



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 114432312 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 13

(21) 申请号 202210053383.3

(22) 申请日 2012.05.03

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114432312 A

(43) 申请公布日 2022.05.06

(30) 优先权数据
61/482,171 2011.05.03 US

(62) 分案原申请数据
201280025958.5 2012.05.03

(73) 专利权人 安吉奥斯医药品有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 信三.M.苏

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

专利代理师 许斐斐

(51) Int.Cl.
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

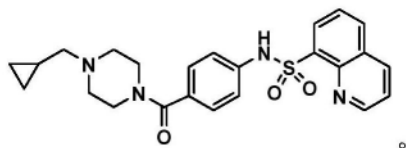
(56) 对比文件
W0 2011002817 A1, 2011.01.06
审查员 耿梅

权利要求书1页 说明书25页 附图79页

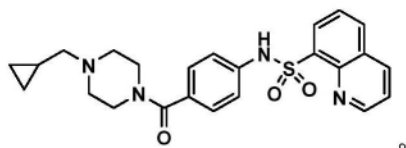
(54) 发明名称
用于治疗丙酮酸激酶活化剂

(57) 摘要
本文描述的是用于使用活化丙酮酸激酶的化合物的方法。

1. 有效量的 (1) 式I化合物或其药学上可接受的盐;或 (2) 包含式I化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物在制备用于在有需要的受试者中治疗镰状细胞贫血的药物中的应用,其中所述式I化合物为



2. 有效量的 (1) 式I化合物或其药学上可接受的盐;或 (2) 包含式I化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物在制备用于治疗地中海贫血的药物中的应用,其中所述式I化合物为



用于治疗丙酮酸激酶活化剂

[0001] 本申请是申请号为201810358143.8、发明名称为“用于治疗丙酮酸激酶活化剂”且申请日为2012年5月3日的中国专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求于2011年5月3日提交的U.S.S.N.61/482,171的优先权,所述美国专利以引用的方式整体并入本文。

[0003] 丙酮酸激酶缺乏(PKD)是人红细胞中的一种归因于PKLR基因的常染色体隐性突变的最常见酶缺陷(Zanella,A.等,Br J Haematol 2005,130(1),11-25)。其也是中心糖酵解路径中的最常见的酶突变并且仅次于单磷酸己糖支路的葡萄糖-6磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏(Kedar,P.等,Clin Genet2009,75(2),157-62)。

[0004] 人红细胞是独特的,因为它们成熟时无核。不成熟红细胞具有核,但在变成循环网织红细胞之前的早期红细胞生成期间,它们挤压核以及其它细胞器(如线粒体、内质网和高尔基体)以便为载氧血红蛋白腾出空间。由于缺乏线粒体,成熟红细胞与其它正常分化细胞一样不利用其转运的任何氧来经济合成三磷酸腺苷(ATP)。替代地,红细胞完全依赖厌氧糖酵解来循环烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)和产生ATP(一种主要用于驱动ATP酶依赖性 K^+/Na^+ 和 Ca^{2+} 泵的必需能源)以在其跨过血管时维持细胞膜完整性和柔韧性。在PKD病症中,两种主要独特的代谢异常是ATP耗竭和相伴2,3-二磷酸甘油酸增加,这与上游糖酵解中间体的积累一致。此外,ATP和丙酮酸含量降低的一个后果是乳酸含量较低,从而导致不能通过乳酸脱氢酶再生 NAD^+ 供在糖酵解中进一步使用。缺乏ATP会干扰跨越红细胞膜的阳离子梯度,从而导致钾和水损失,钾和水损失会导致细胞脱水、收缩和皱缩,并且导致红细胞(RBC)的过早破坏和寿命减少。这类缺陷性RBC在脾中遭到破坏,并且脾中溶血速率过度会导致显现溶血性贫血。PKD整合脾中新近成熟的RBC以有效缩短循环RBC的总体半衰期所凭借的精确机制尚不明确,但新近研究表明代谢调控异常不仅影响细胞存活而且也影响导致无效红细胞生成的成熟过程(Aizawa,S.等,Exp Hematol2005,33(11),1292-8)。

[0005] 丙酮酸激酶催化磷酸基从磷酸烯醇丙酮酸(PEP)转移至ADP,从而产生一个丙酮酸分子和一个ATP分子。所述酶对 Mg^{2+} 和 K^+ 阳离子具有绝对需求以驱动催化。PK充当糖酵解中的最后关键步骤,因为其在生理条件下是本质上不可逆的反应。丙酮酸激酶除合成由葡萄糖代谢成丙酮酸所产生的两个ATP分子中的一者的作用之外,它也是重要的细胞代谢调控剂。在维持健康细胞代谢方面,它控制低级糖酵解中的碳通量以提供关键代谢物中间体来馈入生物合成过程,如(除其它之外)磷酸戊糖途径。由于这些关键功能,丙酮酸激酶在基因表达层面与酶促变构层面两者上受紧密控制。在哺乳动物中,完全活化的丙酮酸激酶以四聚体酶的形式存在。四种不同的同功酶(M1、M2、L和R)由两种单独基因表达。红细胞特异性同功酶PKR由位于染色体1q21上的PKLR基因(“L基因”)表达。这个相同基因也编码主要在肝中表达的PKL同功酶。PKLR由12个外显子组成,其中外显子1是类红细胞特异性的,而外显子2是肝特异性的。两种其它哺乳动物同功酶PKM1和PKM2由PKM基因(“M基因”)通过由hnRNP蛋白质控制的选择性剪接事件产生。PKM2同功酶在胎儿组织中和成人增殖性细胞(如癌细胞)中表达。PKR与PKM2两者均实际上在原成红细胞中表达。然而,在类红细胞分化和成熟时,PKM2的表达逐渐降低并且渐进地被成熟红细胞中的PKR替代。

[0006] 在临床上,遗传性PKR缺乏病症显现为非球形红细胞溶血性贫血。这个病症的临床严重性范围是在完全代偿性溶血中无可观察症状至需要长期输血和/或在早期显现时或在生理应激或严重感染期间进行脾切除的潜在致命性严重贫血。自相矛盾地由于氧转移能力增强而无症状的大多数受影响个体不需要任何治疗。然而,对于一些最严重病例——尽管在人数方面极其稀少,其中估计患病率为每百万人中有51人(Beutler,E.Blood2000,95(11),3585-8)——除缓解性护理以外不存在可用于这些患者的疾病改善性治疗(Tavazzi,D.等,Pediatr Ann2008,37(5),303-10)。这些遗传性非球形红细胞溶血性贫血(HNSHA)患者提出明确未满足的医学需要。

[0007] PKR中的异质性遗传突变导致其催化活性调控异常。自初始克隆PKR和报道单一点突变Thr³⁸⁴>Met与HNSHA患者相关(Kanno,H.等,Proc Natl Acad Sci U S A 1991,88(18),8218-21)以来,目前全世界报道有近200种与这个疾病相关的不同报道突变(Zanella,A.等,Br J Haematol 2005,130(1),11-25;Kedar,P.等,Clin Genet 2009,75(2),157-62;Fermo,E.等,Br J Haematol 2005,129(6),839-46;Pissard,S.等,Br J Haematol 2006,133(6),683-9)。尽管这些突变代表广泛范围的包括缺失和转录或翻译异常的遗传病变,但到目前为止,最常见的类型是编码区中的以某种方式影响在结构上对最优PKR催化功能重要的结构域内的保守残基的错义突变。对于特定种族背景而言,突变盛行样式似乎是不均衡分布的。举例而言,对北美和欧洲患者报道的最常见密码子取代似乎是Arg⁴⁸⁶>Trp和Arg⁵¹⁰>Gln,而突变Arg⁴⁷⁹>His、Arg⁴⁹⁰>Trp和Asp³³¹>Gly更常见于亚洲患者中(Kedar,P.等,Clin Genet2009,75(2),157-62)。

[0008] 本发明提供一种用于增加有需要的红细胞(RBC)的寿命的方法,所述方法包括使血液与有效量的(1)本文公开的化合物或其药学上可接受的盐;(2)包含本文公开的化合物或其盐和载体的组合物;或(3)包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物相接触。

[0009] 本发明进一步提供一种用于调控有需要的血液中的2,3-二磷酸甘油酸含量的方法,所述方法包括使血液与有效量的(1)本文公开的化合物或其药学上可接受的盐;(2)包含本文公开的化合物或其盐和载体的组合物;或(3)包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物相接触。

[0010] 本发明还提供一种用于治疗遗传性非球形红细胞溶血性贫血的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的(1)本文公开的化合物或其药学上可接受的盐;(2)包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0011] 本发明进一步提供一种用于治疗镰状细胞贫血的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的(1)本文公开的化合物或其药学上可接受的盐;(2)包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0012] 本发明进一步提供一种用于治疗溶血性贫血(例如由磷酸甘油酸激酶缺乏引起的慢性溶血性贫血,Blood Cells Mol Dis,2011;46(3):206)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的(1)本文公开的化合物或其药学上可接受的盐;(2)包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0013] 本发明进一步提供一种用于治疗地中海贫血(例如 β -地中海贫血)、遗传性球形红细胞症、遗传性椭圆形红细胞症、无 β 脂蛋白血症(或巴森-肯兹维格综合征(Bassen-

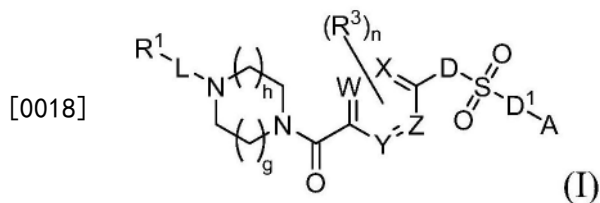
Kornzweig syndrome))、阵发性夜间血红蛋白尿、获得性溶血性贫血(例如先天性贫血(例如酶病))或慢性疾病的贫血的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的(1)本文公开的化合物或其药学上可接受的盐;(2)包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0014] 本发明进一步提供一种用于治疗与2,3-二磷酸甘油酸含量增加相关的疾病或病状(例如肝病(Am J Gastroenterol,1987;82(12):1283)和帕金森氏病(Parkinson's)(J.Neurol,Neurosurg,and Psychiatry1976,39:952))的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的(1)本文公开的化合物或其药学上可接受的盐;(2)包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0015] 本文所述的化合物和组合物是相较于野生型具有较低活性的PKR突变体的活化剂,因此适用于本发明的方法。PKR中的这类突变可影响酶的酶活性(催化效率)、调控特性(受双磷酸果糖(FBP)/ATP调节)和/或热稳定性。这类突变的实例描述于Valentini等,JBC 2002中。由本文所述的化合物活化的突变体的一些实例包括G332S、G364D、T384M、G37E、R479H、R479K、R486W、R532W、R510Q和R490W。在不受理论束缚下,本文所述的化合物通过活化FBP非反应性PKR突变体,恢复稳定性降低的突变体的热稳定性,或恢复受损突变体的催化效率来影响PKR突变体的活性。本发明化合物针对PKR突变体的活化活性可遵循实施例1中所述的方法加以测试。本文所述的化合物也是野生型PKR的活化剂。

[0016] 在一实施方案中,为增加红细胞的寿命,将本文所述的化合物、组合物或药物组合物直接体外添加至全血或压积细胞中或直接(例如通过腹膜内(i.p.)、静脉内(i.v.)、肌肉内(i.m.)、口服、吸入(雾化递送)、经皮、舌下和其它递送途径)提供给受试者(例如患者)。在不受理论束缚下,本文所述的化合物增加RBC的寿命,因此通过影响2,3-DPG从血液释放的速率来抵抗储存血液的老化。2,3-DPG浓度水平降低诱导氧-血红蛋白解离曲线向左移动并且使变构平衡向R或氧化状态转移,因此归因于2,3-DPG耗竭,通过增加氧亲和力来对潜伏在镰状化下的细胞内聚合产生治疗性抑制,由此使可溶性更大的氧合血红蛋白稳定。因此,在一个实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物适合用作抗镰状化剂。在另一实施方案中,为调控2,3-二磷酸甘油酸,将本文所述的化合物、组合物或药物组合物直接体外添加至全血或压积细胞中或直接(例如通过腹膜内、静脉内、肌肉内、口服、吸入(雾化递送)、经皮、舌下和其它递送途径)提供给受试者(例如患者)。

[0017] 在一个实施方案中,提供一种药物组合物,其包含式(I)化合物或药学上可接受的盐:



[0019] 其中:

[0020] W、X、Y和Z各自独立地选自CH或N;

[0021] D和D¹各自独立地选自键或NR^b;

[0022] A是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0023] L是键、-C(O)-、-(CR^cR^c)_m-、-OC(O)-、-(CR^cR^c)_m-OC(O)-、-(CR^cR^c)_m-C(O)-、-NR^bC(S)-或-NR^bC(O)- (其中与R¹的连接点是在左手侧上)；

[0024] R¹选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基；其每个被0-5次出现的R^d取代；

[0025] 每个R³独立地选自卤素、卤代烷基、烷基、羟基和-OR^a，或两个相邻的R³与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的杂环基；每个R^a独立地选自烷基、酰基、羟基烷基和卤代烷基；

[0026] 每个R^b独立地选自氢和烷基；

[0027] 每个R^c独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基和卤代烷氧基或两个R^c与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基；

[0028] 每个R^d独立地选自卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基、炔基、硝基、氰基、羟基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-SR^a、-NR^aR^b和-OR^a，或两个R^d与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的杂环基；

[0029] n是0、1或2；

[0030] m是1、2或3；

[0031] h是0、1、2；及

[0032] g是0、1或2。

附图简述

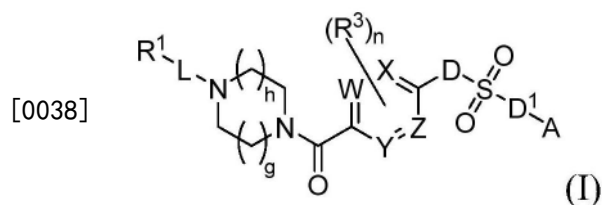
[0033] 图1表示示例性化合物的表。

[0034] 在下面描述中显示的或在附图中阐述的构造的细节和组分的布置并不旨在限制。可用多种方式实施或进行实施方案。同样，本文所用的措辞和术语是出于描述的目的且不应被视作限制。使用“包括”、“包含”或“具有”、“含有”、“涵盖”及本文的变更意指包括下文列出的条目和其等价物以及其它条目。

[0035] 化合物

[0036] 本文所述的是活化野生型PKR和/或各种突变体PKR (如本文所述的那些) 的化合物和组合物。

[0037] 在一个实施方案中，提供的是式(I) 化合物或其药学上可接受的盐，或包含式(I) 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物：



[0039] 其中：

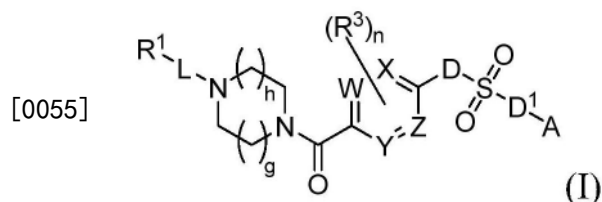
[0040] W、X、Y和Z各自独立地选自CH或N；

[0041] D和D¹各自独立地选自键或NR^b；

[0042] A是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0043] L是键、-C(O)-、-(CR^cR^c)_m-、-OC(O)-、-(CR^cR^c)_m-OC(O)-、-(CR^cR^c)_m-C(O)-、-NR^bC(S)-或-NR^bC(O)- (其中与R¹的连接点是在左手侧上)；

- [0044] R^1 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基；其每个被0-5次出现的 R^d 取代；
- [0045] 每个 R^3 独立地选自卤素、卤代烷基、烷基、羟基和 $-OR^a$ ，或两个相邻的 R^3 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的杂环基；
- [0046] 每个 R^a 独立地选自烷基、酰基、羟基烷基和卤代烷基；
- [0047] 每个 R^b 独立地选自氢和烷基；
- [0048] 每个 R^c 独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基和卤代烷氧基或两个 R^c 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基；
- [0049] 每个 R^d 独立地选自卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基、炔基、硝基、氰基、羟基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 和 $-OR^a$ ，或两个 R^d 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的杂环基；
- [0050] n 是0、1或2；
- [0051] m 是1、2或3；
- [0052] h 是0、1、2；及
- [0053] g 是0、1或2。
- [0054] 在某些实施方案中，提供的是式(I)化合物或其药学上可接受的盐：



- [0056] 其中：
- [0057] W 、 X 、 Y 和 Z 各自独立地选自 CH 或 N ；
- [0058] D 和 D^1 各自独立地选自键或 NR^b ；
- [0059] A 是任选取代的二环杂芳基；
- [0060] L 是键、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^cR^c)_m-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(CR^cR^c)_m-OC(O)-$ 、 $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ 、 $-NR^bC(S)-$ 或 $-NR^bC(O)-$ ；
- [0061] R^1 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基；其每个被0-5次出现的 R^d 取代；
- [0062] 每个 R^3 独立地选自卤素、卤代烷基、烷基、羟基和 $-OR^a$ 或两个相邻的 R^3 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环基；每个 R^a 独立地选自烷基、酰基、羟基烷基和卤代烷基；
- [0063] 每个 R^b 独立地选自氢和烷基；
- [0064] 每个 R^c 独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基和卤代烷氧基或两个 R^c 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基；
- [0065] 每个 R^d 独立地选自卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基、炔基、硝基、氰基、羟基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 和 $-OR^a$ ，或两个 R^d 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的杂环基；
- [0066] n 是0、1或2；
- [0067] m 是1、2或3；
- [0068] h 是0、1、2；及

[0069] g是0、1或2。在一些实施方案中,h是1。在一些实施方案中,h是2。

[0070] 在一些实施方案中,g是1。在一些实施方案中,g是2。

[0071] 在一些实施方案中,h和g均是1。在一些实施方案中,h是1且g是2。在一些实施方案中,g是1且h是2。

[0072] 在一些实施方案中,W、X、Y和Z是CH。在一些实施方案中,W、X、Y和Z中的至少一个是N。在一些实施方案中,W、X、Y和Z中的至少两个是N。在一些实施方案中,W、X、Y和Z中的至少三个是N。

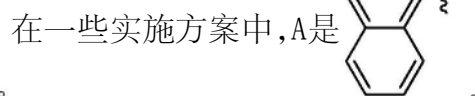
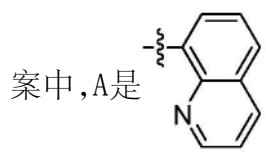
[0073] 在一些实施方案中,W、X、Y、Z与它们所连接的碳形成吡啶基环。在一些实施方案中,W、X、Y、Z与它们所连接的碳形成嘧啶基环。在一些实施方案中,W、X、Y、Z与它们所连接的碳形成哒嗪基环。

[0074] 在一些实施方案中,W、X和Y是CH且Z是N。

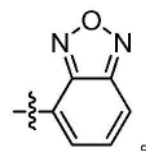
[0075] 在一些实施方案中,X、Y和Z是CH且W是N。

[0076] 在一些实施方案中,D是NR^b且D¹是键。在一些实施方案中,D是键且D¹是NR^b。在一些实施方案中,D和D¹两者是NR^b。在一些实施方案中,R^b是烷基(例如,甲基或乙基)。在一些实施方案中,R^b是氢(H)。

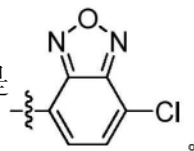
[0077] 在一些实施方案中,A是9-10元二环杂芳基(例如,喹啉基、喹喔啉基、噌啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并噁唑基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基或苯并噁唑基)。在一些实施方案中,A是含氮9-10元二环杂芳基。在一些实施方案中,A是任选取代的喹啉基(例如,8-喹啉基或4-喹啉基)、任选取代的喹喔啉基(例如,5-喹喔啉基)、任选取代的噌啉基(例如,4-噌啉基或8-噌啉基)、任选取代的噌啉基(例如,8-噌啉基)、任选取代的异喹啉基、任选取代的吲哚基(7-吲哚基)、任选取代的苯并噁唑基(例如,7-苯并噁唑基)、任选取代的吡咯并吡啶基(例如,4-吡咯并吡啶基)、任选取代的吡咯并嘧啶基(例如,4-吡咯并嘧啶基)、任选取代的苯并咪唑基(例如,7-苯并咪唑基)、任选取代的苯并噻唑基(例如,4-苯并噻唑基、2-甲基-4-苯并噻唑基或7-苯并噻唑基)、或任选取代的苯并噁唑基(例如,4-苯并噁唑基)。在一些实施方案中,A任选地被卤素取代。在一些实施方案中,A是



在一些实施方案中,A是任选取代的



在一些实施方案中,A是



[0078] 在一些实施方案中,L是键。

[0079] 在一些实施方案中,L是-(CR^cR^c)_m-且m是1。在这些实施方案的一些方面,每个R^c是氢。在这些实施方案的一些方面,一个R^c是烷基(例如,甲基或乙基)而另一个R^c是氢。在这些实施方案的一些方面,一个R^c是卤素(例如,氟)而一个R^c是氢。在这些实施方案的一些方面,两个R^c均是卤素(例如,氟)。在这些实施方案的一些方面,一个R^c是烷氧基(例如,甲氧基或乙氧基)而一个R^c是氢。在这些实施方案的一些方面,两个R^c均是烷氧基(例如,甲氧基或乙氧基)。在这些实施方案的一些方面,两个R^c与它们所连接的碳一起形成环烷基(例如,环丙

基)。

[0080] 在一些实施方案中, L是 $-(CR^cR^c)_m-$ 且m是2。在这些实施方案的一些方面, 每个 R^c 是氢。在这些实施方案的一些方面, 1个 R^c 是烷基(例如, 甲基或乙基)而其它 R^c 中的每一个是氢。在这些实施方案的一些方面, 两个 R^c 与它们所连接的碳一起形成环烷基(例如, 环丙基)而其它两个 R^c 中的每一个是氢。

[0081] 在一些实施方案中, L是 $-(CR^cR^c)_m-$ 且m是3。在这些实施方案的某些方面, 每个 R^c 是氢。

[0082] 在一些实施方案中, L是 $-C(O)-$ 。

[0083] 在一些实施方案中, L是 $-O-C(O)-$ 。

[0084] 在一些实施方案中, L是 $NR^bC(O)-$ 且 R^b 是H。在一些实施方案中, L是 $NR^bC(S)-$ 且 R^b 是H。

[0085] 在一些实施方案中, L是 $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ 且m是1。在这些实施方案的一些方面, 每个 R^c 是氢。在这些实施方案的一些方面, 一个 R^c 是烷基(例如, 甲基或乙基)而一个 R^c 是氢。在这些实施方案的一些方面, 两个 R^c 均是烷基(例如, 甲基或乙基)。

[0086] 在一些实施方案中, L是 $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ 且m是2。在这些实施方案的一些方面, 每个 R^c 是氢。

[0087] 在一些实施方案中, L是 $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ 且m是3。在这些实施方案的一些方面, 每个 R^c 是氢。

[0088] 在一些实施方案中, R^1 是被0-5次出现的 R^d 取代的烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基)。在一些实施方案中, R^1 是甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基。在一些实施方案中, R^1 是乙基或丙基(正丙基或异丙基)。在这些实施方案的一些方面, L是键、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-O(CO)-$ 。在这些实施方案的一些方面, L是 $-O(CO)-$ 。

[0089] 在一些实施方案中, R^1 是被1次出现的 R^d 取代的烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基)。在一些实施方案中, R^1 是被1次出现的 R^d 取代的甲基、乙基或正丙基。在这些实施方案的一些方面, R^d 是卤素(例如, 氟或氯)。在这些实施方案的一些方面, R^d 是 $-C(O)OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, R^a 是烷基(例如, 甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面, L是 $-NHC(O)-$ 。

[0090] 在一些实施方案中, R^1 是被2次出现的 R^d 取代的烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基)。在一些实施方案中, R^1 是被2次出现的 R^d 取代的甲基、乙基或正丙基。在一些实施方案中, R^1 是被2次出现的 R^d 取代的正丙基。在这些实施方案的一些方面, 1个 R^d 是氰基而另一个 R^d 是 $-NR^aR^b$ 。在这些实施方案的一些方面, R^a 和 R^b 是氢。在这些实施方案的一些方面, L是 $-CH_2-$ 。

[0091] 在一些实施方案中, R^1 是被0-5次出现的 R^d 取代的杂芳基(例如, 含S单环杂芳基、含N单环杂芳基或含N二环杂芳基)。在一些实施方案中, R^1 是被0-5次出现的 R^d 取代的5-8元单环杂芳基(例如, 噻吩基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基(pyrazyl))。在一些实施方案中, R^1 是被0-5次出现的 R^d 取代的吡啶基(例如, 2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基)、被0-5次出现的 R^d 取代的嘧啶基(例如, 2-嘧啶基或5-嘧啶基)或被0-5次出现的 R^d 取代的吡嗪基(例如, 2-吡嗪基)。在一些实施方案中, R^1 是被0-5次出现的 R^d 取代的噻唑基(例如, 2-噻唑基或5-噻唑基)。在一些实施方案中, R^1 是被0-5次出现的 R^d 取代的嘧啶基(例如, 2-嘧啶基)。在一些实施方案

中, R^1 是被 0-5 次出现的 R^d 取代的噻二唑基 (例如, 4-噻二唑基)。在一些实施方案中, R^1 是被 0-5 次出现的 R^d 取代的吡咯基 (例如, 2-吡咯基)。在这些实施方案的一些方面, L 是键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{O}(\text{CO})-$ 。在一些实施方案中, R^1 是吡啶基 (例如, 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基)。

[0092] 在一些实施方案中, R^1 是被 1 次出现的 R^d 取代的吡啶基 (例如, 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基)。在这些实施方案的一些方面, R^d 是 $-\text{OC}(\text{O})R^a$ 。在这些实施方案的一些方面, R^d 是 $-\text{OR}^a$ 。在这些实施方案的一些方面, R^d 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 。在这些实施方案的一些方面, R^d 是烷基 (例如, 甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面, R^d 是卤代烷基 (例如, 三氟甲基)。在这些实施方案的一些方面, R^d 是卤素 (例如, 氟或氯)。在这些实施方案的一些方面, R^a 是烷基 (例如, 甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面, L 是 $-\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中, R^1 是被 2 次出现的 R^d 取代的吡啶基 (例如, 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基)。在这些实施方案的一些方面, 一个 R^d 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 而另一个 R^d 是 $-\text{OR}^a$ 。在这些实施方案的一些方面, R^a 是烷基 (例如, 甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面, 两个 R^d 均是卤素 (例如, 氟或氯)。在这些实施方案的一些方面, L 是 $-\text{CH}_2-$ 。

[0093] 在一些实施方案中, R^1 是嘧啶基 (例如, 2-嘧啶基或 5-嘧啶基)。在这些实施方案的一些方面, L 是键。

[0094] 在一些实施方案中, R^1 是被 1 次出现的 R^d 取代的嘧啶基 (例如, 2-嘧啶基或 5-嘧啶基)。在这些实施方案的一些方面, R^d 是卤素 (例如, 氟或氯)。

[0095] 在一些实施方案中, R^1 是吡嗪基 (例如, 2-吡嗪基)。在这些实施方案的一些方面, L 是键。

[0096] 在一些实施方案中, R^1 是噻唑基 (例如, 2-噻唑基、4-噻唑基或 5-噻唑基)。在这些实施方案的一些方面, L 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

[0097] 在一些实施方案中, R^1 是被 1 次出现的 R^d 取代的噻唑基 (例如, 2-噻唑基、4-噻唑基或 5-噻唑基)。在这些实施方案的一些方面, R^d 是烷基 (例如, 甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面, L 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

[0098] 在一些实施方案中, R^1 是被 0-5 次出现的 R^d 取代的噻吩基 (例如, 2-噻吩基)。在一些实施方案中, R^1 是噻吩基。

[0099] 在一些实施方案中, R^1 是噻二唑基 (例如, 4-噻二唑基)。

[0100] 在一些实施方案中, R^1 是吡咯基 (例如, 2-吡咯基)。

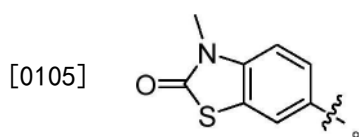
[0101] 在一些实施方案中, R^1 是被 0-5 次出现的 R^d 取代的环烷基 (例如, 环丙基、环戊基或环己基)。在一些实施方案中, R^1 是环丙基。在一些实施方案中, R^1 是环己基。在一些实施方案中, R^1 是环戊基。在这些实施方案的一些方面, L 是 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 。在一些实施方案中, R^1 是被 0-5 次出现的 R^d 取代的芳基。在这些实施方案的一些方面, L 是键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{O}(\text{CO})-$ 。

[0102] 在一些实施方案中, R^1 是芳基 (例如, 苯基)。在一些实施方案中, R^1 是苯基。在这些实施方案的一些方面, L 是键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{O}(\text{CO})-$ 。

[0103] 在一些实施方案中, R^1 是被 1 次出现的 R^d 取代的苯基。在这些实施方案的一些方面, R^d 是邻位取代的。在这些实施方案的一些方面, R^d 是间位取代的。在这些实施方案的一些方面, R^d 是对位取代的。在这些实施方案的一些方面, R^d 是卤素 (例如, 氟、溴或氯)。在这些实施方案的一些方面, R^d 是烷基 (例如, 甲基、乙基、异丙基、叔丁基、正丁基或正戊基)。在这些实

施方案的一些方面, R^d 是卤代烷基 (例如, 三氟甲基)。在这些实施方案的一些方面, R^d 是 $-OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, R^d 是 $-C(O)R^a$ 。在这些实施方案的一些方面, R^d 是 $-SR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, R^d 是 $-C(O)OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, R^d 是氰基。在这些实施方案的一些方面, R^d 是 $-NR^aR^b$ 。在这些实施方案的一些方面, R^d 是卤代烷氧基 (例如, 二氟甲氧基或三氟甲氧基)。在这些实施方案的一些方面, R^d 是羟基。在这些实施方案的一些方面, R^d 是 $-OC(O)R^a$ 。在这些实施方案的一些方面, R^d 是炔基 (例如, 1-己炔基)。在这些实施方案的一些方面, R^d 是卤代烷基 (例如, 三氟甲基)。在这些实施方案的一些方面, R^a 是烷基 (例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或正戊基)。在这些实施方案的一些方面, R^a 是羟基烷基 (例如, 2-羟基乙基)。在这些实施方案的一些方面, R^a 和 R^b 是烷基 (例如, 甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面, R^a 是酰基 (例如, 乙酰基) 且 R^b 是氢。在这些实施方案的一些方面, L 是键、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-O(CO)-$ 。

[0104] 在一些实施方案中, R^1 是被2次出现的 R^d 取代的苯基。在这些实施方案的一些方面, 两个 R^d 均是卤素 (例如, 氟或氯)。在这些实施方案的一些方面, 两个 R^d 均是烷基 (例如, 甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面, 1个 R^d 是烷基 (例如, 甲基或乙基) 而另一个是 $-OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, 1个 R^d 是卤素 (例如, 氟或氯) 而另一个 R^d 是 $-OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, 两个 R^d 均是 $-OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, 1个 R^d 是卤素 (例如, 氟或氯) 而另一个 R^d 是羟基。在这些实施方案的一些方面, 1个 R^d 是卤素 (例如, 氟或氯) 而另一个是卤代烷基 (例如, 三氟甲基)。在这些实施方案的一些方面, 1个 R^d 是 $-OR^a$ 而另一个 R^d 是 $-C(O)OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, 1个 R^d 是 $-OR^a$ 而另一个 R^d 是羟基。在这些实施方案的一些方面, 1个 R^d 是烷基 (例如, 甲基或乙基) 而另一个 R^d 是羟基。在这些实施方案的一些方面, 两个 R^d 均是羟基。在这些实施方案的一些方面, 1个 R^d 是卤素 (例如, 氟) 而另一个 R^d 是卤代烷基 (例如, 三氟甲基)。在这些实施方案的一些方面, 两个 R^d 均是羟基。在这些实施方案的一些方面, 一个 R^d 是卤代烷基 (例如, 三氟甲基) 而另一个 R^d 是烷基 (例如, 甲基)。在这些实施方案的一些方面, 两个 R^d 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的杂环基。在这些实施方案的一些方面, 两个 R^d 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的5-7元杂环基。在这些实施方案的一些方面, 两个 R^d 与它们所连接的苯基环一起形成下列结构:



[0106] 在这些实施方案的一些方面, R^a 是烷基 (例如, 甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面, L 是键、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-O(CO)-$ 。

[0107] 在一些实施方案中, R^1 是被3次出现的 R^d 取代的苯基。在这些实施方案的一些方面, 3个 R^d 是卤素 (例如, 氟或氯)。在这些实施方案的一些方面, 2个 R^d 是卤素 (例如, 氟或氯) 且1个 R^d 是羟基。在这些实施方案的一些方面, 1个 R^d 是卤素 (例如, 氟或氯), 1个 R^d 是烷基 (例如, 甲基) 且1个 R^d 是羟基。在这些实施方案的一些方面, 3个 R^d 是烷基 (例如, 甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面, 2个 R^d 是烷基 (例如, 甲基或乙基) 且1个 R^d 是羟基。在这些实施方案的一些方面, 2个 R^d 是卤素 (例如, 氟或氯) 且1个 R^d 是 $-OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, R^a 是烷基 (例如, 甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面, 1个 R^d 是羟基且2个 R^d 是 $-OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, R^a 是烷基 (例如, 甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面, 3个 R^d 是-

OR^a。在这些实施方案的一些方面,3个R^d是卤素(例如,氟或氯)。在这些实施方案的一些方面,R^a是烷基(例如,甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面,L是键、-CH₂-、-C(O)-或-O(CO)-。

[0108] 在一些实施方案中,R¹是被4次出现的R^d取代的苯基。在这些实施方案的一些方面,1个R^d是羟基,1个R^d是烷基(例如,甲基或乙基)且2个R^d是-OR^a。在这些实施方案的一些方面,R^a是烷基(例如,甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面,L是键、-CH₂-、-C(O)-或-O(CO)-。

[0109] 在一些实施方案中,R¹是被0-5次出现的R^d取代的杂环基。

[0110] 在一些实施方案中,R¹是被0-5次出现的R^d取代的四氢呋喃基(例如,2-四氢呋喃基或3-四氢呋喃基)。在这些实施方案的一些方面,R¹是四氢呋喃基(例如,2-四氢呋喃基或3-四氢呋喃基)。在这些实施方案的一些方面,L是-C(O)-。

[0111] 在一些实施方案中,R¹是被0-5次出现的R^d取代的氮杂环丁烷基(例如,3-氮杂环丁烷基)。在一些实施方案中,R¹是氮杂环丁烷基(例如,3-氮杂环丁烷基)。在一些实施方案中,R¹是被1次出现的R^d取代的氮杂环丁烷基(例如,3-氮杂环丁烷基)。在这些实施方案的一些方面,R^d是烷基(例如,甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面,L是-C(O)-。

[0112] 在一些实施方案中,R¹是被0-5次出现的R^d取代的10-14元二环芳基。在一些实施方案中,R^d是被0-5次出现的R^d取代的萘基。在一些实施方案中,R^d是萘基。

[0113] 在一些实施方案中,L是键、-(CR^cR^c)_m-、-NR^bC(O)-、-(CR^cR^c)_m-C(O)-、-C(O)-或-O(CO)-。

[0114] 在一些实施方案中,L是键且R¹是被0-5次出现的R^d取代的烷基、芳基或杂芳基。在这些实施方案的一些方面,R¹的烷基、芳基或杂芳基如上文的实施方案和方面中的任一个所述。

[0115] 在一些实施方案中,L是-(CR^cR^c)_m-且R¹是被0-5次出现的R^d取代的环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。在这些实施方案的一些方面,R¹的环烷基、芳基、杂芳基或杂环基如上文的实施方案和方面中的任一个所述。

[0116] 在一些实施方案中,L是-NR^bC(O)-且R^b是氢;且R¹是被0-5次出现的R^d取代的芳基。在这些实施方案的一些方面,R¹的芳基如上文的实施方案和方面中的任一个所述。

[0117] 在一些实施方案中,L是-(CR^cR^c)_m-C(O)-且R¹是被0-5次出现的R^d取代的环烷基、芳基或杂芳基。在这些实施方案的一些方面,R¹的环烷基、芳基或杂芳基如上文的实施方案和方面中的任一个所述。

[0118] 在一些实施方案中,L是-C(O)-且R¹是被0-5次出现的R^d取代的芳基、烷基或杂芳基。在这些实施方案的一些方面,R¹的芳基、烷基或杂芳基如上文的实施方案和方面中的任一个所述。

[0119] 在一些实施方案中,L是-OC(O)-且R¹是被0-5次出现的R^d取代的烷基、芳基或杂环基。在这些实施方案的一些方面,R¹的烷基、芳基或杂环基如上文的实施方案和方面中的任一个所述。

[0120] 在一些实施方案中,L是-(CR^cR^c)_m-OC(O)-且R¹是被0-5次出现的R^d取代的杂环基或环烷基。在这些实施方案的一些方面,R¹的杂环基或环烷基如上文的实施方案和方面中的任一个所述。

[0121] 在一些实施方案中,n是0。在一些实施方案中,n是1。

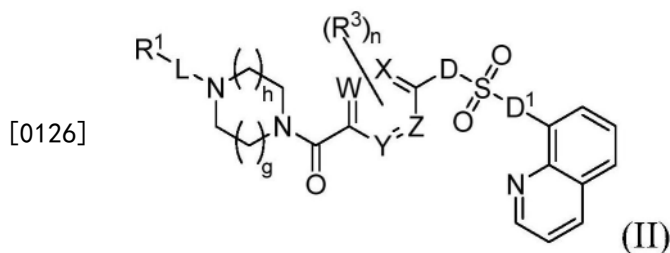
[0122] 在一些实施方案中, R³是烷基(例如, 甲基或乙基)。在一些实施方案中, R³是-OR^a。在这些实施方案的一些方面, R^a是烷基(例如, 甲基或乙基)。在一些实施方案中, R³是卤素(例如, 氟或氯)。在一些实施方案中, R³是羟基。在一些实施方案中, R³是卤代烷基(例如, 三氟甲基)。

[0123] 在一些实施方案中,n是2。

[0124] 在一些实施方案中,两个相邻的 R^3 与它们所连接的碳原子一起形成杂环基环。在一些实施方案中,两个 R^3 均是 $-OR^a$ 。在一些实施方案中,两个相邻的 R^3 与它们所连接的碳原



[0125] 在某些实施方案中, 化合物为式 (II) 或其药学上可接受的盐:



[0127] 其中 L 、 R^1 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 Y 、 Z 、 m 、 h 和 g 如上文式(I)中或本文所述的实施方案或方面中的任一个所定义。

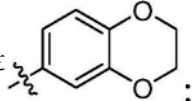
[0128] 在某些实施方案中,A是被1或2次出现的R²任选取代的芳基(例如,苯基或萘基),其中每个R²独立地选自卤素、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷基、-OR^a、-COOR^c、或-CONR^cR^c;且D、D¹、L、R¹、R³、R^a、R^b、R^c、R^d、X、Y、Z、W、n、m、h和g如上文式(I)中或本文所述的实施方案或方面中的任一个所定义。在这些实施方案的一些方面,D和D¹是N。在这些实施方案的一些方面,W、X、Y和Z中的至少一个是N。在这些实施方案的一些方面,W、Y和Z中的一个N;h是1且g是1。

[0129] 在某些实施方案中,A是杂芳基(例如,含N单环杂芳基或含N二环杂芳基);且D、D¹、L、R¹、R³、R^a、R^b、R^c、R^d、X、Y、Z、W、n、m、h和g如上文式(I)中或本文所述的实施方案或方面中的任一个所定义。在一些实施方案中,A是5-8元单环杂芳基(例如,吡啶基、嘧啶基或吡嗪基);且D、D¹、L、R¹、R³、R^a、R^b、R^c、R^d、X、Y、Z、W、n、m、h和g如上文式(I)中或本文所述的实施方案或方面中的任一个所定义。在一些实施方案中,A是5-8元含N单环杂芳基;且D、D¹、L、R¹、R³、R^a、R^b、R^c、R^d、X、Y、Z、W、n、m、h和g如上文式(I)中或本文所述的实施方案或方面中的任一个所定义。在一些实施方案中,A是任选取代的吡啶基(例如,2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基)、任选取代的嘧啶基(例如,2-嘧啶基或5-嘧啶基),或任选取代的吡嗪基(例如,2-吡嗪基);且L、R¹、R³、R^a、R^b、R^c、R^d、Y、Z、m、h和g如上文式(I)中或本文所述的实施方案或方面中的任一个所定义。

[0130] 在一些实施方案中,A被1次出现的R²取代;且D、D¹、L、R¹、R³、R^a、R^b、R^c、R^d、X、Y、Z、W、n、m、h和g如上文式(I)中或本文所述的实施方案或方面中的任一个所定义。在这些实施方案的一些方面,R²是烷基(例如,甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面,R²是卤素。在这些实施方案的一些方面,R²是氟(F)。在这些实施方案的一些方面,R²是溴(Br)。在这些实施

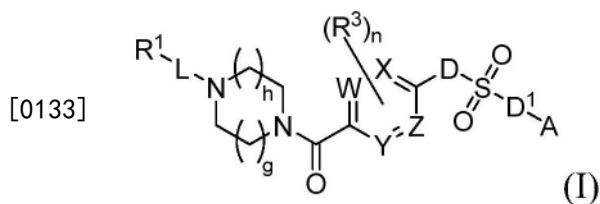
方案的一些方面, R^2 是氯 (Cl)。在这些实施方案的一些方面, R^2 是 $-OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, R^a 是烷基 (例如, 甲基)。

[0131] 在一些实施方案中, A 被 2 次出现的 R^2 取代; 且 D 、 D^1 、 L 、 R^1 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 X 、 Y 、 Z 、 W 、 n 、 m 、 h 和 g 如上文式 (I) 中或本文所述的实施方案或方面中的任一个所定义。在这些实施方案的一些方面, 两个 R^2 均是卤素 (例如, 氟或氟和氯)。在这些实施方案的一些方面, 两个 R^2 均是烷基 (例如, 甲基)。在这些实施方案的一些方面, 两个 R^2 均是 $-OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, 一个 R^2 是卤素而另一个是 $-OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, 一个 R^2 是溴 (BR) 而另一个是 $-OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, 一个 R^2 是氯 (Cl) 而另一个是 $-OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, 一个 R^2 是氟 (F) 而另一个是 $-OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面, R^a 是烷基 (例如, 甲基或乙基)。在这些实施方案的一些方面, 两个 R^2 均是 $-OR^a$ 。在这些实施方案的一些方面,

两个 $-OR^a$ 与它们所连接的碳原子一起形成杂环基。在一些实施方案中, A 是 ; 且

D 、 D^1 、 L 、 R^1 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 X 、 Y 、 Z 、 W 、 n 、 m 、 h 和 g 如上文式 (I) 中或本文所述的实施方案或方面中的任一个所定义。

[0132] 在另一实施方案中, 提供的是式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 或包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物:



[0134] 其中:

[0135] W 、 X 、 Y 和 Z 各自独立地选自 CH 或 N ;

[0136] D 和 D^1 各自独立地选自键或 NR^b ;

[0137] A 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0138] L 是键、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^cR^c)_m-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)NR^b-$;

[0139] R^1 独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基; 其每个被 0-3 次出现的 R^d 取代;

[0140] 每个 R^3 独立地选自卤素、卤代烷基、烷基、羟基和 $-OR^a$ 或两个相邻的 R^3 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环基;

[0141] 每个 R^a 独立地选自烷基和卤代烷基;

[0142] 每个 R^b 独立地选自氢和烷基;

[0143] 每个 R^c 独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基和卤代烷氧基或两个 R^c 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基;

[0144] 每个 R^d 独立地选自卤素、卤代烷基、烷基、硝基、氰基和 $-OR^a$, 或两个 R^d 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的杂环基;

[0145] n 是 0、1 或 2;

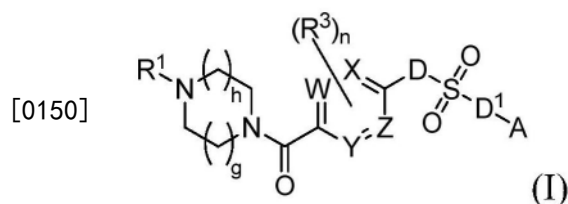
[0146] m 是 1、2 或 3;

[0147] h 是 0、1、2; 及

[0148] g 是 0、1 或 2。在实施方案的某些方面中, A 、 D 、 D^1 、 L 、 R^1 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 X 、 Y 、 Z 、 W 、 n 、

m、h和g如本文所述的实施方案或方面中的任一个所定义。

[0149] 在另一实施方案中,提供的是式(I)化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物:



[0151] 其中:

[0152] W、X、Y和Z各自独立地选自CH或N;

[0153] D和D¹各自独立地选自键或NR^c;

[0154] A是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0155] R¹独立地选自烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0156] 每个R³独立地选自卤素、卤代烷基、烷基和-OR^a;

[0157] 每个R^a独立地选自烷基、卤代烷基和任选取代的杂芳基;

[0158] 每个R^b独立地为烷基;

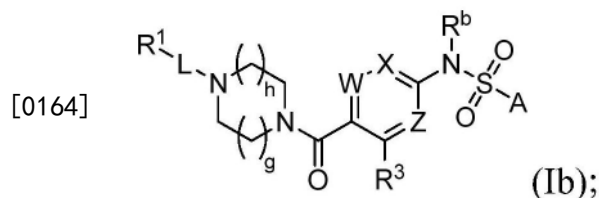
[0159] 每个R^c独立地选自氢或烷基;

[0160] n是0、1或2;

[0161] h是0、1、2;及

[0162] g是0、1或2。在实施方案的某些方面中,A、D、D¹、L、R¹、R³、R^a、R^b、R^c、R^d、X、Y、Z、W、n、m、h和g如本文所述的实施方案或方面中的任一个所定义。

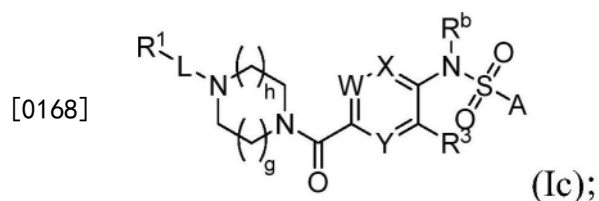
[0163] 在另一实施方案中,提供的是式(Ib)的化合物或药学上可接受的盐或包含式(Ib)的化合物或药学上可接受的盐的药物组合物:



[0165] 其中A、L、R¹、R³、R^a、R^b、R^c、R^d、W、X、Z、m、h和g如上文式(I)中或本文所述的实施方案或方面中的任一个所定义。

[0166] 在一些实施方案中,X、W和Z是CH。在一些实施方案中,X、W和Z中的一个N且X、W和Z中的其它两个是CH。

[0167] 在另一实施方案中,提供了包含式(Ic)的化合物或药学上可接受的盐的药物组合物或包含式(Ic)的化合物或药学上可接受的盐的药物组合物:

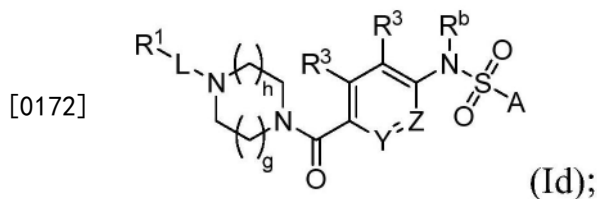


[0169] 其中A、L、R¹、R³、R^a、R^b、R^c、R^d、W、X、Y、m、h和g如上文式(I)中或本文所述的实施方案

或方面中的任一个所定义。

[0170] 在一些实施方案中,X、Y和W是CH。在一些实施方案中,X、Y和W中的一个N且X、Y和W中的其它两个是CH。

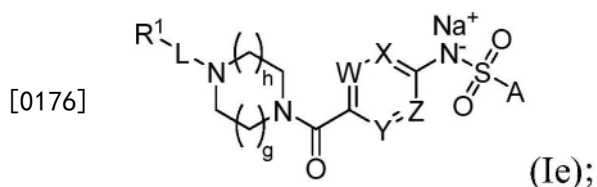
[0171] 在另一实施方案中,提供的是式 (Id) 的化合物或药学上可接受的盐或包含式 (Id) 的化合物或药学上可接受的盐的药物组合物:



[0173] 其中A、L、R¹、R³、R^a、R^b、R^c、R^d、Y、Z、m、h和g如上文式 (I) 中或本文所述的实施方案或方面中的任一个所定义。

[0174] 在一些实施方案中,Y和Z是CH。在一些实施方案中,Y和Z中的一个N且Y和Z中的一个CH。

[0175] 在另一实施方案中,提供的是式 (Ie) 的化合物或药学上可接受的盐或包含式 (Ie) 的化合物或药学上可接受的盐的药物组合物:



[0177] 其中A、L、R¹、R³、R^a、R^b、R^c、R^d、W、X、Y、Z、m、h和g如上文式 (I) 中或本文所述的实施方案或方面中的任一个所定义。

[0178] 在某些实施方案中,示例性式I化合物包括图1中和实施例中所所述的化合物。

[0179] 本文所述的化合物适合用作相较于野生型具有较低活性的PKR突变体的活化剂,因此适用于本发明的方法。PKR中的这类突变可影响酶的酶活性(催化效率)、调控性质(受双磷酸果糖(FBP)/ATP调节)和/或热稳定性。这类突变的实例描述于Valentini等,JBC 2002中。由本文所述的化合物活化的突变体的一些实例包括G332S、G364D、T384M、G37E、R479H、R479K、R486W、R532W、R510Q和R490W。在不受理论束缚下,本文所述的化合物通过活化FBP非反应性PKR突变体,恢复稳定性降低的突变体的热稳定性,或恢复受损突变体的催化效率来影响PKR突变体的活性。本发明化合物针对PKR突变体的活化活性可遵循实施例1中所述的方法加以测试。本文所述的化合物也适合用作野生型PKR的活化剂。

[0180] 在一实施方案中,为增加红细胞的寿命,将本文所述的化合物、组合物或药物组合物直接体外添加至全血或压积细胞中或直接(例如通过腹膜内、静脉内、肌肉内、口服、吸入(雾化递送)、经皮、舌下和其它递送途径)提供给患者。在不受理论束缚下,本文所述的化合物增加RBC的寿命,因此通过影响2,3-DPG从血液释放的速率来抵抗储存血液的老化。2,3-DPG浓度水平降低诱导氧-血红蛋白解离曲线向左移动且使变构平衡向R或氧化状态转移,因此归因于2,3-DPG耗竭,通过增加氧亲和力来对潜伏在镰状化下的细胞内聚合产生治疗性抑制,由此使可溶性更大的氧合血红蛋白稳定。因此,在一个实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物适合用作抗镰状化剂。在另一实施方案中,为调控2,3-二磷酸甘油酸,

将本文所述的化合物、组合物或药物组合物直接体外添加至全血或压积细胞中或直接(例如通过腹膜内、静脉内、肌肉内、口服、吸入(雾化递送)、经皮、舌下和其它递送途径)提供给患者。

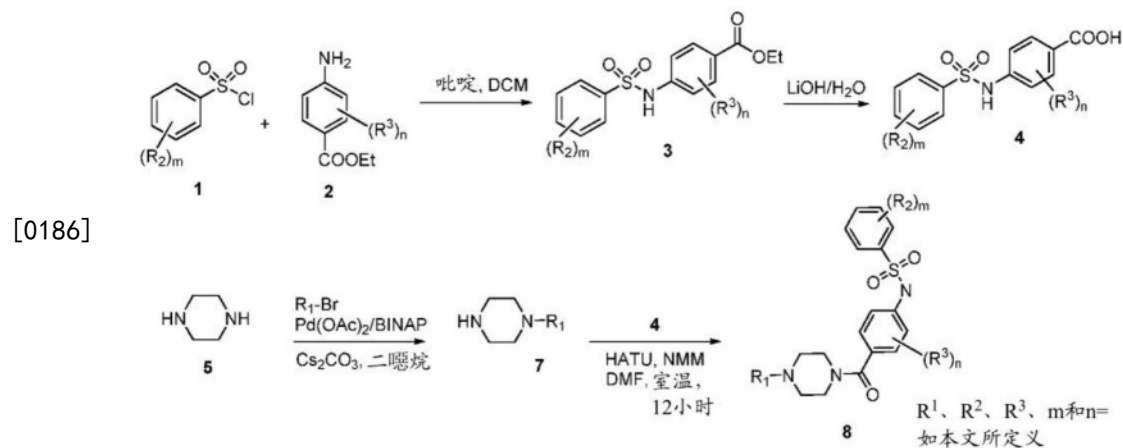
[0181] 本文所述的化合物可为PKR,例如野生型(wt)或突变的PKR(例如R510Q、R532W或T384W)的活化剂。示例性化合物显示于图1中。如图1中所示,A是指在1 μ M下活化%为1至100的化合物。B是指在1 μ M下活化%为101至500的化合物。C是指在1 μ M下活化%>500的化合物。

[0182] 在图1中,本文所述的化合物也可具有野生型PKR、PKR R532W、PKR T384W、PKR G332S、PKR G364D、PKR G37E和/或PKR R479H的AC50。AA是指AC50小于100nM,BB是指AC50为101nM至500nM并且CC是指AC50大于500nM。

[0183] 其它示例性化合物可见于以W0 2011/002817公布的以引用的方式整体并入本文的国际专利申请号PCT/US2010/040486中(例如在图1中)。

[0184] 本文所述的化合物可使用多种合成技术来制备。

[0185] 流程1.



[0187] 上文流程1是示例性流程,描述本文所述的某些化合物的代表性合成。将磺酰氯1与胺2在标准偶合条件下反应以生成酯3。使用氢氧化锂水解3而产生羧酸4。将哌嗪(5)与适当的溴化物在标准钯偶合条件下反应以提供7。然后将羧酸4与哌嗪衍生物7反应以生成最终化合物8。

[0188] 本文所述的化合物可使用以W0 2011/002817公布的以引用的方式整体并入本文的国际专利申请号PCT/US2010/040486中公开的程序来制备。

[0189] 如熟练技术人员可理解,合成本文式的化合物的方法将对本领域普通技术人员而言是明显的。此外,各种合成步骤可以替代顺序进行以便得到所需化合物。用于合成本文所述的化合物的合成化学转化和保护基团方法(保护和脱保护)为本领域所已知,并且包括,例如,如在R.Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers(1989);T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups inOrganic Synthesis,第2版,John Wiley and Sons(1991);L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1994);和L.Paquette编辑,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1995)及其后续版本中所述的方法。

[0190] 本文提供的化合物可包含一个或多个不对称中心并且由此表现为消旋化合物和外消旋混合物、单一对映体、单独非对映体和非对映体混合物。这些化合物的所有此类异构

形式被明确地包括在本发明范围之内。除非另有说明,当化合物由未详细说明立体化学的结构命名或描述并且具有一个或多个手性中心时,应理解代表化合物的所有可能立体异构体。本文提供的化合物还可包含可限制键旋转的键合(例如,碳-碳键)或取代基,例如由存在环或双键而引起的限制。因此,明确包括所有反式/顺式和E/Z异构体。

[0191] 本文提供的化合物(例如式I化合物)还可包含一种或多种同位素取代。例如,H可以是任何同位素形式,包括 ^1H 、 ^2H (D或氘)和 ^3H (T或氚);C可以是任何同位素形式,包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ;O可以是任何同位素形式,包括 ^{16}O 和 ^{18}O ;等等。本文提供的化合物还可以多种互变异构形式呈现,在此类情况下,明确包括本文所述的化合物的所有互变异构形式,即使可以表示仅仅一种单一互变异构形式(例如,环系统的烷基化可在多个位点发生烷基化;所有此类反应产物明确地包括)。此类化合物的所有异构形式明确地包括。本文所述的化合物的所有晶体形式明确地包括。

[0192] 本文提供的化合物包括化合物自身,以及其盐和前药(如果适用的话)。例如,盐可在阴离子和本文所述的化合物上的带正电的取代基(例如,氨基)之间形成。适宜的阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根和乙酸根。同样,盐还可在阳离子和本文所述的化合物上的带负电的取代基(例如,羧酸根)之间形成。适宜的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵离子例如四甲基铵离子。前药的实例包括酯和其它药学上可接受的衍生物,其经向受治疗者施用后能够提供活性化合物。

[0193] 可通过添加适当官能度对本文提供的化合物进行修饰以增强选定的生物性质(例如靶向特定组织)。此类修饰为本领域所已知并且包括增加进入给定生物隔室的生物穿透(例如,血液、淋巴系统、中枢神经系统),增加口服利用度,增加溶解度以允许通过注射施用,改变代谢以及改变排泄速率。

[0194] 术语“卤代”或“卤素”是指任何氟、氯、溴或碘的任何基团。

[0195] 术语“烷基”是指可以是直链或支链的烃链,包含所示数目的碳原子。例如, C_1 - C_{12} 烷基表示该基团可在其中含有1至12个(含)碳原子。术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被卤素取代的烷基,并包括其中所有氢被卤素取代的烷基部分(如,全氟烷基)。术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指烷基氢原子被芳基取代的烷基部分。芳烷基包括其中不止一个氢原子被芳基取代的基团。“芳基烷基”或“芳烷基”的实例包括苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、9-苄基、二苯甲基和三苯甲基。

[0196] 术语“亚烷基”是指二价烷基、例如 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

[0197] 术语“链烯基”是指包含2-12个碳原子且含有一个或多个双键的直链或支链烃链。链烯基例如包括但不限于烯丙基、丙烯基、2-丁烯基、3-己烯基和3-辛烯基。双键碳之一可任选是链烯基取代基的连接点。术语“炔基”是指包含2-12个碳原子且特征在于含有一个或多个三键的直链或支链烃链。炔基例如包括但不限于乙炔基、炔丙基和3-己炔基。三键碳之一可任选是炔基取代基的连接点。

[0198] 术语“烷基氨基”和“二烷基氨基”分别是指 $-\text{NH}$ (烷基)和 $-\text{NH}$ (烷基) $_2$ 。术语“芳烷基氨基”是指 $-\text{NH}$ (芳烷基)基团。术语烷基氨基烷基是指(烷基) NH -烷基-基团;术语二烷基氨基烷基是指(烷基) $_2\text{N}$ -烷基-基团。术语“烷氧基”是指 $-\text{O}$ -烷基基团。术语“巯基”是指 SH 基团。术语“硫代烷氧基”是指 $-\text{S}$ -烷基基团。术语硫代芳基氧基是指 $-\text{S}$ -芳基基团。

[0199] 术语“芳基”是指芳香性单环、双环或三环烃环系统,其中能够取代的任何环原子可被取代(例如,被一种或多种取代基)。芳基部分例如包括但不限于苯基、萘基和蒽基。

[0200] 本文所用的术语“环烷基”包括含有3-12个碳的饱和的环状、双环、三环或多环非芳族烃基。任何可取代的环原子可被取代(例如,被一种或多种取代基)。环烷基可包含稠环或螺环。稠环是公用碳原子的环。环烷基部分的实例包括但不限于环丙基、环己基、甲基环己基、金刚烷基和降冰片基。

[0201] 术语“杂环基”或“杂环基团”是指3元至14元三环非芳族环结构(例如,3元至14元环,更优选3元至7元环),其环结构包括1-4个独立选自O、N和S的杂原子。杂环基或杂环基可包含稠环或螺环。杂环还可以是多环,每个基团具有例如5-7个环成员。术语“杂环基”或“杂环基团”包括饱和和部分饱和的杂环基结构。术语“杂芳基”是指5-14元(即,5-8元单环、8-12元双环或11-14元三环)芳族环系统,如果是单环,则含1-3个环杂原子,如果是双环,则含1-6个环杂原子,如果是三环,则含1-9个环杂原子,所述环杂原子独立地选自O、N和S(例如,如果是单环、双环或三环则分别含1-3、1-6或1-9个N、O或S的环杂原子)。任何可取代的环原子可被取代(例如,被一个或多个取代基)。杂环基和杂芳基包括例如,噻吩、噻蒎、呋喃、吡喃、异苯并呋喃、色原烯、氧杂蒎、氧硫杂蒎、吡咯、咪唑、吡唑、异噻唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚、异吲哚、吲哚、吡啶、嘌呤、喹啉、喹啉、酞嗪、茶啖、喹噁啉、喹啉、噌啉、喋啶、卟啉、卟啉、菲啶吡啶、嘧啶、菲咯啉、吩嗪、吩吡嗪、吩噻嗪、呋咱、吩噻嗪、吡咯烷、氧杂环戊烷(oxolane)、硫杂环戊烷(thiolane)、噁唑、哌啶、哌嗪、吗啉、内酯、内酰胺例如氮杂环丁酮和吡咯酮、磺内酰胺、磺内酯等。杂环或杂芳基环可在一个或多个位置被如本文所述的取代基取代,所述取代基例如卤素、烷基、芳烷基、链烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰氨基、磷酸酯、膦酸酯、亚膦酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等等。

[0202] 本文所述的术语“杂环基烷基”是指被杂环基团取代的烷基。

[0203] 术语“环烯基”是指含有5-12个碳、优选5-8个碳的部分饱和的、非芳族的、单环、双环或三环的烃基。不饱和碳可任选是环烯基取代基的连接点。任何可取代的环原子可被取代(例如,被一种或多种取代基)。环烯基可包含稠环或螺环。稠环是共享公用碳原子的环。环烯基部分的实例包括但不限于环己烯基、环己二烯基或降冰片烯基。

[0204] 术语“杂环烯基”是指部分饱和的非芳族5-10元单环、8-12元双环或11-14元三环环系统,如果是单环,则含1-3个环杂原子,如果是双环,则含1-6个环杂原子,如果是三环,则含1-9个环杂原子,所述环杂原子独立地选自O、N和S(例如,如果是单环、双环或三环则分别含1-3、1-6或1-9个N、O或S的环杂原子)。不饱和的碳原子或杂原子可任选是杂环烯基取代基的连接点。任何可取代的环原子可被取代(例如,被一种或多种取代基)。杂环烯基可包含稠环。稠环是共享公用碳原子的环。杂环烯基的实例包括但不限于四氢吡啶基和二氢吡喃基。

[0205] 本文所用的术语“杂芳烷基(hetaralkyl)”和“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基。本文提供的化合物的环杂原子包括N(0)、S(0)和S(0)₉。

[0206] 术语“氧代”指氧原子,当连接于碳时其形成羰基,当连接于氮时形成N-氧化物,当连接于硫时形成亚砷或砷。

[0207] 术语“酰基”是指烷基羰基、环烷基羰基、芳基羰基、杂环基羰基或杂芳基羰基取代

基,其中任一基团还可被进一步取代(例如,被一种或多种取代基)。

[0208] 术语“取代基”是指“取代”于烷基、环烷基、链烯基、炔基、杂环基、杂环烯基、环烯基、芳基或杂芳基上任何可取代原子处的基团。任何可取代的原子可被取代。除非另有说明,此类取代基包括但不限于烷基(例如,C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12直链或支链烷基)、环烷基、卤代烷基(例如,全氟烷基例如CF₃)、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、链烯基、炔基、环烯基、杂环烯基、烷氧基、卤代烷氧基(例如,全氟烷氧基例如OCF₃)、卤素、羟基、羧基、羧酸酯、氰基、硝基、氨基、烷基氨基、SO₃H、硫酸酯、磷酸酯、亚甲基二氧基(-O-CH₂-O-其中氧与邻近的原子相连)、亚乙基二氧基、氧代(不是杂芳基上的取代基)、硫酮(例如,C=S)(不是杂芳基上的取代基)、亚氨基(烷基、芳基、芳烷基)、S(O)_n烷基(其中n是0-2)、S(O)_n芳基(其中n是0-2)、S(O)_n杂芳基(其中n是0-2)、S(O)_n杂环基(其中n是0-2)、胺(单-、二-、烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基及其组合)、酯(烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基)、酰胺(单-、二-、烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基、杂芳基及其组合)、磺酰胺(单-、二-、烷基、芳烷基、杂芳烷基及其组合)。在一个方面,基团上的取代基独立地是任何一个单一取代基,或上述取代基的任何子集。在另一个方面,取代基自身可以被任一上述取代基取代。

[0209] 如本文所用的术语“活化剂”意指(可测量地)增加野生型丙酮酸激酶R(wtPKR)的活性或使野生型丙酮酸激酶R(wt PKR)活性增加至大于wt PKR的基态活性水平的水平的试剂,或(可测量地)增加突变体丙酮酸激酶R(mPKR)的活性或使突变体丙酮酸激酶R(mPKR)活性增加至大于突变体PKR的基态活性水平的水平(例如增加至为野生型PKR活性的20%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的水平)的试剂。

[0210] 缩写Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、Ms分别表示甲基、乙基、苯基、三氟甲磺酰基、九氟磺酰基、对甲苯磺酰基和甲磺酰基。本领域中具有普通技能的有机化学师所用的更综合的缩写列表出现在Journal of Organic Chemistry的每卷的第一期中;该列表通常示于标题为标准缩写列表(Standard List of Abbreviations)的表中。所述列表中所含的缩写以及本领域中具有普通技能的有机化学师所用的所有缩写由此通过引用并入。

[0211] 适合用作PKR野生型和/或突变活化剂的某些活化剂化合物是在不存在FBP下在以下程度上显示对PKR酶(野生型和/或突变酶)的特异性和活化的那些:比在FBP存在下的程度大10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%。

[0212] 治疗方法

[0213] 在一个实施方案中,提供的是用于治疗或预防如本文所述的(例如,治疗)的疾病、病症或障碍的方法,所述方法包括施用化合物、化合物的药学上可接受的盐或包含本文所述的化合物(例如,式(I)、(I-a)、(II)或在图1中的化合物)的药物组合物。

[0214] 可向在培养物中的细胞例如体外或离体施用、或向受试者例如体内施用本文所述的化合物和组合物以治疗、预防和/或诊断多种障碍,包括下文所述的那些障碍。

[0215] 如本文所用的,术语“治疗”被定义为为了治愈、医治、缓和、减轻、改变、治疗、缓解、改善或影响障碍、一种或多种障碍的症状或易患障碍的体质(例如,以预防障碍的至少一种症状或以延迟障碍的至少一种症状),向受试者(例如患者)单独或与第二化合物组合地应用或施用化合物,或向来自具有障碍(例如,本文所述的障碍)、障碍的症状、或易患障

碍的体质的受试者(例如患者)的分离的组织或细胞(例如细胞系)应用或施用化合物。

[0216] 如本文所用的,化合物有效治疗障碍的量或“治疗有效量”是指化合物经向受试者施用单次或多次剂量后在治疗细胞或在治愈、缓和、减轻或改善具有障碍的受试者中有效(优于在不存在此类治疗下所预期的)的量。

[0217] 如本文所用的,化合物有效预防障碍的量或化合物的“预防有效量”是指经向受试者施用单次或多次剂量施用后在预防或延迟障碍或障碍的症状发作或复发中有效的量。

[0218] 如本文所用的,术语“受试者”旨在包括人和非人动物。示例性人受试者包括具有障碍(例如本文所述的障碍)的人患者或正常受试者。术语“非人动物”包括所有脊椎动物,例如非哺乳动物(例如鸡、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物,例如非人灵长类动物、家养动物和/或农业有用的动物,例如羊、狗、猫、牛、猪等。

[0219] 组合物和施用途径

[0220] 本文所述的组合物包括本文所述的化合物(例如,本文所述的化合物),以及其它治疗剂(如果存在),以有效实现疾病或疾病症状(包括本文所述的那些)的调节。

[0221] 术语“药学上可接受的载体或佐剂”是指可与本文提供的化合物一起被施用于患者,且不破坏其药理活性,并且当以足以递送治疗量的化合物的剂量施用时为无毒的载体或佐剂。

[0222] 可用于本文提供的药物组合物的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化给药系统(SEDDS)例如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯、用于药物剂型例如吐温或其它类似聚合物递送基质的表面活性剂、血清蛋白例如人血清蛋白、缓冲物质例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和的植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质例如硫酸精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。环糊精例如 α -、 β -和 γ -环糊精、或化学修饰的衍生物例如羟基烷基环糊精(包括2-和3-羟基丙基- β -环糊精)、或其它利于增加递送本文所述的式的化合物的可溶性衍生物。

[0223] 本文提供的药物组合物可经口服、胃肠外、吸入喷雾、局部、直肠、鼻、口腔、阴道或植入贮器的形式施用,但是优选口服施用或注射施用。本文提供的药物组合物可包含任何无毒的常规药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。在一些情况下,可用药学上可接受的酸、碱或缓冲液调节制剂的pH以增加所配制化合物或其递送形式的稳定性。本文所用的胃肠外施用包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[0224] 药用组合物可以是无菌注射制剂,例如,可注射的无菌水性或油性混悬液。按照本领域已知技术,采用适宜的分散剂或湿润剂(如吐温80)和悬浮剂可以制得该混悬液。无菌注射剂也可以是在一种无毒的胃肠外稀释剂或溶剂如1,3-丁二醇溶液中的无菌注射溶液或混悬液。可接受的媒介物和溶剂中可包括甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发油通常用作溶剂或混悬介质。因此,可采用的任何非刺激性不挥发油包括合成的单甘油酯或二甘油酯。脂肪酸如油酸及其甘油酯衍生物均可用于注射液制剂,如药学上可接受的天然油如橄榄油或蓖麻油,尤其是其聚氧乙烯化的衍生物。这些油溶液或混悬液也可含有长链醇稀释剂或分散剂、或羧甲基纤维素或常用于配制药学上可接受的剂型

(例如乳剂和/或混悬剂)的类似分散剂。其它常用的表面活性剂例如吐温或司盘和/或其它常用于制备药学上可接受的固体、液体或其它剂型的类似乳化剂或生物利用度增强剂可用于配制的目的。

[0225] 本文提供的药物组合物可采用任何口服可接受的剂型经口服施用,其中包括但不限于:胶囊剂、片剂、乳剂和水性混悬液、分散液和溶液。在口服使用的片剂的情况下,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常也加入润滑剂如硬脂酸镁。对胶囊形式的口服施用有用的稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当口服施用水性混悬剂和/或乳剂时,可悬浮或溶解于油相中的活性成分与乳化剂和/或悬浮剂联合。如果需要,可加入某些甜味剂和/或芳香剂和/或着色剂。

[0226] 本文提供的药物组合物也可以混悬剂形式经直肠施用。通过将本文提供的化合物与适宜的非刺激性赋形剂混合可制得这些组合物,通过将本文提供的化合物与适宜的非刺激性赋形剂混合可制得这些组合物,因此在直肠中溶解并释放活性组分。此类物质包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0227] 本文提供的药物组合物也可通过鼻气溶胶或吸入施用。此类组合物根据药物制剂领域的已知技术可制备,并且可制备为盐水溶液,采用苯甲醇或其它合适的防腐剂、可增加生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物、和/或其它本领域已知的助溶剂或分散剂。

[0228] 当本文提供的组合物包含本文所述式的化合物与一种或多种其它治疗剂或预防剂的组合时,化合物与其它试剂两者应以通常施用于单一治疗方案中的剂量的约1至100%、更优选约5至95%的剂量水平存在。其它试剂可作为多个剂量方案的部分与本文提供的化合物单独施用。可选地,那些试剂可以是单个剂型的部分,与本文提供的化合物在单一组合物中混合。

[0229] 本文所述的化合物可通过静脉内、动脉内、经皮、腹膜内、肌内或皮下注射施用;或通过口服、经颊、经鼻、经粘膜、局部、在眼用制剂中或通过吸入施用,剂量范围为约0.5至约100mg/kg体重,可选的剂量为1mg至1000mg/剂量,每4至120小时服用一次,或根据特定药物的需要。本文的方法涵盖施用有效量的化合物或组合物以实现所需或所述效应。通常,将每天约1次至约6次或可选地以连续输注形式施用本文提供的药物组合物。此类施用可用作慢性或急性疗法。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据待治疗的宿主和特定的施用方式而变化。典型的制剂将包含约5%至约95%活性化合物(w/w)。可选地,此类制剂包含约20%至约80%活性化合物。

[0230] 可以需要低于或高于上述量的剂量。任何具体患者的特定剂量和治疗方案将取决于多种因素,所述因素包括所用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄速率、药物联用、疾病、病症或症状的严重度或病程、患者易患疾病、病症或症状的体质和治疗医师的判断。

[0231] 经改善患者的病症之后,如果需要,可以施用维持剂量的本文提供的化合物、组合物或联合。随后,施用的剂量或频率、或两者作为症状的函数可减至当该症状已被缓和至所需水平时保持经改善的病症的水平。然而,如果疾病症状有任何复发,则患者就需要长时间的间歇治疗。

[0232] 患者选择和监测

[0233] 本文所述的化合物可活化突变体PKR。因此,可通过以下方式选择用于使用本文所

述的化合物进行治疗的患者和/或受试者:首先评估患者和/或受试者以确定所述受试者是否携带PKR中的突变(例如如本文所述的一种突变),并且如果确定所述受试者携带PKR中的突变,则因此需要活化突变体PKR的活性,然后任选地向所述受试者施用本文所述的化合物。可使用本领域已知的方法将受试者评估为携带PKR中的突变。

实施例

[0234] 实施例1.PKR突变体测定

[0235] 程序:

- [0236] • 在测定缓冲液中稀释PKR或PKR突变酶溶液。
- [0237] • 首先将2 μ L测试化合物添加至各孔中,并且接着添加180 μ L反应混合物。
- [0238] • 除ADP之外汇集反应混合物与测试化合物,并且将板在室温下储存60分钟。
- [0239] • 在室温下添加20 μ L ADP以起始反应且反应将进程测量为在室温下在340nm波长下的吸光度变化。

[0240] 测试化合物制备:

- [0241] • 在100 \times 浓度下于100%DMSO中制备测试化合物储备物(10mM)
- [0242] • 制备11个点的1至3稀释液(即添加50 μ L第一浓度至100 μ L100%DMSO中以产生3.33mM,添加50 μ L 3.33mM至100 μ L DMSO中以产生1.11mM等)
- [0243] • 分析中进行1至100稀释(2 μ L于200 μ L中)产生起始浓度100 μ M,从而使11个点以3倍递减。

[0244] 测定缓冲液:100mM KCl,50mM Tris 7.5,5mM MgCl₂,1mM DTT,0.03%BSA

[0245] 反应混合物:PKR突变酶:80-400ng/孔;ADP:0.22-1.65mM;PEP:0.1-0.5mM;NADH:180 μ M;LDH:0.5单位(Sigma#59023);DTT:1mM;BSA:0.03%。

[0246] 本文公开的代表性化合物被测试为野生型PKR、PKRR532W、PKRR479H和PKRG332S的活化剂,其中针对各野生型/突变酶的AC50小于500nM。

[0247] 实施例2.PKR WT单点活化百分比测定

[0248] 本文所述的化合物用DMSO稀释并且在1 μ M浓度下测试。在1 \times 缓冲液:(100mM KCl, 50mM Tris 7.5,5mM MgCl₂,1mM DTT,0.03%BSA)中稀释酶。首先添加2 μ L化合物溶液至孔中,并且接着添加180 μ L酶溶液。除ADP之外汇集测定物,并且将板在室温下储存60分钟。添加20 μ L ADP以起始测定并且在SpectraMax处使用OD340评估测定输出。测定在室温下操作。

[0249] 最终浓度:PKR wt(100ng/孔),Tris pH 7.5(50mM)、KCl(100mM)、MgCl₂(5mM)、ADP(0.48mM)、PEP(0.15mM)、NADH(180 μ M)、LDH(0.5单位,Sigma 59023)、DTT(1mM)和BSA(0.03%)。

[0250] 实施例3.PKR R510Q单点活化百分比测定

[0251] 本文所述的化合物用DMSO稀释并且1 μ M浓度下测试。在1 \times 缓冲液:(100mM KCl, 50mM Tris 7.5,5mM MgCl₂,1mM DTT,0.03%BSA)中稀释酶。首先添加2 μ L化合物溶液至孔中,并且接着添加180 μ L酶溶液。除ADP之外汇集测定物,并且将板在室温下储存60分钟。添加20 μ L ADP以起始测定并且在SpectraMax处使用OD340评估测定输出。测定在室温下操作。

[0252] 最终浓度:PKR R510Q(40ng/孔)、Tris pH 7.5(50mM)、KCl(100mM)、MgCl₂(5mM)、ADP(0.2mM)、PEP(0.11mM)、NADH(180 μ M)、LDH(0.5单位,Sigma 59023)、DTT(1mM)和BSA

(0.03%)。

[0253] 实施例4.PKR R532W单点活化百分比测定

[0254] 本文所述的化合物用DMSO稀释且在1 μ M浓度下测试。在1 \times 缓冲液：(100mM KCl, 50mM Tris 7.5, 5mM MgCl₂, 1mM DTT, 0.03% BSA) 中稀释酶。首先添加2 μ L化合物溶液至孔中, 并且接着添加180 μ L酶溶液。除ADP之外汇集测定物, 并且将板在室温下储存60分钟。添加20 μ L ADP以起始测定并且在SpectraMax处使用OD340评估测定输出。测定在室温下操作。

[0255] 最终浓度: PKR R532W (100ng/孔)、Tris pH 7.5 (50mM)、KCl (100mM)、MgCl₂ (5mM)、ADP (0.36mM)、PEP (0.1mM)、NADH (180 μ M)、LDH (0.5单位, Sigma 59023)、DTT (1mM) 和BSA (0.03%)。

[0256] 实施例5.PKR T384W单点活化百分比测定

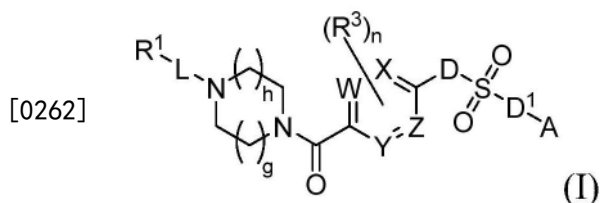
[0257] 本文所述的化合物用DMSO稀释且在1 μ M浓度下测试。在1 \times 缓冲液：(100mM KCl, 50mM Tris 7.5, 5mM MgCl₂, 1mM DTT, 0.03% BSA) 中稀释酶。首先添加2 μ L化合物溶液至孔中, 并且接着添加180 μ L酶溶液。除ADP之外汇集测定物, 并且将板在室温下储存60分钟。添加20 μ L ADP以起始测定且在SpectraMax处使用OD340评估测定输出。测定在室温下操作。

[0258] 最终浓度: 可溶性PKR T384W (300ng/孔)、Tris pH 7.5 (50mM)、KCl (100mM)、MgCl₂ (5mM)、ADP (0.08mM)、PEP (0.23mM)、NADH (180 μ M)、LDH (0.5单位, Sigma 59023)、DTT (1mM) 和BSA (0.03%)。

[0259] 综上, 本发明涉及以下方面:

[0260] 1. 一种增加有需要的红细胞 (RBC) 的寿命的方法, 所述方法包括使血液与有效量的 (1) 式I化合物或其药学上可接受的盐; (2) 包含式I化合物或其盐和载体的组合物或 (3) 包含式I化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物相接触:

[0261] 式 (I):



[0263] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0264] W、X、Y和Z各自独立地选自CH或N;

[0265] D和D¹各自独立地选自键或NR^b;

[0266] A是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0267] L是键、-C(O)-、-(CR^cR^c)_m-、-OC(O)-、-(CR^cR^c)_m-OC(O)-、-(CR^cR^c)_m-C(O)-、-NR^bC(S)-或-NR^bC(O)- (其中与R¹的连接点是在左手侧上);

[0268] R¹选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基; 其每个被0-5次出现的R^d取代;

[0269] 每个R³独立地选自卤素、卤代烷基、烷基、羟基和-OR^a, 或两个相邻的R³与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的杂环基; 每个R^a独立地选自烷基、酰基、羟基烷基和卤代烷基;

[0270] 每个R^b独立地选自氢和烷基;

[0271] 每个 R^c 独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基和卤代烷氧基或两个 R^c 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基；

[0272] 每个 R^d 独立地选自卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基、炔基、硝基、氰基、羟基、-C(O) R^a 、-OC(O) R^a 、-C(O)OR a 、-SR a 、

[0273] -NR aR^b 和-OR a ，或两个 R^d 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的杂环基；

[0274] n是0、1或2；

[0275] m是1、2或3；

[0276] h是0、1、2；并且

[0277] g是0、1或2。

[0278] 2. 如项1所述的方法，其中直接体外添加所述化合物至全血或压积细胞中。

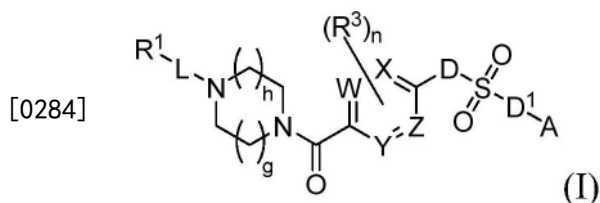
[0279] 3. 如项1所述的方法，其中向有需要的受试者施用所述药物组合物。

[0280] 4. 一种用于调控有需要的血液中的2,3-二磷酸甘油酸含量的方法，所述方法包括使血液与有效量的(1)式I化合物或其药学上可接受的盐；(2)包含式I化合物或其盐和载体的组合物或(3)包含式I化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物相接触；其中式I如项1中所定义。

[0281] 5. 一种用于治疗遗传性非球形红细胞溶血性贫血的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的(1)式II化合物或其药学上可接受的盐；或(2)包含式II化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物；其中式II如项1中所定义。

[0282] 6. 一种用于治疗镰状细胞贫血的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的(1)式I化合物或其药学上可接受的盐；或(2)包含式I化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物；其中式I如项1中所定义。

[0283] 7. 如项1至6中任一项所述的方法，其中所述化合物由式(I)表示：



[0285] 其中：

[0286] W、X、Y和Z各自独立地选自CH或N；

[0287] D和D¹各自独立地选自键或NR b ；

[0288] A是任选取代的二环杂芳基；

[0289] L是键、-C(O)-、-(CR cR^c) m -、-OC(O)-、-(CR cR^c) m -OC(O)-、-(CR cR^c) m -C(O)-、-NR b C(S)-或-NR b C(O)-；

[0290] R¹选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基；其每个被0-5次出现的 R^d 取代；

[0291] 每个 R^3 独立地选自卤素、卤代烷基、烷基、羟基和-OR a 或两个相邻的 R^3 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环基；

[0292] 每个 R^a 独立地选自烷基、酰基、羟基烷基和卤代烷基；

[0293] 每个 R^b 独立地选自氢和烷基；

[0294] 每个 R^c 独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基和卤代烷氧基或两个 R^c 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基；每个 R^d 独立地选自卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基、炔基、硝基、氰基、羟基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 和 $-OR^a$ ，或两个 R^d 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的杂环基；

[0295] n是0、1或2；

[0296] m是1、2或3；

[0297] h是0、1、2；并且

[0298] g是0、1或2。

[0299] 8. 如项7所述的方法，其中h是1且g是1。

[0300] 9. 如项8所述的方法，其中W、X、Y和Z是CH。

[0301] 10. 如项9所述的方法，其中D是 NR^b 且 D^1 是键。

[0302] 11. 如项10所述的方法，其中 R^b 是H、甲基或乙基。

[0303] 12. 如项7至11中任一项所述的方法，其中L是键、 $-(CR^cR^c)_m-$ 、 $-NR^bC(O)-$ 、 $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-O(CO)-$ 。

[0304] 13. 如项12所述的方法，其中L是键。

[0305] 14. 如项13所述的方法，其中 R^1 是被0-5次出现的 R^d 取代的烷基、芳基或杂芳基。

[0306] 15. 如项12所述的方法，其中L是 $-(CR^cR^c)_m-$ 。

[0307] 16. 如项15所述的方法，其中 R^1 是被0-5次出现的 R^d 取代的环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。

[0308] 17. 如项12所述的方法，其中L是 $-NR^bC(O)-$ 且 R^b 是氢。

[0309] 18. 如项17所述的方法，其中 R^1 是被0-5次出现的 R^d 取代的芳基。

[0310] 19. 如项12所述的方法，其中L是 $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ 。

[0311] 20. 如项19所述的方法，其中 R^1 是被0-5次出现的 R^d 取代的环烷基、芳基或杂芳基。

[0312] 21. 如项12所述的方法，其中L是 $-C(O)-$ 。

[0313] 22. 如项21所述的方法，其中 R^1 是被0-5次出现的 R^d 取代的芳基、烷基或杂芳基。

[0314] 23. 如项12所述的方法，其中L是 $-OC(O)-$ 。

[0315] 24. 如项23所述的方法，其中 R^1 是被0-5次出现的 R^d 取代的烷基、芳基或杂环基。

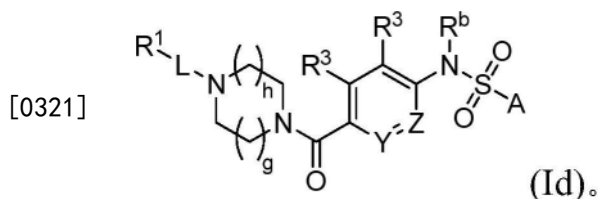
[0316] 25. 如项12所述的方法，其中L是 $-(CR^cR^c)_m-OC(O)-$ 。

[0317] 26. 如项25所述的方法，其中 R^1 是被0-5次出现的 R^d 取代的杂环基或环烷基。

[0318] 27. 如项12至26中任一项所述的方法，其中n是0。

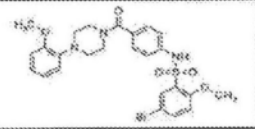
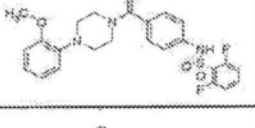
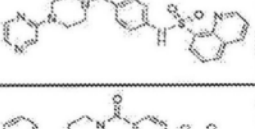
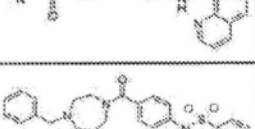
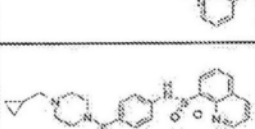
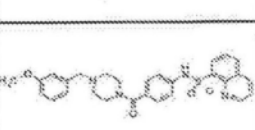
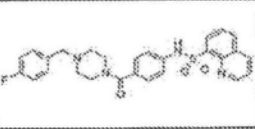
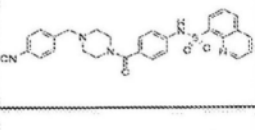
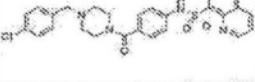

[0319] 28. 如项12至26中任一项所述的方法，其中n是1且 R^3 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、OH、F、Cl或 CF_3 。

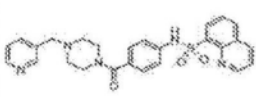
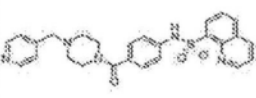
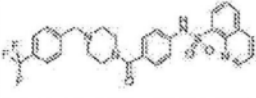
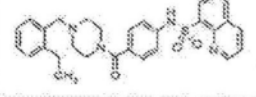
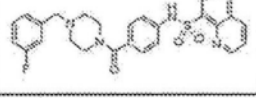
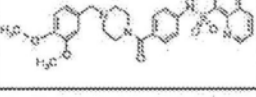
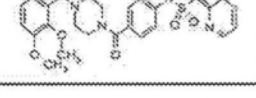
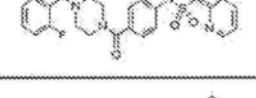
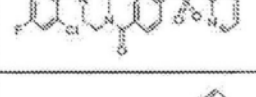
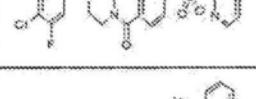
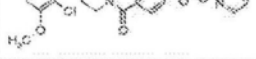
[0320] 29. 如项1至6中任一项所述的方法，其中所述化合物由式(Id)表示：

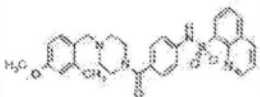
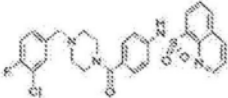


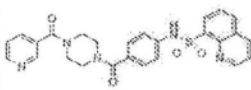
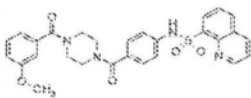
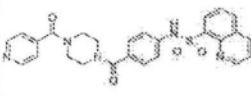

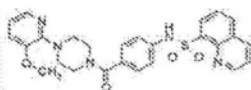
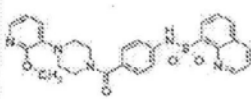
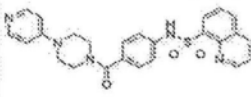


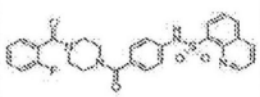
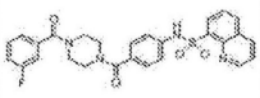
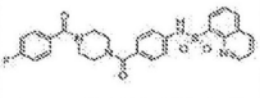
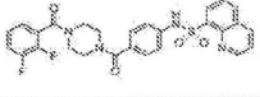
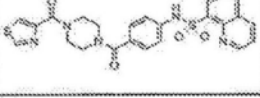
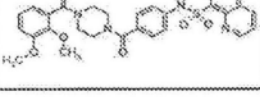
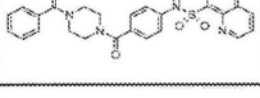
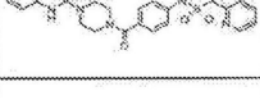

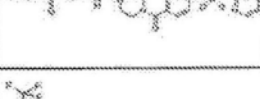

[0322] 30. 如项1至6中任一项所述的方法，其中所述化合物选自图1。

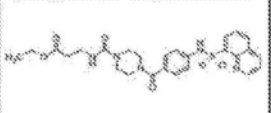
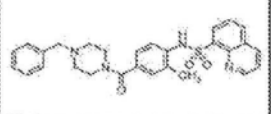
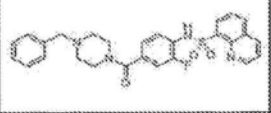
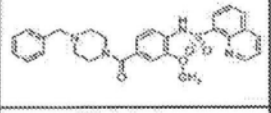
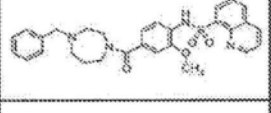
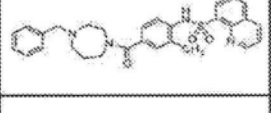
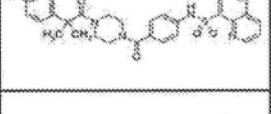
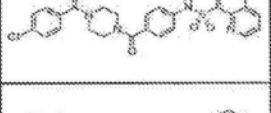
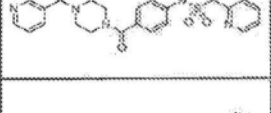
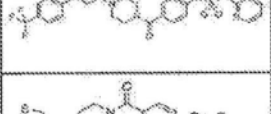

[0323] 尽管已经描述了本发明的一些实施方案的一些方面,不过应理解,本领域技术人员将容易想到各种变更、修饰和改进。此类变更、修饰和改进旨在为本公开内容的一部分,并且旨在本发明的精神和范围之内。因此,上文的描述和附图仅仅用于举例。

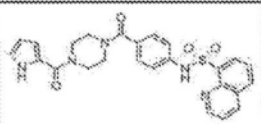
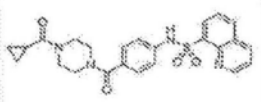
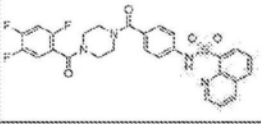
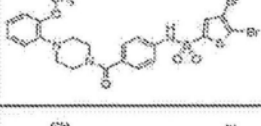
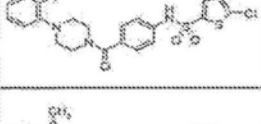
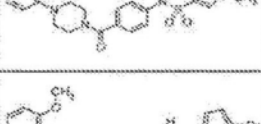
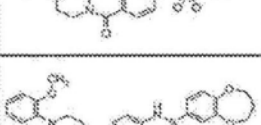
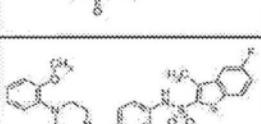
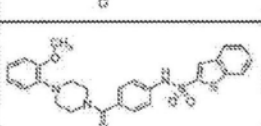
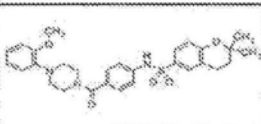
结构	活化% R510Q	活化% R532W	活化% T384W	活化% 野生型	PKR 野生型 AC50 (μ M)	PKR R510Q AC50 (μ M)	PKR R532W AC50 (μ M)	PKR T384W AC50 (μ M)	PKR G332S AC50 (μ M)	PKR G364D AC50 (μ M)	PKR G37E AC50 (μ M)	PKR R479H AC50 (μ M)
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B		CC	BB	BB		CC		AA
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA	BB	BB	CC	AA
	B	B	B	B								
	B	B	B	B		AA	AA	AA		BB		AA
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

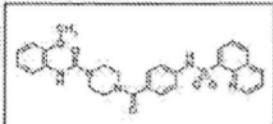
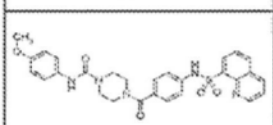
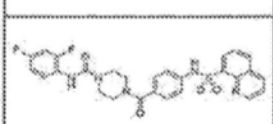
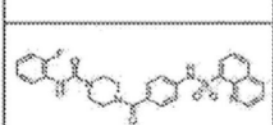
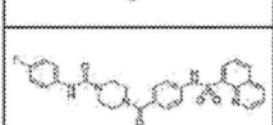
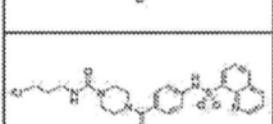
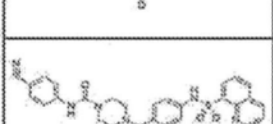
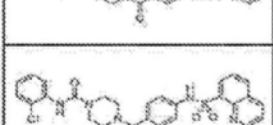
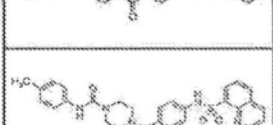
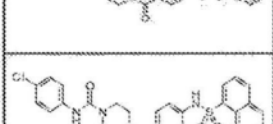
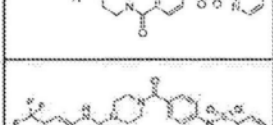
	B	B	B	B		BB	AA	AA	AA	BB		AA
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA	CC	BB		AA
	A	A	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA				
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA				
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA				
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA				

	B	B	B	B	BB	CC	AA	BB				
	B	B	B	B		AA	AA		BB		AA	
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	A								
	A	B	A	B								
	B	B	B	B		CC		BB	AA		BB	
	B	B	B	A	AA	BB	AA	AA	AA	BB	AA	
	B	B	B	B								

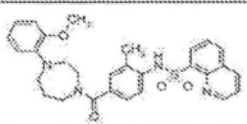
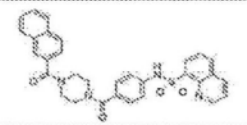
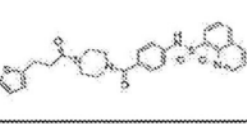
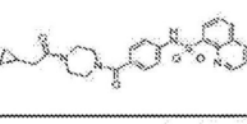
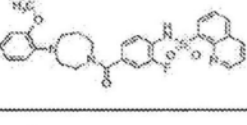
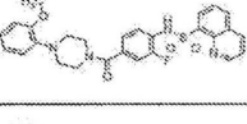
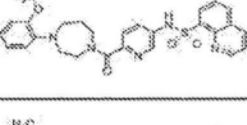
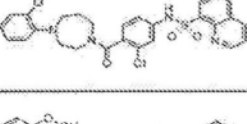
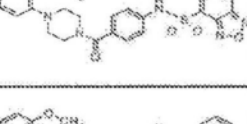
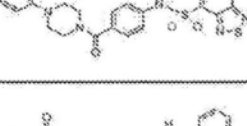
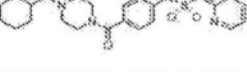
	B	B	A	A								
	B	B	B	B								
	A	A	A	A								
	B	B	B	B					AA	BB		AA
	B	A	A	A		CC	CC			CC		CC
	B	B	A	B								
	B	A	A	A								
	B	B	B	B								
	B	B	A	A								
	A	B	A	B								
	A	B	B	B								

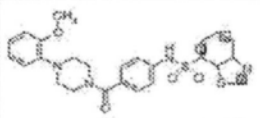
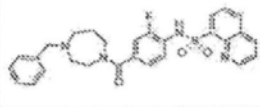
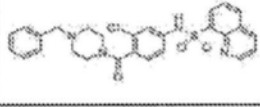
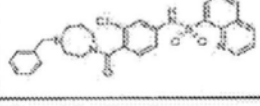

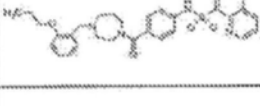
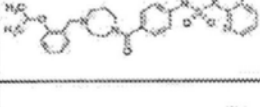
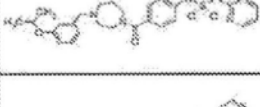

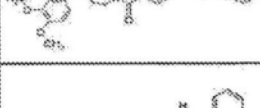

	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	B	A								
	B	B	A	A								
	B	A	B	A								
	B	A	A	A								
	B	A	B	A								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

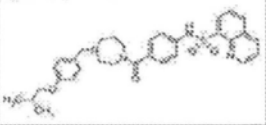
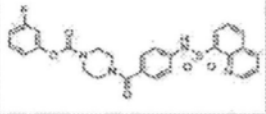
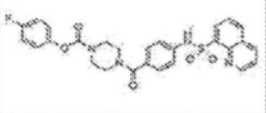
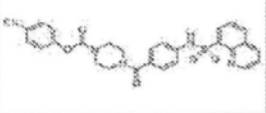
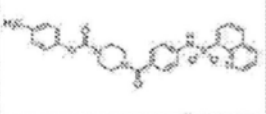
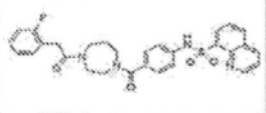
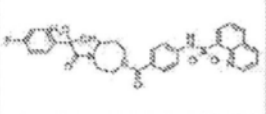
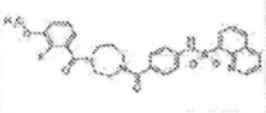
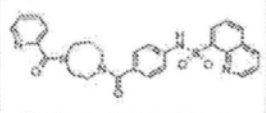
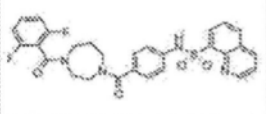
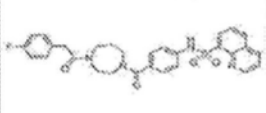
	B	B	A	B								
	A	A	A	A								
	B	B	B	B								
	B	B	A	A								
	B	B	B	B								
	A	B	A	A								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	A	A								
	B	B	B	B								

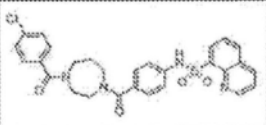
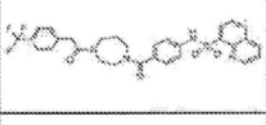
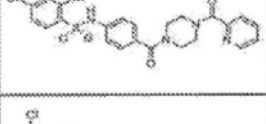
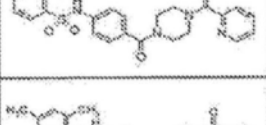
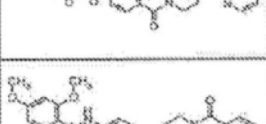
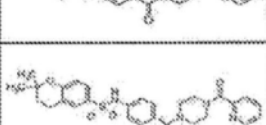
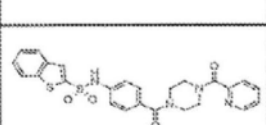
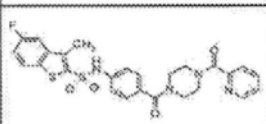
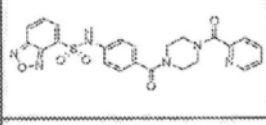


	B	B	B	B								
	A	B	B	A								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	A	A								
	B	A	A	A								
	B	A	A	A								
	B	A	A	A								

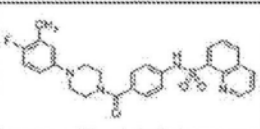
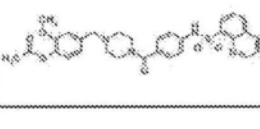
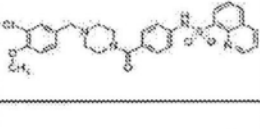
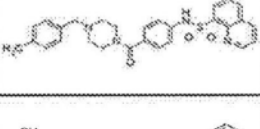
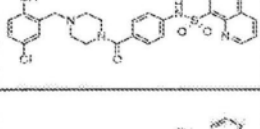
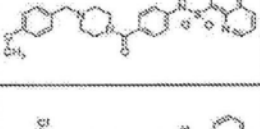
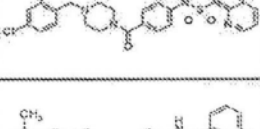
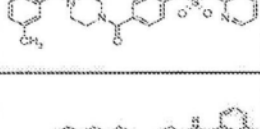
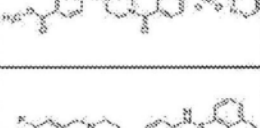
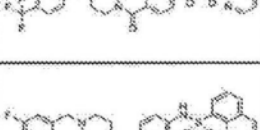
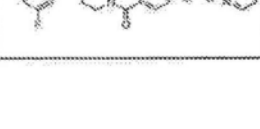
	B	A	A	A		CC	BB	BB	BB	CC		BB
	B	A	A	A								
	B	A	A	A		CC	AA	BB	CC	CC	CC	BB
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	B	B	B								

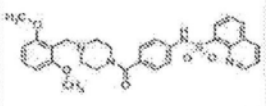
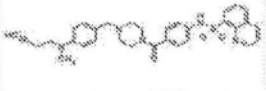
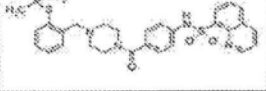
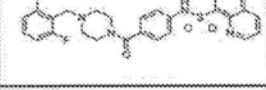
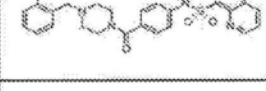
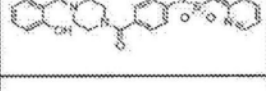
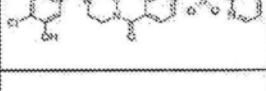
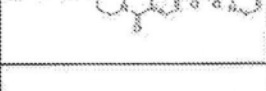
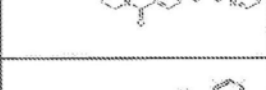
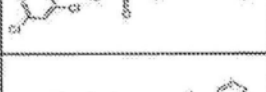

	B	A	A	A								
	B	A	B	B								
	A	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	A	B	B								
	B	A	B	B								
	A	B	B	B								
	A	B	B	A								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

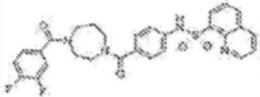
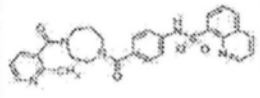
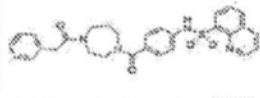
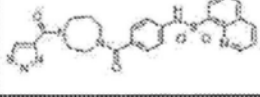
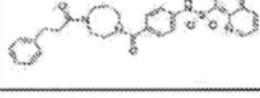
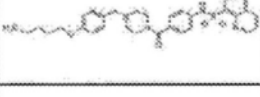
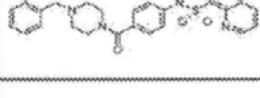

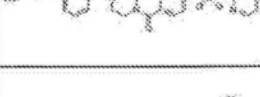
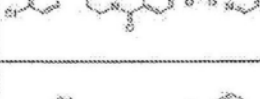

	A	B	A	A	AA	BB	AA	AA				
	B	B	B	A								
	B	B	B	B								
	B	C	B	B								
	B	B	B	B		CC	CC					
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	CC		CC					
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	B	B	B								

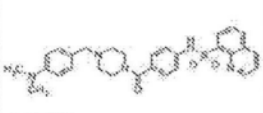
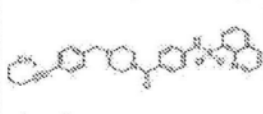
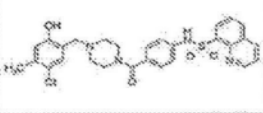
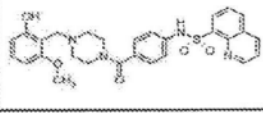
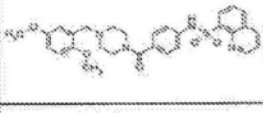
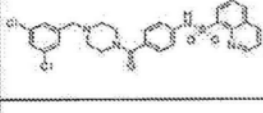
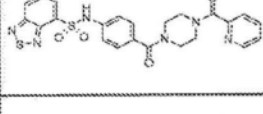
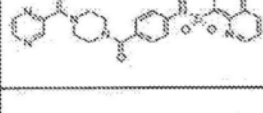
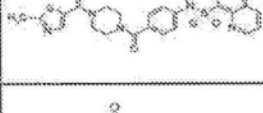


	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	A	B	A								
	A	A	A	B								
	A	B	B	A								
	A	B	B	B								

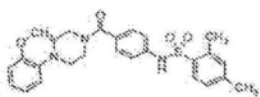
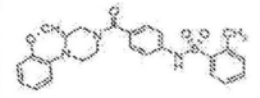
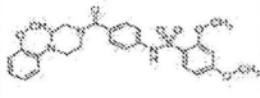
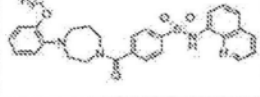
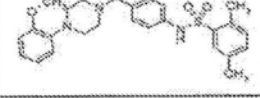
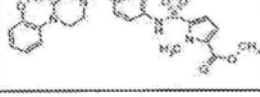
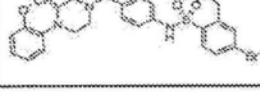
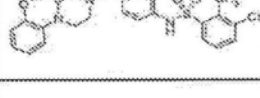
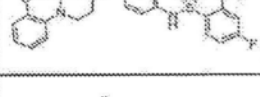
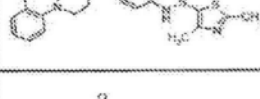

	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	A	B								
	A	A	B	A								
	A	B	B	A								
	A	B	B	B								
	B	B	B	A								
	B	B	B	B								
	B	B	A	B								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								

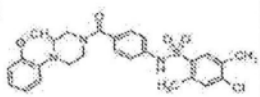
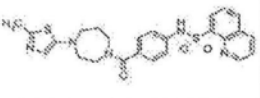
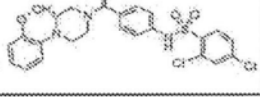
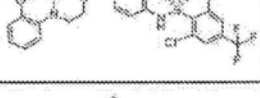

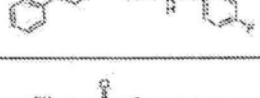

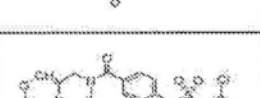
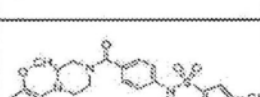
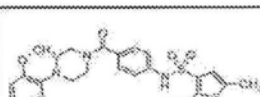

	B	B	B	B								
	B	B	B	B	CC	CC	BB					
	B	B	B	B	BB	CC	BB	BB				
	B	B	B	B								
	A	A	B	A								
	A	B	B	B								
	B	A	B	A								
	A	B	B	B								
	B	A	B	A								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B		AA	AA	AA		BB		AA


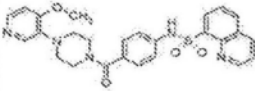
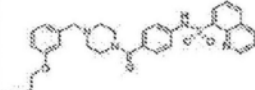
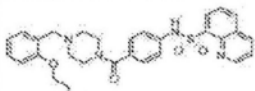
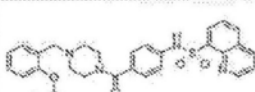
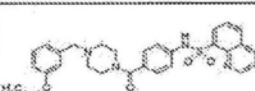
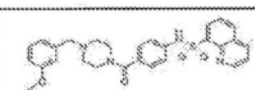

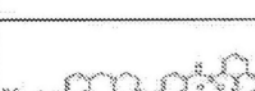

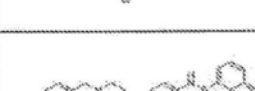
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	CC	CC	CC	CC				
	B	B	B	B	BB	CC	BB	BB				
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA				
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA				
	B	B	B	B	AA	AA	AA					
	B	B	B	B	AA	CC						
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	B	B	B								
	B	B	B	B								

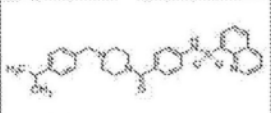
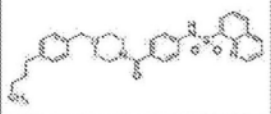
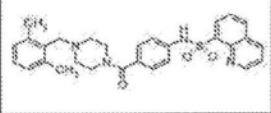
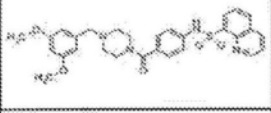
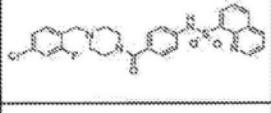
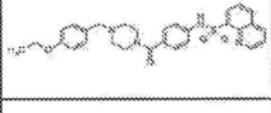
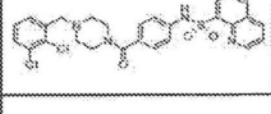
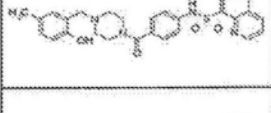
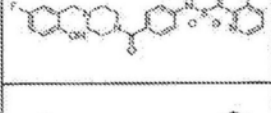
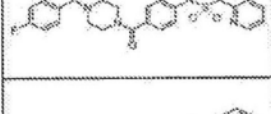

	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	A								
	B	B	B	B								
	B	B	A	A								
	B	B	A	A								
	A	B	A	A								
	B	B	A	A								

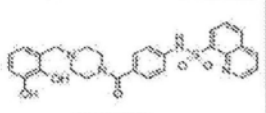
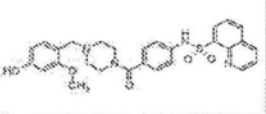
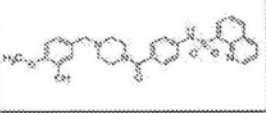
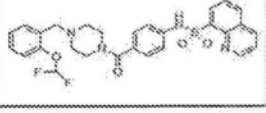
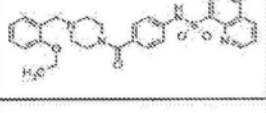
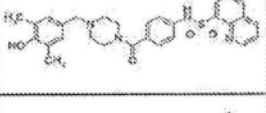
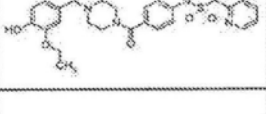
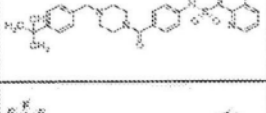
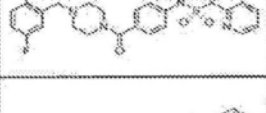
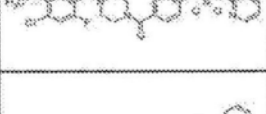

	B	B	B	B	CC	CC	CC	CC				
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	CC	CC	BB					
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	CC							
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

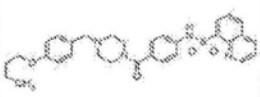
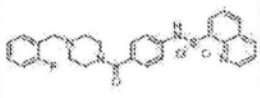
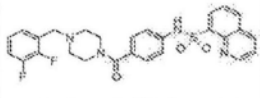
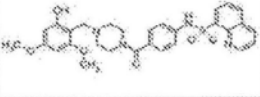
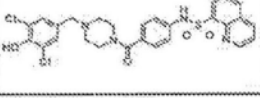
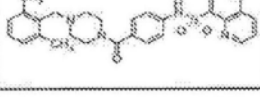
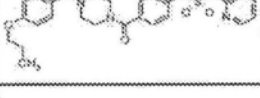
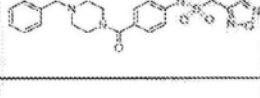
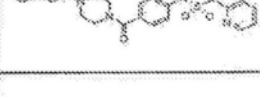


	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	B	B	B								
	B	A	B	A								
	B	B	B	B								
	B	B	A	A								
	B	B	B	B								

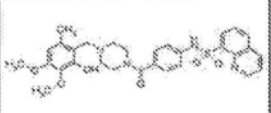
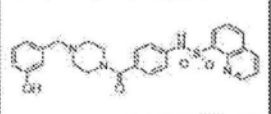
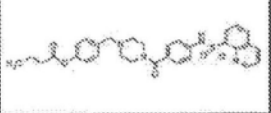
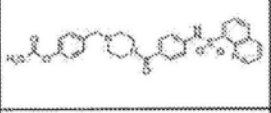
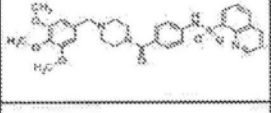
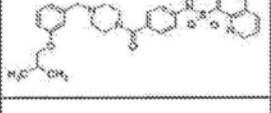
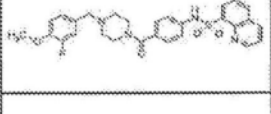
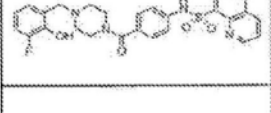
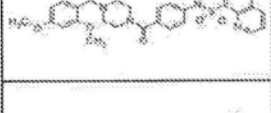

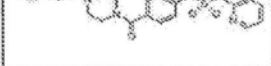
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B		CC						
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

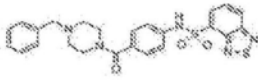


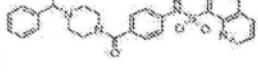
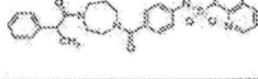
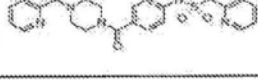
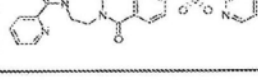
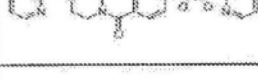
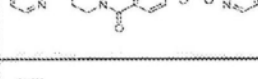
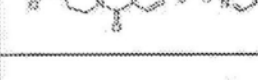
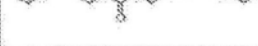
	A	B	B	B								
	B	B	B	B	BB	CC	CC	CC				
	B	A	B	B								
	B	B	B	B	AA	BB	AA					
	A	A	B	A								
	B	B	B	B	AA	CC	AA	AA				
	B	B	B	B	BB	CC	AA	BB				
	B	B	B	B								
	B	A	A	A								
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA				
	B	B	B	B	BB	CC	BB	BB				

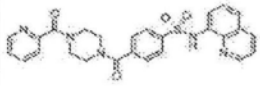
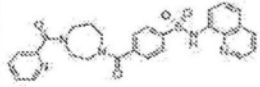
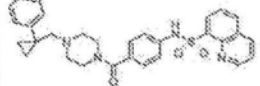

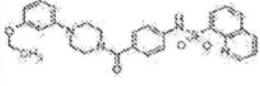
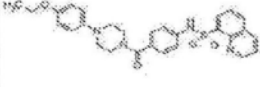
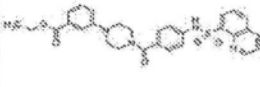
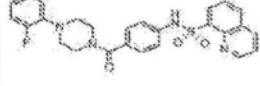
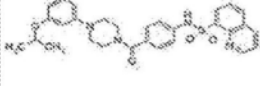
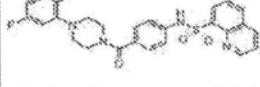
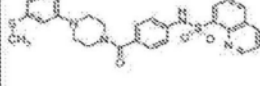
	B	B	B	B	CC	CC	BB	BB				
	B	B	B	B								
	B	B	B	B		CC						
	B	B	B	B	CC	CC	BB					
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	AA	AA					
	B	B	B	B	AA	AA						
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA				
	B	B	C	B	AA	AA						
	B	B	B	B	AA	CC						

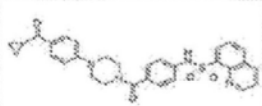
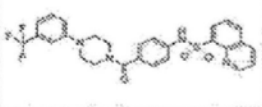
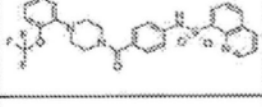
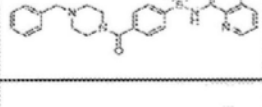
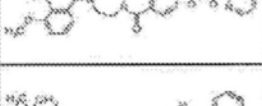
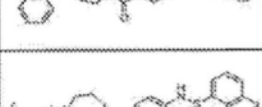
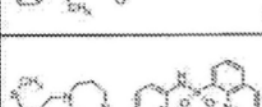
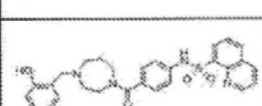
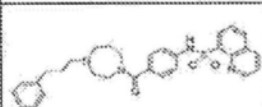
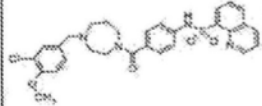
	B	B	B	B	AA	AA		AA				
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA				
	B	B	B	B		CC	AA					
	B	B	B	B								
	B	B	A	B	AA	BB	AA	AA				
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	CC						
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

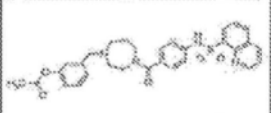
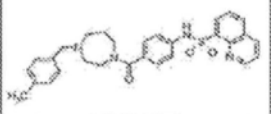
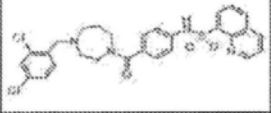
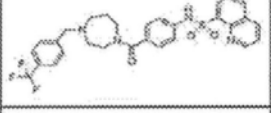
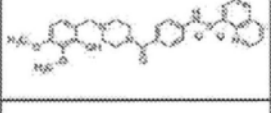
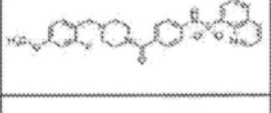
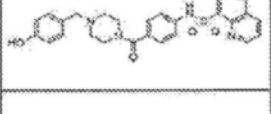
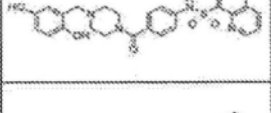
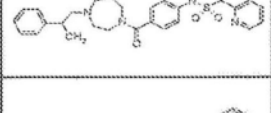
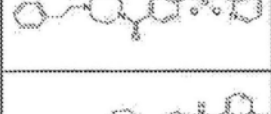
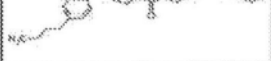
	B	B	B	B								
	B	B	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	A	A								
	B	B	B	B	AA	CC	AA	AA				
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								

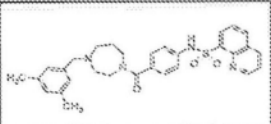
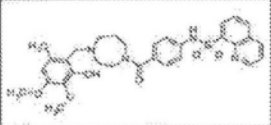
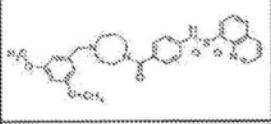
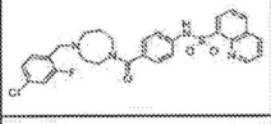
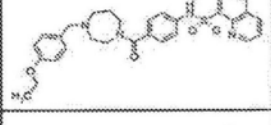
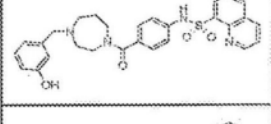
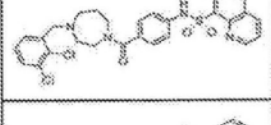
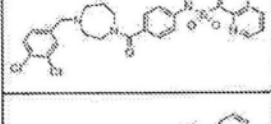
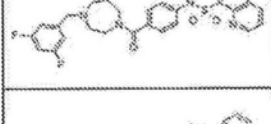
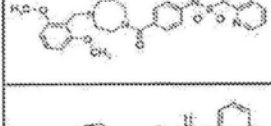

	B	A	A	B								
	B	A	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	A	B								
	A	A	A	B								
	A	A	A	B								
	B	A	B	B								
	A	A	B	B								
	A	A	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	A	B								

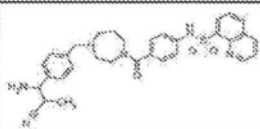
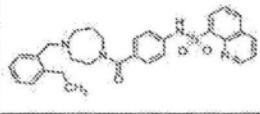
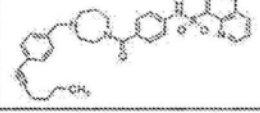
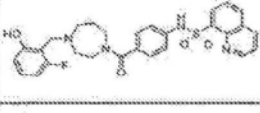
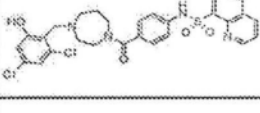
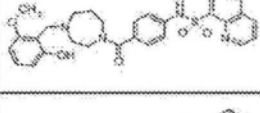
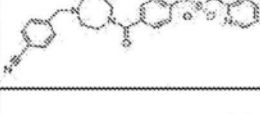
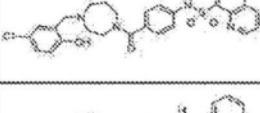

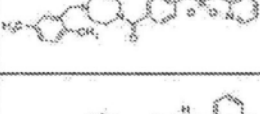

	B	B	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B		BB						
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	A	B								
	B	A	B	B								

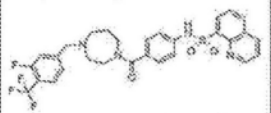
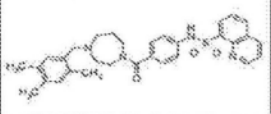
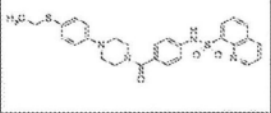
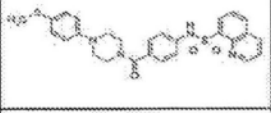
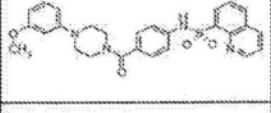
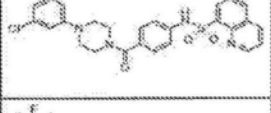
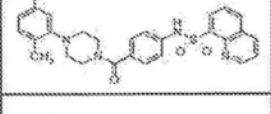
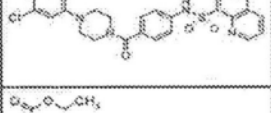
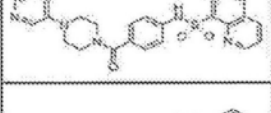
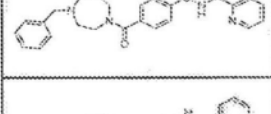
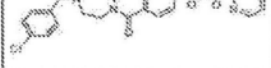
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	B	A								
	B	B	B	B								

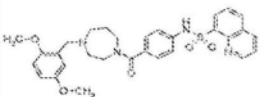
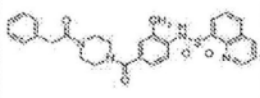
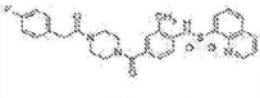
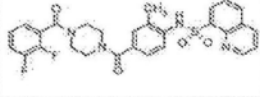
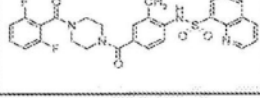
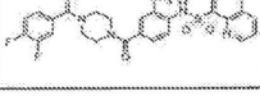
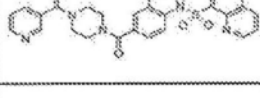
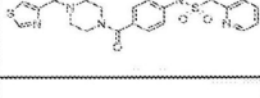
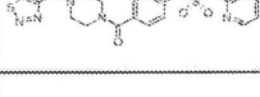
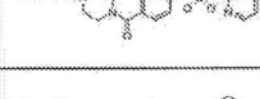
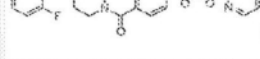
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA				
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								

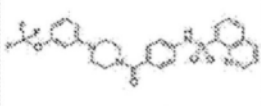
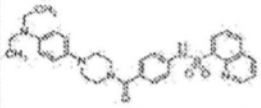
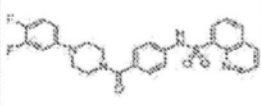
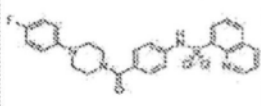
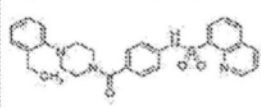
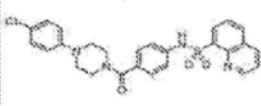
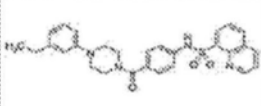
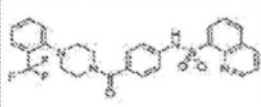
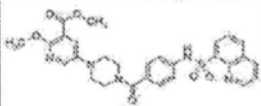
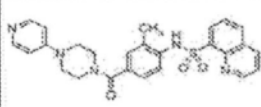
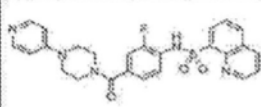
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	A	B								
	B	B	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	A	B	B								
	B	A	B	A								
	A	B	B	B								

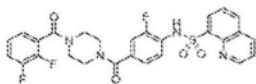
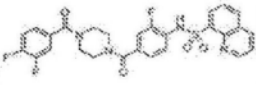
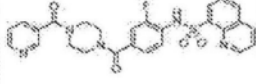
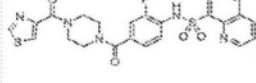
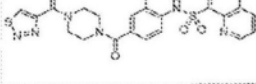
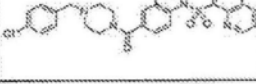


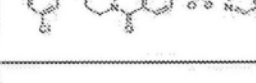


	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	CC							
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	A	A	A								
	A	A	A	A								

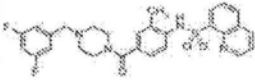
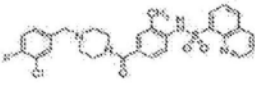
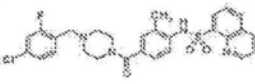
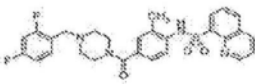
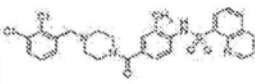
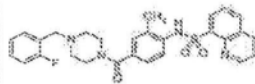
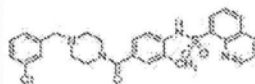
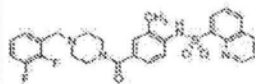
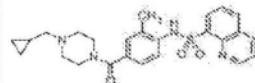
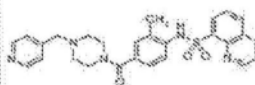
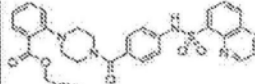
	B	B	B	B								
	B	A	A	A								
	B	A	A	A								
	B	B	A	B								
	B	A	A	A								
	B	B	B	B								
	B	A	A	A								
	B	A	A	A								
	B	A	A	A								
	B	A	A	B								
	A	A	B	A								

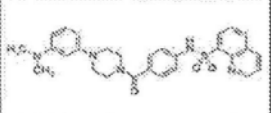
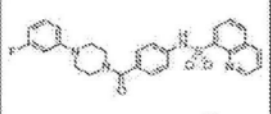
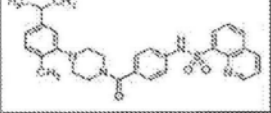
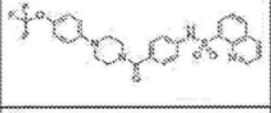
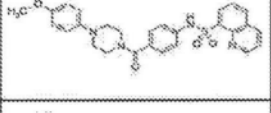
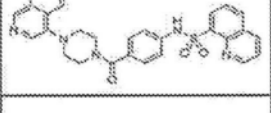
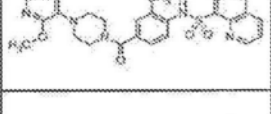
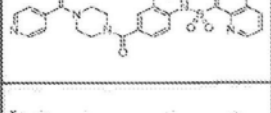
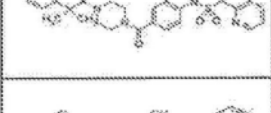
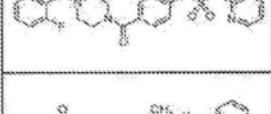
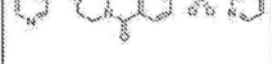
	B	A	A	B								
	B	B	B	A								
	A	A	A	A								
	B	B	A	A								
	A	A	A	A								
	A	A	A	A								
	B	B	B	B								
	A	A	A	A								
	B	B	B	A								
	B	A	B	B								
	B	A	B	B								

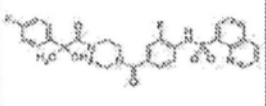
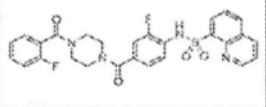
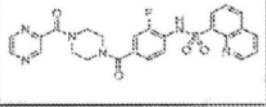
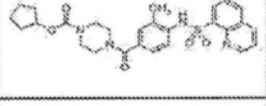
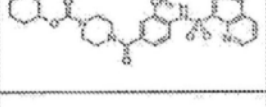
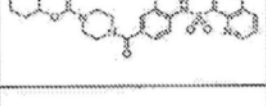
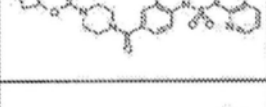
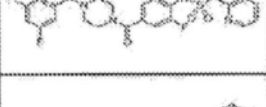
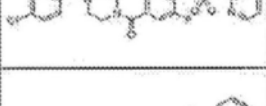
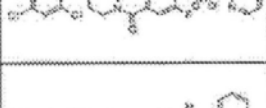
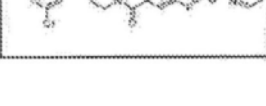
	B	A	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	A	B								
	B	A	B	B								
	B	B	A	B								
	B	A	A	B								
	A	A	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	A	A								

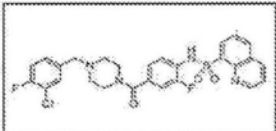
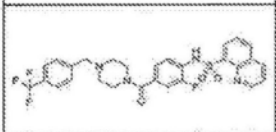
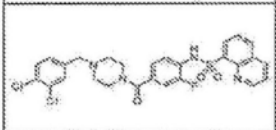
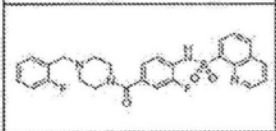
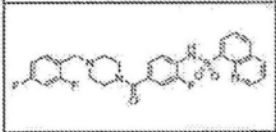
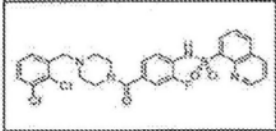
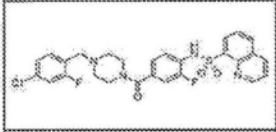
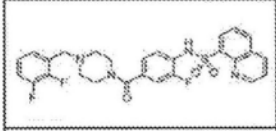
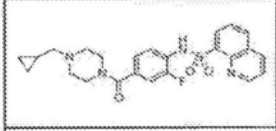
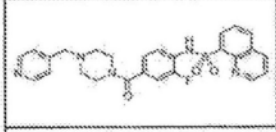
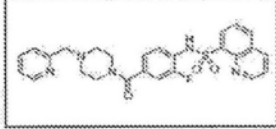
	B	A	A	B								
	B	A	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	A	A	A	B								
	B	A	B	B	AA	BB	AA	AA				
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

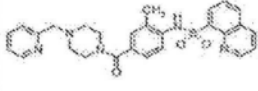
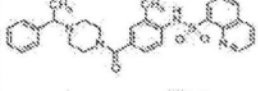
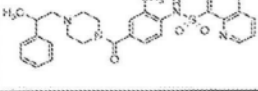
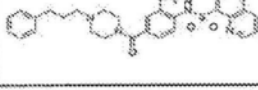
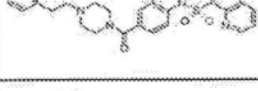
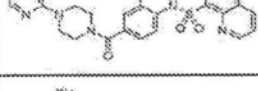
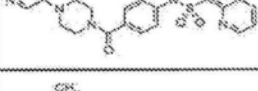
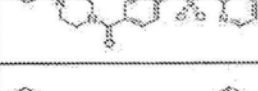
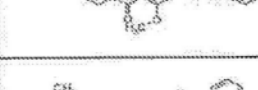
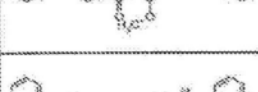

	A	A	A	B								
	B	B	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	AA						
	B	A	A	A								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	BB	AA					
	B	B	A	B								
	B	A	A	B								


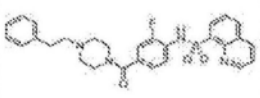
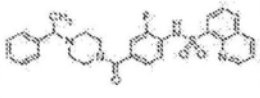
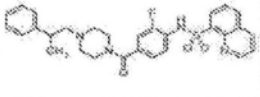
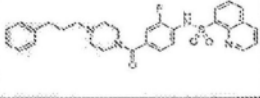
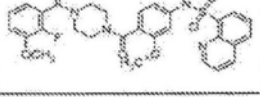
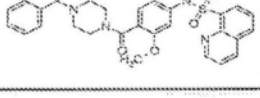
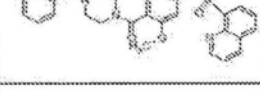
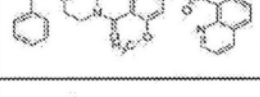
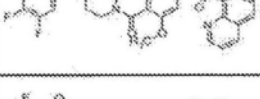

	B	A	A	A								
	B	B	B	B								
	B	B	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	A	B								
	B	B	B	B	AA	CC	AA	AA		BB		AA

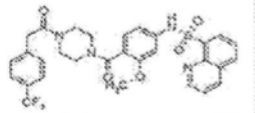
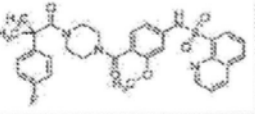
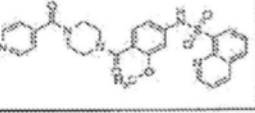
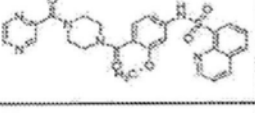
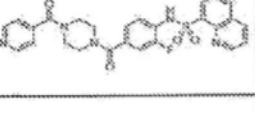
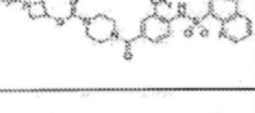
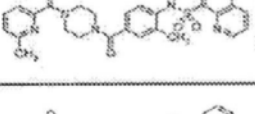
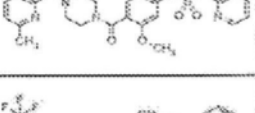
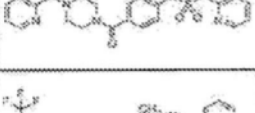
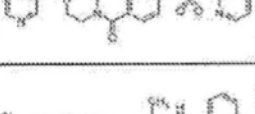

	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA				
	B	A	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								

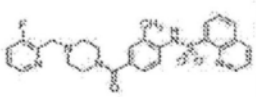
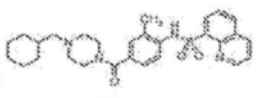
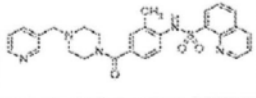
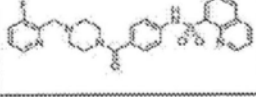
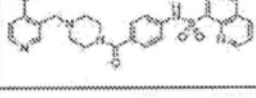
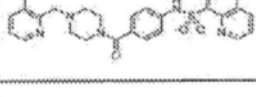
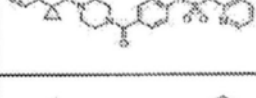
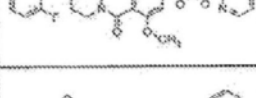
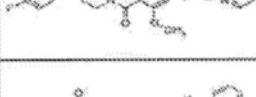
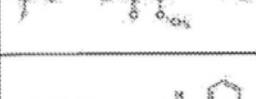
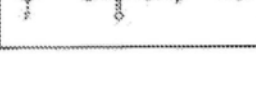
	B	A	A	A									
	A	B	B	A									
	B	B	A	B									
	A	A	A	B									
	B	B	A	B									
	B	A	B	B									
	B	A	B	B									
	B	A	B	B									
	B	B	A	B									
	B	B	B	B									
	B	A	A	B									

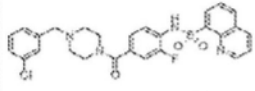
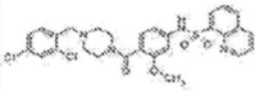
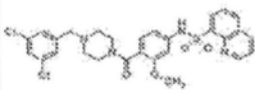
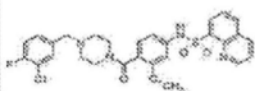

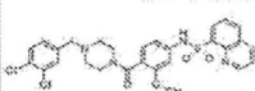
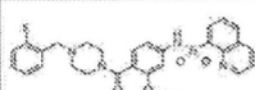
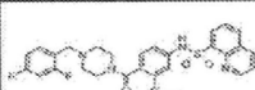
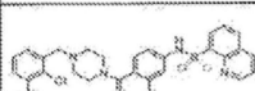
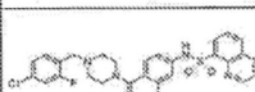
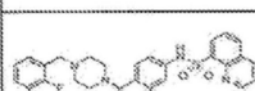
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

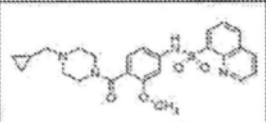
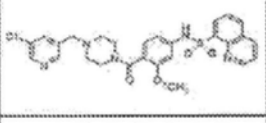
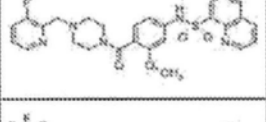
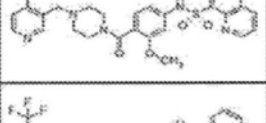
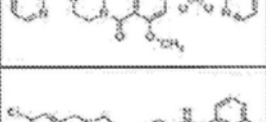
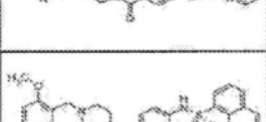
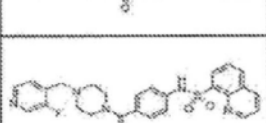
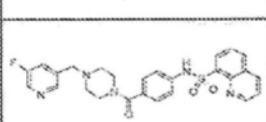
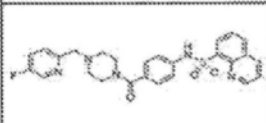
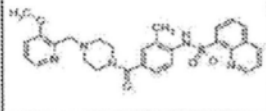
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B	AA	CC	AA	AA				
	B	A	A	B	BB	CC	BB	BB				
	B	B	B	B	CC	CC	CC	CC				
	B	B	A	B								
	B	A	A	B								
	A	A	A	B								

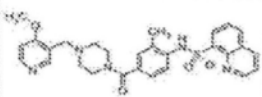
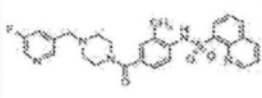
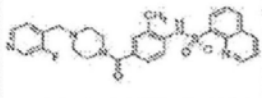
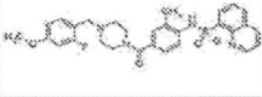
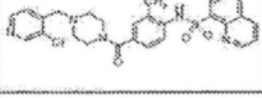
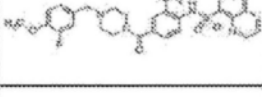
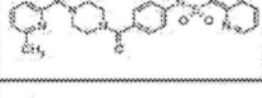
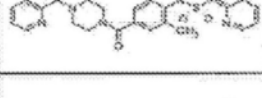
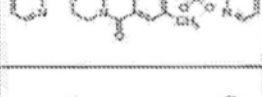
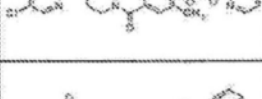

	B	A	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	A	B	B	B								
	B	B	B	A								
	B	A	A	A								
	A	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

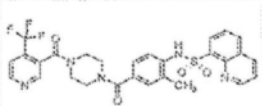
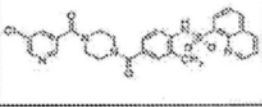
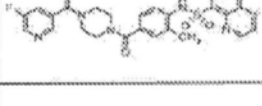
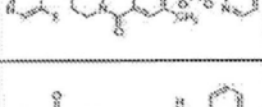
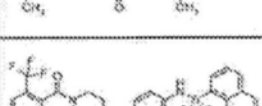
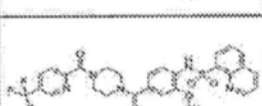
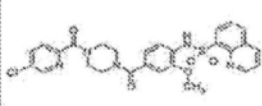
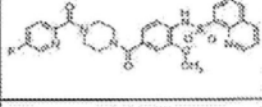
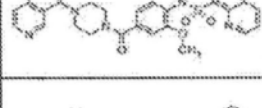
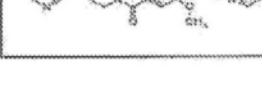

	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	A	B	B								
	B	B	B	B								
	A	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

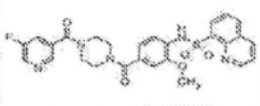
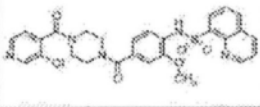
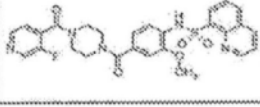
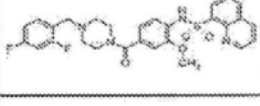
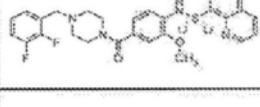
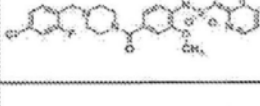
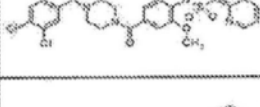
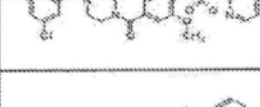
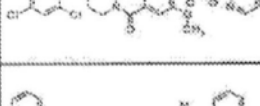


	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	BB				CC		AA
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	BB	CC	BB					
	B	B	B	B								

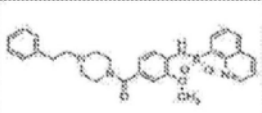
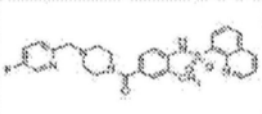
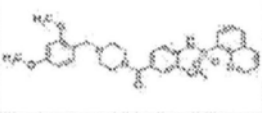
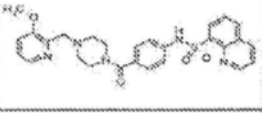
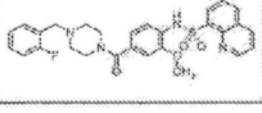
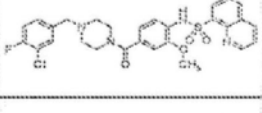
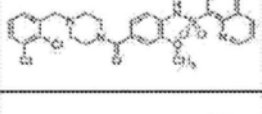
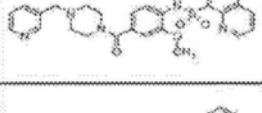
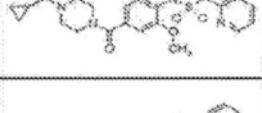
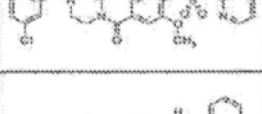
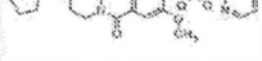
	B	B	B	B								
	B	B	B	A								
	B	B	A	B								
	B	A	B	B								
	A	A	A	A								
	A	B	B	B								
	A	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								

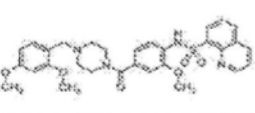
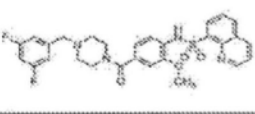
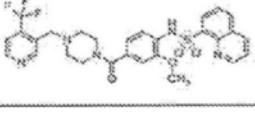
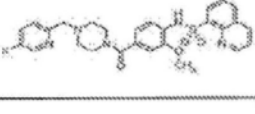
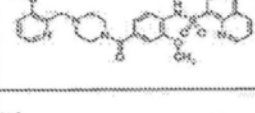
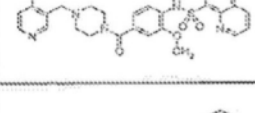
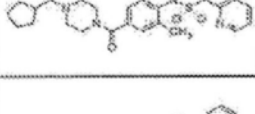
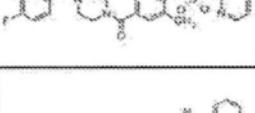
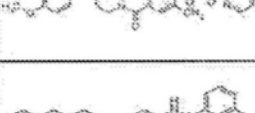
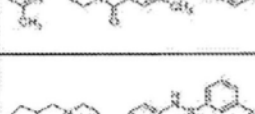
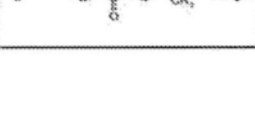
	B	A	B	B								
	B	A	A	A								
	A	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	A	B								
	A	A	B	B								

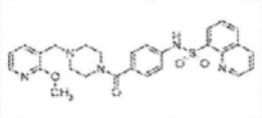
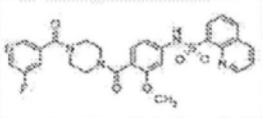
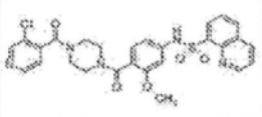
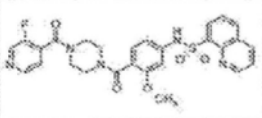
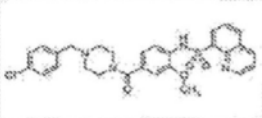
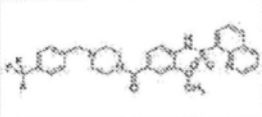
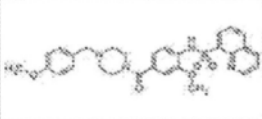
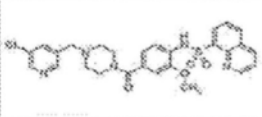
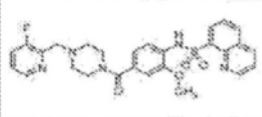
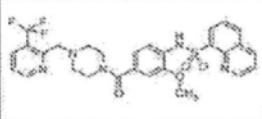
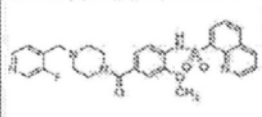
	B	A	B	B									
	B	A	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	A									
	B	B	A	B									
	B	A	B	B									
	B	A	A	A									
	B	A	B	A									
	B	A	A	B									
	A	A	B	B									
	B	A	B	A									

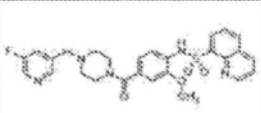
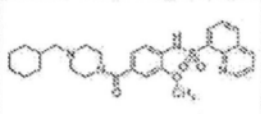
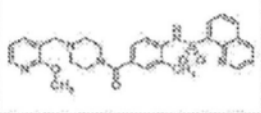
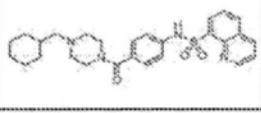
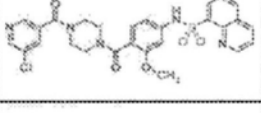
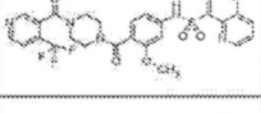
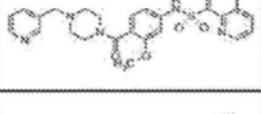
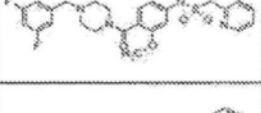
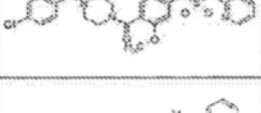
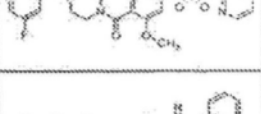

	A	A	B	A								
	B	B	A	B								
	B	B	B	B								
	A	A	B	B								
	B	B	B	B								
	A	A	A	A								
	B	B	B	A								
	A	A	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

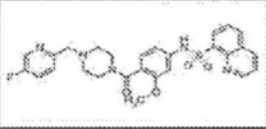
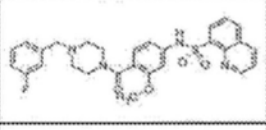
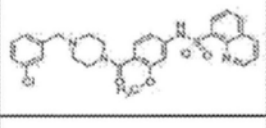
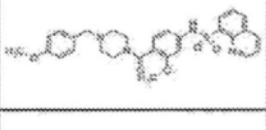
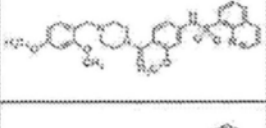
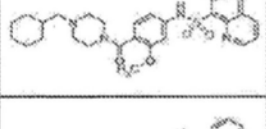
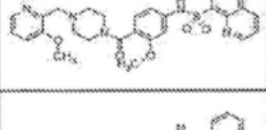
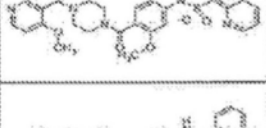
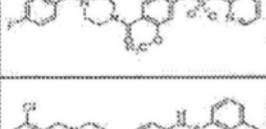
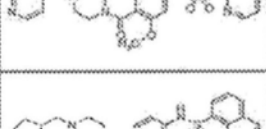
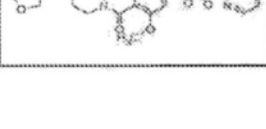
	B	A	B	B								
	B	A	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	A	A								
	B	A	A	A								
	B	A	B	B								
	B	B	A	A								

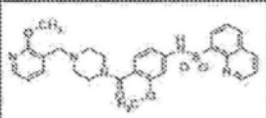
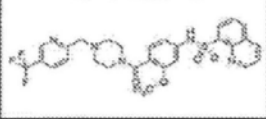
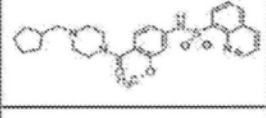
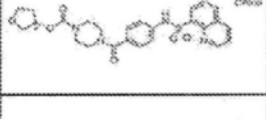
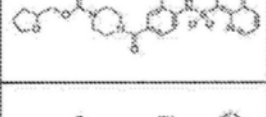
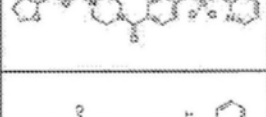
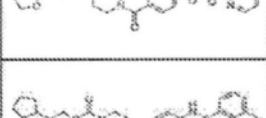
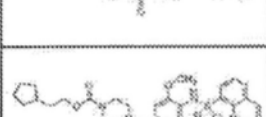
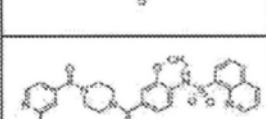
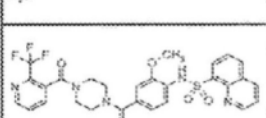
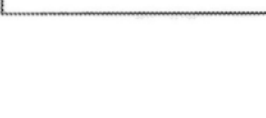
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA		BB		AA
	A	A	B	B								
	A	B	B	B								
	A	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	A	B	A	B								
	B	B	B	B								

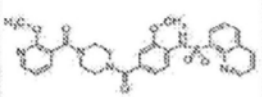
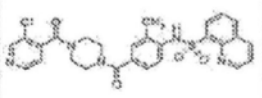
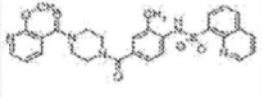
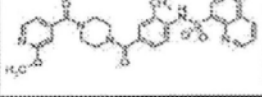
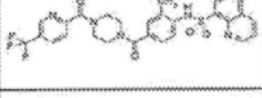
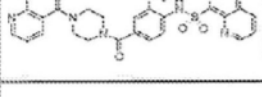
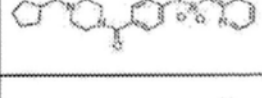
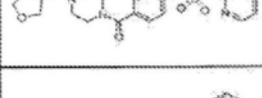
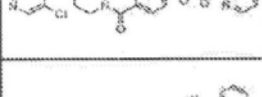
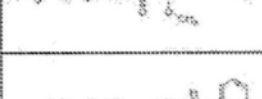
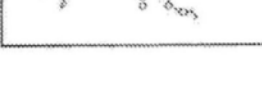
	A	A	A	B								
	B	A	B	B								
	A	A	B	B								
	A	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA				
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

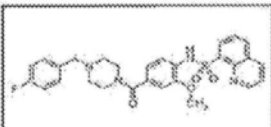
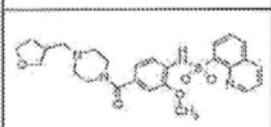
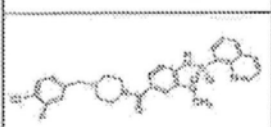
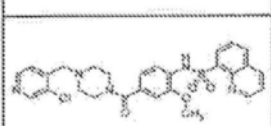
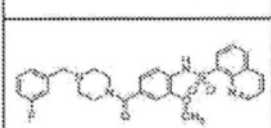
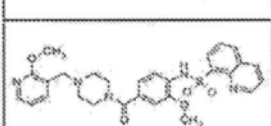
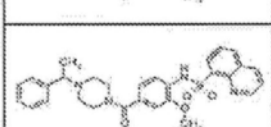
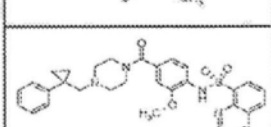
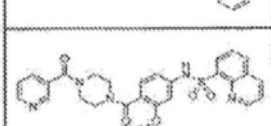
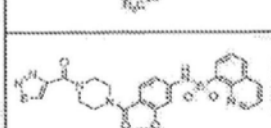
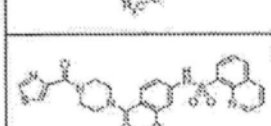
	B	B	B	B	AA	BB	AA	AA				
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	A	B	A								
	B	A	B	B								
	A	B	B	B								

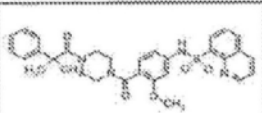
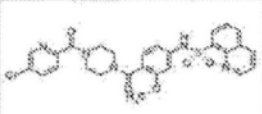
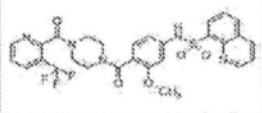
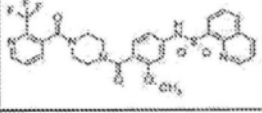
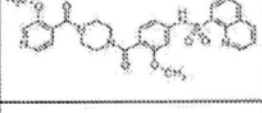
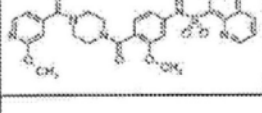
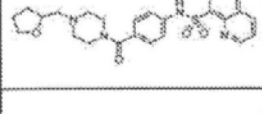
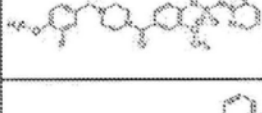
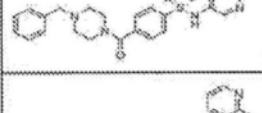
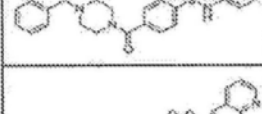
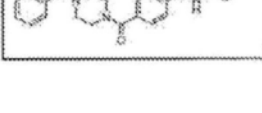
	B	B	B	B								
	A	A	B	B								
	A	B	B	B								
	A	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	BB	AA					
	B	B	B	B	BB	CC	BB					
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	A	A								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

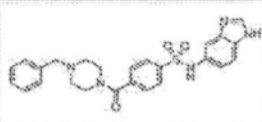
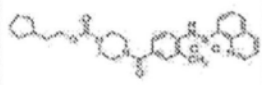
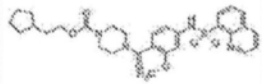
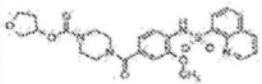
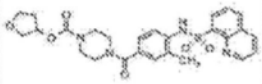
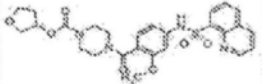
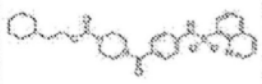
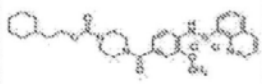


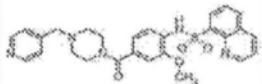
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	A	A	B	B									
	A	A	B	B									
	B	A	B	B									
	B	B	B	B									
	A	A	B	B									
	A	A	B	B									
	A	A	B	B									
	B	A	B	B									
	B	B	B	B									

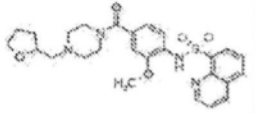
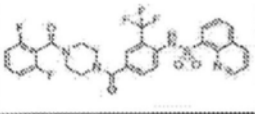
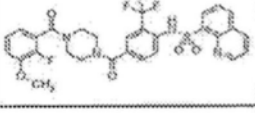
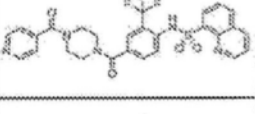
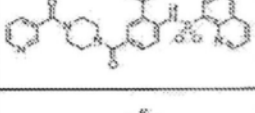
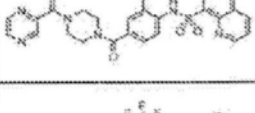
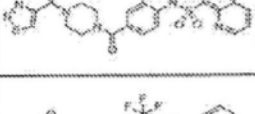
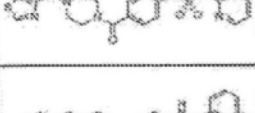
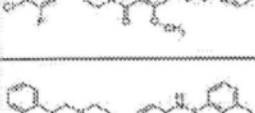
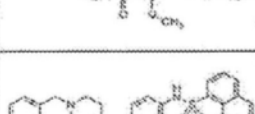
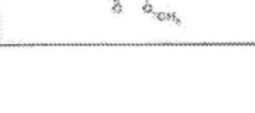
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	CC		CC	CC				
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	BB	AA					
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

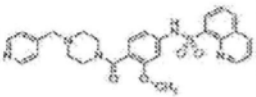
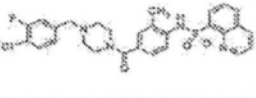
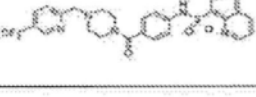
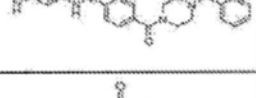
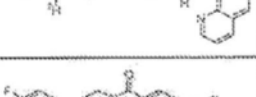
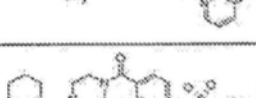
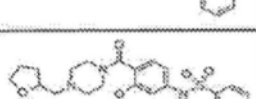
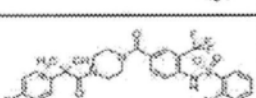
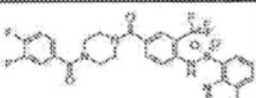
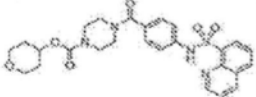

	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B		AA				BB			
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA					
	B	B	B	B	AA	CC	AA	BB	BB	BB	CC	AA	
	B	B	B	B									
	B	B	A	A									
	B	B	B	B									

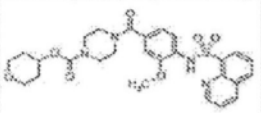
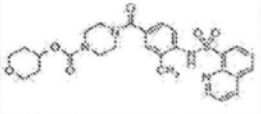
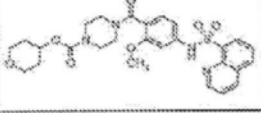
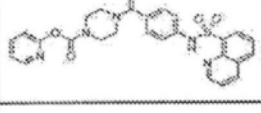
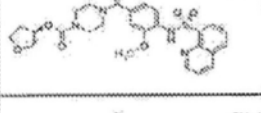
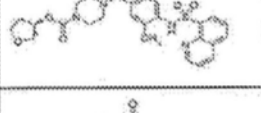
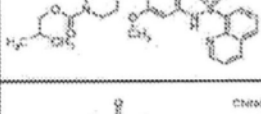
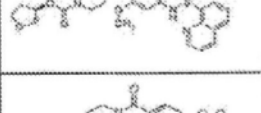
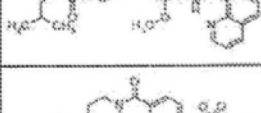
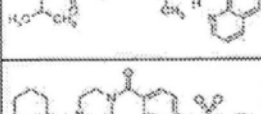
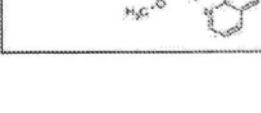
	A	A	B	A								
	A	A	A	B								
	B	A	B	A								
	A	A	B	A								
	A	A	A	B								
	A	B	A	B								
	A	B	A	B								
	A	A	A	B								
	A	A	B	A								
	B	A	B	B								
	A	A	A	A								

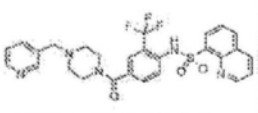
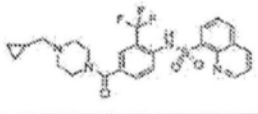
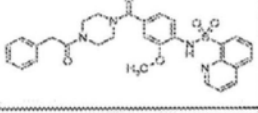
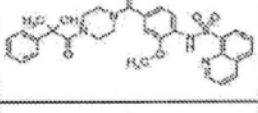
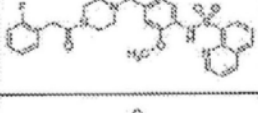
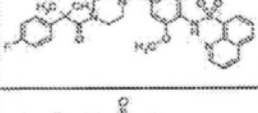
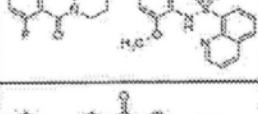
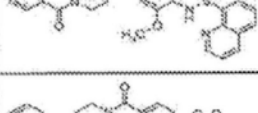
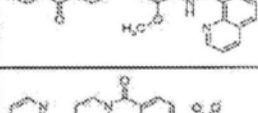
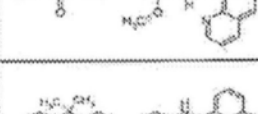
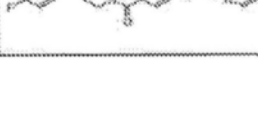
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	A	B								

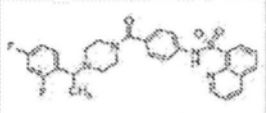
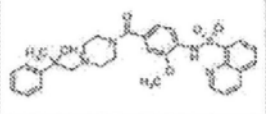
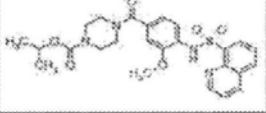
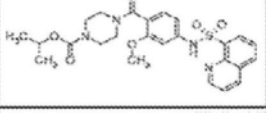
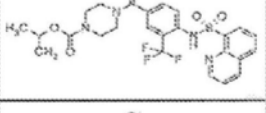
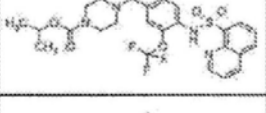
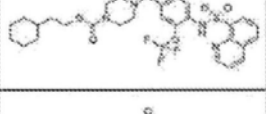
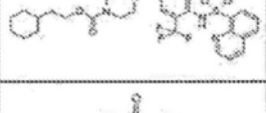
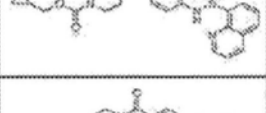
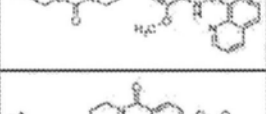
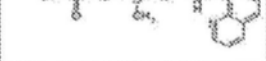
	B	B	A	B									
	A	B	A	B									
	A	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	A	B	A	B									
	A	B	A	B									
	A	A	A	A									
	B	B	B	B									
	B	A	B	A									

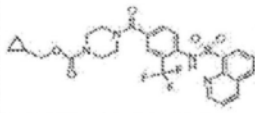
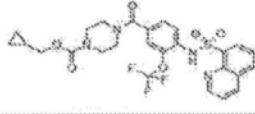
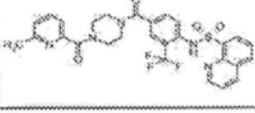
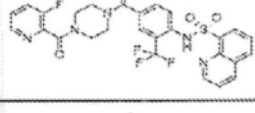
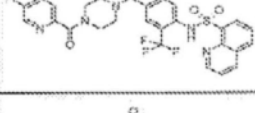
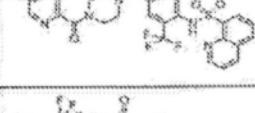
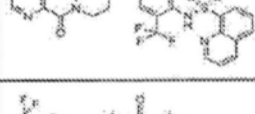
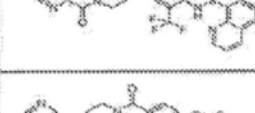
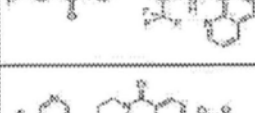
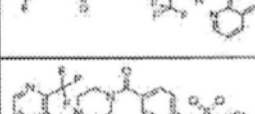
	B	B	A	B								
	B	B	A	B								
	A	B	A	A								
	B	B	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	A	B								

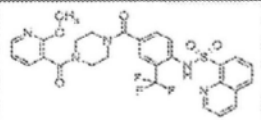
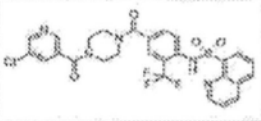
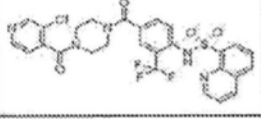
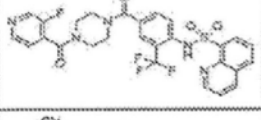
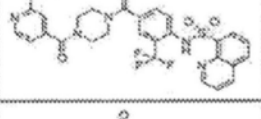
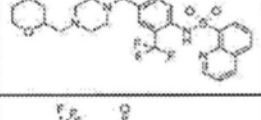
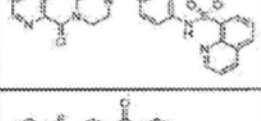
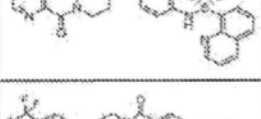
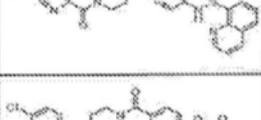
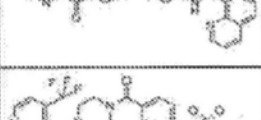

	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	CC	CC	BB	CC				
	B	A	B	B								
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA				
	B	B	B	A								
	B	B	A	B								
	B	B	A	B								
	A	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	B	B								

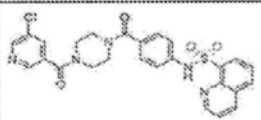
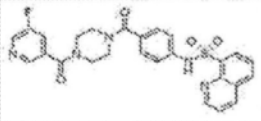
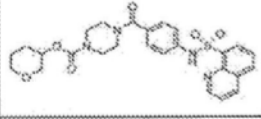
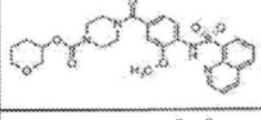
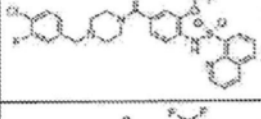
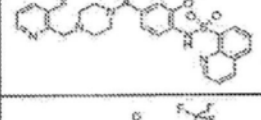
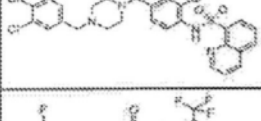
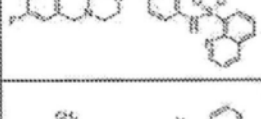
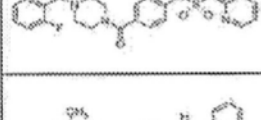
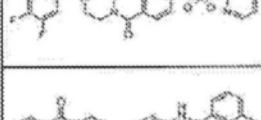
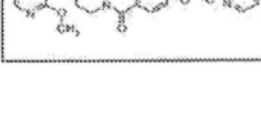
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	A	A								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	CC		CC					
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

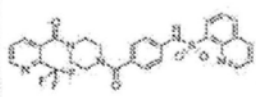
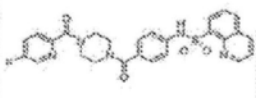
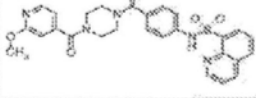
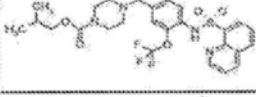

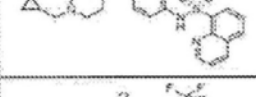

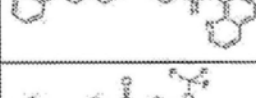
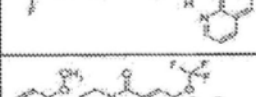
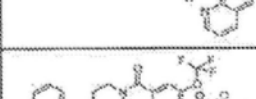

	B	B	B	B								
	A	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	B	B	B								
	A	A	B	B								
	B	B	B	B								
	A	A	B	B								
	B	B	B	A								

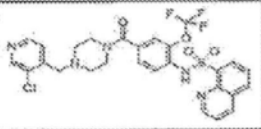
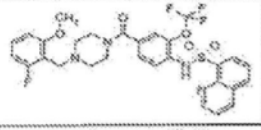
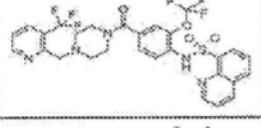
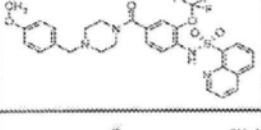
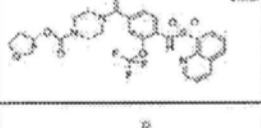
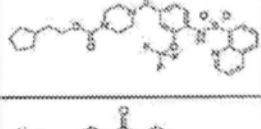
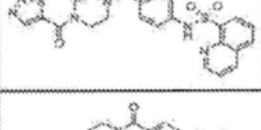
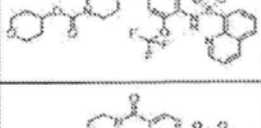
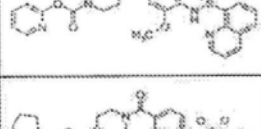
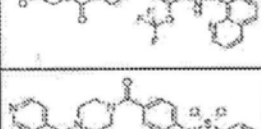
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	B	B	A								
	A	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	B	A								
	B	B	B	B								
	B	A	B	A								
	B	A	B	B								

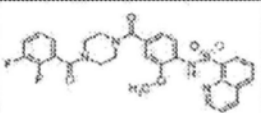
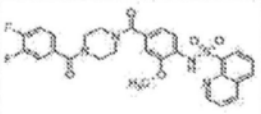
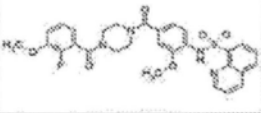
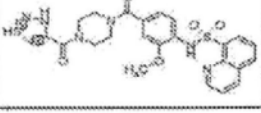
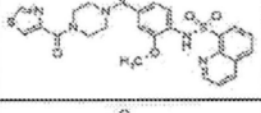
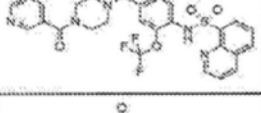
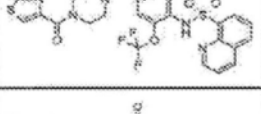
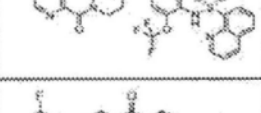
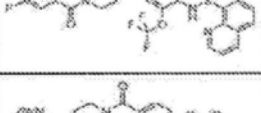
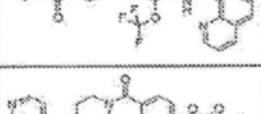
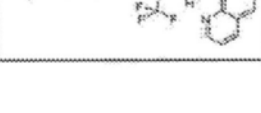
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	A	A								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

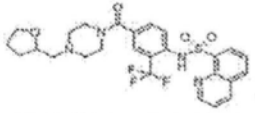
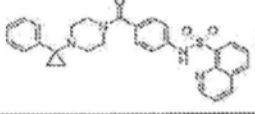
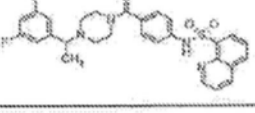
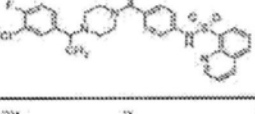
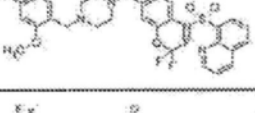
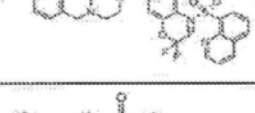
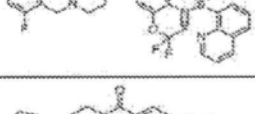
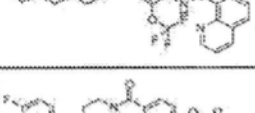
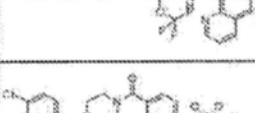
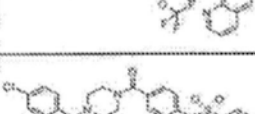
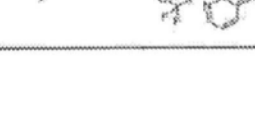
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	B	A	B								
	A	A	A	A								
	B	A	A	B								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	A	A	B								
	B	A	A	A								

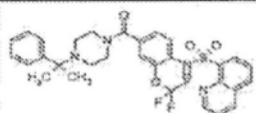
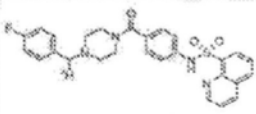
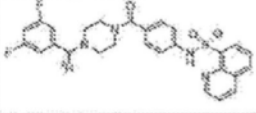
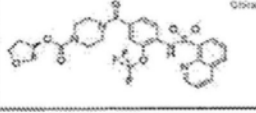
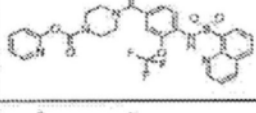
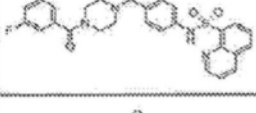
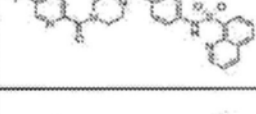
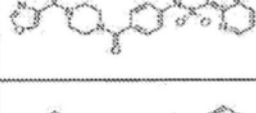
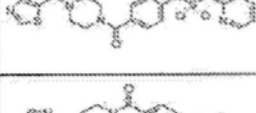
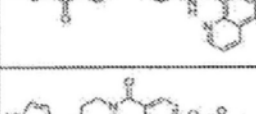

	A	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	A	B	A								
	B	B	B	B								
	A	B	A	A								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	AA						
	B	B	B	B								

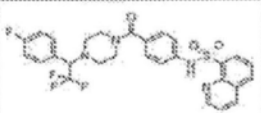
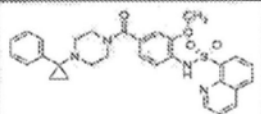
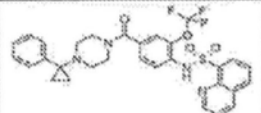
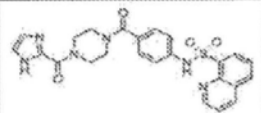
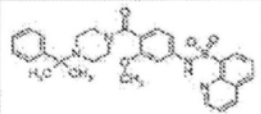
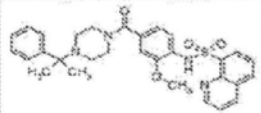
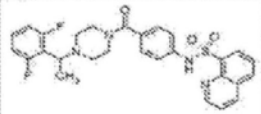
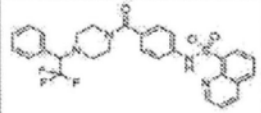
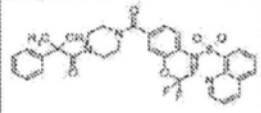
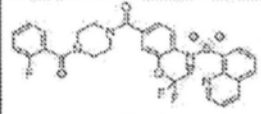
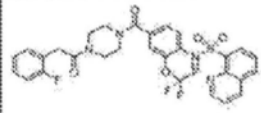
	B	B	B	B								
	B	A	A	B								
	B	A	A	A								
	A	A	B	B								
	A	A	B	A								
	B	B	B	B								
	A	B	A	A								
	B	A	B	A								
	B	A	A	A								
	B	B	B	A								
	B	B	B	A								

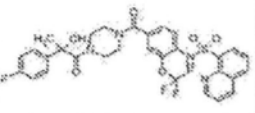
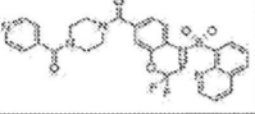
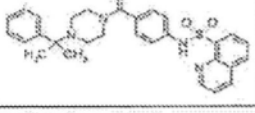
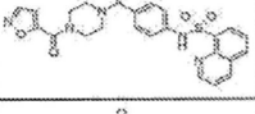
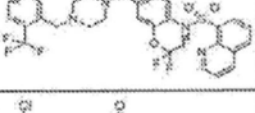
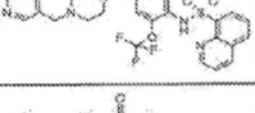
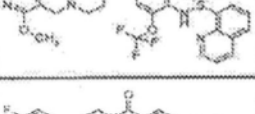
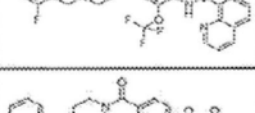
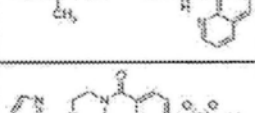
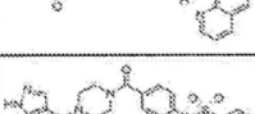

	A	A	A	A								
	B	B	B	B								
	A	B	B	B								
	B	B	A	B								
	B	A	B	B								
	A	A	A	A								
	B	B	B	B	AA	CC	AA					
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

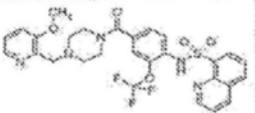
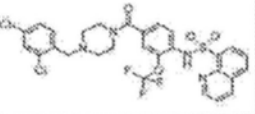
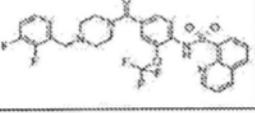
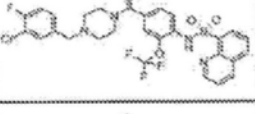
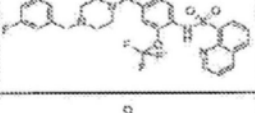
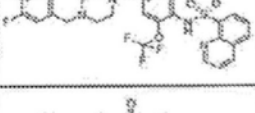
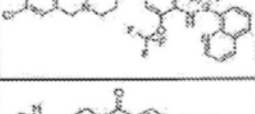
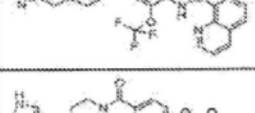
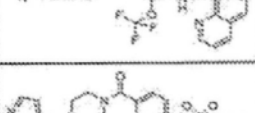
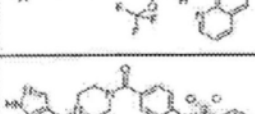

	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B		CC						
	A	B	A	A								
	A	B	B	A								
	A	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	A	A								

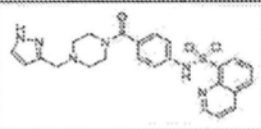
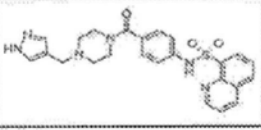
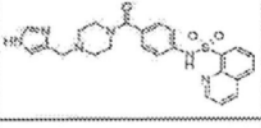
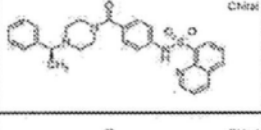
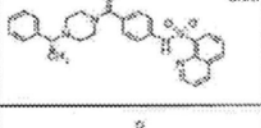
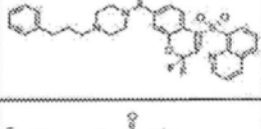
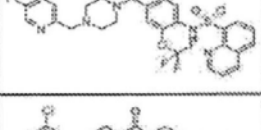
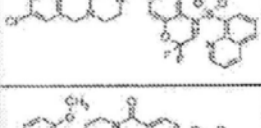
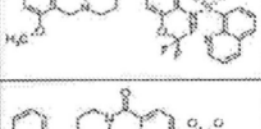
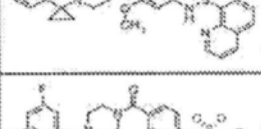
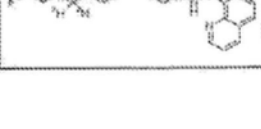
	B	A	A	A								
	B	B	B	B								
	B	B	A	B								
	B	B	A	B								
	B	B	A	B								
	B	B	A	B								
	B	B	B	B								
	A	A	B	A								
	A	A	A	B								
	B	A	A	B								
	B	B	B	B								

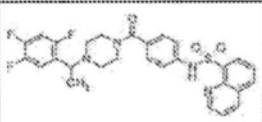
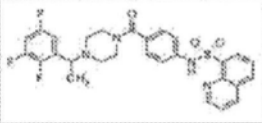
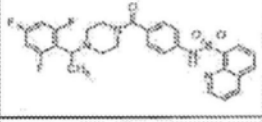
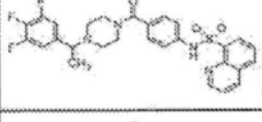
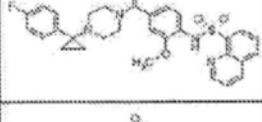
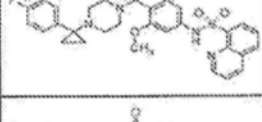
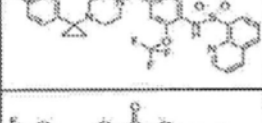
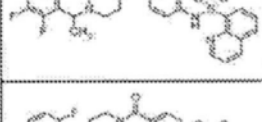
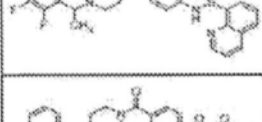
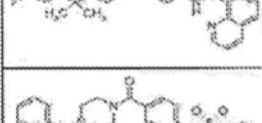

	B	B	B	B								
	B	A	A	B								
	B	A	B	B								
	A	A	B	B								
	B	A	A	B								
	B	B	B	B								
	A	A	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	A								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								

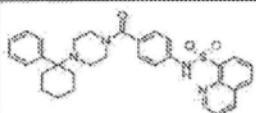
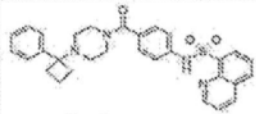
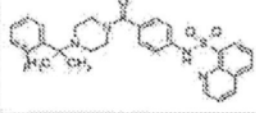
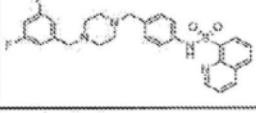
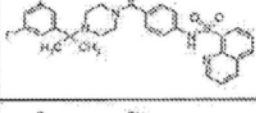
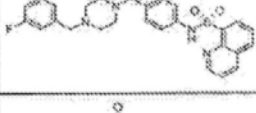

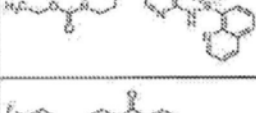
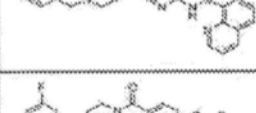
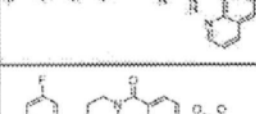

	A	B	A	B								
	B	B	A	B								
	B	B	A	A								
	B	A	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	A	A	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								

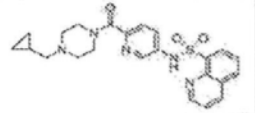
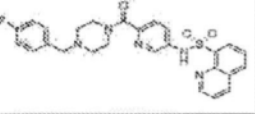
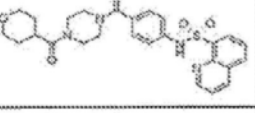
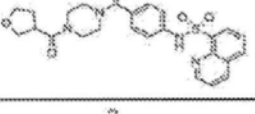
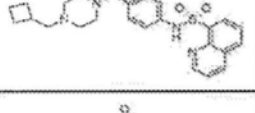
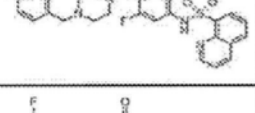
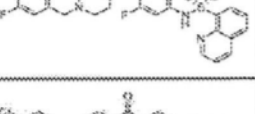
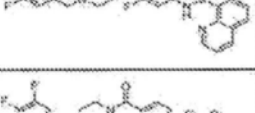
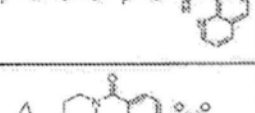
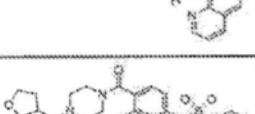

	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B	BB	CC							
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	A	A	A	A									
	A	A	B	B									
	A	A	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									

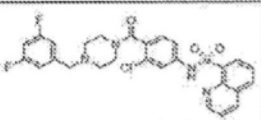
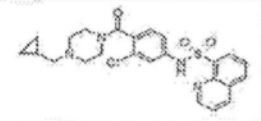
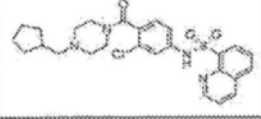
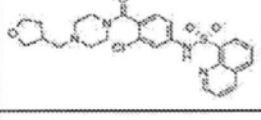
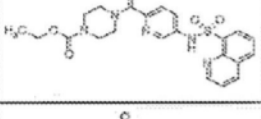
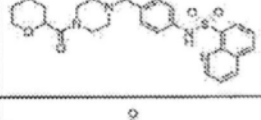
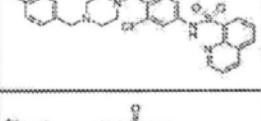
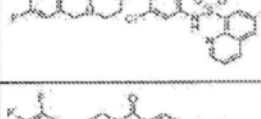
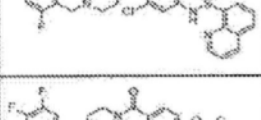
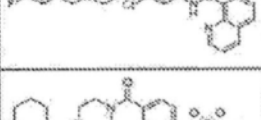

	B	A	A	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	B	B	B	B									
	A	A	A	A									
	B	B	B	B									
	B	A	B	B									
	B	B	A	A									
	B	B	A	A									

	B	B	A	B	AA	CC	AA	BB				
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA		AA		AA
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	AA	AA	AA	AA				
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	A	B	B	B								
	B	B	B	B								

	A	B	A	A								
	B	A	A	A								
	B	B	B	B								
	A	A	A	A								
	A	A	A	A								
	A	A	A	A								
	A	A	A	B								
	A	A	A	A								
	A	A	A	A								
	A	A	A	A								
	A	A	A	A								

	B	B	B	B								
	A	B	B	B		AA						
	B	B	B	A								
	B	B	B	B								
	A	A	B	B								
	A	A	A	A								
	B	A	A	B	CC	CC	CC					
	A	A	A	A								
	B	A	A	A								
	B	A	A	A	CC	CC	BB					
	B	B	B	B								

	A	B	A	A	CC	CC	CC					
	B	A	A	A								
	B	B	A	B								
	B	B	B	B								
	B	A	A	A	AA	AA	AA	AA				
	A	A	B	B								
	B	A	B	B								
	A	A	B	A								
	B	A	B	B								
	A	A	B	B								
	B	A	B	B	BB	CC	BB	BB	BB	BB	CC	BB

	B	A	B	B								
	B	A	B	B								
	A	A	B	B								
	B	B	B	B	BB	CC	BB					
	A	B	B	A								
	B	A	B	B								
	B	B	B	A								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B								
	B	B	B	B	BB	CC	BB	BB				

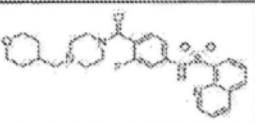
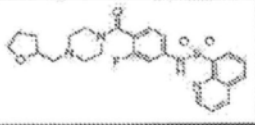
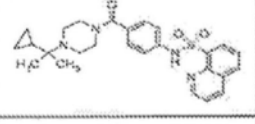
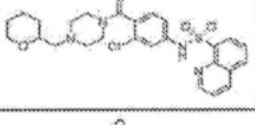
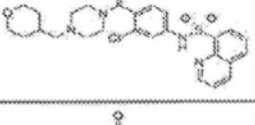
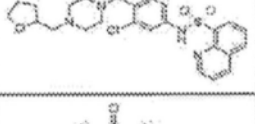
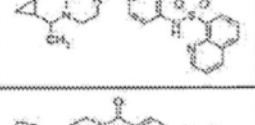

	A	B	B	B	AA	BB	AA	BB	AA	CC		AA
	B	B	B	B		CC	BB	BB	BB	CC	CC	BB
	A	A	B	B	AA	AA	AA	AA		AA		AA
	A	A	A	A								
	A	A	A	A								
	A	A	A	A								
	A	A	A	A	AA	BB	AA	AA				
	A	A	B	B								

图1