



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101821266 A

(43) 申请公布日 2010.09.01

---

(21) 申请号 200880111472.7 (51) Int. Cl.  
(22) 申请日 2008.09.15 *C07D 471/04* (2006.01)  
(30) 优先权数据 *A61K 31/4375* (2006.01)  
60/972,599 2007.09.14 US *A61P 3/00* (2006.01)  
(85) PCT申请进入国家阶段日  
2010.04.13  
(86) PCT申请的申请数据  
PCT/US2008/076376 2008.09.15  
(87) PCT申请的公布数据  
W02009/036412 EN 2009.03.19  
(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 H·宾奇 P·D·J·格鲁滕休斯  
S·S·哈迪达鲁阿 周竞兰  
A·哈兹尔伍德 L·T·D·范宁  
(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 11038  
代理人 陈昕

权利要求书 13 页 说明书 57 页

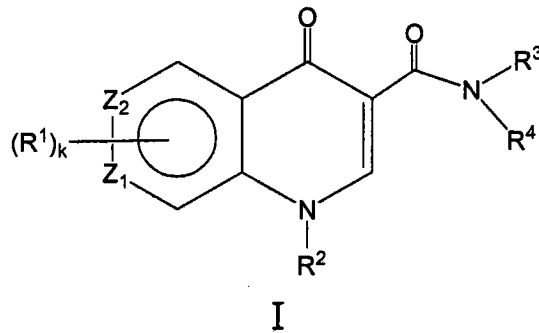
---

(54) 发明名称  
囊性纤维化跨膜通道调节因子的调节剂

(57) 摘要

本发明涉及 ATP 结合盒 (“ABC”) 转运体或其片段,包括囊性纤维化跨膜传导调节因子的调节剂,其组合物及其方法。本发明也涉及使用这些调节剂治疗 ABC 转运体介导的疾病的方法。

1. 式 I 的化合物：



或其药学可接受的盐或互变异构体,其中：

$R^3$  是  $-Z^A R^5$ , 其中各  $Z^A$  独立地是键或不饱和的  $C_{1-6}$  支链或直链的脂肪族链, 且  $R^5$  是芳基或杂芳基, 其任一个是任选被取代的, 或者  $R^5$  是被 1-2 个独立地选自任选被取代的芳基和任选被取代的杂芳基的基团取代的 3-6 元脂环族基；

各  $R^1$  独立地是  $-X-R^A$ , 其中各  $X$  独立地是键或任选被取代的  $C_{1-6}$  直链或支链的脂肪族链, 其中  $X$  的至多 2 个碳单元任选且独立地被  $-CO-$ ,  $-CS-$ ,  $-COCO-$ ,  $-CONR'$ ,  $-CONR' NR'$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NR' CO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NR' CONR'$ ,  $-OCONR'$ ,  $-NR' NR'$ ,  $-NR' NR' CO-$ ,  $-NR' CO-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR' SO_2-$ , 或  $-NR' SO_2NR'$  代替；

$R^A$  独立地是  $R'$ , 卤素,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , 或  $-OCF_3$ ；

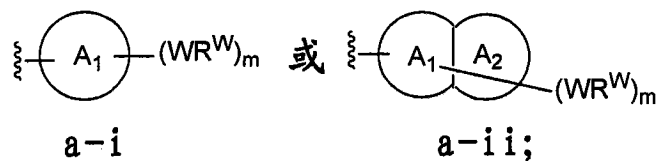
各  $R'$  是氢或任选被取代的基团, 所述基团选自  $C_{1-8}$  脂族基, 具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环, 或者具有 0-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的双环系统；或者 2 个  $R'$  与它们所连接的原子一起形成具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选被取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或双环；

$R^2$  是氢；

$R^4$  是氢或任选被  $-X-R^A$  取代的  $C_{1-6}$  脂族基；且

$Z_1$  或  $Z_2$  的每一个独立地是  $-CH-$ ,  $-CR^1-$  或  $N$ , 且  $Z_1$  或  $Z_2$  中的至少一个是  $N$ 。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^3$  选自：



其中环  $A_1$  是具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元芳香族单环；环  $A_1$  是被 1-2 个独立地选自任选被取代的芳基和任选被取代的杂芳基的基团取代的 3-6 元脂环族基；或

$A_1$  和  $A_2$  一起形成 8-14 元双环芳基或三环芳基, 其中每个环包含 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中  $A_1$  是任选被取代的具有 0-4 个杂原子的 6 元芳香族环, 其中所述杂原子是氮。

4. 权利要求 2 的化合物, 其中  $A_1$  是任选被取代的苯基。

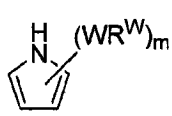
5. 权利要求 2 的化合物, 其中  $A_2$  是任选被取代的具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的

杂原子的 6 元芳香族环。

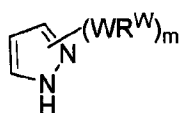
6. 权利要求 2 的化合物, 其中  $A_2$  是任选被取代的具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5- 元芳香族环。

7. 权利要求 2 的化合物, 其中  $A_2$  为具有 1-2 个氮原子的 5- 元芳香族环。

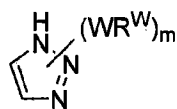
8. 权利要求 2 的化合物, 其中  $A_2$  选自 :



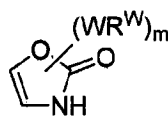
i



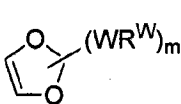
ii



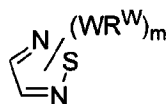
iii



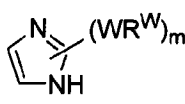
iv



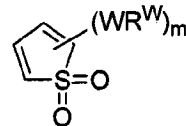
v



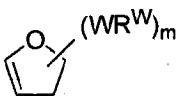
vi



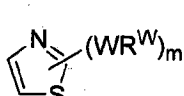
vii



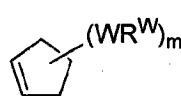
viii



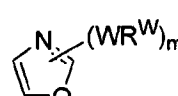
ix



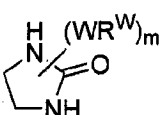
x



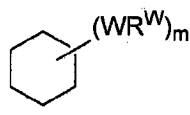
xi



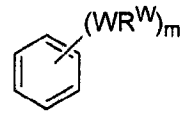
xii



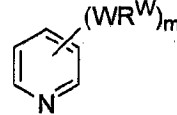
xiii



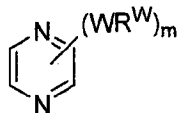
xiv



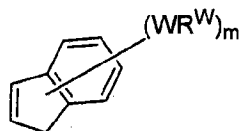
xv



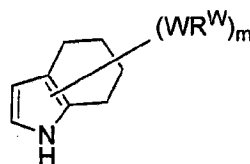
xvi



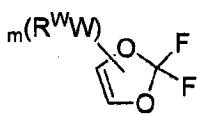
xvii



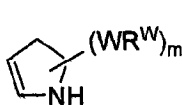
xviii



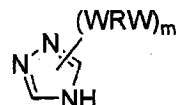
xix



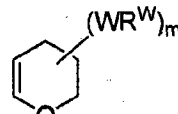
xx



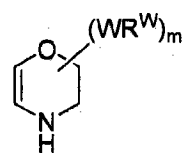
xxi



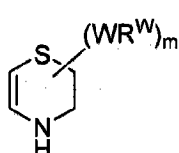
xxii



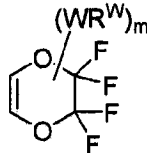
xxiii



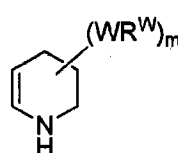
xxiv



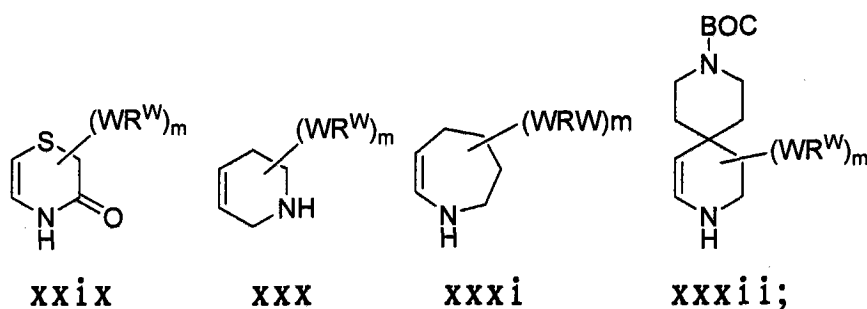
xxv



xxvi



xxviii



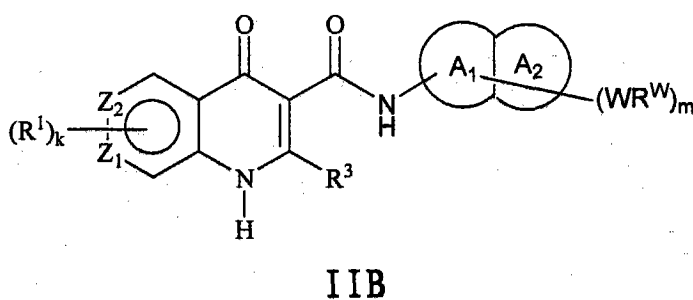
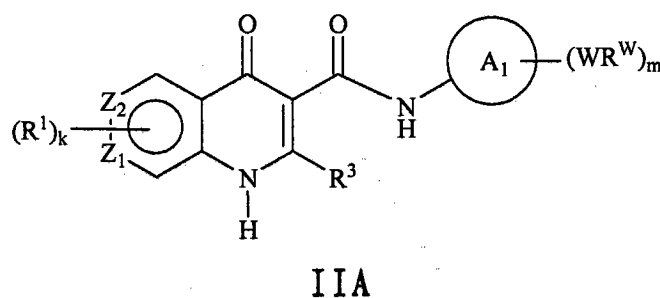
其中环 A<sub>2</sub> 通过 2 个相邻的环原子与环 A<sub>1</sub> 稠合。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>4</sup> 是氢。

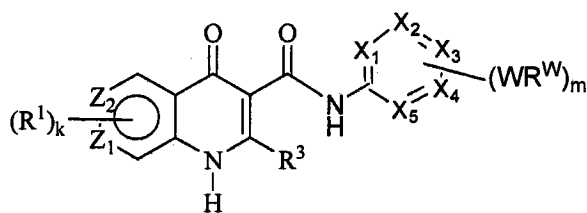
10. 权利要求 9 的化合物, 其中 R<sup>1</sup> 是氢或任选被取代的 C<sub>1-3</sub> 烷基。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R<sup>1</sup> 是氢或 -CH<sub>3</sub>。

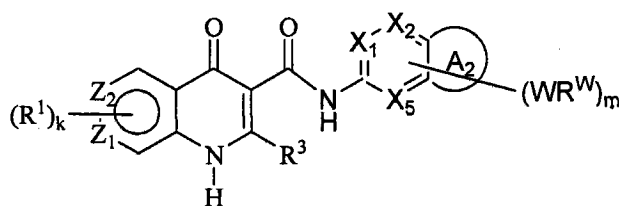
12. 权利要求 2 的化合物, 其中所述化合物为式 IIA 或式 IIB:



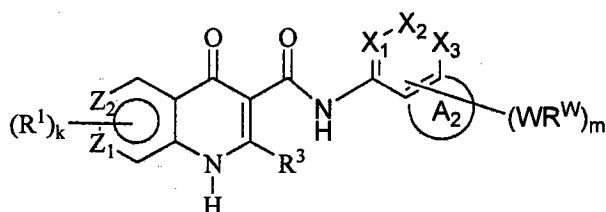
13. 权利要求 2 的化合物, 其中所述化合物为式 IIIA, 式 IIIB, 式 IIIC, 式 IIID 或式 IIIE:



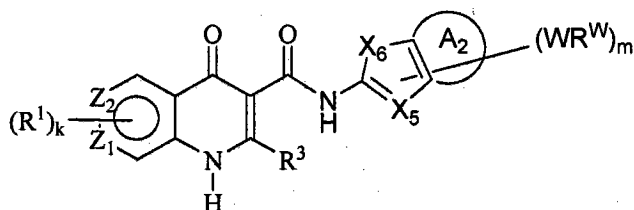
IIIA



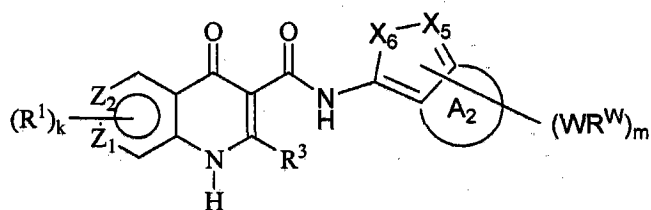
IIIB



IIIC



IIID



IIIE

其中：

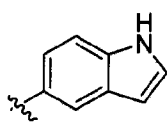
每个  $X_1, X_2, X_3, X_4,$  和  $X_5$  独立地选自 CH 或 N；且

$X_6$  为 O、S 或  $NR'$ 。

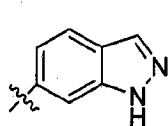
14. 权利要求 13 的化合物，其中式 IIIA 中的  $X_1, X_2, X_3, X_4,$  和  $X_5$  的每一个都是 CH。

15. 权利要求 13 的化合物，其中式 IIIA 的化合物中的  $X_1, X_2, X_3, X_4,$  和  $X_5$  一起是任选被取代的环，所述环选自吡啶基、吡嗪基或嘧啶基。

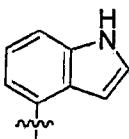
16. 权利要求 13 的化合物, 其中  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5$  或  $X_6$  与式 IIIB, 式 IIIB', 式 IIIC, 式 IIIC', 式 IIID, 式 IIID' 的化合物中的环  $A_2$  一起是任选被取代的环, 该环选自:



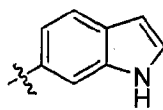
b-i



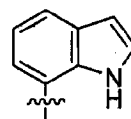
b-ii



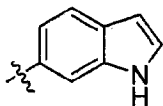
b-iii



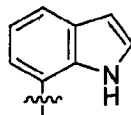
b-iv



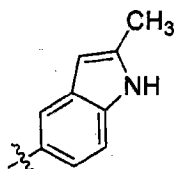
b-v



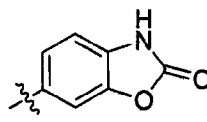
b-vi



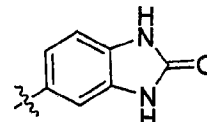
b-vii



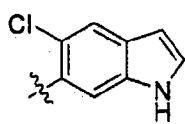
b-viii



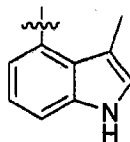
b-ix



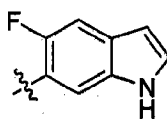
b-x



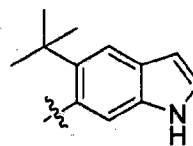
b-xi



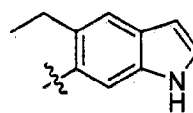
b-xii



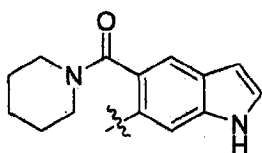
b-xiii



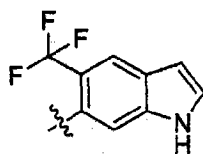
b-xiv



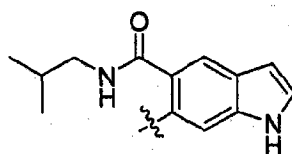
b-xv



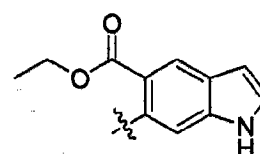
b-xvi



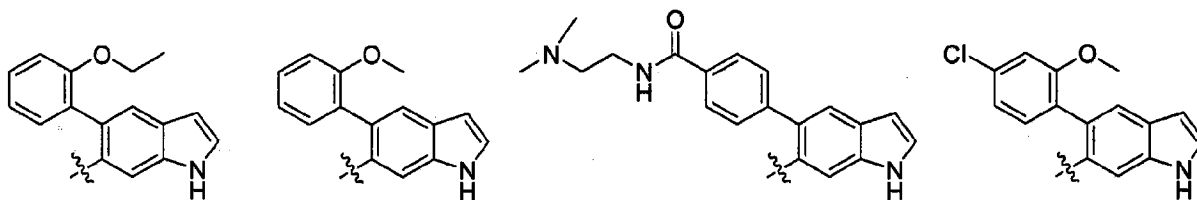
b-xvii



b-xviii



b-xix

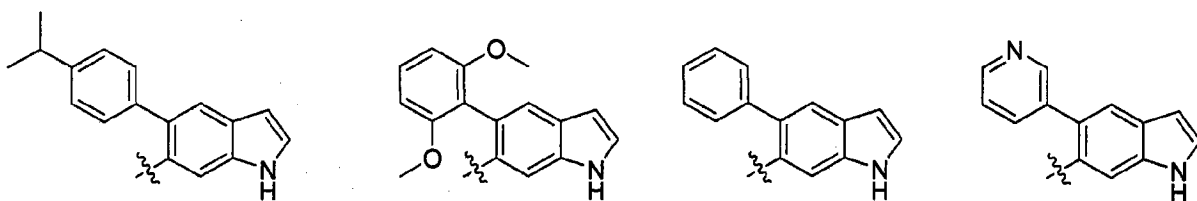


b-xx

b-xxi

b-xxii

b-xxiii

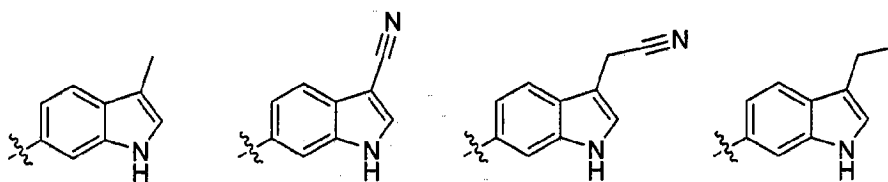


b-xxiv

b-xxv

b-xxvi

b-xxvii

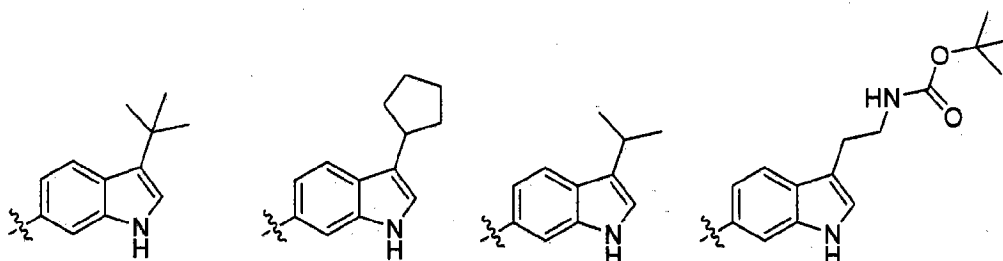


b-xxviii

b-xxix

b-xxx

bxxxii

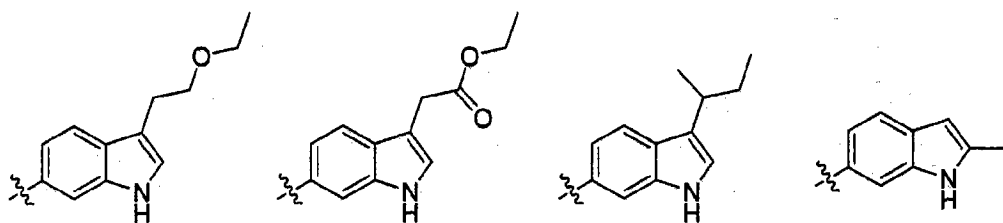


b-xxxiii

b-xxxiv

b-xxxv

b-xxxvi



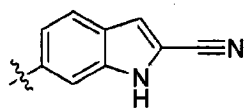
b-xxxvi

b-xxxvii

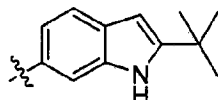
b-xxxviii

bxxxix

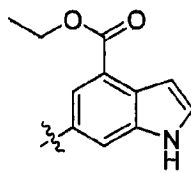




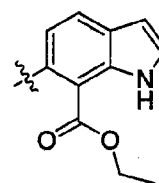
b-xL



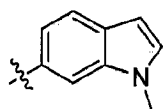
b-xLi



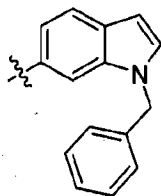
b-xLii



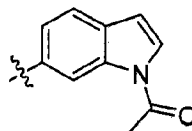
b-xLiii



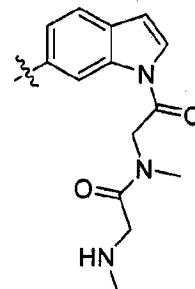
b-xLiv



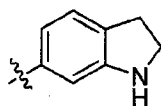
b-xLv



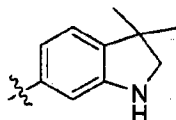
b-xLvi



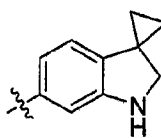
b-xLviii



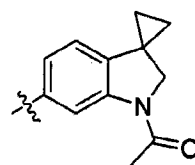
b-xLviii



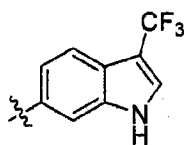
b-xLix



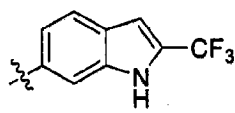
b-L



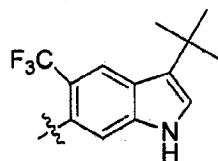
b-Li



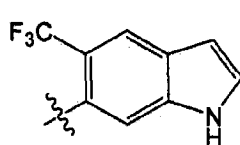
b-Lii



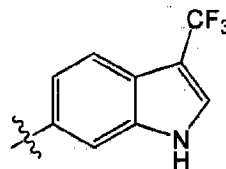
b-Liii



b-Liv

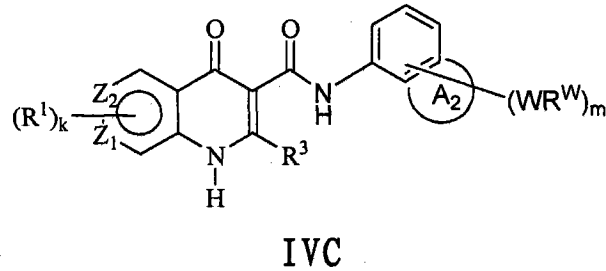
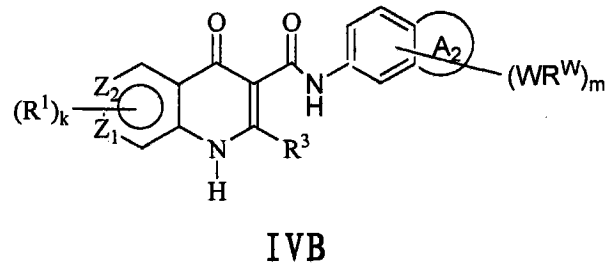
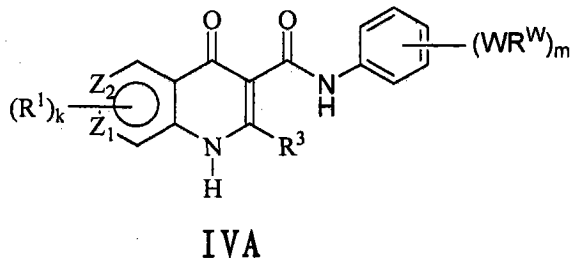


b-Lv



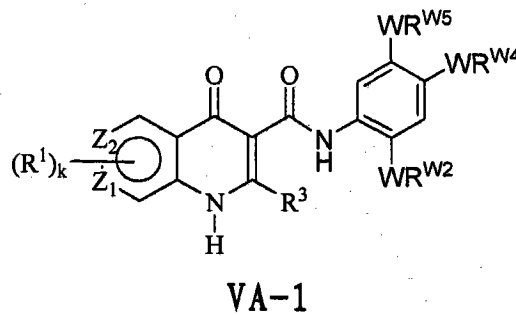
b-Lvi.

17. 权利要求 2 的化合物,其中所述化合物为式 IVA、式 IVB 或式 IVC:



18. 权利要求 17 的化合物, 其中环  $A_2$  是任选被取代的, 饱和的、不饱和的、或芳香族的 5-7 元环, 具有 0-3 个选自 O、S、或 N 的杂原子。

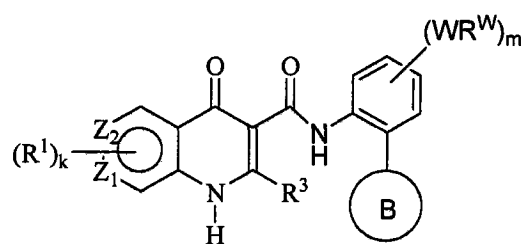
19. 权利要求 17 的化合物, 其中所述化合物为式 VA-1:



其中各  $WR^{W2}$  和  $WR^{W4}$  独立地选自氢, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , 卤素, C1-C6 直链或支链烷基, 3-12 元脂环族基, 苯基, C5-C10 杂芳基或 C3-C7 杂环基, 其中所述杂芳基或杂环基具有至多 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子, 其中所述  $WR^{W2}$  和  $WR^{W4}$  独立且任选地被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自  $-OR'$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $SR'$ ,  $S(O)R'$ ,  $SO_2R'$ ,  $-SCF_3$ , 卤素, CN,  $-COOR'$ ,  $-COR'$ ,  $-O(CH_2)_2N(R')(R')$ ,  $-O(CH_2)N(R')(R')$ ,  $-CON(R')(R')$ ,  $-(CH_2)_2OR'$ ,  $-(CH_2)OR'$ ,  $CH_2CN$ , 任选被取代的苯基或苯氧基,  $-N(R')(R')$ ,  $-NR' C(O)OR'$ ,  $-NR' C(O)R'$ ,  $-(CH_2)_2N(R')(R')$ , 或  $-(CH_2)N(R')(R')$ ; 且

$WR^{W5}$  选自氢, 卤素,  $-OH$ ,  $NH_2$ , CN,  $CHF_2$ ,  $NHR'$ ,  $N(R')_2$ ,  $-NHC(O)R'$ ,  $-NHC(O)OR'$ ,  $NHSO_2R'$ ,  $-OR'$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2N(R')_2$ ,  $C(O)OR'$ ,  $C(O)N(R')_2$ ,  $SO_2NHR'$ ,  $SO_2N(R')_2$ ,  $OSO_2N(R')_2$ ,  $OSO_2CF_3$  或  $CH_2NHC(O)OR'$ 。

20. 权利要求 19 的化合物, 其中所述化合物为式 V-A-3:



V-A-3

其中：环 B 是任选被至多  $n$  个  $-Q-R^Q$  取代的 5-7 元、单环或双环的、杂环基或杂芳基环；

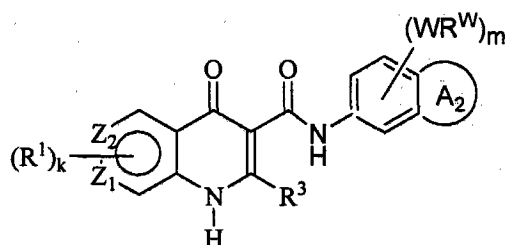
Q 为 W；

$R^Q$  为  $R^W$ ；

$m$  为 0-4；且

$n$  为 0-4。

21. 权利要求 17 的化合物，其中所述化合物为式 V-B-2：



V-B-2

其中：

$R^{W1}$  是氢或 C1-C6 脂族基；

各  $R^{W3}$  是氢或 C1-C6 脂族基；或

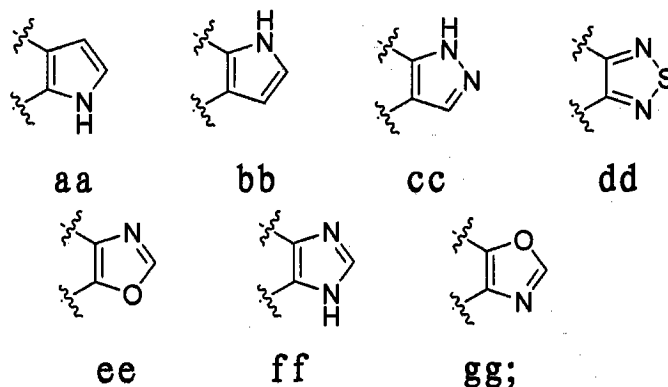
2 个  $R^{W3}$  一起形成具有至多 2 个选自 O、S 或  $NR'$  的杂原子的 C3-C6 环烷基或杂环，其中所述环任选被至多 2 个  $WR^W$  取代基取代；且

$m$  为 0-4。

22. 权利要求 21 的化合物，其中  $WR^{W1}$  是氢， $C_{1-6}$  脂族基， $C(O)C_{1-6}$  脂族基，或  $C(O)OC_{1-6}$  脂族基。

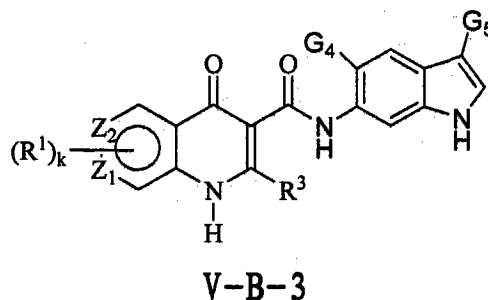
23. 权利要求 21 的化合物，其中各  $R^{W3}$  是氢， $C_{1-4}$  烷基；或 2 个  $R^{W3}$  一起形成具有至多 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子的  $C_{3-6}$  脂环族环或 5-7 元杂环，其中所述脂环族环或杂环任选被至多 3 个选自  $WR^{W1}$  的取代基取代。

24. 权利要求 21 的化合物，其中环  $A_2$  选自：



其中所述环为任选被取代的。

25. 权利要求 24 的化合物,其中所述化合物为式 V-B-3:



其中:

$G_4$  是氢, 卤素, CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ , 任选被取代的  $C_{1-6}$  脂族基, 芳基- $C_{1-6}$  烷基, 或苯基, 其中  $G_4$  任选被至多 4 个  $WR^W$  取代基取代; 其中所述  $C_{1-6}$  脂族基或  $C_{1-6}$  烷基的至多 2 个亚甲基单元任选被  $-CO-$ ,  $-CONR' -$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NR' CO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NR' CONR' -$ ,  $-OCONR' -$ ,  $-NR' CO-$ ,  $-S-$ ,  $-NR' -$ ,  $-SO_2NR' -$ ,  $NR' SO_2-$ , 或  $-NR' SO_2NR' -$  代替;

$G_5$  是氢, CN, 或任选被取代的  $C_{1-6}$  脂族基;

其中所述吲哚环系统进一步任选被至多 3 个独立地选自  $WR^W$  的取代基取代。

26. 权利要求 25 的化合物, 其中  $G_4$  是氢, 且  $G_5$  为  $C_{1-6}$  脂族基, 其中所述脂族基任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 氰基, 或  $CF_3$  取代, 且其中所述  $C_{1-6}$  脂族基或  $C_{1-6}$  烷基的至多 2 个亚甲基单元任选被  $-CO-$ ,  $-CONR' -$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NR' CO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NR' CONR' -$ ,  $-OCONR' -$ ,  $-NR' CO-$ ,  $-S-$ ,  $-NR' -$ ,  $-SO_2NR' -$ ,  $NR' SO_2-$ , 或  $-NR' SO_2NR' -$  代替。

27. 权利要求 25 的化合物, 其中  $G_4$  是氢, 且  $G_5$  为氰基, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 仲丁基, 叔丁基, 氰基甲基, 甲氧基乙基,  $CH_2C(O)OMe$ ,  $(CH_2)_2-NHC(O)O-$  叔丁基, 或环戊基。

28. 权利要求 25 的化合物, 其中  $G_5$  是氢, CN 或  $CF_3$ , 且  $G_4$  为卤素,  $C_{1-6}$  脂族基或苯基, 其中所述脂族基或苯基任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 氰基, 或  $CF_3$  取代, 其中所述  $C_{1-6}$  脂族基或  $C_{1-6}$  烷基的至多 2 个亚甲基单元任选被  $-CO-$ ,  $-CONR' -$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NR' CO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NR' CONR' -$ ,  $-OCONR' -$ ,  $-NR' CO-$ ,  $-S-$ ,  $-NR' -$ ,  $-SO_2NR' -$ ,  $-NR' SO_2-$ , 或  $-NR' SO_2NR' -$  代替。

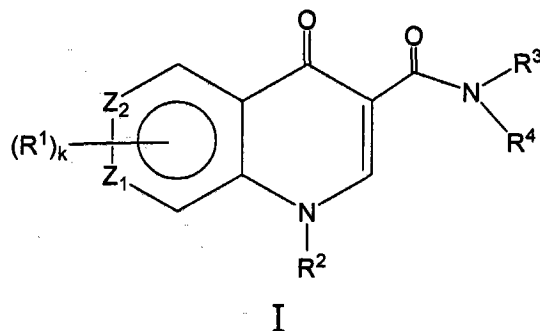
29. 权利要求 28 的化合物, 其中  $G_5$  是氢, CN 或  $CF_3$ , 且  $G_4$  为卤素, 乙氧基羰基, 叔丁基, 2-甲氧基苯基, 2-乙氧基苯基,  $(4-C(O)NH(CH_2)_2-NMe_2)-$  苯基, 2-甲氧基-4-氯-苯基, 吡啶-3-基, 4-异丙基苯基, 2,6-二甲氧基苯基, 仲丁基氨基羰基, 乙基, 叔丁基, 或哌啶-1-基羰基。

30. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自表 1。

31. 药物组合物, 包含权利要求 1 的式 I 的化合物和药学可接受的载体或助剂。

32. 权利要求 31 的组合物, 其中所述组合物包含选自溶粘蛋白剂、支气管扩张剂、抗生素、抗感染剂、抗炎剂、CFTR 调节剂或营养剂的另外的药物。

33. 一种调节 CFTR 活性的方法, 包括将所述 CFTR 与式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或互变异构体接触的步骤:



其中:

$R^3$  是  $-Z^A R^5$ , 其中各  $Z^A$  独立地是键或不饱和的  $C_{1-6}$  支链或直链的脂肪族链, 且  $R^5$  是芳基或杂芳基, 其任一个是任选被取代的, 或者  $R^5$  是被 1-2 个独立地选自任选被取代的芳基和任选被取代的杂芳基的基团取代的 3-6 元脂环族基;

各  $R^1$  独立地是  $-X-R^A$ , 其中每个 X 独立地是键或任选被取代的  $C_{1-6}$  直链或支链的脂肪族链, 其中 X 的至多 2 个碳单元任选且独立地被  $-CO-$ ,  $-CS-$ ,  $-COCO-$ ,  $-CONR'$ ,  $-CONR'NR'$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NR'CO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NR'CONR'$ ,  $-OCONR'$ ,  $-NR'NR'$ ,  $-NR'NR'CO-$ ,  $-NR'CO-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $SO_2-$ ,  $-NR'$ ,  $-SO_2NR'$ , 或  $-NR'SO_2NR'$  代替;

$R^A$  独立地是  $R'$ , 卤素,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , 或  $-OCF_3$ ;

各  $R'$  是氢或任选被取代的基团, 所述基团选自  $C_{1-8}$  脂族基, 具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环, 或者具有 0-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的双环系统; 或者 2 个  $R'$  与它们所连接的原子一起形成具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选被取代的 3-12 元饱和、部分不饱和、或完全不饱和的单环或双环;

$R^2$  是氢;

$R^4$  是氢或任选被  $-X-R^A$  取代的  $C_{1-6}$  脂族基; 且

$Z_1$  或  $Z_2$  的每一个独立地是  $-CH-$ ,  $-CR^1-$  或 N, 且  $Z_1$  或  $Z_2$  中的至少一个是 N。

34. 一种治疗患者的疾病或减轻该疾病的严重性的方法, 其中所述疾病选自: 囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色病、凝血-纤溶缺陷, 例如蛋白质 C 缺乏症、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  $\beta$  脂蛋白血症、溶酶体贮积症, 例如 I- 细胞疾病 / 假性胡尔勒病、粘多糖症、桑霍夫病 / 泰-萨病、克-纳综合征 II 型、多内分泌腺病 / 胰岛素分泌过多症、糖尿病、拉伦侏儒症、髓过氧化物酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑素瘤、1 型 Glycanosis CDG 病、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 不足、尿崩症 (DI)、神经生长性 DI、肾性 DI、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病, 例如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、匹克病、若干聚谷氨酰胺神经性障碍, 例如亨廷顿病、I 型脊髓脑共济失调、脊髓延髓肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩、和强直性肌营养不良、以

及海绵样脑病,例如遗传性克雅氏病(由朊病毒蛋白加工缺陷导致)、法布里病、格-施-沙综合征、COPD、干眼病或斯耶格伦病,

所述方法包括给所述患者施用有效量的权利要求 33 的式 I 的化合物的步骤。

35. 一种用于在体外或体内测定生物样品中 CFTR 或其片段的活性的试剂盒,包括:

(i) 一种组合物,包含权利要求 33 的式 (I) 的化合物;

(ii) 说明书,指示:

a) 将该组合物与生物样品接触;

b) 测定所述 CFTR 或其片段的活性。

36. 权利要求 35 的试剂盒,还包括下列说明:

a) 将另外的组合物与该生物样品接触;

b) 在所述另外的化合物存在下测定所述 CFTR 或其片段的活性;和

c) 将在另外的化合物存在下的 CFTR 活性与在式 (I) 的组合物存在下的 CFTR 的密度进行比较。

## 囊性纤维化跨膜通道调节因子的调节剂

### [0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 根据 35U. S. C. § 119, 本申请要求 2007 年 9 月 14 日提交的题为“囊性纤维化跨膜通道调节因子的调节剂”的美国临时申请 US60/972, 599 的优先权, 将该文献的全部内容引入本文作参考。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及囊性纤维化跨膜传导调节因子 (“CFTR”) 的调节剂, 其组合物及其方法。本发明也涉及使用这些调节剂治疗 CFTR 介导的疾病的方法。

### 背景技术

[0004] ABC 转运体 (ATP- 结合盒) 是一类膜转运蛋白, 其调节范围广泛的药物、可能的毒性药物和外源性化学物质和阴离子的转运。ABC 转运体是同源膜蛋白, 由于结合和使用细胞的三磷酸腺苷 (ATP) 来实现它们的特异性活性。人们发现, 这些转运体中的一些是多药抗药性蛋白质类 (例如 MDR1-P 糖蛋白, 或多药抗药性蛋白 MRP1), 保护噁性癌细胞免于化疗剂的影响。迄今为止, 已经鉴定出了 48 种 ABC 转运体, 根据它们的序列同一性和功能分为 7 类。

[0005] ABC 转运体调节体内的多种重要生理学作用, 为提供对抗有害的环境化合物的防御。因此, 它们代表了治疗与转运体缺陷有关的疾病、防止药物转运到靶细胞外和介入其中调节 ABC 转运体活性可能是有益的其它疾病的重要的潜在药物靶点。

[0006] 通常与疾病有关的 ABC 转运体家族的一个成员是 cAMP/ATP- 介导的阴离子通道, CFTR。CFTR 在多种细胞类型 (包括吸收和分泌上皮细胞) 中表达, 其中它调节跨膜的阴离子流通, 并调节其它离子通道和蛋白质的活性。在上皮细胞中, CFTR 的正常功能对于维持包括呼吸和消化组织在内的整个身体的电解质转运是非常关键的。CFTR 是由约 1480 个氨基酸构成的, 这些氨基酸编码由跨膜区的串联重复体构成的蛋白质, 每个重复体包含 6 个跨膜螺旋和 1 个核苷酸结合区。2 个跨膜区通过一个具有多个磷酸化位点的大的、极性的、调节性 (R)- 区相连, 所述磷酸化位点调节通道活性和细胞运输。

[0007] 已经鉴定出了编码 CFTR 的基因并测定了其序列 (参见 Gregory, R. J. 等人 (1990) Nature 347 :382—386 ;Rich, D. P. 等人 (1990) Nature347 :358—362), (Riordan, J. R. 等人 (1989) Science 245 :1066—1073)。这个基因的缺陷引起 CFTR 突变, 导致囊性纤维化 (“CF”), 是人体最常致命的遗传性疾病。在美国, 囊性纤维化影响约 2, 500 分之一的婴儿。在一般的美国人口中, 高达 1 千万的人携带有单独 1 份这样的缺陷基因, 但没有明显的不良效果。与此不同的是, 具有 2 份与 CF 有关的基因的个体会发生 CF 的致虚弱和致命作用, 包括慢性肺病。

[0008] 在患囊性纤维化的患者中, 在呼吸上皮中内源性表达的 CFTR 突变导致顶膜的阴离子分泌减少, 使离子和液体转运失衡。所导致的阴离子转运的减少使得 CF 患者的肺粘液蓄积增加并伴随最终导致死亡的微生物感染。除了呼吸性疾病, CF 患者典型地具有胃肠方面的问题和胰功能不全, 如果不治疗的话, 会导致死亡。此外, 大部分患有囊性纤维化的男

性都不能生育,而患囊性纤维化的女性则生育力降低。与 2 份和 CF 有关的基因所带来的严重后果不同的是,携带有一份与 CF 有关的基因的个体显示出对霍乱和腹泻导致的脱水的抵抗力增强——可能解释了 CF 基因在这个人群中的相对高频率出现。

[0009] CF 染色体的 CFTR 基因的序列分析显示了很多导致疾病的突变。(Cutting, G. R. 等人 (1990) *Nature* 346 :366—369 ;Dean, M. 等人 (1990) *Cell* 61 :863 :870 ;和 Kerem, B-S. 等人 (1989) *Science* 245 :1073—1080 ;Kerem, B-S 等人 (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 :8447—8451)。迄今为止,已经鉴定出了 1000 种以上的引起疾病的 CF 基因突变 (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>)。最常见的突变是在 CFTR 氨基酸序列的 508 位上苯丙氨酸的缺失,一般称作  $\Delta F508$ -CFTR。这种突变在约 70% 的囊性纤维化病例中都会发生,与严重的疾病有关。

[0010]  $\Delta F508$ -CFTR 中第 508 位残基的缺失妨碍了初生蛋白的正确折叠。这导致该突变蛋白不能退出 ER, 和通过质膜。结果,膜中存在的通道数量远小于表达野生型 CFTR 的细胞中所观察到的数量。除了运输受损,该突变导致通道门控缺陷。这样加起来,膜中通道数量减少和门控缺陷导致通过上皮的阴离子转运减少,导致离子和液体转运出现缺陷。(Quinton, P. M. (1990), *FASEB J.* 4 :2709—2727)。但是,研究已经显示出,尽管比野生型 CFTR 少,膜中  $\Delta F508$ -CFTR 的数量减少是有用的。(Dalemans 等人 (1991), *Nature Lond.* 354 :526—528 ;Denning 等人, 出处同前 ;Pasyk 和 Foskett (1995), *J. Cell. Biochem.* 270 :12347—50)。除了  $\Delta F508$ -CFTR, 导致运输、合成和 / 或通道门控缺陷的其它的引起疾病的 CFTR 突变可以被向上或向下调节,以改变阴离子分泌并改变疾病进程和 / 或严重性。

[0011] 尽管除了阴离子外 CFTR 还转运多种分子,但是显然,这种作用 (转运阴离子) 代表了跨上皮细胞转运离子和水的重要机制中的一个要素。其它要素包括上皮  $\text{Na}^+$  通道、ENaC、 $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$  共转运体、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATP 酶泵和基底外侧膜  $\text{K}^+$  通道,它们负责将氯离子吸收到细胞中。

[0012] 这些要素一起运作,以通过它们在细胞中的选择性表达和定位实现跨上皮细胞的定向转运。通过存在于顶膜上的 ENaC 和 CFTR 与在细胞的基底外侧表面上表达的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATP 酶泵和  $\text{Cl}^-$  通道之间的协调性活性,发生了氯离子的吸收。氯离子从腔侧的继发性主动转运导致细胞内的氯离子蓄积,接着被动地通过  $\text{Cl}^-$  通道离开细胞,导致矢量转运。基底外侧表面上的  $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$  共转运体、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATP 酶泵和基底外侧膜  $\text{K}^+$  通道和腔侧上的 CFTR 的排列,通过腔侧上的 CFTR 来协调氯离子的分泌。由于水可能从不自己主动转运,因此它依靠钠和氯离子的总体流量产生的微小的跨上皮渗透梯度流过上皮。

[0013] 除了囊性纤维化,调节 CFTR 活性还有益于并非 CFTR 突变直接导致的其它疾病,例如 CFTR 介导的分泌性疾病和其它蛋白质折叠性疾病。这些疾病包括但不限于,慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、干眼病和斯耶格伦 (**Sjögren's**) 综合征。COPD 的特征在于渐进性和非完全可逆性的气流受限。气流受限是由于粘液分泌过多、肺气肿和细支气管炎。突变体或野生型 CFTR 的活化剂为 COPD 中常见的粘液分泌过多和粘膜纤毛清除受损提供了潜在的治疗。具体地,增加跨 CFTR 的阴离子的分泌会促进流体转运到气道表面液体中,以水化粘液且优化纤毛周流体粘度。这会导致增强粘膜纤毛清除并减轻与 COPD 有关的症状。干眼病的特征在于泪水产生减少以及泪液膜液体、蛋白质和粘蛋白性质异常。干眼有很多原因,其中一些包括年龄、Lasik 眼科手术、关节炎、药物、化学 / 热灼伤、变态反应和疾病,例如



囊性纤维化和斯耶格伦综合征。通过 CFTR 的阴离子分泌增加可以增加由眼周围的角膜内皮细胞和分泌腺中的流体转运,以增强角膜水合。这有助于减轻与干眼病有关的症状。斯耶格伦综合征是一种自身免疫性疾病,其中免疫系统攻击全身的产生液体的腺体,包括眼、口、皮肤、呼吸组织、肝、阴道和消化道。症状包括眼、口和阴道干燥,以及肺病。该病也与类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、全身性硬化症和多肌炎 / 皮炎有关。蛋白质运输缺陷据认为会导致该疾病,由此限制了治疗选择。CFTR 活性的调节剂可以使受该疾病影响的各种器官水合并有助于缓解相关的症状。

[0014] 如上讨论,据认为,  $\Delta F508$ -CFTR 中 508 残基的缺失会妨碍初生蛋白正确折叠,导致该突变蛋白不能退出 ER,并通过质膜。结果,质膜中存在的成熟蛋白量不足,上皮组织内的氯离子转运显著减少。事实上,经由 ER 机制加工 ABC 转运体的 ER 缺陷的这种细胞现象已经显示出,其不仅是 CF 疾病的潜在基础,也是范围广泛的其它独立和遗传疾病的潜在基础。导致 ER 机制障碍的两种途径是,通过丧失与蛋白质的 ER 出口偶合而导致降解,或者是通过这些缺陷 / 错误折叠蛋白质的 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)]。与第一类 ER 障碍有关的疾病是囊性纤维化 (由如上所述的错误折叠的  $\Delta F508$ -CFTR 导致)、遗传性肺气肿 (由  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶;非 PiZ 变体导致)、遗传性血色病、凝血 - 纤溶缺陷,例如蛋白质 C 缺乏症、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  $\beta$  脂蛋白血症、溶酶体贮积症,例如 I- 细胞疾病 / 假性胡尔勒病、粘多糖症 (由溶酶体加工酶导致),桑霍夫病 / 泰 - 萨病 (由  $\beta$ -氨基己糖苷酶导致),克 - 纳综合征 (Crigler-Najjar) II 型 (由 UDP-葡萄糖醛酸 - 唾液酸 - 转移酶导致)、多内分泌腺病 / 胰岛素分泌过多症、糖尿病 (由胰岛素受体导致)、拉伦侏儒症 (由生长激素受体导致)、髓过氧化物酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退 (由前甲状旁腺激素原导致),黑素瘤 (由酪氨酸酶导致)。与后一类 ER 障碍有关的疾病是 1 型 Glycanosis CDG 病、遗传性肺气肿 (由  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶 (PiZ 变体) 导致)、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全 (由 I、II、IV 型前胶原导致)、遗传性低纤维蛋白原血症 (由纤维蛋白原导致)、ACT 不足 (由  $\alpha 1$ -抗胰凝乳蛋白酶导致)、尿崩症 (DI)、神经生长性 DI (由加压素激素 / V2-受体导致)、肾性 DI (由水通道蛋白 -II 导致)、夏 - 马 - 图三氏综合征 (由周围髓磷脂蛋白 22 导致)、佩 - 梅二氏病、神经变性疾病,例如阿尔茨海默病 (由  $\beta$  APP 和衰老蛋白导致)、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、匹克病、若干聚谷氨酰胺神经性障碍,例如亨廷顿病、I 型脊髓脑共济失调、脊髓延髓肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩,和强直性肌营养不良,以及海绵样脑病,例如遗传性克雅氏病 (由朊病毒蛋白加工缺陷导致)、法布里病 (由溶酶体  $\alpha$ -半乳糖苷酶 A 导致)、和格 - 施 - 沙综合征 (由 Prp 加工缺陷导致)。

[0015] 除了向上调节 CFTR 活性以外,CFTR 调节剂导致的阴离子分泌减少对于治疗分泌性腹泻可能是有益的,其中由于促分泌性活化的氯离子转运,上皮细胞的水转运显著增加。该机制包括提高 cAMP 和刺激 CFTR。

[0016] 尽管腹泻有很多原因,但由氯离子转运过量引起的腹泻性疾病的主要后果是共同的,包括脱水、酸中毒、发育受损和死亡。

[0017] 急性和慢性腹泻代表了世界上很多地区的主要医学问题。腹泻是营养不良的重要因素,并且是导致 5 岁以下儿童死亡的主要原因(每年死亡 5,000,000 人)。

[0018] 分泌性腹泻也是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和慢性炎症肠病(IBD)患者的一种危险的症状。每年都有 1600 万从发达国家到发展中国家的旅行者会发生腹泻,腹泻病例的严重性和数量随着所旅行的国家和地区而变化。

[0019] 食谷动物和宠物例如牛、猪和马、绵羊、山羊、猫和狗的腹泻也称作家畜腹泻病,是这些动物死亡的主要原因。腹泻由任何较大的改变引起,例如断奶或身体运动,并对各种细菌或病毒感染产生应答,一般发生在动物出生的最初几个小时内。

[0020] 导致腹泻最常见的细菌是具有 K99 菌毛抗原的肠产毒性大肠杆菌(ETEC)。腹泻常见的病毒源包括轮状病毒和冠状病毒。其它感染原包括隐孢子虫属、兰伯贾第虫和沙门氏菌属等。

[0021] 轮状病毒感染的症状包括排泄水样粪便、脱水和虚脱。冠状病毒在新生动物中导致更严重的疾病,并且比轮状病毒感染的死亡率更高。但是,通常年幼的动物会感染一种以上的病毒或者同时感染病毒和细菌的微生物的组合。这会显著增加疾病的严重性。

[0022] 因此,需要 CFTR 活性的调节剂以及其组合物,其可以用于调节哺乳动物的细胞膜中的 CFTR 的活性。

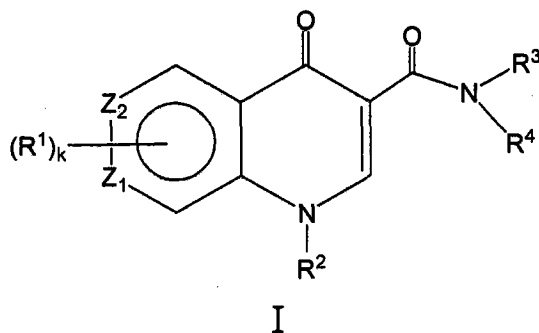
[0023] 需要使用这种 CFTR 活性调节剂治疗 CFTR 介导的疾病的方法。

[0024] 需要在哺乳动物的离体细胞膜中调节 CFTR 活性的方法。

## 发明内容

[0025] 现在已经发现,本发明的化合物及其药学可接受的组合物可以用作 ABC 转运体活性的调节剂。这些化合物具有式 I:

[0026]



[0027] 或其药学可接受的盐,其中  $R^1, R^2, R^3, R^4, Z_1, Z_2$ , 和  $k$  如下文一般所述和分类乃至亚类所述。

[0028] 这些化合物和药学可接受的组合物用于治疗以下各种疾病、病症或障碍或者减轻以下各种疾病、病症或障碍的严重性,所述疾病、病症或障碍包括但不限于,囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色病、凝血-纤溶缺陷,例如蛋白质 C 缺乏症、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  $\beta$  脂蛋白血症、溶酶体贮积症,例如 I- 细胞疾病 / 假性胡尔勒病、粘多糖症、桑霍夫病 / 泰-萨病、克-纳综合征 II 型、多内分泌腺病 / 胰岛素分泌过多症、糖尿病、拉伦侏儒症、髓过氧化物酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑素瘤、1 型 Glycanosis CDG 病、遗传性肺气肿、先天性甲状腺功能亢

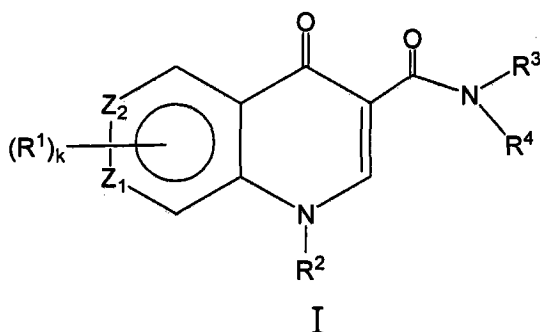
进症、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 不足、尿崩症 (DI)、神经生长性 DI、肾性 DI、夏 - 马 - 图三氏综合征、佩 - 梅二氏病、神经变性疾病, 例如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、匹克病、若干聚谷氨酰胺神经性障碍, 例如亨廷顿病、I 型脊髓脑共济失调、脊髓延髓肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩、和强直性肌营养不良、以及海绵样脑病, 例如遗传性克雅氏病、法布里病、格 - 施 - 沙综合征、COPD、干眼病和斯耶格伦病。

### 具体实施方式

[0029] I. 本发明化合物的一般描述:

[0030] 本发明涉及用作 ABC 转运蛋白活性调节剂的式 I 的化合物:

[0031]



[0032] 或其药学可接受的盐。

[0033]  $R^3$  是  $-Z^A R^5$ , 其中各  $Z^A$  独立地是键或不饱和的  $C_{1-6}$  支链或直链的脂肪族链, 且  $R^5$  是芳基或杂芳基, 其任一个是任选被取代的, 或者  $R^5$  是被 1-2 个独立地选自任选被取代的芳基和任选被取代的杂芳基的基团取代的 3-6 元脂环族基。

[0034] 各  $R^1$  独立地是  $-X-R^A$ , 其中各  $X$  独立地是键或任选被取代的  $C_{1-6}$  直链或支链的脂肪族链, 其中  $X$  的至多 2 个碳单元任选且独立地被  $-CO-$ ,  $-CS-$ ,  $-COCO-$ ,  $-CONR'$ ,  $-CONR' N R'$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NR' CO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NR' CONR'$ ,  $-OCONR'$ ,  $-NR' NR'$ ,  $-NR' NR' CO-$ ,  $-NR' CO-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR' -$ ,  $-SO_2NR'$ ,  $-NR' SO_2-$ , 或  $-NR' SO_2NR'$  代替; 且  $R^A$  独立地是  $R'$ , 卤素,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , 或  $-OCF_3$ 。  $R'$  是氢或任选被取代的基团, 所述基团选自  $C_{1-8}$  脂族基, 具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环, 或者具有 0-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的双环系统; 或者 2 个  $R'$  与它们所连接的原子一起形成具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选被取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或双环。

[0035]  $R^2$  是氢。

[0036]  $R^4$  是氢或任选被  $-X-R^A$  取代的  $C_{1-6}$  脂族基。

[0037]  $Z_1$  或  $Z_2$  的每一个独立地是  $-CH-$ ,  $-CR^1-$  或  $N$ , 且  $Z_1$  或  $Z_2$  中的至少一个是  $N$ 。

[0038] 2. 化合物和定义:

[0039] 本发明的化合物包括上文一般性描述的那些, 通过本文所述的类、亚类和种类进一步说明。在本文中使用时, 除非另有说明, 适用下列定义。

[0040] 本文使用的术语“ABC-转运体”是指 ABC-转运蛋白或其包含至少一个结合区的片段, 其中所述蛋白或其片段存在于体内或体外。本文使用的术语“结合区域”是指可以与

调节剂结合的 ABC- 转运体上的一个区域。参见, 例如 Hwang, T. C. 等人, J. Gen. Physiol. (1998) :111(3), 477-90。

[0041] 本文使用的术语“CFTR”是指囊性纤维化跨膜传导调节因子或其具有调节活性的突变体, 包括但不限于  $\Delta F508$  CFTR 和 G551D CFTR(参见, 例如, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>, CFTR 突变体)。

[0042] 本文使用的术语“调节”是指以可测定量增加或减少。

[0043] 为了本发明的目的, 根据元素周期表, CAS 版, Handbook of Chemistry and Physics, 第 75 版, 来鉴定化学元素。此外, 在“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999, 以及“March 's Advanced Organic Chemistry”, 第 5 版, Ed. :Smith, M. B. 和 March, J., John Wiley&Sons, New York:2001 中描述了有机化学的一般原理, 将其全部内容通过参考引入本文。

[0044] 如本文所述, 本发明的化合物任选可以被一个或多个取代基取代, 例如如上一般描述或如本发明的具体类、亚类和种类所举例说明的。

[0045] 本文中使用的术语“脂族基”包括术语烷基、烯基、炔基, 各自是任选被取代的, 如下所述。

[0046] 本文中使用的“烷基”基团是指饱和的脂族烃基, 包含 1-12(例如, 1-8, 1-6, 或 1-4) 个碳原子。烷基可以是直链或支链的。烷基的实例包括但不限于甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 正戊基, 正庚基, 或 2-乙基己基。烷基可以被一个或多个取代基取代(即, 任选被取代的), 所述取代基诸如卤素, 二氧磷基, 脂环族基[例如, 环烷基或环烯基], 杂脂环族基[例如, 杂环烷基或杂环烯基], 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 芳酰基, 杂芳酰基, 酰基[例如, (脂族基) 羰基, (脂环族基) 羰基, 或 (杂脂环族基) 羰基], 硝基, 氰基, 酰胺基[例如, (环烷基烷基) 羰基氨基, 芳基羰基氨基, 芳烷基羰基氨基, (杂环烷基) 羰基氨基, (杂环烷基烷基) 羰基氨基, 杂芳基羰基氨基, 杂芳烷基羰基氨基、烷基氨基羰基, 环烷基氨基羰基, 杂环烷基氨基羰基, 芳基氨基羰基, 或杂芳基氨基羰基], 氨基[例如, 脂族基氨基, 脂环族基氨基, 或杂脂环族基氨基], 磺酰基[例如, 脂族基  $-SO_2-$ ], 亚硫酸基, 硫烷基, 亚磺酰氧基(sulfoxy), 脲, 硫脲, 氨磺酰基, 磺酰胺基, 氧代, 羧基, 氨基甲酰基, 脂环族基氧基, 杂脂环族基氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳烷基氧基, 杂芳基烷基氧基, 烷氧基羰基, 烷基羰基氧基, 或羟基。非限制性地, 被取代的烷基的一些实例包括羧基烷基(诸如  $HOO-$  烷基, 烷氧基羰基烷基, 和烷基羰基氧基烷基), 氰基烷基, 羟基烷基, 烷氧基烷基, 酰基烷基, 芳烷基, (烷氧基芳基) 烷基, (磺酰基氨基) 烷基(诸如(烷基  $-SO_2-$  氨基) 烷基), 氨基烷基, 酰胺基烷基, (脂环族基) 烷基, 或卤代烷基。

[0047] 本文中使用的“烯基”基团是指包含 2-8(例如, 2-12, 2-6, 或 2-4) 个碳原子和至少一个双键的脂族碳基团。与烷基一样, 烯基可以是直链或支链的。烯基的实例包括但不限于烯丙基、1,3-戊二烯基、2-丁烯基、和 2-己烯基。烯基可以任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基诸如卤素, 二氧磷基, 脂环族基[例如, 环烷基或环烯基], 杂脂环族基[例如, 杂环烷基或杂环烯基], 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 芳酰基, 杂芳酰基, 酰基[例如, (脂族基) 羰基, (脂环族基) 羰基, 或 (杂脂环族基) 羰基], 硝基, 氰基, 酰胺基[例如, (环烷基烷基) 羰基氨基, 芳基羰基氨基, 芳烷基羰基氨基, (杂环烷基) 羰基氨基, (杂环烷基烷基) 羰基氨基, 杂芳基羰基氨基, 杂芳烷基羰基氨基, 烷基氨基羰基, 环烷基氨基羰基, 杂环烷基

氨基羰基, 芳基氨基羰基, 或杂芳基氨基羰基], 氨基 [例如, 脂族基氨基, 脂环族基氨基, 杂脂环族基氨基, 或脂族基磺酰基氨基], 磺酰基 [例如, 烷基-SO<sub>2</sub>-, 脂环族基-SO<sub>2</sub>-, 或芳基-SO<sub>2</sub>-], 亚磺酰基, 硫烷基, 亚磺酰氧基, 脲, 硫脲, 氨磺酰基, 磺酰胺基, 氧代, 羧基, 氨基甲酰基, 脂环族基氧基, 杂脂环族基氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳烷基氧基, 杂芳烷基氧基, 烷氧基羰基, 烷基羰基氧基, 或羟基。非限制性地, 被取代的烯基的一些实例包括氰基烯基, 烷氧基烯基, 酰基烯基, 羟基烯基, 芳烯基, (烷氧基芳基) 烯基, (磺酰基氨基) 烯基 (诸如 (烷基-SO<sub>2</sub>-氨基) 烯基), 氨基烯基, 酰胺基烯基, (脂环族基) 烯基, 或卤代烯基。

[0048] 本文中使用的“炔基”基团是指包含 2-8 (例如, 2-12, 2-6, 或 2-4) 个碳原子和至少一个三键的脂族碳基团。炔基可以是直链或支链的。炔基的实例包括但不限于丙炔基和丁炔基。炔基可以任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基诸如芳酰基, 杂芳酰基, 烷氧基, 环烷基氧基, 杂环烷基氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳烷基氧基, 硝基, 羧基, 氰基, 卤素, 羟基, 磺基, 巯基, 硫烷基 [例如, 脂族基硫烷基或脂环族基硫烷基], 亚磺酰基 [例如, 脂族基亚磺酰基或脂环族基亚磺酰基], 磺酰基 [例如, 脂族基-SO<sub>2</sub>-, 脂族基氨基-SO<sub>2</sub>-, 或脂环族基-SO<sub>2</sub>-], 酰胺基 [例如, 氨基羰基, 烷基氨基羰基, 烷基羰基氨基, 环烷基氨基羰基, 杂环烷基氨基羰基, 环烷基羰基氨基, 芳基氨基羰基, 芳基羰基氨基, 芳烷基羰基氨基, (杂环烷基) 羰基氨基, (环烷基烷基) 羰基氨基, 杂芳烷基羰基氨基, 杂芳基羰基氨基或杂芳基氨基羰基], 脲, 硫脲, 氨磺酰基, 磺酰胺基, 烷氧基羰基, 烷基羰基氧基, 脂环族基, 杂脂环族基, 芳基, 杂芳基, 酰基 [例如, (脂环族基) 羰基或 (杂脂环族基) 羰基], 氨基 [例如, 脂族基氨基], 亚磺酰氧基, 氧代, 羧基, 氨基甲酰基, (脂环族基) 氧基, (杂脂环族基) 氧基, 或 (杂芳基) 烷氧基。

[0049] 本文中使用的“酰胺基”包括“氨基羰基”和“羰基氨基”。这些术语在单独或与另一种基团组合使用时, 在用在末端时是指酰胺基诸如 -N(R<sup>x</sup>)-C(O)-R<sup>y</sup> 或 -C(O)-N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, 在用在中间时是指诸如 -C(O)-N(R<sup>x</sup>)- 或 -N(R<sup>x</sup>)-C(O)-, 其中 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 如以下的定义。酰胺基的实例包括烷基酰胺基 (诸如烷基羰基氨基或烷基氨基羰基), (杂脂环族基) 酰胺基, (杂芳烷基) 酰胺基, (杂芳基) 酰胺基, (杂环烷基) 烷基酰胺基, 芳基酰胺基, 芳烷基酰胺基, (环烷基) 烷基酰胺基, 或环烷基酰胺基。

[0050] 本文中使用的“氨基”基团是指 -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, 其中 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 各自独立地是氢, 脂族基, 脂环族基, (脂环族基) 脂族基, 芳基, 芳脂族基, 杂脂环族基, (杂脂环族基) 脂族基, 杂芳基, 羧基, 硫烷基, 亚磺酰基, 磺酰基, (脂族基) 羰基, (脂环族基) 羰基, ((脂环族基) 脂族基) 羰基, 芳基羰基, (芳脂族基) 羰基, (杂脂环族基) 羰基, ((杂脂环族基) 脂族基) 羰基, (杂芳基) 羰基, 或 (杂芳脂族基) 羰基, 其每个都是如本文中定义的并且是任选被取代的。氨基的实例包括烷基氨基, 二烷基氨基, 或芳基氨基。在术语“氨基”不是末端基团 (例如, 烷基羰基氨基) 时, 它由 -NR<sup>x</sup>- 表示。R<sup>x</sup> 具有与上述定义相同的含义。

[0051] 本文中使用的“芳基”基团在单独使用或用作较大部分 (如在“芳烷基”、“芳烷氧基”、“芳基氧基烷基”中) 的一部分时, 是指单环的 (例如, 苯基); 双环的 (例如, 茛基、萘基、四氢萘基、四氢茛基); 和三环的 (例如, 芴基、四氢芴基、或四氢蒽基、蒽基) 环系统, 其中单环的环状系统是芳香族的, 或者双环或三环的环状系统中的至少一个环是芳香族的。双环和三环基团包括苯并稠合的 2-3 元碳环。例如, 苯并稠合的基团包括与 2 个或多个 C<sub>4-8</sub> 碳环部分稠合的苯基。芳基任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基包括脂

族基 [例如, 烷基, 烯基, 或炔基]; 脂环族基; (脂环族基) 脂族基; 杂脂环族基; (杂脂环族基) 脂族基; 芳基; 杂芳基; 烷氧基; (脂环族基) 氧基; (杂脂环族基) 氧基; 芳基氧基; 杂芳基氧基; (芳脂族基) 氧基; (杂芳脂族基) 氧基; 芳酰基; 杂芳酰基; 氨基; 氧代 (在苯并稠合的双环或三环芳基的非芳香族碳环上); 硝基; 羧基; 酰胺基; 酰基 [例如, (脂族基) 羰基; (脂环族基) 羰基; ((脂环族基) 脂族基) 羰基; (芳脂族基) 羰基; (杂脂环族基) 羰基; ((杂脂环族基) 脂族基) 羰基; 或 (杂芳脂族基) 羰基]; 磺酰基 [例如, 脂族基  $-SO_2-$  或氨基  $-SO_2-$ ]; 亚磺酰基 [例如, 脂族基  $-S(O)-$  或脂环族基  $-S(O)-$ ]; 硫烷基 [例如, 脂族基  $-S-$ ]; 氰基; 卤素; 羟基; 巯基; 亚磺酰氧基; 脲; 硫脲; 氨磺酰基; 磺酰胺基; 或氨基甲酰基。作为选择, 芳基可以是未被取代的。

[0052] 被取代的芳基的非限制性实例包括卤代芳基 [例如, 单-、二 (诸如对位或间位-二卤代芳基)、和 (三卤代) 芳基]; (羧基) 芳基 [例如, (烷氧基羰基) 芳基, ((芳烷基) 羰基氧基) 芳基, 和 (烷氧基羰基) 芳基]; (酰胺基) 芳基 [例如, (氨基羰基) 芳基, (((烷基氨基) 烷基) 氨基羰基) 芳基, (烷基羰基) 氨基芳基, (芳基氨基羰基) 芳基, 和 (((杂芳基) 氨基) 羰基) 芳基]; 氨基芳基 [例如, ((烷基磺酰基) 氨基) 芳基或 ((二烷基) 氨基) 芳基]; (氰基烷基) 芳基; (烷氧基) 芳基; (氨磺酰基) 芳基 [例如, (氨磺酰基) 芳基]; (烷基磺酰基) 芳基; (氰基) 芳基; (羟基烷基) 芳基; ((烷基氧基) 烷基) 芳基; (羟基) 芳基, ((羧基) 烷基) 芳基; (((二烷基) 氨基) 烷基) 芳基; (硝基烷基) 芳基; (((烷基磺酰基) 氨基) 烷基) 芳基; ((杂脂环族基) 羰基) 芳基; ((烷基磺酰基) 烷基) 芳基; (氰基烷基) 芳基; (羟基烷基) 芳基; (烷基羰基) 芳基; 烷基芳基; (三卤代烷基) 芳基; 对-氨基-间-烷氧基羰基芳基; 对-氨基-间-氰基芳基; 对-卤代-间-氨基芳基; 或 (间-(杂脂环族基)-邻-(烷基)) 芳基。

[0053] 本文中使用的“芳脂族基”, 诸如“芳烷基”基团, 是指被芳基取代的脂族基 (例如,  $C_{1-4}$  烷基)。“脂族基”、“烷基”、和“芳基”如本文中定义的。芳脂族基 (诸如, 芳烷基) 的实例是苄基。

[0054] 本文中使用的“芳烷基”基团是指被芳基取代的烷基 (例如,  $C_{1-4}$  烷基)。“烷基”和“芳基”如上述所定义。芳烷基的实例是苄基。芳烷基任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基诸如脂族基 [例如, 烷基, 烯基, 或炔基, 包括羧基烷基, 羟基烷基, 或卤代烷基诸如三氟甲基], 脂环族基 [例如, 环烷基或环烯基], (环烷基) 烷基, 杂环烷基, (杂环烷基) 烷基, 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 环烷基氧基, 杂环烷基氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳烷基氧基, 杂芳烷基氧基, 芳酰基, 杂芳酰基, 硝基, 羧基, 烷氧基羰基, 烷基羰基氧基, 酰胺基 [例如, 氨基羰基, 烷基羰基氨基, 环烷基羰基氨基, (环烷基烷基) 羰基氨基, 芳基羰基氨基, 芳烷基羰基氨基, (杂环烷基) 羰基氨基, (杂环烷基烷基) 羰基氨基, 杂芳基羰基氨基, 或杂芳烷基羰基氨基], 氰基, 卤素, 羟基, 酰基, 巯基, 烷基硫烷基, 亚磺酰氧基, 脲, 硫脲, 氨磺酰基, 磺酰胺基, 氧代, 或氨基甲酰基。

[0055] 本文中使用的“双环的环系统”包括形成 2 个环的 8-12 (例如, 9, 10, 或 11) 元结构, 其中所述 2 个环具有至少一个共有原子 (例如, 2 个共有原子)。双环的环系统包括双环脂族基 (例如, 双环烷基或双环烯基), 双环杂脂族基, 双环芳基, 和双环杂芳基。

[0056] 本文中使用的“碳环”或“脂环族基”基团包括“环烷基”基团和“环烯基”基团, 其各自是任选被取代的, 如下所述。

[0057] 本文中使用的“环烷基”基团是指 3-10 (例如, 5-10) 个碳原子的饱和的碳环单环或双环 (稠合或桥接的) 环。环烷基的实例包括环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 金刚烷基, 降冰片基, 立方基 (cubyl), 八氢 - 茛基, 十氢 - 萘基, 双环 [3. 2. 1] 辛基, 双环 [2. 2. 2] 辛基, 双环 [3. 3. 1] 壬基, 双环 [3. 3. 2.] 癸基, 双环 [2. 2. 2] 辛基, 金刚烷基, 或 ((氨基羰基) 环烷基) 环烷基。

[0058] 本文中使用的“环烯基”基团是指具有一个或多个双键的 3-10 (例如, 4-8) 个碳原子的非芳香族碳环。环烯基的实例包括环戊烯基, 1, 4- 环己二烯基, 环庚烯基, 环辛烯基, 六氢 - 茛基, 八氢 - 萘基, 环己烯基, 环戊烯基, 双环 [2. 2. 2] 辛烯基, 或双环 [3. 3. 1] 壬烯基。

[0059] 环烷基或环烯基可以任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基诸如二氧磷基 (phosphor), 脂族基 [例如, 烷基, 烯基, 或炔基], 脂环族基, (脂环族基) 脂族基, 杂脂环族基, (杂脂环族基) 脂族基, 芳基, 杂芳基, 烷氧基, (脂环族基) 氧基, (杂脂环族基) 氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, (芳脂族基) 氧基, (杂芳脂族基) 氧基, 芳酰基, 杂芳酰基, 氨基, 酰胺基 [例如, (脂族基) 羰基氨基, (脂环族基) 羰基氨基, ((脂环族基) 脂族基) 羰基氨基, (芳基) 羰基氨基, (芳脂族基) 羰基氨基, (杂脂环族基) 羰基氨基, ((杂脂环族基) 脂族基) 羰基氨基, (杂芳基) 羰基氨基, 或 (杂芳脂族基) 羰基氨基], 硝基, 羧基 [例如, HOOC-, 烷氧基羰基, 或烷基羰基氧基], 酰基 [例如, (脂环族基) 羰基, ((脂环族基) 脂族基) 羰基, (芳脂族基) 羰基, (杂脂环族基) 羰基, ((杂脂环族基) 脂族基) 羰基, 或 (杂芳脂族基) 羰基], 氰基, 卤素, 羟基, 巯基, 磺酰基 [例如, 烷基 -SO<sub>2</sub>- 和芳基 -SO<sub>2</sub>-], 亚硫酰基 [例如, 烷基 -S(O)-], 硫烷基 [例如, 烷基 -S-], 亚磺酰氧基, 脲, 硫脲, 氨磺酰基, 磺酰胺基, 氧代, 或氨基甲酰基。

[0060] 本文中使用的术语“杂环”或“杂脂环族基”包括杂环烷基和杂环烯基, 其各自是任选被取代的, 如下所述。

[0061] 本文中使用的“杂环烷基”基团是指 3-10 元单环或双环 (稠合或桥接的) (例如, 5-10 元单环或双环) 饱和环状结构, 其中的一个或多个环原子是杂原子 (例如, N, O, S 或其组合)。杂环烷基的实例包括哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、1, 4- 二氧戊环基, 1, 4- 二噻烷基, 1, 3- 二氧戊环基, 噁唑烷基, 异噁唑烷基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 八氢苯并呋喃基, 八氢色烯基, 八氢硫代色烯基, 八氢吡啶基, 八氢氮茛基, 十氢喹啉基, 八氢苯并 [b] 噻吩基, 2- 氧杂 - 双环 [2. 2. 2] 辛基, 1- 氮杂 - 双环 [2. 2. 2] 辛基, 3- 氮杂 - 双环 [3. 2. 1] 辛基, 和 2, 6- 二氧杂 - 三环 [3. 3. 1. 0<sup>3,7</sup>] 壬基。单环的杂环烷基可以稠合于苯基部分以形成诸如四氢异喹啉的结构, 其分类为杂芳基。

[0062] 本文中使用的“杂环烯基”基团是指单环或双环 (例如, 5-10 元单环或双环) 非芳香族环结构, 具有一个或多个双键且其中一个或多个环原子是杂原子 (例如, N, O, 或 S)。单环和双环的杂脂环族基根据标准化学命名法编号。

[0063] 杂环烷基或杂环烯基任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基诸如二氧磷基, 脂族基 [例如, 烷基, 烯基, 或炔基], 脂环族基, (脂环族基) 脂族基, 杂脂环族基, (杂脂环族基) 脂族基, 芳基, 杂芳基, 烷氧基, (脂环族基) 氧基, (杂脂环族基) 氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, (芳脂族基) 氧基, (杂芳脂族基) 氧基, 芳酰基, 杂芳酰基, 氨基, 酰胺基 [例如, (脂族基) 羰基氨基, (脂环族基) 羰基氨基, ((脂环族基) 脂族基) 羰基氨基, (芳基) 羰基氨基, (芳脂族基) 羰基氨基, (杂脂环族基) 羰基氨基, ((杂脂环族基) 脂族基) 羰基

氨基, (杂芳基) 羰基氨基, 或 (杂芳脂族基) 羰基氨基], 硝基, 羧基 [例如, HOOC-, 烷氧基羰基, 或烷基羰基氧基], 酰基 [例如, (脂环族基) 羰基, ((脂环族基) 脂族基) 羰基, (芳脂族基) 羰基, (杂脂环族基) 羰基, ((杂脂环族基) 脂族基) 羰基, 或 (杂芳脂族基) 羰基], 硝基, 氰基, 卤素, 羟基, 巯基, 磺酰基 [例如, 烷基磺酰基或芳基磺酰基], 亚磺酰基 [例如, 烷基亚磺酰基], 硫烷基 [例如, 烷基硫烷基], 亚磺酰氧基, 脲, 硫脲, 氨磺酰基, 磺酰胺基, 氧代, 或氨基甲酰基。

[0064] 本文中使用的“杂芳基”基团是指单环的, 双环的, 或三环的环状系统, 具有 4-15 个环原子, 其中一个或多个环原子是杂原子 (例如, N, O, S 或其组合), 且其中单环系统是芳香族的, 或者双环或三环系统中的至少一个环是芳香族的。杂芳基包括具有 2-3 个环的苯并稠合的环系。例如, 苯并稠合的基团包括与 1 或 2 个 4-8 元杂脂环族基部分稠合的苯并基团 (例如, 吲哚基、吡啶基、异吡啶基、3H-吡啶基、二氢吡啶基、苯并 [b] 呋喃基、苯并 [b] 噻吩基、喹啉基、或异喹啉基)。杂芳基的一些实例是氮杂环丁烷基、吡啶基、1H-吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、异喹啉基、苯并噻唑基、咕吨、噻吨、吩噻嗪、二氢吡啶、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯、苯并 [b] 呋喃基、苯并 [b] 噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、4H-喹啉基、苯并 -1,2,5-噻二唑基、或 1,8-萘啶基。

[0065] 非限制性地, 单环杂芳基包括呋喃基、噻吩基、2H-吡咯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、异噁唑基、异噻唑基、1,3,4-噻二唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基、或 1,3,5-三嗪基。单环杂芳基根据标准化学命名法编号。

[0066] 非限制性地, 双环杂芳基包括吲哚基、吡啶基、异吡啶基、3H-吡啶基、二氢吡啶基、苯并 [b] 呋喃基、苯并 [b] 噻吩基、喹啉基、异喹啉基、中氮茛基、异吡啶基、吡啶基、苯并 [b] 呋喃基、苯并 [b] 噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、1,8-萘啶基、或蝶啶基。双环杂芳基根据标准化学命名法编号。

[0067] 杂芳基任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基诸如脂族基 [例如, 烷基, 烯基, 或炔基]; 脂环族基; (脂环族基) 脂族基; 杂脂环族基; (杂脂环族基) 脂族基; 芳基; 杂芳基; 烷氧基; (脂环族基) 氧基; (杂脂环族基) 氧基; 芳基氧基; 杂芳基氧基; (芳脂族基) 氧基; (杂芳脂族基) 氧基; 芳酰基; 杂芳酰基; 氨基; 氧代 (在双环或三环杂芳基的非芳香族碳环或杂环上); 羧基; 酰胺基; 酰基 [例如, 脂族基羰基; (脂环族基) 羰基; ((脂环族基) 脂族基) 羰基; (芳脂族基) 羰基; (杂脂环族基) 羰基; ((杂脂环族基) 脂族基) 羰基; 或 (杂芳脂族基) 羰基]; 磺酰基 [例如, 脂族基磺酰基或氨磺酰基]; 亚磺酰基 [例如, 脂族基亚磺酰基]; 硫烷基 [例如, 脂族基硫烷基]; 硝基; 氰基; 卤素; 羟基; 巯基; 亚磺酰氧基; 脲; 硫脲; 氨磺酰基; 磺酰胺; 或氨基甲酰基。作为选择, 杂芳基可以是未被取代的。

[0068] 被取代的杂芳基的非限制性实例包括 (卤代) 杂芳基 [例如, 单和二 (卤代) 杂芳基]; (羧基) 杂芳基 [例如, (烷氧基羰基) 杂芳基]; 氰基杂芳基; 氨基杂芳基 [例如, ((烷基磺酰基) 氨基) 杂芳基和 ((二烷基) 氨基) 杂芳基]; (酰胺基) 杂芳基 [例如, 氨基羰基杂芳基, ((烷基羰基) 氨基) 杂芳基, (((烷基) 氨基) 烷基) 氨基羰基) 杂芳基, (((杂芳基) 氨基) 羰基) 杂芳基, ((杂脂环族基) 羰基) 杂芳基, 和 ((烷基羰基) 氨



基)杂芳基];(氰基烷基)杂芳基;(烷氧基)杂芳基;(氨磺酰基)杂芳基[例如,(氨磺酰基)杂芳基];(磺酰基)杂芳基[例如,(烷基磺酰基)杂芳基];(羟基烷基)杂芳基;(烷氧基烷基)杂芳基;(羟基)杂芳基;((羧基)烷基)杂芳基;(((二烷基)氨基)烷基)杂芳基;(杂脂环族基)杂芳基;(脂环族基)杂芳基;(硝基烷基)杂芳基;(((烷基磺酰基)氨基)烷基)杂芳基;((烷基磺酰基)烷基)杂芳基;(氰基烷基)杂芳基;(酰基)杂芳基[例如,(烷基羰基)杂芳基];(烷基)杂芳基,和(卤代烷基)杂芳基[例如,三卤代烷基杂芳基]。

[0069] 本文中使用的“杂芳脂族基”(诸如,杂芳烷基)是指被杂芳基取代的脂族基(例如, $C_{1-4}$ 烷基)。“脂族基”、“烷基”和“杂芳基”均如上述所定义。

[0070] 本文中使用的“杂芳烷基”基团是指被杂芳基取代的烷基(例如, $C_{1-4}$ 烷基)。“烷基”和“杂芳基”如上述所定义。杂芳烷基任选被一个或多个取代基取代,所述取代基诸如烷基(包括羧基烷基,羟基烷基,和卤代烷基诸如三氟甲基),烯基,炔基,环烷基,(环烷基)烷基,杂环烷基,(杂环烷基)烷基,芳基,杂芳基,烷氧基,环烷基氧基,杂环烷基氧基,芳基氧基,杂芳基氧基,芳烷基氧基,杂芳烷基氧基,芳酰基,杂芳酰基,硝基,羧基,烷氧基羰基,烷基羰基氧基,氨基羰基,烷基羰基氨基,环烷基羰基氨基,(环烷基烷基)羰基氨基,芳基羰基氨基,芳烷基羰基氨基,(杂环烷基)羰基氨基,(杂环烷基烷基)羰基氨基,杂芳基羰基氨基,杂芳烷基羰基氨基,氰基,卤素,羟基,酰基,巯基,烷基硫烷基,亚磺酰氧基,脲,硫脲,氨磺酰基,磺酰胺基,氧代,或氨基甲酰基。

[0071] 本文中使用的“环状部分”和“环状基团”是指单环、双环和三环的环系统,包括脂环族基、杂脂环族基、芳基、或杂芳基,它们各自如前述所定义。

[0072] 本文中使用的“桥接的双环系统”是指双环的杂脂环族环系统或双环的脂环族环系统,其中所述环是桥接的。桥接的双环系统的实例包括但不限于金刚烷基,降冰片基,双环[3.2.1]辛基,双环[2.2.2]辛基,双环[3.3.1]壬基,双环[3.2.3]壬基,2-氧杂双环[2.2.2]辛基,1-氮杂双环[2.2.2]辛基,3-氮杂双环[3.2.1]辛基,和2,6-二氧杂-三环[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]壬基。桥接的双环系统可以任选被一个或多个取代基取代,所述取代基诸如烷基(包括羧基烷基,羟基烷基,和卤代烷基诸如三氟甲基),烯基,炔基,环烷基,(环烷基)烷基,杂环烷基,(杂环烷基)烷基,芳基,杂芳基,烷氧基,环烷基氧基,杂环烷基氧基,芳基氧基,杂芳基氧基,芳烷基氧基,杂芳烷基氧基,芳酰基,杂芳酰基,硝基,羧基,烷氧基羰基,烷基羰基氧基,氨基羰基,烷基羰基氨基,环烷基羰基氨基,(环烷基烷基)羰基氨基,芳基羰基氨基,芳烷基羰基氨基,(杂环烷基)羰基氨基,(杂环烷基烷基)羰基氨基,杂芳基羰基氨基,杂芳烷基羰基氨基,氰基,卤素,羟基,酰基,巯基,烷基硫烷基,亚磺酰氧基,脲,硫脲,氨磺酰基,磺酰胺基,氧代,或氨基甲酰基。

[0073] 本文中使用的“酰基”基团是指甲酰基或 $R^x-C(O)-$ (诸如烷基 $-C(O)-$ ,还指“烷基羰基”),其中 $R^x$ 和“烷基”如上述所定义。乙酰基和新戊酰基是酰基的实例。

[0074] 本文中使用的“芳酰基”或“杂芳酰基”是指芳基 $-C(O)-$ 或杂芳基 $-C(O)-$ 。芳酰基或杂芳酰基的芳基和杂芳基部分任选被取代,如上述所定义。

[0075] 本文中使用的“烷氧基”基团是指烷基 $-O-$ 基团,其中“烷基”如上述所定义。

[0076] 本文中使用的“氨基甲酰基”基团是指具有结构 $-O-CO-NR^xR^y$ 或 $-NR^x-CO-O-R^z$ 的基团,其中 $R^x$ 和 $R^y$ 如上述所定义,且 $R^z$ 可以是脂族基,芳基,芳脂族基,杂脂环族基,杂芳基,

或杂芳脂族基。

[0077] 本文中使用的“羧基”基团在用作末端基团时是指  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOR}^x$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$ ; 或在用作中间的基团时是指  $-\text{OC}(\text{O})-$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 。

[0078] 本文中使用的“卤代脂族基”基团是指被 1-3 个卤素取代的脂族基。例如, 术语卤代烷基包括基团  $-\text{CF}_3$ 。

[0079] 本文中使用的“巯基”基团是指  $-\text{SH}$ 。

[0080] 本文中使用的“磺基”基团在用在末端时是指  $-\text{SO}_3\text{H}$  或  $-\text{SO}_3\text{R}^x$ , 或在用作中间时是指  $-\text{S}(\text{O})_3-$ 。

[0081] 本文中使用的“磺酰胺”基团用在末端时是指结构  $-\text{NR}^x-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^y\text{R}^z$ , 用在中间时是指  $-\text{NR}^x-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^y-$ , 其中  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$ , 和  $\text{R}^z$  如上述所定义。

[0082] 本文中使用的“氨磺酰”基团用在末端时是指结构  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^x\text{R}^y$  或  $-\text{NR}^x-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^z$ ; 或在用作中间时是指  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^x-$  或  $-\text{NR}^x-\text{S}(\text{O})_2-$ , 其中  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$ , 和  $\text{R}^z$  如上述定义的。

[0083] 本文中使用的“硫烷基”基团用在末端时是指  $-\text{S}-\text{R}^x$ , 用在中间时是指  $-\text{S}-$ , 其中  $\text{R}^x$  如上述所定义。硫烷基的实例包括脂族基  $-\text{S}-$ , 脂环族基  $-\text{S}-$ , 芳基  $-\text{S}-$  等。

[0084] 本文中使用的“亚硫酰基”基团用在末端时是指  $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^x$ , 用在中间时是指  $-\text{S}(\text{O})-$ , 其中  $\text{R}^x$  如上述所定义。示例性的亚硫酰基包括脂族基  $-\text{S}(\text{O})-$ , 芳基  $-\text{S}(\text{O})-$ , (脂环族基(脂族基))  $-\text{S}(\text{O})-$ , 环烷基  $-\text{S}(\text{O})-$ , 杂脂环族基  $-\text{S}(\text{O})-$ , 杂芳基  $-\text{S}(\text{O})-$  等。

[0085] 本文中使用的“磺酰基”基团用在末端时是指  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^x$ , 用在中间时是指  $-\text{S}(\text{O})_2-$ , 其中  $\text{R}^x$  如上述所定义。示例性的磺酰基包括脂族基  $-\text{S}(\text{O})_2-$ , 芳基  $-\text{S}(\text{O})_2-$ , (脂环族基(脂族基))  $-\text{S}(\text{O})_2-$ , 脂环族基  $-\text{S}(\text{O})_2-$ , 杂脂环族基  $-\text{S}(\text{O})_2-$ , 杂芳基  $-\text{S}(\text{O})_2-$ , (脂环族基(酰氨基(脂族基)))  $-\text{S}(\text{O})_2-$  等。

[0086] 本文中使用的“亚磺酰氧基”基团用在末端时是指  $-\text{O}-\text{SO}-\text{R}^x$  或  $-\text{SO}-\text{O}-\text{R}^x$ , 用在中间时是指  $-\text{O}-\text{S}(\text{O})-$  或  $-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$ , 其中  $\text{R}^x$  如上述所定义。

[0087] 本文中使用的“卤素”或“卤代”基团是指氟、氯、溴或碘。

[0088] 本文中使用的“烷氧基羰基”包括在术语羧基内, 在单独使用或与另一个基团组合使用时是指诸如烷基  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$  等基团。

[0089] 本文中使用的“烷氧基烷基”是指烷基, 诸如烷基  $-\text{O}-$  烷基  $-$ , 其中烷基如上述所定义。

[0090] 本文中使用的“羰基”是指  $-\text{C}(\text{O})-$ 。

[0091] 本文中使用的“氧代”是指  $=\text{O}$ 。

[0092] 本文中使用的术语“二氧磷基”是指次磷酸酯和磷酸酯。次磷酸酯和磷酸酯的实例包括  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^p)_2$ , 其中  $\text{R}^p$  是脂族基, 烷氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, (脂环族基)氧基, (杂脂环族基)氧基芳基, 杂芳基, 脂环族基或氨基。

[0093] 本文中使用的“氨基烷基”是指结构  $(\text{R}^x)_2\text{N}-$  烷基  $-$ 。

[0094] 本文中使用的“氰基烷基”是指结构  $(\text{NC})-$  烷基  $-$ 。

[0095] 本文中使用的“脲”基团用在末端时是指结构  $-\text{NR}^x-\text{CO}-\text{NR}^y\text{R}^z$ , 用在中间时是指  $-\text{NR}^x-\text{CO}-\text{NR}^y-$ , “硫脲”基团用在末端时是指结构  $-\text{NR}^x-\text{CS}-\text{NR}^y\text{R}^z$ , 用在中间时是指  $-\text{NR}^x-\text{CS}-\text{NR}^y-$ , 其中  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$ , 和  $\text{R}^z$  如上述所定义。

[0096] 本文中使用的“胍”基团是指结构  $-\text{N}=\text{C}(\text{N}(\text{R}^x\text{R}^y))\text{N}(\text{R}^x\text{R}^y)$  或  $-\text{NR}^x-\text{C}(=\text{NR}^x)\text{NR}^x\text{R}^y$ ,

其中  $R^x$  和  $R^y$  如上述所定义。

[0097] 本文中使用的术语“脞基”基团是指结构  $-C = (NR^x)N(R^xR^y)$ , 其中  $R^x$  和  $R^y$  如上述所定义。

[0098] 一般地, 术语“邻位的”是指包括 2 个或更多个碳原子的基团上的取代基的位置, 其中取代基连接于相邻的碳原子。

[0099] 一般地, 术语“孪位的”是指包括 2 个或更多个碳原子的基团上的取代基的位置, 其中取代基连接于同一碳原子。

[0100] 术语“末端”和“中间”是指取代基内的基团的位置。当基团存在于取代基的末端而不再进一步连接该化学结构的其余部分时, 称该基团为末端的。羧基烷基, 即,  $R^xO(O)C-$  烷基是在末端使用的羧基的一个实例。当基团存在于化学结构的取代基的中间时, 称该基团为中间的。烷基羧基 (例如, 烷基  $-C(O)O-$  或烷基  $-OC(O)-$ ) 和烷基羧基芳基 (例如, 烷基  $-C(O)O-$  芳基  $-$  或烷基  $-O(CO)-$  芳基  $-$ ) 是中间使用的羧基的实例。

[0101] 本文中使用的“脂族链”是指支链或直链的脂族基 (例如, 烷基, 烯基, 或炔基)。直链的脂族链为结构  $-[CH_2]_v-$ , 其中  $v$  是 1-12。支链的脂族链是被一个或多个脂族基取代的直链的脂族链。支链的脂族链为结构  $-[CQQ]_v-$ , 其中每个  $Q$  独立地是氢或脂族基; 但是, 至少一个  $Q$  应该在至少一种情况中是脂族基。术语脂族链包括烷基链、烯基链、和炔基链, 其中烷基、烯基、和炔基如上述定义的。

[0102] 短语“任选被取代的”与短语“被取代或未被取代的”可互换地使用。如本文中所述的, 本发明的化合物可以任选被一个或多个取代基取代, 诸如上面广泛举例说明的, 或者如本发明的特定的类、亚类、和种类所举例说明的。如本文中所述的, 变量  $R^1, R^2, R^3,$  和  $R^4$  以及如本文所述的式中包含的其它变量包括具体的基团, 诸如烷基和芳基。除非另作说明, 变量  $R^1, R^2, R^3,$  和  $R^4$ , 以及其中所包含的其它变量的每个具体基团可以任选被一个或多个本文所述的取代基取代。具体基团的每个取代基进一步任选被 1-3 个卤素, 氰基, 氧代, 烷氧基, 羟基, 氨基, 硝基, 芳基, 脂环族基, 杂脂环族基, 杂芳基, 卤代烷基, 和烷基取代。例如, 烷基可以被烷基硫烷基取代, 且烷基硫烷基可以任选被 1-3 个卤素, 氰基, 氧代, 烷氧基, 羟基, 氨基, 硝基, 芳基, 卤代烷基, 和烷基取代。作为另一个实例, (环烷基) 羰基氨基的环烷基部分可以任选被 1-3 个卤素, 氰基, 烷氧基, 羟基, 硝基, 卤代烷基, 和烷基取代。在 2 个烷氧基结合于同一原子或相邻的原子时, 2 个烷氧基可以与它们所连接的原子一起形成环。

[0103] 一般地, 术语“被取代的”, 无论是否冠以术语“任选地”, 都是指用指定取代基的原子团代替给定结构中的氢基团。具体的取代基是在上述定义中和在以下化合物及其实施例的描述中所述的。除非另有说明, 任选被取代的基团可以在该基团的各个可取代位置带有取代基, 并且在任何给定结构中的一个以上位置可以被一个以上选自指定组的取代基取代时, 每个位置的所述取代基可以是相同或不同的。环取代基 (诸如, 杂环烷基) 可以结合于另一个环 (诸如, 环烷基), 以形成螺双环环系, 例如, 2 个环共用一个共有原子。本领域技术人员会认识到, 本发明所考虑的取代基的组合是产生稳定的或化学上可行的化合物形成的那些组合。

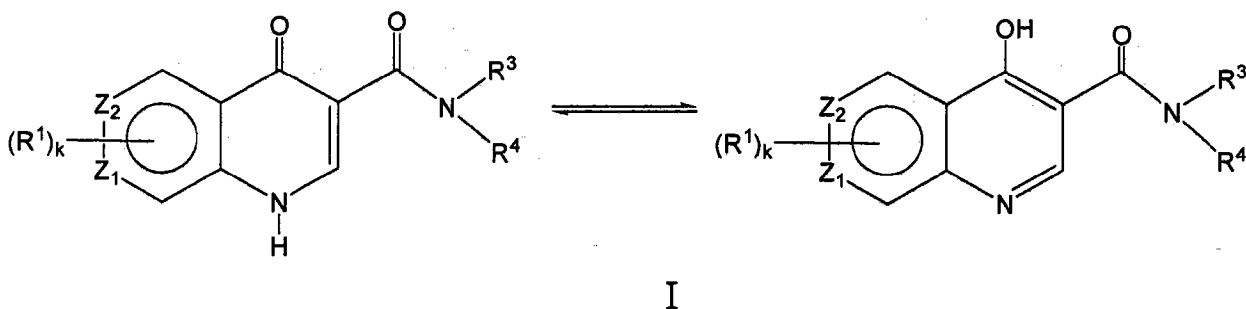
[0104] 本文中使用的短语“稳定的或化学上可行的”是指当出于本文所述的一种或多种目的而受到允许它们的生产、检测、优选回收、纯化、以及使用的条件处理时, 基本上没有改变的化合物。在一些实施方案中, 稳定的化合物或化学上可行的化合物是在没有水分或没

有其它化学反应性条件的存在下,在 40℃或更低的温度保持至少一周时,基本上没有改变的化合物。

[0105] 本文中使用的“有效量”定义为赋予被治疗的患者治疗效果所需要的量,并且典型地基于患者的年龄、体表面积、体重、和病况来确定的。用于动物和人的剂量的相互关系(基于每平方米体表面积的毫克数)由 Freireich 等人, *Cancer Chemother. Rep.*, 50: 219 (1966) 描述。体表面积可以从患者的身高和体重近似确定。参见,例如, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)。本文中使用的“患者”是指哺乳动物,包括人。

[0106] 除非另有说明,本文中描述的结构还意指包括该结构的所有异构形式(例如,对映异构体、非对映体、和几何异构体(或构象异构体));例如,每个不对称中心的 R 和 S 构型, (Z) 和 (E) 双键异构体、以及 (Z) 和 (E) 构象异构体。因此,本发明化合物的单个立体化学异构体、以及对映异构体、非对映体、和几何异构体(或构象异构体)的混合物都在本发明的范围内。除非另有说明,本发明化合物的所有的互变异构形式都在本发明范围内。另外,除非另有说明,本文中所述结构还意指包括仅在存在一种或多种同位素富集的原子方面不同的化合物。例如,具有本发明结构但是用氘或氚置换氢或者用富含  $^{13}\text{C}$ - 或  $^{14}\text{C}$ - 的碳置换碳的化合物也在本发明的范围内。这种化合物可用于例如作为生物检验中的分析工具或探针,或者作为治疗剂。例如,在式 I 的化合物中的  $\text{R}^2$  是氢时,式 I 的化合物可以作为互变异构体存在:

[0107]

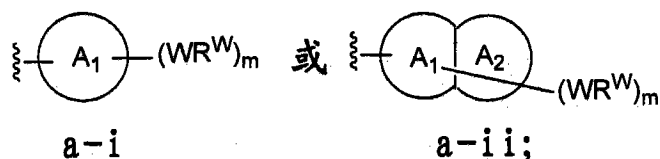


[0108] 另外,除非另有说明,本文中所述结构还意指包括仅在存在一种或多种同位素富集的原子方面不同的化合物。例如,具有本发明结构但是用氘或氚置换氢或者用富含  $^{13}\text{C}$ - 或  $^{14}\text{C}$ - 的碳置换碳的化合物也在本发明的范围内。这种化合物可用于例如作为生物检验中的分析工具或探针。

[0109] 3. 示例性化合物的描述:

[0110] 在本发明的一些实施方案中,  $\text{R}^3$  选自:

[0111]



[0112] 其中环  $\text{A}_1$  是具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元芳香族单环;环  $\text{A}_1$  是被 1-2 个独立地选自任选被取代的芳基和任选被取代的杂芳基的基团取代的 3-6 元脂

环族基；或  $A_1$  和  $A_2$  一起形成 8-14 元双环芳基或三环芳基；或  $A_1$  和  $A_2$  一起形成具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 8-14 元双环杂芳基或三环杂芳基。每个 W 是键或任选被取代的  $C_{1-6}$  直链或支链的脂肪族链，其中至多 2 个碳单元任选且独立地被  $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-COC$   
 $O-$ 、 $-CONR'$ 、 $-CONR'NR'$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR'CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR'CONR'$ 、 $-OCONR'$ 、 $-NR'NR'$ 、 $-NR'NR'$   
 $R'CO-$ 、 $-NR'CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR'-$ 、 $-SO_2NR'-$ 、 $-NR'SO_2-$ 、或  $-NR'SO_2NR'-$  代替；且  $R^W$  独立地是  $R'$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、或  $-OCF_3$ ；m 是 0-5； $R'$  如上述定义。

[0113] 在一些实施方案中， $A_1$  是任选被取代的具有 0-4 个杂原子的 6 元芳香族环，其中所述杂原子是氮。在一些实施方案中， $A_1$  是任选被取代的苯基。或者， $A_1$  是任选被取代的吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或三嗪基。或者， $A_1$  是任选被取代的吡嗪基或三嗪基。或者， $A_1$  是任选被取代的吡啶基。

[0114] 在一些实施方案中， $A_1$  是任选被取代的具有 1-3 个杂原子的 5-元芳香族环，其中所述杂原子独立地选自氮、氧、和硫。在一些实施方案中， $A_1$  是任选被取代的具有 1-2 个氮原子的 5-元芳香族环。在一个实施方案中， $A_1$  是任选被取代的除了噻唑基以外的 5-元芳香族环。

[0115] 在一些实施方案中， $A_2$  是任选被取代的具有 0-4 个杂原子的 6 元芳香族环，其中所述杂原子是氮。在一些实施方案中， $A_2$  是任选被取代的苯基。或者， $A_2$  是任选被取代的吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，或三嗪基。

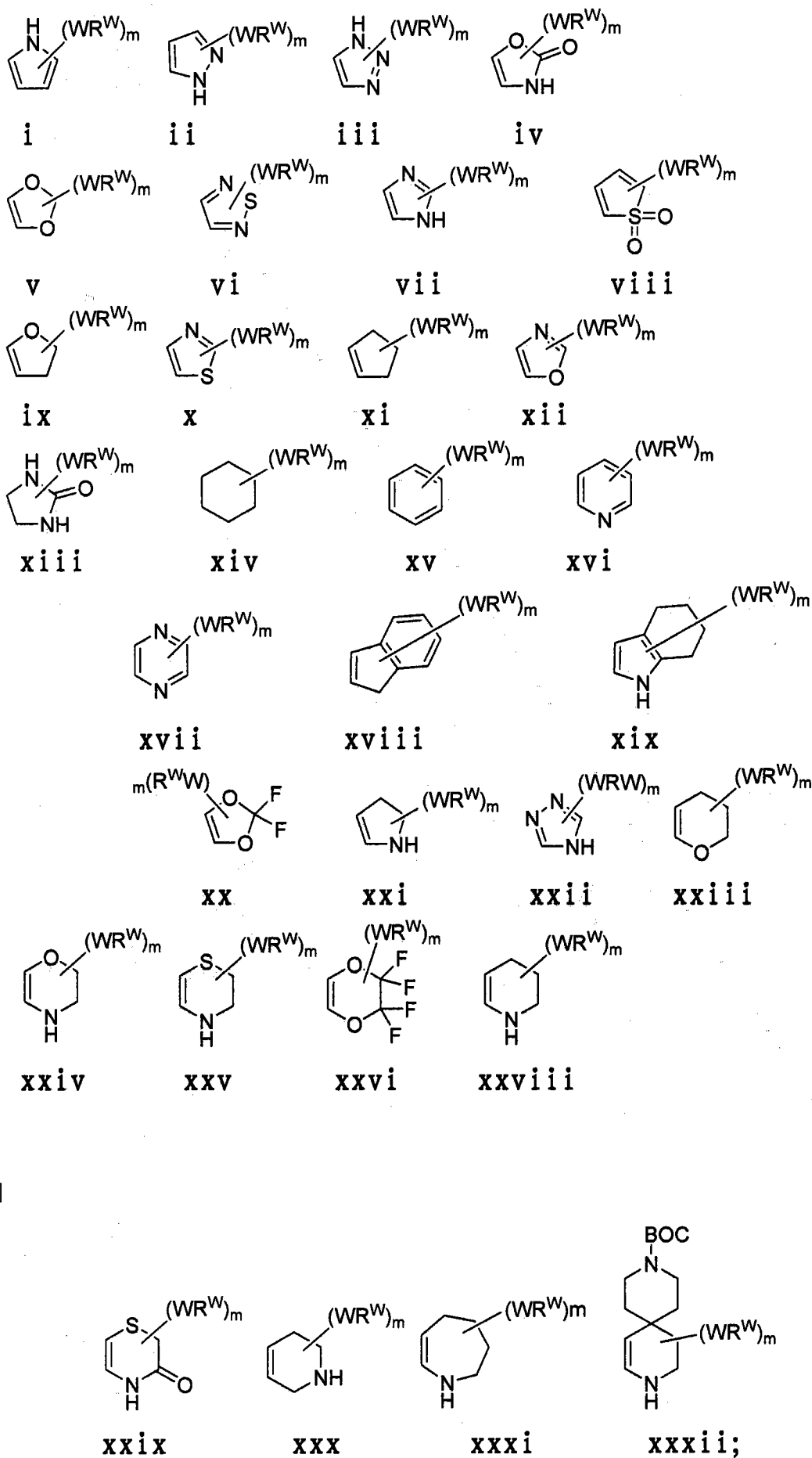
[0116] 在一些实施方案中， $A_2$  是任选被取代的具有 0-3 个杂原子的 5-元芳香族环，其中所述杂原子独立地选自氮、氧、和硫。在一些实施方案中， $A_2$  是任选被取代的具有 1-2 个氮原子的 5-元芳香族环。在某些实施方案中， $A_2$  是任选被取代的吡咯基。

[0117] 在一些实施方案中， $A_2$  是任选被取代的具有 1-3 个独立地选自氮、硫或氧的杂原子的 5-7 元饱和或不饱和的杂环。示例性的这种环包括哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基等。

[0118] 在一些实施方案中， $A_2$  是任选被取代的 5-10 元饱和或不饱和的碳环。在一个实施方案中， $A_2$  是任选被取代的 5-10 元饱和碳环。示例性的这种环包括环己基、环戊基等。

[0119] 在一些实施方案中，环  $A_2$  选自：

[0120]



[0121]

[0122] 其中环  $A_2$  通过 2 个相邻的环原子与环  $A_1$  稠合。

[0123] 在其它实施方案中, W 是键或是任选被取代的  $C_{1-6}$  直链或支链的脂肪族链, 其中 1 或 2 个碳单元任选且独立地被  $-O-$ ,  $-NR' -$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ , 或  $-COO-$ ,  $-CO-$ ,  $-SO_2N$   $R' -$ ,  $-NR' SO_2-$ ,  $-C(O)NR' -$ ,  $-NR' C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-OC(O)NR' -$  代替, 并且  $R^W$  是  $R'$  或卤素。在其它实施方案中, 各  $-WR^W$  独立地是  $-C_{1-3}$  烷基,  $-C_{1-3}$  全卤代烷基,  $-O(C_{1-3}$  烷基),  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ , 或  $-COOR'$ ,  $-COR'$ ,  $-O(CH_2)_2N(R')(R')$ ,  $-O(CH_2)N(R')(R')$ ,  $-CON(R')(R')$ ,  $-(CH_2)_2OR'$ ,  $-(CH_2)OR'$ , 任选被取代的 5-7 元杂环, 任选被取代的单环或双环芳香族环, 任选被取代的芳基砜, 任选被取代的 5 元杂芳基环,  $-N(R')(R')$ ,  $-(CH_2)_2N(R')(R')$ , 或  $-(CH_2)N(R')(R')$ 。

[0124] 在式 a-i 中的  $Ar_1$  的一个实施方案中, 环  $A_1$  是苯基环, m 是 1, 且  $WR^W$  独立地是任选被取代的吡咯烷或哌啶。

[0125] 在一些实施方案中, m 是 0。或者, m 为 1。或者, m 为 2。在一些实施方案中, m 为 3。在其它实施方案中, m 为 4。

[0126] 在本发明的一个实施方案中,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 和  $R^4$  同时是氢。

[0127] 在本发明的另一个实施方案中, k 为 1 或 2, 且各  $R^1$  独立地是  $C_{1-3}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基。

[0128] 在一个实施方案中, k 为 1 或 2, 且各  $R^1$  为卤素。

[0129] 在一些实施方案中, X 是键或是任选被取代的  $C_{1-6}$  支链或直链的脂肪族链, 其中 1 或 2 个不相邻的碳单元任选且独立地被  $-O-$ ,  $-NR' -$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ , 或  $-COO-$ ,  $-CO-$  代替, 并且  $R^X$  为  $R'$  或卤素。在其它实施方案中, 各  $-XR^X$  独立地是  $-C_{1-3}$  烷基,  $-O(C_{1-3}$  烷基),  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $OH$ ,  $-COOR'$ ,  $-COR'$ ,  $-O(CH_2)_2N(R')(R')$ ,  $-O(CH_2)N(R')(R')$ ,  $-CON(R')(R')$ ,  $-(CH_2)_2OR'$ ,  $-(CH_2)OR'$ , 任选被取代的苯基,  $-N(R')(R')$ ,  $-(CH_2)_2N(R')(R')$ , 或  $-(CH_2)N(R')(R')$ 。

[0130] 在一个实施方案中,  $R^1$  为 H,  $-C_{1-4}$  脂族基, 卤素, 或  $-C_{3-6}$  脂环族基。

[0131] 在一些实施方案中,  $R^1$  为 H, 或  $C_1-C_3$  烷基。例如,  $R^1$  为 H 或  $-CH_3$ 。

[0132] 在一些实施方案中,  $R^4$  是氢。在某些其它实施方案中,  $R^4$  为  $C_{1-4}$  直链或支链脂族基。

[0133] 在一些实施方案中,  $R^W$  选自卤素, 氰基,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-OCHF_2$ , Me, Et,  $-CH(Me)_2$ ,  $-CHMeEt$ , 正丙基, 叔丁基,  $-OMe$ ,  $-OEt$ ,  $-OPh$ , 0- 氟苯基, 0- 二氟苯基, 0- 甲氧基苯基, 0- 甲苯基, 0- 苄基,  $-SMe$ ,  $-SCF_3$ ,  $-SCHF_2$ ,  $-SEt$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHMe$ ,  $-N(Me)_2$ ,  $-NH$  Et,  $-N(Et)_2$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)Ph$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-SPh$ ,  $-SO_2-$  (氨基-吡啶基),  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2Ph$ ,  $-SO_2$   $NHPh$ ,  $-SO_2-N$ -吗啉代,  $-SO_2-N$ -吡咯烷基,  $N$ -吡咯基,  $N$ -吗啉代, 1-哌啶基, 苯基, 苄基, (环己基-甲基氨基) 甲基, 4-甲基-2,4-二氢-吡啶-3-酮-2-基, 苯并咪唑-2-基, 呋喃-2-基, 4-甲基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基, 3-(4'-氯苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基,  $-NHC(O)Me$ ,  $NHC(O)Et$ ,  $-NHC(O)Ph$ ,  $-NHSO_2Me$ , 2-吡啶基, 5-吡啶基,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-OCF_3$ , 0-(2,3-二甲基苯基), 5-甲基呋喃基,  $-SO_2-N$ -哌啶基, 2-甲苯基, 3-甲苯基, 4-甲苯基, 0-丁基,  $NHCO_2C(Me)_3$ ,  $CO_2C(Me)_3$ , 异丙烯基, 正丁基, 0-(2,4-二氯苯基),  $NHSO_2PhMe$ , 0-(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基), 苯基羟基甲基, 2,5-二甲基吡咯基,  $NHCOCH_2C(Me)_3$ , 0-(2-叔丁基) 苯基, 2,3-二甲基苯基, 3,4-二甲基苯基, 4-羟基甲基苯基, 4-二甲基氨基苯基, 2-三氟甲

基苯基, 3-三氟甲基苯基, 4-三氟甲基苯基, 4-氰基甲基苯基, 4-异丁基苯基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 4-异丙基苯基, 3-异丙基苯基, 2-甲氧基苯基, 3-甲氧基苯基, 4-甲氧基苯基, 3,4-亚甲二氧基苯基, 2-乙氧基苯基, 3-乙氧基苯基, 4-乙氧基苯基, 2-甲基噻吩基, 4-甲基噻吩基, 2,4-二甲氧基苯基, 2,5-二甲氧基苯基, 2,6-二甲氧基苯基, 3,4-二甲氧基苯基, 5-氯-2-甲氧基苯基, 2-OCF<sub>3</sub>-苯基, 3-三氟甲氧基-苯基, 4-三氟甲氧基苯基, 2-苯氧基苯基, 4-苯氧基苯基, 2-氟-3-甲氧基-苯基, 2,4-二甲氧基-5-噻吩基, 5-异丙基-2-甲氧基苯基, 2-氟苯基, 3-氟苯基, 4-氟苯基, 3-氰基苯基, 3-氯苯基, 4-氯苯基, 2,3-二氟苯基, 2,4-二氟苯基, 2,5-二氟苯基, 3,4-二氟苯基, 3,5-二氟苯基, 3-氯-4-氟-苯基, 3,5-二氯苯基, 2,5-二氯苯基, 2,3-二氯苯基, 3,4-二氯苯基, 2,4-二氯苯基, 3-甲氧基羰基苯基, 4-甲氧基羰基苯基, 3-异丙基氧基羰基苯基, 3-乙酰胺基苯基, 4-氟-3-甲基苯基, 4-甲烷亚硫酸基-苯基, 4-甲磺酰基-苯基, 4-N-(2-N,N-二甲基氨基乙基)氨基甲酰基苯基, 5-乙酰基-2-噻吩基, 2-苯并噻吩基, 3-苯并噻吩基, 呋喃-3-基, 4-甲基-2-噻吩基, 5-氰基-2-噻吩基, N'-苯基羰基-N-哌嗪基, -NHC<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Et, -NHC<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Me, N-吡咯烷基, -NHSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-哌啶, -NHSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-吗啉, -NHSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, -COCH<sub>2</sub>N(Me)COCH<sub>2</sub>NHMe, -CO<sub>2</sub>Et, -O-丙基, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>C(Me)<sub>3</sub>, 羟基, 氨基甲基, 戊基, 金刚烷基, 环戊基, 乙氧基乙基, -C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(Me)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -CHOHMe, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>C(Me)<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OEt, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CO<sub>2</sub>Me, 羟基甲基, 1-甲基-1-环己基, 1-甲基-1-环辛基, 1-甲基-1-环庚基, -C(Et)<sub>2</sub>C(Me)<sub>3</sub>, -C(Et)<sub>3</sub>, -CONHCH<sub>2</sub>CH(Me)<sub>2</sub>, 2-氨基甲基-苯基, 乙烯基, 1-哌啶基羰基, 乙炔基, 环己基, 4-甲基哌啶基, -OCO<sub>2</sub>Me, -C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(Me)<sub>2</sub>, -C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>Et, -C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>Me, -C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(Me)<sub>3</sub>, -C(H)<sub>2</sub>NHCOCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>C(Me)<sub>3</sub>, -C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, -C(OH)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-四氢呋喃-3-基, -C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, 或 3-乙基-2,6-二氧代哌啶-3-基。

[0134] 在一个实施方案中, R' 是氢。

[0135] 在一个实施方案中, R' 是任选被至多 3 个取代基取代的 C<sub>1-8</sub> 脂族基, 所述取代基选自卤素, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 或 -OCHF<sub>2</sub>, 其中所述 C<sub>1-8</sub> 脂族基的至多 2 个碳单元任选且独立地被 -CO-, -CONH(C<sub>1-4</sub> 烷基)-, -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -N(C<sub>1-4</sub> 烷基)CO<sub>2</sub>-, -O-, -N(C<sub>1-4</sub> 烷基)CON(C<sub>1-4</sub> 烷基)-, -OCON(C<sub>1-4</sub> 烷基)-, -N(C<sub>1-4</sub> 烷基)CO-, -S-, -N(C<sub>1-4</sub> 烷基)-, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 烷基)-, -N(C<sub>1-4</sub> 烷基)SO<sub>2</sub>-, 或 -N(C<sub>1-4</sub> 烷基)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 烷基)- 代替。

[0136] 在一个实施方案中, R' 是具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环, 其中 R' 任选被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自卤素, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, 或 -C<sub>1-6</sub> 烷基, 其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基的至多 2 个碳单元独立且任选地被 -CO-, -CONH(C<sub>1-4</sub> 烷基)-, -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -N(C<sub>1-4</sub> 烷基)CO<sub>2</sub>-, -O-, -N(C<sub>1-4</sub> 烷基)CON(C<sub>1-4</sub> 烷基)-, -OCON(C<sub>1-4</sub> 烷基)-, -N(C<sub>1-4</sub> 烷基)CO-, -S-, -N(C<sub>1-4</sub> 烷基)-, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 烷基)-, -N(C<sub>1-4</sub> 烷基)SO<sub>2</sub>-, 或 -N(C<sub>1-4</sub> 烷基)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 烷基)- 代替。

[0137] 在一个实施方案中, R' 是 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的双环环系, 具有 0-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子; 其中 R' 任选被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自卤素, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, 或 -C<sub>1-6</sub> 烷基, 其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基的至多 2 个碳单元独立且任选地被 -CO-, -CONH(C<sub>1-4</sub> 烷基)-, -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -N(C<sub>1-4</sub> 烷基)CO<sub>2</sub>-, -O-, -N(C<sub>1-4</sub>

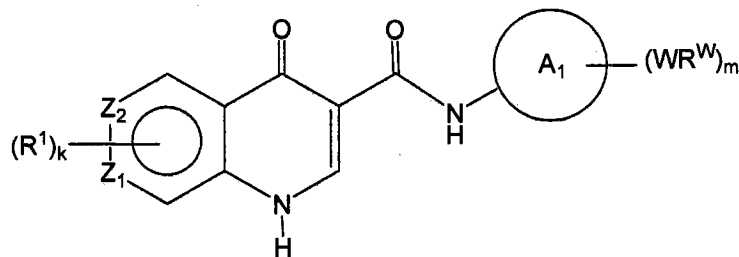


烷基)CON(C<sub>1-4</sub>烷基)-, -OCON(C<sub>1-4</sub>烷基)-, -N(C<sub>1-4</sub>烷基)CO-, -S-, -N(C<sub>1-4</sub>烷基)-, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>烷基)-, -N(C<sub>1-4</sub>烷基)SO<sub>2</sub>-, 或 -N(C<sub>1-4</sub>烷基)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>烷基)- 代替。

[0138] 在一个实施方案中, 或者 2 个 R' 与它们所连接的原子一起形成任选被取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或双环, 具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子, 其中 R' 任选被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自卤素, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, 或 -C<sub>1-6</sub>烷基, 其中所述 -C<sub>1-6</sub>烷基的至多 2 个碳单元独立且任选地被 -CO-, -CONH(C<sub>1-4</sub>烷基)-, -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -N(C<sub>1-4</sub>烷基)CO<sub>2</sub>-, -O-, -N(C<sub>1-4</sub>烷基)CON(C<sub>1-4</sub>烷基)-, -OCON(C<sub>1-4</sub>烷基)-, -N(C<sub>1-4</sub>烷基)CO-, -S-, -N(C<sub>1-4</sub>烷基)-, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>烷基)-, -N(C<sub>1-4</sub>烷基)SO<sub>2</sub>-, 或 -N(C<sub>1-4</sub>烷基)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>烷基)- 代替。

[0139] 根据一个实施方案, 本发明提供式 IIA 的化合物:

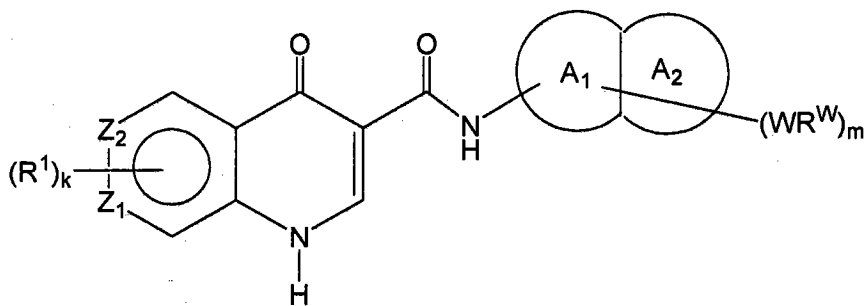
[0140]



IIA

[0141] 根据一个实施方案, 本发明提供式 IIB 的化合物:

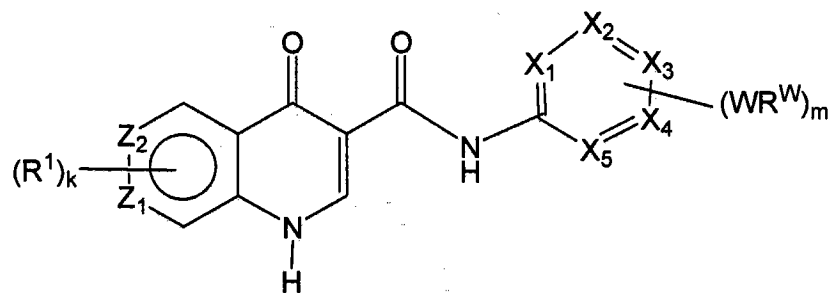
[0142]



IIB

[0143] 根据一个实施方案, 本发明提供式 IIIA 的化合物:

[0144]

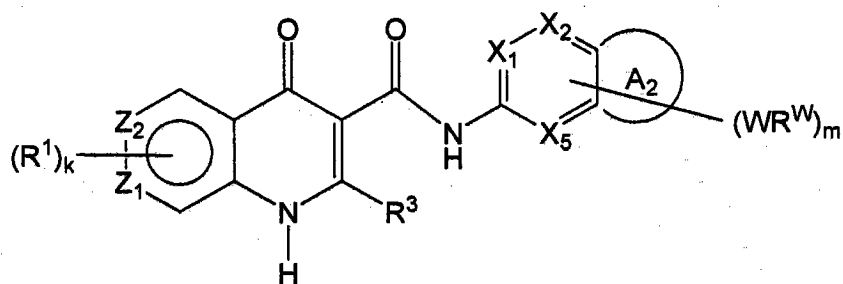


IIIA

[0145] 其中 X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, 和 X<sub>5</sub> 各自独立地选自 CH, CWR<sup>W</sup> 或 N。

[0146] 根据一个实施方案, 本发明提供式 IIIB 的化合物:

[0147]

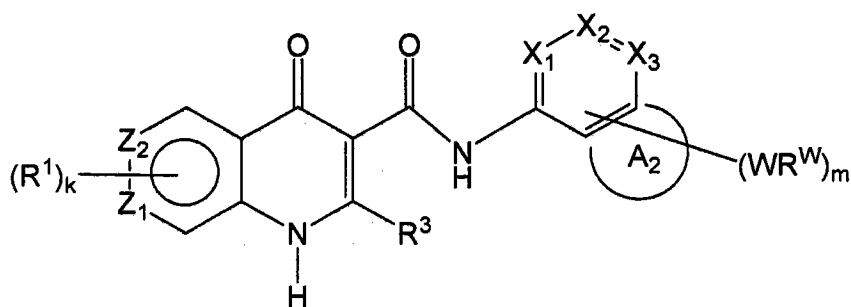


III B

[0148] 其中  $X_1$ ,  $X_2$ , 和  $X_5$  各自独立地选自 CH,  $CWR^W$  或 N。

[0149] 根据一个实施方案, 本发明提供式 III C 的化合物:

[0150]

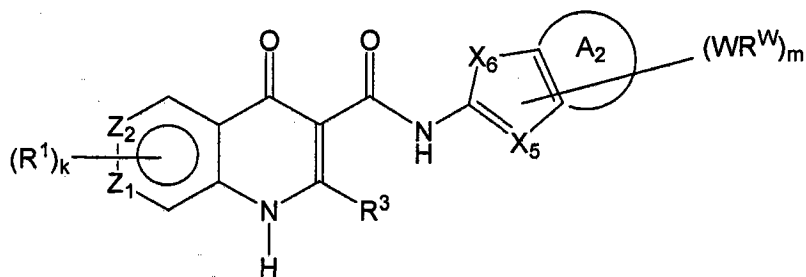


III C

[0151] 其中  $X_1$ ,  $X_2$ , 和  $X_3$  各自独立地选自 CH,  $CWR^W$  或 N。

[0152] 根据一个实施方案, 本发明提供式 III D 的化合物:

[0153]

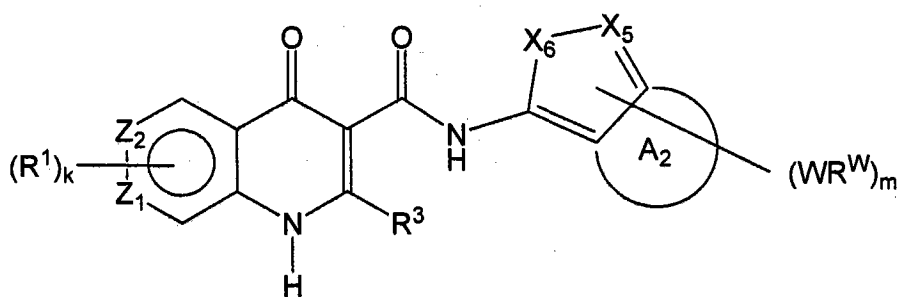


III D

[0154] 其中  $X_5$  独立地选自 CH,  $CWR^W$  或 N, 且  $X_6$  为 O, S 或  $NR'$ 。

[0155] 根据一个实施方案, 本发明提供式 III E 的化合物:

[0156]



III E

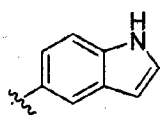
[0157] 其中  $X_5$  独立地选自 CH,  $CWR^w$  或 N, 且  $X_6$  为 O、S 或  $NR'$ 。

[0158] 在式 IIIA 的一些实施方案中,  $X_1, X_2, X_3, X_4$ , 和  $X_5$  各自为 CH。

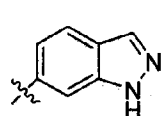
[0159] 在式 IIIA 的一些实施方案中,  $X_1, X_2, X_3, X_4$ , 和  $X_5$  一起是任选被取代的选自吡啶基, 吡嗪基, 或嘧啶基的环。

[0160] 在式 IIIB, 式 IIIB', 式 IIIC, 式 IIIC', 式 IIID, 式 IIID', 式 IIIE 的一些实施方案中,  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5$ , 或  $X_6$  与环  $A_2$  一起是任选被取代的选自以下的环:

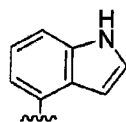
[0161]



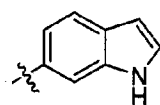
b-i



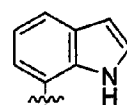
b-ii



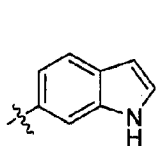
b-iii



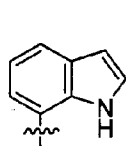
b-iv



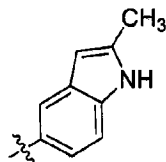
b-v



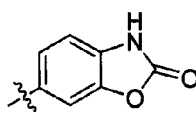
b-vi



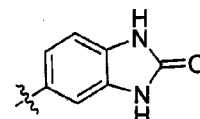
b-vii



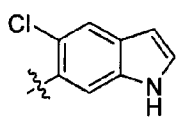
b-viii



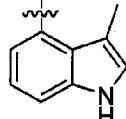
b-ix



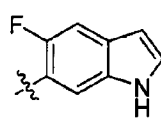
b-x



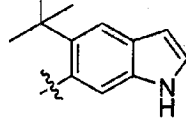
b-xi



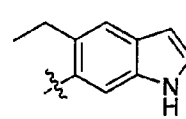
b-xii



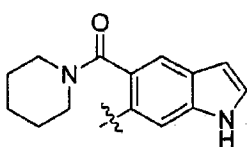
b-xiii



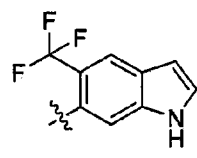
b-xiv



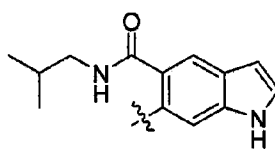
b-xv



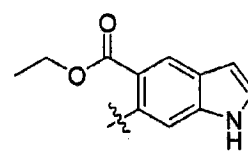
b-xvi



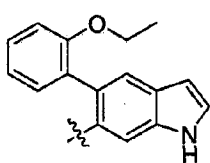
b-xvii



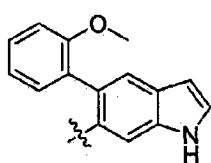
b-xviii



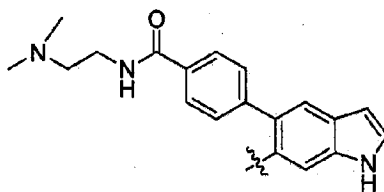
b-xix



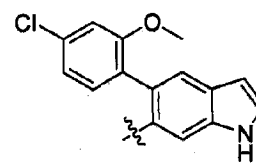
b-xx



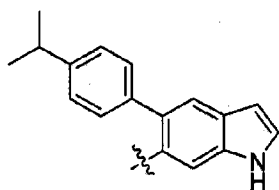
b-xxi



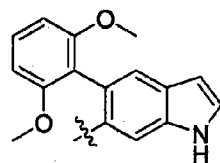
b-xxii



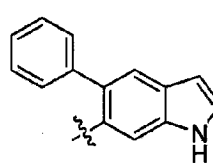
b-xxiii



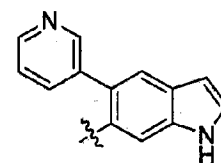
b-xxiv



b-xxv

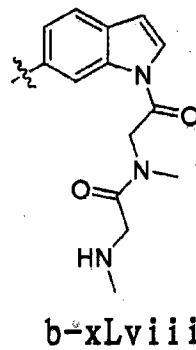
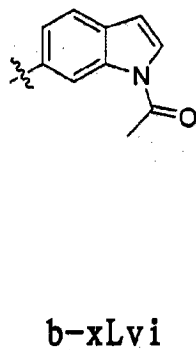
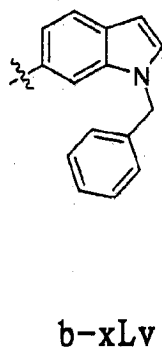
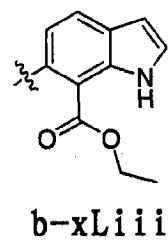
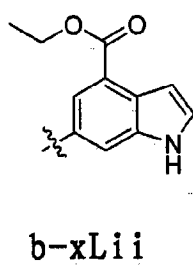
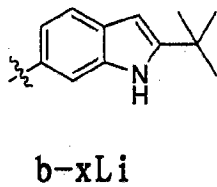
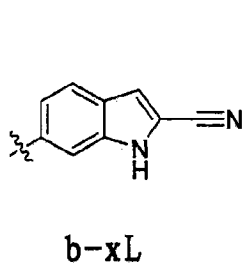
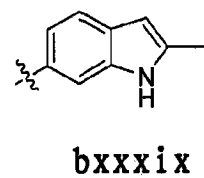
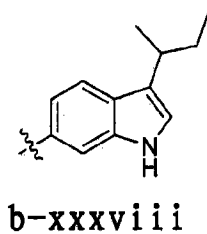
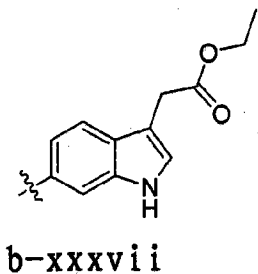
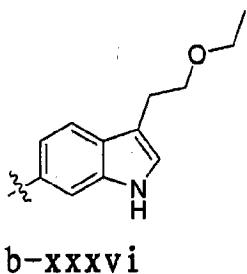
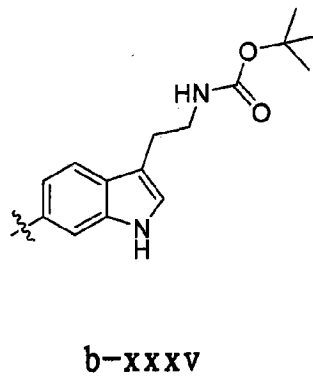
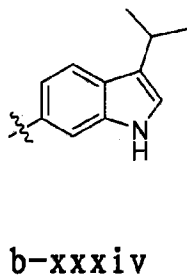
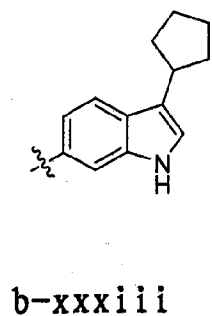
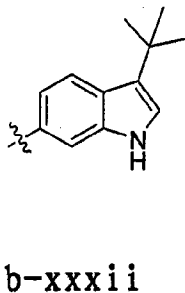
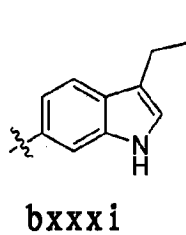
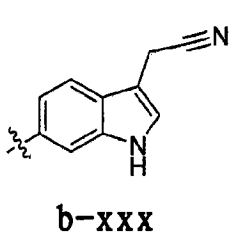
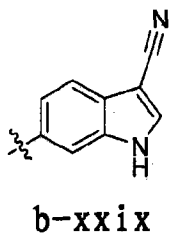
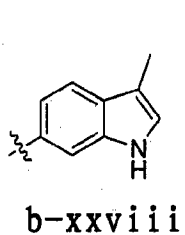


b-xxvi

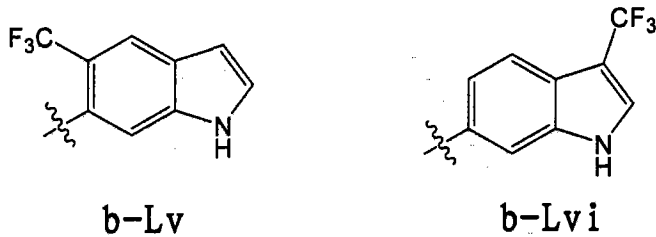
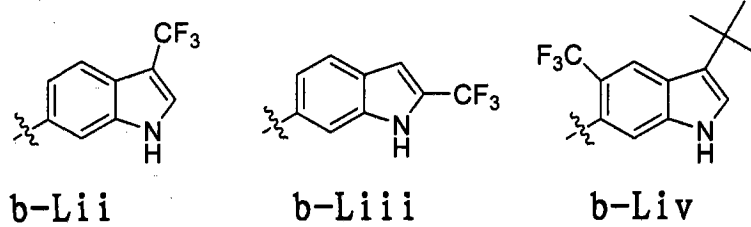
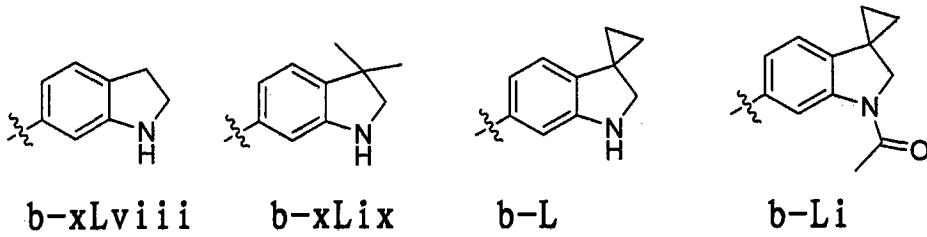


b-xxvii

[0162]



[0163]

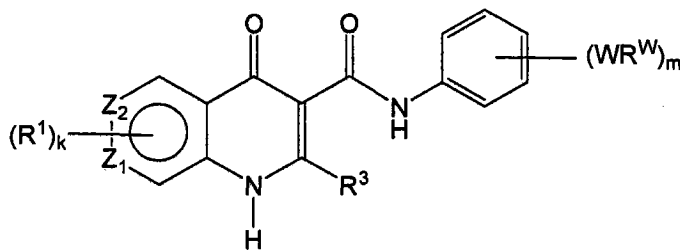


[0164] 在一些实施方案中,  $R^W$  选自卤素, 氰基,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{Me}$ ,  $-\text{Et}$ ,  $-\text{CH}(\text{Me})_2$ ,  $-\text{CHMeEt}$ , 正丙基, 叔丁基,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{OEt}$ ,  $-\text{OPh}$ ,  $-\text{O}$ - 氟苯基,  $-\text{O}$ - 二氟苯基,  $-\text{O}$ - 甲氧基苯基,  $-\text{O}$ - 甲苯基,  $-\text{O}$ - 苄基,  $-\text{SMe}$ ,  $-\text{SCF}_3$ ,  $-\text{SCHF}_2$ ,  $-\text{SEt}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{N}(\text{Me})_2$ ,  $-\text{NHEt}$ ,  $-\text{N}(\text{Et})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{SPh}$ ,  $-\text{SO}_2$ - (氨基 - 吡啶基),  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NPh}$ ,  $-\text{SO}_2$ -N- 吗啉代,  $-\text{SO}_2$ -N- 吡咯烷基,  $-\text{N}$ - 吡咯基,  $-\text{N}$ - 吗啉代, 1- 哌啶基, 苯基, 苄基,  $-($  环己基 - 甲基氨基) 甲基, 4- 甲基 - 2, 4- 二氢 - 吡啶 - 3- 酮 - 2- 基, 苯并咪唑 - 2- 基, 呋喃 - 2- 基, 4- 甲基 - 4H-[1, 2, 4] 三唑 - 3- 基, 3-(4'- 氯苯基) - [1, 2, 4] 噁二唑 - 5- 基,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{Me}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{Et}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{Ph}$ , 或  $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ 。

[0165] 在一些实施方案中,  $X$  和  $R^X$  一起为  $\text{Me}$ ,  $\text{Et}$ , 卤素,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{OEt}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{Me})$  (氟苯基),  $-\text{SO}_2$ - (4- 甲基 - 哌啶 - 1- 基), 或  $-\text{SO}_2$ -N- 吡咯烷基。

[0166] 根据另一个实施方案, 本发明提供式 IVA 的化合物:

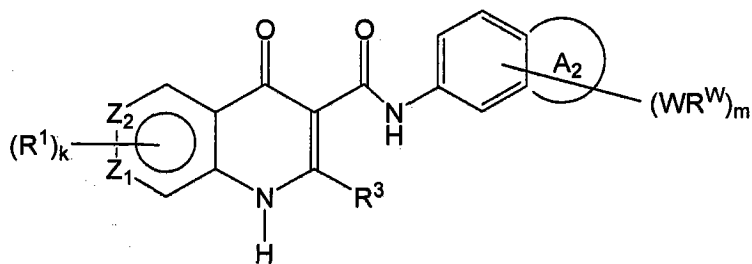
[0167]



**IVA**

[0168] 根据另一个实施方案, 本发明提供 IVB 的化合物式:

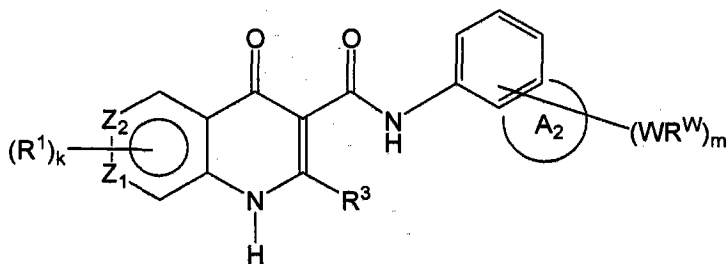
[0169]



IVB

[0170] 根据另一个实施方案,本发明提供式 IVC 的化合物:

[0171]



IVC

[0172] 在一个实施方案中,本发明提供式 IVA,式 IVA',式 IVB,式 IVB',式 IVC 的化合物,其中 k 为 1 或 2,且 R<sup>1</sup> 为 H, Me, 或卤素。在另一个实施方案中, k 为 1, 且 R<sup>1</sup> 为 Me。在另一个实施方案中, k 为 2, 且 R<sup>1</sup> 为 Me。

[0173] 在一个实施方案中,本发明提供式 IVB,式 IVB',式 IVC 的化合物,其中环 A<sub>2</sub> 是任选被取代的饱和的、不饱和的、或芳香族的七元环,具有 0-3 个选自 O、S 或 N 杂原子。示例性的环包括氮杂环庚烷基,5,5-二甲基氮杂环庚烷基等。

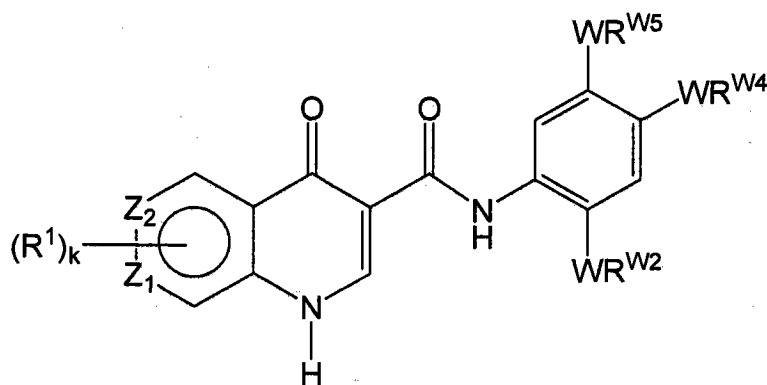
[0174] 在一个实施方案中,本发明提供式 IVB 或式 IVC 的化合物,其中环 A<sub>2</sub> 是任选被取代的饱和的、不饱和的、或芳香族的六元环,具有 0-3 个选自 O、S 或 N 的杂原子。示例性的环包括哌啶基,4,4-二甲基哌啶基等。

[0175] 在一个实施方案中,本发明提供式 IVB,式 IVB',式 IVC 的化合物,其中环 A<sub>2</sub> 是任选被取代的饱和的、不饱和的、或芳香族的五元环,具有 0-3 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

[0176] 在一个实施方案中,本发明提供式 IVB 或式 IVC 的化合物,其中环 A<sub>2</sub> 是任选被取代的具有一个氮原子的五元环,例如,吡咯基或吡咯烷基。

[0177] 根据式 IVA 的一个实施方案,提供了以下式 VA-1 的化合物。

[0178]



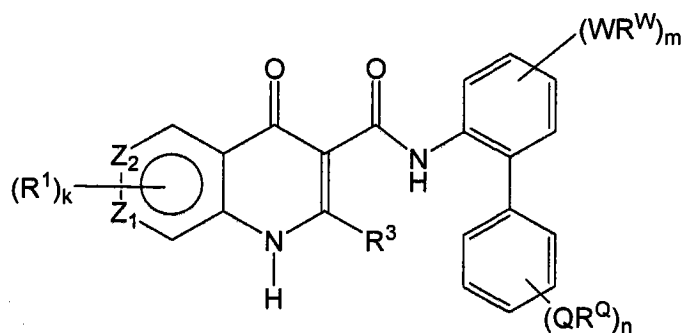
VA-1

[0179] 其中  $WR^{W2}$  和  $WR^{W4}$  各自独立地选自氢,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , 卤素,  $C_{1-6}$  直链或支链烷基, 3-12 元脂环族基, 苯基,  $C_{5-10}$  杂芳基或  $C_{3-7}$  杂环基, 其中所述杂芳基或杂环基具有至多 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子, 其中所述  $WR^{W2}$  和  $WR^{W4}$  独立且任选地被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自  $-OR'$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $SR'$ ,  $S(O)R'$ ,  $SO_2R'$ ,  $-SCF_3$ , 卤素,  $-CN$ ,  $-COOR'$ ,  $-COR'$ ,  $-O(CH_2)_2N(R')(R')$ ,  $-O(CH_2)N(R')(R')$ ,  $-CON(R')(R')$ ,  $-(CH_2)_2OR'$ ,  $-(CH_2)OR'$ ,  $-CH_2CN$ , 任选被取代的苯基或苯氧基,  $-N(R')(R')$ ,  $-NR' C(O)OR'$ ,  $-NR' C(O)R'$ ,  $-(CH_2)_2N(R')(R')$ , 或  $-(CH_2)N(R')(R')$ ; 且  $WR^{W5}$  选自氢, 卤素,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-CHF_2$ ,  $-NHR'$ ,  $-N(R')_2$ ,  $-NHC(O)R'$ ,  $-NHC(O)OR'$ ,  $-NHSO_2R'$ ,  $-OR'$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2N(R')_2$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-SO_2NHR'$ ,  $-SO_2N(R')_2$ ,  $-OSO_2N(R')_2$ ,  $-OSO_2CF_3$ , 或  $-CH_2NHC(O)OR'$ 。或者,  $WR^{W4}$  和  $WR^{W5}$  一起形成包含 0-3 个选自 N, O, 或 S 的杂原子的 5-7 元环, 其中所述环任选地被至多 3 个  $WR^W$  取代基取代。

[0180] 在一个实施方案中, 本发明提供式 VA-1 的化合物, 其中 k 为 0。

[0181] 在另一个实施方案中, 本发明提供式 V-A-2 的化合物:

[0182]



V-A-2

[0183] 其中:

[0184] Q 为 W;

[0185]  $R^Q$  为  $R^W$ ;

[0186] m 为 0-4;

[0187] n 为 0-4; 且

[0188]  $R^1$ , k, W, 和  $R^W$  如上述定义的。

[0189] 在一个实施方案中, n 为 0-2。



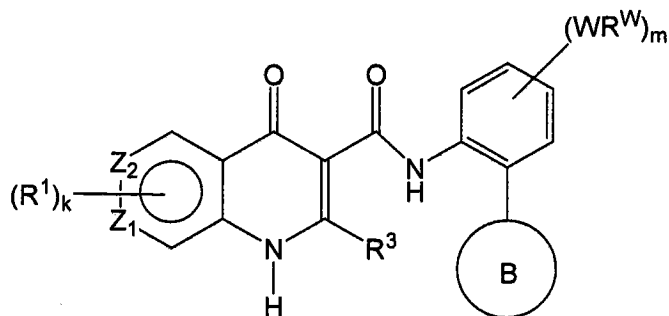
[0190] 在另一个实施方案中,  $m$  为 0-2。在一个实施方案中,  $m$  为 0。在一个实施方案中,  $m$  为 1。或者,  $m$  为 2。

[0191] 在一个实施方案中,  $QR^Q$  一起为卤素,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C_{1-6}$  脂族基,  $-O-C_{1-6}$  脂族基,  $-O-$  苯基,  $-NH(C_{1-6}$  脂族基), 或  $-N(C_{1-6}$  脂族基)<sub>2</sub>, 其中所述脂族基和苯基任选被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自  $-C_{1-6}$  烷基,  $-O-C_{1-6}$  烷基, 卤素, 氰基,  $-OH$ , 或  $-CF_3$ , 其中所述  $C_{1-6}$  脂族基或  $C_{1-6}$  烷基的至多 2 个碳单元任选被  $-CO-$ ,  $-CONR'$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NR'CO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NR'CONR'$ ,  $-OCONR'$ ,  $-NR'CO-$ ,  $-S-$ ,  $-NR'$ ,  $-SOR'$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-SO_2NR'$ ,  $-NR'SO_2-$ , 或  $-NR'SO_2NR'$  代替。在另一个实施方案中, 上述的  $R'$  为  $C_{1-4}$  烷基。

[0192] 示例性的  $QR^Q$  部分包括甲基, 异丙基, 仲丁基, 羟基甲基,  $-CF_3$ ,  $-NMe_2$ ,  $-CN$ ,  $-CH_2CN$ , 氟, 氯,  $-OEt$ ,  $-OMe$ ,  $-SMe$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OPh$ ,  $-C(O)OMe$ ,  $-C(O)O-iPr$ ,  $-S(O)Me$ ,  $-NHC(O)Me$ , 或  $-S(O)_2Me$ 。

[0193] 在另一个实施方案中, 本发明提供式 V-A-3 的化合物:

[0194]



V-A-3

[0195] 其中:

[0196] 环 B 为 5-7 元单环或双环的杂环基环或杂芳基环, 任选被至多  $n$  个  $-Q-R^Q$  取代, 其中  $n$  为 0-4, 且  $Q$  和  $R^Q$  如上述定义的; 且  $Q$ ,  $R^Q$ ,  $k$ ,  $R^1$ ,  $W$ , 和  $R^W$  如上述定义的。

[0197] 在一个实施方案中,  $m$  为 0-2。或者,  $m$  为 0。或者,  $m$  为 1。

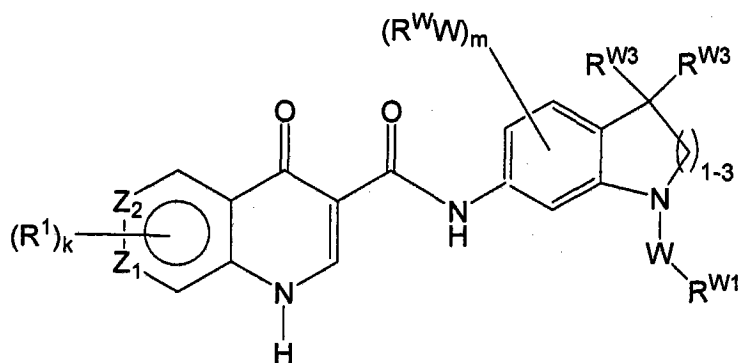
[0198] 在一个实施方案中,  $n$  为 0-2。或者,  $n$  为 0。或者,  $n$  为 1。

[0199] 在另一个实施方案中, 环 B 为 5-7 元单杂环, 具有至多 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子, 任选被至多  $n$  个  $-Q-R^Q$  取代。示例性的杂环包括 N-吗啉基, N-哌啶基, 4-苯甲酰基-哌嗪-1-基, 吡咯烷-1-基, 或 4-甲基-哌啶-1-基。

[0200] 在另一个实施方案中, 环 B 为 5-6 元单杂芳环, 具有至多 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子, 任选被至多  $n$  个  $-Q-R^Q$  取代。示例性的这种环包括苯并咪唑-2-基, 5-甲基-咪唑-2-基, 2,5-二甲基-吡咯-1-基, 吡啶-4-基, 吲哚-5-基, 吲哚-2-基, 2,4-二甲氧基-噻吩-5-基, 呋喃-2-基, 呋喃-3-基, 2-酰基-噻吩-2-基, 苯并噻吩-2-基, 4-甲基-噻吩-2-基, 5-氰基-噻吩-2-基, 3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基。

[0201] 在另一个实施方案中, 本发明提供式 V-B-1 的化合物:

[0202]



V-B-1

[0203] 其中：

[0204]  $R^{W1}$  是氢或  $C_{1-6}$  脂族基；

[0205] 各  $R^{W3}$  是氢或  $C_{1-6}$  脂族基；或

[0206] 2 个  $R^{W3}$  一起形成具有至多 2 个选自 O、S 或  $NR'$  的杂原子的  $C_{3-6}$  环烷基或杂环，其中所述环任选被至多 2 个  $WR^W$  取代基取代；

[0207]  $m$  为 0-4；且

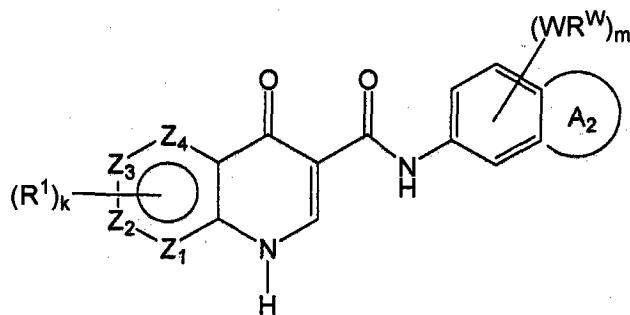
[0208]  $k$ ,  $R^1$ ,  $W$ , 和  $R^W$  如上述定义的。

[0209] 在一个实施方案中， $WR^{W1}$  是氢， $C_{1-6}$  脂族基， $-C(O)-C_{1-6}$  脂族基，或  $-C(O)O-C_{1-6}$  脂族基。

[0210] 在另一个实施方案中，各  $R^{W3}$  是氢， $C_{1-4}$  烷基。或者，2 个  $R^{W3}$  一起形成具有至多 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子的  $C_{3-6}$  脂环族环或 5-7 元杂环，其中所述脂环族环或杂环任选被至多 3 个选自  $WR^{W1}$  的取代基取代。示例性的这种环包括环丙基，环戊基，任选被取代的哌啶基等。

[0211] 在另一个实施方案中，本发明提供式 V-B-2 的化合物：

[0212]



V-B-2

[0213] 其中：

[0214] 环  $A_2$  为苯基或 5-6 元杂芳环，其中环  $A_2$  和与之稠合的苯基环一起具有至多 4 个独立地选自  $WR^W$  的取代基；

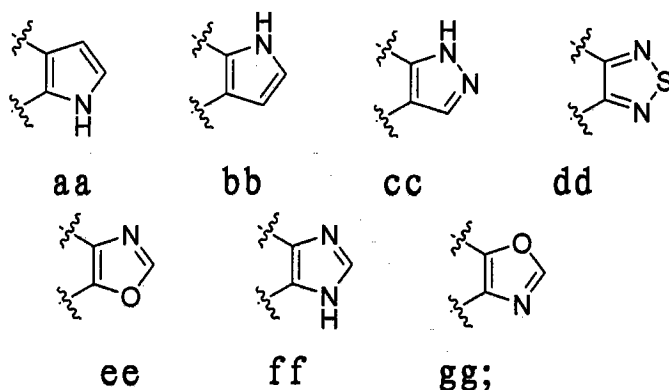
[0215]  $m$  为 0-4；且

[0216]  $W$ ,  $R^W$ ,  $k$ , 和  $R^1$  如上述定义的。

[0217] 在一个实施方案中，环  $A_2$  是任选被取代的 5- 元环，该环选自吡咯基，呋喃基，噻吩基，吡唑基，咪唑基，噻唑基，噁唑基，噻二唑基，噁二唑基，或三唑基。

[0218] 在一个实施方案中,环 A<sub>2</sub> 是任选被取代的 5-元环,该环选自吡咯基,吡唑基,噁二唑基,咪唑基,噁唑基,或三唑基。示例性的这种环包括:

[0219]



[0220] 其中所述环是任选被取代,如上所述。

[0221] 在另一个实施方案中,环 A<sub>2</sub> 是任选被取代的 6-元环。示例性的这种环包括吡啶基,吡嗪基,或三嗪基。在另一个实施方案中,所述环是任选被取代的吡啶基。

[0222] 在一个实施方案中,环 A<sub>2</sub> 为苯基。

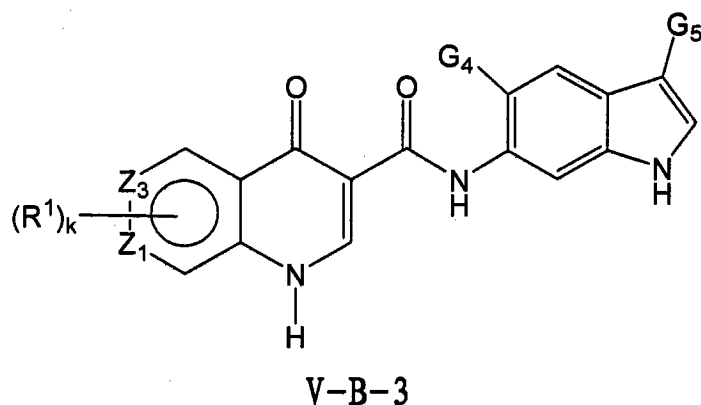
[0223] 在另一个实施方案中,环 A<sub>2</sub> 为吡咯基,吡唑基,吡啶基,或噁二唑基。

[0224] 式 V-B-2 中的示例性的 W 包括键, -C(O), -C(O)O 或 -C<sub>1-6</sub> 亚烷基。

[0225] 式 V-B-2 中的示例性的 R<sup>W</sup> 包括氰基,卤素, C<sub>1-6</sub> 脂族基, C<sub>3-6</sub> 脂环族基,芳基,具有至多 2 个选自 O, S, 和 N 的杂原子的 5-7 元杂环,其中所述脂族基、苯基和杂环独立且任选地被至多 3 个取代基取代,所述取代基选自 -C<sub>1-6</sub> 烷基, -O-C<sub>1-6</sub> 烷基,卤素,氰基, -OH, 或 -CF<sub>3</sub>, 其中所述 C<sub>1-6</sub> 脂族基或 C<sub>1-6</sub> 烷基的至多 2 个亚甲基单元任选被 -CO-, -CONR' -, -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -NR' CO<sub>2</sub>-, -O-, -NR' CONR' -, -OCONR' -, -NR' CO-, -S-, -NR' -, -SO<sub>2</sub>NR' -, -NR' SO<sub>2</sub>-, 或 -NR' SO<sub>2</sub>NR' - 代替。在另一个实施方案中,上述的 R' 为 C<sub>1-4</sub> 烷基。

[0226] 在一个实施方案中,本发明提供式 V-B-3 的化合物:

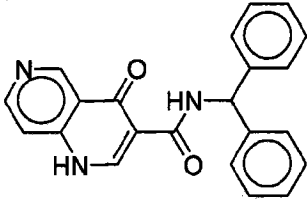
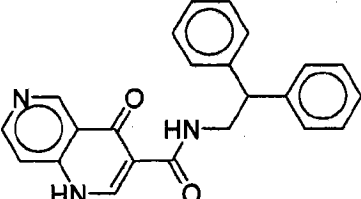
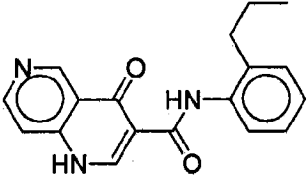
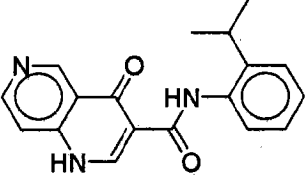
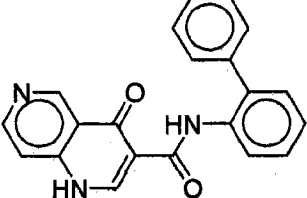
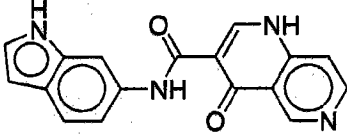
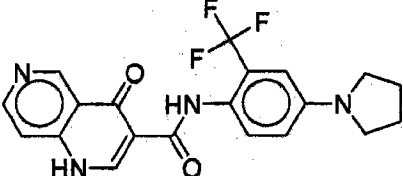
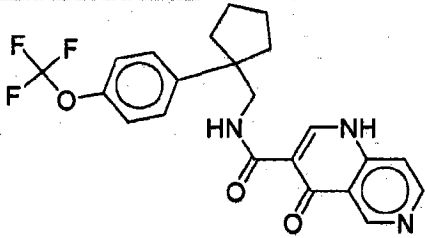
[0227]



[0228] 其中:

[0229] G<sub>4</sub> 是氢,卤素, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, 任选被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基,芳基 -C<sub>1-6</sub> 烷基,或苯基,其中 G<sub>4</sub> 任选被至多 4 个 WR<sup>W</sup> 取代基取代;其中所述 C<sub>1-6</sub> 脂族基或 C<sub>1-6</sub> 烷基的至多 2 个碳单元任选被 -CO-, -CONR' -, -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -NR' CO<sub>2</sub>-, -O-, -NR' CONR' -, -OCONR' -, -NR' CO-, -S-, -NR' -, -SO<sub>2</sub>NR' -, -NR' SO<sub>2</sub>-, 或 -NR' SO<sub>2</sub>NR' - 代替;

- [0230]  $G_5$  是氢, 任选被取代的  $C_{1-6}$  脂族基,  $-CF_3$ , 或  $-CN$ ;
- [0231] 其中所述咪唑环系统进一步任选被至多 3 个独立地选自  $WR^W$  的取代基取代。
- [0232] 在一个实施方案中,  $G_4$  是氢。或者,  $G_5$  是氢。
- [0233] 在另一个实施方案中,  $G_4$  是氢, 且  $G_5$  为  $C_{1-6}$  脂族基,  $-CF_3$ , 或  $-CN$ , 其中所述脂族基任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 氰基, 或  $-CF_3$  取代, 且其中所述  $C_{1-6}$  脂族基或  $C_{1-6}$  烷基的至多 2 个碳单元任选被  $-CO-$ ,  $-CONR' -$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NR' CO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NR' CONR' -$ ,  $-OCONR' -$ ,  $-NR' CO-$ ,  $-S-$ ,  $-NR' -$ ,  $-SO_2NR' -$ ,  $-NR' SO_2-$ , 或  $-NR' SO_2NR' -$  代替。在另一个实施方案中, 上述的  $R'$  为  $C_{1-4}$  烷基。
- [0234] 在另一个实施方案中,  $G_4$  是氢, 且  $G_5$  为氰基,  $-CF_3$ , 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 仲丁基, 叔丁基, 氰基甲基, 甲氧基乙基,  $-CH_2C(O)OMe$ ,  $-(CH_2)_2-NHC(O)O-$  叔丁基, 或环戊基。
- [0235] 在另一个实施方案中,  $G_5$  是氢, 且  $G_4$  为卤素,  $C_{1-6}$  脂族基或苯基, 其中所述脂族基或苯基任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 氰基, 或  $-CF_3$  取代, 其中所述  $C_{1-6}$  脂族基或  $C_{1-6}$  烷基的至多 2 个碳单元任选被  $-CO-$ ,  $-CONR' -$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NR' CO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NR' CONR' -$ ,  $-OCONR' -$ ,  $-NR' CO-$ ,  $-S-$ ,  $-NR' -$ ,  $-SO_2NR' -$ ,  $-NR' SO_2-$ , 或  $-NR' SO_2NR' -$  代替。在另一个实施方案中, 上述的  $R'$  为  $C_{1-4}$  烷基。
- [0236] 在另一个实施方案中,  $G_5$  是氢, 且  $G_4$  为卤素,  $-CF_3$ , 乙氧基羰基, 叔丁基, 2-甲氧基苯基, 2-乙氧基苯基,  $(4-C(O)NH(CH_2)_2-NMe_2)-$  苯基, 2-甲氧基-4-氯-苯基, 吡啶-3-基, 4-异丙基苯基, 2,6-二甲氧基苯基, 仲丁基氨基羰基, 乙基, 叔丁基, 或哌啶-1-基羰基。
- [0237] 在另一个实施方案中,  $G_4$  和  $G_5$  都是氢, 且所述咪唑环的环氮原子被  $C_{1-6}$  脂族基,  $C(O)(C_{1-6}$  脂族基), 或苄基取代, 其中所述脂族基或苄基任选被  $C_{1-6}$  烷基, 卤素, 氰基, 或  $-CF_3$  取代, 其中所述  $C_{1-6}$  脂族基或  $C_{1-6}$  烷基的至多 2 个碳单元任选被  $-CO-$ ,  $-CONR' -$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NR' CO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NR' CONR' -$ ,  $-OCONR' -$ ,  $-NR' CO-$ ,  $-S-$ ,  $-NR' -$ ,  $-SO_2NR' -$ ,  $-NR' SO_2-$ , 或  $-NR' SO_2NR' -$  代替。在另一个实施方案中, 上述的  $R'$  为  $C_{1-4}$  烷基。
- [0238] 在另一个实施方案中,  $G_4$  和  $G_5$  都是氢, 且所述咪唑环的环氮原子被酰基, 苄基,  $-C(O)CH_2N(Me)C(O)CH_2NHMe$ , 或乙氧基羰基取代。
- [0239] 代表性的本发明化合物阐述在以下表 1 中。
- [0240] 表 1
- [0241]

实施例 编号	命名	结构
1	N-二苯甲基-4-氧代-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺	
2	N-(2,2-二苯基乙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺	
3	4-氧代-N-(2-丙基苯基)-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺	
4	N-(2-异丙基苯基)-4-氧代-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺	
5	N-(联苯-2-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺	
6	N-(1H-咪唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺	
7	4-氧代-N-(4-(吡咯烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯基)-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺	
8	4-氧代-N-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-环戊基)甲基)-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺	

[0242]

实施例 编号	命名	结构
9	N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酰胺	
10	N-(5-叔丁基-1H-吲哚-6-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酰胺	
11	4-氧代-N-(4-(吡咯烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯基)-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酰胺	
12	(S)-N-(4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酰胺	
13	N-(2-氟-5-羟基-4-(1-甲基环己基)苯基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酰胺	
14	4-氧代-N-(5-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酰胺	
15	6-甲基-4-氧代-N-(5-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酰胺	

[0243]

实施例 编号	命名	结构
16	4-氧代-N-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-6-基)-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酰胺	
17	N-(2-氟-5-羟基-4-(1-甲基环己基)苯基)-6-甲基-4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酰胺	
18	N-(4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酰胺	

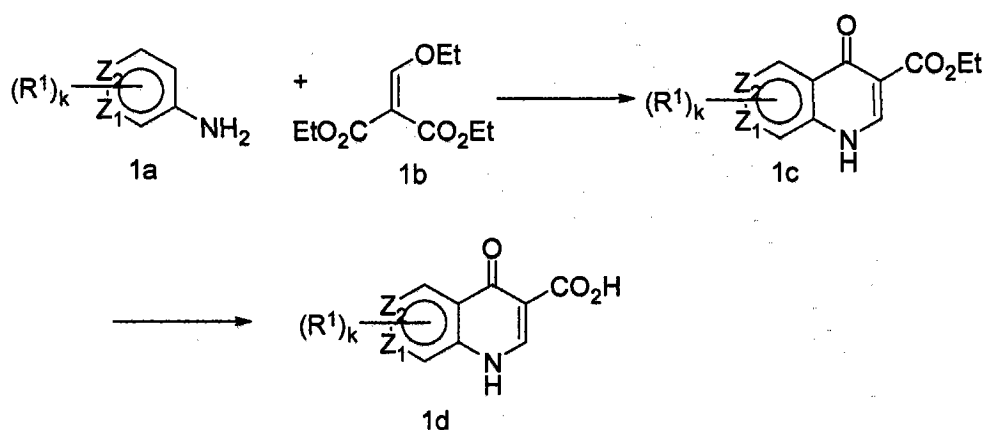
[0244] 4. 一般合成路线

[0245] 通过本领域技术人员已知的和以下方案中举例说明的方法制备本发明的化合物，所述方法是用于制备本发明化合物的示例性方法。

[0246] 在一个方法中，如方案 1 中举例说明的那样制备萘啶甲酸类。

[0247] 方案 1：

[0248]

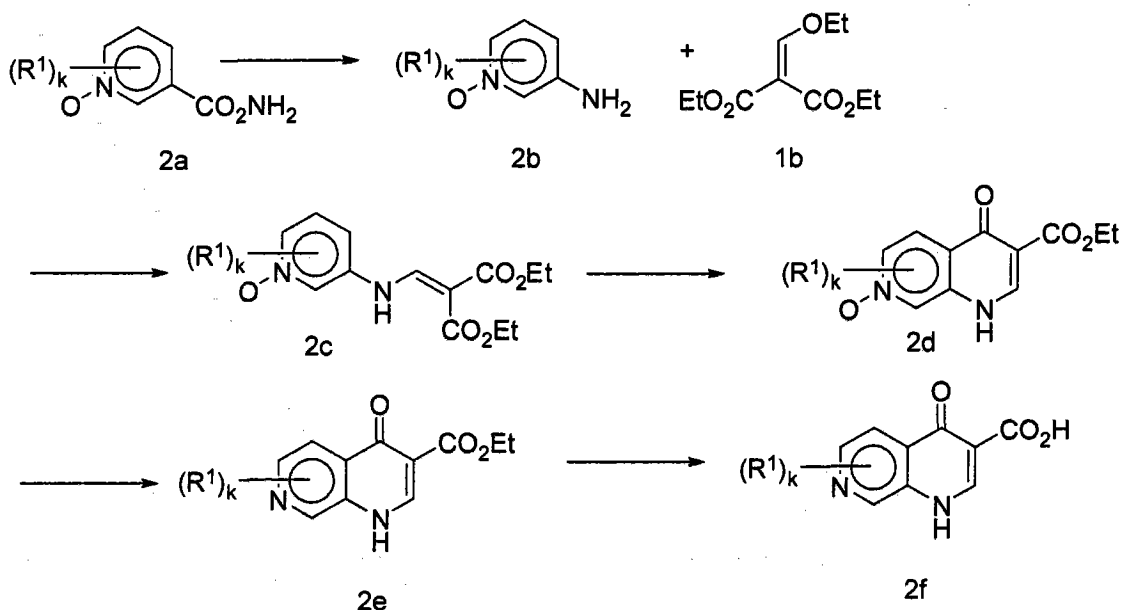


[0249] 参考方案 1，氨基吡啶 1a 与亚乙基酯 1b 在惰性溶剂（诸如例如，**Dowtherm**<sup>®</sup> A）中，在高温下反应，得到萘啶酯 1c。用例如氢氧化钠水溶液水解 1c，得到萘啶酸 1d。

[0250] 在另一个方法中，可以如方案 2 举例说明的那样使用氨基吡啶-3-N-氧化物来制备 1,7-萘啶甲酸。

[0251] 方案 2：

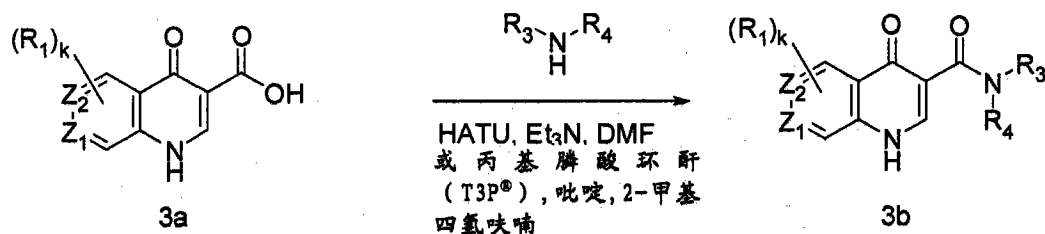
[0252]



[0253] 参考方案 2, 通过用例如次氯酸钠进行氧化, 使吡啶-N-氧化物羧酰胺 2a 经历奥夫曼重排, 得到胺 2b。使 2b 与亚乙基酯 1b 反应得到中间体 2c, 如前所述将 2c 在高温下环化得到喹啉 2d。例如在乙酸的存在下用铁还原 N-氧化物 2d, 得到酯 2e。用氢氧化钠水溶液水解 2e 得到期望的喹啉酸 2f。可以如方案 3 中举例说明的那样从喹啉甲酸制备本发明的喹啉甲酰胺。

[0254] 方案 3:

[0255]



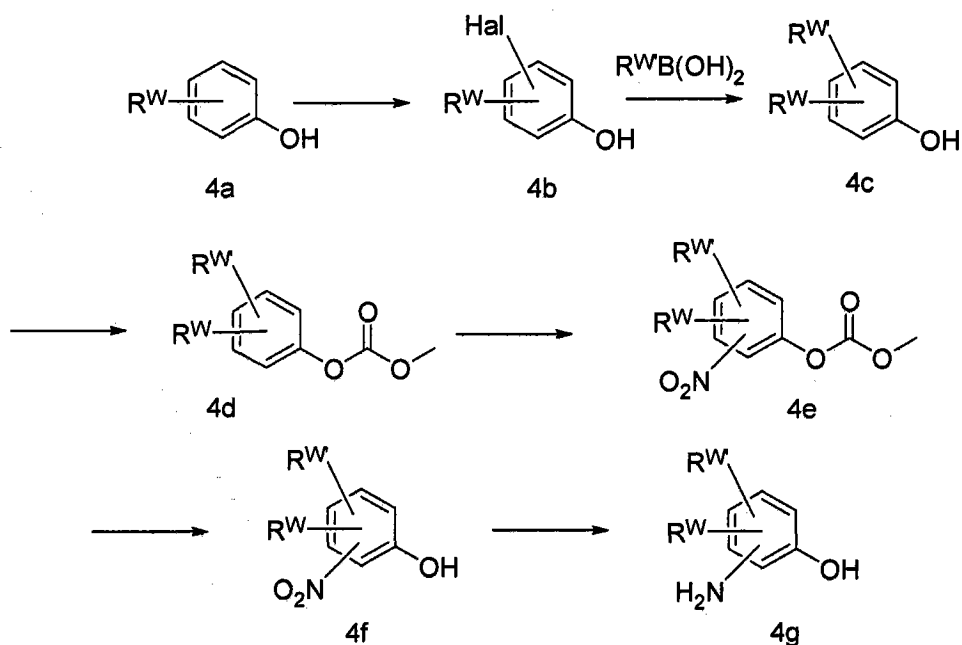
[0256] 参考方案 3, 酸 3a 可以通过在碱的存在下使用偶联剂 (诸如, HATU (2-(1H-7-偶氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸酯) 或 T3P (2-丙烷膦酸酐)) 与任意胺反应以形成酰胺 (3b)。

[0257] 氨基酚是市售的, 或者可以使用已知的方法从合适的酚原料制备。这种方法包括例如卤化、硝化、烷基化和 Suzuki 偶联。这种合成策略的一个实例描述在方案 4 中。

[0258] 方案 4:

[0259]





[0260] 参考方案 4, 可以将酚 4a 卤化, 得到卤代酚 4b。再与适合的芳基硼酸进行 Suzuki 偶联, 得到其中  $\text{R}^{\text{W}'}$  为例如芳基部分的中间体 4c。中间体 4e 可以被保护为甲基碳酸酯 4d。4d 在已知条件下硝化, 得到硝基化合物 4e。将 3e 脱保护得到硝基酚 4f, 将其还原为氨基酚 4g。

[0261] 作为选择, 可以通过如方案 5 举例说明的那样将酚进行烷基化来制备某些烷基酚。

[0262] 方案 5:

[0263]

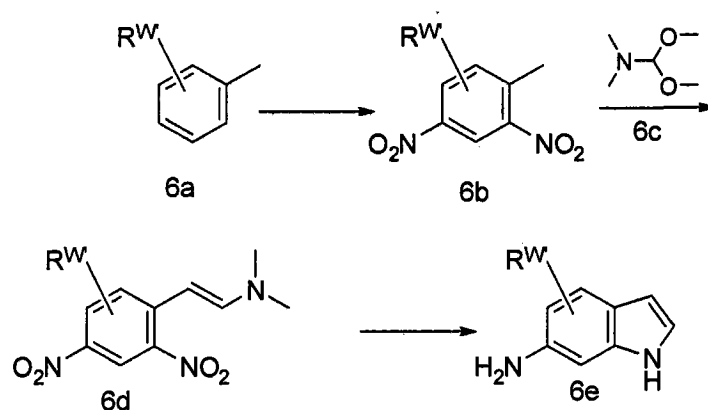


[0264] 参考方案 5, 酚 5a 可以在强酸 (诸如例如, 硫酸) 的存在下用叔醇烷基化, 得到其中  $\text{R}^{\text{W}'}$  是叔烷基部分的中间体 5b。根据对于 4c 所述的步骤制备相应的氨基酚。

[0265] 某些氨基-吡啶可以如方案 6 中举例说明的那样制备。

[0266] 方案 6:

[0267]



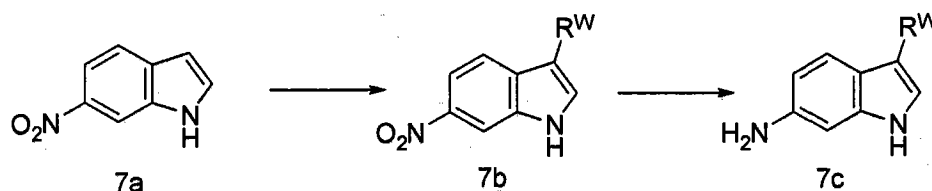
[0268] 参考方案 6, 将适当地被取代的甲苯 6a 硝化, 得到二硝基化合物 6b。使 5b 与氨基-缩醛 6c 反应, 得到二硝基化合物 6d。将 6d 还原得到氨基-吲哚 6e。

[0269] 5-三氟甲基-1H-吲哚-6-基胺可以使用由 Hadida Ruah, S. S. 等人, “Modulators of ATP-Binding Cassette Transporters”, PCT 申请号 WO 2006/002421 中描述的方法制备。

[0270] 在方案 7 中举例说明制备氨基-吲哚的可选方法。

[0271] 方案 7:

[0272]

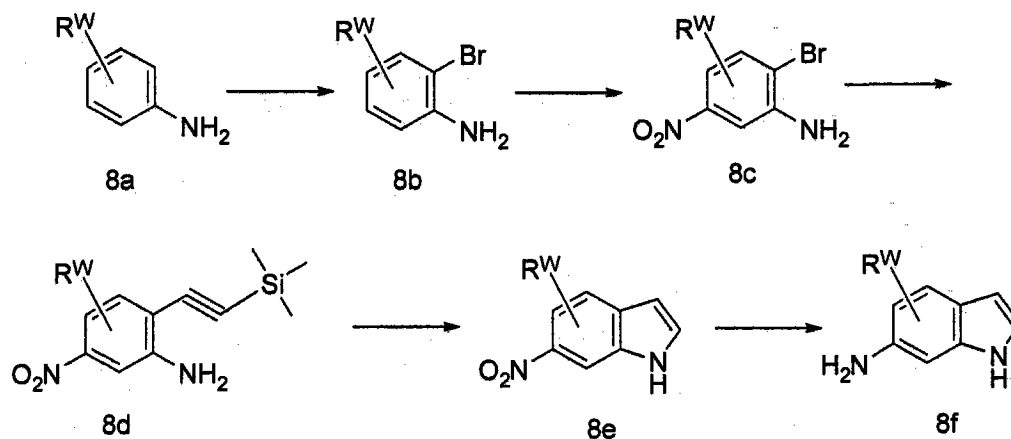


[0273] 参考方案 7, 在三氟甲磺酸锌、TBAI 和 DIEA 的存在下将硝基吲哚 7a 用适当的 R<sup>W</sup> 碘化物或溴化物烷基化, 得到中间体 7b。将 7b 的硝基还原, 得到氨基-吲哚 7c。

[0274] 在方案 8 中举例说明制备氨基-吲哚的另一个方法。

[0275] 方案 8:

[0276]

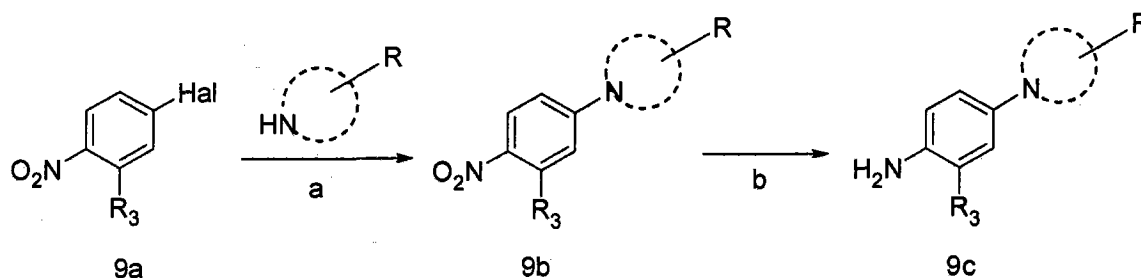


[0277] 参考方案 8, 在 DMF 中用例如 NBS 将苯胺 8a 溴化, 得到溴苯胺 8b。将 8b 硝化得到硝基中间体 8d。在钯催化剂、碘化亚铜和叔胺的存在下使 8d 与三甲基甲硅烷基乙炔反应, 得到中间体 8d。使用例如碘化亚铜使 8d 闭环, 得到硝基吲哚 8e。将 8e 的硝基还原, 得到期望的氨基-吲哚 8f。

[0278] 苯胺是市售的, 或者可以使用已知的方法从适合的硝基苯原料制备。这种合成策略的一个实例描述在方案 9 中。

[0279] 方案 9:

[0280]



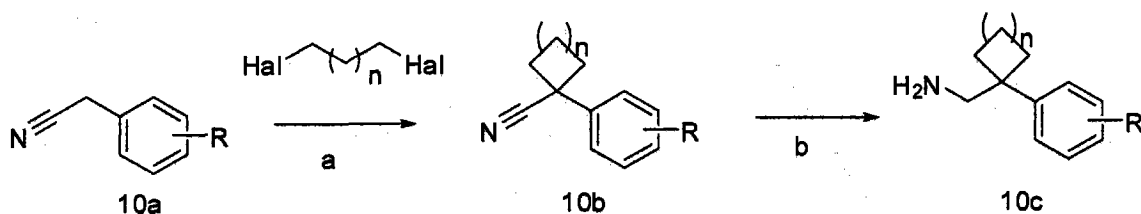
[0281] a) DMSO, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 加热或 CH<sub>3</sub>CN, TEA, 加热 ; (b) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH

[0282] 参考方案 9, 在碱的存在下用胺置换硝基化合物 9a 的卤素部分, 得到硝基化合物 9b。然后在钯催化剂的存在下将硝基还原, 得到苯胺 9c。

[0283] 烷基胺是市售的, 或者可以使用已知的方法从合适的原料制备。这种合成策略的一个实例描述在方案 10 中。

[0284] 方案 10 :

[0285]



[0286] a) NaH, THF ; (b) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O

[0287] 参考方案 10, 在碱的存在下将腈 10a 用二卤代的烷烃处理, 得到腈 10b。随后将氰基还原, 得到胺 10c。

[0288] 5. 应用、制剂和给药

[0289] 药学可接受的组合物

[0290] 如上述讨论, 本发明提供的化合物可以用作 ABC 转运体的调节剂, 因此可以用于治疗疾病、病症或障碍, 所述疾病、病症或障碍例如为: 囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色病、凝血-纤溶缺陷, 例如蛋白质 C 缺乏症、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、溶酶体贮积症, 例如 I- 细胞疾病 / 假性胡尔勒病、粘多糖症、桑霍夫病 / 泰-萨病、克-纳综合征 II 型、多内分泌腺病 / 胰岛素分泌过多症、糖尿病、拉伦侏儒症、髓过氧化物酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑素瘤、1 型 Glycanosis CDG 病、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 不足、尿崩症 (DI)、神经生长性 DI、肾性 DI、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病, 例如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、匹克病、若干聚谷氨酰胺神经性障碍, 例如亨廷顿病、I 型脊髓脑共济失调、脊髓延髓肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩、和强直性肌营养不良、以及海绵样脑病, 例如遗传性克雅氏病 (由朊病毒蛋白加工缺陷导致)、法布里病、格-施-沙综合征、COPD、干眼病或斯耶格伦病。

[0291] 因此, 在本发明的另一个方面, 提供药学可接受的组合物, 其中这些组合物包含如本文所述的任意化合物、和任选地包含药学可接受的载体、佐剂或赋形剂。在一些实施方案中, 这些组合物还任选包含一种或多种另外的治疗剂。

[0292] 也应认识到,本发明的某些化合物可以以游离形式存在用于治疗,或者如果适当可以以其药学可接受的衍生物或前药的形式存在。根据本发明,药学可接受的衍生物或前药包括但不限于,药学可接受的盐、酯、这些酯的盐或者在施用于有此需要的患者时能直接或间接提供本文所述的化合物或其代谢产物或残基的任何另外的加合物或衍生物。

[0293] 本文使用的术语“药学可接受的盐”是指在合理的医学判断的范围内,适用于与人和低级动物的组织接触而没有异常毒性、刺激性、过敏反应等的那些盐,而且具有合理的收益/风险比。“药学可接受的盐”是指本发明化合物的任何无毒性的盐或酯盐,当施用于接受者时,能够直接或间接提供本发明的化合物或其具有抑制活性的代谢产物或残基。

[0294] 药学可接受的盐是本领域公知的。例如 S. M. Berge 等人在 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学可接受的盐,将其引入本文作参考。本发明化合物的药学可接受的盐包括由适当的无机和有机的酸和碱产生的盐。药学可接受的无毒性的酸加成盐的例子是与无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸形成的氨基盐,或是与有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的氨基盐,或通过使用本领域使用的其它方法例如离子交换法而形成的氨基盐。其它药学可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、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、十二烷基硫酸盐、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、双羟萘酸盐、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、十一酸盐、戊酸盐等。由适当的碱产生的适当的盐包括碱金属、碱土金属、铵和  $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$  盐。本发明也包括本文所述的化合物的任何碱性含氮基团的四价化形式。通过这种四价化可以获得水或油溶性或可分散于水或油中的产物。代表性的碱或碱土金属盐类包括钠、锂、钾、钙、镁盐等。当适当时,药学上可接受的盐还包括无毒的铵盐、季铵盐,以及使用抗衡离子形成的胺阳离子盐,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。

[0295] 如上所述,本发明的药学可接受的组合物还包含药学可接受的载体、佐剂或赋形物,其在本文中使用时,包括任何和所有的溶剂、稀释剂或其它液体载体、助分散剂或助悬剂、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,其适合所需的特定剂型。Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 描述了在配制药学可接受的组合物中使用的各种载体和已知的制备技术。除了例如由于产生任何不希望的生物学效应或以有害的方式干扰该药学可接受的组合物的任何其它组分而与本发明化合物不相容的任何常规的载体介质以外,其使用也涵盖在本发明的范围内。可以用作药学可接受的载体的物质的一些例子包括但不限于,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、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物、羊毛脂、糖,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、

乙基纤维素和醋酸纤维素；西黄蓍胶粉；麦芽；明胶；滑石粉；赋形剂，例如可可脂和栓剂用蜡；油，例如花生油、棉籽油；红花油；芝麻油；橄榄油；玉米油和豆油；二醇类；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；海藻酸；无热原的水；等渗盐水；林格液；乙醇，和磷酸盐缓冲溶液，以及其它无毒性的相容性润滑剂，例如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁，此外根据配制者的判断，该组合物中也可以存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0296] 化合物和药学可接受的组合物的应用

[0297] 在另一个方面，本发明提供一种治疗与 ABC 转运体活性例如 CFTR 有关的疾病、病症或障碍的方法。在某些实施方案中，本发明提供一种治疗与 ABC 转运体活性不足有关的疾病、病症或障碍的方法，该方法包括给有此需要的受试者，优选哺乳动物施用包含式 (I) 化合物的组合物。

[0298] 在一些实施方案中，本发明提供一种治疗囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色病、凝血-纤溶缺陷，例如蛋白质 C 缺乏症、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  $\beta$  脂蛋白血症、溶酶体贮积症，例如 I- 细胞疾病 / 假性胡尔勒病、粘多糖症、桑霍夫病 / 泰-萨病、克-纳综合征 II 型、多内分泌腺病 / 胰岛素分泌过多症、糖尿病、拉伦侏儒症、髓过氧化物酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑素瘤、1 型 Glycanosis CDG 病、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 不足、尿崩症 (DI)、神经生长性 DI、肾性 DI、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病，例如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、匹克病、若干聚谷氨酰胺神经性障碍，例如亨廷顿病、I 型脊髓脑共济失调、脊髓延髓肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩、和强直性肌营养不良、以及海绵样脑病，例如遗传性克雅氏病（由朊病毒蛋白加工缺陷导致）、法布里病、格-施-沙综合征、COPD、干眼病或斯耶格伦病的方法，包括给所述哺乳动物施用有效量的包含本发明化合物的组合物的步骤。

[0299] 根据一个可替代的优选实施方案，本发明提供一种治疗囊性纤维化的方法，包括给所述哺乳动物施用组合物的步骤，包括给所述哺乳动物施用有效量的包含本发明化合物的组合物的步骤。

[0300] 根据本发明，化合物或药学可接受的组合物的“有效量”是有效治疗以下的一种或多种疾病或减轻以下的一种或多种疾病的严重性的用量，所述疾病为囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色病、凝血-纤溶缺陷，例如蛋白质 C 缺乏症、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  $\beta$  脂蛋白血症、溶酶体贮积症，例如 I- 细胞疾病 / 假性胡尔勒病、粘多糖症、桑霍夫病 / 泰-萨病、克-纳综合征 II 型、多内分泌腺病 / 胰岛素分泌过多症、糖尿病、拉伦侏儒症、髓过氧化物酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑素瘤、1 型 glycanosis CDG 病、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 不足、尿崩症 (DI)、神经生长性 DI、肾性 DI、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病，例如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、匹克病、若干聚谷氨酰胺神经性障碍，例如亨廷顿病、I 型脊髓脑共济失调、脊髓延髓肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩、和强直性肌营养不良、以及海绵样脑病，例如遗传性克雅氏病（由朊病毒蛋白加工缺陷导致）、法布里病、格-施-沙综合征、

COPD、干眼病或斯耶格伦病。

[0301] 根据本发明的方法,本发明的化合物和组合物可以使用能有效治疗以下的一种或多种疾病或减轻以下的一种或多种疾病的严重性的任何用量和任何给药途径来给予,所述疾病为:囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色病、凝血-纤溶缺陷,例如蛋白质C缺乏症、I型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷,例如家族性高胆固醇血症、I型乳糜微粒血症、无 $\beta$ 脂蛋白血症、溶酶体贮积症,例如I-细胞疾病/假性胡尔勒病、粘多糖症、桑霍夫病/泰-萨病、克-纳综合征II型、多内分泌腺病/胰岛素分泌过多症、糖尿病、拉伦侏儒症、髓过氧化物酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑素瘤、I型Glycanosis CDG病、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT不足、尿崩症(DI)、神经生长性DI、肾性DI、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病,例如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、匹克病、若干聚谷氨酰胺神经性障碍,例如亨廷顿病、I型脊髓脑共济失调、脊髓延髓肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩、和强直性肌营养不良、以及海绵样脑病,例如遗传性克雅氏病(由朊病毒蛋白加工缺陷导致)、法布里病、格-施-沙综合征、COPD、干眼病或斯耶格伦病。

[0302] 在一个实施方案中,本发明的化合物和组合物可以用于治疗患者的囊性纤维化或减轻囊性纤维化的严重性。

[0303] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可以用于治疗患者的囊性纤维化或减轻患者的囊性纤维化的严重性,该患者的呼吸上皮或非呼吸上皮的顶膜中显示残留的CFTR活性。使用本领域已知的方法,例如标准的电生理学、生化或组织化学技术可以容易地检测上皮细胞表面残留的CFTR活性的存在。这些方法使用体外或离体的电生理技术、汗液或唾液的 $Cl^-$ 浓度测定或者离体生化或组织化学技术来监测细胞表面密度,以鉴定CFTR活性。使用这些方法,可以容易地在各种不同突变体的杂合或纯合的患者,包括最常见的突变体 $\Delta F508$ 的杂合或纯合的患者中检测残留的CFTR活性。

[0304] 在另一个实施方案中,本发明的化合物和组合物可以用于治疗患者的囊性纤维化或减轻患者的囊性纤维化的严重性,该患者具有用药理学方法或基因疗法诱导或增强的残留CFTR活性。这些方法增加细胞表面上存在的CFTR的量,因此在患者中诱导迄今不存在的CFTR活性或在患者中提高残留CFTR活性的现存水平。

[0305] 在一个实施方案中,本发明的化合物和组合物可以用于治疗患者的囊性纤维化或减轻患者的囊性纤维化的严重性,该患者具有某些显示残留CFTR活性的基因型,例如,III类突变(调节或门控受损)、IV类突变(传导改变)或V类突变(合成减少)(Lee R.Choo-Kang, PamelaL., Zeitlin, Type I, II, III, IV, and V Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of Therapy ;Current Opinion in Pulmonary Medicine 6 :521-529, 2000)。显示残留CFTR活性的其它患者基因型包括这些类型之一的纯合或任何其它类型突变体的杂合的患者,所述其它类型的突变包括I类突变、II类突变或无分类的突变。

[0306] 在一个实施方案中,本发明的化合物和组合物可以用于治疗患者的囊性纤维化或减轻患者的囊性纤维化的严重性,该患者具有某些临床显型,例如,典型地与上皮细胞顶膜上的残留CFTR活性的量相关的轻度至中度临床显型。这些显型包括显示胰腺充足的患者或者诊断为特发性胰腺炎和输精管的先天性双侧缺失或者轻度肺病的患者。

[0307] 所需的确切的量对于不同的受治疗者而言是不同的,这取决于受治疗者的种类、年龄和一般状况、感染的严重度、具体的药物、其给药方式等。本发明的化合物优选配制成易于给药和剂量均匀的剂量单位形式。本文使用的表述“剂量单位形式”是指适合所要治疗的患者的药物的物理上分离的单位。但是,应当理解,本发明的化合物和组合物的每日总使用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何具体的患者或生物体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包括所要治疗的疾病和该疾病的严重性;所使用的具体化合物的活性;所使用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药时间、给药途径和所使用的具体化合物的排泄率;治疗的持续时间;与所使用的具体化合物联合或同时使用的药物等,以及医学领域公知的其它因素。本文使用的术语“患者”是指动物,优选哺乳动物,最优选人。

[0308] 本发明的药理学可接受的组合物可以通过口服、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏或滴剂)、经颊以及作为口腔或鼻喷雾剂等方式施用于人和其它动物,这取决于所要治疗的感染的严重性。在一些实施方案中,本发明的化合物可以以每日约 0.01mg/kg 至约 50mg/kg,优选约 1mg/kg 至约 25mg/kg 患者体重的剂量水平经口服或胃肠外施用,每日一次或多次,以获得所需的治疗效果。

[0309] 用于口服的液体剂型包括但不限于,药理学可接受的乳剂、微乳、溶液、混悬液、糖浆和酏剂。除了活性化合物以外,该液体剂型可以包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯醇、苯甲酸苄酯、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、胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯,以及它们的混合物。除了惰性稀释剂,该口服组合物也可以包含佐剂,例如湿润剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0310] 可以根据已知的技术,使用适当的分散或湿润剂和助悬剂配制可注射制剂,例如无菌注射用水或油性混悬液。无菌注射制剂也可以是在无毒性的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液、混悬液或乳剂,例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的载体或溶剂是水、林格液, U. S. P. 和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油一般也用作溶剂或助悬介质。为此目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸例如油酸可以用于注射制剂中。

[0311] 注射制剂可以通过例如细菌截留性过滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,其中所述无菌固体组合物可以在临用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0312] 为了延长本发明化合物的效果,经常需要缓慢地吸收皮下或肌肉注射的化合物。这可以通过使用水溶性差的晶体或无定形物质的液体混悬液来实现。那么,化合物的吸收速率将取决于其溶出速度,溶出速度又可能取决于晶体大小和晶型。可替代地,延迟胃肠外给药的化合物形式的吸收可以通过将该化合物溶解或混悬于油性载体中来实现。制备可注射的储库型(长效型)剂型,包括在生物可降解的聚合物例如聚乳酸-聚乙醇酸交酯中形成化合物的微囊基质。根据化合物与聚合物的比例和所使用的具体聚合物的性质,可以控制化合物的释放速率。其它生物可降解的聚合物的例子包括聚(正酯)和聚(酸酐)。储库型注射剂也可以通过将化合物包埋在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0313] 直肠或阴道施用的组合物优选是栓剂,其可以通过将本发明的化合物与适当的非刺激性赋形剂或载体例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡混合来制备,其中所述赋形剂或载体在环境温度下是固体,但在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中融化并释放出活性化合物。

[0314] 口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性的、药学可接受的赋形剂或载体混合,所述赋形剂或载体例如为柠檬酸钠或磷酸二钙、和 / 或 a) 填充剂或增充剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸, b) 粘合剂,例如,羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶, c) 保湿剂,例如甘油, d) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠, e) 溶解阻滞剂,例如石蜡, f) 吸收促进剂,例如季铵类化合物, g) 湿润剂,例如十六醇和单硬脂酸甘油酯, h) 吸收剂,例如高岭土和膨润土,和 i) 润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型也可以包含缓冲剂。

[0315] 相似类型的固体组合物也可以在软和硬的填充性明胶胶囊中用作填充剂,胶囊使用例如乳糖或奶糖,以及高分子聚乙二醇等赋形剂。可以用包衣和壳例如肠溶衣和药物配制领域公知的其它包衣材料来制备片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂等固体剂型。它们任选可以包含遮光剂,也可以是这样一种组合物:它们只在或优选在肠道的某一部分(任选地以延迟方式)释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。相似类型的固体组合物也可以在软和硬的填充性明胶胶囊中用作填充剂,胶囊所用赋形剂例如为乳糖或奶糖,以及高分子量聚乙二醇等。

[0316] 活性化合物也可以存在于具有一种或多种上述赋形剂的微囊中。可以用包衣和壳例如药物配制领域公知的肠溶衣和其它包衣材料来制备片剂、糖衣片、胶囊、丸剂和颗粒等固体剂型。在这些固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂,例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。这些剂型也可以例如如一般实践,包含惰性稀释剂以外的其它物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况中,该剂型也可以包含缓冲剂。它们任选可以包含遮光剂,也可以是这样一种组合物:它们只在或优选在肠道的某一部分任选地以延迟方式释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。

[0317] 本发明化合物的局部或经皮给药的剂型包括软膏、糊剂、乳剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性组分在无菌条件下与药学可接受的载体和任何需要的防腐剂或可能需要的缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂和滴眼剂也涵盖在本发明的范围内。此外,本发明涵盖透皮贴剂的使用,它的附加优点在于向机体可控地递送化合物。这类剂型可以通过将化合物溶解或分散于适当的介质中来制备。也可以使用吸收增强剂来增加化合物通过皮肤的流量。可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0318] 如上文一般描述,本发明的化合物可用作 ABC 转运体的调节剂。因此,不希望受任何具体理论限制,本发明的化合物和组合物特别是可以用于治疗疾病、病症或障碍或减轻该疾病、病症或障碍的严重性,其中该疾病、病症或障碍涉及 ABC 转运体的活性过度或无活性。当一种具体的疾病、病症或障碍涉及 ABC 转运体的活性过度或无活性时,该疾病、病症



或障碍也可以称作“ABC 转运体 - 介导的疾病、病症或障碍”。因此,在另一个方面,本发明提供治疗疾病、病症或障碍或减轻该疾病、病症或障碍的严重性的方法,其中该疾病状态涉及 ABC 转运体的活性过度或无活性。

[0319] 在本发明中用作 ABC 转运体的调节剂的化合物的活性可以根据本领域一般所述的方法和在本文实施例中所述的方法来测定。

[0320] 同时应当认识到,本发明的化合物和药学可接受的组合物可以用在联合治疗中,也就是说,本发明的化合物和药学可接受的组合物可以在一种或多种另外的所需治疗或医学操作的同时、之前或之后施用。在联合治疗方案中使用的治疗(治疗或操作)的具体组合将考虑所需的治疗和/或操作与所要实现的所需治疗效果之间的相容性。也应当认识到,所使用的治疗可以对相同的疾病达到期望的效果(例如,本发明的化合物可以与另一种用于治疗相同疾病的药物同时施用),或者它们可以实现不同的效果(例如,控制任何不良反应)。本文所用的通过正常给药来治疗或预防特定疾病或病症的另外的治疗剂被称作“适合所要治疗的疾病或病症”。

[0321] 在一个实施方案中,另外的治疗剂选自溶粘蛋白剂、支气管扩张剂、抗生素、抗感染剂、抗炎剂、本发明化合物以外的 CFTR 调节剂、或营养剂。

[0322] 在本发明的组合物中存在的另外的治疗剂的量不超过正常给予包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物时的用量。目前所公开的组合物中另外的治疗剂的含量范围优选是在仅包含该治疗剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的通常含量的约 50% -100%。

[0323] 本发明的化合物或其药学可接受的组合物也可以掺入到组合物中,以涂覆到可植入的医疗装置例如假体、人工瓣膜、人造血管、支架或导管上。因此,在另一个方面,本发明包括用于涂覆到可植入装置上的组合物,该组合物包含如上文一般性描述、以及在类和亚类中所述的本发明的化合物,和适合涂覆到所述可植入装置上的载体。在另一个方面,本发明包括涂覆有组合物的可植入装置,该组合物包含如上文一般性描述、以及在类和亚类中所述的本发明的化合物,和适合涂覆到所述可植入装置上的载体。在美国专利 US6099562 ; US5886026 ;和 US5304121 中描述了适当的涂料(包衣)和经涂覆的可植入装置的一般制备方法。涂料(包衣)典型地是生物相容性聚合性物质,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-醋酸乙烯酯,及它们的混合物。该涂料(包衣)任选还覆盖有适当的氟硅氧烷、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的薄膜衣,从而在组合物中传递控释特性。

[0324] 本发明的另一个方面涉及在生物样品或患者(例如,体外或体内)中调节 ABC 转运体活性的方法,该方法包括将式 I 的化合物或包含所述化合物的组合物施用于患者,或与所述生物样品接触。本文使用的术语“生物样品”包括但不限于,细胞培养物或其萃取物;得自哺乳动物的活组织检查物质或其萃取物;和血液、唾液、尿、粪便、精液、泪液或其它体液或其萃取物。

[0325] 在生物样品中调节 ABC 转运体例如 CFTR 的活性可以用于本领域技术人员已知的各种目的。这些目的的例子包括但不限于,在生物学和病理学现象中研究 ABC 转运体;以及对新 ABC 转运体调节剂的对比评价。

[0326] 在另一个实施方案中,提供一种体外或体内调节阴离子通道活性的方法,包括将所述通道与式 (I) 的化合物接触的步骤。在优选的实施方案中,该阴离子通道是氯离子通

道或碳酸氢盐通道。在其它优选的实施方案中,该阴离子通道是氯离子通道。

[0327] 根据一个可替代的实施方案,本发明提供一种在细胞膜中增加功能性 ABC 转运体的数量的方法,包括将所述细胞与式 (I) 的化合物接触的步骤。本文所述的术语“功能性 ABC 转运体”是指具有转运活性的 ABC 转运体。在优选的实施方案中,所述功能性 ABC 转运体是 CFTR。

[0328] 根据另一个优选的实施方案,通过测定跨膜电位测定 ABC 转运体的活性。在生物样品中测定跨膜电位的方法可以使用本领域任何已知的方法,例如,光学跨膜电位测定法或其它电生理学方法。

[0329] 光学跨膜电位测定法使用如 Gonzalez 和 Tsien(参见, Gonzalez, J.E. 和 R. Y. Tsien(1995) “Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells” *Biophys J* 69(4) :1272-80, 和 Gonzalez, J.E. 和 R. Y. Tsien(1997) “Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer” *Chem Biol* 4(4) :269-77) 所述的电压 - 敏感性 FRET 传感器,并联合使用测定荧光变化的仪器,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)。

[0330] 这些电压敏感性测定法是基于膜 - 溶解性的电压 - 敏感性染料 DiSBAC<sub>2</sub>(3) 与荧光磷脂 CC2-DMPE 之间的荧光共振能量转移 (FRET) 的变化进行的,所述荧光磷脂 CC2-DMPE 与质膜的外小叶相连并发挥 FRET 供体的作用。跨膜电位 ( $V_m$ ) 的变化导致带负电荷的 DiSBAC<sub>2</sub>(3) 跨质膜重新分布,使得从 CC2-DMPE 的能量转移量发生相应地改变。荧光发射的变化可以用 VIPR<sup>TM</sup> II 监测, VIPR<sup>TM</sup> II 是一种整合的液体处理器和荧光检测器,被设计用于在 96-孔或 384-孔微量滴定板上进行基于细胞的筛选。

[0331] 在另一个方面,本发明提供一种用于在体外或体内的生物样品中测定 ABC 转运体或其片段的活性的试剂盒,包含 (i) 包含式 (I) 的化合物的组合物或任意的上述实施方案; 和 (ii) 说明书,指示 a) 将该组合物与生物样品接触和 b) 测定所述 ABC 转运体或其片段的活性。在一个实施方案中,该试剂盒还包括说明书,指示 a) 将另外的组合物与生物样品接触; b) 在所述另外的化合物存在下测定所述 ABC 转运体或其片段的活性,和 c) 比较在另外的化合物存在下 ABC 转运体的活性与在式 (I) 的组合物存在下 ABC 转运体的密度。在优选的实施方案中,该试剂盒用于测定 CFTR 的密度。

[0332] 为了更完整地理解本文所述的发明,列出了下列实施例。应当理解的是,这些实施例仅用于说明的目的,并不是以任何方式对本发明进行限制。

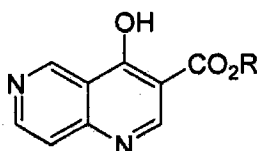
[0333] 制备例和实施例

[0334] A. 萘啶甲酸类的制备。

[0335] 制备 1:4-羟基-1,6-萘啶-3-甲酸。

[0336] 步骤 1:4-羟基-1,6-萘啶-3-甲酸乙酯

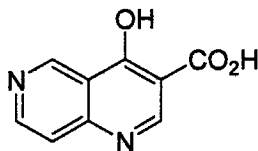
[0337]



[0338] 向 Dowtherm A (150mL) 加入 3-氨基吡啶 (4.8g, 50mmol) 和 2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯 (4.8g, 50mmol)。将该混合物搅拌并加热到 150℃, 直到通过蒸馏除去醇。然后将反应混合物回流 1 小时, 冷却到室温并通过过滤除去沉淀物, 用石油醚洗涤, 得到标题化合物 (2.6g), 为褐色粉末。

[0339] 步骤 2 : 4-羟基-1,6-萘啶-3-甲酸。

[0340]



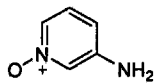
[0341] 将 4-羟基-1,6-萘啶-3-甲酸乙酯 (2.6g, 11mmol) 与氢氧化钠 (25mL, 4%) 一起回流 6 小时。将该热溶液用炭脱色, 过滤并酸化到 pH 3。在冷却之后, 通过过滤除去沉淀物, 用水洗涤并干燥, 得到标题化合物 (1.3g), 为棕褐色粉末。

[0342]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  : 14.66 (s, 1H), 12.8-14 (br, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.80 (d,  $J = 5.6$ , 1H), 7.69 (d,  $J = 5.6$ , 1H), MS (ESI)  $m/e$  ( $M+H^+$ ) 191.12。

[0343] 制备 2 : 4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酸。

[0344] 步骤 1 : 3-氨基吡啶 1-氧化物

[0345]

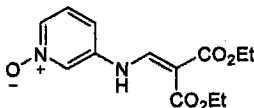


[0346] 向 NaOCl (9.0%, 100.0mL) 的溶液中加入 NaOH (9.3g, 232mmol)。将该混合物在冰浴中搅拌, 直到得到溶液。然后向混合物中加入烟酰胺-N-氧化物 (8.0g, 58.0mmol) 并将反应体系在室温搅拌 15 分钟。然后将该混合物加热到 90℃, 直到观察到深酒红色。然后将反应体系冷却到室温并且用浓 HCl 调节到 pH 2, 将其减压蒸发至干。残余物用热的乙醇 (50×6mL) 萃取。将萃取物合并, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化 (甲醇/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5%), 得到标题化合物 (3.0g)。

[0347]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  7.75-7.74 (m, 1H), 7.58 (dd,  $J = 1.2, 6.4$ Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.91 (dd,  $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H)。

[0348] 步骤 2 : 3-(3-乙氧基-2-(乙氧基羰基)-3-氧代丙-1-烯基氨基)吡啶 1-氧化物。

[0349]



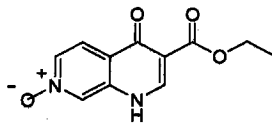
[0350] 将 3-氨基吡啶 1-氧化物 (3.0g, 27.3mmol) 和 2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯 (11.8g, 54.6mmol) 的混合物在 Dean-Stark 分水器下加热到 130℃, 保持 2 小时。在冷却到室温之后, 将该混合物与乙醇 (100mL) 一起搅拌。通过过滤收集固体, 用石油醚 (100mL) 洗涤并真空干燥, 得到标题化合物 (6.0g)。

[0351]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.40-8.39 (t,  $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.14 (q,  $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.40 (t,  $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.36 (t,  $J = 7.2$ Hz, 3H)。

= 7.2Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.2Hz, 6H)。

[0352] 步骤 3 :4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-7-氧化物-3-甲酸乙酯。

[0353]

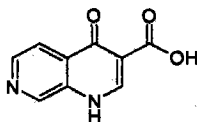


[0354] 向回流的 Dowtherm A 溶液 (120mL) 中加入 3-(3-乙氧基-2-(乙氧基羰基)-3-氧代丙-1-烯基氨基)吡啶 1-氧化物 (4.0g, 14.2mmol), 然后将该混合物回流搅拌 15 分钟并快速冷却到室温, 加入己烷 (200mL)。通过过滤收集沉淀物, 用热的乙醇 (20mL) 洗涤, 然后用己烷 (50mL) 洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (1.55g), 其不经进一步纯化而直接用于下一步。

[0355]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  12.36 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.1Hz, 1H), 4.22 (q, J = 5.4, 2H), 1.29 (t, J = 5.4Hz, 3H)。

[0356] 步骤 4 :4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酸。

[0357]



[0358] 将 4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-7-氧化物-3-甲酸乙酯 (700mg, 2.98mmol) 和铁粉 (500mg) 在乙酸 (12mL) 和吡啶 (2.5mL) 中的混悬液在室温搅拌 2 小时。将溶剂真空蒸发掉, 将残余物在水 (15mL) 中搅拌并加入 40% NaOH, 以使溶液为略碱性 (~5mL)。将该混合物在 100°C 加热 30 分钟。将反应混合物冷却并过滤, 所得固体用水 (5mL) 洗涤。滤液使用 1N 饱和盐酸酸化。形成沉淀物, 通过过滤将其除去, 用冷水洗涤并真空干燥, 得到标题化合物 (193mg)。

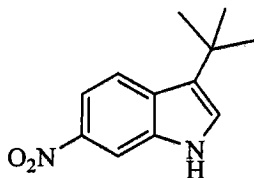
[0359]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  14.80 (br, 1H), 13.6 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.13 (s, 1H)。

[0360] B. 胺的制备

[0361] 制备 3 :3-叔丁基-1H-吡啶-6-基胺。

[0362] 步骤 1 :3-叔丁基-6-硝基-1H-吡啶。

[0363]



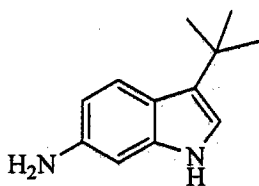
[0364] 在室温和在氮气下向 6-硝基吡啶 (1g, 6.2mmol), 三氟甲磺酸锌 (2.06g, 5.7mmol) 和 TBAI (1.7g, 5.16mmol) 在无水甲苯 (11mL) 中的混合物中加入 DIEA (1.47g, 11.4mmol)。将反应混合物在 120°C 搅拌 10 分钟, 随后添加叔丁基溴 (0.707g, 5.16mmol)。将得到的混合物在 120°C 搅拌 45 分钟。将固体滤出并将滤液浓缩至干, 通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc = 20 : 1), 得到 3-叔丁基-6-硝基-1H-吡啶, 为黄色固体 (0.25g)。

[0365]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.32 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.1, 14.4Hz, 1H), 7.85 (d,

$J = 8.7\text{Hz}, 1\text{H}$ ,  $7.25(\text{s}, 1\text{H})$ ,  $1.46(\text{s}, 9\text{H})$ 。

[0366] 步骤 2 :3-叔丁基-1H-吡啶-6-基胺

[0367]



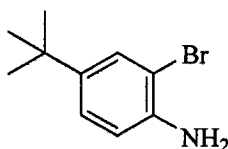
[0368] 将 3-叔丁基-6-硝基-1H-吡啶 (3.0g, 13.7mmol) 和阮内镍 (0.5g) 在乙醇中的混悬液在  $\text{H}_2$  (1atm) 下和室温下搅拌 3 小时。将催化剂过滤掉并将滤液浓缩至干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc = 4 : 1), 得到 3-叔丁基-1H-吡啶-6-基胺 (2.0g), 为灰色固体。

[0369]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  7.58(m, 2H), 6.73(d,  $J = 1.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.66(s, 1H), 6.57(dd,  $J = 0.8, 8.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.60(br s, 2H), 1.42(s, 9H)。

[0370] 制备 4 :N-(5-叔丁基-1H-吡啶-6-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酰胺。

[0371] 步骤 1 :2-溴-4-叔丁基-苯基胺

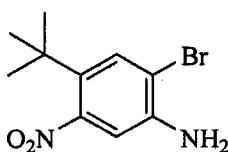
[0372]



[0373] 在室温下向 4-叔丁基-苯基胺 (447g, 3mol) 的 DMF (500mL) 溶液滴加含 NBS (531g, 3mol) 的 DMF (500mL)。在完成之后, 将该反应混合物用水稀释并且用 EtOAc 萃取。有机层用水、盐水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩。粗产物不经进一步纯化直接用于下一步。

[0374] 步骤 2 :2-溴-4-叔丁基-5-硝基-苯基胺

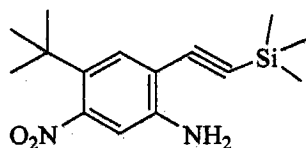
[0375]



[0376] 在室温下向  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (410mL) 滴加 2-溴-4-叔丁基-苯基胺 (162g, 0.71mol), 得到透明的溶液。然后将该透明溶液冷却至  $-5 \sim -10^\circ\text{C}$ 。滴加含  $\text{KNO}_3$  (82.5g, 0.82mol) 的  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (410mL) 溶液, 同时保持温度为  $-5 \sim -10^\circ\text{C}$ 。在完成之后, 将反应混合物倾倒在冰/水中, 并且用 EtOAc 萃取。合并的有机层用 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  和盐水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (EtOAc/石油醚 = 1/10), 得到 2-溴-4-叔丁基-5-硝基-苯基胺, 为黄色固体 (152g)。

[0377] 步骤 3 :4-叔丁基-5-硝基-2-三甲基甲硅烷基乙炔基-苯基胺

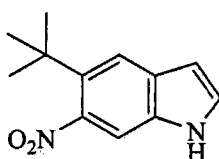
[0378]



[0379] 在氮气气氛下向含 2-叔丁基-5-硝基-苯基胺 (27.3g, 100mmol) 的甲苯 (200mL) 和水 (100mL) 的混合物中加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (27.9mL, 200mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (2.11g, 3mmol),  $\text{CuI}$  (950mg, 0.5mmol) 和三甲基甲硅烷基乙炔 (21.2mL, 150mmol)。将反应混合物在密封的耐压烧瓶中在 70°C 加热 2.5 小时, 冷却到室温并通过 C 盐过滤。滤饼用 EtOAc 洗涤。合并的滤液用 5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  溶液和水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化 (0-10% EtOAc/ 石油醚), 得到 4-叔丁基-5-硝基-2-三甲基甲硅烷基乙炔基苯基胺, 为褐色粘性液体 (25g, 81%)。

[0380] 步骤 4: 5-叔丁基-6-硝基-1H-吡啶

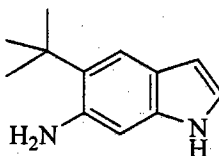
[0381]



[0382] 在氮气气氛下向 4-叔丁基-5-硝基-2-三甲基甲硅烷基乙炔基苯基胺 (25g, 86mmol) 的 DMF (100mL) 溶液中加入  $\text{CuI}$  (8.2g, 43mmol)。将该混合物在密封的耐压烧瓶中在 135°C 加热过夜, 冷却到室温并通过 C 盐过滤。滤饼用 EtOAc 洗涤。合并的滤液用水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化 (10-20% EtOAc/ 己烷), 得到 5-叔丁基-6-硝基-1H-吡啶, 为黄色固体 (12.9g)。

[0383] 步骤 5: 5-叔丁基-1H-吡啶-6-基胺。

[0384]



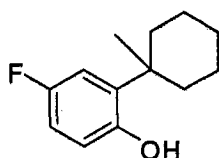
[0385] 向含 5-叔丁基-6-硝基-1H-吡啶 (14.7g, 67mmol) 的甲醇 (100mL) 中加入阮内镍 (3g)。将该混合物在氢气 (1atm) 下在 30°C 搅拌 3 小时。将催化剂过滤掉。滤液用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩。将所得粗的暗褐色粘性油状物通过柱色谱法纯化 (10-20% EtOAc/ 石油醚), 得到 5-叔丁基-1H-吡啶-6-基胺, 为灰色固体 (11g)。

[0386]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.3 (br s, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.1 (m, 1H), 4.4 (br s, 2H), 1.3 (s, 9H)。

[0387] 制备 5: 甲基碳酸 5-氨基-4-氟-2-(1-甲基环己基) 苯基酯

[0388] 步骤 1: 4-氟-2-(1-甲基环己基) 苯酚

[0389]



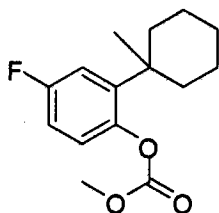
[0390] 将溶解在 600mL 无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 4-氟苯酚 (41.8g, 373mmol) 和 1-甲基环己醇

(63.8g, 560mmol) 用浓硫酸 (98%, 22.3mL, 418mmol) 处理。将该混合物在室温搅拌 50 小时。然后将反应混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取 (250mL $\times$ 3)。有机层用  $\text{NaHCO}_3$  饱和水溶液洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥并真空蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到 4-氟-2-(1-甲基环己基) 苯酚, 为深绿色油状物 (47.6g)。

[0391]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00 (dd,  $J = 3.2, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 1H), 5.27 (br s, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.70-1.37 (m, 8H), 1.32 (s, 3H)。

[0392] 步骤 2: 甲基碳酸 4-氟-2-(1-甲基环己基) 苯基酯

[0393]

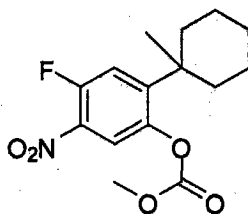


[0394] 在  $0^\circ\text{C}$  下向 4-氟-2-(1-甲基环己基) 苯酚 (23.5g, 113mmol), TEA (31mL, 226mmol) 和 DMAP (700mg, 5.7mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250mL) 中的溶液滴加氯甲酸甲酯。使混合物回温到室温并搅拌 2 小时。将反应混合物倾倒在碎冰上并且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取 (100mL $\times$ 3)。有机层用盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 真空蒸发。粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用 (己烷: 乙酸乙酯 = 100 : 1) 洗脱, 得到甲基碳酸 4-氟-2-(1-甲基环己基) 苯基酯, 为红褐色油状物 (43.9g, 72.1% 收率)。

[0395]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 (dd,  $J = 3.2, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.66-1.36 (m, 8H), 1.23 (s, 3H)。

[0396] 步骤 3: 甲基碳酸 4-氟-2-(1-甲基环己基)-5-硝基苯基酯

[0397]

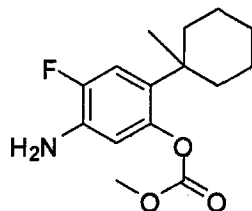


[0398] 在  $0^\circ\text{C}$  下, 将甲基碳酸 4-氟-2-(1-甲基环己基) 苯基酯 (21.5g, 81mmol) 的 10mL 浓硫酸溶液滴加到冰冷的浓硫酸 (120mL) 和  $\text{KNO}_3$  (8.2g, 81mmol) 的混合物中。在添加之后, 将反应混合物搅拌 15 分钟, 同时回温到环境温度, 倾倒在碎冰上, 用乙酸乙酯萃取 (120mL $\times$ 3)。有机层用盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 并真空蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 100 : 1), 得到甲基碳酸 4-氟-2-(1-甲基环己基)-5-硝基苯基酯, 为黄色油状物 (40.8g, 81% 收率)。

[0399]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J = 13.2\text{Hz}$ , 1H), 3.97 (s, 1H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.73-1.45 (m, 8H), 1.39 (s, 3H)。

[0400] 步骤 4: 甲基碳酸 5-氨基-4-氟-2-(1-甲基环己基) 苯基酯

[0401]



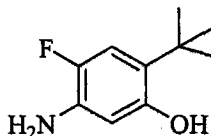
[0402] 向甲基碳酸4-氟-2-(1-甲基环己基)-5-硝基苯基酯(24.1g, 77.5mmol)的220mL CH<sub>3</sub>OH溶液中加入Pd/C 10% (9.6g),然后在室温下向上述反应混合物滴加甲酸铵(26.7g, 445mmol),直到原料耗尽。将该混合物过滤并将滤液真空蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用己烷:乙酸乙酯=50:1洗脱,得到甲基碳酸5-氨基-4-氟-2-(1-甲基环己基)苯基酯,为红褐色油状物(17.9g, 82%收率)。

[0403] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.99(d, J = 13.6Hz, 1H), 6.51(d, J = 8.4Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.43(brs, 2H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.58-1.38(m, 8H), 1.18(s, 3H);

[0404] MS m/z :281.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0405] 步骤5:2-叔丁基-5-氨基-4-氟苯酚。

[0406]



[0407] 向回流的2-叔丁基-4-氟-5-硝基苯酚(400mg, 1.88mmol)和甲酸铵(400mg, 6.1mmol)的EtOH(20mL)溶液中加入5% Pd-C(260mg)。使混合物回流另外的1小时,冷却并通过C盐过滤。通过蒸发除去溶剂,得到2-叔丁基-5-氨基-4-氟苯酚(550mg)。

[0408] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.83(br s, 1H), 6.66(d, J = 13.7Hz, 1H), 6.22(d, J = 8.5Hz, 1H), 4.74(br s, 2H), 1.26(s, 9H);

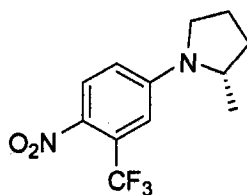
[0409] HPLC 保留时间 2.58 分钟, 10-99% CH<sub>3</sub>CN, 运行 5 分钟;

[0410] ESI-MS 184.0m/z (MH<sup>+</sup>)。

[0411] **制备6**: (S)-4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯胺。

[0412] 步骤1: (S)-2-甲基-1-(4-硝基-3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷

[0413]



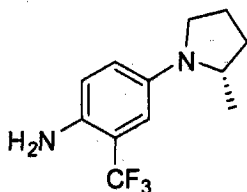
[0414] 将(R)-3-甲基吡咯烷(1.000g, 8.226mmol), 4-氟-1-硝基-2-(三氟甲基)苯(1.72g, 8.226mmol)和Et<sub>3</sub>N(2.080g, 2.865mL, 20.56mmol)在ACN中的溶液在80℃加热5小时。将反应体系冷却到室温,用水淬灭,将各层分离,并将水层用DCM萃取。合并的有机层用1M HCl洗涤,以除去未反应的胺。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,得到(S)-3-甲基-1-(4-硝基-3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷(1.97g, 7.184mmol)。

[0415] MS 275.0m/z (MH<sup>+</sup>)。

[0416] 步骤2: (S)-4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯胺



[0417]



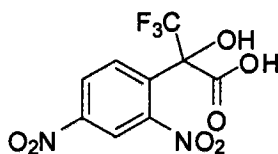
[0418] 用氮气吹扫添加有 (S)-3-甲基-1-(4-硝基-3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷 (1g, 3.646mmol) 和钯 (100mg, 0.9397mmol) 的烧瓶, 随后真空排空。在惰性气氛下加入甲醇 (10mL), 随后真空排空。将反应置于氢气气氛下并将反应体系搅拌过夜。过滤除去 Pd/C 并减压除去溶剂, 得到 (S)-4-(3-甲基吡咯烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯胺 (850mg, 95%)。

[0419] MS 245.0m/z (MH<sup>+</sup>)。

[0420] 制备 7: 3-(三氟甲基)-1H-吡啶-6-胺。

[0421] 步骤 1: 2-(2,4-二硝基苯基)-3,3,3-三氟-2-羟基丙酸甲酯

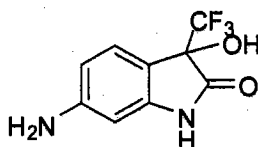
[0422]



[0423] 在 -78°C 下, 在氮气中向 1,4-二硝基碘苯 (2.12g, 7.21mmol) 的无水 THF (11.0mL) 溶液中滴加苯基氯化镁 (2M, 在 THF 中) (4.0mL, 8.0mmol, 1.1eq)。将该暗红色溶液在 -78°C 搅拌 30 分钟, 然后滴加三氟丙酮酸甲酯 (0.75mL, 8.65mmol, 1.2eq)。将反应混合物在 -78°C 搅拌 30 分钟, 再在室温搅拌 2 小时。将反应体系冷却到 -10°C 并通过添加 1M HCl (6mL) 淬灭。混合物用水 (10mL) 和 DCM (30mL) 稀释。分离有机相并将水相用 DCM 萃取 (3x30mL)。将有机相合并, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。粗的残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 使用含 0.5-30% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱, 得到 1.4g 的 2-(2,4-二硝基苯基)-3,3,3-三氟-2-羟基丙酸甲酯 (1.34g, 60%)。

[0424] 步骤 2: 6-氨基-3-羟基-3-(三氟甲基)二氢吡啶-2-酮

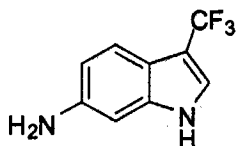
[0425]



[0426] 向 2-(2,4-二硝基苯基)-3,3,3-三氟-2-羟基丙酸甲酯 (1.3g, 4.01mmol) 的乙酸乙酯 (18mL) 溶液中依次加入 pH3 的 HCl (5.2mL), 含 PdC (350mg) 的乙酸乙酯 (3mL)。将该混合物在 H<sub>2</sub> (1atm) 下剧烈搅拌过夜。将催化剂通过 C 盐过滤, 并将滤液浓缩至干。粗的残余物在 DCM (25mL) 和 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液 (15mL) 之间分配。分离有机相并将水相用 DCM 萃取 (2x25mL)。将有机相合并, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。得到的粗的残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 使用含 50-100% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱, 得到 6-氨基-3-羟基-3-(三氟甲基)二氢吡啶-2-酮 (921mg, 99%)。

[0427] 步骤 3: 3-(三氟甲基)-1H-吡啶-6-胺

[0428]

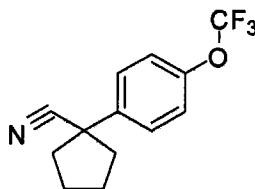


[0429] 在 0℃, 向 6-氨基-3-羟基-3-(三氟甲基)二氢吲哚-2-酮 (58mg, 0.25mmol) 的无水 THF (0.5mL) 溶液中滴加  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  复合物 (1M, 在 THF 中) (1mL, 0.95mmol, 4eq)。将该混合物在 0℃ 搅拌 5 分钟, 然后在室温搅拌 3 小时。通过非常小心地添加 6M HCl (3.5mL) 淬灭反应, 直到不再观察到气体放出。然后将该混合物在 80℃ 搅拌 2 小时。减压除去溶剂并将得到的固体残余物溶解于 DMF (3mL), 过滤并通过反相 HPLC 纯化 (含 10-99% ACN 的水), 得到 3-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-胺 (30mg, 54%, TFA 盐)。

[0430] 制备 8: (1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环戊基)甲胺

[0431] 步骤 1: 1-(4-(三氟甲氧基)苯基)氰基环戊烷

[0432]

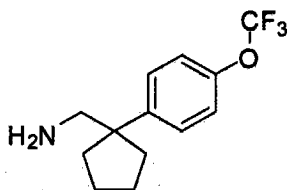


[0433] 在 0℃ 向含氢化钠 (600mg, 15mmol) 的无水 THF (5mL) 中滴加 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙腈 (1006mg, 5mmol), 然后将反应混合物搅拌 5 分钟, 随后滴加二溴丁烷 (1075mg, 5mmol)。将反应混合物加热回流 16 小时, 然后冷却到 0℃, 用 MeOH (1mL) 淬灭, 用 EtOAc (50mL) 稀释并且用盐水洗涤 (3x50mL)。有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 1-(4-(三氟甲氧基)苯基)氰基环戊烷, 为黄色油状物 (905mg, 71%)。

[0434]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.50 (dd,  $J = 2.1, 6.7\text{Hz}$ , 2H), 7.25 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 2.53-2.49 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 6H)

[0435] 步骤 2: (1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环戊基)甲胺

[0436]

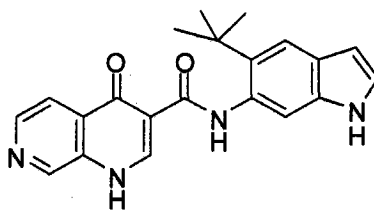


[0437] 在 0℃ 向含氢化铝锂 (379mg, 10mmol) 的  $\text{Et}_2\text{O}$  (10mL) 中滴加 1-(4-(三氟甲氧基)苯基)氰基环戊烷 (905mg, 4mmol) 的  $\text{Et}_2\text{O}$  (5mL) 溶液。将反应混合物在氮气气氛下、在室温下搅拌 16 小时, 然后用饱和硫酸钠溶液 (3mL) 淬灭并且用  $\text{Et}_2\text{O}$  萃取。有机层用硫酸钠干燥并真空蒸发, 得到 (1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环戊基)甲胺, 为油状物 (810mg, 77%)。

[0438] C. 萘啶甲酰胺的制备

[0439] 制备 9: N-(5-叔丁基-1H-吲哚-6-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酰胺

[0440]



[0441] 向在 DMF (1mL) 中的 4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酸 (48mg, 0.25mmol), 5-叔丁基-1H-吲哚-6-胺 (48mg, 0.25mmol) 中加入 HATU (106mg, 0.28mmol), 随后加入三乙胺 (106  $\mu$ L, 0.76mmol), 并将反应混合物在 80°C 加热 16 小时。然后将反应混合物通过反相 HPLC 纯化 (使用含 10-99% ACN 的水), 得到 N-(5-叔丁基-1H-吲哚-6-基)-4-氧代-1,4-二氢-1,7-萘啶-3-甲酰胺。

[0442] MS  $m/z$ : 361.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0443] 表 1 中的化合物的分析数据如下表 2 中所示:

[0444] 表 2

[0445]

化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT 分钟	NMR
1	356	2.53	-
2	370	2.55	-
3	308.2	2.51	-
4	308.2	2.45	-
5	342	2.51	-
6	305.5	2.19	-
7	403.5	1.36	-
8	432.06	1.45	-
9	394.3	1.81	-
10	361.5	1.48	-
11	403.1	1.55	-
化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT 分钟	NMR

化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT 分钟	NMR
12	417.2	1.39	-
13	396.2	1.84	-
14	373	1.44	<sup>1</sup> H NMR (300.0MHz, DMSO-d6) δ 6.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.96Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 4.4Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 11.54 (s, 1H)。12.23 (s, 1H), 13.37 (d, J = 4.4Hz, 1H)。
15	387.2	1.36	
16	373	1.43	
17	410.2	1.82	
18	445.5	1.72	<sup>1</sup> H NMR (400.0MHz, DMSO-d6) δ 13.31 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.5Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.3Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.9, 9.1Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.14 (t, J = 5.6Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.36 (m, 2H) 和 0.98 (s, 6H) ppm

[0446]

[0447] 予以说明,“-”表示没有得到数据。

[0448] 用于检测和测量化合物的 ΔF508-CFTR 增强作用的分析

[0449] 用于测定化合物的 ΔF508-CFTR 调节性质的跨膜电位光学方法

[0450] 光学跨膜电位测定使用如 Gonzalez 和 Tsien (参见, Gonzalez, J.E. 和 R.Y. Tsien (1995) “Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells” Biophys J 69(4):1272-80, 和 Gonzalez, J.E. 和 R.Y. Tsien (1997) “Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy

transfer”*Chem Biol* 4(4):269-77)所述的电压-敏感性FRET传感器,并联合使用测定荧光变化的仪器,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)。

[0451] 这些电压敏感性测定法是基于膜-溶解性的电压-敏感性染料DiSBAC<sub>2</sub>(3)和荧光磷脂CC2-DMPE之间的荧光共振能量转移(FRET)的变化进行的,所述荧光磷脂CC2-DMPE与质膜的外小叶相连并发挥FRET供体的作用。跨膜电位( $V_m$ )的变化导致带负电荷的DiSBAC<sub>2</sub>(3)跨质膜重新分布,使得从CC2-DMPE的能量转移量发生相应改变。荧光发射的变化可以用VIPR™ II监测,VIPR™ II是一种整合的液体处理器和荧光检测器,被设计用于在96-孔或384-孔微量滴定板上进行基于细胞的筛选。

#### [0452] 增强剂化合物的鉴定

[0453] 典型的方案使用基底外侧至顶端膜的Cl<sup>-</sup>浓度梯度。为了产生该梯度,对基底外侧膜使用正常的林格液(ringer),并且使用制霉菌素(360 μg/ml)进行可渗透处理,另外,通过用等摩尔的葡糖酸钠(用NaOH滴定至pH 7.4)代替顶膜的NaCl,以得到跨上皮的大幅的Cl<sup>-</sup>浓度梯度。所有实验均在制霉菌素渗透化处理30分钟后进行。将福斯柯林(10 μM)和所有受试化合物加入到细胞培养嵌入物的两侧。比较推测的ΔF508-CFTR增强剂与已知增强剂染料木黄酮的效果。

#### [0454] 溶液

[0455] 基底外侧的溶液(mM):NaCl(135),CaCl<sub>2</sub>(1.2),MgCl<sub>2</sub>(1.2),K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(2.4),KHPO<sub>4</sub>(0.6),N-2-羟基乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸(HEPES)(10),和右旋糖(10)。该溶液用NaOH滴定至pH 7.4。

[0456] 顶端的溶液(mM):除了用葡糖酸钠(135)代替NaCl以外,与基底外侧的溶液相同。

#### [0457] 细胞培养

[0458] 使用表达ΔF508-CFTR(FRT Δ<sup>F508-CFTR</sup>)的Fisher大鼠上皮(FRT)细胞来进行由我们的光学分析鉴定的推测的ΔF508-CFTR调节剂的Ussing Chamber(尤斯室)实验。在Costar Snapwell细胞培养嵌入物上培养细胞,并在37°C和5%CO<sub>2</sub>下,在补充有5%胎牛血清、100U/ml青霉素和100 μg/ml链霉素的Coon's改良Ham's F-12培养液中培养5天。在用于表征化合物的增强活性之前,将该细胞在27°C下培养16-48小时,以校正ΔF508-CFTR。为确定校正化合物的活性,在有或没有化合物的情况下,将该细胞在27°C或37°C下培养24小时。

#### [0459] 2. 全细胞记录

[0460] 使用多孔膜片、全细胞记录器来检测由温度和受试化合物校准的稳定表达ΔF508-CFTR的NIH3T3细胞中肉眼可见的ΔF508-CFTR电流( $I_{\Delta F508}$ )。简言之,在室温下使用Axopatch 200B膜片箱放大器(Axon Instruments Inc., Foster City, CA)来进行 $I_{\Delta F508}$ 的电压箱记录。以10kHz的采样频率和1kHz的低通滤波器来获得所有记录。吸量管在充满细胞内溶液时的电阻是5-6MΩ。在这些记录条件下,所计算的室温下Cl<sup>-</sup>的逆转电位( $E_{Cl}$ )是-28mV。所有记录中的密封电阻>20GΩ并且串联电阻<15MΩ。使用装备有Digidata 1320A/D界面和Clampex8(Axon Instruments Inc.)的PC进行脉冲发生、数据获取和分析。

该溶液含有 < 250  $\mu$  l 的盐水,使用重力驱动型灌流系统连续灌注,速率 2ml/ 分钟。

[0461] 本发明的化合物用作 ATP 结合盒转运蛋白的调节剂。下表 3 例举了表 1 中一些实施方案的  $EC_{50}$  和相对效果。

[0462] 在下表 3 中,应用下列含义:

[0463]  $EC_{50}$ :“+++”表示 < 10  $\mu$  M;“++”表示 10  $\mu$  M-25  $\mu$  M;“+”表示 25  $\mu$  M-60  $\mu$  M。

[0464] %效果:“+”表示 < 25%;“++”表示 25% -100%;“+++”表示 > 100%。

[0465] 表 3

[0466]

化合物 #	$EC_{50}$ ( $\mu$ m)	%效果
1	+++	+++
2	+++	++
3	+++	++
4	+++	++
5	+++	++
6	+++	+
7	+++	++
8	+++	++
9	+++	++

[0467]

化合物 #	$EC_{50}$ ( $\mu$ m)	%效果
10	+++	++
11	+++	++
12	+++	++
13	+++	++
14	+++	++

化合物 #	EC <sub>50</sub> (μ m)	%效果
15	+++	++
16	+++	++
17	++	+
18	+++	++