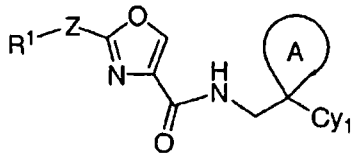
其中:

环 A 是具有 0-3 个选自 O、S 或 NR 的杂原子的 3－7 元环。

37、根据权利要求 36 的方法，其中所述化合物具有式 VI-A 或 VI-B:



VI-A

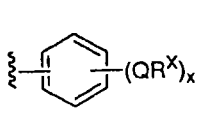


VI-B.

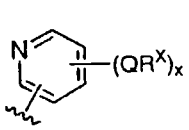
38、根据权利要求 37 的方法，其中环 A 是 3－7 元环烷基环。

39、根据权利要求 38 的方法，其中环 A 是环戊基或环己基。

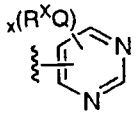
40、根据权利要求 36 的方法，其中 R^1 选自下列基团之一:



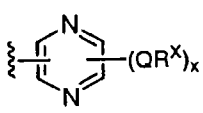
a



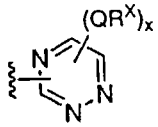
b



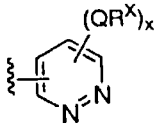
c



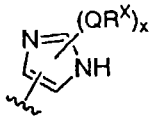
d



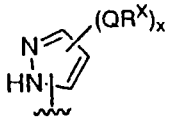
e



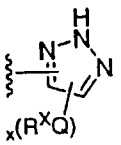
f



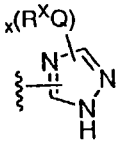
g



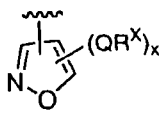
h



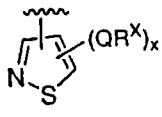
i



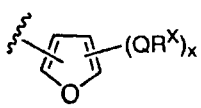
j



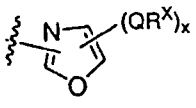
k



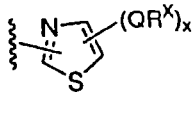
l



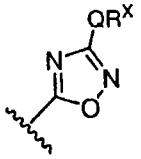
m



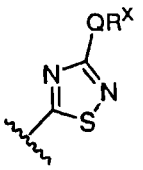
n

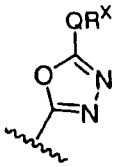


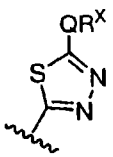
o

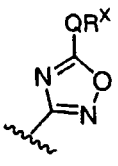


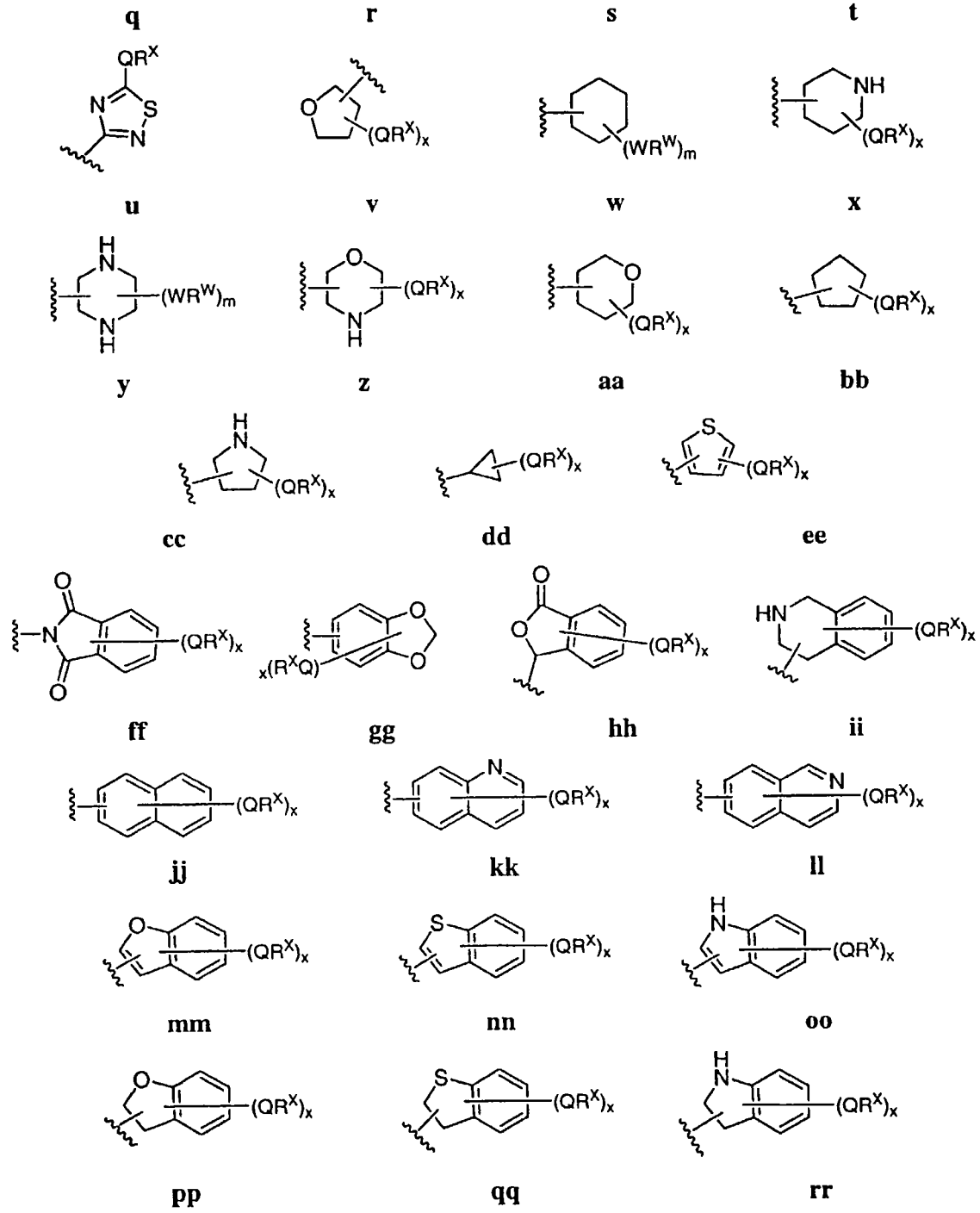
p











。

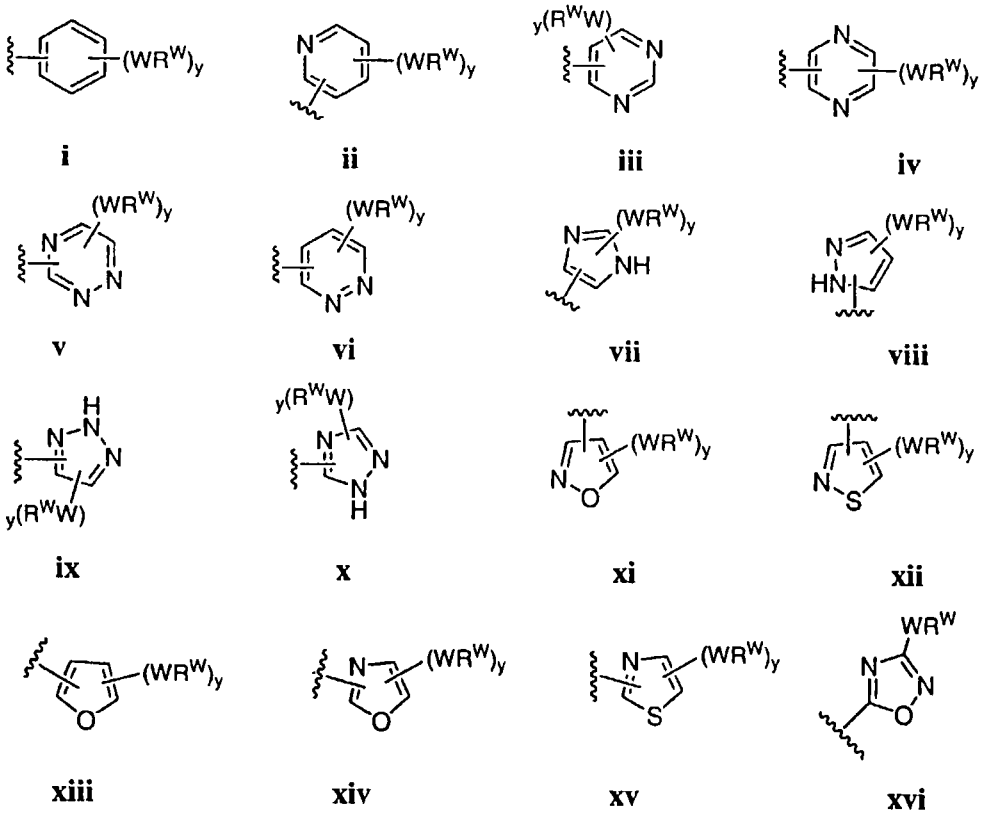
41、根据权利要求 40 的方法，其中 R^1 是环 a、b、c、d、m、n、o、ee 或 pp 之一。

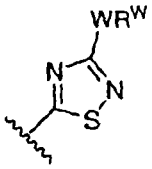
42、根据权利要求 41 的方法，其中 R^1 是环 a 或环 gg。

43、根据权利要求 36 的方法，其中 x 是 0、1、2 或 3，且 Q 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^x 是 R'或卤素。

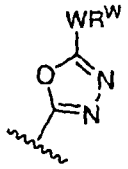
44、根据权利要求 36 的方法，其中 x 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 QR^x、当存在时独立地是-C_1-C_3 烷基、-O(C_1-C_3 烷基)、-OPh、-CF_3、-OCF_3、-SCF_3、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、-O$(CH_2)_2$N(R)(R')、-O(CH_2)N(R)(R')、-CON(R)(R')、-$(CH_2)_2$OR'、-(CH_2)OR'、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、-N(R)(R')、-$(CH_2)_2$N(R)(R')、-(CH_2)N(R)(R')或-SO_2NRR'。

45、根据权利要求 36 的方法，其中 Cy^1 选自下列环之一：

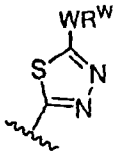




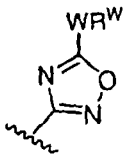
xvii



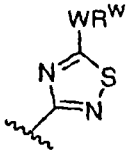
xviii



xix



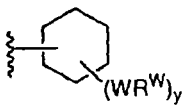
xx



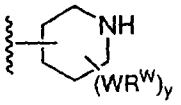
xxi



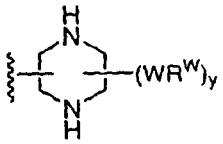
xxii



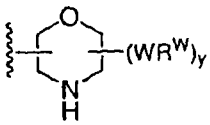
xxiii



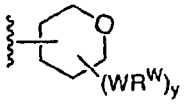
xxiv



xxv



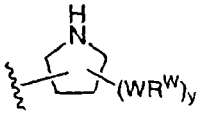
xxvi



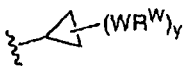
xxvii



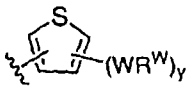
xxviii



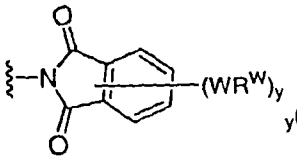
xxix



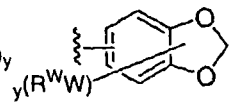
xxx



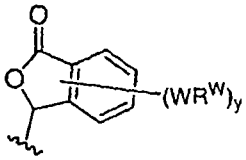
xxxi



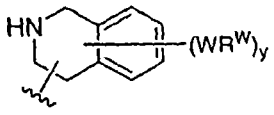
xxxii



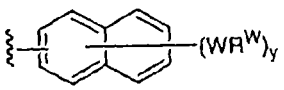
xxxiii



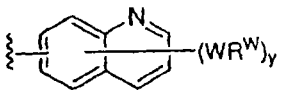
xxxiv



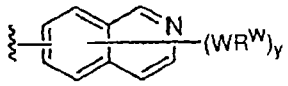
xxxv



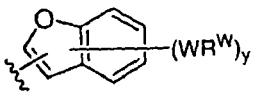
xxxvi



xxxvii



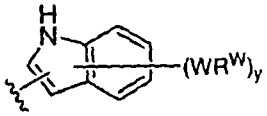
xxxviii



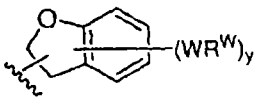
xxxix



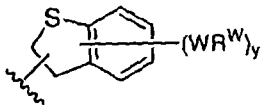
xL



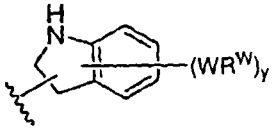
xLi



xLii



xLiii



xLiv

。

46、根据权利要求 45 的方法，其中 Cy^1 是环 i 或环 xxxiii。

47、根据权利要求 36 的方法，其中 y 是 0－5，且 W 是一条键或者是 C_1-C_6 亚烷基链，其中 W 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 -CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的 R^W 独立地是 R'、卤素、NO_2 或 CN，或者 $-WR^W$ 是=O、=S 或=NR'。

48、根据权利要求 47 的方法，其中 y 是 0、1、2 或 3，且 W 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^W 是 R'或卤素。

49、根据权利要求 47 的方法，其中 y 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 WR^W、当存在时独立地是-C_1-C_3 烷基、-O(C_1-C_3 烷基)、-OPh、$-CF_3$、$-OCF_3$、

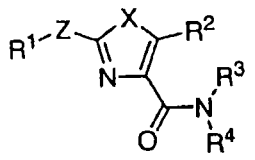
$-SCF_3$、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、$-O(CH_2)_2N(R)(R')$、$-O(CH_2)N(R)(R')$、$-CON(R)(R')$、$-(CH_2)_2OR'$、$-(CH_2)OR'$、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、$-N(R)(R')$、$-(CH_2)_2N(R)(R')$、$-(CH_2)N(R)(R')$或$-SO_2NRR'$。

50、根据权利要求 1、5、7 或 36 的方法，其中 Z 是$-CH_2-$或一条键。

51、根据权利要求 50 的方法，其中 Z 是$-CH_2-$。

52、根据权利要求 36 的方法，其中 R^1是可选被至多三个取代基取代的苯基，所述取代基选自$-C_1-C_3$烷基、$-O(C_1-C_3$烷基)、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、$-O(CH_2)_2N(R)(R')$、$-O(CH_2)N(R)(R')$、$-CON(R)(R')$、$-(CH_2)_2OR'$、$-(CH_2)OR'$、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、$-N(R)(R')$、$-(CH_2)_2N(R)(R')$、$-(CH_2)N(R)(R')$或$-SO_2NRR'$。

53、式 I 化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐，其中：

X 是 O 或 S；

R^1是氢，或者是 3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中 R^1可选地在一个或多个碳或氮原子上被 x 次独立出现的$-QR^x$取代，其中 x 是 0－5，Q 是一条键或者是C_1-C_6亚烷基链，其中 Q 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的 R^x

独立地是R'、卤素、NO_2或CN，或者-QR^x是=O、=S或=NR'；

Z是一条键或者是-CH_2-，其条件是当Z是一条键时，R^1不是氢；

每次出现的R独立地是氢或者可选被取代的C_1-C_6脂族基团；且每次出现的R'独立地是氢或者可选被取代的C_1-C_6脂族基团、3－8元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有0－3个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者8－12元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有0－5个独立选自氮、氧或硫的杂原子；或者R和R'、两次出现的R或两次出现的R'与它们所键合的原子一起构成可选被取代的3－12元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环，具有0－4个独立选自氮、氧或硫的杂原子；

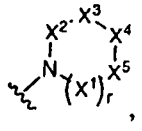
R^2是卤素、-CN、-CF_3、-NO_2或-T_qR；

R^3是U_mR'；且R^4是V_pCy^1；

其中m、p和q各自独立地是0或1；且U、V和T各自独立地是可选被取代的C_1-C_4亚烷基链，其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、-CO_2-、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、-$NRCO_2$-、-NRCONR-、-SO-、-SO_2-、-$NRSO_2$-、-SO_2NR-、-$NRSO_2$NR-、-O-、-S-或-NR-代替；

Cy^1是3－8元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有0－3个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者8－12元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有0－5个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中Cy^1可选地在一个或多个碳或氮原子上被y次独立出现的-WR^w取代，其中y是0－5，W是一条键或者是C_1-C_6亚烷基链，其中W的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、-CO_2-、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、-$NRCO_2$-、-NRCONR-、-SO-、-SO_2-、-$NRSO_2$-、-SO_2NR-、-$NRSO_2$NR-、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的R^w独立地是R'、卤素、NO_2或CN，或者-WR^w是=O、=S或=NR'；或者

R^3和R^4与它们所键合的氮原子一起构成可选被取代的5-、6-或7-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有下列结构：

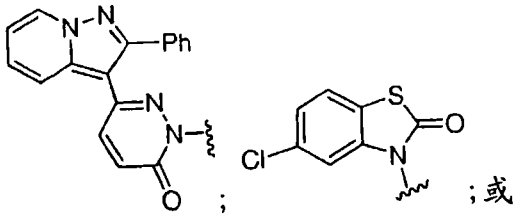


，

其中 r 是 0、1 或 2，X^3、X^4或 X^5之一是 $CH-V_p-Cy^1$或 $N-V_p-Cy^1$，而其他 X^3、X^4或 X^5是 CHR'或 NR'，且每次出现的 X^1、当存在时和 X^2各自独立地是 $C(R')_2$、-CO-或-CS-，

其条件是：

a)若 X 是 S，Z 是 CH_2，且 R^2是氢，则 R^1不是：

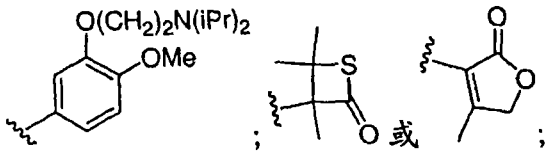


b)若 X 是 S 或 O，且 R^2是甲酰基、4,5-二氢-2-噁唑基、-COOR'或-COSR'，则：

i)若 Z 是-CH_2-，则 R^1不是可选被下列基团取代的苯基：C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷氧基、C_1-C_4烷硫基、C_1-C_4卤代烷硫基、卤素、氰基或硝基；或者

ii)若 Z 是 C_1-C_6烷基，则 R^1不是可选被下列基团取代的 C_3-C_6环烷基：C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷氧基、C_1-C_4烷硫基、C_1-C_4卤代烷硫基、卤素、氰基或硝基；

c)若 X 是 S，R^2是 H，Z 是-CH_2-，且 R^1是未取代的苯基，则若 R^3是氢，则 R^4不是：

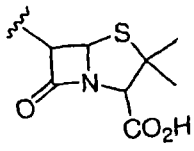


d)若 X 是 S，R^2是 SMe 或 Me，Z 是 CH_2，且 R^1是未取代的苯基，则：

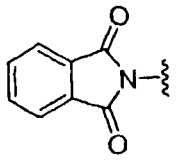
i)若 R^3是氢，则 R^4不是未取代的苄基；而

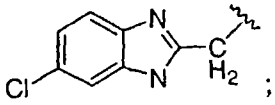
ii)若 R^3是乙基，则 R^4不是未取代的苯基；

e)若 X 是 O，Z 是 CH_2，R^1是未取代的苯基，R^2是 Me，且 R^3是氢，则 R^4不是：

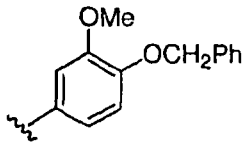


f)若 X 是 O，Z 是 CH_2，R^1 是未取代的苯基，R^2 是氢，且 R^3 是氢，则 R^4 不是未取代的苯基、4-Me-苯基或未取代的苄基；而

g)若 X 是 O，Z 是-CH($_i$Pr)-，R^1 是  ，且 R^3 是氢，则 R^4 不是-$(CH_2)_2$-S-苯基；

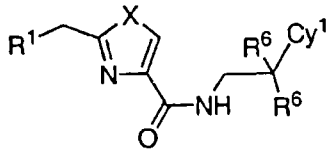
h)若 Z-R^1 是甲基，X 是 S，R^3 是 iBu，则 R^4 不是:  ；而

i)若 Z-R^1 是苯基，X 是 S，且 R^3 是-$(CH_2)_2$-吡啶-2-基，则 R^4 不是:



。

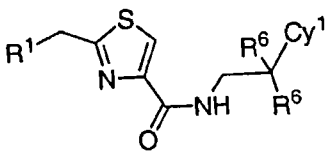
54、权利要求 53 的化合物，其中 R^2 和 R^3 各自是氢，且 R^4 是 V_pCy^1，其中 p 是 1，且 V 是-$CH_2C(R^6)_2$，该化合物具有通式 II:



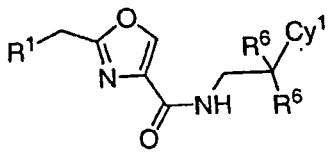
II

。

55、权利要求 54 的化合物，其中 X 是 S 或 O，提供式 II-A 或 II-B 化合物:



II-A

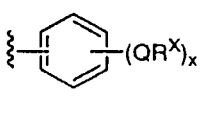


II-B

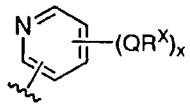
。

56、权利要求 55 的化合物，其中一个或多个化合物变量选自下列一个或多个:

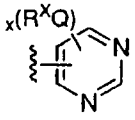
a) R^1是:



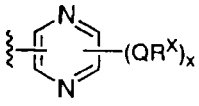
a



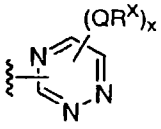
b



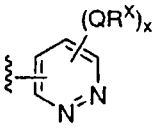
c



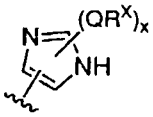
d



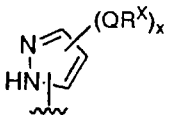
e



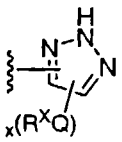
f



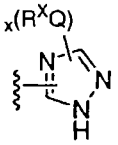
g



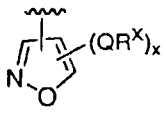
h



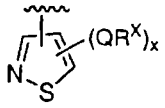
i



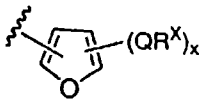
j



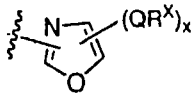
k



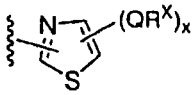
l



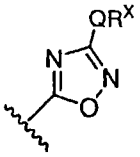
m



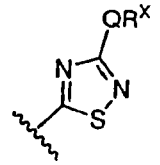
n

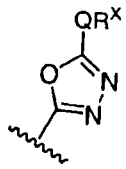


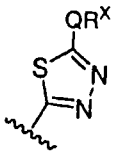
o

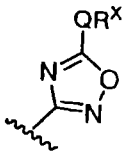


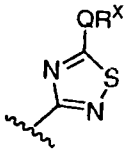
p

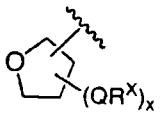

q

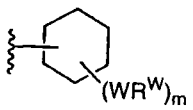

r

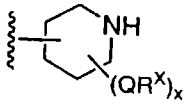

s

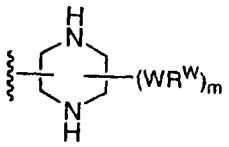

t

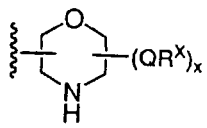

u

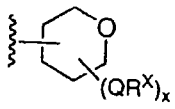

v

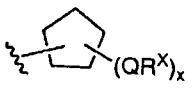

w

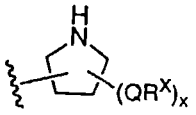

x

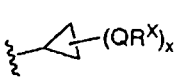

y

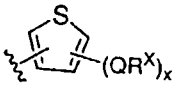

z

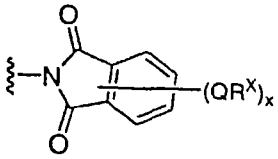

aa

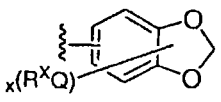

bb

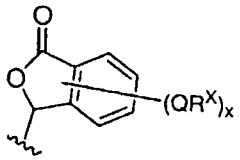

cc

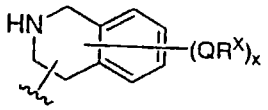

dd

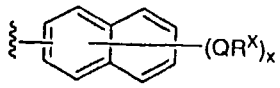

ee

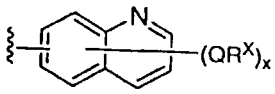

ff

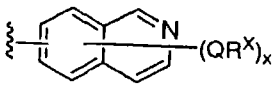

gg

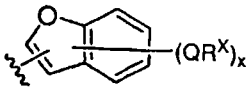

hh

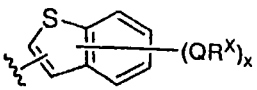

ii

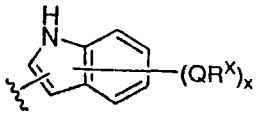

jj

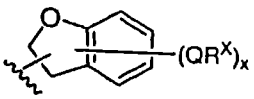

kk

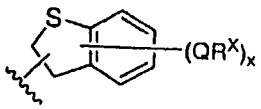

ll

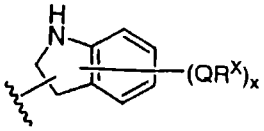

mm


nn


oo


pp


qq


rr;

b) R^1是环 a、b、c、d、m、n、o、ee 或 pp 之一;

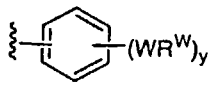
c) R^1是苯基（环 a）;

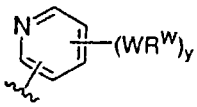
d) x 是 0、1、2 或 3，且 Q 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2、或 CO_2、CO 代替，且 R^x是 R'或卤素;

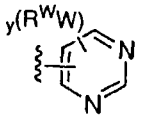
e) x 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 QR^x、当存在时独立地是-C_1-C_3 烷基、-O(C_1-C_3 烷基)、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、$-O(CH_2)_2N(R)(R')$、$-O(CH_2)N(R)(R')$、$-CON(R)(R')$、$-(CH_2)_2OR'$、$-(CH_2)OR'$、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、$-N(R)(R')$、$-(CH_2)_2N(R)(R')$、$-(CH_2)N(R)(R')$或$-SO_2NRR'$;

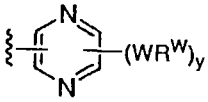
f) R^6是氢、甲基，或者在同一碳原子上两次出现的 R^6一起构成可选被取代的 3－6 元螺环，具有 0、1 或 2 个选自氮、氧或硫的杂原子;

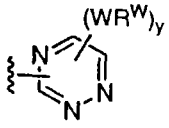
g) Cy^1是:

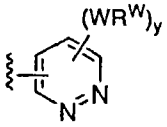

i

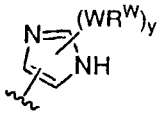

ii

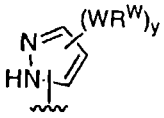

iii

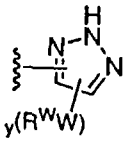

iv

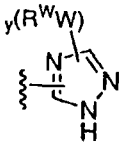

v

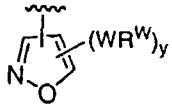

vi

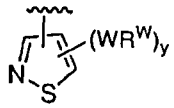

vii

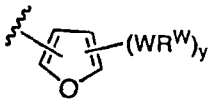

viii

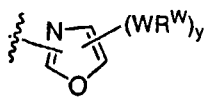

ix

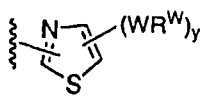

x

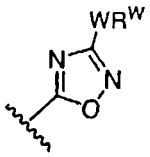

xi

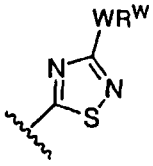

xii

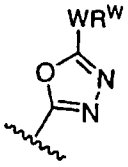

xiii

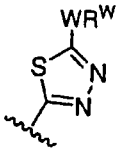

xiv

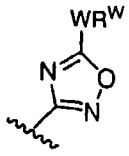

xv

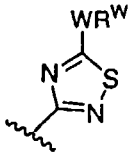

xvi



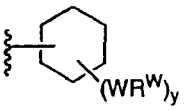


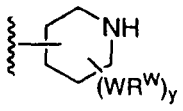


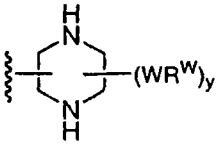


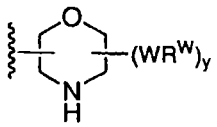
xvii 

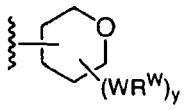
xviii 

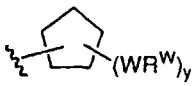
xix 

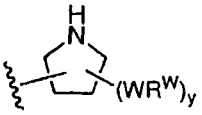
xx 

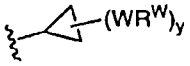
xxi 

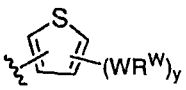
xxii 

xxiii 

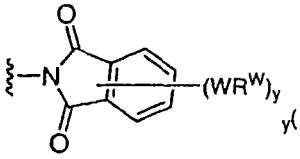
xxiv 

xxv 

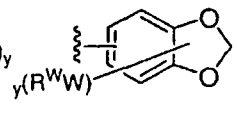
xxvi 

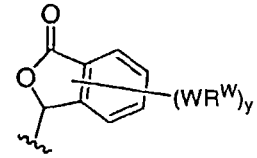
xxvii 

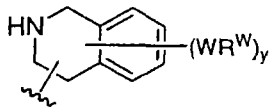
xxviii

xxix 

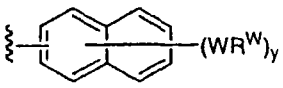
xxx

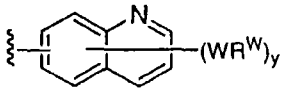
xxxi 

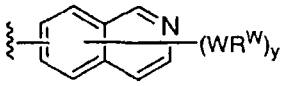
xxxii 

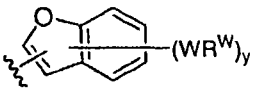
xxxiii 

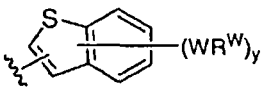
xxxiv

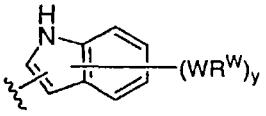
xxxv 

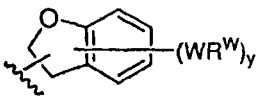
xxxvi 

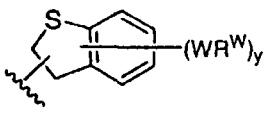
xxxvii 

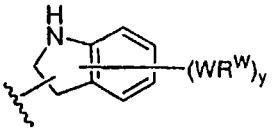
xxxviii 

xxxix 

xL 

xLi 

xLii 

xLiii 

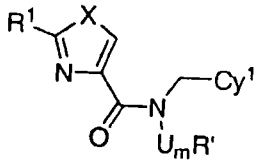
xLiv;

h) y 是 0、1、2 或 3，且 W 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^W 是 R'或卤素；或者

i) y 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 WR^W、当存在时独立地是-C_1-C_3 烷基、-O(C_1-C_3 烷基)、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、$-O(CH_2)_2N(R)(R')$、$-O(CH_2)N(R)(R')$、-CON(R)(R')、$-(CH_2)_2OR'$、$-(CH_2)OR'$、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、-N(R)(R')、

$-(CH_2)_2N(R)(R')$、$-(CH_2)N(R)(R')$或$-SO_2NRR'$。

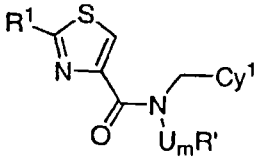
57、权利要求 53 的化合物，其中 R^2是氢；R^3是 U_mR'，其中 m 是 0 或 1，且 U、当存在时是$-CH_2-$，R'是 5-或 6-元可选被取代的饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子；且 R^4是$-CH_2Cy^1$，提供式 III 化合物：



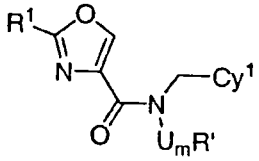
III.

。

58、权利要求 57 的化合物，其中 X 是 S 或 O，提供式 III-A 或 III-B 化合物：



III-A

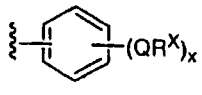


III-B.

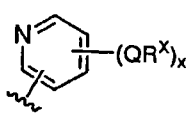
。

59、权利要求 57 的化合物，其中一个或多个化合物变量选自下列一个或多个：

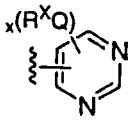
a) R^1是：



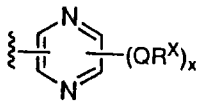
a



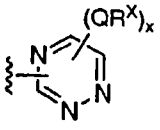
b

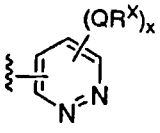


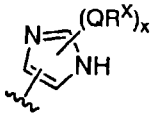
c

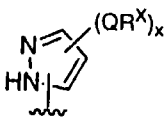


d

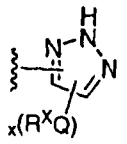




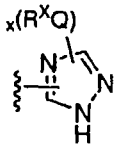




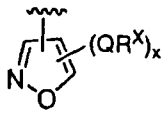
e



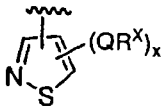
f



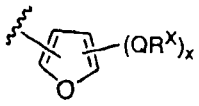
g



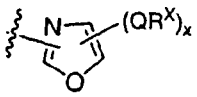
h



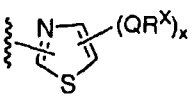
i



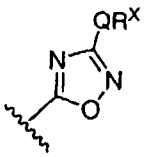
j



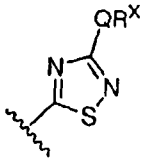
k



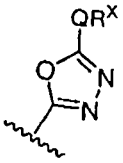
l



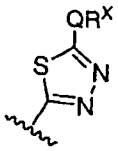
m



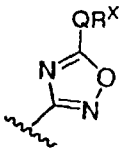
n



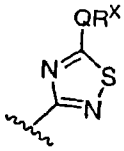
o



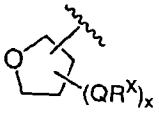
p



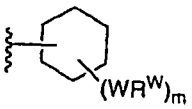
q



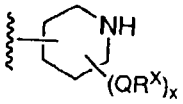
r



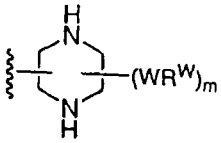
s



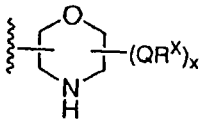
t



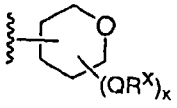
u



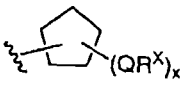
v



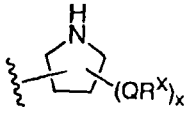
w



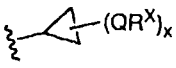
x



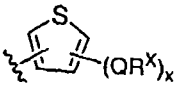
y



z

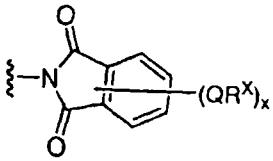


aa

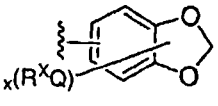


bb

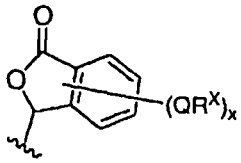
cc

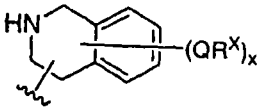


dd

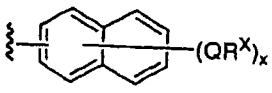


ee

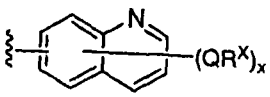




ff

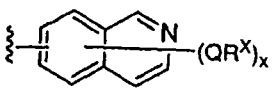


gg

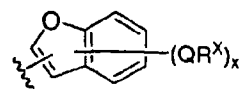


hh

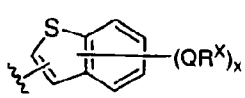
ii



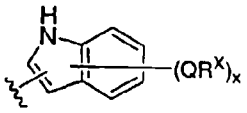
jj



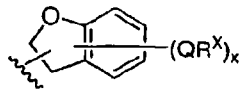
kk



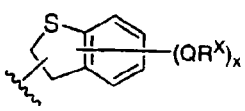
ll



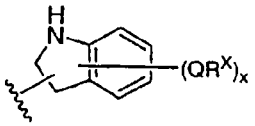
mm



nn



oo



pp

qq

rr;

b) R^1是环 a、b、c、d、m、n、o、ee 或 pp 之一；

c) R^1是苯基（环 a）；

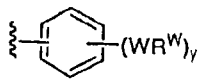
d) x 是 0、1、2 或 3，且 Q 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2或 CO_2、CO 代替，且 R^x是 R'或卤素；

e) m 是 0 或 1，且 U、当存在时是-CH_2-，且 R'是 5-或 6-元可选被取代的饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子；

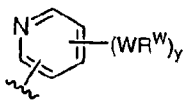
f) R'是可选被取代的苯基或吡啶基；

g) Cy^1是：

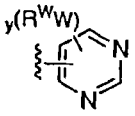
i



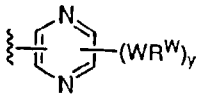
ii



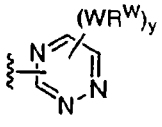
iii



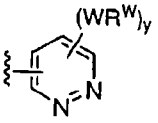
iv



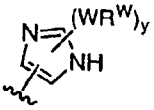
v



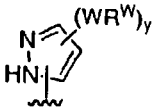
vi



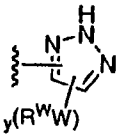
vii



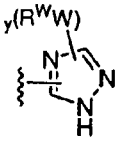
viii



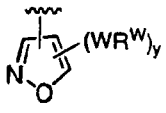
ix



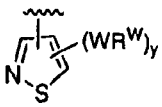
x



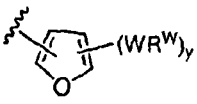
xi



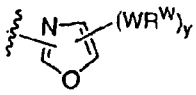
xii



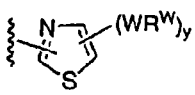
xiii



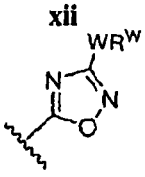
xiv

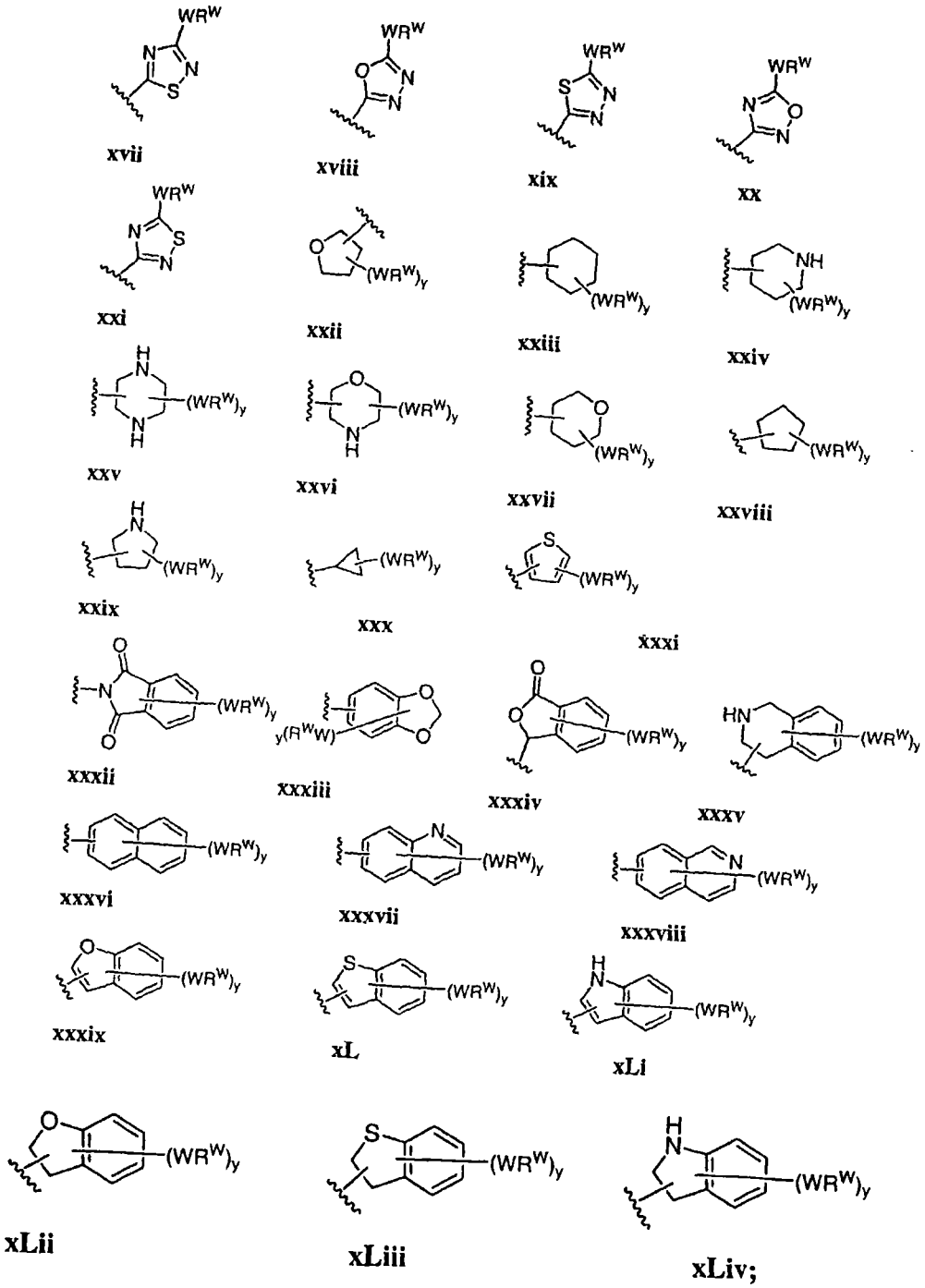


xv



xvi



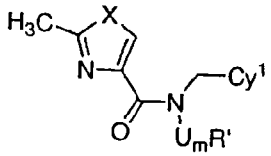


h) y 是 0、1、2 或 3，且 W 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^w 是 R'或卤素；或者

i) y 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 WR^w、当存在时独立地是-C_1-C_3 烷基、-O(C_1-C_3 烷基)、-CF_3、-OCF_3、-SCF_3、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、-O(CH_2)$_2$N(R)(R')、-O(CH_2)N(R)(R')、-CON(R)(R')、-(CH_2)$_2$OR'、-(CH_2)OR'、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、-N(R)(R')、

$-(CH_2)_2N(R)(R')$、$-(CH_2)N(R)(R')$或$-SO_2NRR'$。

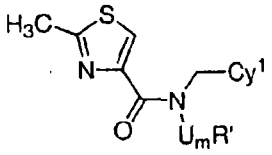
60、权利要求53的化合物，其中$Z-R^1$是$-CH_3$；R^2是氢；且R^4是$-CH_2Cy^1$，提供式IV化合物：



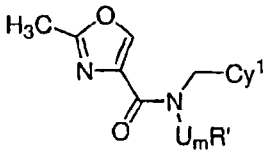
IV

其中m是0或1，且U、当存在时是$-CH_2-$，R'是5-或6-元可选被取代的饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有0－3个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

61、权利要求60的化合物，其中X是S或O，提供式IV-A或IV-B化合物：



IV-A



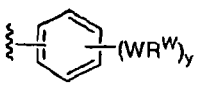
IV-B

62、权利要求60的化合物，其中一个或多个化合物变量选自下列一个或多个：

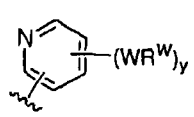
a) m是0或1，且U、当存在时是$-CH_2-$，R'是5-或6-元可选被取代的饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有0－3个独立选自氮、氧或硫的杂原子；

b) R'是可选被取代的苯基或吡啶基；

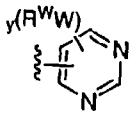
c) Cy^1是：



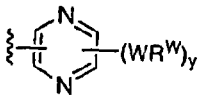
i



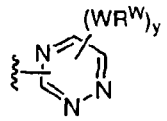
ii

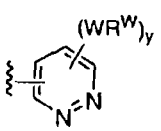


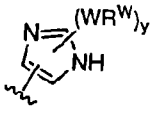
iii

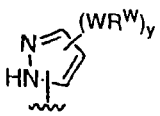


iv

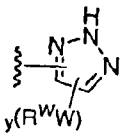




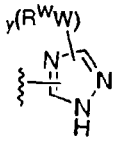




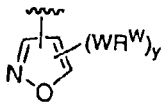
v



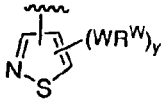
vi



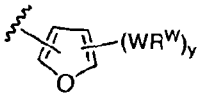
vii



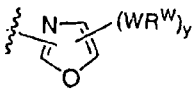
viii



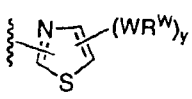
ix



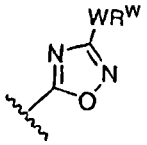
x



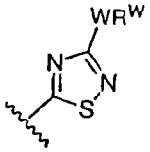
xi



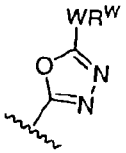
xii



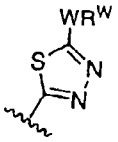
xiii



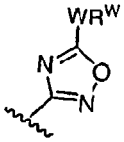
xiv



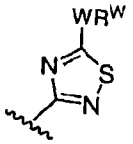
xv



xvi



xvii



xviii

xix

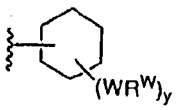
xx

xxi

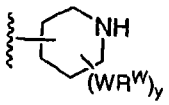
xxii



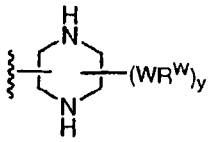
xxiii



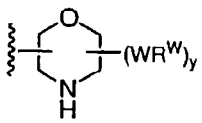
xxiv



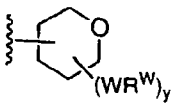
xxv



xxvi



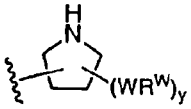
xxvii



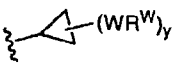
xxviii



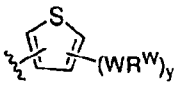
xxix



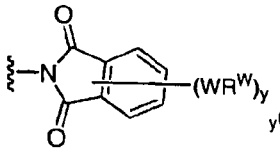
xxx



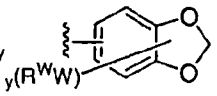
xxxi



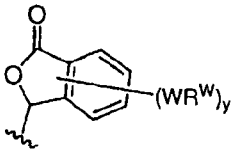
xxxii



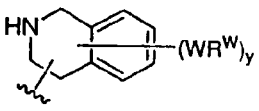
xxxiii



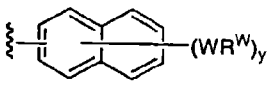
xxxiv



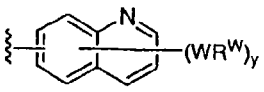
xxxv



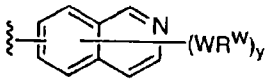
xxxvi



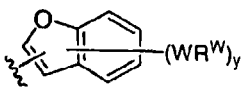
xxxvii



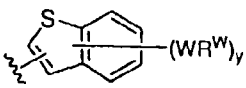
xxxviii



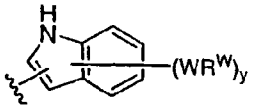
xxxix

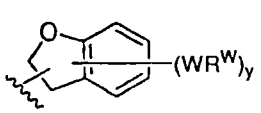
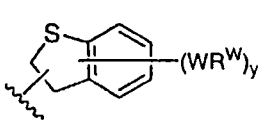
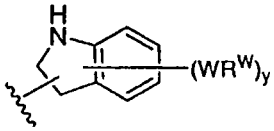


xL



xLi



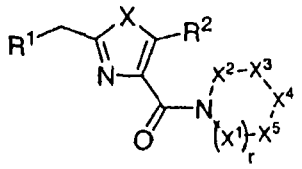




xLii **xLiii** **xLiv;**

d) y 是 0、1、2 或 3，且 W 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^W 是 R'或卤素；或者

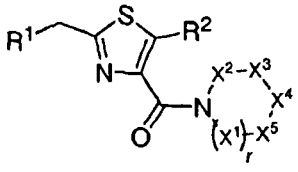
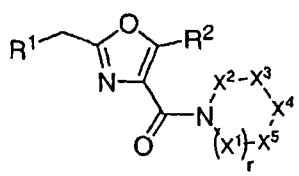
e) y 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 WR^W、当存在时独立地是-C_1-C_3 烷基、-O(C_1-C_3 烷基)、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、$-O(CH_2)_2N(R)(R')$、$-O(CH_2)N(R)(R')$、$-CON(R)(R')$、$-(CH_2)_2OR'$、$-(CH_2)OR'$、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、$-N(R)(R')$、$-(CH_2)_2N(R)(R')$、$-(CH_2)N(R)(R')$或$-SO_2NRR'$。

63、权利要求 53 的化合物，其中提供式 V 化合物：



V. 。

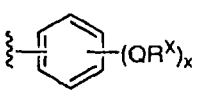
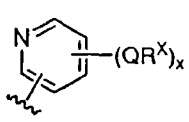
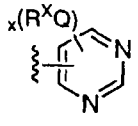
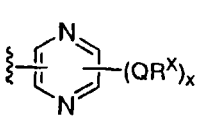
64、权利要求 63 的化合物，其中 X 是 S 或 O，提供式 V-A 或 V-B 化合物：

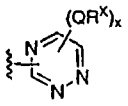
V-A **V-B**

。

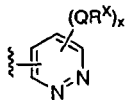
65、权利要求 63 的化合物，其中一个或多个化合物变量选自下列一个或多个：

a) R^1 是：




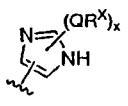
a **b** **c** **d**



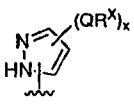
e



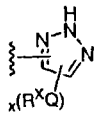
f



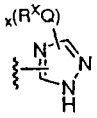
g



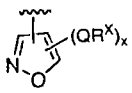
h



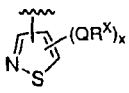
i



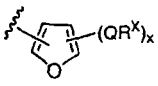
j



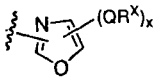
k



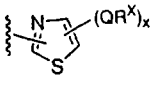
l



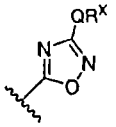
m



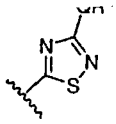
n



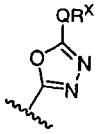
o



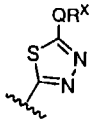
p



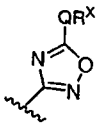
q



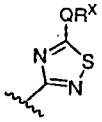
r



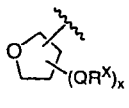
s



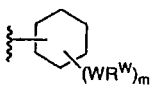
t



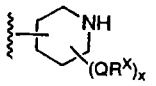
u



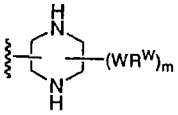
v



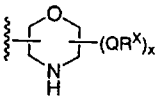
w



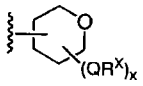
x



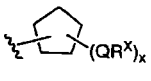
y



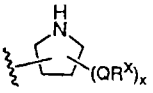
z



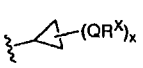
aa



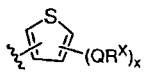
bb



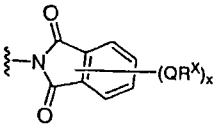
cc



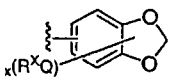
dd



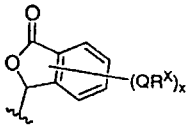
ee



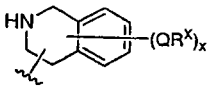
ff



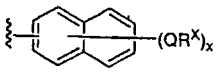
gg



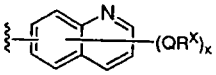
hh



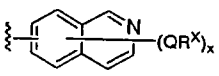
ii



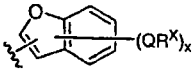
jj



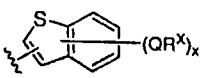
kk



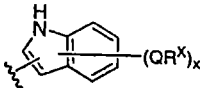
ll



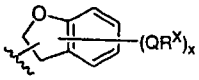
mm



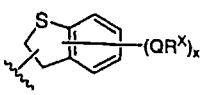
nn



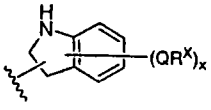
oo



pp



qq



rr;

b) R^1是环 a、b、c、d、m、n、o、ee 或 pp 之一；

c) R^1是苯基（环 a）；

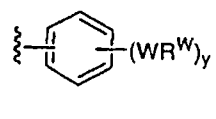
d) x 是 0、1、2 或 3，且 Q 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2或 CO_2、CO 代替，且 R^x是 R'或卤素；

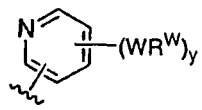
e) r 是 1，X^1、X^2、X^3和 X^5各自是 CH_2，且 X^4是 $CH-V_p-Cy^1$或 $N-V_p-Cy^1$，p 是 1，且 V 是 SO_2、$-NRSO_2$、CO 或 NRCO；

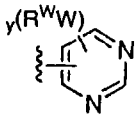
f) X^4是 $N-V_p-Cy^1$，p 是 1，且 V 是 SO_2或 CO；

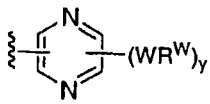
g) X^4是 $N-V_p-Cy^1$，p 是 1，且 V 是 SO_2；

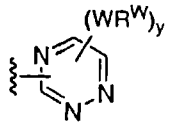
h) Cy^1是：

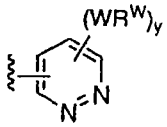

i

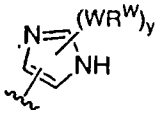

ii

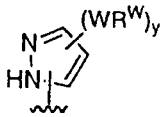

iii

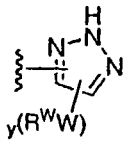

iv

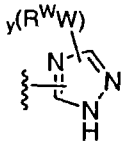

v

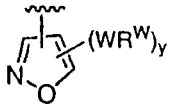

vi

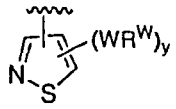

vii

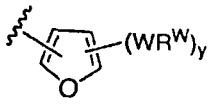

viii

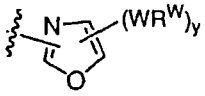

ix

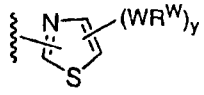

x

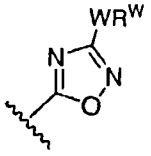

xi

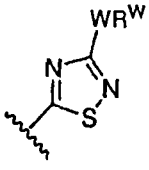

xii

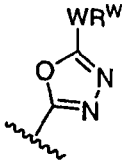

xiii

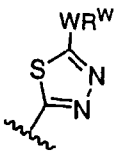

xiv

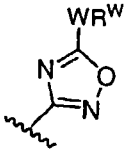

xv

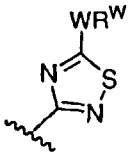

xvi


xvii

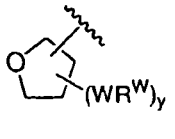

xviii


xix

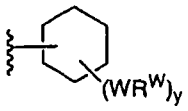

xx



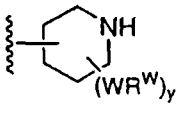
xxi



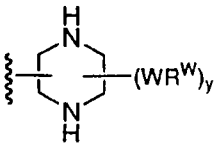
xxii



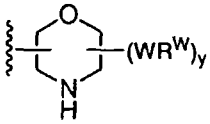
xxiii



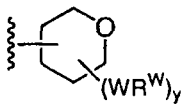
xxiv



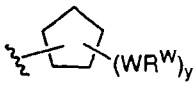
xxv



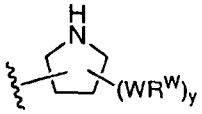
xxvi



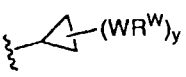
xxvii



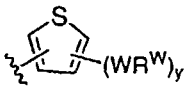
xxviii



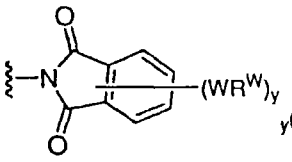
xxix



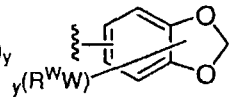
xxx



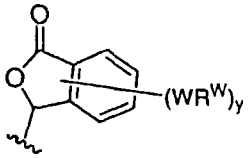
xxxi



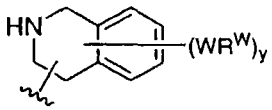
xxxii



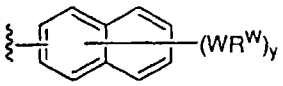
xxxiii



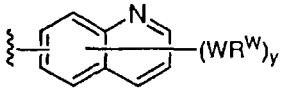
xxxiv



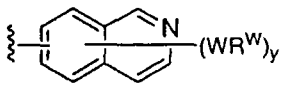
xxxv



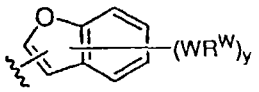
xxxvi



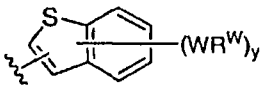
xxxvii



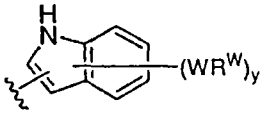
xxxviii



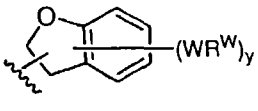
xxxix



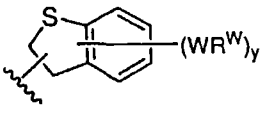
xL



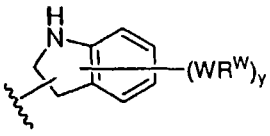
xLi



xLii



xLiii



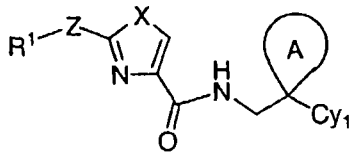
xLiv;

i) y 是 0、1、2 或 3，且 W 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^W 是 R'或卤素；或者

j) y 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 WR^W、当存在时独立地是-C_1-C_3 烷基、-O(C_1-C_3 烷基)、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、$-O(CH_2)_2N(R)(R')$、$-O(CH_2)N(R)(R')$、$-CON(R)(R')$、$-(CH_2)_2OR'$、

$-(CH_2)OR'$、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、$-N(R)(R')$、$-(CH_2)_2N(R)(R')$、$-(CH_2)N(R)(R')$或$-SO_2NRR'$。

66、根据权利要求 53 的化合物，具有式 VI:

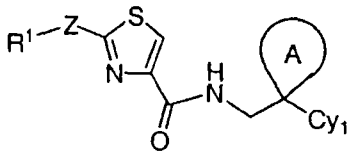


VI;

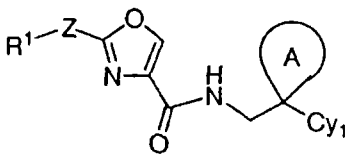
其中:

环 A 是具有 0－3 个独立选自 O、S 或 NR 的杂原子的 3－7 元环。

67、根据权利要求 66 的化合物，其中所述化合物具有式 VI-A 或 VI-B:



VI-A



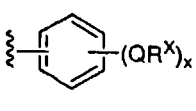
VI-B.

。

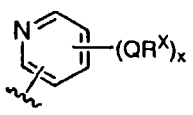
68、根据权利要求 67 的化合物，其中环 A 是 3－7 元环烷基环。

69、根据权利要求 68 的化合物，其中环 A 是环戊基或环己基。

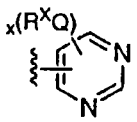
70、根据权利要求 66 的化合物，其中 R^1 选自下列基团之一:



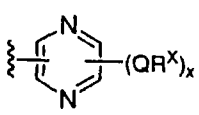
a



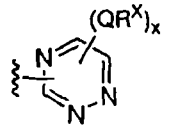
b

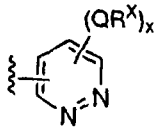


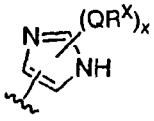
c

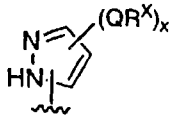


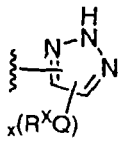
d

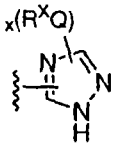

e

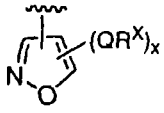

f

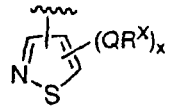

g

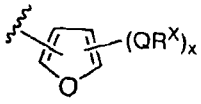

h

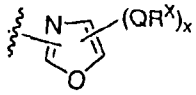

i

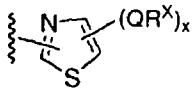

j

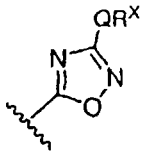

k

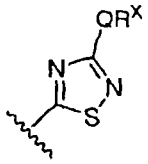

l

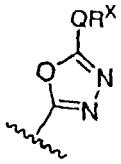

m

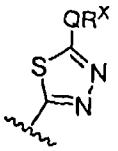

n

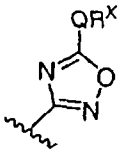

o

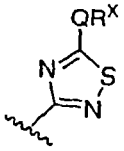

p

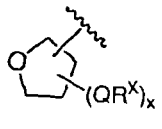

q

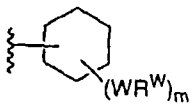

r

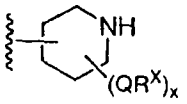

s

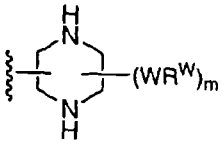

t

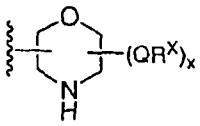

u

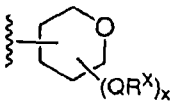

v

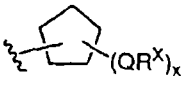

w

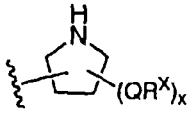

x

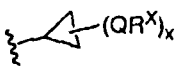

y

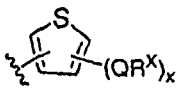

z

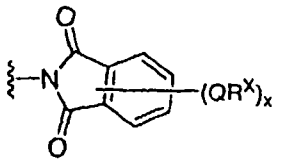

aa

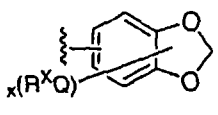

bb

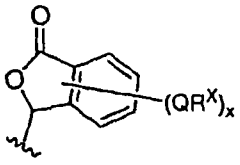

cc

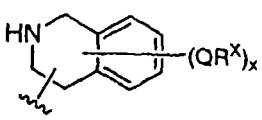

dd


ee

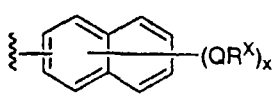
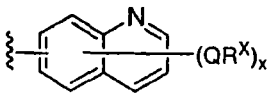
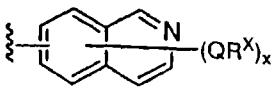




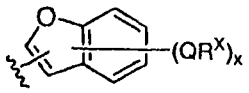
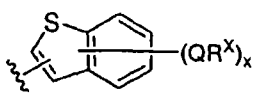
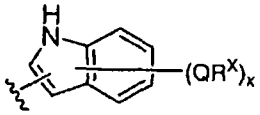




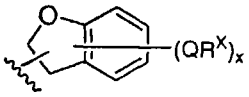
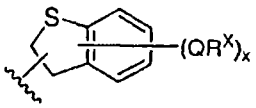
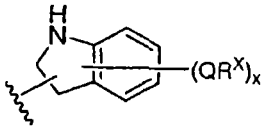
ff gg hh ii

jj kk ll

mm nn oo

pp qq rr

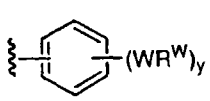
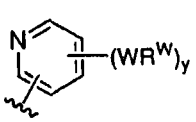
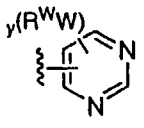
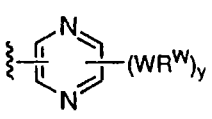
。

71、根据权利要求 70 的化合物，其中 R^1 是环 a、b、c、d、m、n、o、ee、gg 或 pp 之一。在其他实施方式中，R^1 是苯基（环 a）。

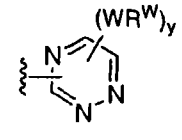
72、根据权利要求 66 的化合物，其中 x 是 0、1、2 或 3，且 Q 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^x 是 R'或卤素。

73、根据权利要求 72 的化合物，其中 x 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 QR^x、当存在时独立地是-C_1-C_3 烷基、-O(C_1-C_3 烷基)、-OPh、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、$-O(CH_2)_2N(R)(R')$、$-O(CH_2)N(R)(R')$、$-CON(R)(R')$、$-(CH_2)_2OR'$、$-(CH_2)OR'$、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、$-N(R)(R')$、$-(CH_2)_2N(R)(R')$、$-(CH_2)N(R)(R')$ 或 $-SO_2NRR'$。

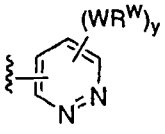
73、根据权利要求 66 的化合物，其中 Cy^1 选自下列环之一：

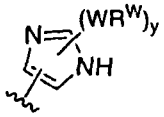
i ii iii iv



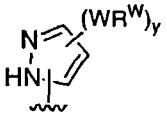
v



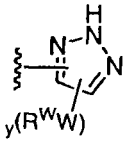
vi



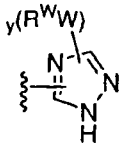
vii



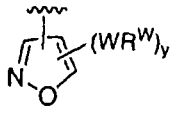
viii



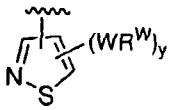
ix



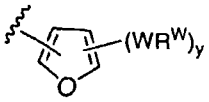
x



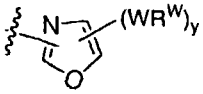
xi



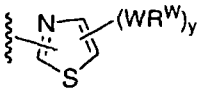
xii



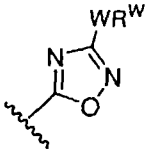
xiii



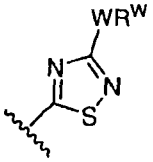
xiv



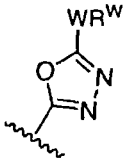
xv



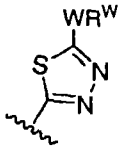
xvi



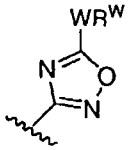
xvii



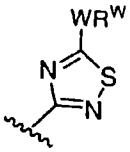
xviii



xix



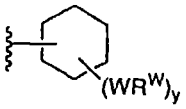
xx



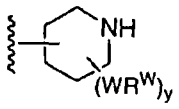
xxi



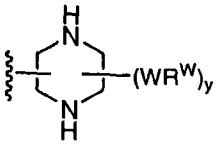
xxii



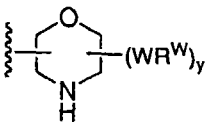
xxiii



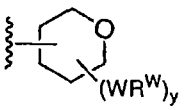
xxiv



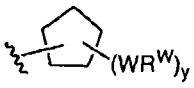
xxv



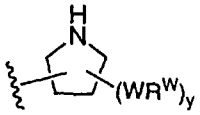
xxvi



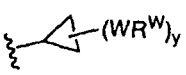
xxvii



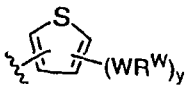
xxviii



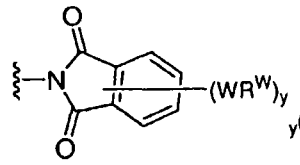
xxix

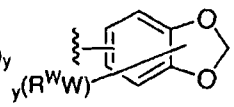


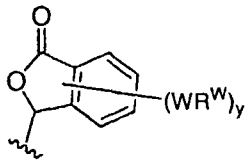
xxx

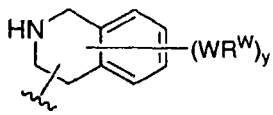


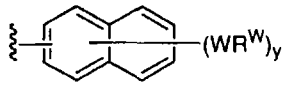
xxxi

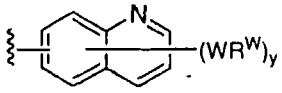

xxxii

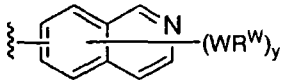

xxxiii

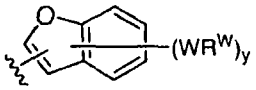

xxxiv

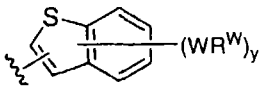

xxxv

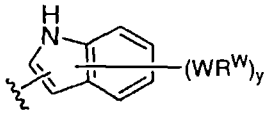

xxxvi

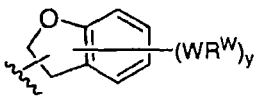

xxxvii

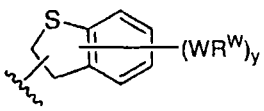

xxxviii

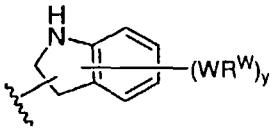

xxxix


xL


xLi


xLii


xLiii


xLiv.

74、根据权利要求 73 的化合物，其中 Cy^1 是环 i 或环 xxxiii。

75、根据权利要求 66 的化合物，其中 y 是 0－5，且 W 是一条键或者是 C_1-C_6 亚烷基链，其中 W 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 -CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的 R^W 独立地是 R'、卤素、NO_2 或 CN，或者 $-WR^W$ 是=O、=S 或=NR'。

76、根据权利要求 75 的化合物，其中 y 是 0、1、2 或 3，且 W 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^W 是 R'或卤素。

77、根据权利要求 76 的化合物，其中 y 是 0、1、2 或 3，且每次出

现的 WR^w、当存在时独立地是-C_1-C_3烷基、-O(C_1-C_3烷基)、-OPh、-CF_3、-OCF_3、-SCF_3、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、-O$(CH_2)_2$N(R)(R')、-O(CH_2)N(R)(R')、-CON(R)(R')、-$(CH_2)_2$OR'、-(CH_2)OR'、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、-N(R)(R')、-$(CH_2)_2$N(R)(R')、-(CH_2)N(R)(R')或-SO_2NRR'。

78、根据权利要求 66 的化合物，其中 Z 是-CH_2-或一条键。

79、根据权利要求 78 的化合物，其中 Z 是-CH_2-。

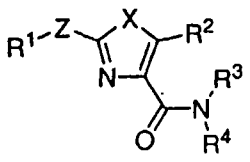
80、根据权利要求 66 的化合物，其中 R^1是可选被至多三个取代基取代的苯基，所述取代基选自-C_1-C_3烷基、-O(C_1-C_3烷基)、-CF_3、-OCF_3、-SCF_3、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、-O$(CH_2)_2$N(R)(R')、-O(CH_2)N(R)(R')、-CON(R)(R')、-$(CH_2)_2$OR'、-(CH_2)OR'、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、-N(R)(R')、-$(CH_2)_2$N(R)(R')、-(CH_2)N(R)(R')或-SO_2NRR'。

81、根据权利要求 53 的化合物，其中所述化合物选自表 1。

82、药物组合物，包含:
(i)根据权利要求 53 的化合物；和
(ii)药学上可接受的载体。

83、权利要求 82 的组合物，可选地进一步包含其他药物，选自粘液溶解剂、支气管扩张剂、抗生素、抗感染剂、抗炎剂、除根据权利要求 53 的化合物以外的 CFTR 调控剂或营养剂。

84、增加细胞膜中功能性 ABC 转运蛋白数量的方法，包括使所述细胞与式(I)化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐接触的步骤，其中：

X 是 O 或 S；

R^1 是氢，或者是 3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中 R^1 可选地在一个或多个碳或氮原子上被 x 次独立出现的 $-QR^x$ 取代，其中 x 是 0－5，Q 是一条键或者是 C_1-C_6 亚烷基链，其中 Q 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的 R^x 独立地是 R’、卤素、NO_2 或 CN，或者 $-QR^x$ 是=O、=S 或=NR’；

Z 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_4 亚烷基链，其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-NR-、-S-、-O-、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2-$或-CO-代替；

每次出现的 R 独立地是氢或者可选被取代的 C_1-C_6 脂族基团；且每次出现的 R’独立地是氢或者可选被取代的 C_1-C_6 脂族基团、3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子；或者 R 和 R’、两次出现的 R 或两次出现的 R’与它们所键合的原子一起构成可选被取代的 3－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环，具有 0－4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子；

R^2 是卤素、-CN、$-CF_3$、$-NO_2$ 或 $-T_qR$；

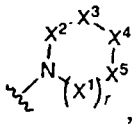
R^3 是 U_mR'；且 R^4 是 V_pCy^1；

其中 m、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；且 U、V 和 T 各自独立地是可选被取代的 C_1-C_4 亚烷基链，其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和

独立地被-CO-、-CO_2-、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、-$NRCO_2$-、-NRCONR-、-SO-、-SO_2-、-$NRSO_2$-、-SO_2NR-、-$NRSO_2NR$-、-O-、-S-或-NR-代替；

Cy^1是 3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中 Cy^1可选地在一个或多个碳或氮原子上被 y 次独立出现的-WR^W取代，其中 y 是 0－5，W 是一条键或者是 C_1-C_6亚烷基链，其中 W 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、-CO_2-、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、-$NRCO_2$-、-NRCONR-、-SO-、-SO_2-、-$NRSO_2$-、-SO_2NR-、-$NRSO_2NR$-、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的 R^W独立地是 R'、卤素、NO_2或 CN，或者-WR^W是=O、=S 或=NR'；或者

R^3和 R^4与它们所键合的氮原子一起构成可选被取代的 5-、6-或 7-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有下列结构：

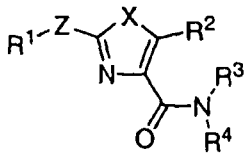


其中 r 是 0、1 或 2，X^3、X^4或 X^5之一是 CH-V_p-Cy^1或 N-V_p-Cy^1，而其他 X^3、X^4或 X^5是 CHR'或 NR'，且每次出现的 X^1、当存在时和 X^2各自独立地是 C(R')$_2$、-CO-或-CS-。

85、权利要求 84 的方法，其中该 ABC 转运蛋白是 CFTR。

86、用于体外或体内测定生物样品中 ABC 转运蛋白或其片段活性的试剂盒，包含：

(i)包含式(I)化合物：



(I)/

或其药学上可接受的盐的组合物，其中：

X 是 O 或 S；

R^1 是氢，或者是 3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中 R^1 可选地在一个或多个碳或氮原子上被 x 次独立出现的 $-QR^x$ 取代，其中 x 是 0－5，Q 是一条键或者是 C_1-C_6 亚烷基链，其中 Q 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的 R^x 独立地是 R’、卤素、NO_2 或 CN，或者 $-QR^x$ 是=O、=S 或=NR’；

Z 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_4 亚烷基链，其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-NR-、-S-、-O-、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2-$或-CO-代替；

每次出现的 R 独立地是氢或者可选被取代的 C_1-C_6 脂族基团；且每次出现的 R’独立地是氢或者可选被取代的 C_1-C_6 脂族基团、3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子；或者 R 和 R’、两次出现的 R 或两次出现的 R’与它们所键合的原子一起构成可选被取代的 3－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环，具有 0－4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子；

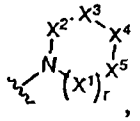
R^2 是卤素、-CN、$-CF_3$、$-NO_2$ 或 $-T_qR$；

R^3 是 U_mR’；且 R^4 是 V_pCy^1；

其中 m、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；且 U、V 和 T 各自独立地是可选被取代的 C_1-C_4 亚烷基链，其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替；

Cy^1是 3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中 Cy^1可选地在一个或多个碳或氮原子上被 y 次独立出现的$-WR^w$取代，其中 y 是 0－5，W 是一条键或者是 C_1-C_6亚烷基链，其中 W 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的R^w独立地是 R'、卤素、NO_2或 CN，或者$-WR^w$是=O、=S 或=NR'；或者

R^3和R^4与它们所键合的氮原子一起构成可选被取代的 5-、6-或 7-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有下列结构：



其中 r 是 0、1 或 2，X^3、X^4或X^5之一是 $CH-V_p-Cy^1$或 $N-V_p-Cy^1$，而其他X^3、X^4或X^5是 CHR'或 NR'，且每次出现的X^1、当存在时和X^2各自独立地是 $C(R')_2$、-CO-或-CS-；和

(ii)关于下列内容的说明书：

a)使该化合物与该生物样品接触；

b)测定所述 ABC 转运蛋白或其片段的活性。

87、权利要求 86 的试剂盒，还包含关于下列内容的说明书：

a)使另外化合物与该生物样品接触；

b)在所述其他化合物的存在下测定所述 ABC 转运蛋白或其片段的活性；和

c)对比在该另外化合物存在下的 ABC 转运蛋白活性与在式(I)化合物存在下的 ABC 转运蛋白强度。

88、权利要求 86 的试剂盒，其中该试剂盒用于测定 CFTR 的强度。

可用作 ATP-结合弹夹转运蛋白调控剂的噻唑和噁唑

技术领域

本发明涉及 ATP-结合弹夹(ABC)转运蛋白或其片段、包括 CF 跨膜调节剂(CFTR)的调控剂、其组合物和与之有关的方法。本发明也涉及使用这类调控剂治疗 ABC 转运蛋白介导的疾病的方法。

背景技术

ABC 转运蛋白是一组膜转运蛋白，在细胞对多种药理成分、潜在毒性药物和外源物的转运和防护中起重要作用。ABC 转运蛋白是同源性膜蛋白，它们结合和利用细胞三磷酸腺苷(ATP)供它们的特异性活性。这些转运蛋白中有些被发现是多药耐药性蛋白(象 MDR1-P 糖蛋白或多药耐药性蛋白 MRP1)，为恶性癌细胞防御化疗剂。直到现在，已经鉴别了 48 种人 ABC 转运蛋白，基于它们的序列同一性和功能分为 7 个家族。

ABC 转运蛋白在体内具有多种重要的生理作用，并且提供对来自环境的有害化合物的防御。而且，它们代表重要的潜在药物靶，不仅由于它们自身的原因，而且因为在很多情况下治疗药也被这些分子从靶细胞中转运出来。

据信 ABC 转运蛋白家族成员之一、即 CFTR 是负责 cAMP-介导的上皮细胞氯分泌的氯通道，并且在体内各处氯的分泌和正常电解质转运的维持中起主要作用。CFTR 是大约 1480 个氨基酸的蛋白质，由两个重复单元构成，每个单元包含六个跨膜片段和一个核苷酸-结合结构域。两个重复单元被一个大的极性调节性(R)-结构域分开，后者含有多个潜在的磷酸化位点。

与 CFTR 有关的基因已被鉴别和测序(参见 Gregory, R. J. 等人 (1990) Nature 347: 382-386; Rich, D. P. 等人 (1990) Nature 347:

358-362; Riordan, J. R. 等人 (1989) Science 245: 1066-1073)。这种基因的缺陷引起囊性纤维化病（下称“CF”），这是人类最常见的致命性遗传疾病，影响大约两千五百分之一在美国出生的婴儿。在全部美国人口中，多达一千万人携带有缺陷性基因的单一副本，没有明显的疾病效应。相反，带有两个 CF 相关性基因副本的个体患有 CF 的慢性效应，包括慢性肺破坏和死亡。

在 CF 患者中，CF 相关基因在气道细胞中的表达引起细胞顶端氯传导减小，导致离子和流体转运失衡。普遍认为这会引起胰小管和气道中的异常粘液分泌，最终导致肺感染和上皮细胞损害，这通常与 CF 疾病进展有关。除了呼吸问题以外，CF 患者通常患有胃肠问题和胰腺机能不全。男性几乎一直不育，女性生育力降低。与两个 CF 相关基因副本的严重效应相反，带有单一 CF 相关基因副本的个体表现对霍乱和腹泻所致脱水的抗性增加——这也许解释了人群内相对高频率 CF 基因的原因。

CF 染色体 CFTR 基因的序列分析已经揭示了多种致病性突变 (Cutting, G. R. 等人 (1990) Nature 346: 366-369; Dean, M. 等人 (1990) Cell 61: 863: 870; and Kerem, B-S. 等人 (1989) Science 245: 1073-1080; Kerem, B-S 等人 (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 8447-8451)。目前，已经鉴别了 1000 种以上 CF 基因突变 (http://www. genet. sickkids. on. ca/cftr/)，但是种群研究已经指出，最常见的 CF 突变、也就是编码 CFTR 氨基酸序列 508 位苯丙氨酸的 3 个核苷酸缺失，与大约 70%的囊性纤维化病例有关。突变的 CFTR 蛋白被称为ΔF508。

据信ΔF508-CFTR 中 508 残基的缺失防止新生蛋白正确折叠，导致这种突变蛋白不能退出内质网（下称“ER”）和运输至质膜。其结果是，存在于质膜的成熟蛋白数量不足，上皮组织内氯的转运显著减少 (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727)。因此，其他蛋白质、象 CFTR 被 ER 机构有缺陷的 ER 加工的细胞现象已被显示是广泛的孤立性和遗传性疾病的基础。ER 机构可能发生故障的两种方式要么

是由于与蛋白质的 ER 输出的偶联丧失，引起降解，要么是这些有缺陷/误折叠的蛋白质的 ER 蓄积[Aridor M, 等人, Nature Med., 5(7), pp 745-751 (1999); Shastry, B. S., 等人, Neurochem. International, 43, pp 1-7 (2003); Rutishauser, J., 等人, Swiss Med Wkly, 132, pp 211-222 (2002); Morello, JP 等人, TIPS, 21, pp. 466-469 (2000); Bross P., 等人, Human Mut., 14, pp. 186-198 (1999)]。不过，研究已经显示ΔF508-CFTR 当呈递在质膜上时，是有 cAMP-响应性 Cl^-通道功能的(Dalemans 等人, (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning 等人, supra.; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50)。

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

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

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

COPD 是以气流受限为特征的，它是进行性的，不是完全可逆的。气流受限是由于粘液分泌过多、肺气肿和细支气管炎。突变或野生型

CFTR 的活化剂提供对粘液分泌过多和 COPD 常见的粘脱纤毛清除率减低的潜在治疗。具体而言，增加跨越 CFTR 的阴离子分泌可以有利于流体转运进入气道表面液体，以水化粘液和优化的周纤毛(periciliary)流体粘度。这将引起粘膜纤毛清除率增强和与 COPD 有关的症状减轻。干眼病是以泪水产生降低和异常泪膜脂质、蛋白质与粘蛋白组成为特征的。干眼有很多原因，其中一些包括年龄、Lasik 眼手术、关节炎、药物治疗、化学/热灼伤、变态反应和疾病，例如囊性纤维化病和斯耶格伦氏病。增加经由 CFTR 的阴离子分泌将增强流体从角膜内皮细胞和眼周围分泌腺体的转运，以增加角膜的水化作用。这将有助于缓解与干眼病有关的症状。斯耶格伦氏病是一种自身免疫疾病，其中免疫系统攻击体内各处产生水分的腺体，包括眼、口、皮肤、呼吸组织、肝、阴道和肠。症状包括眼、口和阴道干燥以及肺疾病。该疾病也与类风湿性关节炎、系统性狼疮、系统性硬化和多肌炎/皮肌炎有关。有缺陷的蛋白质运输据信会导致该疾病，对其治疗的选择是有限的。CFTR 活性调控剂可以水化各种受疾病影响的器官，帮助改善有关症状。

正如上文所讨论的，据信ΔF508-CFTR 中 508 残基的缺失防止新生蛋白正确折叠，导致这种突变蛋白不能退出 ER 和运输至质膜。其结果是，存在于质膜的成熟蛋白数量不足，上皮组织内氯的转运显著减少。事实上，这种 ABC 转运蛋白被 ER 机构有缺陷的 ER 加工的细胞现象已被显示不仅是 CF 疾病的基础，而且是广泛的其他孤立性和遗传性疾病的基础。ER 机构可能发生故障的两种方式要么是由于与蛋白质的 ER 输出的偶联丧失，引起降解，要么是由于这些有缺陷/误折叠的蛋白质的 ER 蓄积[Aridor M, 等人, Nature Med., 5(7), pp 745-751 (1999); Shastry, B. S., 等人, Neurochem. International, 43, pp 1-7 (2003); Rutishauser, J., 等人, Swiss Med Wkly, 132, pp 211-222 (2002); Morello, JP 等人, TIPS, 21, pp. 466-469 (2000); Bross P., 等人, Human Mut., 14, pp. 186-198 (1999)]。

与前一类 ER 机能障碍有关的疾病有 CF（由误折叠的ΔF508-CFTR 引起）、遗传性肺气肿（由于α1-抗胰蛋白酶; 非 Piz 变体）、遗传

性血色素沉着、凝血-纤维蛋白溶解缺陷（例如C蛋白缺陷）、1型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷（例如家族性高胆固醇血症）、1型乳糜微粒血症、无β-脂蛋白血症、溶酶体贮存疾病（例如I-细胞疾病/Pseudo-Hurler）、粘多糖病（由溶酶体加工酶引起）、Sandhof/Tay-Sachs（由β-己糖胺酶引起）、Crigler-Najjar II型（由UDP-葡糖醛酸基-唾液酸（sialyc）-转移酶引起）、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病（由胰岛素受体引起）、Laron侏儒症（由生长激素受体引起）、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退（由前促甲状旁腺激素引起）、黑素瘤（由酪氨酸酶引起）。与后一类ER机能障碍有关的疾病有聚糖病（glycanosis）CDG 1型、遗传性肺气肿（由α1-抗胰蛋白酶（Piz变体）引起）、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全（由I、II、IV型前胶原引起）、遗传性低纤维蛋白原血症（由纤维蛋白原引起）、ACT缺陷（由α1-抗胰凝乳蛋白酶引起）、尿崩症(DI)、后叶激素转运蛋白性DI（由后叶加压素/V2-受体引起）、肾原性DI（由水通道蛋白（aquaporin）II引起）、夏-马-图三氏综合征（由外周髓磷脂蛋白22引起）、佩-梅二氏（Perlizaeus-Merzbacher）病、神经变性疾病（例如阿尔茨海默氏病（由βAPP和早老素引起）、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克氏（Pick's）病）、若干聚谷氨酰胺神经病学障碍（例如亨廷顿氏病、I型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩、齿状核红核(Dentatorubal)苍白球丘脑下部核萎缩(pallidoluysian)和肌强直性营养不良）以及海绵状脑病（例如遗传性克-雅二氏（Creutzfeldt-Jakob）病（由朊病毒蛋白加工缺陷引起））、法布里氏（Fabry）病（由溶酶体α-半乳糖苷酶A引起）和斯-施二氏（Straussler-Scheinker）综合征（由Prp加工缺陷引起）。

在CF中，由CFTR介导的氯转运减少了，导致异常的粘液分泌，这反映了疾病的特征。相反，在分泌性腹泻中，上皮水转运作为促分泌活化的氯转运的结果而戏剧性地增加。该机理牵涉cAMP的升高和CFTR的刺激。

尽管腹泻有大量原因，不过由过量氯转运所致腹泻性疾病的主要后果是共同的，包括脱水、酸中毒、死亡和生长减退。

急性与慢性腹泻在世界很多地区代表了主要的医学问题。腹泻在不到五岁的儿童中既是营养不良的显著因素，又是死亡的主导原因（5,000,000 例死亡/年）。

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

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

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

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

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

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

需要调控离体的哺乳动物细胞膜中 ABC 转运蛋白活性的方法。

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

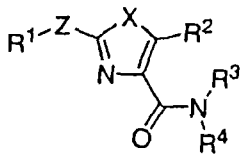
需要使用这类 CFTR 活性调控剂治疗 CFTR-介导的疾病的方法。

需要调控离体的哺乳动物细胞膜中 CFTR 活性的方法。

需要通过有利于 CFTR 向质膜的移行来增强质膜中 CFTR 的密度的调整剂。

发明内容

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



(I)

或其药学上可接受的盐，其中 X、Z、R^1、R^2、R^3和 R^4是如下文一般性和在各种类与小类中所描述的。

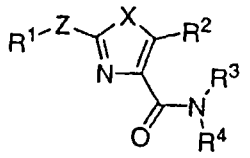
这些化合物和药学上可接受的组合物可用于治疗多种疾病、障碍或病症或者减轻其严重性，包括但不限于囊性纤维化病、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着、凝血-纤维蛋白溶解缺陷（例如 C 蛋白缺陷）、1 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷（例如家族性高胆固醇血症）、1 型乳糜微粒血症、无β-脂蛋白血症、溶酶体贮存疾病（例如 I-细胞疾病/pseudo-Hurler、分泌性腹泻或囊性肾病）、粘多糖病、Sandhof/Tay-Sachs、Crigler-Najjar II 型、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退、黑素瘤、聚糖病 CDG 1 型、遗传性肺气肿、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 缺陷、尿崩症(DI)、后叶激素转运蛋白性 DI、肾原性 DI、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病（例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克氏病）、若干聚谷氨酰胺神经病学障碍（例如亨廷顿氏病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩和肌强直性营养不良）以及海绵状脑病（例如遗传性克-雅二氏病（由朊病毒蛋白加工缺

陷引起）、法布里氏病和斯-施二氏综合征）、COPD、干眼病或斯耶格伦氏病。

发明详细内容

1、*本发明化合物的一般说明:*

本发明涉及可用作 ABC-转运蛋白活性调控剂的式 I 化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐，其中:

X 是 O 或 S;

Z 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_4 亚烷基链，其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-NR-、-S-、-O-、-SO_2NR-、-NRSO_2-、-SO_2-或-CO-代替;

R^1 是氢，或者是 3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中 R^1 可选地在一个或多个碳或氮原子上被 x 次独立出现的-QR^x 取代，其中 x 是 0－5，Q 是一条键或者是 C_1-C_6 亚烷基链，其中 Q 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、-CO_2-、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、-NRCO_2-、-NRCONR-、-SO-、-SO_2-、-NRSO_2-、-SO_2NR-、-NRSO_2NR-、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的 R^x 独立地是 R'、卤素、NO_2 或 CN，或者-QR^x 是=O、=S 或=NR';

每次出现的 R 独立地是氢或者可选被取代的 C_1-C_6 脂族基团;且每次出现的 R'独立地是氢或者可选被取代的 C_1-C_6 脂族基团、3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或

硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子；或者 R 和 R'、两次出现的 R 或两次出现的 R'与它们所键合的原子一起构成可选被取代的 3－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环，具有 0－4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子；

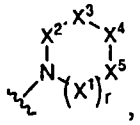
R^2是卤素、-CN、$-CF_3$、$-NO_2$或$-T_qR$；

R^3是U_mR'；且R^4是V_pCy^1；

其中 m、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；且 U、V 和 T 各自独立地是可选被取代的C_1-C_4亚烷基链，其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替；

Cy^1是 3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中 Cy^1可选地在一个或多个碳或氮原子上被 y 次独立出现的$-WR^w$取代，其中 y 是 0－5，W 是一条键或者是C_1-C_6亚烷基链，其中 W 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的R^w独立地是 R'、卤素、NO_2或 CN，或者$-WR^w$是=O、=S 或=NR'；或者

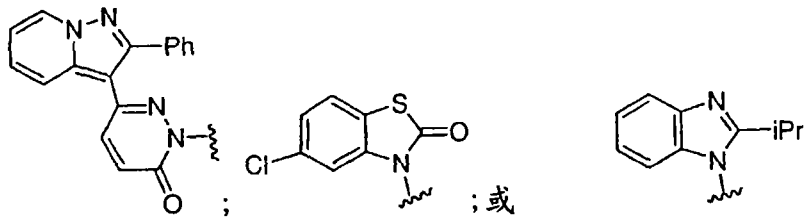
R^3和R^4与它们所键合的氮原子一起构成可选被取代的 5-、6-或 7-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有下列结构：



其中 r 是 0、1 或 2，X^3、X^4或X^5之一是$CH-V_p-Cy^1$或$N-V_p-Cy^1$，其他X^3、X^4或X^5是 CHR'或 NR'，且每次出现的X^1、当存在时和X^2各自独立地是$C(R')_2$、-CO-或-CS-。

在有些实施方式中，就如上一般描述的式 I 化合物而言：

a)若 X 是 S，Z 是 CH_2，且 R^2 是氢，则 R^1 不是：

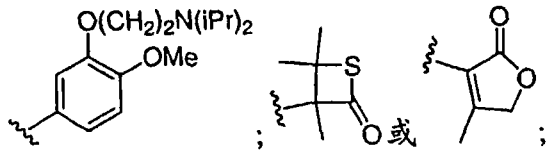


b)若 X 是 S 或 O，且 R^2 是甲酰基、4,5-二氢-2-噁唑基、-COOR'或-COSR'，则：

i)若 Z 是-CH_2-，则 R^1 不是可选被下列基团取代的苯基：C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 卤代烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 卤代烷氧基、C_1-C_4 烷硫基、C_1-C_4 卤代烷硫基、卤素、氰基或硝基；或者

ii)若 Z 是 C_1-C_6 烷基，则 R^1 不是可选被下列基团取代的 C_3-C_6 环烷基：C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 卤代烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 卤代烷氧基、C_1-C_4 烷硫基、C_1-C_4 卤代烷硫基、卤素、氰基或硝基；

c)若 X 是 S，R^2 是 H，Z 是-CH_2-，且 R^1 是未取代的苯基，则若 R^3 是氢，则 R^4 不是：

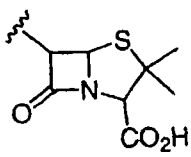


d)若 X 是 S，R^2 是 SMe 或 Me，Z 是 CH_2，且 R^1 是未取代的苯基，则：

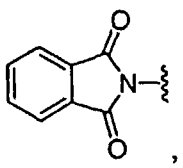
i)若 R^3 是氢，则 R^4 不是未取代的苄基；而

ii)若 R^3 是乙基，则 R^4 不是未取代的苯基；

e)若 X 是 O，Z 是 CH_2，R^1 是未取代的苯基，R^2 是 Me，且 R^3 是氢，则 R^4 不是：

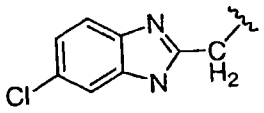


f)若 X 是 O，Z 是 CH_2，R^1 是未取代的苯基，R^2 是氢，且 R^3 是氢，则 R^4 不是未取代的苯基、4-Me-苯基或未取代的苄基；而

g)若 X 是 O，Z 是-CH($_i$Pr)-，R^1 是 ，且 R^3 是氢，则 R^4

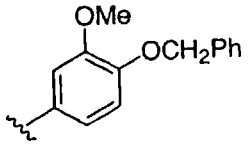
不是-$(CH_2)_2$-S-苯基;

h)若 Z-R^1是甲基，X是S，R^3是iBu，则R^4不是:



；而

i)若 Z-R^1是苯基，X是S，且R^3是-$(CH_2)_2$-吡啶-2-基，则R^4不是:



2、*化合物和定义:*

本发明化合物包括上文一般描述的那些，并且进一步如本文公开的种类、小类和品种所示。正如本文所使用的，应当适用下列定义，另有指示除外。出于本发明的目的,按照元素周期表CAS版Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed鉴别化学元素。另外，有机化学的一般原理描述于"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999和"March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed. , Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，其完整内容引用在此作为参考。

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

上可行的化合物是在没有水分或其他化学反应性条件的存在下、在40°C或以下的温度下保存至少一周时基本上不改变者。

本文所用的术语“脂族”或“脂族基团”表示直链（即不分支）或支链的、取代或未取代的烃链，它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，或者表示单环、二环或三环烃，它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，但是不是芳族的（本文也称之为“碳环”、“环脂族基团”或“环烷基”），它与分子其余部分具有单一的连接点。除非另外说明，脂族基团具有1－20个脂族碳原子。在有些实施方式中，脂族基团含有1－10个脂族碳原子。在其他实施方式中，脂族基团含有1－8个脂族碳原子。在其他实施方式中，脂族基团含有1－6个脂族碳原子，在其他实施方式中，脂族基团含有1－4个脂族碳原子。在有些实施方式中，“环脂族基团”（或者“碳环”或“环烷基”）表示单环C_3-C_8烃或者二环或三环C_8-C_{12}烃，它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，但是不是芳族的，它具有与分子其余部分单一的连接点，其中所述二环环系中任意单独的环具有3－7个成员。适合的脂族基团包括但不限于直链或支链取代或未取代的烷基、烯基、炔基及其杂合物，例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

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

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

术语“杂原子”表示一个或多个氧、硫、氮、磷或硅（包括氮、硫、磷或硅的任意氧化形式；杂环的任意碱性氮或可取代氮的季铵化

形式，例如 N（如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中）、NH（如在吡咯烷基中）或 NR^+（如在 N-取代的吡咯烷基中））。

本文所用的术语“不饱和”意味着某一部分具有一个或多个不饱和单元。

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

术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷氧基”表示被一个或多个卤原子取代的烷基、烯基或烷氧基，视情况而定。术语“卤素”表示 F、Cl、Br 或 I。

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

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

芳基（包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等）或杂芳基（包括杂芳烷基和杂芳烷氧基等）可以含有一个或多个取代基。芳基或杂芳基的不饱和碳原子上适合的取代基选自卤素、$-R^\circ$、$-OR^\circ$、$-SR^\circ$、可选被 R° 取代的苯基(Ph)、可选被 R° 取代的$-O(Ph)$、可选被 R° 取代的$-(CH_2)_{1-2}(Ph)$、可选被 R° 取代的$-CH=CH(Ph)$、$-NO_2$、$-CN$、$-N(R^\circ)_2$、$-NR^\circ C(O)R^\circ$、$-NR^\circ C(S)R^\circ$、$-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$、$-NR^\circ C(S)N(R^\circ)_2$、$-NR^\circ CO_2R^\circ$、$-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$、$-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$、$-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$、$-C(O)C(O)R^\circ$、$-C(O)CH_2C(O)R^\circ$、$-CO_2R^\circ$、$-C(O)R^\circ$、$-C(S)R^\circ$、$-C(O)N(R^\circ)_2$、$-O(S)N(R^\circ)_2$、$-OC(O)N(R^\circ)_2$、$-OC(O)R^\circ$、

$-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$、$C(NOR^{\circ})R^{\circ}$、$-S(O)_2R^{\circ}$、$-S(O)_3R^{\circ}$、$-SO_2N(R^{\circ})_2$、$-S(O)R^{\circ}$、$-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$、$-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$、$-N(OR^{\circ})R^{\circ}$、$-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$、$-P(O)R^{\circ}$、$-PO(R^{\circ})_2$、$-OPO(R^{\circ})_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^{\circ}$，其中每次独立出现的 R° 选自氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、未取代的 5－6 元杂芳基或杂环、苯基、$-O(Ph)$ 或 $-CH_2(Ph)$，或者尽管有如上定义，在相同取代基或不同取代基上的两次独立出现的 R° 与每个 R° 基团所键合的原子一起构成可选被取代的 3－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环，具有 0－4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

R° 的脂族基团上可选的取代基选自 NH_2、NH(C1-C4 脂族基团)、N(C1-C4 脂族基团)$_2$、卤素、C1-C4 脂族基团、OH、O(C1-C4 脂族基团)、NO_2、CN、CO_2H、CO_2(C1-C4 脂族基团)、O(卤代 C1-C4 脂族基团)或卤代 C1-C4 脂族基团，其中 R° 的每个上述 C1-C4 脂族基团是未取代的。

脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环可以含有一个或多个取代基。除非上文和本文另有定义，脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环的饱和碳原子上适合的取代基选自上文关于芳基或杂芳基不饱和碳所列举的那些，并且另外包括下列基团：=O、=S、$=NNHR^{*}$、$=NN(R^{*})_2$、$=NNHC(O)R^{*}$、$=NNHCO_2$(烷基)、$=NNHSO_2$(烷基)或$=NR^{*}$，其中每个 R^{*} 独立地选自氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团。

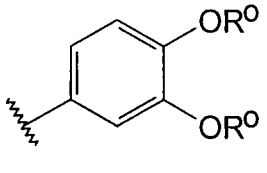
除非上文和本文另有定义，非芳族杂环氮上可选的取代基选自 $-R^{+}$、$-N(R^{+})_2$、$-C(O)R^{+}$、$-CO_2R^{+}$、$-C(O)C(O)R^{+}$、$-C(O)CH_2C(O)R^{+}$、$-SO_2R^{+}$、$-SO_2N(R^{+})_2$、$-C(=S)N(R^{+1})_2$、$-C(=NH)-N(R^{+})_2$或$-NR^{+}SO_2R^{+}$；其中 R^{+}是氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、可选被取代的苯基、可选被取代的$-O(Ph)$、可选被取代的$-CH_2(Ph)$、可选被取代的$-(CH_2)_{1-2}(Ph)$、可选被取代的$-CH=CH(Ph)$、或者具有一至四个独立选自氧、氮或硫的杂原子的未取代的 5－6 元杂芳基或杂环，或者尽管有如上定义，在相同取代基或不同取代基上的两次独立出现的 R^{+} 与每个 R^{+} 基团所键合的原子一起构成可选被取代的 3－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环，具有 0－4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

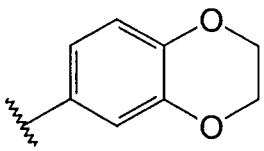
R^{+}的脂族基团或苯基环上可选的取代基选自$-NH_2$、-NH(C1-C4 脂族

基团)、-N(C1-C4 脂族基团)$_2$、卤素、C1-C4 脂族基团、-OH、-O(C1-C4 脂族基团)、-NO_2、-CN、-CO_2H、-CO_2(C1-C4 脂族基团)、-O(卤代 C1-C4 脂族基团)或卤代 C1-C4 脂族基团,其中 R^+的每个上述 C1-C4 脂族基团是未取代的。

术语“亚烷基链”表示直链或支链碳链,它可以是完全饱和的或者具有一个或多个不饱和单元,并且与分子其余部分具有两个连接点。

如上文所述,在有些实施方式中,两次独立出现的 R°(或者 R^+、R、R'或任意其他在本文中有类似定义的变量)与它们所结合的原子一起构成可选被取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环,具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

两次独立出现的 R°(或者 R^+、R、R'或任意其他在本文中有类似定义的变量)与每一变量所键合的原子一起所构成的示范性环包括但不限于下列:a)两次独立出现的 R°(或者 R^+、R、R'或任意其他在本文中有类似定义的变量)键合于同一原子,并且与该原子一起构成一个环,例如 N(R°)$_2$,其中出现的两个 R°与氮原子一起构成哌啶-1-基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基;和 b)两次独立出现的 R°(或者 R^+、R、R'或任意其他在本文中有类似定义的变量)键合于不同原子,并且与这些原子一起构成一个环,例如 

,其中苯基被两次出现的 OR°取代,这两次出现的 R°与它们所结合的氧原子一起构成稠合的 6 元含氧环: 

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

除非另有规定,本文所描绘的结构也意味着包括该结构的所有异构(例如对映异构、非对映异构和几何异构(或构象异构))形式;例如每一不对称中心的 R 与 S 构型,(Z)与(E)双键异构体,和(Z)与(E)

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

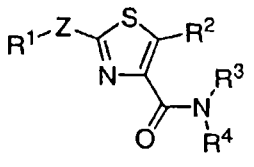
本文所用的术语“ABC-转运蛋白”表示包含至少一个结合结构域的 ABC-转运蛋白或其片段，其中所述蛋白质或其片段是体内或体外存在的。本文所用的术语“结合结构域”表示 ABC-转运蛋白上能够与调控剂结合的结构域。例如参见 Hwang, T. C. et al., J. Gen. Physiol. (1998): 111 (3), 477-90。

本文所用的术语“CFTR”表示囊性纤维化病跨膜调节剂或其有其调节剂活性的部分或完整突变体，包括但不限于ΔF508-CFTR 和 G551DCFTR（例如参见 http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/ 关于 CFTR 突变）。

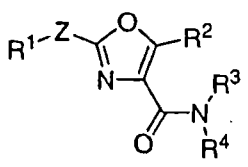
本文所用的术语“调控”表示增加或减少可测定的量。

3、*示范性化合物的说明:*

正如上文一般描述的，就本发明化合物而言，X 是 O 或 S，且提供式 I-A 或 I-B 化合物:



I-A



I-B

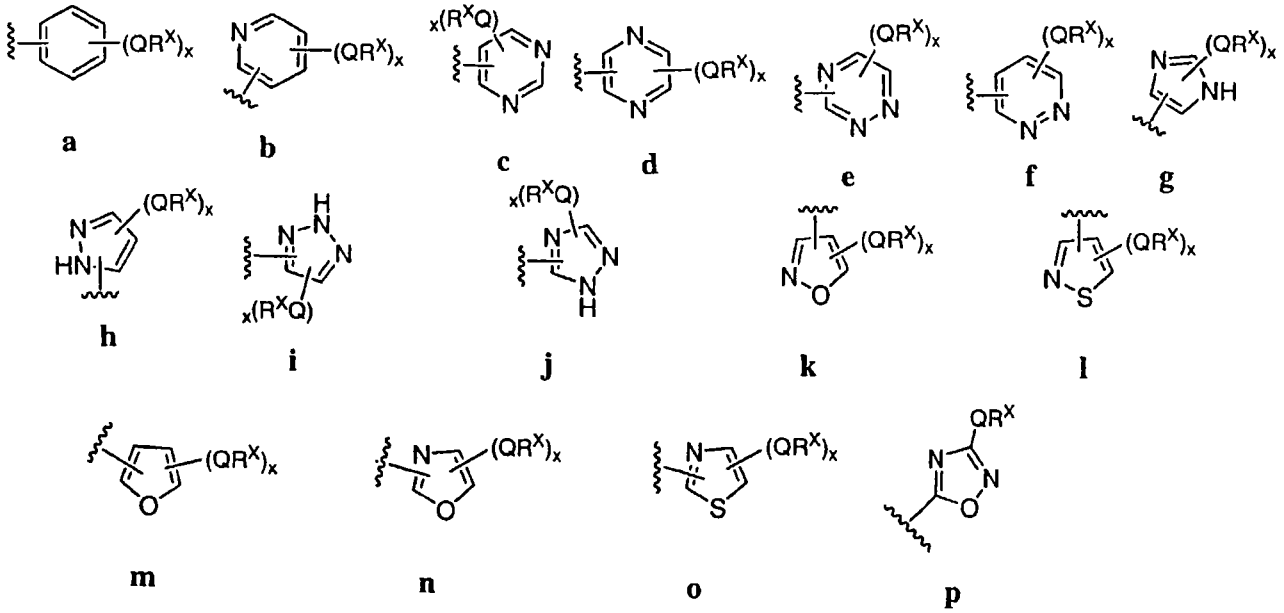
正如上文一般描述的，Z 是一条键或者可选被取代的 C_1-C_4 亚烷基链，其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-NR-、-S-、-O-或-CO-代替。在某些示范性实施方式中，Z 是-$[C(R^5)_2]_n$-，其中 n 是 0、1、2 或 3，每次出现的 R^5 独立地是卤素、CN、NO_2 或-YR，其中 Y 是一

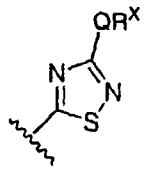
条键或者是可选被取代的 C_1-C_4 亚烷基链，其中 Y 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-O-、-NR-、-CO-、-S-、-SO-或-SO_2-代替。在其他示范性实施方式中，Z 是-[$C(R^5)_2$]$_n$O-，其中 n 是 0、1、2 或 3，每次出现的 R^5 独立地是卤素、CN、NO_2 或-YR，其中 Y 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_4 亚烷基链，其中 Y 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-O-、-NR-、-CO-、-S-、-SO-或-SO_2-代替。在其他示范性实施方式中，Z 是-[$C(R^5)_2$]$_n$S-，其中 n 是 1、2 或 3，每次出现的 R^5 独立地是卤素、CN、NO_2 或-YR，其中 Y 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_4 亚烷基链，其中 Y 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-O-、-NR-、-CO-、-S-、-SO-或-SO_2-代替。

在某些其他实施方式中，Z 是一条键。在其他实施方式中，Z 是-$C(R^5)_2$-。

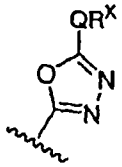
在某些实施方式中，Z 是-CH_2-或-CH_2-CH_2-。在有些实施方式中，Z 是-CH_2-。

正如上文一般描述的，R^1 是氢，或者是 3－8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8－12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0－5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中 R^1 可选地在一个或多个碳或氮原子上被 x 次独立出现的-QR^x 取代，其中 x 是 0－5。在有些实施方式中，R^1 是氢。在其他实施方式中，R^1 选自下列基团之一：

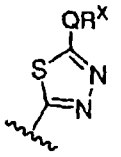




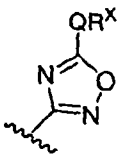
q



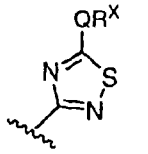
r



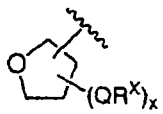
s



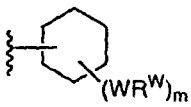
t



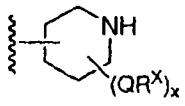
u



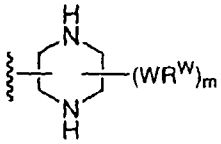
v



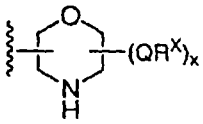
w



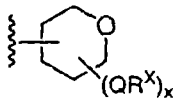
x



y



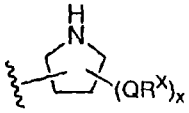
z



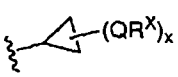
aa



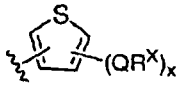
bb



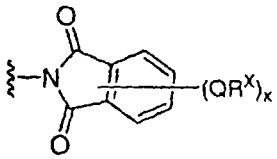
cc



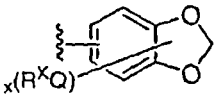
dd



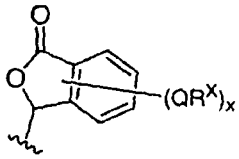
ee



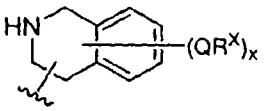
ff



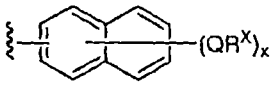
gg



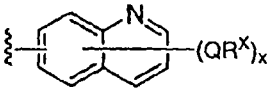
hh



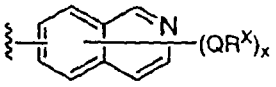
ii



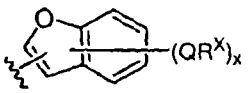
jj



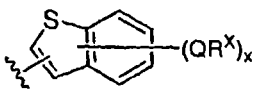
kk



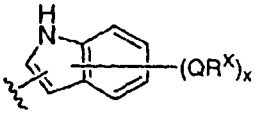
ll



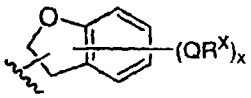
mm



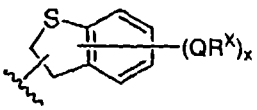
nn



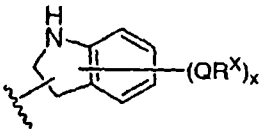
oo



pp



qq



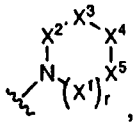
rr.

在有些实施方式中，R^1是环 a、b、c、d、m、n、o、ee、gg 或 pp 之一。在其他实施方式中，R^1是环 a。在某些其他实施方式中，R^1是环 gg。

将被领会到的是，正如上文一般描述的，R^1可选地在一个或多个碳或氮原子上被 x 次独立出现的$-QR^x$取代，其中 x 是 0－5，Q 是一条键或者是 C_1-C_6亚烷基链，其中 Q 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替，每次出现的R^x独立地是 R'、卤素、NO_2或 CN，或者$-QR^x$是=O、=S 或=NR'。在某些实施方式中，x 是 0、1、2 或 3，且 Q 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2或 CO_2、CO 代替，且R^x是 R'或卤素。在其他实施方式中，x 是 0、1、2 或 3，且每次出现的QR^x、当存在时独立地是-C_1-C_3烷基、-O(C_1-C_3烷基)、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、$-O(CH_2)_2N(R)(R')$、$-O(CH_2)N(R)(R')$、-CON(R)(R')、$-(CH_2)_2OR'$、$-(CH_2)OR'$、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、-N(R)(R')、$-(CH_2)_2N(R)(R')$、$-(CH_2)N(R)(R')$或$-SO_2NRR'$。

正如上文一般描述的，R^2是卤素、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$或$-T_qR$。在某些实施方式中，R^2是T_qR，其中 T 是一条键或者是 C_1-C_4亚烷基链，其中 T 的一个或两个亚甲基单元可选地被-CO-、-CONR-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、-O-、-S-或-NR 代替。在其他优选的实施方式中，R^2是氢或者是可选被取代的 C_1-C_4烷基。在其他优选的实施方式中，R^2是氢、$-CF_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH_2OR$、$-(CH_2)_2OR$、$-(CH_2)_3OR$、$-CH_2N(R)_2$、$-(CH_2)_2N(R)_2$、$-(CH_2)_3N(R)_2$、$-CH_2NRCOR$、$-(CH_2)_2NRCOR$或$-(CH_2)_3NRCOR$。

正如上文一般描述的，R^3是U_mR'，且R^4是V_pCy^1，其中 m、p、U、V 和Cy^1是如上和本文所一般定义的；或者R^3和R^4与它们所键合的氮原子一起构成可选被取代的 5-、6-或 7-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有下列结构：

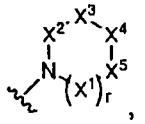


,

其中 r 是 0、1 或 2，X^3、X^4或 X^5之一是 $CH-V_p-Cy^1$或 $N-V_p-Cy^1$，其他 X^3、X^4或 X^5是 CHR'或 NR'，每次出现的 X^1、当存在时和 X^2各自独立地是 $C(R')_2$、-CO-或-CS-。

在通式 I、I-A 或 I-B 化合物的某些实施方式中，R^3是 U_mR'，且 R^4是 V_pCy^1。在有些实施方式中，R^3是氢。在其他实施方式中，R^3是可选被取代的 C_1-C_4烷基。在其他实施方式中，R^3是 U_mR'，其中 m 是 1，且 U 是-CH_2-，且 R'是 5-或 6-元可选被取代的饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。在某些示范性实施方式中，R'是可选被取代的苯基或吡啶基。在有些实施方式中，p 是 1，且 V 是-$CH_2C(R^6)_2$-或-$C(R^6)_2$-，其中每次出现的 R^6独立地是卤素、CN、NO_2或-YR，其中 Y 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_4亚烷基链，其中 Y 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-O-、-NR-、-CO-、-S-、-SO-或-SO_2-代替，或者在同一碳原子上两次出现的 R^6一起构成可选被取代的具有 0－3 个杂原子的 3－6 元螺环。在某些实施方式中，R^6是氢、甲基，或者在同一碳原子上两次出现的 R^6一起构成可选被取代的 3－6 元螺环，具有 0、1 或 2 个选自氮、氧或硫的杂原子。在其他实施方式中，p 是 0，且 R^4是 Cy^1。

在其他实施方式中，R^3和 R^4与它们所键合的氮原子一起构成可选被取代的 5-、6-或 7-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有下列结构：

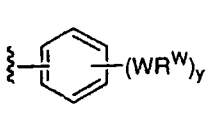


其中 r 是 0、1 或 2，X^3、X^4或 X^5之一是 $CH-V_p-Cy^1$或 $N-V_p-Cy^1$，且其他 X^3、X^4或 X^5是 CHR'或 NR'，每次出现的 X^1、当存在时和 X^2各自独立地是 $C(R')_2$、-CO-或-CS-。在某些实施方式中，r 是 1，X^1、X^2、X^3和 X^5各自是 CH_2，X^4是 $CH-V_p-Cy^1$或 $N-V_p-Cy^1$。在某些其他实施方式中，p 是 1，且 V 是 SO_2、-$NRSO_2$、CO 或 NRCO。在其他实施方式中，X^4是 $N-V_p-Cy^1$，

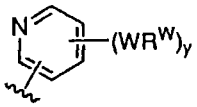
p是1，且V是SO_2或CO。

正如上文一般描述的，Cy^1是3－8元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有0－3个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者8－12元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有0－5个独立选自氮、氧或硫的杂原子，其中Cy^1可选地在一个或多个碳或氮原子上被y次独立出现的$-WR^W$取代，其中y是0－5，W是一条键或者是C_1-C_6亚烷基链，其中W的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的R^W独立地是R'、卤素、NO_2或CN，或者$-WR^W$是=O、=S或=NR'。

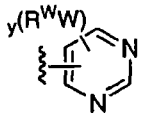
在某些实施方式中，Cy^1选自下列环之一：



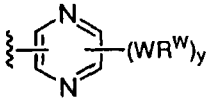
i



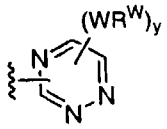
ii



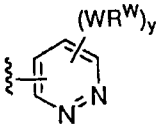
iii



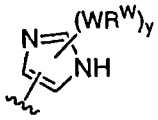
iv



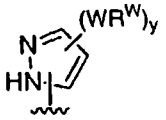
v



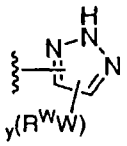
vi



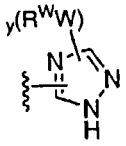
vii



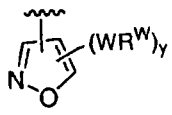
viii



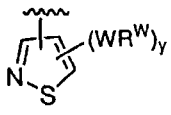
ix



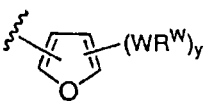
x



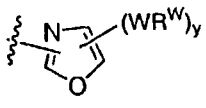
xi



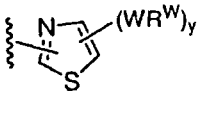
xii



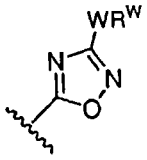
xiii



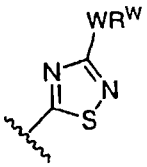
xiv



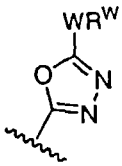
xv



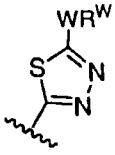
xvi



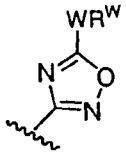
xvii



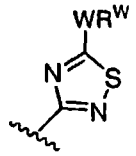
xviii



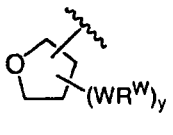
xix



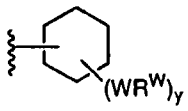
xx



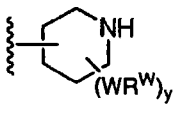
xxi



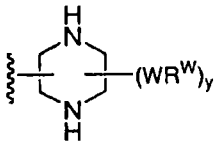
xxii



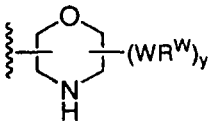
xxiii



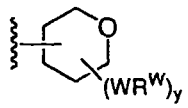
xxiv



xxv



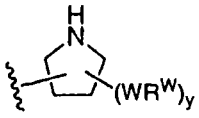
xxvi



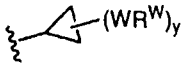
xxvii



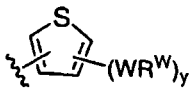
xxviii



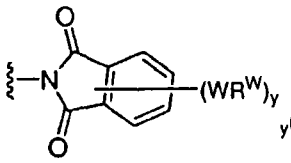
xxix



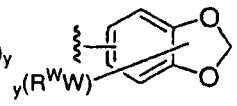
xxx



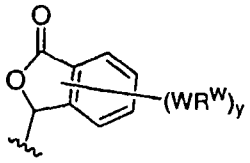
xxxi



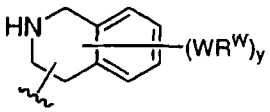
xxxii



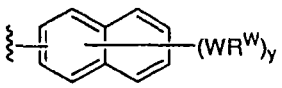
xxxiii



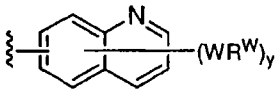
xxxiv



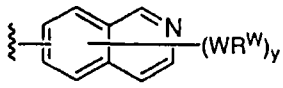
xxxv



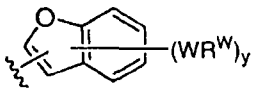
xxxvi



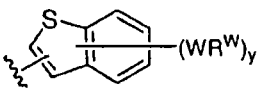
xxxvii



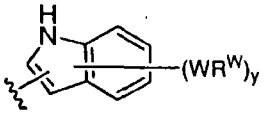
xxxviii



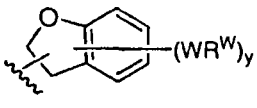
xxxix



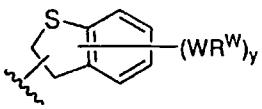
xL



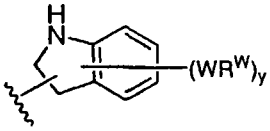
xLi



xLii



xLiii



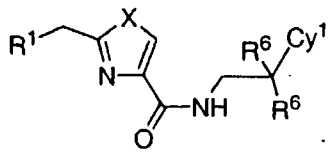
xLiv

将被领会到的是，正如上文一般描述的，Cy^1可选地在一个或多个碳或氮原子上被 y 次独立出现的$-WR^W$取代，其中 y 是 0－5，W 是一条键或者是 C_1-C_6亚烷基链，其中 W 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替，每次出现的R^W独立地是 R'、卤素、NO_2或 CN，

或者-WR^w是=O、=S或=NR'。在某些实施方式中，y是0、1、2或3，且W是一条键或者是可选被取代的C_1-C_6亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被O、NR、S、SO_2、CO_2或CO代替，且R^w是R'或卤素。在其他实施方式中，y是0、1、2或3，每次出现的WR^w、当存在时独立地是-C_1-C_3烷基、-O(C_1-C_3烷基)、-CF_3、-OCF_3、-SCF_3、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、-O$(CH_2)_2$N(R)(R')、-O(CH_2)N(R)(R')、-CON(R)(R')、-$(CH_2)_2$OR'、-(CH_2)OR'、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、-N(R)(R')、-$(CH_2)_2$N(R)(R')、-(CH_2)N(R)(R')或-SO_2NRR'。

除了上述化合物和子集以外，某些其他化合物也是相关的。

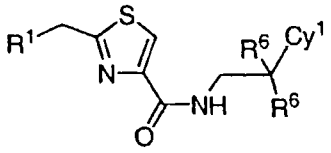
例如，在某些实施方式中，Z是CH_2，R^2和R^3各自是氢，且R^4是V_pCy^1，其中p是1，且V是-$CH_2C(R^6)_2$，该化合物具有通式II：



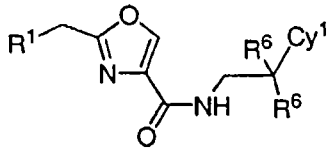
II

其中R^1、X、R^6和Cy^1是如上一般性和本文子集所定义的。

正如上文一般描述的，X是S或O，提供式II-A或II-B化合物：

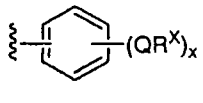


II-A

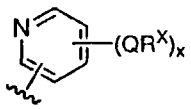


II-B

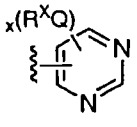
在有些实施方式中，就通式II、II-A或II-B化合物而言，R^1选自下列基团之一：



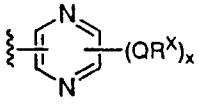
a



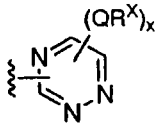
b



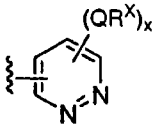
c



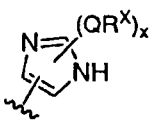
d



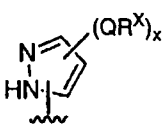
e



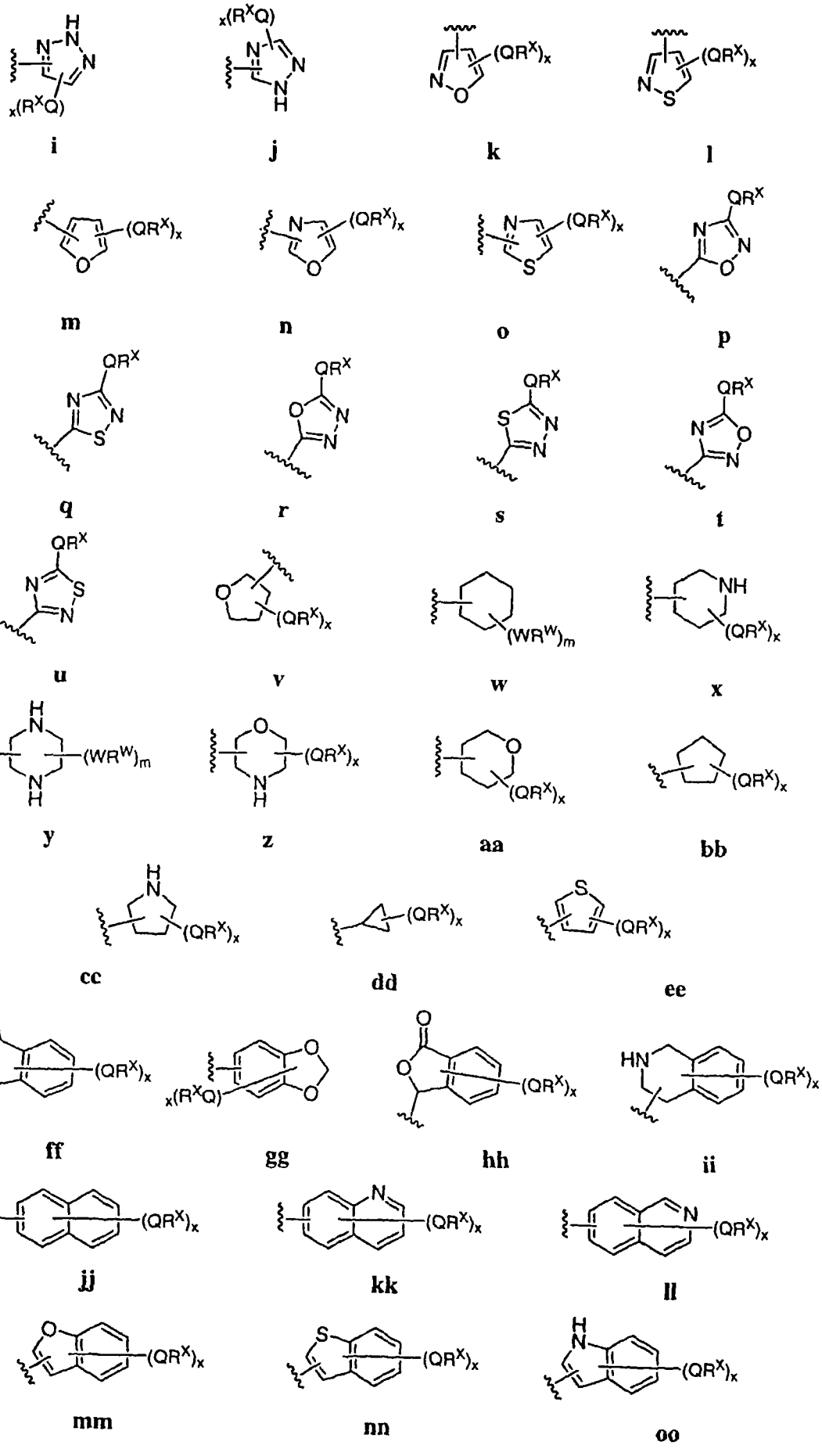
f

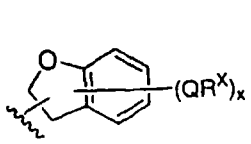


g

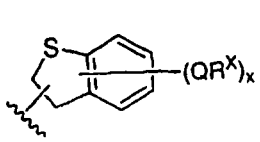


h

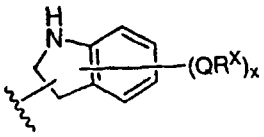

i
j
k
l
m
n
o
p
q
r
s
t
u
v
w
x
y
z
aa
bb
cc
dd
ee
ff
gg
hh
ii
jj
kk
ll
mm
nn
oo



pp



qq



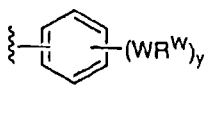
rr

在其他实施方式中，R^1是环 a、b、c、d、m、n、o、ee、gg 或 pp 之一。在其他实施方式中，R^1是环 a。在某些其他实施方式中，R^1是环 gg。

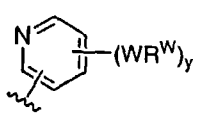
在某些实施方式中，就式 II、II-A 或 II-B 化合物而言，x 是 0、1、2 或 3，且 Q 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^x是 R'或卤素。在其他实施方式中，x 是 0、1、2 或 3，每次出现的 QR^x、当存在时独立地是-C_1-C_3烷基、-O(C_1-C_3烷基)、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、$-O(CH_2)_2N(R)(R')$、$-O(CH_2)N(R)(R')$、-CON(R)(R')、$-(CH_2)_2OR'$、$-(CH_2)OR'$、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、-N(R)(R')、$-(CH_2)_2N(R)(R')$、$-(CH_2)N(R)(R')$或$-SO_2NRR'$。

在其他实施方式中，就通式 II、II-A 或 II-B 化合物而言，R^6是氢、甲基，或者在同一碳原子上两次出现的 R^6一起构成可选被取代的 3－6 元螺环，具有 0、1 或 2 个选自氮、氧或硫的杂原子。

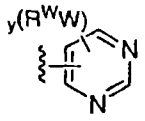
在某些实施方式中，就通式 II、II-A 或 II-B 化合物而言，Cy^1选自下列环之一：



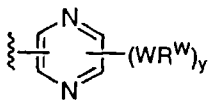
i



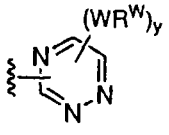
ii



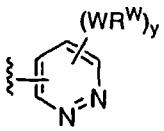
iii



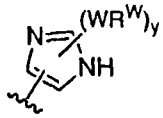
iv



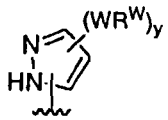
v



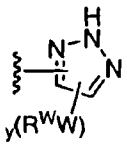
vi

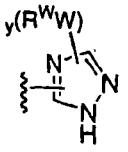


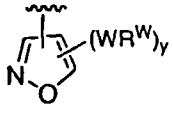
vii

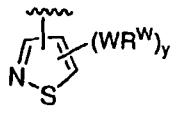


viii

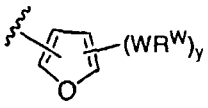




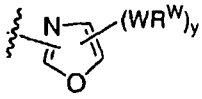




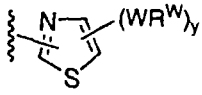
ix



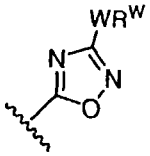
x



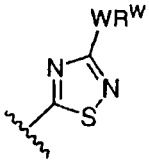
xi



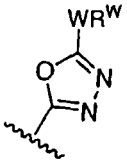
xii



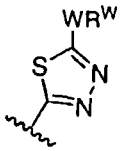
xiii



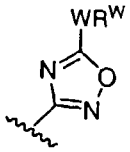
xiv



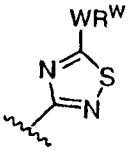
xv



xvi



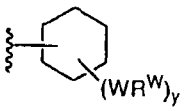
xvii



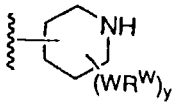
xviii



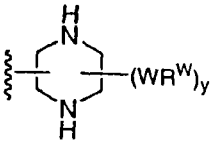
xix



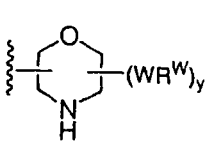
xx



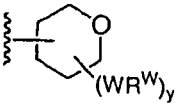
xxi



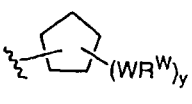
xxii



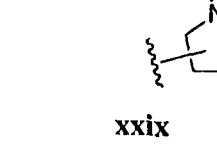
xxiii



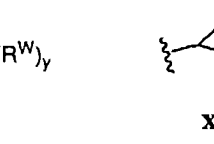
xxiv



xxv



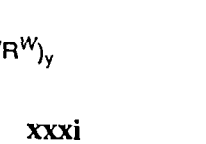
xxvi



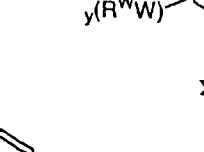
xxvii



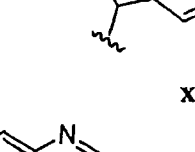
xxviii



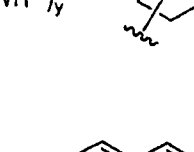
xxix



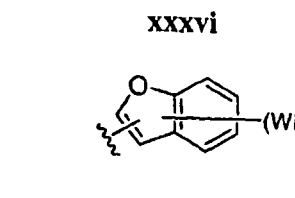
xxx



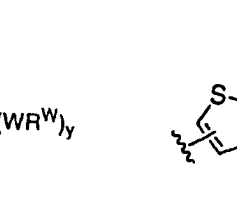
xxxi



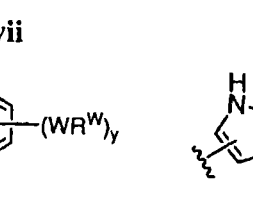
xxxii



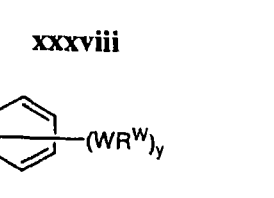
xxxiii



xxxiv



xxxv

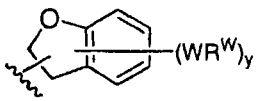


xxxvi

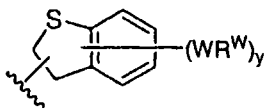
xxxvii

xxxviii

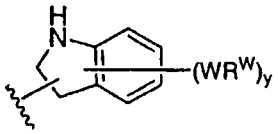
xxxix



xL



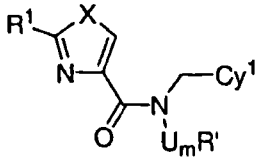
xLi



xLii xLiii xLiv

在某些实施方式中，就式 II、II-A 或 II-B 化合物而言，y 是 0-5，W 是一条键或者是 C_1-C_6 亚烷基链，其中 W 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、-CO_2-、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、-$NRCO_2$-、-NRCONR-、-SO-、-SO_2-、-$NRSO_2$-、-SO_2NR-、-$NRSO_2NR$-、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的 R^W 独立地是 R'、卤素、NO_2 或 CN，或者-WR^W 是=O、=S 或=NR'。在某些实施方式中，y 是 0、1、2 或 3，且 W 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^W 是 R'或卤素。在其他实施方式中，y 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 WR^W、当存在时独立地是-C_1-C_3 烷基、-O(C_1-C_3 烷基)、-OPh、-CF_3、-OCF_3、-SCF_3、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、-O$(CH_2)_2$N(R)(R')、-O(CH_2)N(R)(R')、-CON(R)(R')、-$(CH_2)_2$OR'、-(CH_2)OR'、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、-N(R)(R')、-$(CH_2)_2$N(R)(R')、-(CH_2)N(R)(R')或-SO_2NRR'。

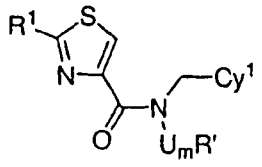
在其他实施方式中，Z 是一条键，R^1 是 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子，或者 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系，具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子；R^2 是氢；R^3 是 U_mR'，其中 m 是 0 或 1，和 U、当存在时是-CH_2-，且 R'是 5-或 6-元可选被取代的饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子；且 R^4 是-CH_2Cy^1，提供式 III 化合物：



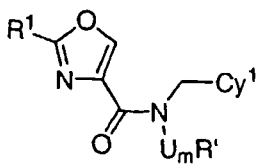
III

其中 R^1、X、U、m、R'和 Cy^1 是如上一般性和本文子集所定义的。

正如上文一般描述的，X 是 S 或 O，且提供式 III-A 或 III-B 化合物：

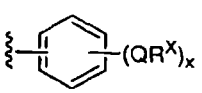


III-A

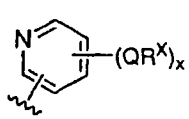


III-B

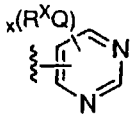
在有些实施方式中，就通式 III、III-A 或 III-B 化合物而言，R^1 选自下列基团之一：



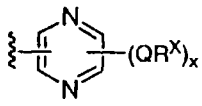
a



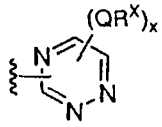
b



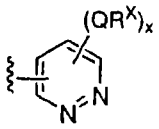
c



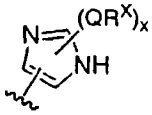
d



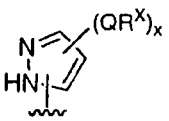
e



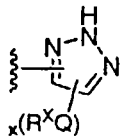
f



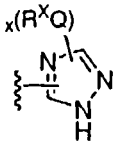
g



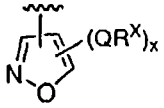
h



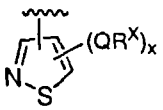
i



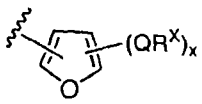
j



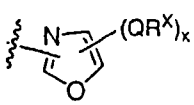
k



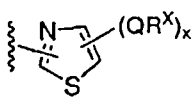
l



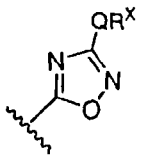
m



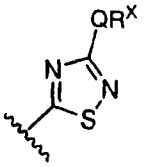
n



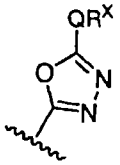
o



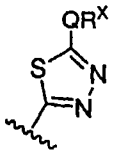
p



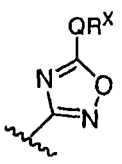
q



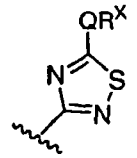
r

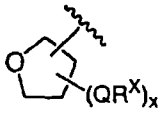


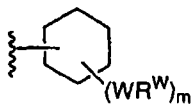
s

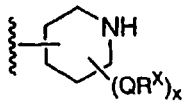


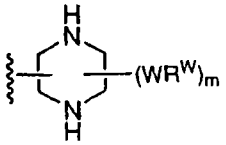
t

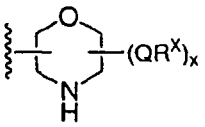

u

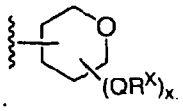

v

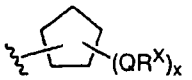

w

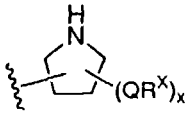

x

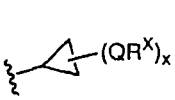

y

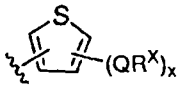

z

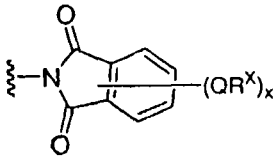

aa

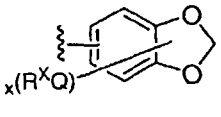

bb

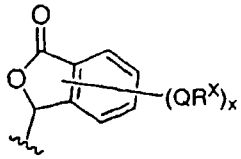

cc

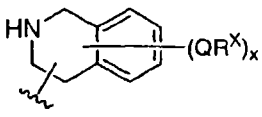

dd

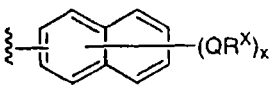

ee

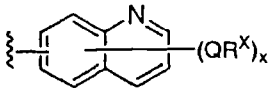

ff

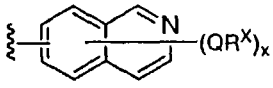

gg

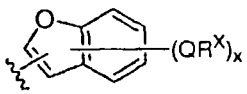

hh

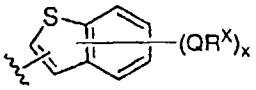

ii

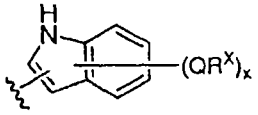

jj

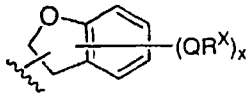

kk

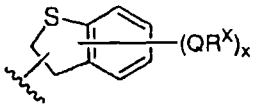

ll

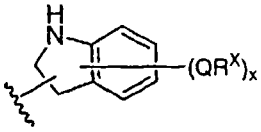

mm


nn


oo


pp


qq


rr

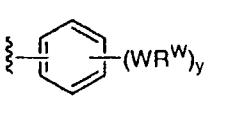
在其他实施方式中，R^1是环 a、b、c、d、m、n、o、ee、gg 或 pp 之一。在其他实施方式中，R^1是环 a。在某些其他实施方式中，R^1是环 gg。

在某些实施方式中，就式 III、III-A 或 III-B 化合物而言，x 是 0、1、2 或 3，且 Q 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2或 CO_2、CO 代替，且 R^x是 R'或卤素。在其他实施方式中，x 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 QR^x、当存在时独立地是-C_1-C_3烷基、-O(C_1-C_3烷基)、-CF_3、

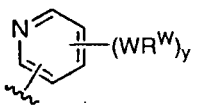
$-OCF_3$、$-SCF_3$、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、$-O(CH_2)_2N(R)(R')$、$-O(CH_2)N(R)(R')$、$-CON(R)(R')$、$-(CH_2)_2OR'$、$-(CH_2)OR'$、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、$-N(R)(R')$、$-(CH_2)_2N(R)(R')$、$-(CH_2)N(R)(R')$或$-SO_2NRR'$。

正如上文一般描述的，就式 III 化合物而言，R^3是U_mR'，其中 m 是 0 或 1，和 U、当存在时是$-CH_2-$，且 R'是 5-或 6-元可选被取代的饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。在某些实施方式中，R'是可选被取代的苯基或吡啶基。

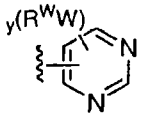
在某些实施方式中，就通式 III、III-A 或 III-B 化合物而言，Cy^1选自下列环之一：



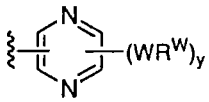
i



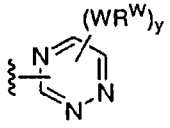
ii



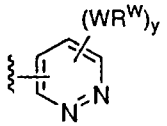
iii



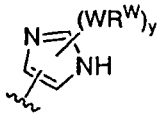
iv



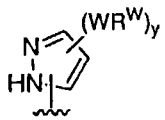
v



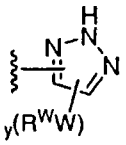
vi



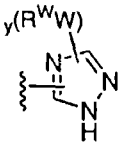
vii



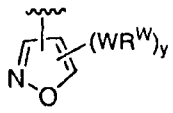
viii



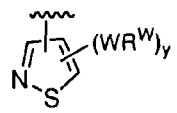
ix



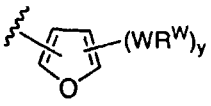
x



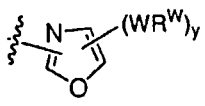
xi



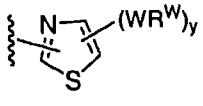
xii



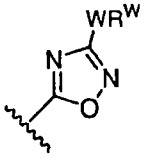
xiii



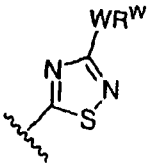
xiv



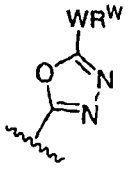
xv



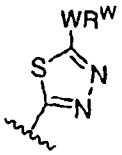
xvi



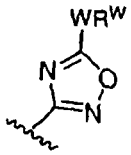
xvii



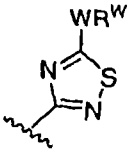
xviii



xix



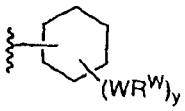
xx



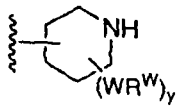
xxi



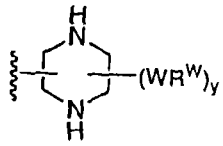
xxii



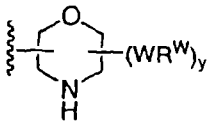
xxiii



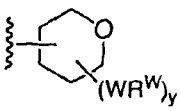
xxiv



xxv



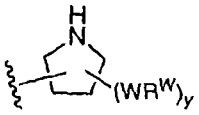
xxvi



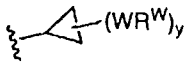
xxvii



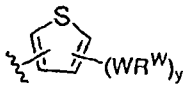
xxviii



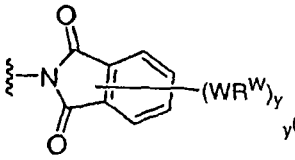
xxix



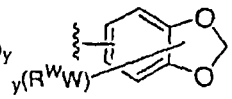
xxx



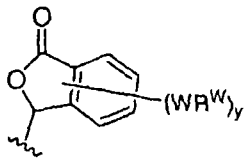
xxxi



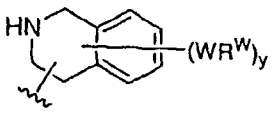
xxxii



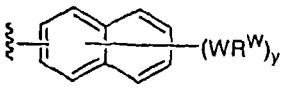
xxxiii



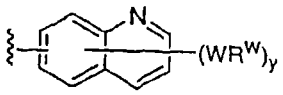
xxxiv



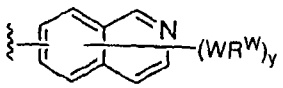
xxxv



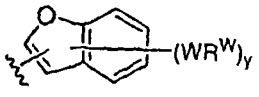
xxxvi



xxxvii



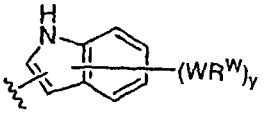
xxxviii



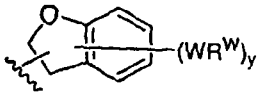
xxxix



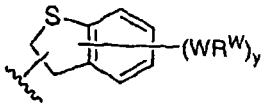
xL



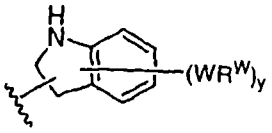
xLi



xLii



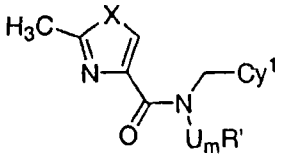
xLiii



xLiv

在某些实施方式中，就式 III、III-A 或 III-B 化合物而言，y 是 0－5，W 是一条键或者是 C_1-C_6 亚烷基链，其中 W 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、-CO_2-、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、-$NRCO_2$-、-NRCONR-、-SO-、-SO_2-、-$NRSO_2$-、-SO_2NR-、-$NRSO_2NR$-、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的 R^W 独立地是 R'、卤素、NO_2 或 CN，或者-WR^W 是=O、=S 或=NR'。在某些实施方式中，y 是 0、1、2 或 3，且 W 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^W 是 R'或卤素。在其他实施方式中，y 是 0、1、2 或 3，每次出现的 WR^W、当存在时独立地是-C_1-C_3 烷基、-O(C_1-C_3 烷基)、-CF_3、-OCF_3、-SCF_3、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、-O$(CH_2)_2$N(R)(R')、-O(CH_2)N(R)(R')、-CON(R)(R')、-$(CH_2)_2$OR'、-(CH_2)OR'、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、-N(R)(R')、-$(CH_2)_2$N(R)(R')、-(CH_2)N(R)(R')或-SO_2NRR'。

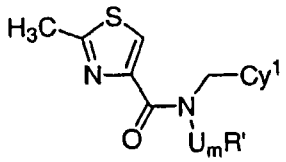
在其他实施方式中，Z-R^1 是-CH_3；R^2 是氢；R^3 是 U_mR'，其中 m 是 0 或 1，和 U、当存在时是-CH_2-，R'是 5-或 6-元可选被取代的饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子；且 R^4 是-CH_2Cy^1，提供式 IV 化合物：



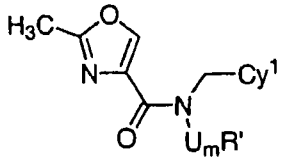
IV

其中 X、U、m、R'和 Cy^1 是如上一般性和本文子集所定义的。

正如上文一般描述的，X 是 S 或 O，提供式 IV-A 或 IV-B 化合物：



IV-A

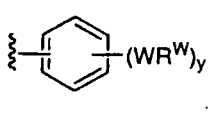


IV-B

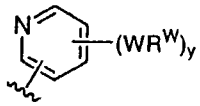
正如上文一般描述的，就式 IV 化合物而言，R^3 是 U_mR'，其中 m 是 0 或 1，和 U、当存在时是-CH_2-，且 R'是 5-或 6-元可选被取代的饱和、

部分不饱和或完全不饱和的环，具有 0－3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。在某些实施方式中，R'是可选被取代的苯基或吡啶基。

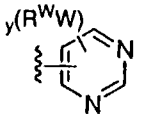
在某些实施方式中，就通式 IV、IV-A 或 IV-B 化合物而言，Cy^1 选自下列环之一：



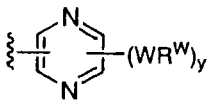
i



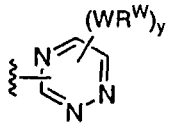
ii



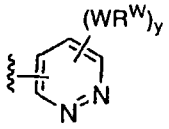
iii



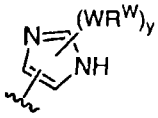
iv



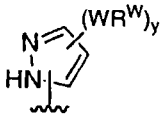
v



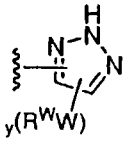
vi



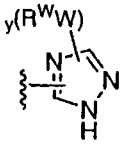
vii



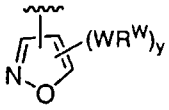
viii



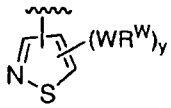
ix



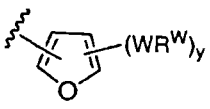
x



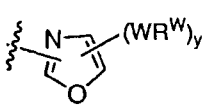
xi



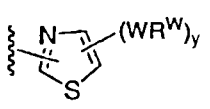
xii



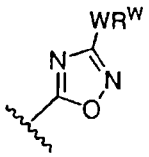
xiii



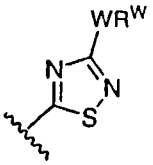
xiv



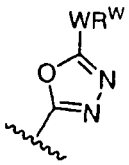
xv



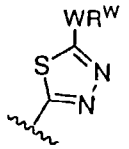
xvi



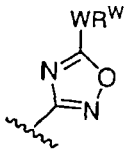
xvii



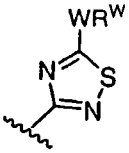
xviii



xix



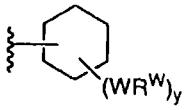
xx



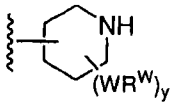
xxi



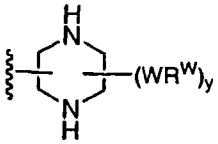
xxii



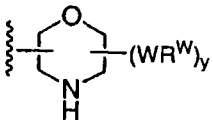
xxiii



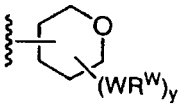
xxiv



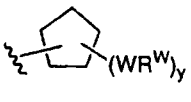
xxv



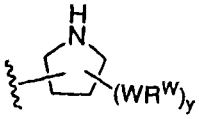
xxvi



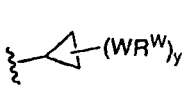
xxvii



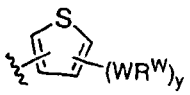
xxviii



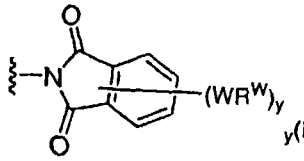
xxix



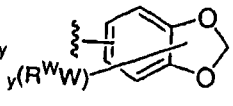
xxx



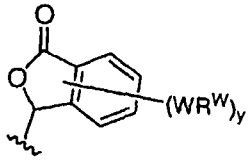
xxxi



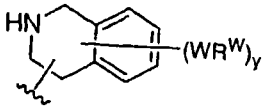
xxxii



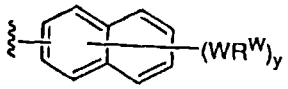
xxxiii



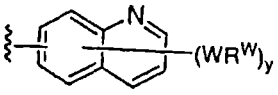
xxxiv



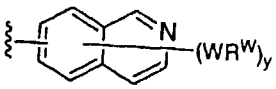
xxxv



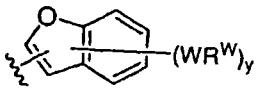
xxxvi



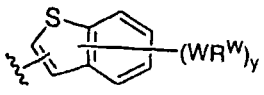
xxxvii



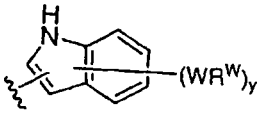
xxxviii



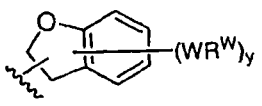
xxxix



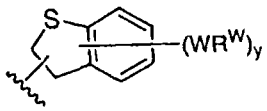
xL



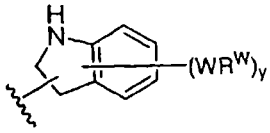
xLi



xLii



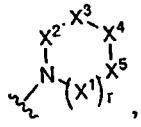
xLiii



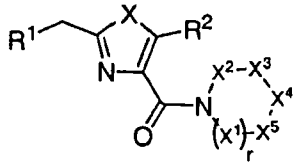
xLiv

在某些实施方式中，就式 IV、IV-A 或 IV-B 化合物而言，y 是 0-5，W 是一条键或者是 C_1-C_6 亚烷基链，其中 W 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、-CO_2-、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、-NRCO_2-、-NRCONR-、-SO-、-SO_2-、-NRSO_2-、-SO_2NR-、-NRSO_2NR-、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的 R^W 独立地是 R'、卤素、NO_2 或 CN，或者-WR^W 是=O、=S 或=NR'。在某些实施方式中，y 是 0、1、2 或 3，且 W 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^W 是 R'或卤素。在其他实施方式中，y 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 WR^W、当存在时独立地是-C_1-C_3 烷基、-O(C_1-C_3 烷基)、-CF_3、-OCF_3、-SCF_3、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、-O$(CH_2)_2$N(R)(R')、-O(CH_2)N(R)(R')、-CON(R)(R')、-$(CH_2)_2$OR'、-(CH_2)OR'、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、-N(R)(R')、-$(CH_2)_2$N(R)(R')、-(CH_2)N(R)(R')或-SO_2NRR'。

在其他实施方式中，Z 是-CH_2-；且 R^3 和 R^4 与它们所键合的氮原子一起构成可选被取代的 5-、6-或 7-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环，具有下列结构：



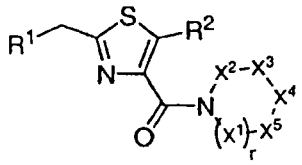
其中 r 是 0、1 或 2，X^3、X^4 或 X^5 之一是 CH-V_p-Cy^1 或 N-V_p-Cy^1，其他 X^3、X^4 或 X^5 是 CHR'或 NR'，每次出现的 X^1、当存在时和 X^2 各自独立地是 C(R')$_2$、-CO-或-CS-，提供式 V 化合物：



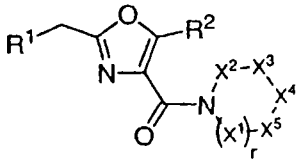
V

其中 R^1、X、R^2、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5和 r 是如上一般性和本文子集所定义的。

正如上文一般描述的，X 是 S 或 O，提供式 V-A 或 V-B 化合物：

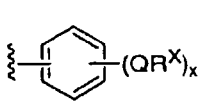


V-A

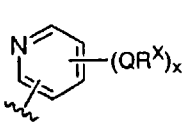


V-B

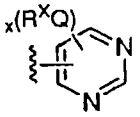
在有些实施方式中，就通式 V、V-A 或 V-B 化合物而言，R^1选自下列基团之一：



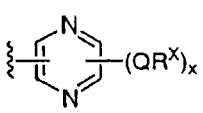
a



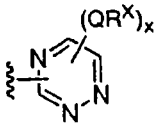
b



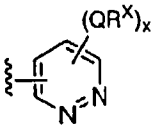
c



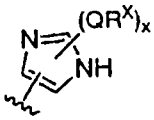
d



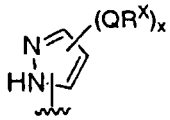
e



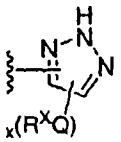
f



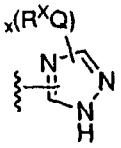
g



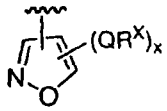
h



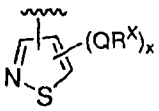
i



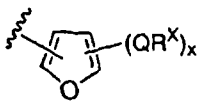
j



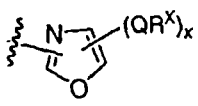
k



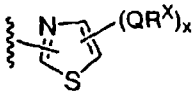
l



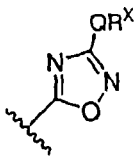
m



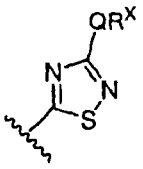
n



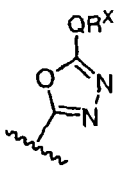
o



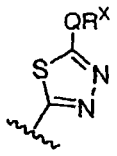
p



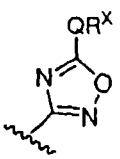
q



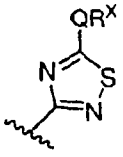
r



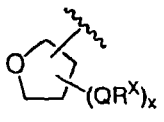
s



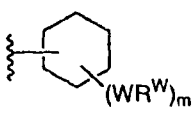
t



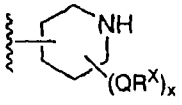
u



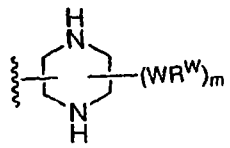
v

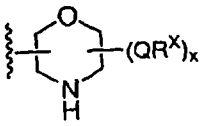


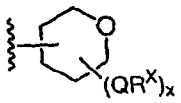
w

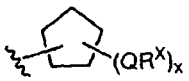


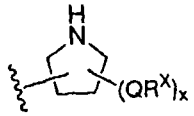
x

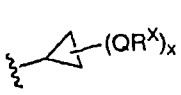

y

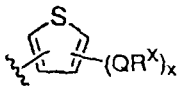

z

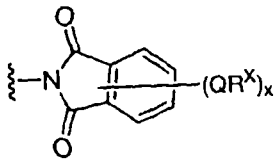

aa

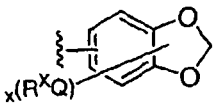

bb

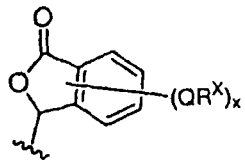

cc

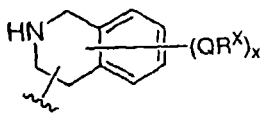

dd

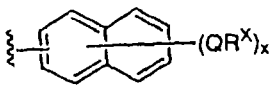

ee

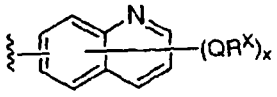

ff

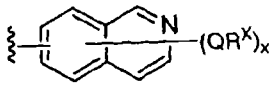

gg

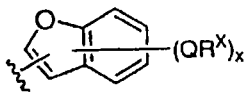

hh

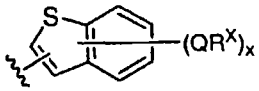

ii

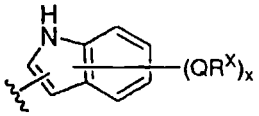

jj

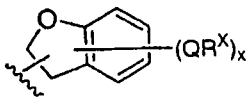

kk

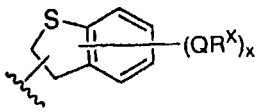

ll

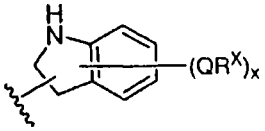

mm


nn


oo


pp


qq


rr

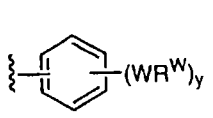
在其他实施方式中，R^1是环 a、b、c、d、m、n、o、ee、gg 或 pp 之一。在其他实施方式中，R^1是环 a。在某些其他实施方式中，R^1是环 gg。

在某些实施方式中，就式 V、V-A 或 V-B 化合物而言，x 是 0、1、2 或 3，且 Q 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^x是 R'或卤素。在其他实施方式中，x 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 QR^x、当存在时独立地是-C_1-C_3烷基、-O(C_1-C_3烷基)、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、$-O(CH_2)_2N(R)(R')$、$-O(CH_2)N(R)(R')$、$-CON(R)(R')$、$-(CH_2)_2OR'$、$-(CH_2)OR'$、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、$-N(R)(R')$、$-(CH_2)_2N(R)(R')$、$-(CH_2)N(R)(R')$或$-SO_2NRR'$。

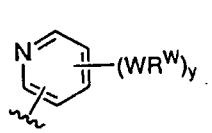
在某些实施方式中，就通式 V、V-A 或 V-B 化合物而言，r 是 1，

X^1、X^2、X^3和X^5各自是CH_2，且X^4是$CH-V_p-Cy^1$或$N-V_p-Cy^1$。在某些其他实施方式中，p是1，且V是SO_2、$-NRSO_2$、CO或NRCO。在其他实施方式中，X^4是$N-V_p-Cy^1$，p是1，且V是SO_2或CO。在其他实施方式中，就通式V-A或V-B化合物而言，X^4是$N-V_p-Cy^1$，p是1，且V是SO_2。

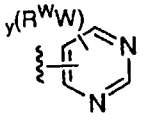
在某些实施方式中，就通式V、V-A或V-B化合物而言，Cy^1选自下列环之一：



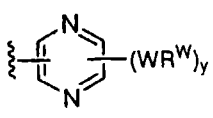
i



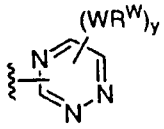
ii



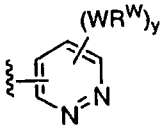
iii



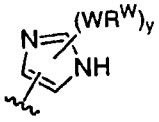
iv



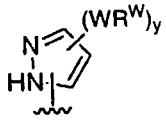
v



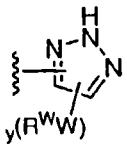
vi



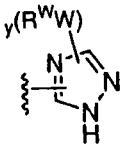
vii



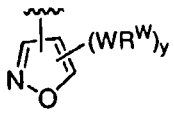
viii



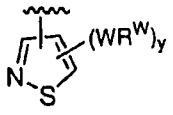
ix



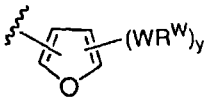
x



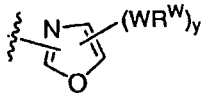
xi



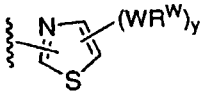
xii



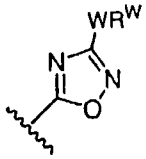
xiii



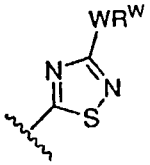
xiv



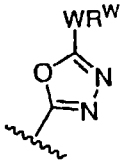
xv



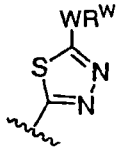
xvi



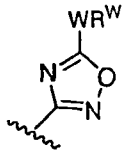
xvii



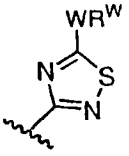
xviii



xix



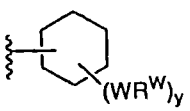
xx



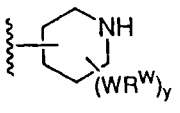
xxi



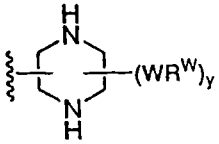
xxii



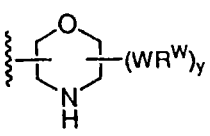
xxiii



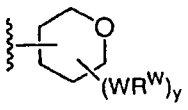
xxiv



xxv



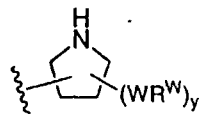
xxvi



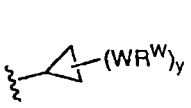
xxvii



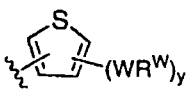
xxviii



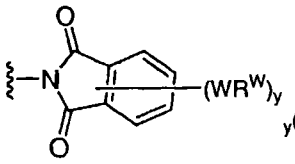
xxix



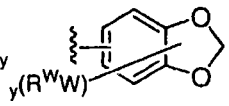
xxx



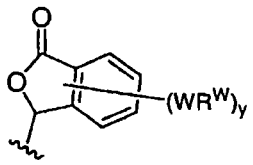
xxxi



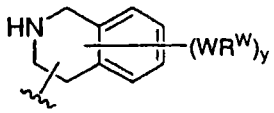
xxxii



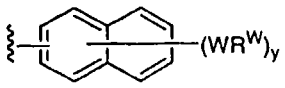
xxxiii



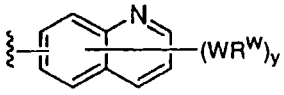
xxxiv



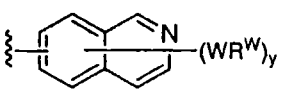
xxxv



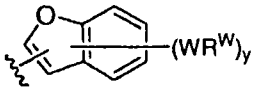
xxxvi



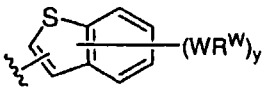
xxxvii



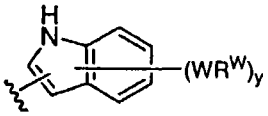
xxxviii



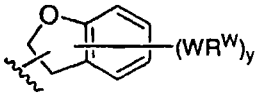
xxxix



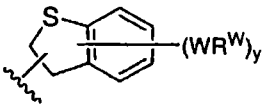
xL



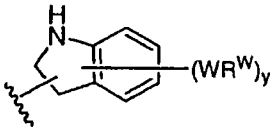
xLi



xLii



xLiii

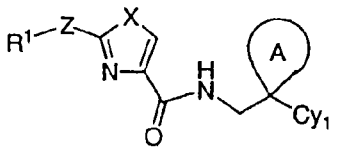


xLiv

在某些实施方式中，就通式 V、V-A 或 V-B 化合物而言，y 是 0－5，W 是一条键或者是 C_1-C_6 亚烷基链，其中 W 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、$-CO_2-$、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、$-NRCO_2-$、-NRCONR-、-SO-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR-$、$-NRSO_2NR-$、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的 R^W 独立地是 R'、卤素、NO_2 或 CN，或者 $-WR^W$ 是=O、=S 或=NR'。在某些实施方式中，y 是 0、1、2 或 3，且 W 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^W 是 R'或卤素。在其他实施方式中，y 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 WR^W、当存在时独立地是-C_1-C_3 烷基、-O(C_1-C_3 烷基)、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、$-O(CH_2)_2N(R)(R')$、$-O(CH_2)N(R)(R')$、-CON(R)(R')、$-(CH_2)_2OR'$、$-(CH_2)OR'$、可选被取代的苯基、可选被取

代的苄基、-N(R)(R')、-$(CH_2)_2$N(R)(R')、-(CH_2)N(R)(R')或-SO_2NRR'。

在另一种实施方式中，本发明提供式VI化合物：



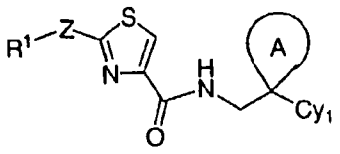
VI;

其中：

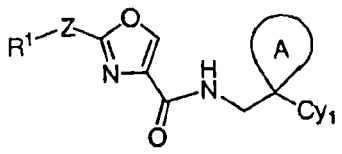
环A是具有至多3个选自O、S或NR的杂原子的3-7元环；

R、R^1、Z、X和Cy^1是如上所定义的。

正如上文一般描述的，X是S或O，且提供式VI-A或VI-B化合物：



VI-A

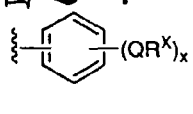


VI-B.

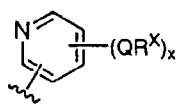
在一种实施方式中，环A是3-7元环烷基环。在另一种实施方式中，环A是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在某些实施方式中，环A是环戊基或环己基。

在另一种实施方式中，环A具有一个氧环杂原子。或者，环A具有一个硫环杂原子。或者，环A具有一个氮环杂原子。优选地，（NR中的）R是氢。

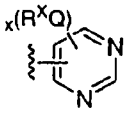
在有些实施方式中，就通式VI、VI-A或VI-B化合物而言，R^1选自下列基团之一：



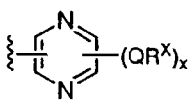
a



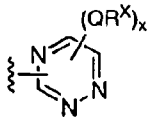
b



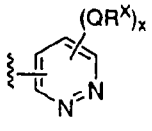
c



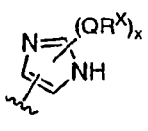
d



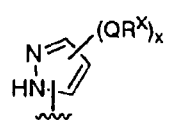
e



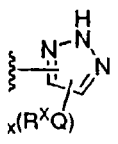
f

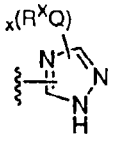


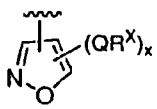
g

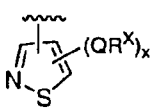


h

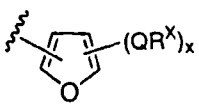




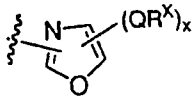




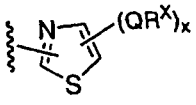
i



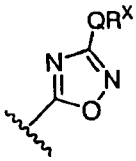
j



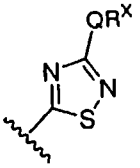
k



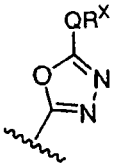
l



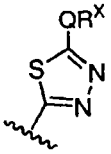
m



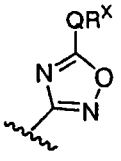
n



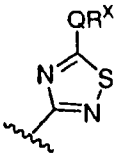
o



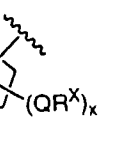
p



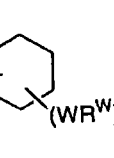
q



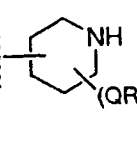
r



s



t



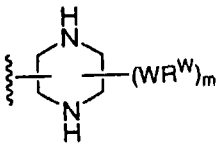
u

v

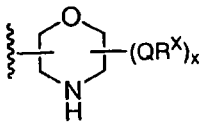
w

x

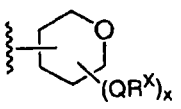
y



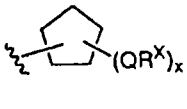
z



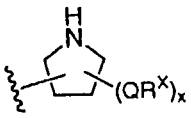
aa



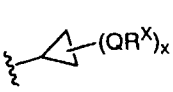
bb



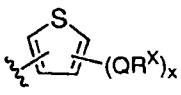
cc



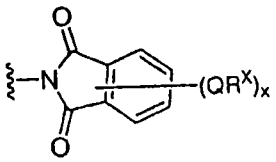
dd



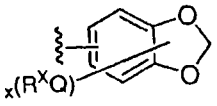
ee



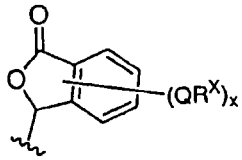
ff



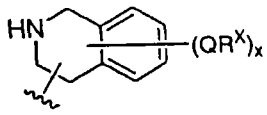
gg



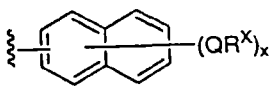
hh



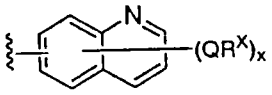
ii



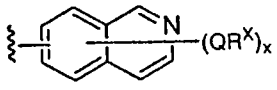
jj



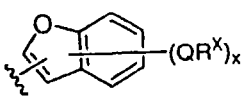
kk



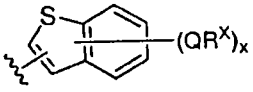
ll



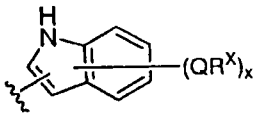
mm



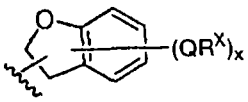
nn



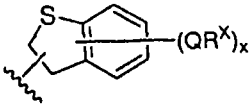
oo



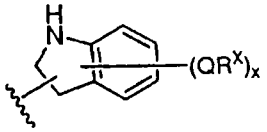
pp



qq



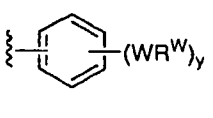
rr

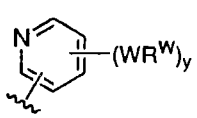


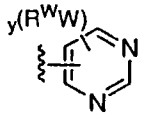
在其他实施方式中，R^1是环 a、b、c、d、m、n、o、ee 或 pp 之一。在其他实施方式中，R^1是苯基（环 a）。

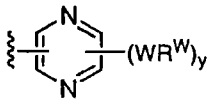
在某些实施方式中，就式 VI、VI-A 或 VI-B 化合物而言，x 是 0、1、2 或 3，且 Q 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^x是 R'或卤素。在其他实施方式中，x 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 QR^x、当存在时独立地是-C_1-C_3烷基、-O(C_1-C_3烷基)、-OPh_3、-CF_3、-OCF_3、-SCF_3、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、-O$(CH_2)_2$N(R)(R')、-O(CH_2)N(R)(R')、-CON(R)(R')、-$(CH_2)_2$OR'、-(CH_2)OR'、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、-N(R)(R')、-$(CH_2)_2$N(R)(R')、-(CH_2)N(R)(R')或-SO_2NRR'。

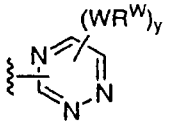
在某些实施方式中，就通式 VI、VI-A 或 VI-B 化合物而言，Cy^1选自下列环之一：

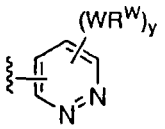

i

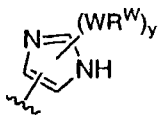

ii

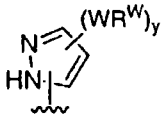

iii

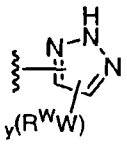

iv

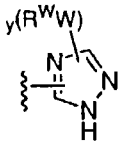

v

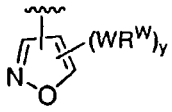

vi

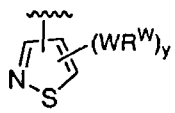

vii

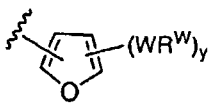

viii

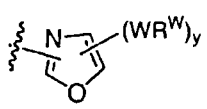

ix

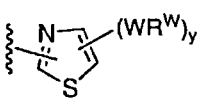

x

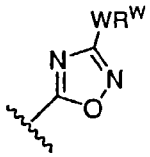

xi

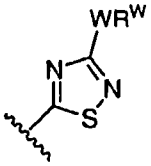

xii

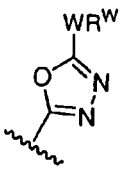

xiii

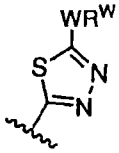

xiv

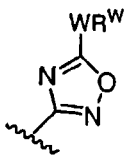

xv

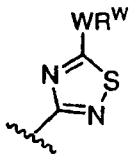

xvi


xvii


xviii


xix

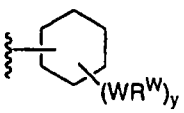

xx



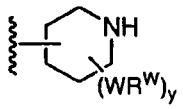
xxi



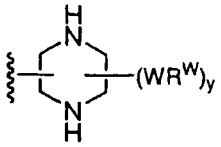
xxii



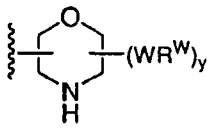
xxiii



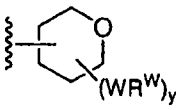
xxiv



xxv



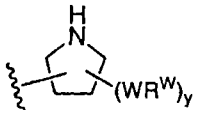
xxvi



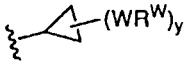
xxvii



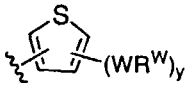
xxviii



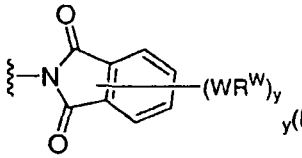
xxix



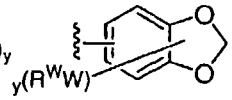
xxx



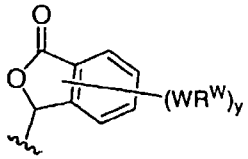
xxxi



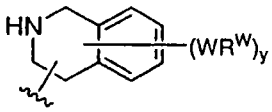
xxxii



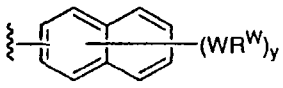
xxxiii



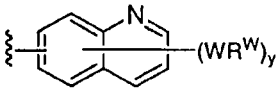
xxxiv



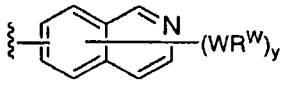
xxxv



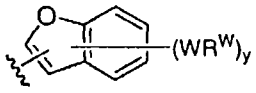
xxxvi



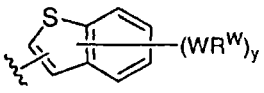
xxxvii



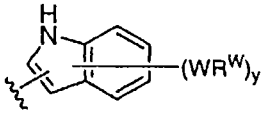
xxxviii



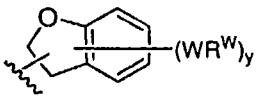
xxxix



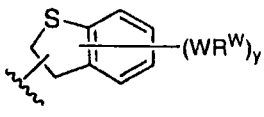
xL



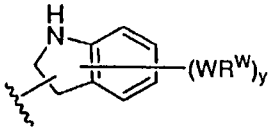
xLi



xLii



xLiii



xLiv

在一种实施方式中，Cy^1是上述环 i 或环 xxxiii。

在某些实施方式中，就通式 VI、VI-A 或 VI-B 化合物而言，y 是 0-5，W 是一条键或者是 C_1-C_6 亚烷基链，其中 W 的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被-CO-、-CO_2-、-COCO-、-CONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRNRCO-、-NRCO-、-$NRCO_2$-、-NRCONR-、-SO-、-SO_2-、-$NRSO_2$-、-SO_2NR-、-$NRSO_2NR$-、-O-、-S-或-NR-代替，且每次出现的R^W独立地是 R'、卤素、NO_2或 CN，或者-WR^W是=O、=S 或=NR'。在某些实施方式中，y 是 0、1、

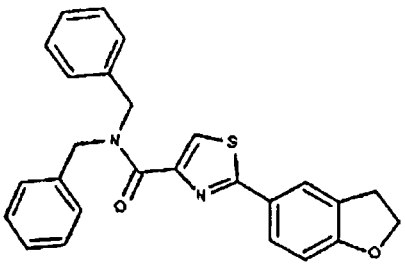
2 或 3，且 W 是一条键或者是可选被取代的 C_1-C_6 亚烷基链，其中一个或两个亚甲基单元可选地和独立地被 O、NR、S、SO_2 或 CO_2、CO 代替，且 R^w 是 R'或卤素。在其他实施方式中，y 是 0、1、2 或 3，且每次出现的 WR^w、当存在时独立地是-C_1-C_3 烷基、-O(C_1-C_3 烷基)、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、$-O(CH_2)_2N(R)(R')$、$-O(CH_2)N(R)(R')$、$-CON(R)(R')$、$-(CH_2)_2OR'$、$-(CH_2)OR'$、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、$-N(R)(R')$、$-(CH_2)_2N(R)(R')$、$-(CH_2)N(R)(R')$ 或 $-SO_2NRR'$。

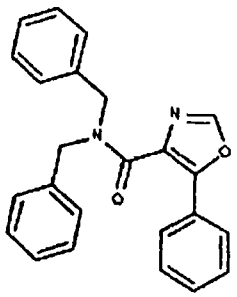
在一种实施方式中，Z 是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$。或者，Z 是 $-CH_2-$。

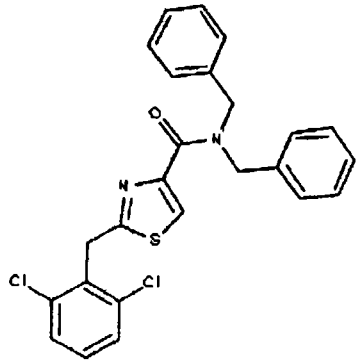
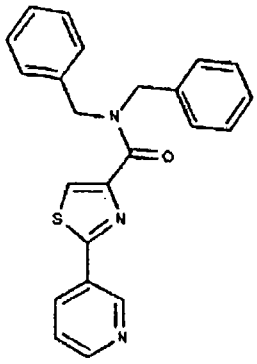
在另一种实施方式中，R^1 是可选被至多三个取代基取代的苯基，所述取代基选自-C_1-C_3 烷基、-O(C_1-C_3 烷基)、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、-F、-Cl、-Br、-COOR'、-COR'、$-O(CH_2)_2N(R)(R')$、$-O(CH_2)N(R)(R')$、$-CON(R)(R')$、$-(CH_2)_2OR'$、$-(CH_2)OR'$、可选被取代的苯基、可选被取代的苄基、$-N(R)(R')$、$-(CH_2)_2N(R)(R')$、$-(CH_2)N(R)(R')$ 或 $-SO_2NRR'$。

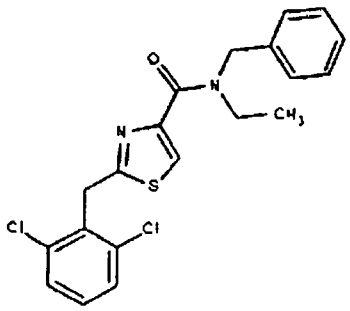
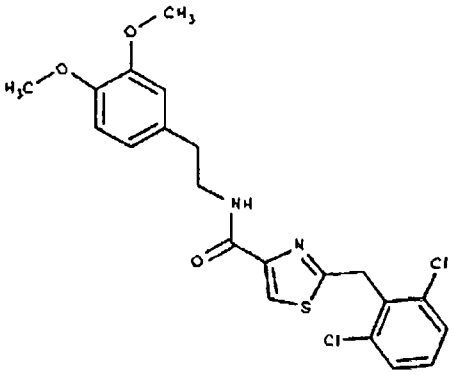
式 I 化合物的代表性实例如下表 1 所述。

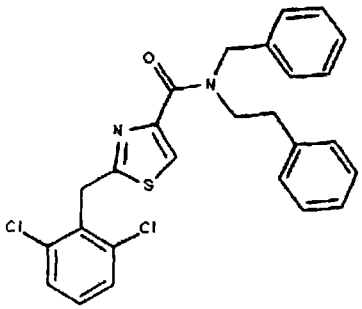
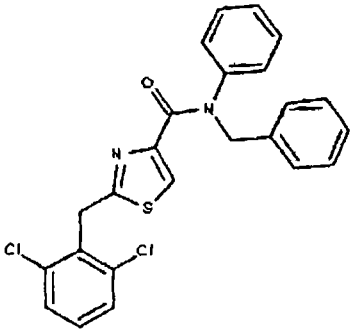
表 1：式 I 化合物的实例

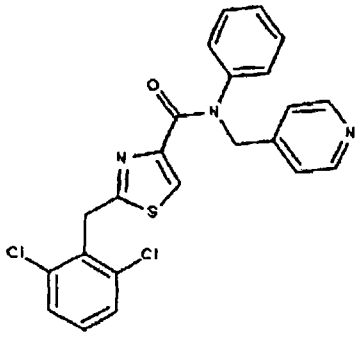
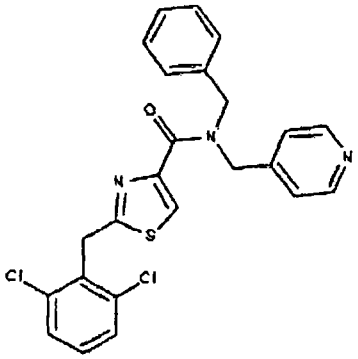
化合物 #	化合物
1	

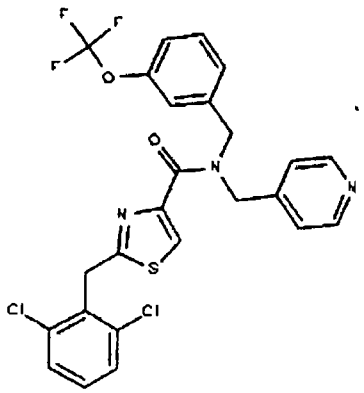
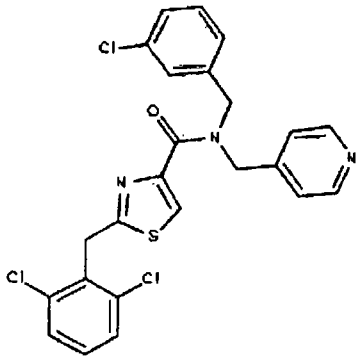
化合物 #	化合物
2	

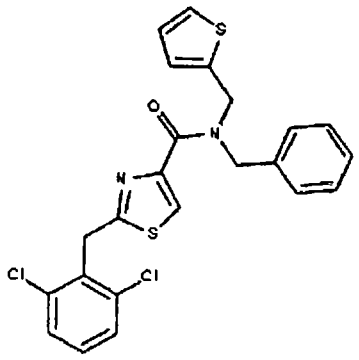
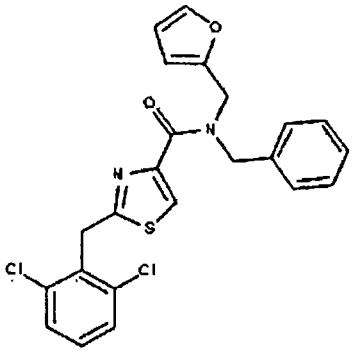
化合物#	化合物
3	
4	

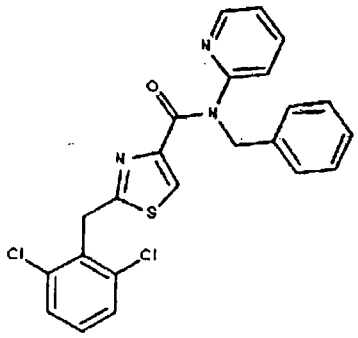
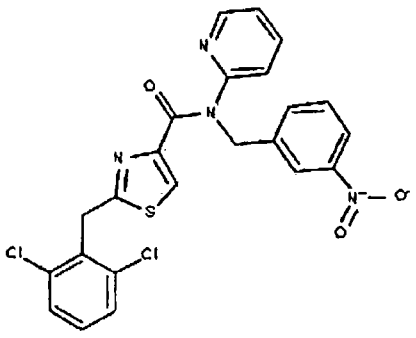
化合物#	化合物
5	
6	

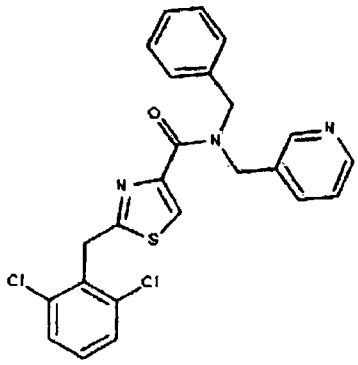
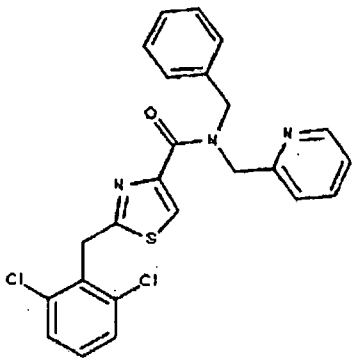
化合物#	化合物
7	
8	

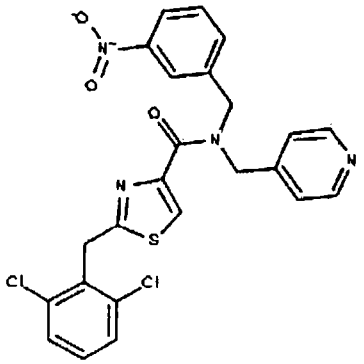
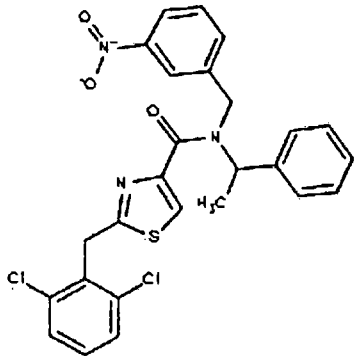
化合物#	化合物
9	
10	

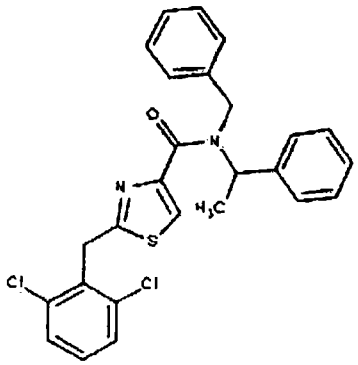
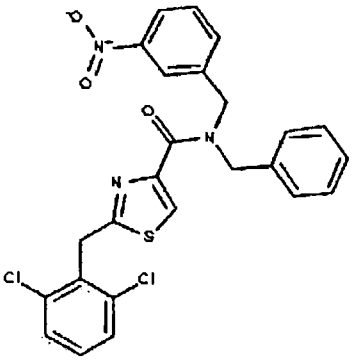
化合物#	化合物
11	
12	

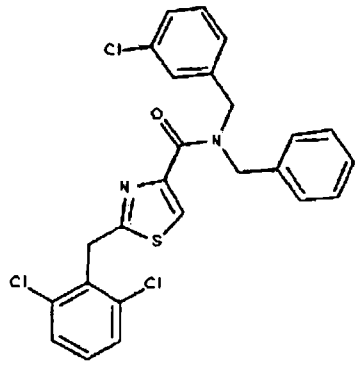
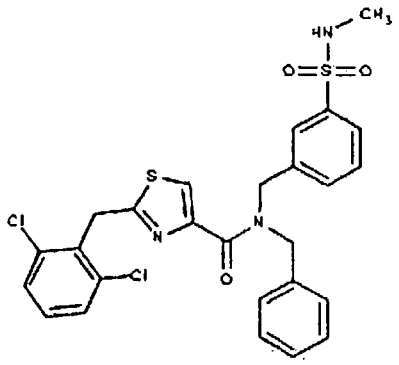
化合物#	化合物
13	
14	

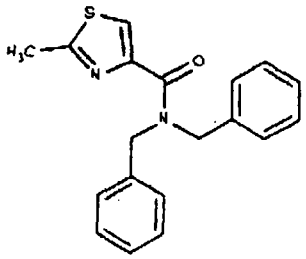
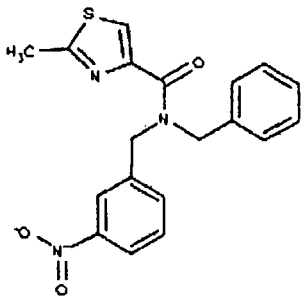
化合物#	化合物
15	
16	

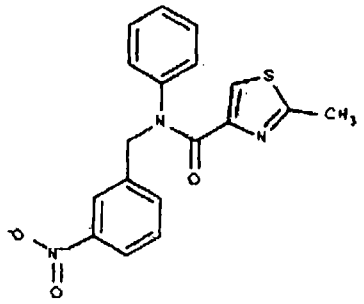
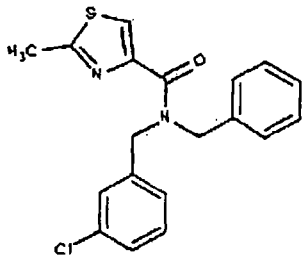
化合物#	化合物
17	
18	

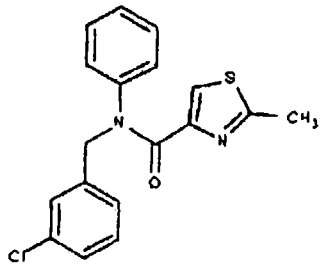
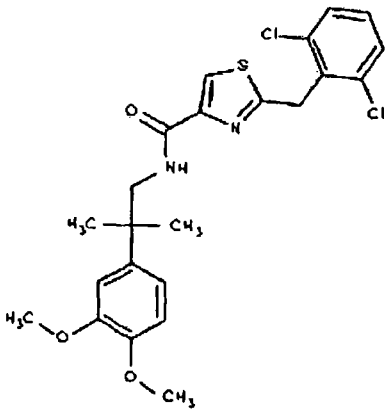
化合物#	化合物
19	
20	

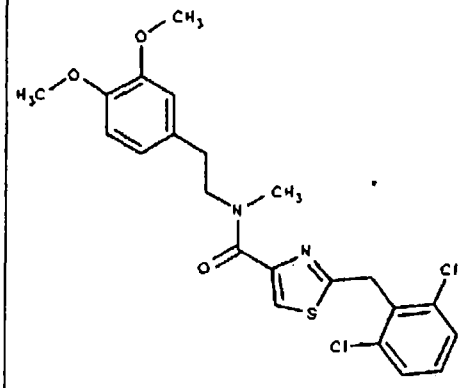
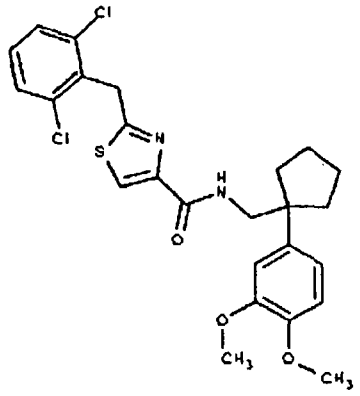
化合物#	化合物
21	
22	

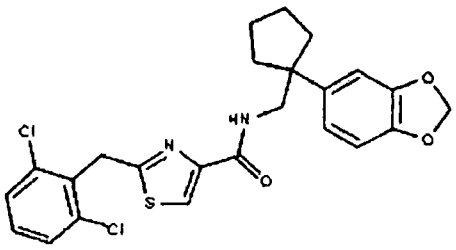
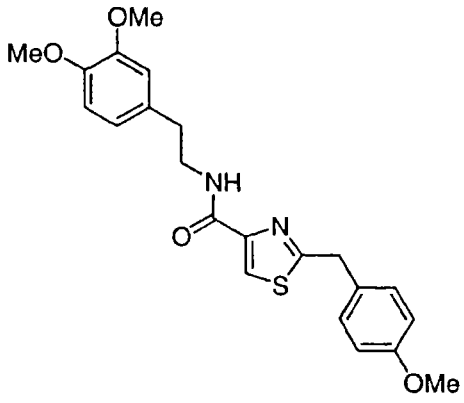
化合物#	化合物
23	
24	

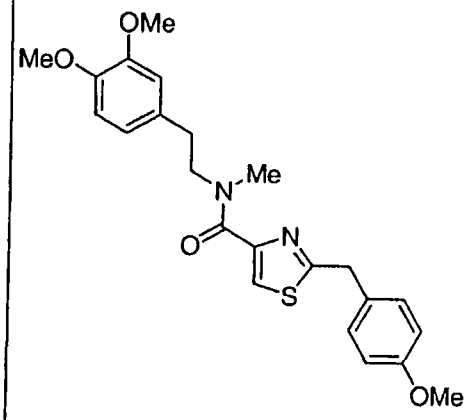
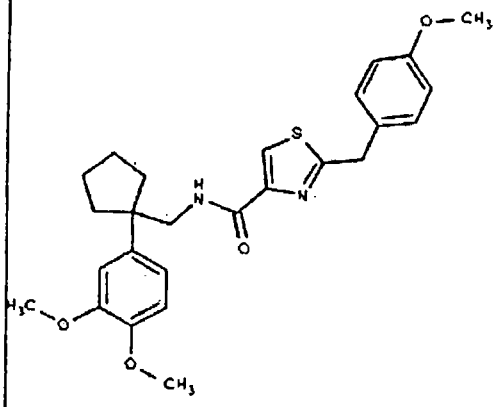
化合物#	化合物
25	
26	

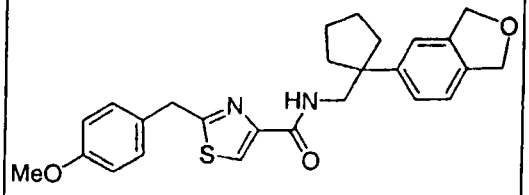
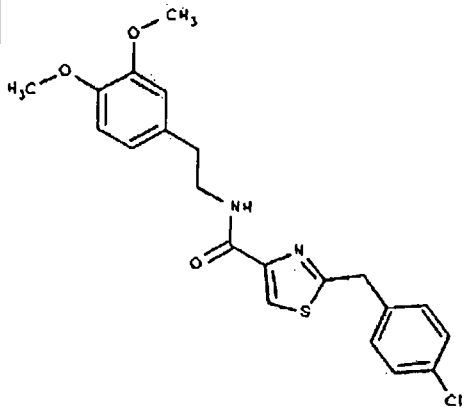
化合物#	化合物
27	
28	

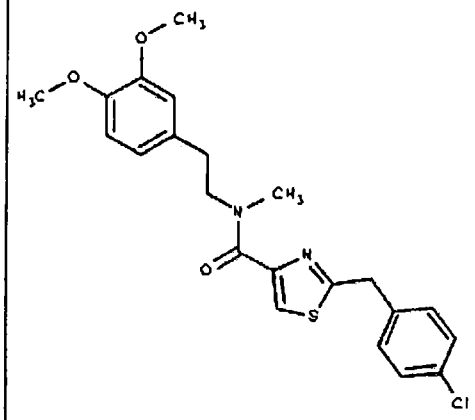
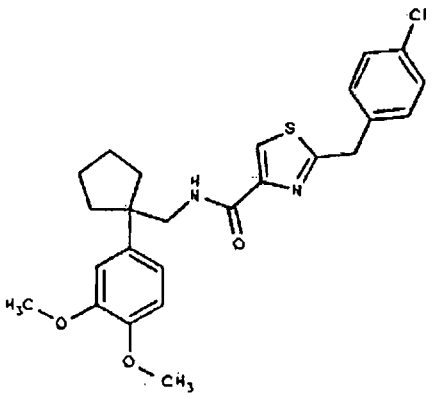
化合物#	化合物
29	
30	

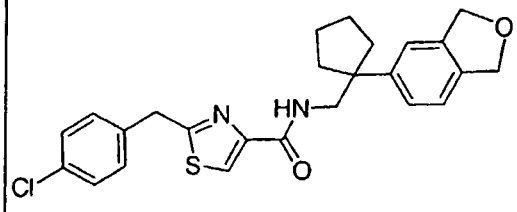
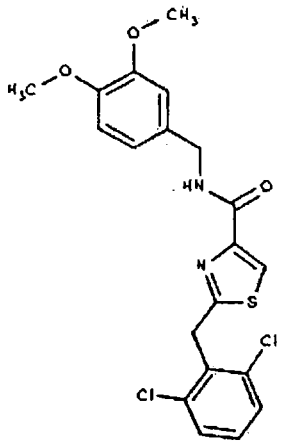
化合物#	化合物
31	
32	

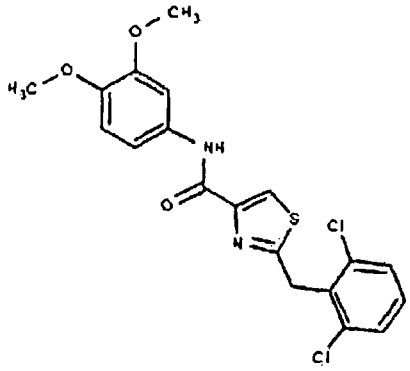
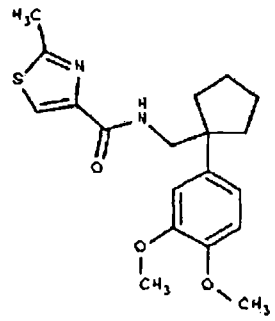
化合物#	化合物
33	
34	

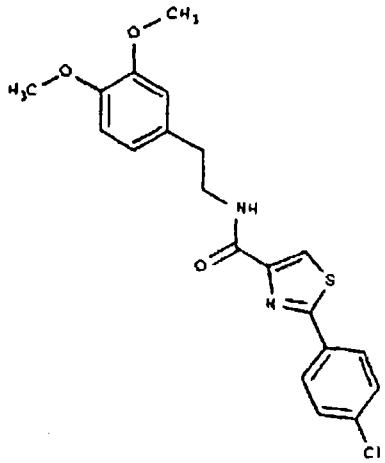
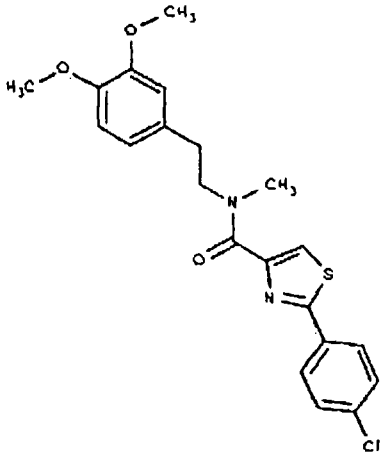
化合物#	化合物
35	
36	

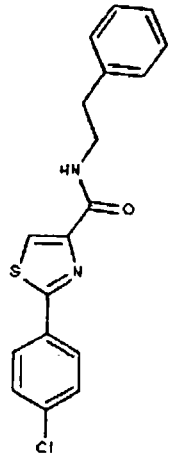
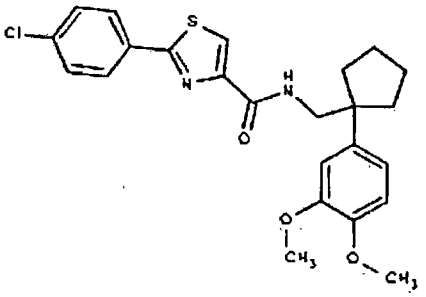
化合物#	化合物
37	
38	

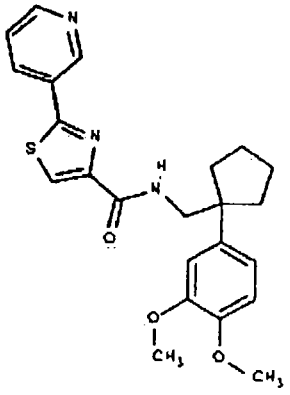
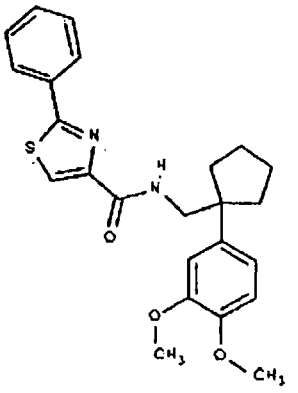
化合物#	化合物
39	
40	

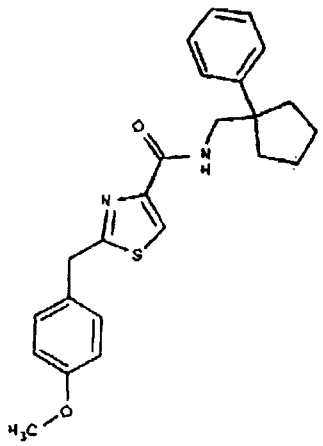
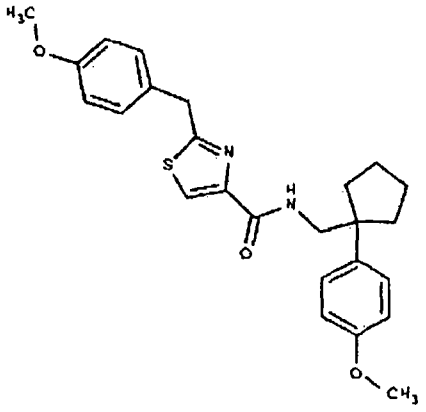
化合物#	化合物
41	
42	

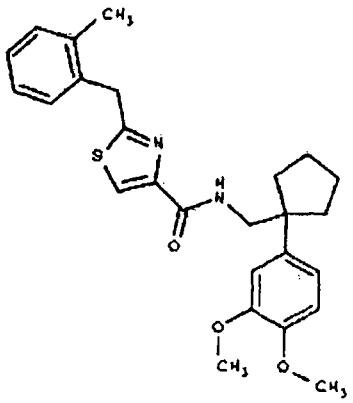
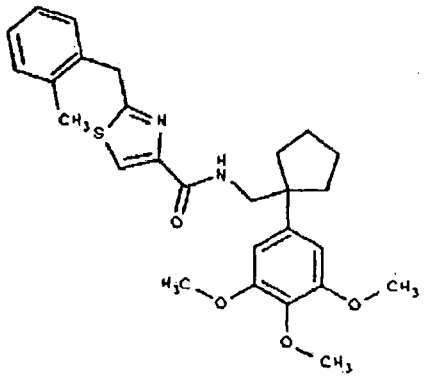
化合物 #	化合物
43	
44	

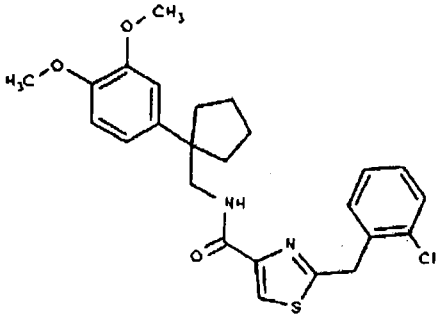
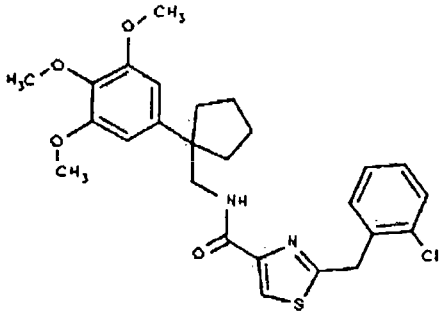
化合物 #	化合物
45	
46	

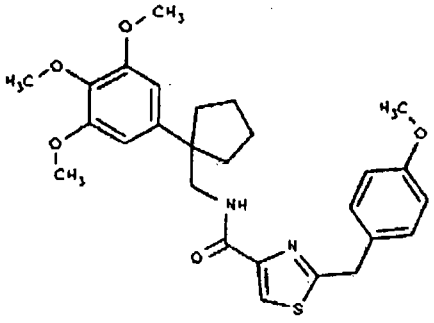
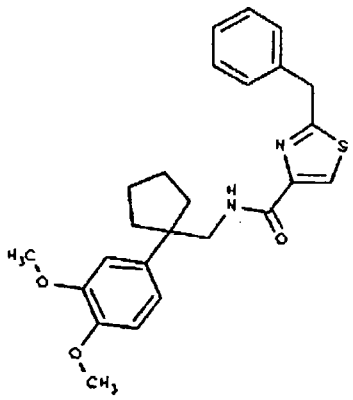
化合物#	化合物
47	
48	

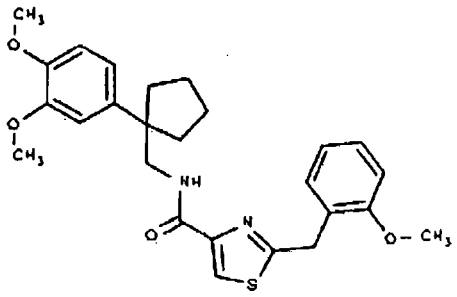
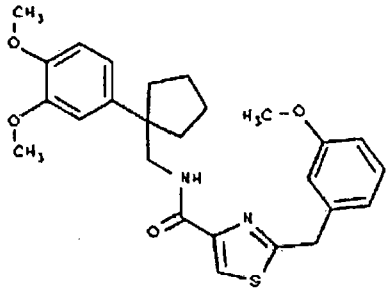
化合物#	化合物
49	
50	

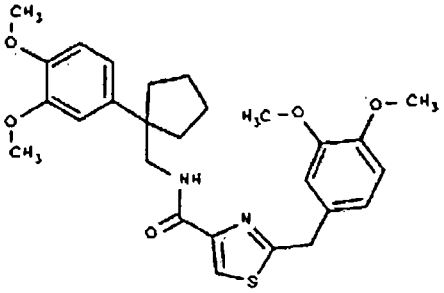
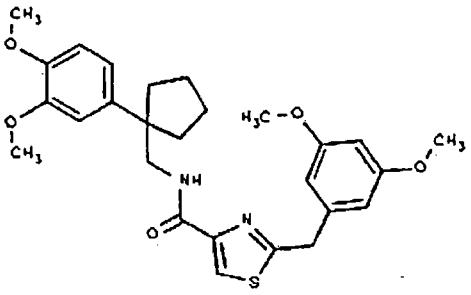
化合物#	化合物
51	
52	

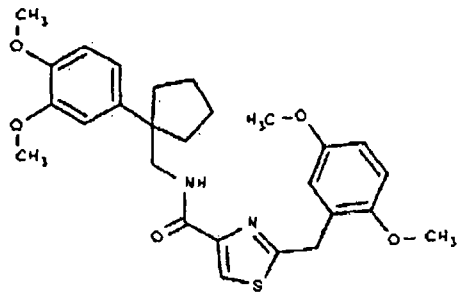
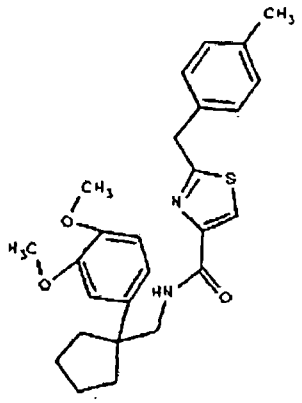
化合物#	化合物
53	
54	

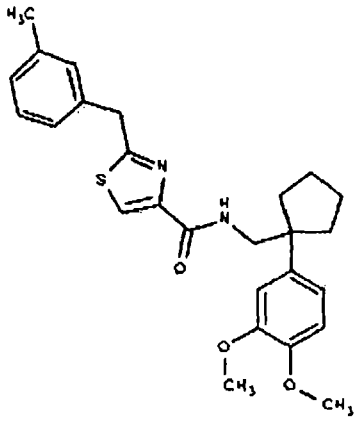
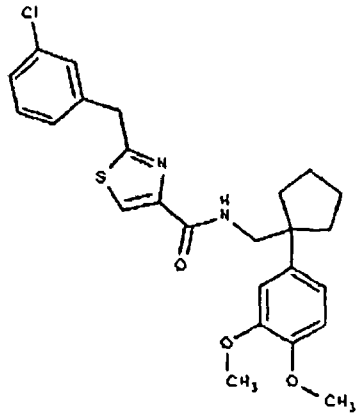
化合物#	化合物
55	
56	

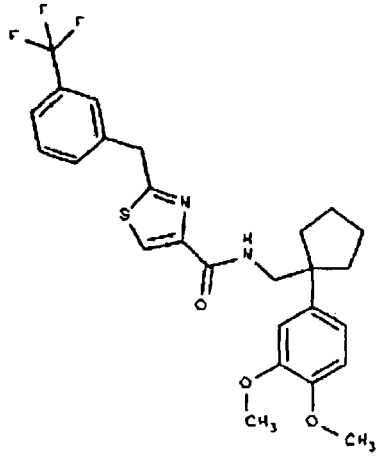
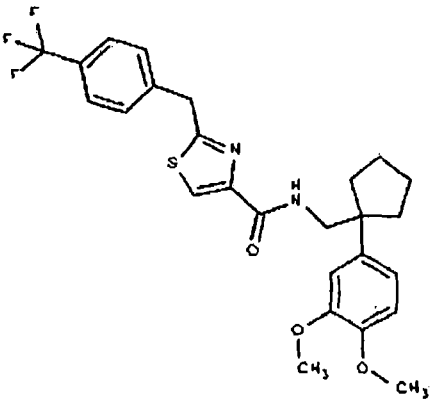
化合物#	化合物
57	
58	

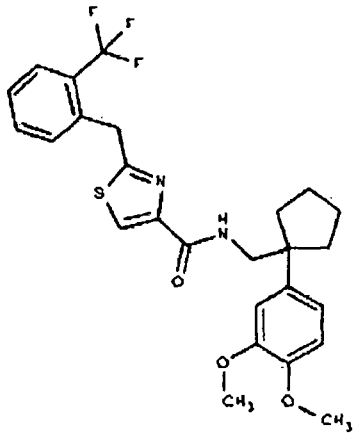
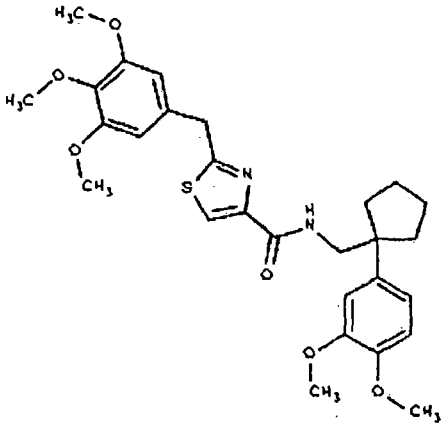
化合物#	化合物
59	
60	

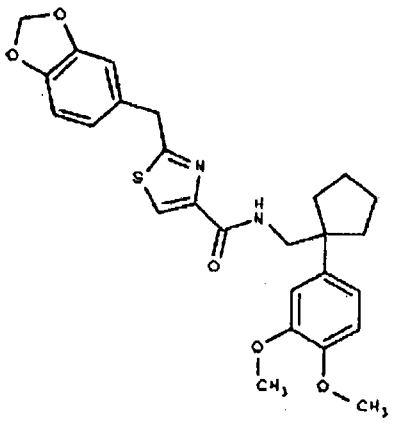
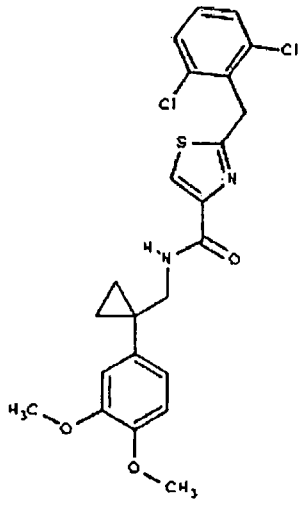
化合物#	化合物
61	
62	

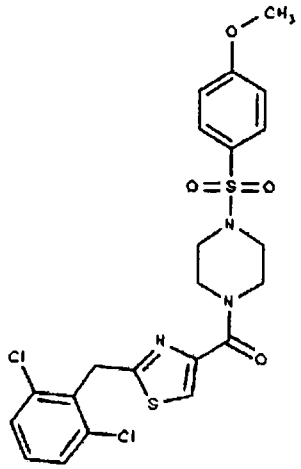
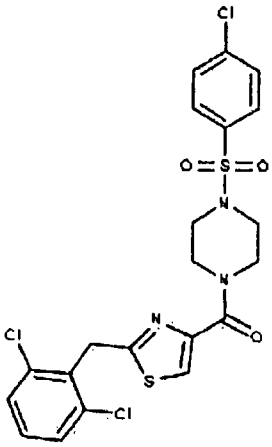
化合物#	化合物
63	
64	

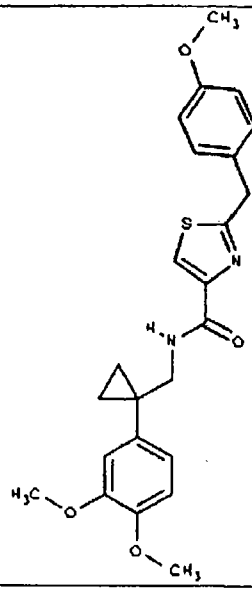
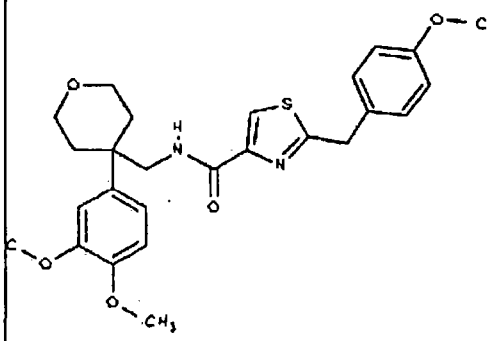
化合物#	化合物
65	
66	

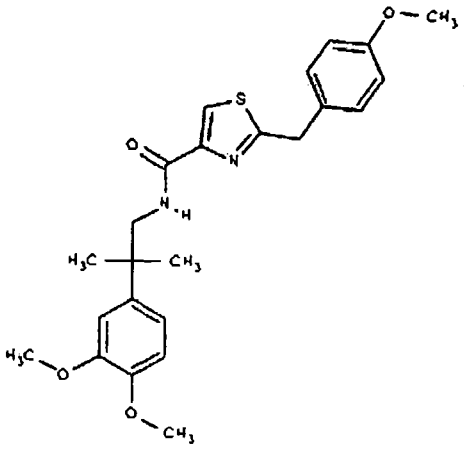
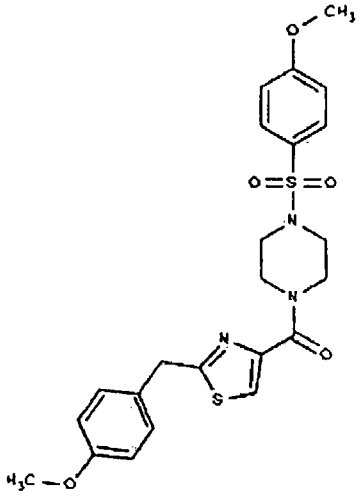
化合物#	化合物
67	
68	

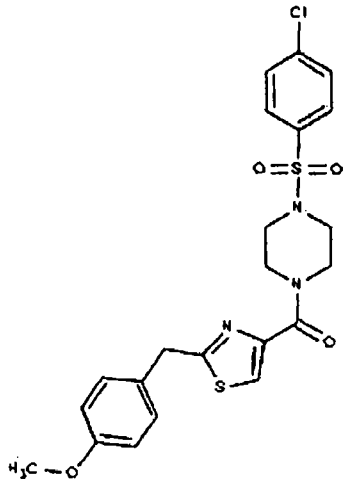
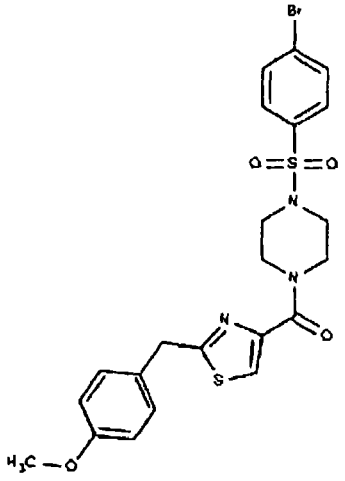
化合物#	化合物
69	
70	

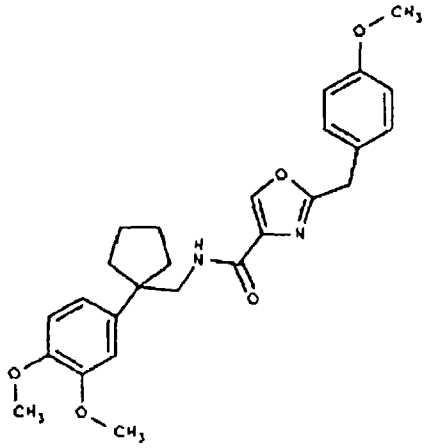
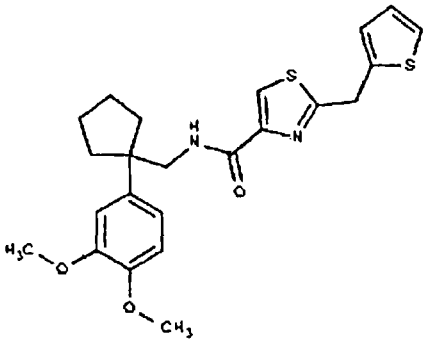
化合物#	化合物
71	
72	

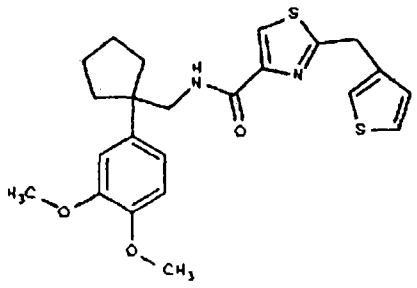
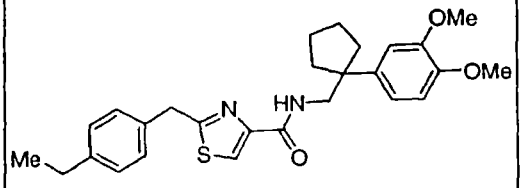
化合物#	化合物
73	
74	

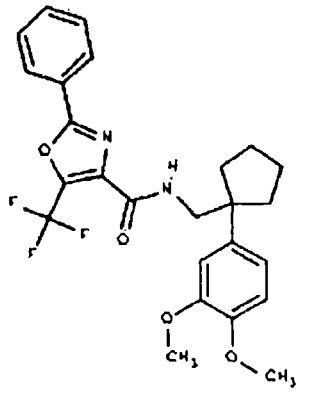
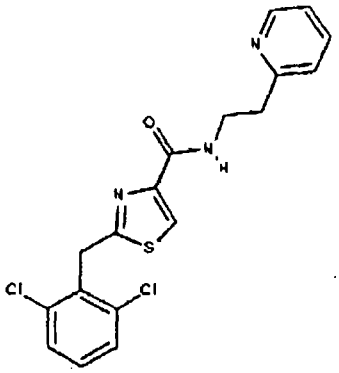
化合物#	化合物
75	
76	

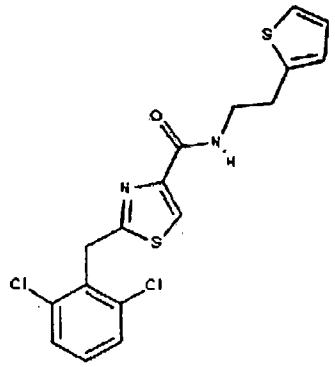
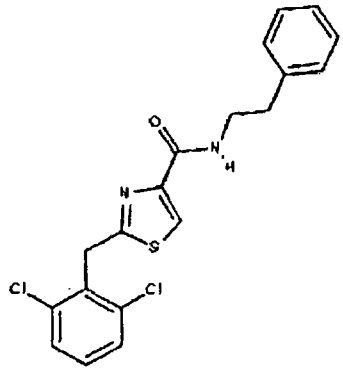
化合物#	化合物
77	
78	

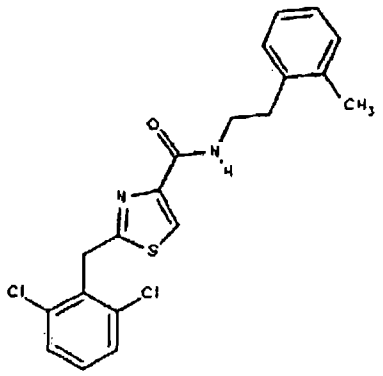
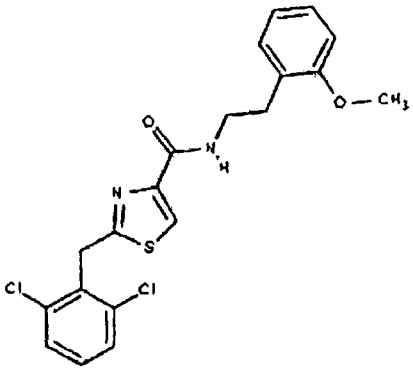
化合物 #	化合物
79	
80	

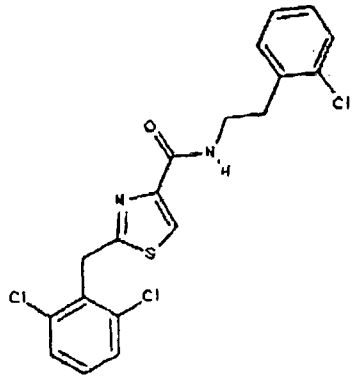
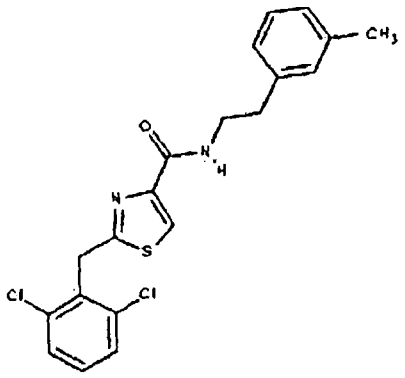
化合物 #	化合物
81	
82	

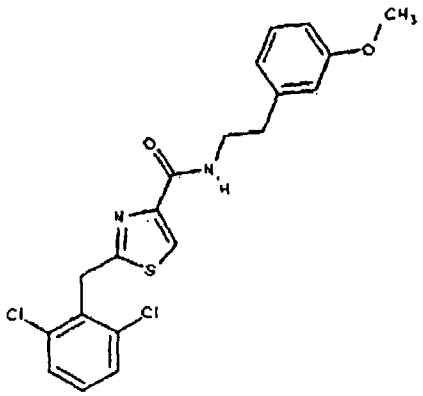
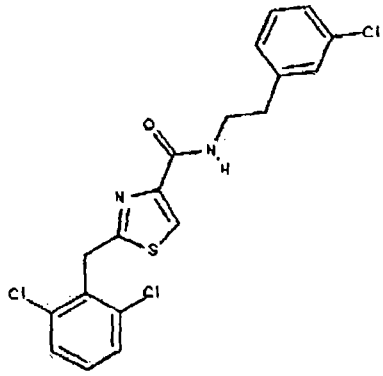
化合物#	化合物
83	
84	

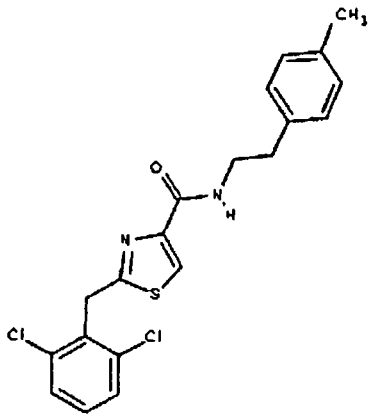
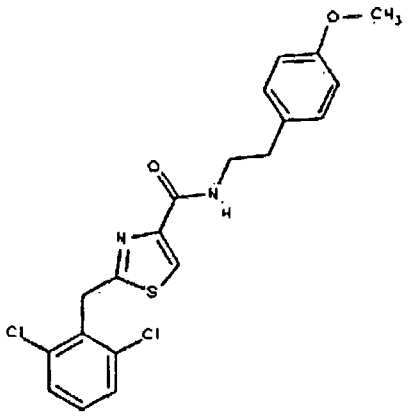
化合物#	化合物
85	
86	

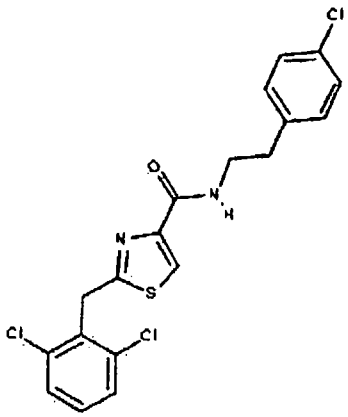
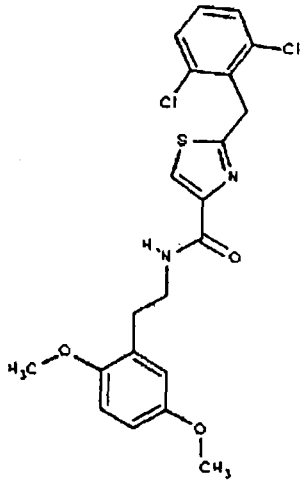
化合物#	化合物
87	
88	

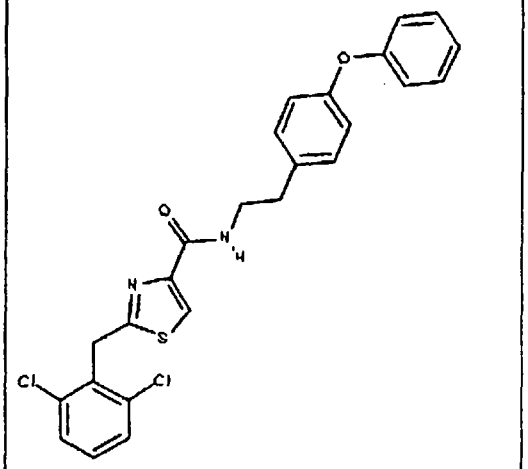
化合物#	化合物
89	
90	

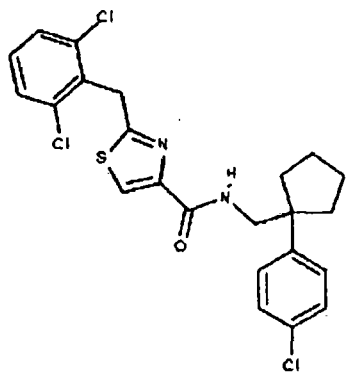
化合物#	化合物
91	
92	

化合物#	化合物
93	
94	

化合物#	化合物
95	
96	

化合物#	化合物
97	
98	

化合物 #	化合物
99	

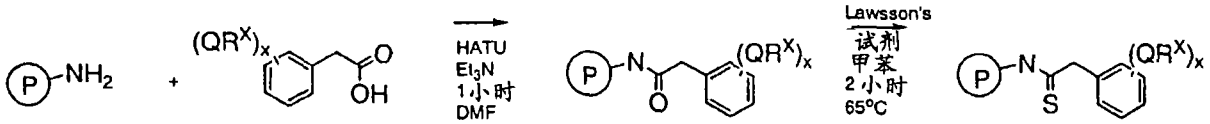
化合物 #	化合物
100	

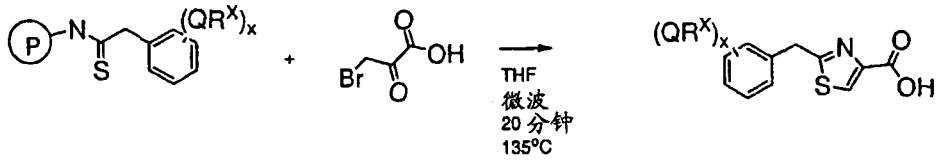
4、*一般合成方法：*

本发明化合物一般可以借助本领域技术人员已知用于类似化合物的方法加以制备，正如下列一般流程和后面制备例所阐述的。

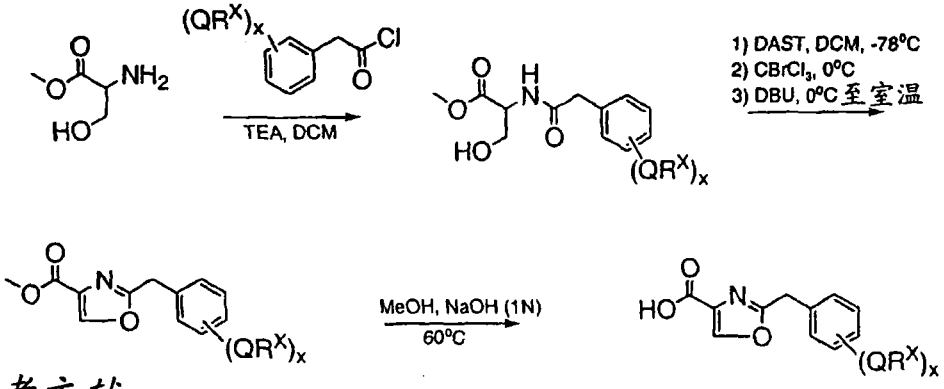
下列流程 I 和 II 描绘噻唑和噁唑原料的合成，其中 Z 是-CH_2-，且 R^1 是可选被取代的苯基。

流程 I





流程 II



参考文献:

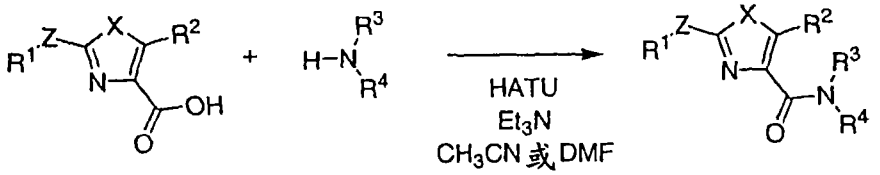
Org. Lett., 2000, 2(8), 1165-1168; A. J. Phillips et al.

Chem Pharm Bull, 1986, 34(7), 2851; K. Meguro et al.

流程 III:

流程 III 描绘偶联噻唑或噁唑原料（正如上文一般描绘的）与适当的胺的一般反应条件，生成如式 I 化合物所一般代表的噻唑或噁唑酰胺。

流程 III



尽管上文和本文描绘和描述某些示范性实施方式，不过将被领会到的是，使用适当的原料，借助本领域普通技术人员普遍可用的方法，可以按照上文一般描述的方法制备本发明化合物。

5、用途、制剂和给药

药学上可接受的组合物

正如上文所讨论的，本发明提供可用作 ABC-转运蛋白调控剂、因而可用于治疗下列疾病、障碍或病症的化合物，例如囊性纤维化病、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着、凝血-纤维蛋白溶解缺陷（例如 C 蛋白缺陷）、1 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷（例如家族性高胆固醇血症）、1 型乳糜微粒血症、无β-脂蛋白血症、溶酶体贮存疾病（例如 I-细胞疾病/Pseudo Hurler、分泌性腹泻或囊性肾病）、粘

多糖病、Sandhof/Tay-Sachs、Crigler-Najjar II 型、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退、黑素瘤、聚糖病 CDG 1 型、遗传性肺气肿、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 缺陷、尿崩症(DI)、后叶激素转运蛋白性 DI、肾原性 DI、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病(例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克氏病)、若干聚谷氨酰胺神经病学障碍(例如亨廷顿氏病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩、齿状核红核 pallidoluysian 和肌强直性营养不良)以及海绵状脑病(例如遗传性克-雅二氏病(由朊病毒蛋白加工缺陷引起))、法布里氏病和斯-施二氏综合征、COPD、干眼病或斯耶格伦氏病。

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

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

本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示这样的盐，在合理的医学判断范围内，它们适合用于与人体和低等动物组织接触，没有不适当的毒性、刺激性、变态反应等，并且与合理的利益/风险比相称。“药学上可接受的盐”表示本发明化合物的任意无毒性盐或酯盐，一旦对接受者给药，即能够直接或间接提供本发明化合物或者其抑制活性代谢产物或残余物。

药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如，S. M. Berge 等在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可

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

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

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

化合物和药学上可接受的组合物的用途

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

在某些优选的实施方式中，本发明提供治疗囊性纤维化病、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着、凝血-纤维蛋白溶解缺陷（例如 C 蛋白缺陷）、1 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷（例如家族性高胆固醇血症）、1 型乳糜微粒血症、无β-脂蛋白血症、溶酶体贮存疾病（例如 I-细胞疾病/Pseudo Hurler、分泌性腹泻或囊性肾病）、粘多糖病、

Sandhof/Tay-Sachs、Crigler-Najjar II 型、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退、黑素瘤、聚糖病 CDG 1 型、遗传性肺气肿、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 缺陷、尿崩症(DI)、后叶激素转运蛋白性 DI、肾原性 DI、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病（例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克氏病）、若干聚谷氨酰胺神经病学障碍（例如亨廷顿氏病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩、齿状核红核 pallidoluysian 和肌强直性营养不良）以及海绵状脑病（例如遗传性克-雅二氏病（由朊病毒蛋白加工缺陷引起））、法布里氏病和斯-施二氏综合征、COPD、干眼病或斯耶格伦氏病的方法，包含对所述哺乳动物给予有效量的包含式 I 化合物或上述其优选实施方式的组合物的步骤。

按照替代的优选实施方式，本发明提供治疗囊性纤维化病的方法，包含对所述哺乳动物给予有效量的一种组合物的步骤，所述组合物包含如上所述的式(I)化合物或其优选的实施方式。

按照本发明，化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是就治疗一种或多种下列疾病或者减轻其严重性而言有效的量：囊性纤维化病、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着、凝血-纤维蛋白溶解缺陷（例如 C 蛋白缺陷）、1 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷（例如家族性高胆固醇血症）、1 型乳糜微粒血症、无β-脂蛋白血症、溶酶体贮存疾病（例如 I-细胞疾病/Pseudo Hurler、分泌性腹泻或囊性肾病）、粘多糖病、Sandhof/Tay-Sachs、Crigler-Najjar II 型、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退、黑素瘤、聚糖病 CDG 1 型、遗传性肺气肿、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 缺陷、尿崩症(DI)、后叶激素转运蛋白性 DI、肾原性 DI、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病（例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克氏病）、若干聚

谷氨酰胺神经病学障碍（例如亨廷顿氏病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩、齿状核红核 pallidoluysian 和肌强直性营养不良）以及海绵状脑病（例如遗传性克-雅二氏病（由朊病毒蛋白加工缺陷引起））、法布里氏病和斯-施二氏综合征、COPD、干眼病或斯耶格伦氏病。

根据本发明方法的化合物和组合物可以利用就治疗一种或多种下列疾病或者减轻其严重性而言有效的任意量和任意给药途径给药：囊性纤维化病、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着、凝血-纤维蛋白溶解缺陷（例如 C 蛋白缺陷）、1 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷（例如家族性高胆固醇血症）、1 型乳糜微粒血症、无β-脂蛋白血症、溶酶体贮存疾病（例如 I-细胞疾病/Pseudo Hurler、分泌性腹泻或囊性肾病）、粘多糖病、Sandhof/Tay-Sachs、Crigler-Najjar II 型、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退、黑素瘤、聚糖病 CDG 1 型、遗传性肺气肿、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 缺陷、尿崩症(DI)、后叶激素转运蛋白性 DI、肾原性 DI、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病（例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克氏病）、若干聚谷氨酰胺神经病学障碍（例如亨廷顿氏病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩、齿状核红核 pallidoluysian 和肌强直性营养不良）以及海绵状脑病（例如遗传性克-雅二氏病（由朊病毒蛋白加工缺陷引起））、法布里氏病和斯-施二氏综合征、COPD、干眼病或斯耶格伦氏病。所需精确量将因受治疗者而异，这依赖于受治疗者的品种、年龄与一般条件、感染的严重性、特定的药物、其给药方式等。本发明化合物优选地配制在剂量单元形式中，以有利于给药和剂量的一致性。本文所用的措辞“剂量单元形式”表示物理上离散的药物单元，对所治疗的患者而言是适当的。不过将被理解的是，本发明化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任意特定患者或生物体的具体有效剂量水平将依赖于多种因素，

包括所治疗的病症和病症的严重性；所采用的具体化合物的活性；所采用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给药的时间、给药的途径和所采用的具体化合物的排泄速率；治疗的持续时间；与所采用的具体化合物联合或同时使用的药物；和医药领域熟知的其他因素。本文所用的术语“患者”表示动物，优选哺乳动物，最优选人。

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

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

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

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

为了延长本发明化合物的作用，经常需要延缓化合物在皮下或肌内注射后的吸收。这可以利用水溶性差的结晶性或无定形物质的液体悬液来实现。化合物的吸收速率取决于它的溶解速率，后者反过来又可能取决于晶体大小和晶型。或者，将化合物溶解或悬浮在油类载体中，实现肠胃外给药化合物形式的延迟吸收。可注射的储库形式是这样制备的，在生物可降解的聚合物中，例如聚交酯（polyactide）-聚乙醇酸交酯，生成化合物的微囊包封基质。根据化合物与聚合物的比例和所采用特定聚合物的属性，可以控制化合物的释放速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射制剂也可以将化合物包合在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

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

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

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

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

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

正如上文一般描述的，本发明化合物可用作 ABC-转运蛋白调控

剂。因而，不希望局限于任意特定理论，化合物和组合物特别可用于治疗这样一种疾病、病症或障碍或者减轻其严重性，其中在该疾病、病症或障碍中牵涉有 ABC-转运蛋白活性过高或无活性。当在特定疾病、病症或障碍中牵涉有 ABC-转运蛋白活性过高或无活性时，该疾病、病症或障碍也可以被称为“ABC-转运蛋白-介导的疾病、病症或障碍”。因此，在另一方面，本发明提供治疗这样一种疾病、病症或障碍或者减轻其严重性的方法，其中在该疾病状态中牵涉有 ABC-转运蛋白活性过高或无活性。

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

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

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

本发明化合物或其药学上可接受的组合物也可以引入到涂覆可植入医药装置的组合物中，例如假肢、人工瓣膜、脉管移植物、斯坦特氏印模和导管。因此，本发明在另一方面包括涂覆可植入装置的组合物，其包含如上一般性描述和在本文的大类与小类中所述的本发明化合物，和适合于涂覆所述可植入装置的载体。在另一方面，本发明包

括涂有组合物的可植入装置，所述组合物包含如上一般性描述和在本文大类与小类中所述的本发明化合物，和适合于涂覆所述可植入装置的载体。适合的涂料和涂覆可植入装置的一般制备方法描述在美国专利 6,099,562、5,886,026 和 5,304,121 中。涂料通常是生物可相容的聚合材料，例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物和它们的混合物。涂料可以可选地进一步被适合的氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的表层所覆盖，以赋予组合物的控释特征。

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

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

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

按照另一种实施方式，本发明提供增加细胞膜中功能性 ABC-转运蛋白数量的方法，包括使所述细胞与式(I)化合物接触的步骤。本文所用的术语“功能性 ABC-转运蛋白”表示能够有转运活性的 ABC-转运蛋白。在优选的实施方式中，所述功能性 ABC-转运蛋白是 CFTR。

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

光学膜电位测定法采用如 Gonzalez 和 Tsien 所述的电压-敏感性

FRET传感器(参见, Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69 (4): 1272-80, and Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4 (4): 269-77)与测定荧光变化的仪器的组合，例如电压/离子探针读数器(VIPR)(参见, Gonzalez, J. E., K. Oades, et al. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today 4 (9): 431-439)。

这些电压敏感性测定法基于膜溶性、电压敏感性染剂 $DiSBAC_2$ (3)与荧光磷脂CC2-DMPE之间荧光共振能量转移(FRET)的变化，所述荧光磷脂连接于质膜的外部小叶，充当FRET供体。膜电位(V_m)的变化导致带负电的 $DiSBAC_2$ (3)跨越质膜重新分布，从CC2-DMPE转移的能量相应地改变。荧光发射的变化可以利用VIPR™ II监测，它是一种整合的液体处理器和荧光检测器，被设计用来在96-或384-孔微量滴定平板中进行基于细胞的筛选。

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

(i) 包含式(I)化合物的组合物; 和

(ii) 关于下列内容的指导:

a) 使该组合物与该生物样品接触;

b) 测定所述ABC-转运蛋白或其片段的活性。

在一种实施方式中，试剂盒进一步包含关于下列内容的指导:

a)使另外组合物与该生物样品接触;

b)测定在所述另外化合物存在下的所述ABC-转运蛋白或其片段的活性; 和

c)比较在另外化合物存在下的ABC-转运蛋白活性与在式(I)组合物存在下的ABC-转运蛋白强度。

在优选的实施方式中，试剂盒用于测定CFTR的强度。

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

实施例

A)某些示范性本发明化合物的制备:

一般实验工艺:

酰胺的制备: 如果适当的酰氯是商业上可获得的，将其加入到一当量适当的仲胺在含有两当量三乙胺的少量 1,4-二噁烷中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物过滤，蒸发至干。粗产物经过反相制备型质量-定向液相色谱/质谱纯化。

如果适当的酰氯不是商业上可获得的，将适当的羧酸加入到一当量适当的胺在含有两当量三乙胺的少量乙腈中的溶液中。加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU, 1.2eq.)，将反应搅拌过夜。粗产物然后经过反相制备型质量-定向液相色谱/质谱纯化。

具体实例:

总论: 所有试剂和溶剂直接使用，无需进一步纯化。薄层色谱是在玻璃背板硅胶 60 平板上进行的，预先涂有来自 EM Science 的荧光染剂。质谱是按阳性模式在 PE SCIEX EX150 质谱计上进行的。根据所观测的总离子电流和 220nm 与 254nm 下的紫外吸收测定纯度。

胺的制备:

C-[1-(3,4-二甲氧基-苯基)-环戊基]-甲基胺: 在 250mL 圆底烧瓶中，将(3,4-二甲氧基-苯基)-乙腈(5.00g, 28.2mmol)溶于 60mL 无水四氢呋喃。缓慢加入氢化钠(2.03g, 84.6mmol)，将反应混合物升温至 50 - 60°C。然后加入 1,4-二氯丁烷(4.30g, 33.9mmol)，将反应混合物加热至回流达 16 小时。加入另外一份 1,4-二氯丁烷(4.30g, 33.9mmol)，将反应混合物回流另外 24 小时。将反应混合物冷却至室温，用缓慢加入的甲醇猝灭。将反应混合物蒸发至干，经过硅胶柱色谱纯化，得到淡黄色油(1.61g, 6.98mmol, 24.8%)。将所得 1-(3,4-

二甲氧基-苯基)-环戊烷甲腈(363mg, 1.57mmol)溶于无水乙醚(4mL),在氮气氛下冷却至 0°C。缓慢加入氢化铝锂(1.57mL, 1M 乙醚溶液),使反应混合物升温至室温,搅拌 16 小时。用缓慢加入的甲醇猝灭反应混合物。将反应混合物用饱和氯化钠水溶液洗涤,分离,蒸发至干,得到无色的油(356mg, 1.38mmol, 87.9%)。ESI-MS m/z 计算值 235.3,实测值 236.2 $(M+1)^+$。保留时间 1.64 分钟。

酰胺的制备:

2-(4-甲氧基-苄基)-噻唑-4-羧酸[1-(3,4-二甲氧基-苯基)-环戊基甲基]-酰胺: 将 2-(4-甲氧基-苄基)-噻唑-4-羧酸(101mg, 0.405mmol)和 C-[1-(3,4-二甲氧基-苯基)-环戊基]-甲基胺(96.5mg, 0.410mmol)溶于含有三乙胺(84.1μL, 0.600mmol)的乙腈(2mL)。加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(171mg, 0.450mmol),将溶液搅拌 16 小时。将反应混合物蒸发至干,经过硅胶柱色谱纯化,使用含 5 - 30%乙酸乙酯的己烷梯度洗脱。合并纯的级分,蒸发至干,得到黄色固体(84.0mg, 0.180mmol, 43.9%)。ESI-MS m/z 计算值 466.6, 实测值 467.2 $(M+1)^+$。保留时间 8.32 分钟。^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 1.68-2.07 (m, 8H), 3.50 (d, J = 6.3Hz, 2H), 3.82 (s, 9H), 4.20 (s, 2H), 6.83-7.29 (m, 8H), 7.87 (s, 1H)。

2-苄基-噻唑-4-羧酸[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺: 将 Rink 酰胺树脂(0.627g, 0.752mmol, 1.20mmol/g)悬浮在 4mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中,溶胀 10 分钟。然后向反应混合物加入苯乙酸(0.15g, 1.1mmol)和三乙胺(0.21mL, 1.5mmol)。加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU, 0.46g, 1.2mmol),使反应混合物旋转 2 小时,过滤,用 DMF 和二氯甲烷洗涤。然后将树脂悬浮在 5mL 甲苯中,向该悬液加入 2,4-双-(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物(Lawesson 试剂, 0.93g, 2.3mmol)。然后使反应混合物在 65°C 下旋转 2 小时,过滤,用 DMF 和二氯甲烷洗涤。然后使树脂(0.50g, 0.60mmol)在 5mL 四氢呋喃中溶胀 10 分钟,向反应混合物加入溴丙酮酸(0.060g, 0.36mmol)。

然后将混合物在135°C下用微波照射20分钟，继之以过滤，得到粗的2-苄基-噻唑-4-羧酸。MS m/z 计算值 219.0，实测值(ESI) 220.2 ($M+H^+$)。保留时间2.38分钟。

将粗的酸溶于含有三乙胺(0.0836mL，0.600mmol)和2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基胺(0.0332mL，0.200mmol)的2mL乙腈。加入O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(0.0836g，0.220mmol)，将溶液搅拌16小时。反应混合物然后经过反相制备型液相色谱纯化，得到无色的油(0.011g，0.029mmol，4.8%)。MS m/z 计算值382.1，实测值(ESI) 383.2 ($M+H^+$)。保留时间2.97分钟。^1H NMR (400MHz，CD_3CN) δ 2.85 (t，J = 7.0Hz，2H)，3.53-3.65 (m，2H)，3.78 (s，3H)，3.80 (s，3H)，4.33 (s，2H)，6.78-6.91 (m，3H)，7.29-7.42 (m，5H)，7.52 (s，1H)，7.92 (s，1H)。

2-(4-甲氧基-苄基)-噁唑-4-羧酸[1-(3,4-二甲氧基-苯基)-环戊基甲基]-酰胺：

3-羟基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰氨基]-丙酸甲基酯：在0°C下，向DL-丝氨酸HCl (2.0g，12.8mmol)的二氯甲烷(10mL)悬液滴加三乙胺(3.58mL，25.7mmol)和(4-甲氧基苯基)-乙酰氯(1.96mL，12.8mmol)。将混合物在25°C下搅拌12小时。将反应混合物用饱和氯化钠水溶液洗涤，分离，蒸发至干，经过柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯25至100%)。分离3-羟基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰氨基]-丙酸甲基酯，为白色固体(2g，58%)。ESI-MS m/z 计算值267.3，实测值268.2 $(M+1)^+$。保留时间1.83分钟。^1H NMR (400MHz，$CDCl_3$) δ 3.64 (s，2H)，3.78 (s，3H)，3.83 (s，3H)，3.93 (qd，J = 14.6和4.0Hz，2H)，4.66 (m，1H)，6.40 (m，1H)，7.01 (d，J = 8.7Hz，2H)，7.23 (d，J = 8.7Hz，2H)。

2-(4-甲氧基-苄基)-噁唑-4-羧酸甲基酯：将DAST(二乙氨基三氟化硫)加入到冷(-78°C)的3-羟基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰氨基]-丙酸甲基酯(400mg，1.5mmol)的二氯甲烷(8mL)溶液中。在-78°C下搅拌1h后，加入CCl_3Br (149μL，1.5mmol)和DBU (226μL，1.5mmol)，

使反应升温至 25°C，在该温度下搅拌 12h。将反应倒入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液中，两相混合物用 DCM 萃取。合并有机萃取液，用 $MgSO_4$ 干燥，经过柱色谱纯化(己烷: 乙酸乙酯 25 至 100%)。分离 2-(4-甲氧基-苄基)-噁唑-4-羧酸甲基酯，为白色固体(80mg, 21%)。ESI-MS m/z 计算值 247.5, 实测值 248.2 $(M+1)^+$。保留时间 2.64 分钟。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 6.87 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0Hz, 2H)。

2-(4-甲氧基-苄基)-噁唑-4-羧酸: 将 2-(4-甲氧基-苄基)-噁唑-4-羧酸甲基酯(40mg, 0.16mmol)、甲醇(2mL)与 1N NaOH (1mL)的混合物在 60°C 下加热 2 小时，在 25°C 下放置 30 分钟。用水稀释后，将混合物用 2N HCl 调节至 pH 2，用乙醚萃取。合并有机层，用 $MgSO_4$ 干燥，蒸发至干，得到 25mg (66%) 2-(4-甲氧基-苄基)-噁唑-4-羧酸，为白色固体。ESI-MS m/z 计算值 233.2, 实测值 234.2 $(M+1)^+$。保留时间 2.27 分钟。

2-(4-甲氧基-苄基)-噁唑-4-羧酸[1-(3,4-二甲氧基-苯基)-环戊基甲基]-酰胺: 从 2-(4-甲氧基-苄基)-噁唑-4-羧酸(25g, 0.1mmol)和[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基]-丙基胺(47mg, 0.2mmol)开始，遵照与 2-(4-甲氧基-苄基)-噻唑-4-羧酸[1-(3,4-二甲氧基-苯基)-环戊基甲基]-酰胺的制备相似的工艺，得到酰胺(30mg, 66%)，为白色固体。ESI-MS m/z 计算值 450.5, 实测值 451.2 $(M+1)^+$。保留时间 3.51 分钟。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.68-2.19 (m, 8H), 3.50 (d, J = 6.3Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 6.73-6.88 (m, 6H), 7.20 (d, J = 8.7Hz, 2H), 8.07 (s, 1H)。

借助基本上与上述那些相似的方法制备其他式 I 化合物。下表 2 记录了所选择的式 I 化合物的分析数据。

表 2

化合物 #	LC-MS (M+1)+	LC-RT (分钟)
6	451.20	3.60
10	468.00	3.17
12	502.00	3.25
13	473.00	4.84
14	457.00	4.66
15	454.00	4.19
16	499.00	4.25
17	468.00	3.17
18	468.00	3.23
19	513.20	3.16
20	422.00	4.32
43	423.20	3.40
44	361.00	2.91
45	403.40	3.25
46	417.20	3.17
47	343.00	3.53
48	457.40	3.84
49	424.20	2.53
50	423.20	3.55
51	407.60	3.71
52	437.40	3.78
53	451.40	3.64
54	481.20	3.65
55	471.20	3.67
56	501.20	3.67
57	497.20	3.49
58	437.20	3.51
59	467.40	3.63
60	467.40	3.54
61	497.40	3.33
62	497.40	3.55

化合物 #	LC-MS (M+1)+	LC-RT (分钟)
21	377.00	4.46
22	512.00	4.57
23	501.00	4.96
24	560.20	4.33
25	323.00	4.14
26	368.00	4.12
27	354.00	3.18
28	357.00	3.90
29	343.00	3.40
30	479.00	4.28
31	465.40	3.52
63	497.20	3.58
64	451.20	3.77
65	451.40	3.76
66	471.20	3.72
67	505.40	3.78
68	505.40	3.80
69	505.20	3.80
70	527.20	3.35
71	481.40	3.50
72	477.20	3.48
73	526.00	3.37
74	530.20	3.62
75	439.40	3.17
76	483.40	2.90
77	441.20	3.25
78	488.20	3.03
79	492.20	3.27
80	538.20	3.32
81	451.20	3.88
82	443.20	3.51

化合物 #	LC-MS (M+1)+	LC-RT (分钟)
32	505.40	4.24
33	489.20	4.46
34	413.20	3.62
35	427.00	3.45
36	467.20	4.23
37	451.20	4.42
38	417.20	3.87
39	431.40	3.73
40	471.20	4.46
41	455.20	4.68
42	437.20	3.24
83	443.40	3.51
84	481.40	3.74
85	475.20	4.09
86	392.00	2.28
87	397.00	3.60
88	391.00	3.70
89	405.20	3.84
90	421.00	3.75
91	427.20	3.85
92	405.20	3.87
93	421.00	3.73
94	425.00	3.89
95	405.40	3.87
96	421.20	3.63
97	425.20	3.89
98	451.00	3.81
99	483.40	4.12
100	481.20	4.19

B)检测和测定化合物的ΔF508-CFTR调整性质的测定法

I)测定化合物ΔF508-CFTR调控性质的膜电位光学方法

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

ion-channel targets" Drug Discov Today 4 (9): 431-439)。

这些电压敏感性测定法基于膜溶性、电压敏感性染剂 $DiSBAC_2$ (3)与荧光磷脂 CC2-DMPE 之间荧光共振能量转移(FRET)的变化,所述荧光磷脂连接于质膜的外部小叶并充当 FRET 供体。膜电位(V_m)的变化导致带负电的 $DiSBAC_2$ (3)跨越质膜重新分布,从 CC2-DMPE 转移的能量相应地改变。荧光发射的变化可以利用 VIPR™ II 监测,它是一种整合的液体处理器和荧光检测器,被设计用来在 96-或 384-孔微量滴定平板中进行基于细胞的筛选。

调整性化合物的鉴别

为了鉴别调整与ΔF508-CFTR 有关的运输缺陷的小分子,开发了单加入 HTS 测定模式。在有或没有(阴性对照)供试化合物的存在下,在 37°C 下将细胞在无血清的培养基中温育 16 小时。作为阳性对照,将平板接种在 384-孔平板中的细胞在 27°C 下温育 16 小时,以"温度-调整"ΔF508-CFTR。随后将细胞用克雷布斯林格氏(Krebs Ringer)溶液冲洗 3 次,加载电压-敏感性染剂。为了活化ΔF508-CFTR,向每孔加入 10μM 福司扣林(forskolin)和 CFTR 强化剂染料木素(20μM)以及无 Cl^-培养基。无 Cl^-培养基的加入促进响应于ΔF508-CFTR 活化的 Cl^-流出,使用基于 FRET 的电压-传感染剂光学监测所致膜的去极化。

强化剂化合物的鉴别

为了鉴别ΔF508-CFTR 的强化剂,开发了双加入 HTS 测定模式。在第一加入期间,向每孔加入含有或没有供试化合物的无 Cl^-培养基。22 秒后,进行含有 2-10μM 福司扣林的无 Cl^-培养基的第二加入,以活化ΔF508-CFTR。两次加入后的细胞外 Cl^-浓度为 28mM,这促进响应于ΔF508-CFTR 活化的 Cl^-流出,使用基于 FRET 的电压-传感染剂光学监测所致膜的去极化。

溶液

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

无氯温浴溶液: 浴溶液#1 中的氯化物盐用葡糖酸盐代替。

CC2-DMPE: 在 DMSO 中制成 10mM 储备溶液，贮存在-20°C 下。

$DiSBAC_2$ (3): 在 DMSO 中制成 10mM 储备溶液，贮存在-20°C 下。

细胞培养

使用稳定表达ΔF508-CFTR 的 NIH3T3 小鼠成纤维细胞进行膜电位的光学测定。在 175cm^2培养烧瓶中，将细胞维持在 37°C 下、在 5% CO_2 和 90%湿度中、和 Dulbecco 氏改良 Eagle 氏培养基中，其中补充有 2mM 谷氨酰胺、10%胎牛血清、1X NEAA, β-ME、1X 青霉素/链霉素 (pen/strep)和 25mM HEPES。就全部光学测定而言，将细胞按 30,000/孔接种在 384-孔涂有 matrigel 的平板中，在 37°C 下培养 2 小时，然后在 27°C 下培养 24 小时，供强化剂测定。就调整测定而言，在 27°C 或 37°C 下将细胞用和不用化合物培养 16－24 小时。

测定化合物的ΔF508-CFTR 调控性质的电生理测定法

1. *Ussing 室测定法*

对表达ΔF508-CFTR 的极化上皮细胞进行 Ussing 室实验，以进一步表征在光学测定法中鉴别的ΔF508-CFTR 调控剂。将生长在 Costar Snapwell 细胞培养插件上的 $FRT^{\Delta F508-CFTR}$ 上皮细胞固定在 Ussing 室内 (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA)，利用电压钳系统(Department of Bioengineering, University of Iowa, IA, and, Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA)连续使单层短路。施加 2mV脉冲测定跨上皮电阻。在这些条件下，FRT上皮表现出 4KΩ/cm^2 或以上的电阻。将溶液维持在 27°C，通入空气。利用无细胞插件调整电极偏移电位和流体电阻。在这些条件下，电流反映通过顶端膜中表达的ΔF508-CFTR 的 Cl^-流。利用 MP100A-CE 界面和 AcqKnowledge 软件 (v3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA)获取数字形式的 I_{sc}。

调整性化合物的鉴别

典型的方案采用基底外侧至顶端膜 Cl^-浓度梯度。为了建立这种梯度，对基底外侧膜使用正常的林格氏溶液（ringer），而顶端 NaCl 被等摩尔葡糖酸钠代替（用 NaOH 滴定至 pH 7.4），得到跨越上皮的大幅 Cl^-浓度梯度。所有实验均是用完整单层进行的。为了充分活化

ΔF508-CFTR，施加福司扣林(10μM)和 PDE 抑制剂 IBMX (100μM)，继之以加入 CFTR 强化剂染料木素(50μM)。

正如在其他细胞类型中所观察到的，在低温下温育稳定表达ΔF508-CFTR 的 FRT 细胞会增加 CFTR 在质膜中的功能密度。为了测定调整性化合物的活性，将细胞与 10μM 供试化合物在 37°C 下温育 24 小时，随后洗涤 3 次，然后记录。将 cAMP-和染料木素-介导的化合物-处理的细胞 I_{SC}相对于 27°C 和 37°C 对照正常化，以活性百分比表示。与 37°C 对照相比，细胞用调整性化合物预温育显著增加 cAMP-和染料木素-介导的 I_{SC}。

强化剂化合物的鉴别

典型的方案采用基底外侧至顶端膜 Cl^-浓度梯度。为了建立这种梯度，对基底外侧膜使用正常的林格氏溶液，用制霉菌素(360μg/ml)进行渗透化，而顶端 NaCl 被等摩尔葡糖酸钠代替（用 NaOH 滴定至 pH 7.4），得到跨越上皮的大幅 Cl^-浓度梯度。所有实验均是在制霉菌素渗透化后 30 分钟进行的。向细胞培养插件两侧加入福司扣林(10μM)和所有供试化合物。比较假定的ΔF508-CFTR 强化剂与已知强化剂染料木素的功效。

溶液

基底外侧溶液(mM)：NaCl (135)，$CaCl_2$ (1.2)，$MgCl_2$ (1.2)，K_2HPO_4 (2.4)，$KHPO_4$ (0.6)，N-2-羟基乙基哌嗪-N′-2-乙磺酸(HEPES) (10)，和葡萄糖(10)。用 NaOH 滴定溶液至 pH 7.4。

顶端溶液(mM)：与基底外侧溶液相同，NaCl 用葡糖酸钠(135)代替。

细胞培养

使用表达ΔF508-CFTR 的 Fisher 大鼠上皮(FRT)细胞($FRT^{\Delta F508-CFTR}$)，对从我们的光学测定法鉴别的假定的ΔF508-CFTR 调控剂进行 Ussing 室实验。在 Costar Snapwell 细胞培养插件上培养细胞，在 37°C 下和 5% CO_2中，在 Coon 氏改良 Ham 氏 F-12 培养基中培养 5 天，其中补充有 5%胎牛血清、100U/ml 青霉素和 100μg/ml 链霉素。在用于特征化

化合物的强化剂活性之前，将细胞在 27°C 下温育 16－48 小时，以调整ΔF508-CFTR。为了测定调整性化合物的活性，在 27°C 或 37°C 下将细胞用和不用化合物温育 24 小时。

2. *全细胞记录*

利用穿孔-膜片（patch）全细胞记录，监测经过温度和供试化合物调整的稳定表达ΔF508-CFTR 的 NIH3T3 细胞中的宏观ΔF508-CFTR 电流($I_{\Delta F508}$)。简而言之，利用 Axopatch 200B 膜片钳放大器(Axon Instruments Inc., Foster City, CA)，在室温下进行 $I_{\Delta F508}$ 的电压钳记录。在 10kHz 的取样频率下获取所有记录，在 1kHz 下低通滤过。吸移管在充满细胞内溶液时具有 5－6MΩ的电阻。在这些记录条件下，计算室温下的 Cl^- 逆转电位(E_{Cl})为-28mV。所有记录具有>20GΩ的密封电阻和<15MΩ的串联电阻。利用装有 Digidata 1320 A/D 界面和 Clampex 8 (Axon Instruments Inc.)的 PC 进行脉冲发生、数据获取和分析。温浴液含有<250μL 盐水，利用重力驱动灌注系统连续灌注，速率 2ml/min。

调整性化合物的鉴别

为了测定调整性化合物增加质膜中功能性ΔF508-CFTR 密度的活性，我们利用上述穿孔-膜片-记录技术测定调整性化合物处理 24 小时后的电流密度。为了充分活化ΔF508-CFTR，向细胞加入 10μM 福司扣林和 20μM 染料木素。在我们的记录条件下，在 27°C 下温育 24 小时后的电流密度高于在 37°C 下温育 24 小时后的观测值。这些结果与低温温育对质膜中ΔF508-CFTR 密度的已知影响是一致的。为了测定调整性化合物对 CFTR 电流密度的影响，将细胞与 10μM 供试化合物在 37°C 下温育 24 小时，与 27°C 和 37°C 对照比较电流密度（活性%）。在记录之前，将细胞用细胞外记录介质洗涤 3 次，以除去任何剩余的供试化合物。与 37°C 对照相比，用 10μM 调整性化合物预温育显著增加 cAMP-和染料木素-依赖性电流。

强化剂化合物的鉴别

也利用穿孔-膜片-记录技术研究了ΔF508-CFTR 强化剂增加稳定

表达ΔF508-CFTR 的 NIH3T3 细胞中宏观ΔF508-CFTR Cl^-电流($I_{\Delta F508}$)的能力。从光学测定法鉴别的强化剂引起 $I_{\Delta F508}$ 的剂量-依赖性增加，效力和功效与光学测定法中观测到的相似。在所有所检查的细胞中，强化剂施加之前和期间的反向电位为-30mV 左右，它是所计算的 E_{Cl} (-28mV)。

溶液

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

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

细胞培养

使用稳定表达ΔF508-CFTR 的 NIH3T3 小鼠成纤维细胞进行全细胞记录。在 175cm^2培养烧瓶中，将细胞维持在 37°C 下、在 5% CO_2和 90%湿度中、和 Dulbecco 氏改良 Eagle 氏培养基中，其中补充有 2mM 谷氨酰胺、10%胎牛血清、1X NEAA, β-ME、1X 青霉素/链霉素和 25mM HEPES。就全细胞记录而言，将 2,500－5,000 个细胞接种在涂有聚-L-赖氨酸的玻璃盖玻片上，在 27°C 下培养 24－48 小时，然后用于测试强化剂活性;用或不用调整性化合物在 37°C 下温育，用于测定调整剂的活性。

3. *单通道记录*

利用所切除的内侧外翻膜片观察在 NIH3T3 细胞中稳定表达的经过温度调整的ΔF508-CFTR 的单通道活性和强化剂化合物的活性。简而言之，利用 Axopatch 200B 膜片钳放大器(Axon Instruments Inc.)，在室温下进行单通道活性的电压钳记录。在 10kHz 的取样频率下获取所有记录，在 400Hz 下低通滤过。膜片吸移管由 Corning Kovar Sealing #7052 玻璃(World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL)制成，在充满细胞外溶液时具有 5－8MΩ的电阻。在切除后加入 1mM Mg-ATP 和 75nM cAMP-依赖性蛋白激酶催化性亚单位(PKA; Promega Corp. Madison, WI)，活化ΔF508-CFTR。通道活动稳定后，利用重力驱动微量灌注系统灌注膜片。将流入物置于膜片附近，导致 1－2 秒内

溶液交换完全。为了维持迅速灌注期间的ΔF508-CFTR活性，向温浴溶液加入非特异性磷酸酶抑制剂 F^- (10mM NaF)。在这些记录条件下，通道活性在整个膜片记录期间（长达60分钟）保持恒定。由正电荷从细胞内溶液向细胞外溶液移动（阴离子以相反方向移动）所产生的电流以正电流显示。吸移管电位(V_p)维持在80mV。

从含有≤2个活动通道的膜片分析通道活动。在实验过程期间同时开放的最大数量决定了活动通道的数量。为了测定单通道电流幅度，在100Hz下“离线”过滤从120秒ΔF508-CFTR活性记录的数据，然后用于构建全点幅度直方图，利用Bio-Patch分析软件(Bio-Logic Comp. France)带入多高斯函数。从120秒通道活性测定总微观电流和开放概率(P_0)。P_0是利用Bio-Patch软件或者从 $P_0 = I/i$ (N)关系式确定的，其中 I = 平均电流，i = 单通道电流幅度，且 N = 膜片中活动通道的数量。

溶液

细胞外溶液(mM)：NMDG (150)，天冬氨酸(150)，$CaCl_2$ (5)，$MgCl_2$ (2)和HEPES (10)（用Tris碱调节pH至7.35）。

细胞内溶液(mM)：NMDG-Cl (150)，$MgCl_2$ (2)，EGTA (5)，TES (10)和Tris碱（14）（用HCl调节pH至7.35）。

细胞培养

使用稳定表达ΔF508-CFTR的NIH3T3小鼠成纤维细胞进行切除膜片钳记录。在175cm^2培养烧瓶中，将细胞维持在37°C下、在5% CO_2和90%湿度中、和Dulbecco氏改良Eagle培养基中，其中补充有2mM谷氨酰胺、10%胎牛血清、1X NEAA，β-ME、1X青霉素/链霉素和25mM HEPES。就单通道记录而言，使用前将2,500－5,000个细胞接种在涂有聚-L-赖氨酸的玻璃盖玻片上，在27°C下培养24－48小时。

本发明化合物可用作ATP结合弹夹转运蛋白、确切为CFTR的调控剂。在有些实施方式中，某些表1化合物表现大于30%的相对调控功效。