



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101952254 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 05

(21) 申请号 200880123501. 1

A61K 31/4725 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 11. 14

A61P 11/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 401/04 (2006. 01)

60/988, 559 2007. 11. 16 US

C07D 405/12 (2006. 01)

C07D 405/14 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2010. 06. 30

W0 2007/087066 A2, 2007. 08. 02, 权利要求 1-75.

(86) PCT申请的申请数据

W0 2007/056341 A1, 2007. 05. 18, 权利要求 64-66.

PCT/US2008/083517 2008. 11. 14

(87) PCT申请的公布数据

W0 2005/075435 A1, 2005. 08. 18, 权利要求 1、136、137.

W02009/064959 EN 2009. 05. 22

(73) 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

审查员 邱晓伟

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 S·哈迪达鲁阿 M·米勒 周竞兰

B·贝尔 P·D·J·赫罗滕胡伊斯

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

(51) Int. Cl.

C07D 217/22 (2006. 01)

A61K 31/472 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 86 页

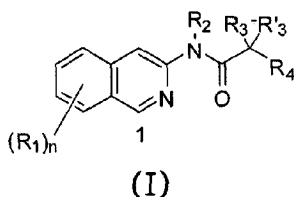
(54) 发明名称

ATP 结合盒转运蛋白的异喹啉调节剂

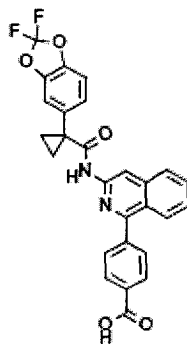
(57) 摘要

本发明的化合物及其药学可接受的组合物可用作 ATP 结合盒 (“ABC”) 转运蛋白或其片段的调节剂, 所述 ATP 结合盒 (“ABC”) 转运蛋白或其片段包括囊性纤维化跨膜传导调节蛋白 (“CFTR”)。本发明还涉及使用本发明化合物治疗 ABC 转运蛋

白介导的疾病的方法。



1. 下式的化合物或其药学可接受的盐，



2. 药物组合物, 包含 :
- (i) 权利要求 1 的化合物 ; 和
 - (ii) 药学可接受的载体。
3. 权利要求 2 的组合物, 另外包含溶粘蛋白剂、支气管扩张剂、抗感染药、抗炎药、CFTR 调节剂、或营养剂。
4. 权利要求 2 的组合物, 另外包含抗生素。

ATP 结合盒转运蛋白的异喹啉调节剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据 35U. S. C. § 119 要求 2007 年 11 月 16 日提交的美国临时专利申请序号 60/988, 559 的权益, 所述申请的全部内容被并入本文作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及 ATP 结合盒 (“ABC”) 转运蛋白或其片段的调节剂, 包括囊性纤维化跨膜传导调节蛋白 (“CFTR”)、其组合物, 以及与其有关的方法。本发明还涉及使用这种调节剂治疗 ABC 转运蛋白介导的疾病的方法。

[0004] 发明背景

[0005] ABC 转运蛋白是膜转运蛋白家族, 其调节多种药理学试剂、潜在毒性的药物、和外源物、以及阴离子的转运。ABC 转运蛋白是结合并利用细胞的三磷酸腺苷 (ATP) 来实现其特定活性的同源膜蛋白。发现这些转运蛋白中的一些是多药抗性蛋白质 (如 MDR1-P 糖蛋白, 或多药抗性蛋白质, MRP1), 为恶性癌细胞提供针对化疗剂的防御。到目前为止, 已经鉴定了 48 种 ABC 转运蛋白, 并基于它们的序列同一性和功能分为 7 个家族。

[0006] ABC 转运蛋白调节体内的多种重要的生理学作用, 并提供针对有害的环境化合物的防御。因此, 它们代表了重要的潜在药物靶标, 用于治疗与转运蛋白缺陷有关的疾病、防止药物从靶细胞中转运出来、和干预其中调节 ABC 转运蛋白活性可能有利的其它疾病。

[0007] 通常与疾病有关的 ABC 转运蛋白家族的一个成员是 cAMP/ATP- 介导的阴离子通道 CFTR。CFTR 在多种细胞型中表达, 包括吸收性和分泌性上皮细胞, 在其中它调节阴离子的跨膜流动, 以及其它离子通道和蛋白质的活性。在上皮细胞中, CFTR 的正常功能对于维持包括呼吸和消化组织在内的整个身体的电解质转运是关键。CFTR 由大约 1480 个氨基酸组成, 编码由串联重复的跨膜结构域构成的蛋白质, 每个跨膜结构域包含六个跨膜螺旋和一个核苷酸结合结构域。两个跨膜结构域由具有多个磷酸化位置的大的、极性的、调节性 (R) 结构域连接, 所述结构域调节通道活性和细胞运输。

[0008] 已经鉴定了编码 CFTR 的基因并进行了测序 (参见 Gregory, R. J. 等人 (1990) Nature 347 :382-386 ;Rich, D. P. 等人 (1990) Nature 347 :358-362), (Riordan, J. R. 等人 (1989) Science 245 :1066-1073)。这个基因的缺陷引起 CFTR 突变, 导致囊性纤维化 (“CF”), 囊性纤维化是最常见的人类致命性遗传疾病。在美国, 囊性纤维化影响大约 1/2, 500 的婴儿。在所有美国人口中, 高达 1000 万人带有该缺陷基因的一个单拷贝而没有明显的有害作用。相比之下, 带有两个 CF 相关基因拷贝的个体受到 CF 的致虚弱和致命作用的影响, 包括慢性肺病。

[0009] 在囊性纤维化患者中, 在呼吸上皮中内源表达的 CFTR 的突变导致顶端阴离子分泌 (apical anion secretion) 减少, 引起离子和流体转运失去平衡。产生的阴离子转运减少有助于肺内粘液蓄积增加和同时发生的最终引起 CF 患者死亡的微生物感染。除了呼吸道疾病之外, CF 患者典型地受到胃肠问题和胰腺机能不全的困扰, 如果未经治疗, 会导致死亡。另外, 大部分的囊性纤维化男性患者不能生育, 而囊性纤维化的女性患者生育力降低。

与 CF 相关基因两个拷贝的严重影响相反,带有 CF 相关基因单个拷贝的个体表现出对霍乱和对由腹泻引起的脱水的耐受力增加,可能是在该群体中 CF 基因的出现频率比较高的原因。

[0010] CF 染色体的 CFTR 基因的序列分析揭示了引起突变的多种疾病 (Cutting, G. R. 等人 (1990) *Nature* 346 :366-369 ;Dean, M. 等人 (1990) *Cell* 61 :863 :870 ;和 Kerem, B-S. 等人 (1989) *Science* 245 :1073-1080 ;Kerem, B-S 等人 (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 :8447-8451)。到目前为止,已经鉴定了 > 1000 种引起 CF 基因突变的疾病 (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>)。最常见的突变是在 CFTR 氨基酸序列的 508 位的苯丙氨酸的缺失,其通常被称为 $\Delta F508$ -CFTR。这种突变发生在大约 70% 的囊性纤维化病例中,并涉及重症疾病。

[0011] $\Delta F508$ -CFTR 的残基 508 的缺失阻止了新生蛋白正确地折叠。这导致突变的蛋白不能离开 ER 和运输到质膜。因此,存在于膜中的通道数目远少于在表达野生型 CFTR 的细胞中所观察到的通道数目。除了运输受损之外,该突变导致有缺陷的通道门控。膜中通道数目减少与有缺陷的门控结合起来,使得穿过上皮的阴离子运送减少,并导致有缺陷的离子和流体转运。(Quinton, P. M. (1990), *FASEB J.* 4 :2709-2727)。然而,研究显示,尽管低于野生型 CFTR,但是膜中的 $\Delta F508$ -CFTR 数目减少也是有作用的。(Dalemans 等人 (1991), *Nature Lond.* 354 :526-528 ;Denning 等人, 出处同前 ;Pasyk and Foskett (1995), *J. Cell. Biochem.* 270 :12347-50)。除了 $\Delta F508$ -CFTR 之外,引起导致有缺陷的运输、合成、和 / 或通道门控的 CFTR 突变的其它疾病可以被向上或向下调节,以改变阴离子分泌和调节疾病进程和 / 或严重程度。

[0012] 尽管 CFTR 转运除阴离子之外的多种分子,但是显然,这种作用 (转运阴离子) 代表了将离子和水转运穿过上皮的重要机制中的一个因素。其它因素包括上皮细胞的 Na^+ 通道、ENaC、 $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ 协同转运蛋白、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶泵和基底膜 K^+ 通道,它们都负责将氯离子摄取到细胞中。

[0013] 这些因素一起起作用,通过它们的选择性表达和在细胞内的定位实现穿过上皮的定向转运。通过存在于顶膜上的 ENaC 和 CFTR 与在细胞基底膜表面上表达的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶泵和 Cl^- 通道的协调的活性发生氯离子吸收。氯离子从腔侧的继发性主动转运导致细胞内氯离子蓄积,然后通过 Cl^- 通道被动离开细胞,产生向量运输。 $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ 协同转运蛋白、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶泵的排列和在基底侧表面上的基底侧膜 K^+ 通道与在腔侧上的 CFTR 一起通过腔侧上的 CFTR 协调氯离子的分泌。因为水本身决不可能主动转运,其借助由钠和氯离子的总体流动所生成的微小的跨上皮渗透梯度流过上皮。

[0014] 除了囊性纤维化之外,CFTR 活性的调节可能有利于并非直接由 CFTR 突变引起的其它疾病,诸如分泌性疾病和 CFTR 介导的其它蛋白质折叠疾病。这些包括但不限于慢性阻塞性肺病 (COPD)、干眼病、和斯耶格伦病。

[0015] COPD 的特征在于进行性的和不完全可逆的气流受限。气流受限归因于粘液分泌过多、肺气肿、和细支气管炎。突变型或野生型 CFTR 的活化剂提供了对 COPD 中常见的粘液分泌过多和粘液纤毛清除受损的潜在治疗。具体地,穿过 CFTR 的阴离子分泌增加可以促进流体转运到气道表面液体中以便使粘液水合和优化纤毛周围流体粘度 (periciliary fluid viscosity)。这会引起粘液纤毛清除增加和与 COPD 有关症状减少。干眼病的特征在于泪

水产生减少和泪液膜脂质、蛋白质和粘蛋白分布异常。干眼有许多原因,其中一些包括年龄、Lasik 眼睛手术、关节炎、药物、化学品 / 热灼伤、变态反应、和疾病诸如囊性纤维化和斯耶格伦综合征。通过 CFTR 的阴离子分泌增加会增加来自角膜内皮细胞和眼睛周围的分泌腺的流体转运,以加强角膜水合。这会有助于减轻与干眼病有关的症状。斯耶格伦综合征是一种自身免疫性疾病,其中免疫系统攻击全身的产生水分的腺体,包括眼睛、口腔、皮肤、呼吸组织、肝脏、阴道、和内脏。症状包括眼睛、口腔、和阴道干燥,以及肺疾病。该疾病还与类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化、和多发性肌炎 (polymyositis) / 皮肤肌炎有关。有缺陷的蛋白质运输被认为引起该疾病,其治疗选择有限。CFTR 活性调节剂可以使该疾病所影响的各器官水合并有助于相关症状的增加。

[0016] 正如以上的讨论,认为 $\Delta F508$ -CFTR 中残基 508 的缺失阻止新生蛋白质的正确折叠,导致这种突变型蛋白质不能离开 ER 和运输到质膜。因此,存在于质膜中的成熟蛋白质的数量不足,且上皮组织内的氯离子转运显著减少。事实上,已经表明 ER 结构对 ABC 转运蛋白的有缺陷的 ER 处理的这种细胞现象不仅是 CF 疾病的潜在基础,而且是多种其它孤立疾病和遗传疾病的潜在基础。ER 结构能机能失常的两个途径是对蛋白质的 ER 出口的偶联丧失导致降解,或者是这些有缺陷的 / 错误折叠的蛋白质的 ER 蓄积 [Aridor M 等人, *Nature Med.*, 5(7), pp745-751(1999); Shastri, B. S. 等人, *Neurochem. International*, 43, pp 1-7(2003); Rutishauser, J. 等人, *Swiss Med Wkly*, 132, pp211-222(2002); Morello, JP 等人, *TIPS*, 21, pp. 466-469(2000); Bross P. 等人, *Human Mut.*, 14, pp. 186-198(1999)]。与第一类 ER 机能失常有关的疾病是囊性纤维化(归因于上述讨论的错误折叠的 $\Delta F508$ -CFTR)、遗传性肺气肿(归因于 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶;非 Piz 变体)、遗传性色素沉着病、凝结-纤维蛋白溶解缺陷诸如蛋白 C 缺陷、I 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷诸如家族性高胆固醇血症、I 型乳糜微粒血症、无 β 脂蛋白血症、溶酶体贮积病诸如 I-细胞病 / 假性赫尔勒病、粘多糖累积症(归因于溶酶体加工酶)、Sandhof/Tay-Sachs(归因于 β -氨基己糖苷酶)、II 型 Crigler-Najjar(归因于 UDP-葡萄糖苷酸-唾液(sialyl)-转移酶)、多内分泌腺病 / 高胰岛素血症、糖尿病(归因于胰岛素受体)、Laron 侏儒症(归因于生长激素受体)、髓过氧化物酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退(归因于前甲状旁腺激素原)、黑素瘤(归因于酪氨酸酶)。与后一类 ER 机能失常有关的疾病是 GlycanosisCDG 1 型、遗传性肺气肿(归因于 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶(Piz 变体)、先天甲状腺机能亢进、成骨不全(归因于 I、II、IV 型前胶原)、遗传性血纤维蛋白原过少(归因于纤维蛋白原)、ACT 缺陷(归因于 $\alpha 1$ -抗凝乳蛋白酶)、尿崩症(DI)、神经生理性(Neurophyseal)DI(归因于 V 加压素激素(asopvessin hormone)/V2-受体)、肾性尿崩症(归因于 AquaporinII)、Charcot-Marie Tooth 综合征(归因于外周髓鞘蛋白 22)、Perlizaeus-Merzbacher 病、神经变性疾病诸如阿尔茨海默氏病(归因于 β APP 和早老素)、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、皮克病、几种多谷氨酰胺神经病症(诸如亨廷顿病、脊髓小脑共济失调 I 型、脊髓和延髓肌肉萎缩、齿状核红核苍白球丘脑下部萎缩、和肌强直营养不良、和海绵状脑病诸如遗传性克-雅二氏病(归因于朊病毒蛋白加工缺陷)、法布里病(归因于溶酶体 α -半乳糖苷酶 A) 和 Straussler-Scheinker 综合征(归因于 Prp 加工缺陷)。

[0017] 除了 CFTR 活性的向上调节之外,由 CFTR 调节剂减少阴离子分泌可能有利于分泌性腹泻的治疗,在分泌性腹泻中,由于促分泌活化的氯离子转运使得上皮的水转运显著地

增加。所述机制涉及 cAMP 的升高和 CFTR 的刺激。

[0018] 尽管腹泻有许多的原因,但是由过量的氯离子转运所引起的腹泻疾病的主要后果是所有腹泻所共有的,且包括脱水、酸中毒、生长受损和死亡。

[0019] 急性和慢性的腹泻代表了世界上许多地区的主要的医疗问题。腹泻是发生营养不良的主要因素,而且是在低于五岁的儿童中导致死亡的主要原因(5,000,000 死亡/年)。

[0020] 分泌性腹泻在获得性免疫缺乏综合征(AIDS)患者和慢性炎症性肠病(IBD)患者中也是危险的状态。每年有1600万从工业化国家到发展中国家的旅行者发生腹泻,腹泻的强度和病例数取决于旅行的国家和地区的不同而不同。

[0021] 圈养动物和宠物诸如牛、猪、和马、绵羊、山羊、猫和狗的腹泻也称为家畜腹泻,是这些动物的主要死亡原因。腹泻可以由任何较大的转变引起,诸如断奶或身体活动,以及响应于多种细菌或病毒感染发生,并且通常在动物生命的前几个小时内发生。

[0022] 最常见的致腹泻细菌是具有K99纤毛抗原的肠产毒性大肠杆菌(ETEC)。腹泻的常见病毒诱因包括轮状病毒和冠状病毒。其它感染剂包括隐孢子虫属(cryptosporidium)、兰伯氏贾第虫(giardialamblia)、和沙门氏菌等等。

[0023] 轮状病毒感染的症状包括排泄水样便、脱水和虚弱。冠状病毒在新生动物中引起更严重的疾病,并且具有高于轮状病毒的致死率。然而,通常,子畜可能感染不止一种的病毒,或同时感染病毒和细菌微生物。这显著地增加了疾病的严重程度。

[0024] 因此,需要可用于调节哺乳动物细胞膜中的ABC转运蛋白活性的ABC转运蛋白活性调节剂及其组合物。

[0025] 需要使用这种ABC转运蛋白活性调节剂来治疗ABC转运蛋白介导的疾病的方法。

[0026] 需要调节哺乳动物的离体细胞膜中的ABC转运蛋白活性的方法。

[0027] 需要可用于调节哺乳动物细胞膜中的CFTR活性的CFTR活性调节剂。

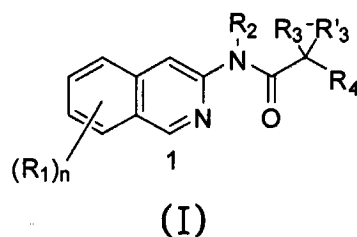
[0028] 需要使用这种CFTR活性调节剂来治疗CFTR-介导的疾病的方法。

[0029] 需要调节哺乳动物的离体细胞膜中的CFTR活性的方法。

发明内容

[0030] 现已发现,本发明的化合物及其药学可接受的组合物可用作ABC转运蛋白活性的调节剂。这些化合物为通式(I):

[0031]



[0032] 或其药学可接受的盐,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 和 n 如本文中所述。

[0033] 这些化合物和药学可接受的组合物可用于治疗各种疾病、病症、或病况或减轻其严重程度,包括但不限于囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着病、凝结-纤维蛋白溶解缺陷诸如蛋白C缺陷、1型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷诸如家族性高胆固醇血症、1型乳糜微粒血症、无 β 脂蛋白血症、溶酶体贮积病诸如I-细胞病/假性赫尔

勒病、粘多糖累积症、Sandhof/Tay-Sachs、II 型 Crigler-Najjar、多内分泌腺病 / 高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑素瘤、glycanosis CDG 1 型、遗传性肺气肿、先天甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性血纤维蛋白原过少、ACT 缺陷、尿崩症 (DI)、神经生理性 DI、肾性尿崩症、Charcot-Marie Tooth 综合征、Perlizaeus-Merzbacher 疾病、神经变性疾病诸如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、皮克病、几种多谷氨酰胺神经病症 (如亨廷顿病、脊髓小脑共济失调 I 型、脊髓和延髓的肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部萎缩、和肌强直营养不良、以及海绵状脑病诸如遗传性克 - 雅二氏病、法布里病、Straussler-Scheinker 综合征、COPD、干眼病和斯耶格伦病。

[0034] 发明详述

[0035] 定义

[0036] 如本文中使用的,除非另有说明,适用以下定义。

[0037] 如本文中使用的,术语“ABC- 转运蛋白”是指包括至少一个结合结构域的 ABC- 转运蛋白蛋白质或其片段,其中所述蛋白质或其片段存在于体内或体外。如本文中使用的,术语“结合结构域”是指 ABC- 转运蛋白上的可以结合于调节剂的结构域。参见例如, Hwang, T. C. 等人, J. Gen. Physiol. (1998) :111 (3), 477-90。

[0038] 如本文中使用的,术语“CFTR”是指具有调节剂活性的囊性纤维化跨膜传导调节蛋白或其突变,包括但不限于 $\Delta F508$ CFTR 和 G551DCFTR (关于 CFTR 突变参见例如, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>)。

[0039] 如本文中使用的,术语“调节”是指以可测量的量提高或降低例如活性。通过提高 ABC 转运蛋白 (例如, CFTR 阴离子通道) 的活性来调节 ABC 转运蛋白活性 (诸如 CFTR 活性) 的化合物称为激动剂。通过降低 ABC 转运蛋白 (例如, CFTR 阴离子通道) 的活性来调节 ABC 转运蛋白活性 (诸如 CFTR 活性) 的化合物称为拮抗剂。激动剂与 ABC 转运蛋白 (诸如 CFTR 阴离子通道) 相互作用以提高受体响应于内源性配体结合转导细胞内信号的能力。拮抗剂与 ABC 转运蛋白 (诸如 CFTR) 相互作用,并与内源性配体或底物竞争受体上的结合部位,以降低受体响应于内源性配体结合转导细胞内信号的能力。

[0040] 措辞“治疗 ABC 转运蛋白介导的疾病或降低其严重程度”是指治疗直接由 ABC 转运蛋白和 / 或 CFTR 活性引起的疾病以及减轻不直接由 ABC 转运蛋白和 / 或 CFTR 阴离子通道活性引起的疾病的症状。症状可以受 ABC 转运蛋白和 / 或 CFTR 活性影响的疾病的实例包括但不限于囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着病、凝结 - 纤维蛋白溶解缺陷诸如蛋白 C 缺陷、1 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷诸如家族性高胆固醇血症、1 型乳糜微粒血症、无 β 脂蛋白血症、溶酶体贮积病诸如 I- 细胞病 / 假性赫尔勒病 (Pseudo-Hurler)、粘多糖累积症、Sandhof/Tay-Sachs、II 型 Crigler-Najjar、多内分泌腺病 / 高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑素瘤、Glycanosis CDG 1 型、遗传性肺气肿、先天甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性血纤维蛋白原过少、ACT 缺陷、尿崩症 (DI)、神经生理性 DI、肾性尿崩症、Charcot-Marie Tooth 综合征、Perlizaeus-Merzbacher 疾病、神经变性疾病诸如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、皮克病、几种多谷氨酰胺神经病症 (如亨廷顿病、脊髓小脑共济失调 I 型、脊髓和延髓的肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部萎缩

(Dentatorubal pallidolusian)、和肌强直营养不良、以及海绵状脑病诸如遗传性克-雅二氏病、法布里病、Straussler-Scheinker 综合征、COPD、干眼病和斯耶格伦病。

[0041] 对于本发明的目的,化学元素根据元素周期表 (Periodic Table of the Elements), CAS 版, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 来确定。另外,有机化学的一般原理描述在“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999; 和“March's Advanced Organic Chemistry”, 第 5 版: Smith, M. B. 和 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 中,各文献的全部内容被并入本文作为参考。

[0042] 对于本发明的目的,化学元素根据元素周期表 (Periodic Table of the Elements), CAS 版, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 来确定。另外,有机化学的一般原理描述在“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999; 和“March's Advanced Organic Chemistry”, 第 5 版: Smith, M. B. 和 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 中。

[0043] 如本文中使用的,术语“脂族基团”包括术语烷基、烯基、炔基,各自是任选被取代的,如下所述。

[0044] 如本文中使用的,“烷基”基团是指包含 1-8 (例如, 1-6 或 1-4) 个碳原子的饱和脂肪族烃基团。烷基可以是直链或支链的。烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正庚基、或 2-乙基己基。烷基基团可以被一个或多个取代基取代 (即, 任选地被取代) 诸如卤素、环脂肪族基 [例如, 环烷基或环烯基]、杂环脂肪族基 [例如, 杂环烷基或杂环烯基]、芳基、杂芳基、烷氧基、芳酰基、杂芳酰基、酰基 [例如, (脂族基) 羰基、(环脂肪族基) 羰基、或 (杂环脂肪族基) 羰基]、硝基、氰基、酰氨基 [例如, (环烷基烷基) 羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基) 羰基氨基、(杂环烷基烷基) 羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基]、氨基 [例如, 脂族基氨基、环脂肪族基氨基、或杂环脂肪族基氨基]、磺酰基 [例如, 脂族基磺酰基]、亚磺酰基、硫烷基、亚磺酰氧基 (sulfoxy)、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代、羧基、氨基甲酰基、环脂肪族基氧基、杂环脂肪族基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳基烷基氧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、或羟基。非限制性地,被取代的烷基的一些实例包括羧基烷基 (诸如 HOOC- 烷基、烷氧基羰基烷基、和烷基羰基氧基烷基)、氰基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、酰基烷基、羟基烷基、芳烷基、(烷氧基芳基) 烷基、(磺酰基氨基) 烷基 (诸如 (烷基磺酰基氨基) 烷基)、氨基烷基、酰氨基烷基、(环脂肪族基) 烷基、氰基烷基、或卤代烷基。

[0045] 如本文中使用的,“烯基”基团是指包含 2-8 (例如, 2-6 或 2-4) 个碳原子和至少一个双键的脂族碳基团。与烷基基团一样,烯基基团可以是直链或支链的。烯基基团的实例包括但不限于烯丙基、异戊二烯基、2-丁烯基、和 2-己烯基。烯基基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基诸如卤素、环脂肪族基、杂环脂肪族基、芳基、杂芳基、烷氧基、芳酰基、杂芳酰基、酰基 [例如, (环脂肪族基) 羰基、或 (杂环脂肪族基) 羰基]、硝基、氰基、酰基 [例如, 脂族基羰基、环脂肪族基羰基、芳基羰基、杂环脂肪族基羰基或杂芳基羰基]、酰氨基 [例如, (环烷基烷基) 羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基) 羰基氨基、(杂环烷基烷基) 羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、或杂芳基氨基羰基]、氨基 [例如, 脂族基氨基、或脂族基磺酰基氨基]、磺酰基 [例如, 烷基磺酰基、环脂肪族基磺酰基、或芳基磺

酰基]、亚磺酰基、硫烷基、亚磺酰氧基(sulfoxy)、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代、羧基、氨基甲酰基、环脂肪族基氧基、杂环脂肪族基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳基烷基氧基、烷基氧基羰基、烷基羰基氧基、或羟基。

[0046] 如本文中使用的,“炔基”基团是指包含 2-8(例如,2-6 或 2-4) 个碳原子和至少一个三键的脂族碳基团。炔基基团可以是直链或支链的。炔基基团的实例包括但不限于炔丙基和丁炔基。炔基基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基诸如芳酰基、杂芳酰基、烷氧基、环烷基氧基、杂环烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳烷基氧基、硝基、羧基、氰基、卤素、羟基、磺基(sulfo)、巯基、硫烷基[例如,脂族基硫烷基或环脂肪族基硫烷基]、亚磺酰基[例如,脂族基亚磺酰基或环脂肪族基亚磺酰基]、磺酰基[例如,脂族基磺酰基、脂族基氨基磺酰基、或环脂肪族基磺酰基]、酰氨基[例如,氨基羰基、烷基氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、环烷基羰基氨基、芳基氨基羰基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基或杂芳基氨基羰基]、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、环脂肪族基、杂环脂肪族基、芳基、杂芳基、酰基[例如,(环脂肪族基)羰基或(杂环脂肪族基)羰基]、氨基[例如,脂族基氨基]、亚磺酰氧基(sulfoxy)、氧代、羧基、氨基甲酰基、(环脂肪族基)氧基、(杂环脂肪族基)氧基、或(杂芳基)烷氧基。

[0047] 如本文中使用的,“酰氨基”包括“氨基羰基”和“羰基氨基”二者。这些术语在单独或与另一个基团结合使用时是指酰氨基基团,诸如在用在末端时为 $N(R^X R^Y)-C(O)-$ 或 $R^Y C(O)-N(R^X)-$,而在内部使用时为 $-C(O)-N(R^X)-$ 或 $-N(R^X)-C(O)-$,其中 R^X 和 R^Y 如以下定义的。酰氨基基团的实例包括烷基酰氨基(诸如烷基羰基氨基或烷基羰基氨基)、(杂环脂肪族基)酰氨基、(杂芳烷基)酰氨基、(杂芳基)酰氨基、(杂环烷基)烷基酰氨基、芳基酰氨基、芳烷基酰氨基、(环烷基)烷基酰氨基、或环烷基酰氨基。

[0048] 如本文中使用的,“氨基”基团是指 $-NR^X R^Y$,其中各 R^X 和 R^Y 独立地为氢、烷基、环脂肪族基、(环脂肪族基)脂族基、芳基、芳脂基、杂环脂肪族基、(杂环脂肪族基)脂族基、杂芳基、羧基、硫烷基、亚磺酰基、磺酰基、(脂族基)羰基、(环脂肪族基)羰基、((环脂肪族基)脂族基)羰基、芳基羰基、(芳脂基)羰基、(杂环脂肪族基)羰基、((杂环脂肪族基)脂族基)羰基、(杂芳基)羰基、或(杂芳脂基)羰基,其每个都是如本文中定义的并且是任选被取代的。氨基基团的实例包括烷基氨基、二烷基氨基、或芳基氨基。在术语“氨基”不是末端基团(例如,烷基羰基氨基)时,它由 $-NR^X-$ 表示。 R^X 具有与上述定义相同的含义。

[0049] 如本文中使用的,单独使用的或作为更大基团的一部分(如在“芳烷基”、“芳烷氧基”、或“芳基氧基烷基”)的“芳基”基团是指单环的(例如,苯基);双环的(例如,茛基、萘基、四氢萘基、四氢茛基);和三环的(例如,茛基、四氢茛基、或四氢萘基、萘基)环状系统,其中单环环系是芳香族的或双环或三环环系中的至少一个环是芳香族的。双环和三环环系包括苯并稠合的 2-3 元的碳环。例如,苯并稠合的基团包括与两个或更多个 C_{4-8} 碳环部分稠合的苯基。芳基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基包括脂族基[例如,烷基、烯基、或炔基];环脂肪族基;(环脂肪族基)脂族基;杂环脂肪族基;(杂环脂肪族基)脂族基;芳基;杂芳基;烷氧基;(环脂肪族基)氧基;(杂环脂肪族基)氧基;芳基氧基;杂芳基氧基;(芳脂基)氧基;(杂芳脂基)氧基;芳酰基;杂芳酰基;氨基;氧代(在苯并稠合的双环或三环芳基的非芳香族碳环上);硝基;羧基;酰氨基;酰基[例如,脂族基羰基;(环

脂肪族基)羰基;((环脂肪族基)脂族基)羰基;(芳脂基)羰基;(杂环脂肪族基)羰基;((杂环脂肪族基)脂族基)羰基;或(杂芳脂基)羰基];磺酰基[例如,脂族基磺酰基或氨基磺酰基];亚磺酰基[例如,脂族基亚磺酰基或环脂肪族基亚磺酰基];硫烷基[例如,脂族基硫烷基];氰基;卤素;羟基;巯基;亚磺酰氧基(sulfoxy);脲;硫脲;氨磺酰基;磺酰胺;或氨基甲酰基。作为选择,芳基可以是未被取代的。

[0050] 被取代的芳基的非限制性实例包括卤代芳基[例如,单-、二(诸如,对位、间位的二卤代芳基)、和三卤代)芳基];(羧基)芳基[例如,(烷氧基羰基)芳基、((芳烷基)羰基氧基)芳基、和(烷氧基羰基)芳基];(酰氨基)芳基[例如,(氨基羰基)芳基、(((烷基氨基)烷基)氨基羰基)芳基、(烷基羰基)氨基芳基、(芳基氨基羰基)芳基、和(((杂芳基)氨基)羰基)芳基];氨基芳基[例如,((烷基磺酰基)氨基)芳基或((二烷基)氨基)芳基];(氰基烷基)芳基;(烷氧基)芳基;(氨磺酰基)芳基[例如,(氨基磺酰基)芳基];(烷基磺酰基)芳基;(氰基)芳基;(羟基烷基)芳基;((烷氧基)烷基)芳基;(羟基)芳基、((羧基)烷基)芳基;(((二烷基)氨基)烷基)芳基;(硝基烷基)芳基;(((烷基磺酰基)氨基)烷基)芳基;((杂环脂肪族基)羰基)芳基;((烷基磺酰基)烷基)芳基;(氰基烷基)芳基;(羟基烷基)芳基;(烷基羰基)芳基;烷基芳基;(三卤代烷基)芳基;对氨基-间烷氧基羰基芳基;对氨基-间氰基芳基;对卤代-间氨基芳基;或(间(杂环脂肪族基)-邻(烷基))芳基。

[0051] 如本文中使用的,“芳脂基”诸如“芳烷基”基团是指被芳基基团取代的脂族基基团(例如, C_{1-4} 烷基基团)。“脂族基”、“烷基”和“芳基”如本文中定义的。芳脂基(诸如,芳烷基基团)的实例是苄基。

[0052] 如本文中使用的,“芳烷基”基团是指被芳基基团取代的烷基基团(例如, C_{1-4} 烷基基团)。“烷基”和“芳基”都在上述有所定义。芳烷基基团的实例是苄基。芳烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基诸如脂族基[例如,烷基、烯基、或炔基,包括羧基烷基、羟基烷基、或卤代烷基诸如三氟甲基]、环脂肪族基[例如,环烷基或环烯基]、(环烷基)烷基、杂环烷基、(杂环烷基)烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷基氧基、杂环烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳烷基氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、酰氨基[例如,氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、或杂芳烷基羰基氨基]、氰基、卤素、羟基、酰基、巯基、烷基硫烷基、亚磺酰氧基(sulfoxy)、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代、或氨基甲酰基。

[0053] 如本文中使用的,“双环环系”包括形成两个环的 8-12(例如,9、10、或 11)元的结构,其中所述两个环具有至少一个共有原子(例如,2 个共有原子)。双环环系包括双环脂肪族基(例如,双环烷基或双环烯基)、双环杂脂族基、双环芳基、和双环杂芳基。

[0054] 如本文中使用的,“环脂肪族基”基团包括“环烷基”基团和“环烯基”基团,各自如下所述任选地被取代。

[0055] 如本文中使用的,“环烷基”基团是指 3-10(例如,5-10)个碳原子的饱和的碳环单环或双环(稠合的或桥接的)环。环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、降冰片基、立方烷基(cubyl)、八氢茚基、十氢萘基,双环[3.2.1]辛基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.3.1]壬基、双环[3.3.2.]癸基、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基、

氮杂环烷基、或((氨基羰基)环烷基)环烷基。如本文中使用的,“环烯基”基团是指具有一个或多个双键的 3-10(例如,4-8)个碳原子的非芳香族碳环。环烯基基团的实例包括环戊烯基、1,4-环己二烯基、环庚烯基、环辛烯基、六氢-茛基、八氢-萘基、环己烯基、环戊烯基、双环[2.2.2]辛烯基、或双环[3.3.1]壬烯基。环烷基或环烯基基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基诸如脂族基[例如,烷基、烯基、或炔基]、环脂肪族基、(环脂肪族基)脂族基、杂环脂肪族基、(杂环脂肪族基)脂族基、芳基、杂芳基、烷氧基、(环脂肪族基)氧基、(杂环脂肪族基)氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、(芳脂基)氧基、(杂芳脂基)氧基、芳酰基、杂芳酰基、氨基、酰氨基[例如,(脂族基)羰基氨基、(环脂肪族基)羰基氨基、((环脂肪族基)脂族基)羰基氨基、(芳基)羰基氨基、(芳脂基)羰基氨基、(杂环脂肪族基)羰基氨基、((杂环脂肪族基)脂族基)羰基氨基、(杂芳基)羰基氨基、或(杂芳脂基)羰基氨基]、硝基、羧基[例如,HOOC-、烷氧基羰基、或烷基羰基氧基]、酰基[例如,(环脂肪族基)羰基、((环脂肪族基)脂族基)羰基、(芳脂基)羰基、(杂环脂肪族基)羰基、((杂环脂肪族基)脂族基)羰基、或(杂芳脂基)羰基]、氰基、卤素、羟基、巯基、磺酰基[例如,烷基磺酰基和芳基磺酰基]、亚磺酰基[例如,烷基亚磺酰基]、硫烷基[例如,烷基硫烷基]、亚磺酰氧基(sulfoxy)、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代、或氨基甲酰基。

[0056] 如本文中使用的,“环状部分”包括环脂肪族基、杂环脂肪族基、芳基、或杂芳基,各自前述已有定义。

[0057] 如本文中使用的,术语“杂环脂肪族基”包括杂环烷基基团和杂环烯基基团,各自如下所述任选地被取代。

[0058] 如本文中使用的,“杂环烷基”基团是指 3-10 元的单环或双环(稠合的或桥接的)(例如,5-10 元的单环或双环)饱和环状结构,其中的一个或多个环原子是杂原子(例如,N、O、S、或其组合)。杂环烷基基团的实例包括哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,4-二氧杂环戊烷基、1,4-二硫杂环己烷基(dithianyl)、1,3-二氧杂环戊烷基、唑烷基(oxazolidyl)、异唑烷基(isoxazolidyl)、吗啉基、硫代吗啉基、八氢苯并呋喃基、八氢苯并吡喃基、八氢苯并噻喃基、八氢吲哚基、八氢吡啶基、十氢喹啉基、八氢苯并[b]噻吩基、2-氧杂-双环[2.2.2]辛基、1-氮杂-双环[2.2.2]辛基、3-氮杂-双环[3.2.1]辛基、和 2,6-二氧杂-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基。单环的杂环烷基基团可以与苯基部分稠合,诸如四氢异喹啉。如本文中使用的,“杂环烯基”是指具有一个或多个双键的单环或双环(例如,5-10 元的单环或双环)非芳族环结构,并且其中一个或多个环原子是杂原子(例如,N、O、或 S)。单环和双环的杂脂族基根据标准化学命名法编号。

[0059] 杂环烷基或杂环烯基基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基诸如脂族基[例如,烷基、烯基、或炔基]、环脂肪族基、(环脂肪族基)脂族基、杂环脂肪族基、(杂环脂肪族基)脂族基、芳基、杂芳基、烷氧基、(环脂肪族基)氧基、(杂环脂肪族基)氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、(芳脂基)氧基、(杂芳脂基)氧基、芳酰基、杂芳酰基、氨基、酰氨基[例如,(脂族基)羰基氨基、(环脂肪族基)羰基氨基、((环脂肪族基)脂族基)羰基氨基、(芳基)羰基氨基、(芳脂基)羰基氨基、(杂环脂肪族基)羰基氨基、((杂环脂肪族基)脂族基)羰基氨基、(杂芳基)羰基氨基、或(杂芳脂基)羰基氨基]、硝基、羧基[例如,HOOC-、烷氧基羰基、或烷基羰基氧基]、酰基[例如,(环脂肪族基)羰基、((环脂肪族基)脂族基)羰基、(芳脂基)羰基、(杂环脂肪族基)羰基、((杂环脂肪族基)脂族基)

基)羰基、或(杂芳脂基)羰基]、硝基、氰基、卤素、羟基、巯基、磺酰基[例如,烷基磺酰基或芳基磺酰基]、亚磺酰基[例如,烷基亚磺酰基]、硫烷基[例如,烷基硫烷基]、亚磺酰氧基(sulfoxy)、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代、或氨基甲酰基。

[0060] 如本文中使用的,“杂芳基”基团是指具有 4-15 个环原子的单环、双环、或三环环系,其中一个或多个环原子是杂原子(例如, N、O、S、或其组合)并且其中单环环系是芳香族的或双环或三环环系中的至少一个环是芳香族的。杂芳基基团包括具有 2-3 个环的苯并稠合的环系。例如,苯并稠合的基团包括与一个或两个 4 到 8 元的杂环脂肪族基部分稠合的苯并基(例如,吲哚基(indolizyl)、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、或异喹啉基)。杂芳基的一些实例是氮杂环丁烷基、吡啶基、1H-吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、异喹啉基、苯并噻唑基、夹氧杂蒽、硫蒽、吩噻嗪、二氢吲哚、苯并[1,3]二氧杂环戊烯、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、噌啉基、喹啉基、喹唑啉基、酞嗪基(phthalazyl)、喹唑啉基、喹喔啉基、异喹啉基、4H-喹啉基(4H-quinolizyl)、苯并-1,2,5-噻二唑基、或 1,8-萘啶基(1,8-naphthyridyl)。

[0061] 非限制性地,单环杂芳基包括呋喃基、噻吩基、2H-吡咯基、吡咯基、唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、1,3,4-噻二唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、哒嗪基(pyridazyl)、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基(pyrazyl)、或 1,3,5-三嗪基(triazyl)。单环杂芳基根据标准化学命名法编号。

[0062] 非限制性地,双环杂芳基包括吲哚基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、异吲哚基、吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基、或蝶啶基。双环杂芳基根据标准化学命名法编号。

[0063] 杂芳基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基诸如脂族基[例如,烷基、烯基、或炔基];环脂肪族基;(环脂肪族基)脂族基;杂环脂肪族基;(杂环脂肪族基)脂族基;芳基;杂芳基;烷氧基;(环脂肪族基)氧基;(杂环脂肪族基)氧基;芳基氧基;杂芳基氧基;(芳脂基)氧基;(杂芳脂基)氧基;芳酰基;杂芳酰基;氨基;氧代(双环或三环杂芳基的非芳香族碳环或杂环上);羧基;酰氨基;酰基[例如,脂族基羰基;(环脂肪族基)羰基;((环脂肪族基)脂族基)羰基;(芳脂基)羰基;(杂环脂肪族基)羰基;((杂环脂肪族基)脂族基)羰基;或(杂芳脂基)羰基];磺酰基[例如,脂族基磺酰基或氨基磺酰基];亚磺酰基[例如,脂族基亚磺酰基];硫烷基[例如,脂族基硫烷基];硝基;氰基;卤素;羟基;巯基;亚磺酰氧基(sulfoxy);脲;硫脲;氨磺酰基;磺酰胺;或氨基甲酰基。作为选择,杂芳基可以是未被取代的。

[0064] 被取代的杂芳基的非限制性实例包括(卤代)杂芳基[例如,单和二(卤代)杂芳基];(羧基)杂芳基[例如,(烷氧基羰基)杂芳基];氰基杂芳基;氨基杂芳基[例如,((烷基磺酰基)氨基)杂芳基和((二烷基)氨基)杂芳基];(酰氨基)杂芳基[例如,氨基羰基杂芳基、((烷基羰基)氨基)杂芳基、(((烷基)氨基)烷基)氨基羰基)杂芳基、(((杂芳基)氨基)羰基)杂芳基、((杂环脂肪族基)羰基)杂芳基、和((烷基羰基)氨基)杂芳基];(氰基烷基)杂芳基;(烷氧基)杂芳基;(氨磺酰基)杂芳基[例如,(氨

基磺酰基)杂芳基];(磺酰基)杂芳基[例如,(烷基磺酰基)杂芳基];(羟基烷基)杂芳基;(烷氧基烷基)杂芳基;(羟基)杂芳基;(((羧基)烷基)杂芳基;[(((二烷基)氨基)烷基)杂芳基;(杂环脂肪族基)杂芳基;(环脂肪族基)杂芳基;(硝基烷基)杂芳基;(((烷基磺酰基)氨基)烷基)杂芳基;((烷基磺酰基)烷基)杂芳基;(氰基烷基)杂芳基;(酰基)杂芳基[例如,(烷基羰基)杂芳基];(烷基)杂芳基、和(卤代烷基)杂芳基[例如,三卤代烷基杂芳基]。

[0065] 如本文中使用的,“杂芳脂基”(诸如杂芳烷基基团)是指被杂芳基基团取代的脂族基基团(例如, C_{1-4} 烷基基团)。“脂族基”、“烷基”和“杂芳基”上述已有定义。

[0066] 如本文中使用的,“杂芳烷基”基团是指被杂芳基基团取代的烷基基团(例如, C_{1-4} 烷基基团)。“烷基”和“杂芳基”都在上述有所定义。杂芳烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基诸如烷基(包括羧基烷基、羟基烷基、和卤代烷基诸如三氟甲基)、烯基、炔基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环烷基、(杂环烷基)烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷基氧基、杂环烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳烷基氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、氰基、卤素、羟基、酰基、巯基、烷基硫烷基、亚磺酰氧基(sulfoxy)、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代、或氨基甲酰基。

[0067] 如本文中使用的,“环状部分”包括环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、芳基、或杂芳基,各自前述已有定义。

[0068] 如本文中使用的,“酰基”基团是指甲酰基基团或 $R^X-C(O)-$ (诸如-烷基 $-C(O)-$,也指“烷基羰基”),其中 R^X 和“烷基”前述已有定义。乙酰基和特戊酰基是酰基基团的实例。

[0069] 如本文中使用的,“芳酰基”或“杂芳酰基”是指芳基 $-C(O)-$ 或杂芳基 $-C(O)-$ 。芳酰基或杂芳酰基的芳基和杂芳基部分任选地被取代,如前述定义的。

[0070] 如本文中使用的,“烷氧基”基团是指烷基 $-O-$ 基团,其中“烷基”前述已有定义。

[0071] 如本文中使用的,“氨基甲酰基”基团是指结构 $-O-CO-NR^X R^Y$ 或 $-NR^X-CO-O-R^Z$ 的基团,其中 R^X 和 R^Y 上述已有定义,且 R^Z 可以是脂族基、芳基、芳脂基、杂环脂肪族基、杂芳基、或杂芳脂基。

[0072] 如本文中使用的,“羧基”基团在用作末端基团时是指 $-COOH$ 、 $-COOR^X$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)R^X$;或在用作内部基团时是指 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 。

[0073] 如本文中使用的,“卤代脂族基”基团是指被1、2、或3个卤素取代的脂族基基团。例如,术语卤代烷基包括基团 $-CF_3$ 。

[0074] 如本文中使用的,“巯基”基团是指 $-SH$ 。

[0075] 如本文中使用的,“磺基(sulfo)”基团在用在末端时是指 $-SO_3H$ 或 $-SO_3R^X$ 或在内部使用时是指 $-S(O)_3-$ 。

[0076] 如本文中使用的,“磺酰胺”基团在用在末端时是指结构 $-NR^X-S(O)_2-NR^Y R^Z$,而在内部使用时是指 $-NR^X-S(O)_2-NR^Y-$,其中 R^X 、 R^Y 、和 R^Z 前述已有定义。

[0077] 如本文中使用的,“氨磺酰基”基团在用在末端时是指结构 $-S(O)_2-NR^X R^Y$ 或 $-NR^X-S(O)_2-R^Z$;或在内部使用时是指 $-S(O)_2-NR^X-$ 或 $-NR^X-S(O)_2-$,其中 R^X 、 R^Y 、和 R^Z 如上述定义的。

[0078] 如本文中使用的,“硫烷基”基团在用在末端时是指 $-S-R^x$ 而在内部使用时是指 $-S-$, 其中 R^x 上述已有定义。硫烷基的实例包括烷基硫烷基。

[0079] 如本文中使用的,“亚磺酰基”基团在用在末端时是指 $-S(O)-R^x$, 而在内部使用时是指 $-S(O)-$, 其中 R^x 上述已有定义。

[0080] 如本文中使用的,“磺酰基”基团在用在末端时是指 $-S(O)_2-R^x$ 而在内部使用时是指 $-S(O)_2-$, 其中 R^x 上述已有定义。

[0081] 如本文中使用的,“亚磺酰氧基 (sulfoxy)”基团在用在末端时是指 $-O-SO-R^x$ 或 $-SO-O-R^x$, 而在内部使用时是指 $-O-S(O)-$ 或 $-S(O)-O-$, 其中 R^x 上述已有定义。

[0082] 如本文中使用的,“卤素”或“卤代”基团是指氟、氯、溴或碘。

[0083] 如本文中使用的,“烷氧基羰基”被包括在术语羧基内,在单独使用或与另一个基团组合使用时是指诸如烷基 $-O-C(O)-$ 的基团。

[0084] 如本文中使用的,“烷氧基烷基”是指烷基基团,诸如烷基 $-O-$ 烷基 $-$, 其中烷基上述已有定义。

[0085] 如本文中使用的,“羰基”是指 $-C(O)-$ 。

[0086] 如本文中使用的,“氧代”是指 $=O$ 。

[0087] 如本文中使用的,“氨基烷基”是指结构 $(R^xR^y)N-$ 烷基 $-$ 。

[0088] 如本文中使用的,“氰基烷基”是指结构 $(NC)-$ 烷基 $-$ 。

[0089] 如本文中使用的,“脲”基团是指结构 $-NR^x-CO-NR^yR^z$, 而“硫脲”基团在用在末端时是指结构 $-NR^x-CS-NR^yR^z$, 而在内部使用时是指 $-NR^x-CO-NR^y-$ 或 $-NR^x-CS-NR^y-$, 其中 R^x 、 R^y 、和 R^z 前述已有定义。

[0090] 如本文中使用的,“胍基”基团是指结构 $-N=C(N(R^xR^y))N(R^xR^y)$, 其中 R^x 和 R^y 前述已有定义。

[0091] 如本文中使用的,术语“脒基”基团是指结构 $-C=(NR^x)N(R^xR^y)$, 其中 R^x 和 R^y 前述已有定义。

[0092] 通常,术语“邻位的”是指包括两个或更多个碳原子的基团上的取代基的位置,其中取代基连接于相邻的碳原子。

[0093] 通常,术语“孪位的”是指包括两个或更多个碳原子的基团上的取代基的位置,其中取代基连接于同一碳原子。

[0094] 术语“末端”和“内部”是指取代基内的基团的位置。在基团存在于取代基的末端且不再进一步连接于化学结构的其余部分时称该基团为末端的。羧基烷基,即, $R^xO(O)C-$ 烷基是在末端使用的羧基基团的一个实例。在基团存在于化学结构的取代基的中间至所述取代基的与化学结构的其余部分相结合的末端时称该基团为内部的。烷基羧基 (例如, 烷基 $-C(O)O-$ 或烷基 $-OC(O)-$) 和烷基羧基芳基 (例如, 烷基 $-C(O)O-$ 芳基 $-$ 或烷基 $-O(CO)-$ 芳基 $-$) 是内部使用的羧基基团的实例。

[0095] 如本文中使用的,术语“脒基”基团是指结构 $-C=(NR^x)N(R^xR^y)$, 其中 R^x 和 R^y 前述已有定义。

[0096] 如本文中使用的,“环状基团”包括单环、双环、和三环环系,包括环脂肪族基、杂环脂肪族基、芳基、或杂芳基,各自前述已有定义。

[0097] 如本文中使用的,“桥接的双环环系”是指其中两个环是桥接的双环杂环脂肪族基

环系或双环环脂肪族基环系。桥接的双环环系的实例包括但不限于金刚烷基、降冰片基、双环 [3. 2. 1] 辛基、双环 [2. 2. 2] 辛基、双环 [3. 3. 1] 壬基、双环 [3. 2. 3] 壬基、2- 氧杂 - 双环 [2. 2. 2] 辛基、1- 氮杂 - 双环 [2. 2. 2] 辛基、3- 氮杂 - 双环 [3. 2. 1] 辛基、和 2,6- 二氧杂 - 三环 [3. 3. 1. 03, 7] 壬基。桥接的双环环系任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基诸如烷基 (包括羧基烷基、羟基烷基、和卤代烷基诸如三氟甲基)、烯基、炔基、环烷基、(环烷基) 烷基、杂环烷基、(杂环烷基) 烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷基氧基、杂环烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳烷基氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基) 羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基) 羰基氨基、(杂环烷基烷基) 羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、氰基、卤素、羟基、酰基、巯基、烷基硫烷基、亚磺酰氧基 (sulfoxy)、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代、或氨基甲酰基。

[0098] 如本文中使用的, “脂族链” 是指支链或直链的脂族基团 (例如, 烷基基团、烯基基团、或炔基基团)。直链的脂族链结构为 $-\text{[CH}_2\text{]}_v-$, 其中 v 为 1-6。支链的脂族链是被一个或多个脂族基团取代的直链脂族链。支链的脂族链结构为 $-\text{[CHQ]}_v-$, 其中 Q 是氢或脂族基团; 但是, Q 应该在至少一个情况中是脂族基团。术语脂族链包括烷基链、烯基链、和炔基链, 其中烷基、烯基、和炔基如上述定义的。

[0099] 措辞“任选的被取代的”与措辞“被取代的或未被取代的”可互换地使用。如本文中所述的, 本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基取代, 诸如上面一般地举例说明的, 或者如本发明的特定分类、子类、和种类所举例说明的。如本文中所述的, 在式 I 中所包含的变量 R_1 、 R_2 、 R_3 、和 R_4 、以及其它变量包括特定的基团, 诸如烷基和芳基。除非另有说明, 每个特定基团的变量 R_1 、 R_2 、 R_3 、和 R_4 、以及其中包含的其它变量可以任选地被一个或多个本文中所述的取代基取代。特定基团的每个取代基进一步任选地被 1-3 个卤素、氰基、氧代烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、卤代烷基、和烷基取代。例如, 烷基基团可以被烷基硫烷基取代而烷基硫烷基可以任选的被 1-3 个卤素、氰基、氧代烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、卤代烷基、和烷基取代。作为另一个实例, (环烷基) 羰基氨基的环烷基部分可以任选地被 1-3 个卤素、氰基、烷氧基、羟基、硝基、卤代烷基、和烷基取代。在两个烷氧基基团结合于同一原子或相邻的原子时, 所述两个烷氧基基团可以与它们所结合的原子一起形成环。

[0100] 一般说来, 术语“被取代的”无论是否冠以“任选地”是指给定结构中的氢原子团被指定取代基的原子团代替。具体的取代基是上述在定义中和以下在化合物及其实施例的描述中所述的。除非另有说明, 任选被取代的基团可以在该基团的每个可取代位置带有取代基, 并且在任何给定结构中的不止一个位置可以被不止一个选自指定基团的取代基取代时, 每个位置的所述取代基可以是相同或不同的。环取代基 (诸如, 杂环烷基) 可以结合于另一个环 (诸如, 环烷基), 以形成螺双环环系, 例如, 两个环共用一个共有原子。本领域技术人员会认识到, 本发明所考虑的取代基的组合是产生稳定的或化学上可行的化合物的那些组合。

[0101] 如本文中使用的, 短语“最多为”是指零或等于或小于该短语后面数字的任何整数。例如, “最多为 3”意思是 0、1、2、和 3 中的任一个。

[0102] 如本文中使用的, 术语“稳定的或化学上可行的”是指在经历它们的生产、检测、和优选回收、纯化、以及本文中公开的一种或多种目的的用途的条件时基本上不改变的化合

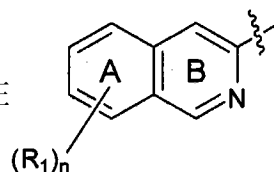
物。在一些实施方案中,稳定化合物或化学上可行的化合物是在没有水分或其它化学反应性条件的存在下在 40°C 或更低的温度保持至少一周时基本上不改变的化合物。

[0103] 如本文中使用的,有效量定义为赋予被治疗的患者以治疗作用所需要的量,并且典型地基于患者的年龄、体表面积、体重、和病况来确定。用于动物和人的剂量(单位是 mg/平方米体表面积)的相互关系由 Freireich 等人, *Cancer Chemother. Rep.*, 50:219 (1966) 描述。体表面积可以从患者的身高和体重近似确定。参见例如, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)。如本文中使用的,“患者”是指哺乳动物,包括人。

[0104] 除非另有说明,本文中描述的结构还意在包括该结构的所有的同分异构形式(例如,对映异构体、非对映体、和几何学异构体(或构象异构体));例如,每个不对称中心的 R 和 S 构型, (Z) 和 (E) 双键异构体、和 (Z) 和 (E) 构象异构体。因此,本发明化合物的单个的立体化学异构体以及对映异构体、非对映体、和几何异构体(或构象异构体)混合物在本发明范围内。除非另有说明,本发明化合物的所有的互变异构形式都在本发明范围内。另外,除非另有说明,本文中所述结构还意在包括仅在存在有一种或多种同位素富集的原子方面不同的化合物。例如,具有本发明结构但是用氘或氚置换氢或者用富含 ^{13}C - 或 ^{14}C - 的碳置换碳的化合物也在本发明的范围内。这种化合物可用于例如作为生物检验中的分析工具或探针。

[0105] 在以下实施例中描述环取代基时,应该理解,它可以是化合价允许的环的任何位

置上的取代基,而不仅在连接键所画的那个环上。例如,在



中, R_1 可以在

环 A 和 / 或环 B 上的任何可用位置上。

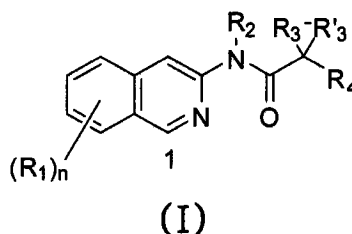
[0106] 化合物

[0107] 本发明的化合物可用作 ABC 转运蛋白的调节剂并可用于治疗 ABC 转运蛋白介导的疾病。

[0108] 一般化合物

[0109] 本发明包括式 (I) 的化合物

[0110]



[0111] 或其药学可接受的盐,其中:

[0112] 各 R_1 是任选被取代的 C_{1-6} 脂族基、任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的 C_{3-10} 环脂肪族基、任选被取代的 3-10 元杂环脂肪族基、羧基 [例如,羟基羧基或烷氧基羧基]、酰氨基 [例如,氨基羧基]、氨基、卤素、烷氧基、氰基、或羟基;

[0113] 条件是,至少一个 R_1 是连接于异喹啉环的 1 位的任选被取代的环脂肪族基、任选

被取代的杂环脂肪族基、任选被取代的芳基、或任选被取代的杂芳基；

[0114] R_2 是氢、任选被取代的 C_{1-6} 脂族基、任选被取代的 C_{3-6} 环脂肪族基、任选被取代的苯基、或任选被取代的杂芳基；

[0115] R_3 和 R'_3 与它们所连接的碳原子一起形成任选被取代的 C_{3-7} 环脂肪族基或任选被取代的杂环脂肪族基；

[0116] R_4 是任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；和

[0117] N 是 1、2、3、4、5、或 6。

[0118] 特定实施方案

[0119] A. 取代基 R_1

[0120] 各 R_1 独立地为任选被取代的 C_{1-6} 脂族基、任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的 C_{3-10} 元环脂肪族基、任选被取代的 3-10 元杂环脂肪族基、羧基 [例如, 羧基羰基或烷氧基羰基]、酰氨基 [例如, 氨基羰基]、氨基、卤素、氰基或羟基。

[0121] 在一些实施方案中, 一个 R_1 为任选被取代的 C_{1-6} 脂族基。在几个实例中, 一个 R_1 为任选被取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代的 C_{2-6} 烯基、或任选被取代的 C_{2-6} 炔基。在几个实例中, 一个 R_1 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基。

[0122] 在几个实施方案中, 一个 R_1 为具有 1、2、或 3 个取代基的芳基或杂芳基。在几个实例中, 一个 R_1 为单环的芳基或杂芳基。在几个实施方案中, R_1 是具有 1、2、或 3 个取代基的芳基或杂芳基。在几个实例中, R_1 是单环的芳基或杂芳基。

[0123] 在几个实施方案中, 至少一个 R_1 是任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基, 且 R_1 在异喹啉环的 1 位与核心结构结合。

[0124] 在几个实施方案中, 一个 R_1 为具有最多三个取代基的苯基。在几个实施方案中, R_1 为具有最多三个取代基的苯基。

[0125] 在几个实施方案中, 一个 R_1 为具有最多三个取代基的杂芳基环。在某些实施方案中, 一个 R_1 为具有最多三个取代基的单环的杂芳基环。在其它实施方案中, 一个 R_1 为具有最多三个取代基的双环的杂芳基环。在几个实施方案中, R_1 为具有最多三个取代基的杂芳基环。在某些实施方案中, R_1 为具有最多三个取代基的单环的杂芳基环。在其它实施方案中, R_1 为具有最多三个取代基的双环的杂芳基环。

[0126] 在几个实施方案中, 一个 R_1 为羧基 [例如, 羧基羰基或烷氧基羰基]。或者, 一个 R_1 为酰氨基 [例如, 氨基羰基]。或者, 一个 R_1 为氨基、或者为卤素、或者为氰基、或者为羟基。

[0127] 在一些实施方案中, R_1 为氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、烯丙基、F、Cl、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、 CF_3 、 OCF_3 、CN、羟基、或氨基。在几个实例中, R_1 为氢、甲基、甲氧基、F、 CF_3 或 OCF_3 。在几个实例中, R_1 可以是氢。或者, R_1 可以是甲基。或者, R_1 可以是 CF_3 。或者, R_1 可以是甲氧基。

[0128] 在几个实施方案中, R_1 被至多三个取代基取代, 所述取代基选自卤素、氧代、或任选被取代的脂族基、环脂肪族基、杂环脂肪族基、氨基 [例如, (脂族基) 氨基]、酰氨基 [例如, 氨基羰基、((脂族基) 氨基) 羰基、和 ((脂族基)₂ 氨基) 羰基]、羧基 [例如, 烷氧基羰基和羧基羰基]、氨基磺酰基 [例如, 氨基磺酰基、((脂族基)₂ 氨基) 磺酰基、((环脂肪族基) 脂族基) 氨基磺酰基、和 ((环脂肪族基) 氨基) 磺酰基]、氰基、烷氧基、芳基、杂芳基

[例如,单环杂芳基和双环杂芳基]、磺酰基[例如,脂族基磺酰基或(杂环脂肪族基)磺酰基]、亚磺酰基[例如,脂族基亚磺酰基]、芳酰基、杂芳酰基、或杂环脂肪族基羰基。

[0129] 在几个实施方案中, R_1 被卤素取代。 R_1 取代基的实例包括:F、Cl、和Br。在几个实例中, R_1 被F取代。

[0130] 在几个实施方案中, R_1 被任选被取代的脂族基取代。 R_1 取代基的实例包括任选被取代的烷氧基脂族基、杂环脂肪族基、氨基烷基、羟基烷基、(杂环烷基)脂族基、烷基磺酰基脂族基、烷基磺酰基氨基脂族基、烷基羰基氨基脂族基、烷基氨基脂族基、或烷基羰基脂族基。

[0131] 在几个实施方案中, R_1 被任选被取代的氨基取代。 R_1 取代基的实例包括脂族基羰基氨基、脂族基氨基、芳基氨基、或脂族基磺酰基氨基。

[0132] 在几个实施方案中, R_1 被磺酰基取代。 R_1 取代基的实例包括杂环脂肪族基磺酰基、脂族基磺酰基、脂族基氨基磺酰基、氨基磺酰基、脂族基羰基氨基磺酰基、烷氧基烷基杂环烷基磺酰基、烷基杂环烷基磺酰基、烷基氨基磺酰基、环烷基氨基磺酰基、(杂环烷基)烷基氨基磺酰基、和杂环烷基磺酰基。

[0133] 在几个实施方案中, R_1 被羧基取代。 R_1 取代基的实例包括烷氧基羰基和羟基羰基。

[0134] 在几个实施方案中, R_1 被酰氨基取代。 R_1 取代基的实例包括烷基氨基羰基、氨基羰基、((脂族基)₂氨基)羰基、和(((脂族基)氨基脂族基)氨基)羰基。

[0135] 在几个实施方案中, R_1 被羰基取代。 R_1 取代基的实例包括芳基羰基、环脂肪族基羰基、杂环脂肪族基羰基、和杂芳基羰基。

[0136] 在一些实施方案中, R_1 为氢。在一些实施方案中, R_1 为 $-Z^A R_5$,其中各 Z^A 独立地为价键或任选被取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链,其中 Z^A 的最多2个碳单位任选地且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^A-$ 、 $-CONR^A NR^A-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^A CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^A CONR^A-$ 、 $-OCONR^A-$ 、 $-NR^A NR^A-$ 、 $-NR^A CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^A-$ 、 $-SO_2 NR^A-$ 、 $-NR^A SO_2-$ 、或 $-NR^A SO_2 NR^A-$ 代替。各 R_5 独立地为 R^A 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、或 $-OCF_3$ 。各 R^A 独立地为氢、 C_{1-8} 脂族基团、环脂肪族基、杂环脂肪族基、芳基、或杂芳基,其各自任选被1、2、或3个 R^D 取代。各 R^D 为 $-Z^D R_9$,其中各 Z^D 独立地为价键或任选被取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链,其中 Z^D 的最多2个碳单位任选地且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^E-$ 、 $-CONR^E NR^E-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^E CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^E CONR^E-$ 、 $-OCONR^E-$ 、 $-NR^E NR^E-$ 、 $-NR^E CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^E-$ 、 $-SO_2 NR^E-$ 、 $-NR^E SO_2-$ 、或 $-NR^E SO_2 NR^E-$ 代替。各 R_9 独立地为 R^E 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、或 $-OCF_3$ 。各 R^E 独立地为氢、任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选被取代的环脂肪族基、任选被取代的杂环脂肪族基、任选被取代的芳基、或任选被取代的杂芳基。

[0137] 在一些实施方案中,各 R^D 独立地为 $-Z^D R_9$;其中各 Z^D 可以独立地为价键或任选被取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链,其中 Z^D 的最多2个碳单位任选地且独立地被 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NR^E-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NR^E SO_2-$ 、 $-SO_2 NH-$ 、 $-SO_2 NR^E-$ 、 $-NH-$ 、或 $-C(O)O-$ 代替。在一些实施方案中, Z^D 的一个碳单位被 $-O-$ 代替,或者被 $-NHC(O)-$ 代替,或者被 $-C(O)NR^E-$ 代替,或者被 $-SO_2-$ 代替,或者被 $-NHSO_2-$ 代替,或者被 $-NHC(O)-$ 代替,或者被 $-SO-$ 代替,或者被 $-NR^E SO_2-$ 代替,或者被 $-SO_2 NH-$ 代替,或者被 $-SO_2 NR^E-$ 代替,或者被 $-NH-$ 代替,或者被 $-C(O)O-$ 代替。

[0138] 在一些实施方案中, R_9 为氢。在一些实施方案中, R_9 独立地为任选被取代的脂族

基。在一些实施方案中, R_9 为任选被取代的环脂肪族基, 或者为任选被取代的杂环脂肪族基, 或者为任选被取代的芳基, 或者为任选被取代的杂芳基, 或者为卤素。

[0139] 在一些实施方案中, 一个 R_1 为芳基或杂芳基, 各自任选被 1、2、或 3 个 R^D 取代, 其中 R^D 如上述定义。

[0140] 在几个实施方案中, 一个 R_1 为羧基 [例如, 羟基羰基或烷氧基羰基]。或者, 一个 R_1 为酰氨基 [例如, 氨基羰基]。或者, 一个 R_1 为氨基。或者为卤素。或者为氰基。或者为羟基。

[0141] 在一些实施方案中, 连接于异喹啉环的 1 位的一个 R_1 为芳基或杂芳基, 各自任选被 1、2、或 3 个 R^D 取代, 其中 R^D 如上述定义。在一些实施方案中, 所述连接于异喹啉环的 1 位的一个 R_1 是任选被 1、2、或 3 个 R^D 取代的苯基, 其中 R^D 如上述定义。在一些实施方案中, 所述连接于异喹啉环的 1 位的一个 R_1 是任选被 1、2、或 3 个 R^D 取代的杂芳基。在几个实施方案中, 所述连接于异喹啉环的 1 位的一个 R_1 是具有 1、2、或 3 个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的 5 或 6 元杂芳基。在其它实施方案中, 所述 5 或 6 元杂芳基被 1 个 R^D 取代。

[0142] 在一些实施方案中, 连接于异喹啉环的 1 位的一个 R_1 是被 1 个 R^D 取代的苯基。在一些实施方案中, 连接于异喹啉环的 1 位的一个 R_1 是被 2 个 R^D 取代的苯基。在一些实施方案中, 连接于异喹啉环的 1 位的一个 R_1 是被 3 个 R^D 取代的苯基。

[0143] 在几个实施方案中, R_1 为:

[0144]



[0145] (Z-1)、或 (Z-2)。

[0146] 其中

[0147] W_1 为 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、或 $-CH_2-$;

[0148] D 为 H、羟基、或任选被取代的选自脂肪族基、环脂肪族基、烷氧基、和氨基的基团; 和

[0149] R^D 如上述定义。

[0150] 在几个实施方案中, W_1 为 $-C(O)-$ 。或者, W_1 为 $-SO_2-$ 。或者, W_1 为 $-CH_2-$ 。

[0151] 在几个实施方案中, D 为 OH。或者, D 为任选被取代的 C_{1-6} 脂肪族基或任选被取代的 C_3-C_8 环脂肪族基。或者, D 为任选被取代的直链或支链的烷氧基。或者, D 为任选被取代的氨基。

[0152] 在几个实例中, D 为 $\begin{matrix} B \\ | \\ -\frac{1}{2}N \\ | \\ A \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} \text{---}O\text{---} \\ | \\ N(A)_p \end{matrix}$;

[0153] 其中每个 A 和 B 独立地为 H、任选被取代的 C_{1-6} 脂肪族基、任选被取代的 C_3-C_8 环脂肪族基, 或

[0154] A 和 B 一起形成任选被取代的 3-7 元杂环脂肪族基环;

[0155] m 为 1-6 的整数, 包含端值; 和

[0156] p 为 2 或 3。

[0157] 在几个实施方案中, A 为 H, B 为任选被取代的 C_{1-6} 脂族基。在几个实施方案中, B 被 1、2、或 3 个取代基取代。或者, A 和 B 都是 H。在几个实施方案中, n 和 p 为 2, A 为任选被取代的 C_{1-6} 脂族基。在几个实施方案中, n 为 2, p 为 3, 且 A 为任选被取代的 C_{1-6} 脂族基。示例性的取代基包括氧代、烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、二烷基氨基、或任选被取代的选自环脂肪族基、杂环脂肪族基、芳基、和杂芳基的基团。

[0158] 在几个实施方案中, A 为 H, B 为任选被取代的 C_{1-6} 脂族基。或者, A 和 B 都是 H。示例性的取代基包括氧代、烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、和任选被取代的杂环脂肪族基。

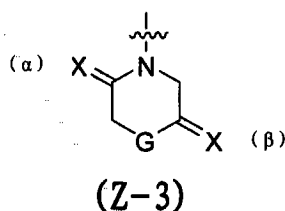
[0159] 在几个实施方案中, B 为 C_{1-6} 烷基, 其任选地被以下基团取代: 氧代、烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、或任选被取代的选自环脂肪族基、杂环脂肪族基、芳基、和杂芳基的基团。在几个实施方案中, B 被以下基团取代: 氧代、 C_{1-6} 烷基、羟基、羟基- (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{1-6}) 烷氧基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{3-8} 环脂肪族基、3-8 元杂环脂肪族基、苯基、和 5-10 元杂芳基。在一个实例中, B 为被任选被取代的苯基所取代的 C_{1-6} 烷基。

[0160] 在几个实施方案中, A 和 B 一起形成任选被取代的 3-7 元杂环脂肪族基环。在几个实例中, 所述杂环脂肪族基环任选地被 1、2、或 3 个取代基取代。示例性的这种环包括任选被取代的吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、和哌嗪基。这种环上的示例性取代基包括卤素、氧代、烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰基 (例如, 烷基羰基)、氨基、酰氨基、和羧基。在一些实施方案中, 所述取代基为卤素、氧代、烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、酰氨基、或羧基。

[0161] 在几个实施方案中, R^D 为氢、卤素、或任选被取代的选自脂族基、环脂肪族基、氨基、羟基、烷氧基、羧基、酰氨基、羰基、氰基、芳基、或杂芳基的基团。在几个实例中, R^D 为氢、卤素、任选被取代的 C_{1-6} 脂族基、或任选被取代的烷氧基。在几个实例中, R^D 为氢、F、Cl、任选被取代的 C_{1-6} 烷基、或任选被取代的 $-O(C_{1-6})$ 烷基)。 R^D 的实例包括氢、F、Cl、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、异丙氧基、叔丁氧基、 CF_3 、或 $-OCF_3$ 。在一些实例中, R^D 为氢、F、甲基、甲氧基、 CF_3 、或 $-OCF_3$ 。 R^D 可以是氢。 R^D 可以是 F。 R^D 可以是甲基。 R^D 可以是甲氧基。

[0162] 在几个实施方案中, R_1 为:

[0163]



[0164] 其中, 对于每种情况独立地:

[0165] G 为 $-O-$ 、 $-CHR_9-$ 、或 $-NR_9-$;

[0166] X 为 O 或 H, H; 和

[0167] R_9 如上述定义。

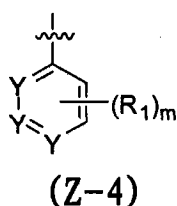
[0168] 在几个实施方案中, G 为 $-O-$ 。在几个实施方案中, G 为 $-CHR_9-$ 。在几个实施方案中, G 为 $-NR_9-$ 。在几个实施方案中, X(α) 为 O。在几个实施方案中, X(α) 为 H, H。在几个实施方案中, X(β) 为 O。在几个实施方案中, X(β) 为 H, H。在几个实施方案中, R_9 为脂族基。在几个实施方案中, R_9 为芳基。在几个实施方案中, R_9 为 H。

[0169] 在几个实施方案中, G 为 $-O-$, 且两个 X 都是 H, H。在几个实施方案中, G 为 $-CHR_9-$, R_9 为芳基。在几个实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为脂族基。在几个实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为芳基。在几个实例中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为 H。在几个实施方案中, G 为 $-CHR_9-$, R_9 为芳基, 且两个 X 都是 H, H。在几个实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为脂族基, 且两个 X 都是 H, H。在几个实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为芳基, 且 $X(\beta)$ 为 O。在几个实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为 H, 且 $X(\beta)$ 为 O。

[0170] 在几个实施方案中, R_9 为甲基。在几个实施方案中, R_9 为苯基。在几个实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为甲基, 且两个 X 都是 H, H。在几个实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为苯基。 $X(\alpha)$ 为 H, H, 且 $X(\beta)$ 为 O。在几个实施方案中, G 为 $-CHR_9-$, R_9 为苯基, 且两个 X 都是 H, H。在几个实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为 H, $X(\alpha)$ 为 H, H, 且 $X(\beta)$ 为 O。

[0171] 在几个实施方案中, R_1 为:

[0172]



[0173] 其中, 对于每种情况独立地:

[0174] Y 为 CH 或 N, 条件是至少一个 Y 为 N;

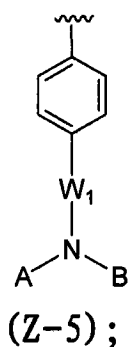
[0175] R_1 如上述定义; 和

[0176] m 为 0-4 的整数, 包含端值。

[0177] 在几个实施方案中, 邻位 Y 为 N。在几个实施方案中, 间位 Y 为 N。在几个实施方案中, 对位 Y 为 N。在几个实施方案中, R_1 为烷氧基、氨基、羟基、或脂族基。在几个实施方案中, m 为 0。在几个实施方案中, m 为 1。在几个实施方案中, m 为 2。在几个实施方案中, m 为 3。在几个实施方案中, m 为 4。在几个实施方案中, 邻位 Y 为 N, 且间位和对位 Y 都是 CH。在几个实施方案中, 间位 Y 为 N, 且邻位和对位 Y 都是 CH。在几个实施方案中, 对位 Y 为 N, 且邻位和间位 Y 都是 CH。在几个实施方案中, R_1 为烷氧基。在几个实施方案中, R_1 为甲氧基。在几个实施方案中, 间位 Y 为 N, 且邻位和对位 Y 都是 CH; R_1 为烷氧基, 和 m 为 1。在几个实施方案中, 间位 Y 为 N, 且邻位和对位 Y 都是 CH; R_1 为甲氧基, 和 m 为 1。在几个实施方案中, 间位 Y 为 N, 且邻位和对位 Y 都是 CH; R_1 为甲氧基且在是对位位置, 和 m 为 1。

[0178] 在几个实施方案中, R_1 为:

[0179]



[0180] 其中:

[0181] W_1 为 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、或 $-CH_2-$ ；

[0182] 每一个 A 和 B 独立地为 H、任选被取代的 C_{1-6} 脂族基、任选被取代的 C_3-C_8 环脂族基；或

[0183] A 和 B 一起形成任选被取代的 3-7 元杂环脂族基环。

[0184] 在一些实施方案中，连接于异喹啉环的 1 位的一个 R_1 为环脂族基或杂环脂族基，各自任选被 1、2、或 3 个 R^D 取代；其中 R^D 为 $-Z^D R_9$ ；其中各 Z^D 独立地为价键或任选被取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链，其中 Z^D 的最多 2 个碳单位任选地且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^E-$ 、 $-CONR^E NR^E-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^E CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^E CONR^E-$ 、 $-OCONR^E-$ 、 $-NR^E NR^E-$ 、 $-NR^E CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^E-$ 、 $-SO_2 NR^E-$ 、 $-NR^E SO_2-$ 、或 $-NR^E SO_2 NR^E-$ 代替；各 R_9 独立地为 R^E 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、或 $-OCF_3$ ；和各 R^E 独立地为氢、任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选被取代的环脂族基、任选被取代的杂环脂族基、任选被取代的芳基、或任选被取代的杂芳基。

[0185] 在几个实例中，连接于异喹啉环的 1 位的一个 R_1 为任选被取代的 C_3-C_8 环脂族基。

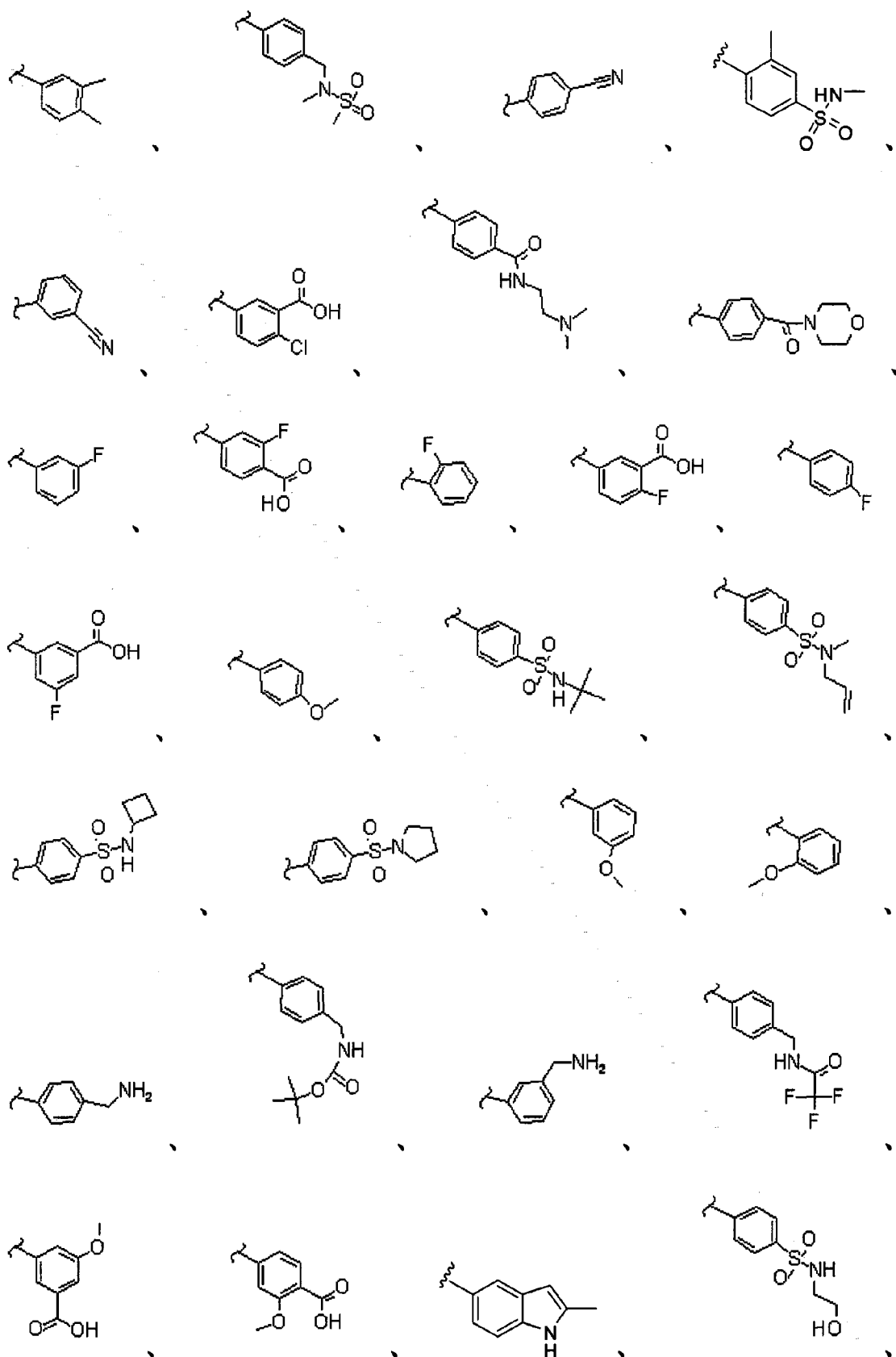
[0186] 在一些实施方案中，连接于异喹啉环的 1 位的一个 R_1 为任选被取代的 C_3-C_8 环烷基或任选被取代的 C_3-C_8 环烯基。

[0187] 在几个实施方案中，连接于异喹啉环的 1 位的一个 R_1 为 C_3-C_8 环烷基或 C_3-C_8 环烯基。环烷基和环烯基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、和环庚烯基。

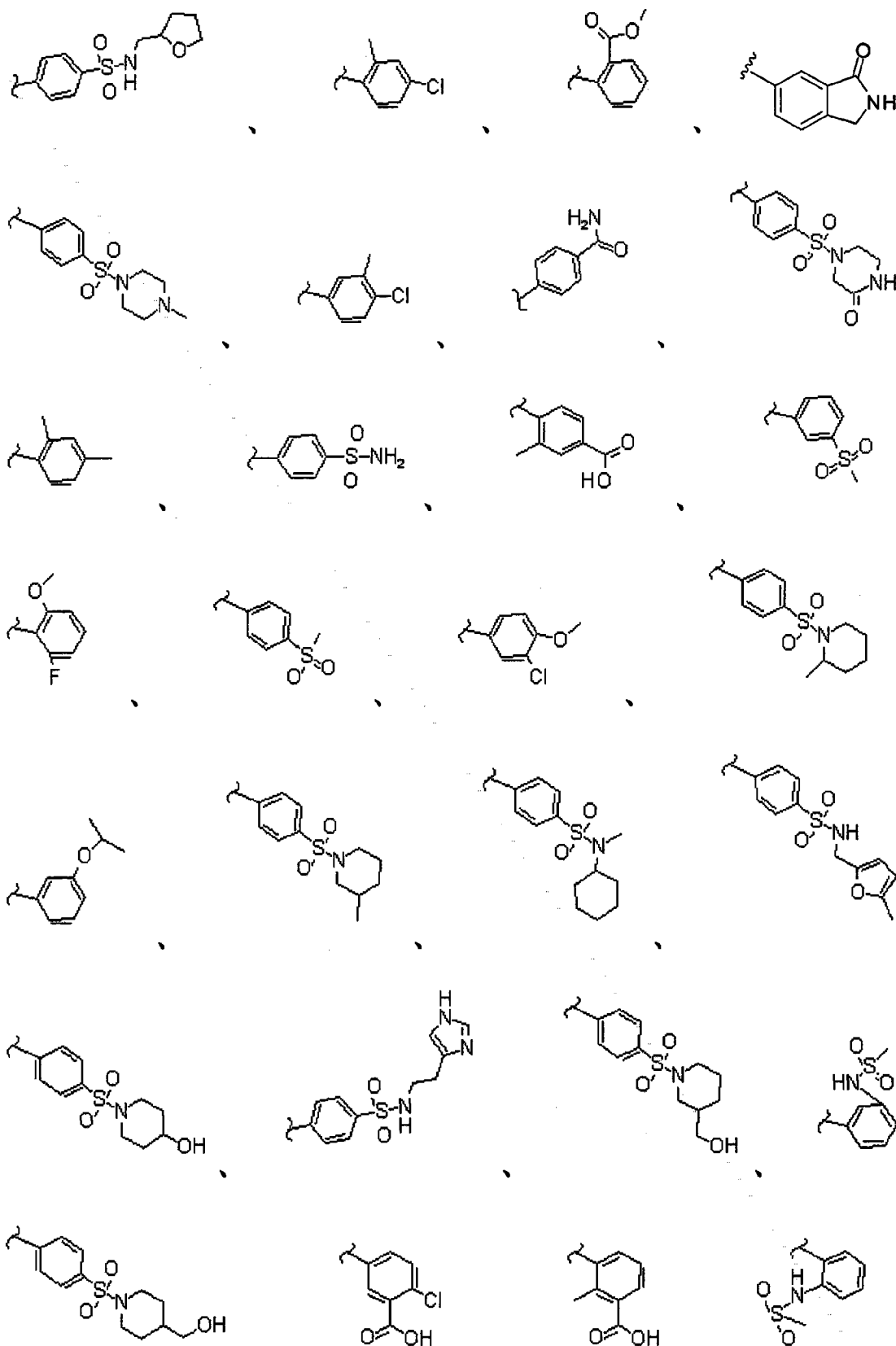
[0188] 在一些实施方案中，连接于异喹啉环的 1 位的一个 R_1 为任选被取代的 C_3-C_8 环脂族基或任选被取代的 C_3-C_8 杂环脂族基。在一些实施方案中， R_1 为任选被取代的哌啶环。在一些实施方案中， R_1 为任选被取代的吗啉环。在一些实施方案中， R_1 为任选被取代的哌嗪环。在一些实施方案中， R_1 为任选被取代的四氢 -2- 吡嗪酮环。

[0189] 在一些实施方案中， R_1 为：

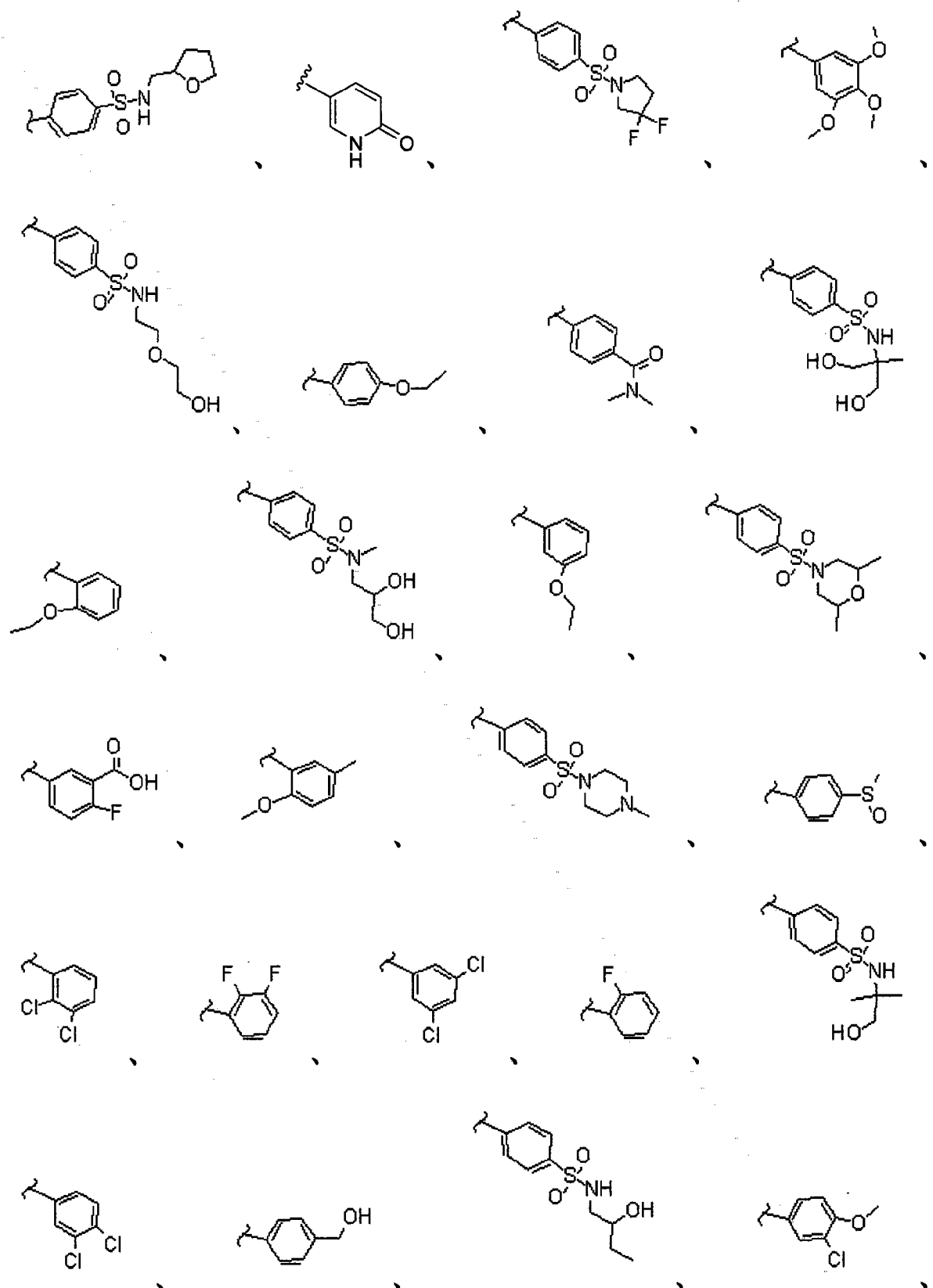
[0190]



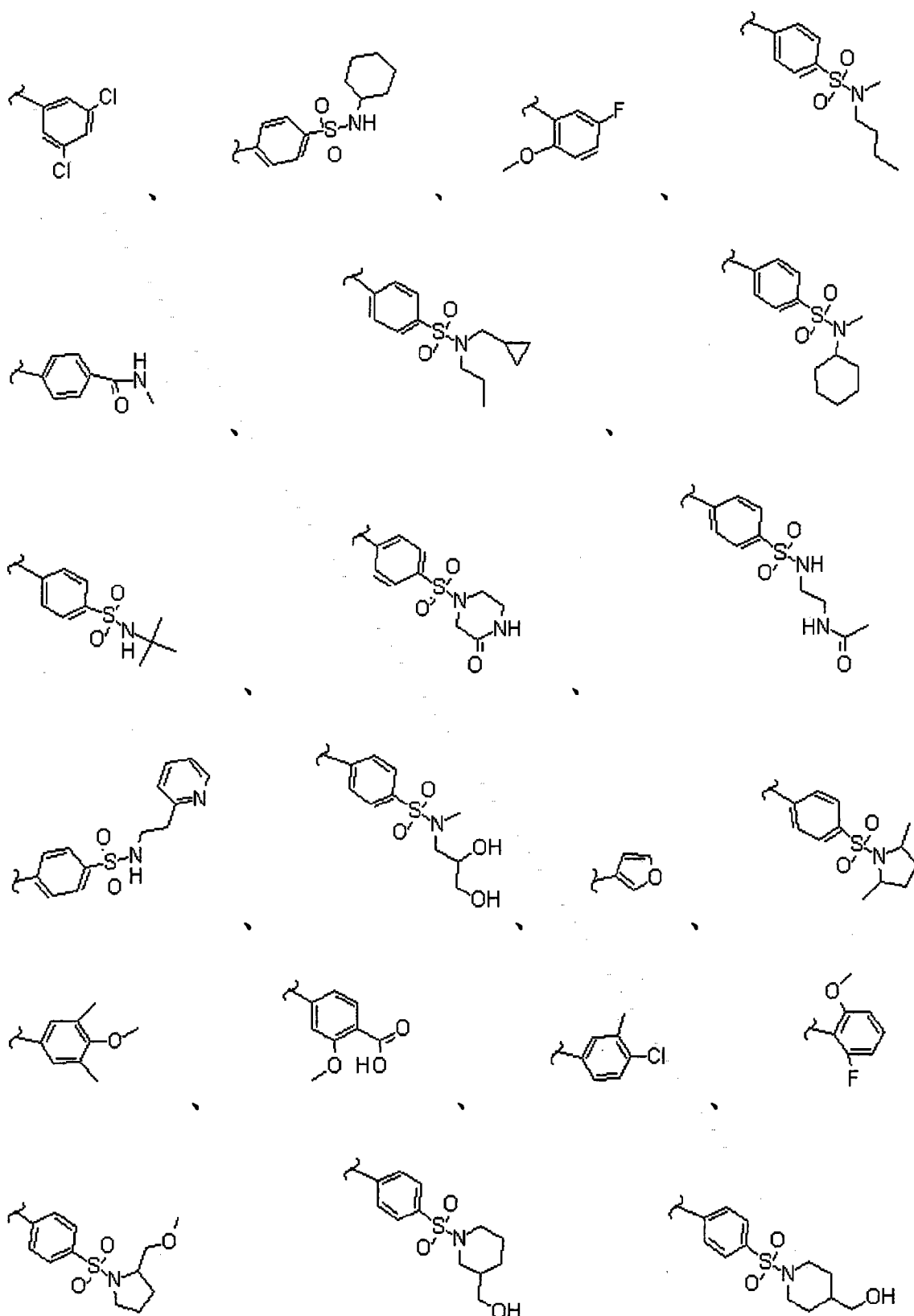
[0193]



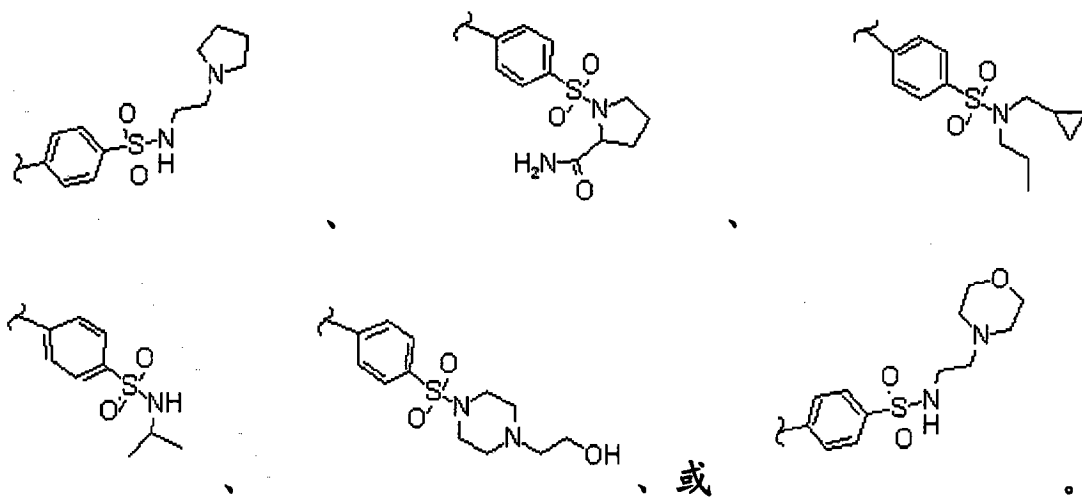
[0196]



[0197]

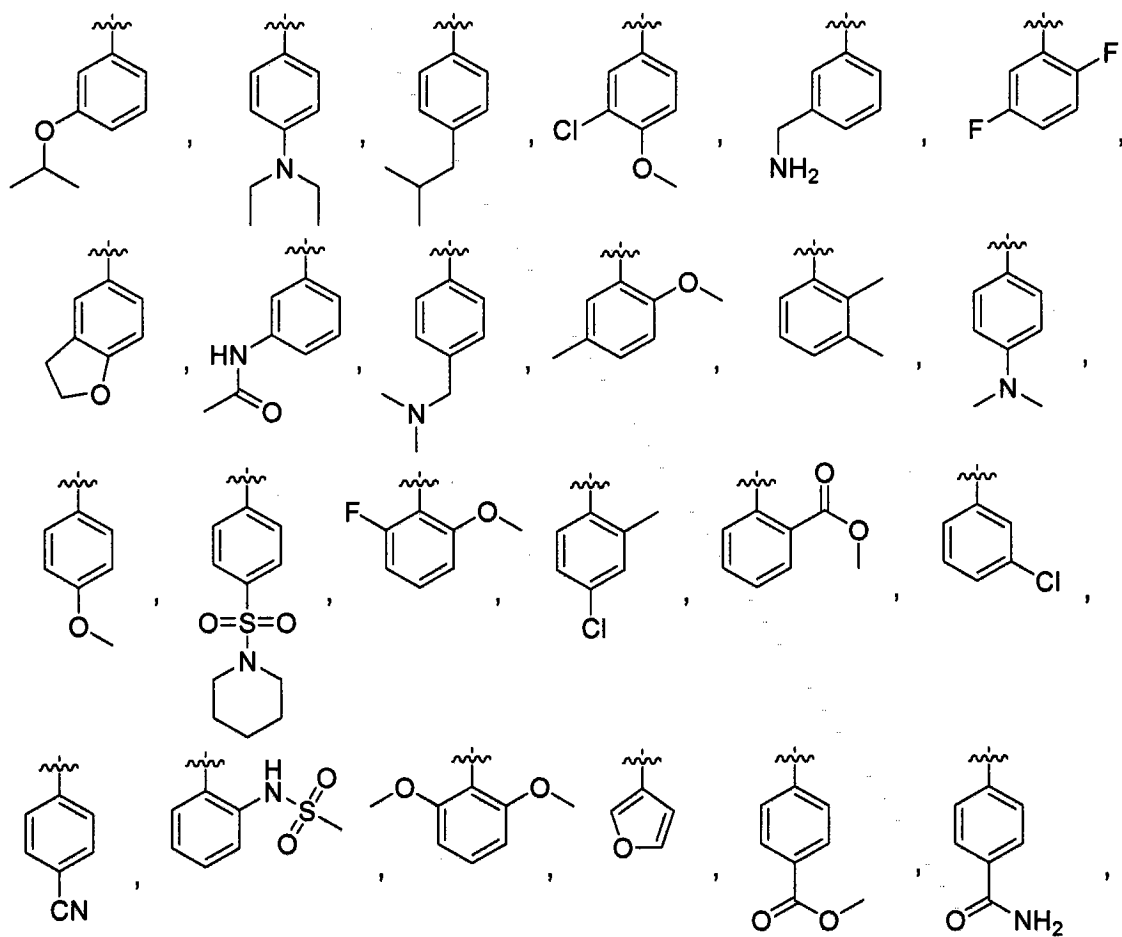


[0200]

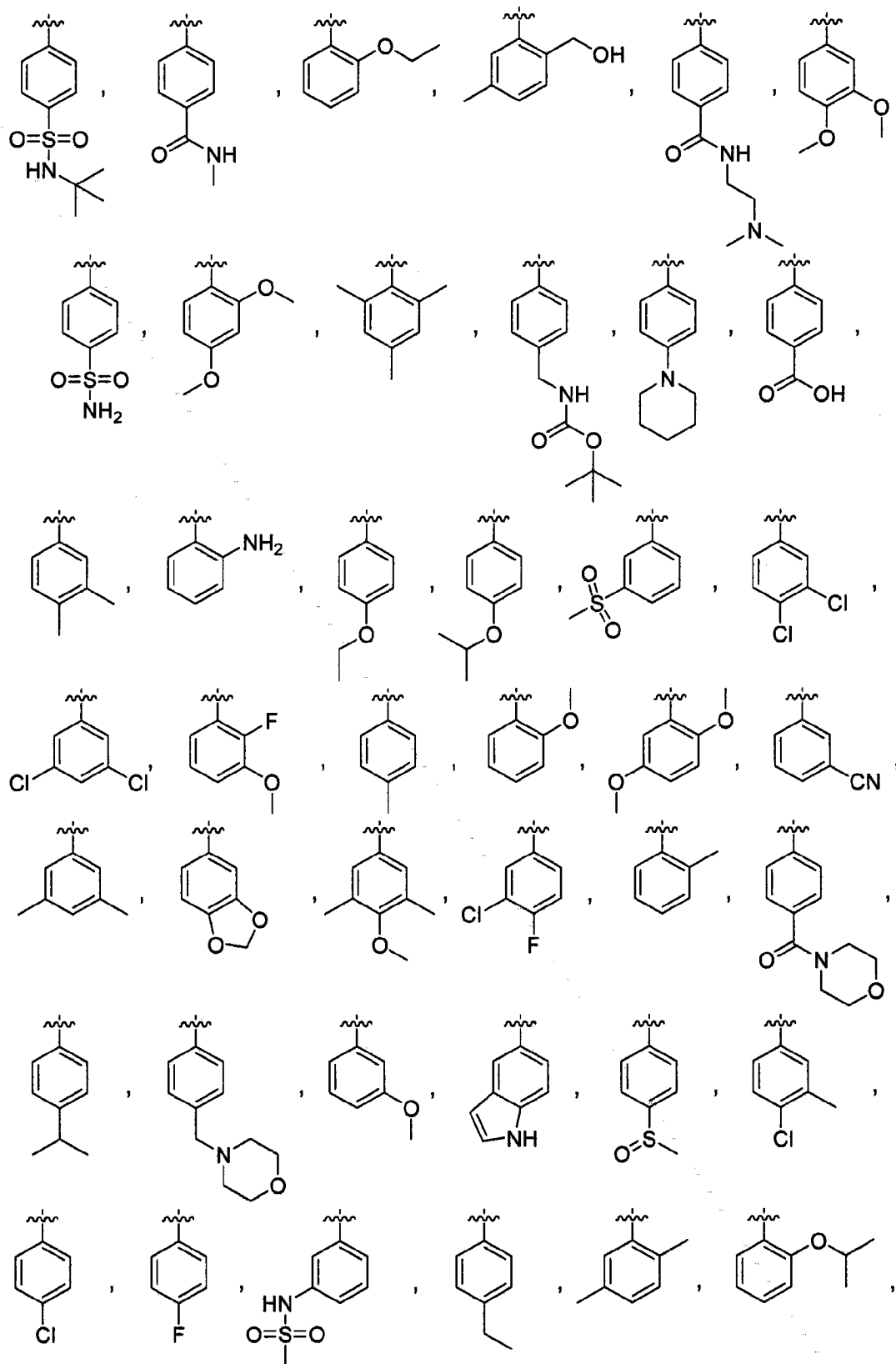


[0201] 在几个实例中, R_1 为选自以下之一:

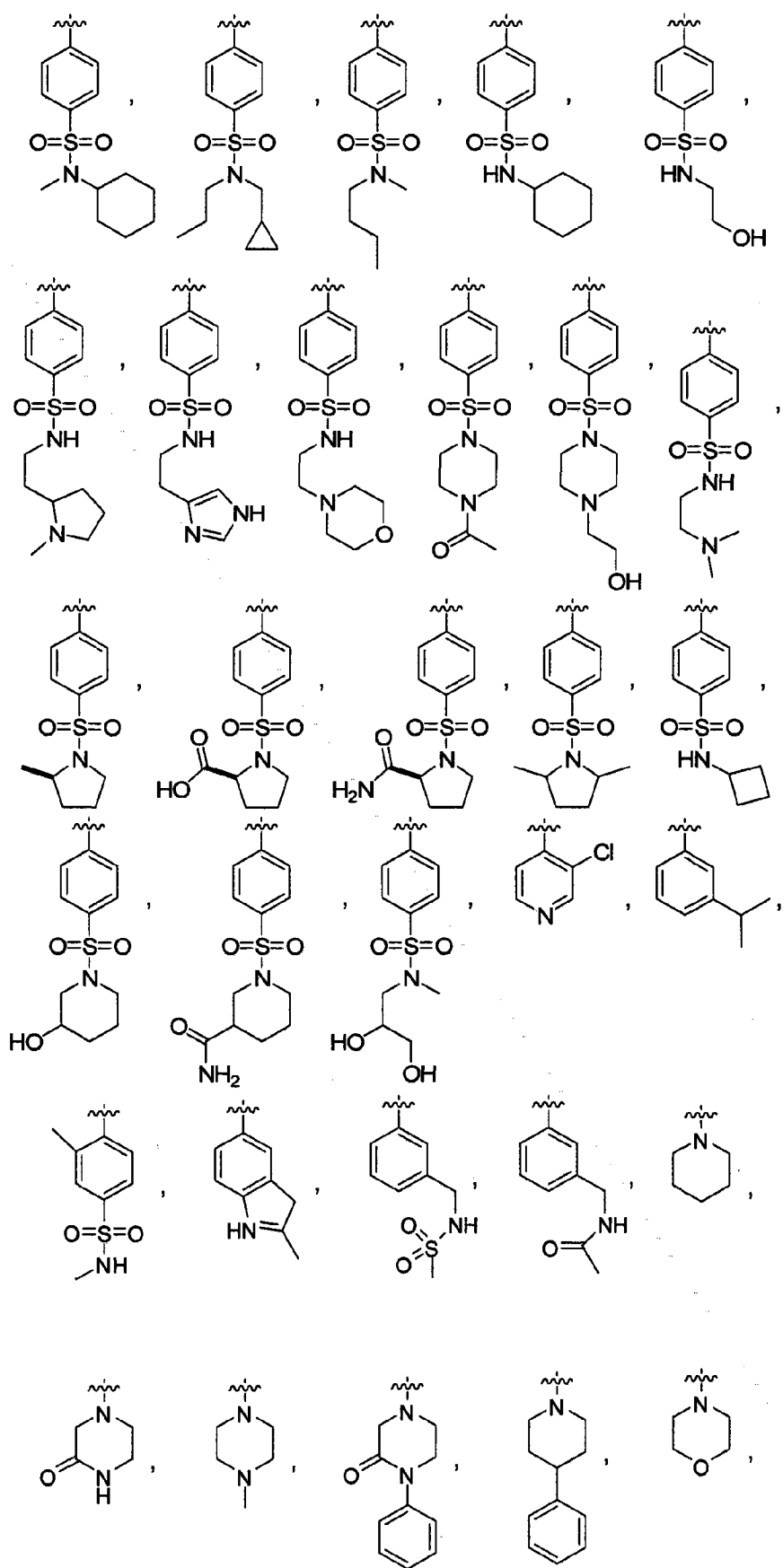
[0202]



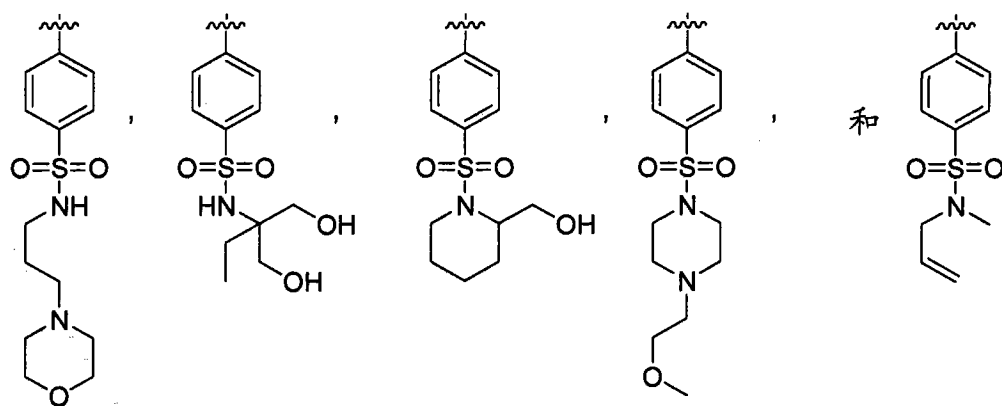
[0203]



[0205]



[0207]



[0208] B. 取代基 R_2

[0209] 各 R_2 可以是氢。各 R_2 可以是任选被取代的选自 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-6} 环脂肪族基、苯基、和杂芳基的基团。

[0210] 在几个实施方案中, R_2 为任选地被 1、2、或 3 个卤素、 C_{1-2} 脂族基、或烷氧基取代的 C_{1-6} 脂族基。在几个实例中, R_2 可以是取代的甲基、乙基、丙基、或丁基。在几个实例中, R_2 可以是甲基、乙基、丙基、或丁基。

[0211] 在几个实施方案中, R_2 为氢。

[0212] C. 取代基 R_3 和 R'_3

[0213] 各 R_3 和 R'_3 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-7} 环脂肪族基或杂环脂肪族基、其各自任选地被 1、2、或 3 个取代基取代。

[0214] 在几个实施方案中, R_3 和 R'_3 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-7} 环脂肪族基或 C_{3-7} 杂环脂肪族基, 其各自任选地被 1、2、或 3 个 $-Z^B R_7$ 取代, 其中各 Z^B 独立地为价键、或任选被取代的支链或直链 C_{1-4} 脂族链, 其中 Z^B 的最多 2 个碳单位任选地且独立地被 $-C(=O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^B-$ 、 $-CONR^B NR^B-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^B CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^B CONR^B-$ 、 $-OCONR^B-$ 、 $-NR^B NR^B-$ 、 $-NR^B CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^B-$ 、 $-SO_2 NR^B-$ 、 $-NR^B SO_2-$ 、或 $-NR^B SO_2 NR^B-$ 代替; 各 R_7 独立地为 R^B 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、或 $-OCF_3$; 且各 R^B 独立地为氢、任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选被取代的环脂肪族基、任选被取代的杂环脂肪族基、任选被取代的芳基、或任选被取代的杂芳基。

[0215] 在几个实施方案中, R_3 和 R'_3 与它们所连接的碳原子一起形成任选地被 1、2、或 3 个取代基取代的 3、4、5、或 6 元环脂肪族基。在几个实例中, R_3 、 R'_3 、和它们所连接的碳原子形成任选被取代的环丙基基团。在几个替代实例中, R_3 、 R'_3 、和它们所连接的碳原子形成任选被取代的环丁基基团。在几个其它实例中, R_3 、 R'_3 、和它们所连接的碳原子形成任选被取代的环戊基基团。在其它实例中, R_3 、 R'_3 、和它们所连接的碳原子形成任选被取代的环己基基团。在更多的实例中, R_3 和 R'_3 与它们所连接的碳原子一起形成未被取代的环丙基。

[0216] 在几个实施方案中, R_3 和 R'_3 与它们所连接的碳原子一起形成 5、6、或 7 元任选被取代的杂环脂肪族基。在其它实例中, R_3 、 R'_3 、和它们所连接的碳原子形成任选被取代的四氢吡喃基基团。

[0217] 在一些实施方案中, R_3 和 R'_3 与它们所连接的碳原子一起形成未被取代的 C_{3-7} 环脂肪族基或未被取代的杂环脂肪族基。在几个实例中, R_3 和 R'_3 与它们所连接的碳原子一

起形成未被取代的环丙基、未被取代的环戊基、或未被取代的环己基。

[0218] D. 取代基 R_4

[0219] 各 R_4 独立地为任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。

[0220] 在几个实施方案中, R_4 为任选被 1、2、或 3 个取代基取代的 6-10 元的芳基 (例如, 7-10 元)。 R_4 的实例包括任选被取代的苯、萘、或茚。或者, R_4 的实例可以是任选被取代的苯基、任选被取代的萘基、或任选被取代的茚基。

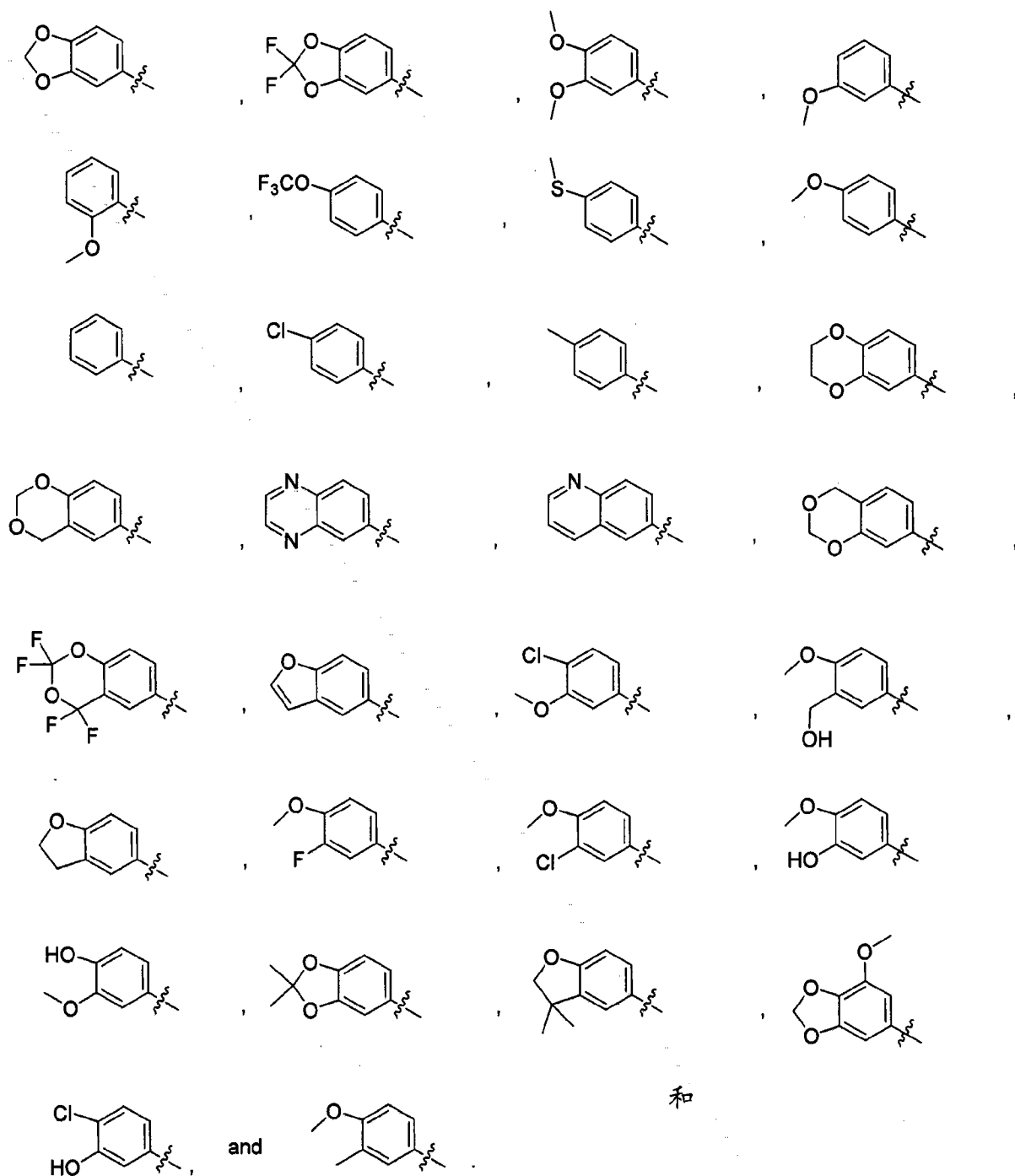
[0221] 在几个实施方案中, R_4 为任选被取代的杂芳基。 R_4 的实例包括单环和双环的杂芳基, 诸如其中苯基与一个或两个 4-8 元杂环脂肪族基基团耦合的苯并耦合环系统。

[0222] 在一些实施方案中, R_4 为芳基或杂芳基, 其各自任选地被 1、2、或 3 个 $-Z^C R_8$ 取代。 在一些实施方案中, R_4 为任选地被 1、2、或 3 个 $-Z^C R_8$ 取代的芳基。 在一些实施方案中, R_4 为任选地被 1、2、或 3 个 $-Z^C R_8$ 取代的苯基。 或者, R_4 为任选地被 1、2、或 3 个 $-Z^C R_8$ 取代的杂芳基。 各 Z^C 独立地为价键或任选被取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^C 的最多 2 个碳单位任选地且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^C-$ 、 $-CONR^C NR^C-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^C CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^C CONR^C-$ 、 $-OCONR^C-$ 、 $-NR^C NR^C-$ 、 $-NR^C CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^C-$ 、 $-SO_2 NR^C-$ 、 $-NR^C SO_2-$ 、或 $-NR^C SO_2 NR^C-$ 代替。 各 R_8 独立地为 R^C 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、或 $-OCF_3$ 。 各 R^C 独立地为氢、任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选被取代的环脂肪族基、任选被取代的杂环脂肪族基、任选被取代的芳基、或任选被取代的杂芳基。

[0223] 在一些实施方案中, 出现两次的 $-Z^C R_8$ 与它们所连接的碳一起形成 4-8 元饱和的、部分饱和的、或芳香族的环, 最多 3 个环原子独立地选自 O、NH、 NR^C 、和 S; 其中 R^C 如本文中定义的。

[0224] 在几个实施方案中, R^4 选自

[0225]



[0226] E. 示例性的化合物族

[0227] 在几个实施方案中, R_1 为任选被取代的环状基团, 在异喹啉环的 1 位与核心结构连接。

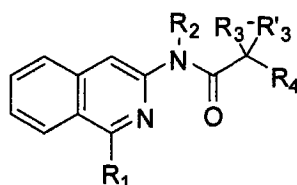
[0228] 在几个实例中, R_1 为连接于异喹啉环的 1 位的任选被取代的芳基。

[0229] 在更多的实例中, R_1 为连接于异喹啉环的 1 位的任选被取代的杂芳基。

[0230] 在其它实施方案中, R_1 为连接于异喹啉环的 1 位的任选被取代的环脂肪族基或任选被取代的杂环脂肪族基。

[0231] 因此, 本发明的另一个方面提供式 (II) 的化合物:

[0232]



(II)

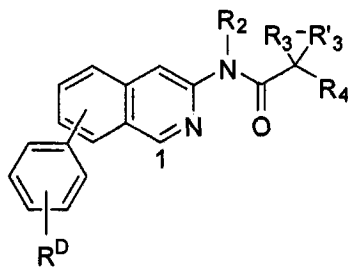
[0233] 或其药学可接受的盐,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R'_3 和 R_4 如式 I 中定义的。

[0234] 在一些实施方案中,每个 R_1 为芳基或杂芳基任选被 1、2、或 3 个 R^D 取代,其中 R^D 为 $-Z^D R_9$,其中各 Z^D 独立地为价键或任选被取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链,其中 Z^D 的最多 2 个碳单位任选地且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^E-$ 、 $-CONR^E NR^E-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^E CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^E CONR^E-$ 、 $-OCONR^E-$ 、 $-NR^E NR^E-$ 、 $-NR^E CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^E-$ 、 $-SO_2 NR^E-$ 、 $-NR^E SO_2-$ 、或 $-NR^E SO_2 NR^E-$ 代替;各 R_9 独立地为 R^E 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、或 $-OCF_3$;各 R^E 独立地为氢、任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选被取代的环脂肪族基、任选被取代的杂环脂肪族基、任选被取代的芳基、或任选被取代的杂芳基。

[0235] 在一些实施方案中,各 R_1 为任选被 1、2、或 3 个 R^D 取代的环脂肪族基或杂环脂肪族基;其中 R^D 如上述定义。

[0236] 在另一个方面,本发明包括式 (III) 的化合物:

[0237]



(III)

[0238] 或其药学可接受的盐,其中 R_2 、 R_3 、 R'_3 和 R_4 如式 I 中定义的。从式 (IV) 应该理解,只要化合价允许, R_1 可以存在于异喹啉部分的两个环上任何可用位置。

[0239] R^D 为 $-Z^D R_9$;其中各 Z^D 独立地为价键或任选被取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链,其中 Z^D 的最多 2 个碳单位任选地且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^E-$ 、 $-CONR^E NR^E-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^E CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^E CONR^E-$ 、 $-OCONR^E-$ 、 $-NR^E NR^E-$ 、 $-NR^E CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^E-$ 、 $-SO_2 NR^E-$ 、 $-NR^E SO_2-$ 、或 $-NR^E SO_2 NR^E-$ 代替。

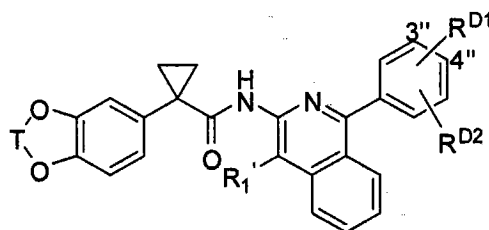
[0240] R_9 独立地为 R^E 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、或 $-OCF_3$ 。

[0241] 各 R^E 独立地为氢、任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选被取代的环脂肪族基、任选被取代的杂环脂肪族基、任选被取代的芳基、或任选被取代的杂芳基。

[0242] 在几个实施方案中, Z^D 独立地为价键或为任选被取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链,其中 Z^D 的一个碳单位任选地被 $-SO_2-$ 、 $-CONR^E-$ 、 $-NR^E SO_2-$ 、或 $-SO_2 NR^E-$ 代替。例如, Z^D 为任选被取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链,其中 Z^D 的一个碳单位任选地被 $-SO_2-$ 代替。在其它实例中, R_9 为任选被取代的杂芳基或任选被取代的杂环脂肪族基。在另外的实例中, R_9 为具有 1-2 个氮原子的任选被取代的杂环脂肪族基,且 R_9 通过环氮直接连接于 $-SO_2-$ 。

[0243] 在另一个方面,本发明包括式 IV 的化合物:

[0244]



(IV)

[0245] 或其药学可接受的盐，

[0246] 其中：

[0247] T 为任选被取代的 C_{1-2} 脂族链，其中每个碳单位任选地和独立地被 $-CO-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CS-$ 、 $-COCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-B(OH)-$ 、或 $-B(O(C_{1-6} \text{ 烷基}))-$ 代替；

[0248] R_1' 为氢、任选被取代的 C_{1-6} 脂族基、任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的 3-10 元环脂肪族基、任选被取代的 3-10 元杂环脂肪族基、羧基、酰氨基、氨基、卤素、或羟基；

[0249] R^{D1} 连接于碳 3'' 或 4''；

[0250] 各 R^{D1} 和 R^{D2} 为 $-Z^D R_9$ ，其中各 Z^D 独立地为价键或任选被取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链，其中 Z^D 的最多 2 个碳单位任选地且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^E-$ 、 $-CONR^E NR^E-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^E CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^E CONR^E-$ 、 $-OCONR^E-$ 、 $-NR^E NR^E-$ 、 $-NR^E CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^E-$ 、 $-SO_2 NR^E-$ 、 $-NR^E SO_2-$ 、或 $-NR^E SO_2 NR^E-$ 代替；

[0251] R_9 独立地为 R^E 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、或 $-OCF_3$ ；

[0252] 或者， R^{D1} 和 R^{D2} 与它们所连接的原子一起形成 3-8 元饱和的、部分不饱和的、或芳香族的环，最多 3 个环成员独立地选自 O、NH、 NR^E 、和 S；和

[0253] 各 R^E 独立地为氢、任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选被取代的环脂肪族基、任选被取代的杂环脂肪族基、任选被取代的芳基、或任选被取代的杂芳基。

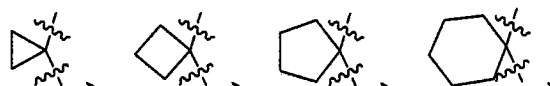
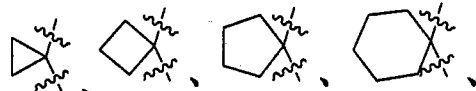
[0254] 在一些实施方案中，T 为任选被取代的 $-CH_2-$ 。在一些其它实施方案中，T 为任选被取代的 $-CH_2CH_2-$ 。在一些其它实施方案中，T 为 $-CF_2-$ 。

[0255] 在一些实施方案中，T 为任选被 $-Z^E R_{10}$ 取代；其中各 Z^E 独立地为价键或任选被取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链，其中 Z^E 的最多 2 个碳单位任选地且独立地被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^F-$ 、 $-CONR^F NR^F-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^F CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^F CONR^F-$ 、 $-OCONR^F-$ 、 $-NR^F NR^F-$ 、 $-NR^F CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^F-$ 、 $-SO_2 NR^F-$ 、 $-NR^F SO_2-$ 、或 $-NR^F SO_2 NR^F-$ 代替； R_{10} 独立地为 R^F 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、或 $-OCF_3$ ；各 R^F 独立地为氢、任选被取代的 C_{1-8} 脂族基团、任选被取代的环脂肪族基、任选被取代的杂环脂肪族基、任选被取代的芳基、或任选被取代的杂芳基。在一个实例中， Z^E 为 $-O-$ 。

[0256] 在一些实施方案中， R_{10} 可以是任选被取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代的 C_{2-6} 烯基、任选被取代的 C_{3-7} 环脂肪族基、或任选被取代的 C_{6-10} 芳基。在一个实施方案中， R_{10} 为甲基、乙基、异丙基、或叔丁基。

[0257] 在一些实施方案中，T 的最多 2 个碳单位任选被 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-B(OH)-$ 、或 $-B(O(C_{1-6} \text{ 烷基}))-$ 代替。

[0258] 在一些实施方案中，T 选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、


 $-\text{C}(\text{苯基})_2-$ 、 $-\text{B}(\text{OH})-$ 、和 $-\text{CH}(\text{OEt})-$ 。在一些实施方案中, T 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、、或 $-\text{C}(\text{苯基})_2-$ 。在其它实施方案中, T 为 $-\text{CH}_2\text{H}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{B}(\text{OH})-$ 、和 $-\text{CH}(\text{OEt})-$ 。在几个实施方案中, T 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、、或 。更优选地, T 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。在几个实施方案中, T 为 $-\text{CH}_2-$ 。或者, T 为 $-\text{CF}_2-$ 。或者, T 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。

[0259] 在一些实施方案中, R_1' 为氢。在一些实施方案中, R_1' 独立地为 $-\text{Z}^{\text{A}}\text{R}_5$, 其中各 Z^{A} 独立地为价键或任选被取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^{A} 的最多 2 个碳单位任选地且独立地被 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{A}}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{A}}\text{NR}^{\text{A}}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}}\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}}\text{CONR}^{\text{A}}-$ 、 $-\text{OCONR}^{\text{A}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}}\text{NR}^{\text{A}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}}\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}}\text{S}_2-$ 、或 $-\text{NR}^{\text{A}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A}}-$ 代替。各 R_5 独立地为 R^{A} 、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、或 $-\text{OCF}_3$ 。各 R^{A} 独立地为任选被取代的选自 C_{1-8} 脂族基团、环脂族基、杂环脂族基、芳基、和杂芳基的基团。

[0260] 在一些实施方案中, R_1' 选自 H 、 C_{1-6} 脂族基、卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{脂族基})$ 、 C_3 - C_5 环烷基、或包含一个氧原子的 C_4 - C_6 杂环烷基。在一些实施方案中, R_1' 选自 H 、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、 F 、 Cl 、 CF_3 、 CHF_2 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-$ (异丙基)、或 $-\text{O}-$ (叔丁基)。更优选地, R_1' 为 H 。或者, R_1' 为甲基。或者为乙基。或者为 CF_3 。

[0261] 在一些实施方案中, R^{D} 连接于碳 3'' 或 4''、和为 $-\text{Z}^{\text{D}}\text{R}_9$, 其中各 Z^{D} 独立地为价键或任选被取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^{D} 的最多 2 个碳单位任选地且独立地被 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{E}}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{E}}\text{NR}^{\text{E}}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{E}}\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{E}}\text{CONR}^{\text{E}}-$ 、 $-\text{OCONR}^{\text{E}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{E}}\text{NR}^{\text{E}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{E}}\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{E}}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{E}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{E}}\text{SO}_2-$ 、或 $-\text{NR}^{\text{E}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{E}}-$ 代替。在又一些实施方案中, Z^{D} 独立地为价键或任选被取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族链, 其中 Z^{D} 的一个碳单位任选地被 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{E}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{E}}\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{E}}\text{CO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{E}}\text{SO}_2-$ 、或 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{E}}-$ 代替。在一些实施方案中, Z^{D} 的一个碳单位任选地被 $-\text{CO}-$ 代替。或者, 被 $-\text{SO}-$ 代替。或者, 被 $-\text{SO}_2-$ 代替。或者, 被 $-\text{COO}-$ 代替。或者, 被 $-\text{OCO}-$ 代替。或者, 被 $-\text{CONR}^{\text{E}}-$ 代替。或者, 被 $-\text{NR}^{\text{E}}\text{CO}-$ 代替。或者, 被 $-\text{NR}^{\text{E}}\text{CO}_2-$ 代替。或者, 被 $-\text{O}-$ 代替。或者, 被 $-\text{NR}^{\text{E}}\text{SO}_2-$ 代替。或者, 被 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{E}}-$ 代替。

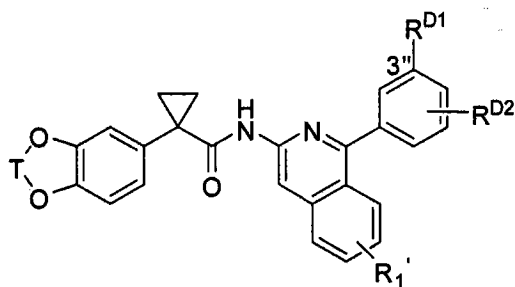
[0262] 在几个实施方案中, R_9 为氢、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、或任选被取代的选自 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-8} 环脂族基、3-8 元杂环脂族基、 C_{6-10} 芳基、和 5-10 元杂芳基的基团。在几个实例中, R_9 为氢、 F 、 Cl 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、或 $-\text{OCF}_3$ 。在一些实施方案中, R_9 为 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-8} 环脂族基、3-8 元杂环脂族基、 C_{6-10} 芳基、和 5-10 元杂芳基, 其各自任选地被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基独立地选自 R^{E} 、氧代、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{E}}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{E}}$ 、和 $-\text{CONR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{E}}$ 。在几个实例中, R_9 任选地被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基独立地选自氧代、 F 、 Cl 、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 、和 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 。

[0263] 在一个实施方案中, R_9 为氢。在一些实施方案中, R_9 选自 C_{1-6} 直链或支链的烷基或

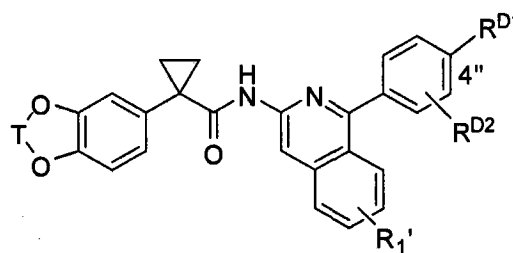
基)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})_2$ 。在几个实例中, $\text{R}^{\text{D}2}$ 选自 H 、 C_{1-6} 脂族基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})_2$ 。例如, $\text{R}^{\text{D}2}$ 选自 H 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、 F 、 Cl 、 CN 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}-$ 乙基、 $-\text{O}-$ (异 丙 基)、 $-\text{O}-$ (正 丙 基)、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一个实施方案中, $\text{R}^{\text{D}2}$ 为氢。在另一个实施方案中, $\text{R}^{\text{D}2}$ 为甲基。或者, $\text{R}^{\text{D}2}$ 为乙基。或者, $\text{R}^{\text{D}2}$ 为 F 。或者, $\text{R}^{\text{D}2}$ 为 Cl 。或者为 $-\text{OCH}_3$ 。

[0272] 在另一个方面中, 本发明提供式 V-A 或式 V-B 的化合物:

[0273]



(V-A)



(V-B);

[0274] 其中 T 、 $\text{R}^{\text{D}1}$ 、 $\text{R}^{\text{D}2}$ 、和 R_1' 如上述定义的。

[0275] 在一个实施方案中, T 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。

[0276] 在一个实施方案中, R_1' 选自 H 、 C_{1-6} 脂族基、卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 C_3-C_5 环烷基、或包含一个氧原子的 C_4-C_6 杂环烷基。示例性的实施方案包括 H 、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、 F 、 Cl 、 CF_3 、 CHF_2 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-$ (异 丙 基)、 $-\text{O}-$ (叔 丁 基)、环丙基、或氧杂环丁基。更优选地, R_1' 为 H 。或者, R_1' 为甲基。或者为乙基。或者为 CF_3 。或者为氧杂环丁基。

[0277] 在一个实施方案中, $\text{R}^{\text{D}1}$ 为 $\text{Z}^{\text{D}}\text{R}_9$, 其中 Z^{D} 选自 CONH 、 NHCO 、 SO_2NH 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 NHSO_2 、 CH_2NHSO_2 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2$ 、 CH_2NHCO 、 COO 、 SO_2 、或 CO 。在一个实施方案中, $\text{R}^{\text{D}1}$ 为 $\text{Z}^{\text{D}}\text{R}_9$, 其中 Z^{D} 选自 CONH 、 SO_2NH 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 CH_2NHSO_2 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2$ 、 CH_2NHCO 、 COO 、 SO_2 、或 CO 。

[0278] 在一个实施方案中, Z^{D} 为 COO , R_9 为 H 。在一个实施方案中, Z^{D} 为 COO , R_9 为任选被取代的直链或支链的 C_{1-6} 脂族基。在一个实施方案中, Z^{D} 为 COO , R_9 为任选被取代的直链或支链的 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, Z^{D} 为 COO , R_9 为 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, Z^{D} 为 COO , R_9 为甲基。

[0279] 在一个实施方案中, Z^{D} 为 CH_2O , R_9 为 H 。在一个实施方案中, Z^{D} 为 CH_2O , R_9 为任选被取代的直链或支链的 C_{1-6} 脂族基。在一个实施方案中, Z^{D} 为 CH_2O , R_9 为任选被取代的直链

或支链的 C_{1-6} 烷基。

[0280] 在一个实施方案中, Z^D 为 CONH, R_9 为 H。在一个实施方案中, Z^D 为 CONH, R_9 为任选被取代的直链或支链的 C_{1-6} 脂族基。在一个实施方案中, Z^D 为 CONH, R_9 为直链或支链的 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, Z^D 为 CONH, R_9 为甲基。在一个实施方案中, Z^D 为 CONH, R_9 为任选被取代的直链或支链的 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, 在一个实施方案中, Z^D 为 CONH, R_9 为 2-(二甲基氨基)-乙基。

[0281] 在一些实施方案中, Z^D 为 CO, R_9 为任选被取代的环脂肪族基。在一些实施方案中, Z^D 为 CO, R_9 为任选地被取代的杂环脂肪族基。在一些实施方案中, Z^D 为 CO, R_9 为 $-N(C_2H_4)_2NH$ 。在一些实施方案中, Z^D 为 CO, R_9 为 $-N(C_2H_4)_2NMe$ 。在一些实施方案中, Z^D 为 CO, R_9 为 $-N(C_2H_4)_2O$ 。

[0282] 在一些实施方案中, Z^D 为 $CH_2NHC(O)$, R_9 为任选被取代的直链或支链的 C_{1-6} 脂族基或任选被取代的烷氧基。在一些实施方案中, Z^D 为 $CH_2NHC(O)$, R_9 为任选地被以下基团取代的直链或支链的 C_{1-6} 烷基: 卤素、氧代、羟基、或任选被取代的选自脂族基、环状基团、芳基、杂芳基、烷氧基、氨基、羧基、或羰基的基团。在一个实施方案中, Z^D 为 $CH_2NHC(O)$, R_9 为甲基。在一个实施方案中, Z^D 为 $CH_2NHC(O)$, R_9 为 CF_3 。在一个实施方案中, Z^D 为 $CH_2NHC(O)$, R_9 为叔丁氧基。

[0283] 在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 H。在一些实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为任选被取代的直链或支链的 C_{1-6} 脂族基。在一些实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为直链或支链的 C_{1-6} 烷基任选地被以下基团取代: 卤素、氧代、羟基、或任选被取代的选自 C_{1-6} 脂族基、3-8 元环状基团、 C_{6-10} 芳基、5-8 元杂芳基、烷氧基、氨基、酰氨基、羧基、或羰基的基团。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为甲基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为乙基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为异丙基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为叔丁基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 3,3-二甲基丁基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 CH_2CH_2OH 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 $CH(CH_3)CH_2OH$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 $CH_2CH(CH_3)OH$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 $CH(CH_2OH)_2$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 $CH_2CH(OH)CH_2OH$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 $CH_2CH(OH)CH_2CH_3$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 $C(CH_3)_2CH_2OH$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 $CH(CH_2CH_3)CH_2OH$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 $CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 $C(CH_3)(CH_2OH)_2$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 $CH_2CH(OH)CH_2C(O)OH$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 $CH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 $CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 $CH(CH_2CH_2CH_3)CH_2OH$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 1-四氢呋喃基-甲基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为呋喃基甲基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 (5-甲基呋喃基)-甲基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 2-吡咯烷基乙基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 2-(1-甲基吡咯烷基)-乙基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 2-(4-吗啉基)-乙基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 3-(4-吗啉基)-丙基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 $C(CH_2CH_3)(CH_2OH)_2$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 2-(1H-咪唑-4-基)乙基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 3-(1H-咪唑-1-基)-丙基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 2-(2-吡啶基)-乙基。

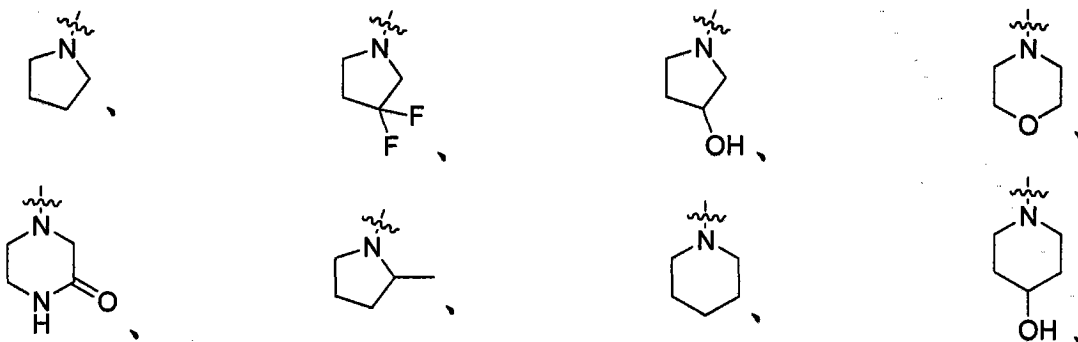
[0284] 在一些实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为任选被取代的 C_{1-6} 环脂肪族基。在几个实例中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为任选被取代的 C_{1-6} 环烷基。在几个实例中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为 C_{1-6} 环烷基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为环丁基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为环戊基。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2NH , R_9 为环己基。

[0285] 在一些实施方案中, Z^D 为 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$, R_9 为任选被取代的直链或支链的 C_{1-6} 脂族基或任选被取代的环脂肪族基。在一些实施方案中, Z^D 为 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$, R_9 为任选被取代的直链或支链的 C_{1-6} 脂族基。在一些实施方案中, Z^D 为 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$, R_9 为任选被取代的直链或支链的 C_{1-6} 烷基或任选被取代的直链或支链的 C_{1-6} 烯基。在一个实施方案中, Z^D 为 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$, R_9 为甲基。在一个实施方案中, Z^D 为 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$, R_9 为正丙基。在一个实施方案中, Z^D 为 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$, R_9 为 n -丁基。在一个实施方案中, Z^D 为 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$, R_9 为环己基。在一个实施方案中, Z^D 为 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$, R_9 为烯丙基。在一个实施方案中, Z^D 为 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$, R_9 为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$, R_9 为 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 。在一个实施方案中, Z^D 为 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, R_9 为环丙基甲基。

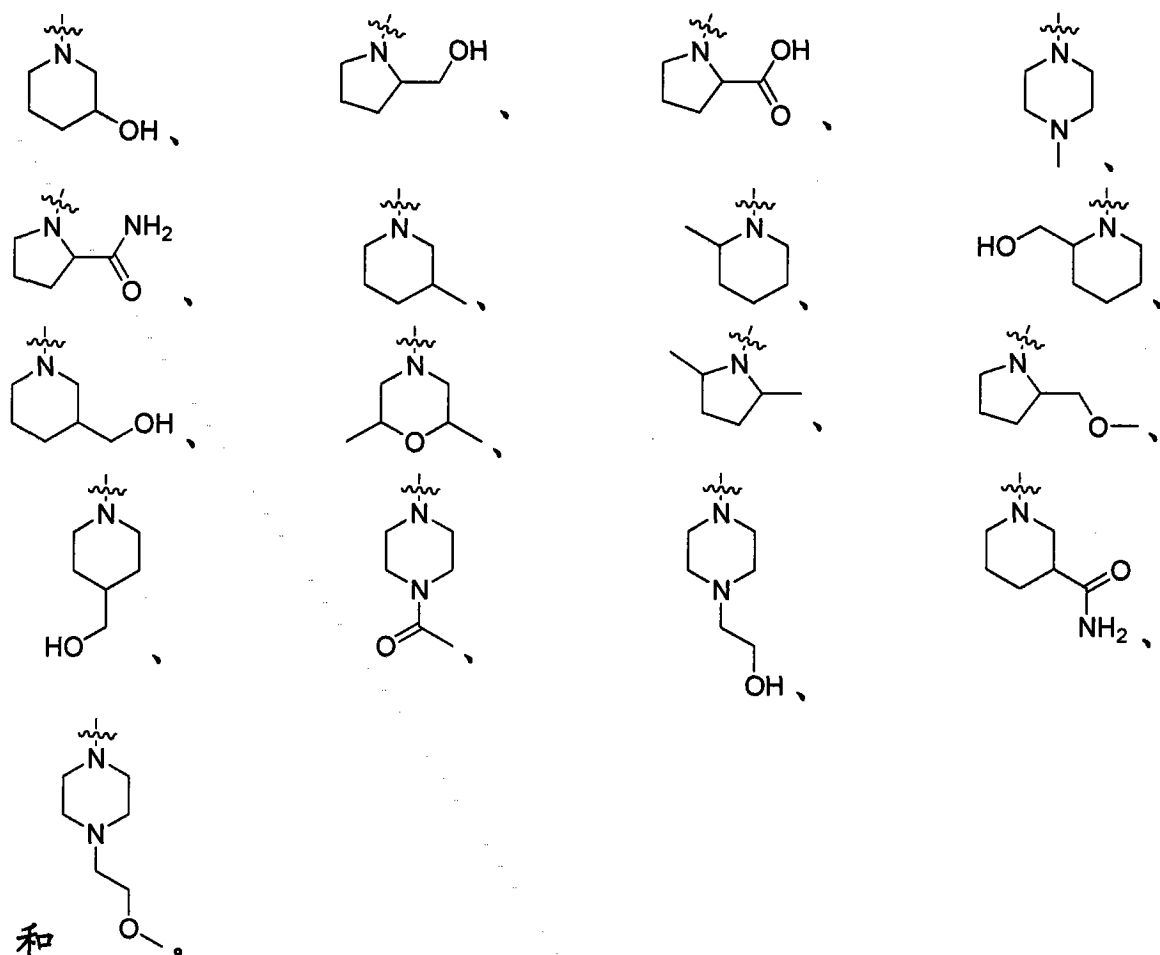
[0286] 在一个实施方案中, Z^D 为 CH_2NHSO_2 , R_9 为甲基。在一个实施方案中, Z^D 为 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2$, R_9 为甲基。

[0287] 在一些实施方案中, Z^D 为 SO_2 , R_9 为任选被取代的 C_{1-6} 直链或支链的脂族基或任选被取代的 3-8 元杂环基, 具有 1、2 或 3 个选自氮、氧、硫、 SO 、或 SO_2 的环成员。在一些实施方案中, Z^D 为 SO_2 , R_9 为直链或支链的 C_{1-6} 烷基或 3-8 元杂环脂肪族基, 各自任选地被以下基团取代: 1、2、或 3 个氧代、卤素、羟基、或任选被取代的选自 C_{1-6} 脂族基、羰基、氨基、和羧基的基团。在一个实施方案中, Z^D 为 SO_2 , R_9 为甲基。在一些实施方案中, Z^D 为 SO_2 和 R_9 的实例包括

[0288]

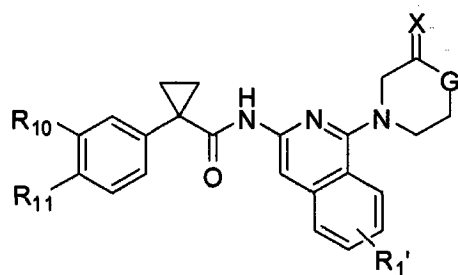


[0289]



[0290] 在一些实施方案中, R^{D2} 为 H、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、或 NH_2 。在几个实例中, R^{D2} 为 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、或 C_{1-4} 烷氧基。 R^{D2} 的实例包括 H、F、Cl、甲基、乙基、和甲氧基。在另一个方面, 本发明提供式 VI 的化合物:

[0291]



(VI)

[0292] 其中 G 为 $-O-$ 、 $-CHR_9-$ 、或 $-NR_9-$;

[0293] X 为 O 或 H, H;

[0294] R_{10} 和 R_{11} 独立地为 H、任选被取代的 C_{1-6} 脂族基、任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的 C_{3-10} 环脂肪族基、任选被取代的 3-10 元杂环脂肪族基、羧基 [例如, 羟基羰基或烷氧基羰基]、酰氨基 [例如, 氨基羰基]、氨基、卤素、烷氧基、氰基、或羟基; 或

R_{10} 和 R_{11} 一起形成

[0295] 和 R_9 、T、和 R_1' 如上述定义的。

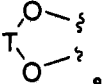
[0296] 在一些实施方案中, R_1' 选自 H、 C_{1-6} 脂族基、卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 $-O(C_{1-6}$ 脂族基)、C3-C5 环烷基、或包含一个氧原子的 C4-C6 杂环烷基。示例性的实施方案包括 H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、F、Cl、 CF_3 、 CHF_2 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-O$ -(异丙基)、 $-O$ -(叔丁基)、环丙基、或氧杂环丁基。更优选地, R_1' 为 H。或者, R_1' 为甲基。或者为乙基。或者为 CF_3 。或者为氧杂环丁基。

[0297] 在一些实施方案中, G 为 $-O-$ 。在一些实施方案中, G 为 $-CHR_9-$ 。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$ 。在一些实施方案中, X 为 O。在一些实施方案中, X 为 H, H。在一些实施方案中, R_9 为脂族基。在一些实施方案中, R_9 为芳基。在一些实施方案中, R_9 为 H。在一些实施方案中, R_{11} 为羟基、氨基、或烷氧基。在一些实施方案中, R_{10} 为 H。在一些实施方案中, R_{10}

和 R_{11} 一起形成 

[0298] 在一些实施方案中, G 为 $-O-$ 和 X 为 H, H。在一些实施方案中, G 为 $-CHR_9-$, R_9 为芳基。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为脂族基。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为芳基。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为 H。在一些实施方案中, G 为 $-CHR_9-$, R_9 为芳基, 和 X 为 H, H。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为脂族基, 和 X 为 H, H。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为芳基, 和 X 为 O。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为 H, 和 X 为 O。在一些实施方案中, G 为 $-CHR_9-$, R_9 为芳基, X 为 H, H, R_{11} 为烷氧基, 和 R_{10} 为 H。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为脂族基, X 为 H, H, R_{11} 为烷氧基, 和 R_{10} 为 H。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为芳基, X 为 O, R_{11} 为烷氧基, 和 R_{10} 为 H。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为 H, X 为 O, R_{11} 为烷氧基, 和 R_{10} 为 H。

[0299] 在一些实施方案中, R_9 为甲基。在一些实施方案中, R_9 为苯基。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为甲基, 和 X 为 H, H。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为苯基, 和 X 为 O。在一些实施方案中, G 为 $-CHR_9-$, R_9 为苯基, 和 X 为 H, H。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为 H, 和 X 为 O。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为甲基, X 为 H, H, R_{11} 为甲氧基, 和 R_{10} 为 H。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为苯基, X 为 O, R_{11} 为甲氧基, 和 R_{10} 为 H。在一些实施方案中, G 为 $-CHR_9-$, R_9 为苯基, X 为 H, H, R_{11} 为甲氧基, 和 R_{10} 为 H。在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为 H, X 为 O, R_{11} 为甲氧基, 和 R_{10} 为 H。

[0300] 在一些实施方案中, G 为 $-CHR_9-$, R_9 为芳基, X 为 H, H, 和 R_{10} 和 R_{11} 一起形成 

在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为脂族基, X 为 H, H, 和 R_{10} 和 R_{11} 一起形成 

实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为芳基, X 为 O, 和 R_{10} 和 R_{11} 一起形成 

G 为 $-NR_9-$, R_9 为 H, X 为 O, 和 R_{10} 和 R_{11} 一起形成 

[0301] 在一些实施方案中, G 为 $-NR_9-$, R_9 为甲基, X 为 H, H, 和 R_{10} 和 R_{11} 一起形成 , 其

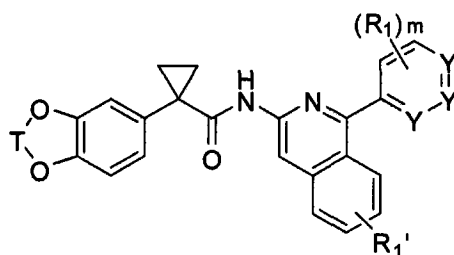
中 T 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。在一些实施方案中, G 为 $-\text{NR}_9-$, R_9 为苯基, X 为 O, 和 R_{10} 和 R_{11} 一起形成 $\text{T} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix}$, 其中 T 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。在一些实施方案中, G 为 $-\text{CHR}_9-$, R_9

为苯基, X 为 H, H, 和 R_{10} 和 R_{11} 一起形成 $\text{T} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix}$, 其中 T 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。在一些

实施方案中, G 为 $-\text{NR}_9-$, R_9 为 H, X 为 O, 和 R_{10} 和 R_{11} 一起形成 $\text{T} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix}$, 其中 T 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。

[0302] 在另一个方面中, 本发明提供式 VII 的化合物:

[0303]



(VII)

[0304] 其中 Y 为 CH 或 N, 条件是至少一个 Y 为 N; m 为 0-4 的整数 (包含端值), 和 T、 R_1 、 R_1' 如上述定义的。

[0305] 在一些实施方案中, T 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。

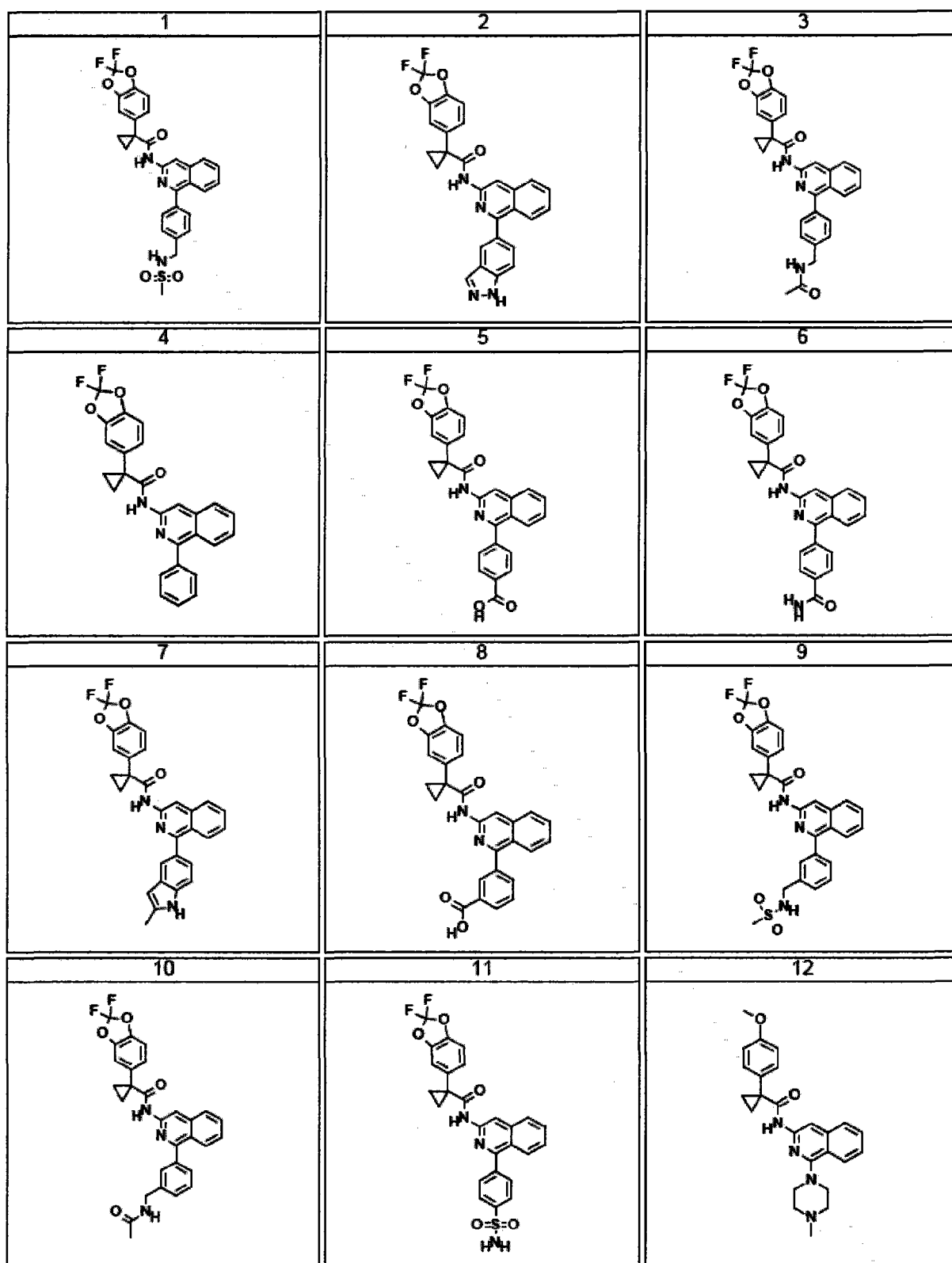
[0306] 在一些实施方案中, R_1' 选自 H、 C_{1-6} 脂族基、卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$ 脂族基)、C3-C5 环烷基、或包含一个氧原子的 C4-C6 杂环烷基。示例性的实施方案包括 H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、F、Cl、 CF_3 、 CHF_2 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-$ (异丙基)、 $-\text{O}-$ (叔丁基)、环丙基、或氧杂环丁基。更优选地, R_1' 为 H。或者, R_1' 为甲基。或者为乙基。或者为 CF_3 。或者为氧杂环丁基。

[0307] 在一些实施方案中, 邻位 Y 为 N。在一些实施方案中, 间位 Y 为 N。在一些实施方案中, 对位 Y 为 N。在一些实施方案中, R_1 为烷氧基、氨基、羟基、或脂族基。在一些实施方案中, m 为 0。在一些实施方案中, m 为 1。在一些实施方案中, m 为 2。在一些实施方案中, m 为 3。在一些实施方案中, m 为 4。在一些实施方案中, 邻位 Y 为 N, 间位和对位 Y 都是 CH。在一些实施方案中, 间位 Y 为 N, 邻位和对位 Y 都是 CH。在一些实施方案中, 对位 Y 为 N, 邻位和间位 Y 都是 CH。在一些实施方案中, R_1 为烷氧基。在一些实施方案中, R_1 为甲氧基。在一些实施方案中, 间位 Y 为 N, 邻位和对位 Y 都是 CH; R_1 为烷氧基, 且 m 为 1。在一些实施方案中, 间位 Y 为 N, 邻位和对位 Y 都是 CH; R_1 为甲氧基, 且 m 为 1。在一些实施方案中, 间位 Y 为 N, 邻位和对位 Y 都是 CH; R_1 为甲氧基并处于对位位置, 和 m 为 1。

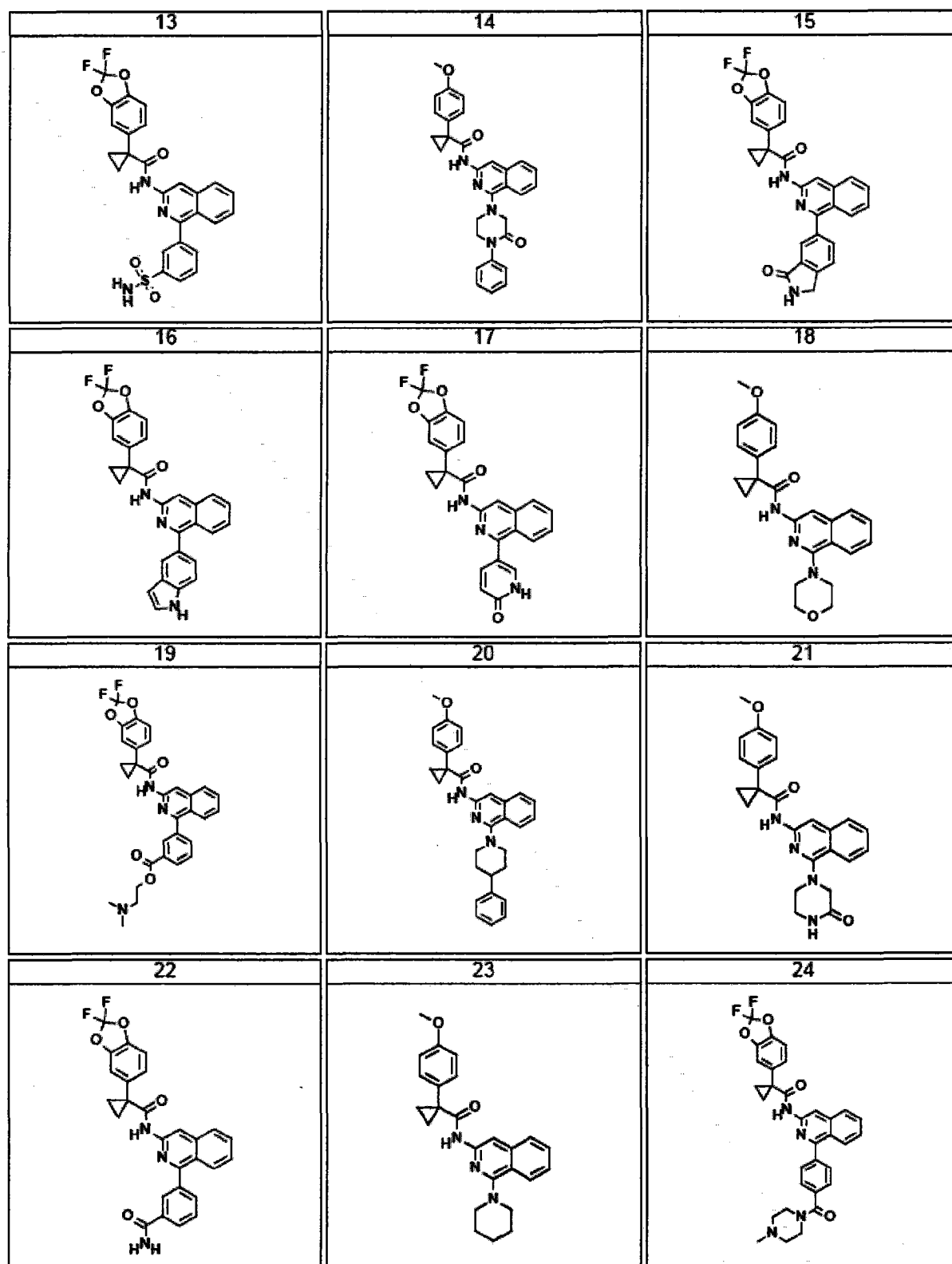
[0308] 本发明示例性化合物包括但并不限于下表 1 中所举例的那些。

[0309] 表 1:

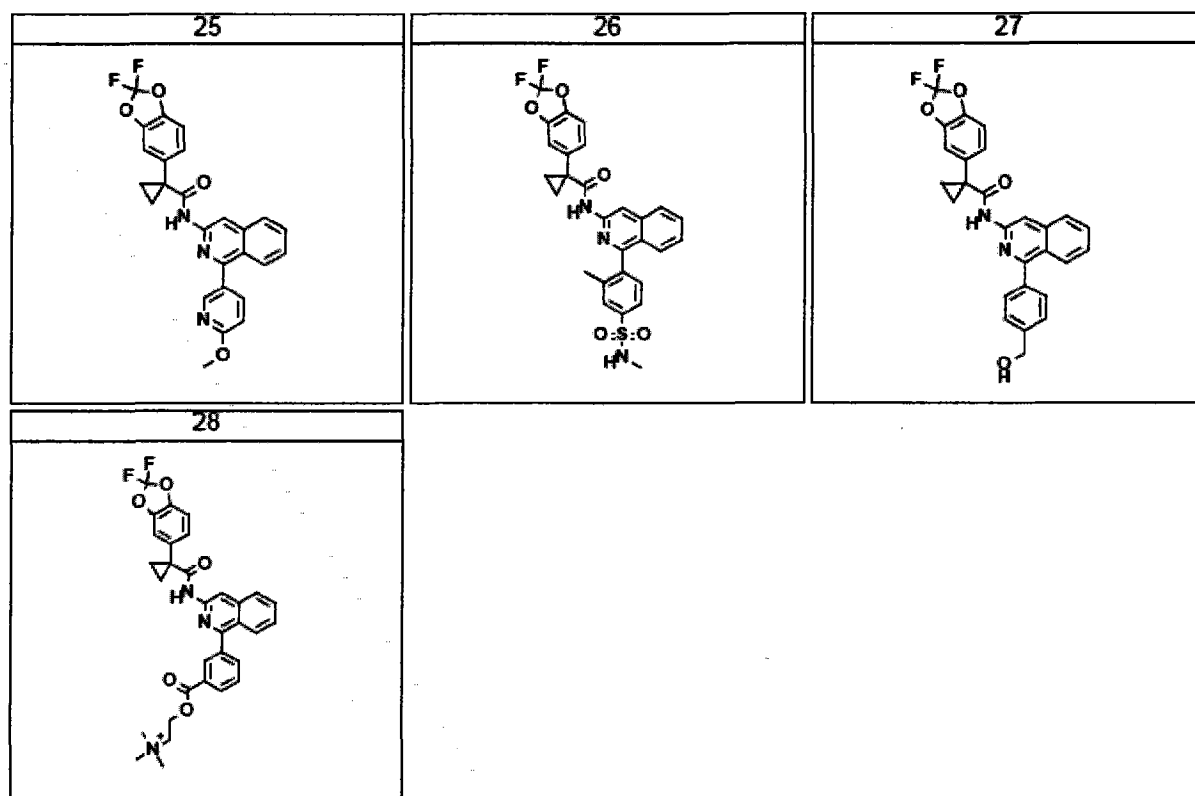
[0310]



[0311]



[0312]

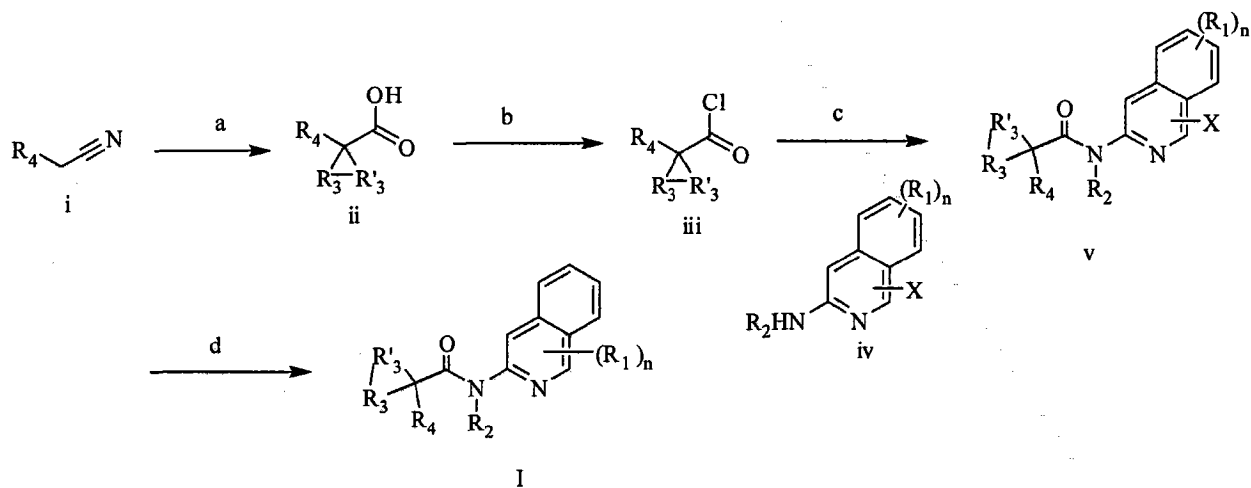


[0313] 合成图解

[0314] 本发明化合物可以通过已知的或者如实施例中举例说明的方法制备。在其中 R_1 为芳基或杂芳基的一个情况中, 本发明化合物可以如图解 I 中所举例说明的那样制备。

[0315] 图解 I

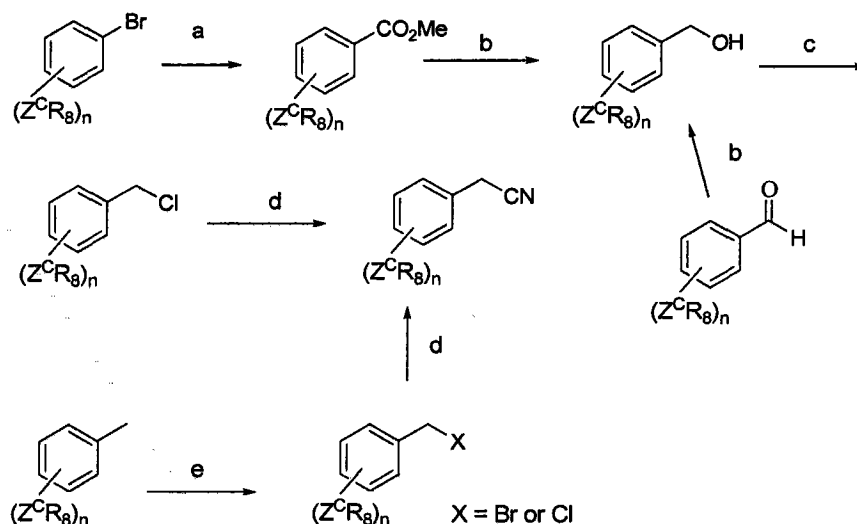
[0316]



[0317] a) 50% NaOH、 $X-R_3-R'_3-Y$ 、BTEAC; X, Y = 离去基团; b) $SOCl_2$ 、DMF; c) 吡啶或 Et_3N 、DCM; d) $R_1-B(OR)_2$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 、 K_2CO_3 、DMF、 H_2O 或 $Pd(PPh_3)_4$ 、碱 (K_2CO_3 、 Na_2CO_3 等)、DME。

[0318] 图解 II

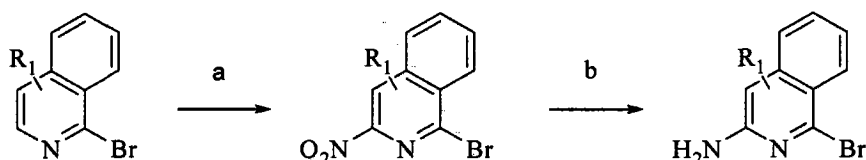
[0319]



[0320] Pd(PPh₃)₄, CO, MeOH ; b) LiAlH₄, THF ; c) SOCl₂ ; d) NaCN ; e) NBS 或 NCS, AIBN, CX₄ (X = Br 或 Cl)。

[0321] 图解 III

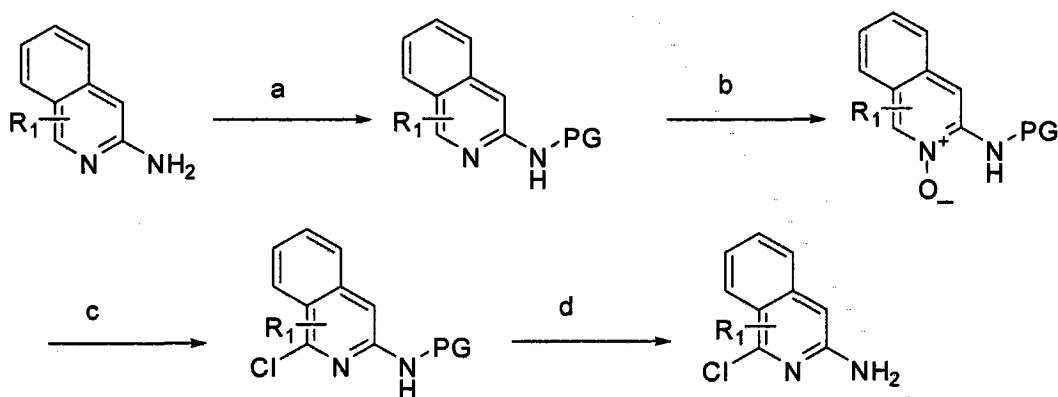
[0322]



[0323] HNO₃, H₂SO₄ ; b) SnCl₂, EtOH。

[0324] 图解 IV

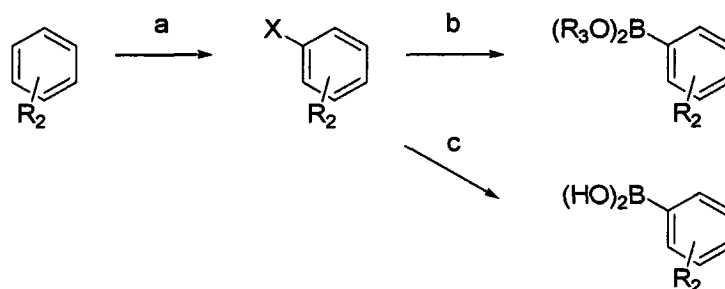
[0325]



[0326] PG = 保护基 ; a) PG = COR : RCOCl, Et₃N ; b) H₂O₂/AcOH, CH₃ReO₃/H₂O₂, 或 mCPBA ; c) POCl₃, Et₃N ; d) 酸性或碱性的脱保护条件诸如 6N HCl 或 1N NaOH。

[0327] 图解 V

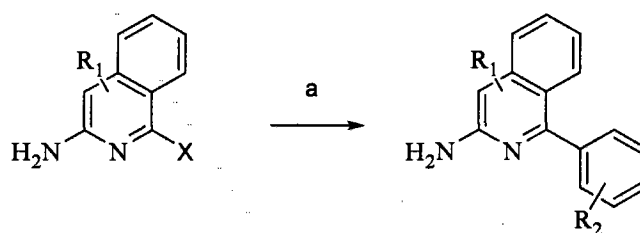
[0328]

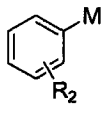


[0329] $X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$; a) Fe, Br_2 或 CuBr/HBr ; b) $(\text{R}_3\text{O})_2\text{B}-\text{B}(\text{OR}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, KOAc , DMF 或 DMSO ; c) $n\text{-BuLi}$; $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$, THF 。

[0330] 图解 VI

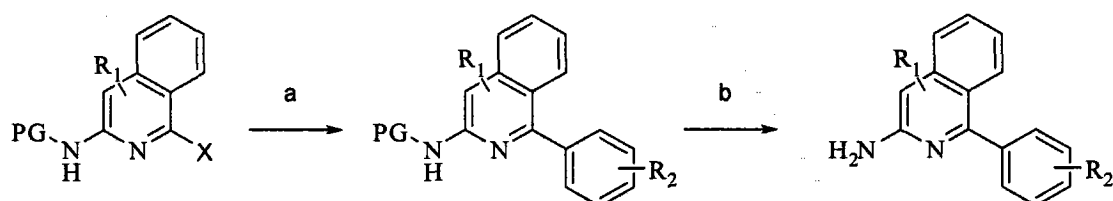
[0331]



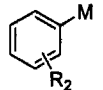
[0332] $X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$; $M = \text{SnR}_3, \text{B}(\text{OR}_3)_2$, 或 ZnCl ; a)  Pd 催化剂、碱。

[0333] 图解 VII

[0334]

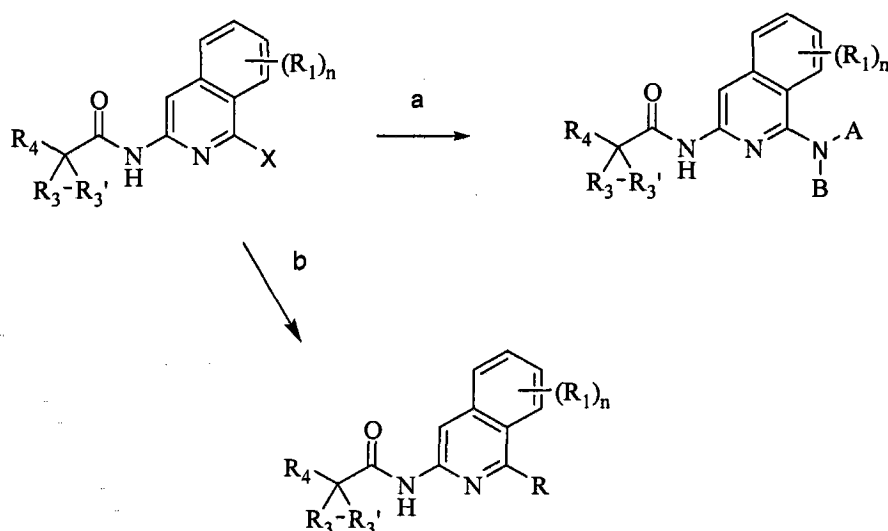


[0335] $X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$; $M = \text{SnR}_3, \text{B}(\text{OR}_3)_2$, 或 ZnCl 。

[0336] a)  Pd 催化剂、碱; b) HCl/MeOH 。

[0337] 图解 VIII

[0338]



[0339] $X = Cl, Br, I$; $M = SnR_3, B(OR_3)_2$, 或 $ZnCl$; $R =$ 芳基或杂芳基。

[0340] $ABNH$ 、二氧杂环己烷、 ΔT ; b) $R-M$ 、 Pd 催化剂、碱。

[0341] 参考图解 I, 在碱 (诸如例如, 50% 氢氧化钠) 的存在下和任选地在相转移试剂 (诸如例如, 苄基三乙基氯化铵 (BTEAC)) 的存在下用二卤代脂族基将式 i 的腈烷基化 (步骤 a), 得到相应的烷基化的腈 (未显示), 其在水解时产生酸 ii。使用适合的试剂诸如例如, 二氯亚砷 /DMF 将式 ii 的化合物转化为酰基氯 iii。使酰基氯 iii 与其中 X 为卤素的式 iv 的氨基吡啶反应 (步骤 c) 产生式 v 的酰胺。使酰胺 v 在催化剂 (诸如例如, 醋酸钯或二氯-[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II) ($Pd(dppf)Cl_2$)) 与任选被取代的硼酸衍生物反应 (步骤 d), 得到其中 R_1 为芳基、杂芳基、或环烯基的本发明的化合物。硼酸衍生物 vi 是市售的或可以通过已知的方法制备, 诸如如实施例中所所述的使芳基溴化物在偶联试剂 (诸如例如, 醋酸钯) 的存在下与乙硼烷酯反应。

[0342] 在其中一个 R_1 为芳基、另一个 R_1 为脂族基、烷氧基、环脂肪族基、或杂环脂肪族基的另一种情况中, 本发明的化合物可以如图解 I 的步骤 a、b、和 c 中所述使用适当取代的异

喹啉来制备, 适当取代的异喹啉诸如

其中 X 为卤素, Q 为作为式 iv 的氨基吡

啶的取代基的 C_{1-6} 脂族基、芳基、杂芳基、或 3-10 元环脂肪族基或杂环脂肪族基。

[0343] 制剂、给药、和用途

[0344] 药学可接受的组合物

[0345] 因此, 在本发明的另一个方面中, 提供了药学可接受的组合物, 其中这些组合物包括本文中所述的任何化合物, 且任选地包括药学可接受的载体、辅助剂或赋形剂。在某些实施方案中, 这些组合物任选地另外包括一种或多种另外的治疗剂。

[0346] 还应该理解, 本发明的某些化合物可以以游离形式存在用于治疗, 或者在适当时作为其药学可接受的衍生物或前体药物存在。

[0347] 根据本发明, 药学可接受的衍生物或前体药物包括但不限于药学可接受的盐、酯、这种酯的盐、或在对有需要的患者给药时能够直接或间接地提供本文中所述的化合物或其代谢产物或残基的任何其它加合物或衍生物。

[0348] 如本文中使用的,术语“药学可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合于接触人和低等动物的组织而没有过度的毒性、刺激性、变态反应等,具有合理的利益/危险比例的那些盐。“药学可接受的盐”是指本发明的化合物的任何无毒的盐或酯的盐,其在对接受者给药时能够直接或间接地提供本发明的化合物或其抑制性活性代谢产物或其残基。

[0349] 药学可接受的盐是本领域中公知的。例如, S. M. Berge 等人在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细地描述了药学可接受的盐,所述文献被并入本文作为参考。本发明化合物的药学可接受的盐包括衍生自适合的无机和有机酸和碱的那些。药学可接受的无毒的酸加成盐的实例是氨基基团与无机酸或与有机酸形成的盐,或使用本领域中使用的其它方法诸如离子交换所形成的盐,其中无机酸诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、和高氯酸,有机酸诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸。其它药学可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂烷硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸酯、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当的碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 盐。本发明还预想了本文中公开的化合物的任何含碱性氮的基团的季铵化作用。可以通过这种季铵化作用获得水溶性或油溶性或水或油可分散的产物。代表性的碱或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。另外的药学可接受的盐在适当的情况下包括使用平衡离子形成的无毒的铵、季铵、和胺阳离子,所述平衡离子诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

[0350] 如上所述,本发明的药学可接受的组合物另外包括药学可接受的载体、辅助剂、或赋形剂,如本文中使用的,所述载体、辅助剂、或赋形剂包括任何和所有的溶剂、稀释剂、或其它液体媒介物、分散体或助悬剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,适用于期望的特定剂型。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 和 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick 和 J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York (其各自的内容被并入本文作为参考) 中公开了用于配制药学可接受的组合物的各种载体以及用于制备药学可接受的组合物的已知技术。任何常规的载体介质,除非与本发明的化合物不相容(诸如产生任何不期望的生物学作用或者以其它方式以有害的方式与所述药学可接受的组合物的任何其它组分相互作用),都被考虑为在本发明范围内。可以作为药学可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(诸如人血清白蛋白)、缓冲物质(诸如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、或山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、羊毛脂、糖(诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖);淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如,羧甲基

纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；粉末化的黄耆胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，诸如可可脂和栓剂蜡；油类，诸如花生油、棉子油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇类，诸如丙二醇或聚乙二醇；酯类，诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，诸如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原的水；等渗盐水；林格氏液；乙醇；和磷酸盐缓冲液；以及其它无毒的相容性润滑剂，诸如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁；以及着色剂、防粘剂、包衣材料、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中，这取决于制剂人员的判断。

[0351] 化合物和药学可接受的组合物的用途

[0352] 在又一个方面，本发明提供治疗与 ABC 转运蛋白活性有关的病况、疾病、或病症的方法。在某些实施方案中，本发明提供治疗涉及 ABC 转运蛋白活性缺陷的病况、疾病、或病症的方法，所述方法包括对此需要的受试者（优选哺乳动物）给予组合物，所述组合物包括式 (I、II、III、IV、V-A、V-B、VI、和 VII 或其子集) 的化合物。

[0353] 在某些优选实施方案中，本发明提供治疗以下病况的方法：囊性纤维化、哮喘、吸烟诱导的 COPD、慢性支气管炎、鼻窦炎、便秘、胰腺炎、胰腺机能不全、由输精管的先天性双侧缺失 (CBAVD) 引起的男性不育症、轻度的肺病、特发性胰腺炎、变应性支气管肺曲霉病 (ABPA)、肝病、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着病、凝结 - 纤维蛋白溶解缺陷诸如蛋白 C 缺陷、I 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷诸如家族性高胆固醇血症、I 型乳糜微粒血症、无 β 脂蛋白血症、溶酶体贮积病诸如 I- 细胞病 / 假性赫尔勒病、粘多糖累积症、Sandhof/Tay-Sachs、Crigler-Najjar II 型、多内分泌腺病 / 高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑素瘤、glycanosis CDG 1 型、先天甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性血纤维蛋白原过少、ACT 缺陷、尿崩症 (DI)、神经生理性 (neurophyseal) DI、肾性尿崩症 (nephrogenic DI)、Charcot-Marie Tooth 综合征、Perlizaues-Merzbacher 疾病、神经变性疾病诸如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、皮克病、几种多谷氨酰胺神经病症，诸如，亨廷顿病，脊髓小脑共济失调 I 型，脊髓和延髓的肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部萎缩、和肌强直营养不良、以及海绵状脑病诸如遗传性克 - 雅二氏病（归因于朊病毒蛋白加工缺陷）、法布里病、Straussler-Scheinker 综合征、COPD、干眼病、或斯耶格伦病，所述方法包括对所述哺乳动物给予有效量的组合物的步骤，所述组合物包括式 (I、II、III、IV、V-A、V-B、VI、和 VII 或其子集) 的化合物，或如上所述的其优选实施方案。

[0354] 根据可供选择的优选实施方案中，本发明提供治疗囊性纤维化的方法，所述方法包括对所述哺乳动物给予有效量的组合物的步骤，所述组合物包括式 (I、II、III、IV、V-A、V-B、VI、和 VII 或其子集) 的化合物，或如上所述的其优选实施方案。

[0355] 根据本发明，化合物或药学可接受的组合物的“有效量”是指用于治疗以下中的一种或多种病况或减轻其严重程度的有效量：囊性纤维化、哮喘、吸烟诱导的 COPD、慢性支气管炎、鼻窦炎、便秘、胰腺炎、胰腺机能不全、由输精管的先天性双侧缺失 (CBAVD) 引起的男性不育症、轻度的肺病、特发性胰腺炎、变应性支气管肺曲霉病 (ABPA)、肝病、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着病、凝结 - 纤维蛋白溶解缺陷诸如蛋白 C 缺陷、I 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷诸如家族性高胆固醇血症、I 型乳糜微粒血症、无 β 脂蛋白血症、溶酶体贮积病诸如 I- 细胞病 / 假性赫尔勒病、粘多糖累积症、Sandhof/Tay-Sachs、

Crigler-Najjar II 型、多内分泌腺病 / 高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑素瘤、glycanosis CDG 1 型、先天甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性血纤维蛋白原过少、ACT 缺陷、尿崩症 (DI)、神经生理性 DI、肾性尿崩症、Charcot-Marie Tooth 综合征、Perlizaues-Merzbacher 疾病、神经变性疾病诸如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、皮克病、几种多谷氨酰胺神经病症 (诸如, 亨廷顿病、脊髓小脑共济失调 I 型、脊髓和延髓的肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部萎缩、和肌强直营养不良、以及海绵状脑病诸如遗传性克 - 雅二氏病 (归因于朊病毒蛋白加工缺陷)、法布里病、Straussler-Scheinker 综合征、COPD、干眼病、或斯耶格伦病。

[0356] 根据本发明的方法, 可以将所述化合物和组合物以有效用于治疗以下一种或多种病况或减轻其强度的任何量和任何给药途径给药: 囊性纤维化、哮喘、吸烟诱导的 COPD、慢性支气管炎、鼻窦炎、便秘、胰腺炎、胰腺机能不全、由输精管的先天性双侧缺失 (CBAVD) 引起的男性不育症、轻度的肺病、特发性胰腺炎、变应性支气管肺曲霉病 (ABPA)、肝病、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着病、凝结 - 纤维蛋白溶解缺陷诸如蛋白 C 缺陷、1 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷诸如家族性高胆固醇血症、1 型乳糜微粒血症、无 β 脂蛋白血症、溶酶体贮积病诸如 I- 细胞病 / 假性赫尔勒病、粘多糖累积症、Sandhof/Tay-Sachs、Crigler-Najjar II 型、多内分泌腺病 / 高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑素瘤、glycanosis CDG 1 型、先天甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性血纤维蛋白原过少、ACT 缺陷、尿崩症 (DI)、神经生理性 DI、肾性尿崩症、Charcot-Marie Tooth 综合征、Perlizaues-Merzbacher 疾病、神经变性疾病诸如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、皮克病、几种多谷氨酰胺神经病症 (诸如, 亨廷顿病、脊髓小脑共济失调 I 型、脊髓和延髓的肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部萎缩、和肌强直营养不良、以及海绵状脑病诸如遗传性克 - 雅二氏病 (归因于朊病毒蛋白加工缺陷)、法布里病、Straussler-Scheinker 综合征、COPD、干眼病、或斯耶格伦病。

[0357] 需要的确切量随受试者而不同, 取决于物种、年龄、和受试者的一般状况、感染的严重程度、具体的药物、其给药方式等。优选将本发明的化合物配制为剂量单位形式, 以便于剂量的给药和均匀性。如本文中使用的, 表达“剂量单位形式”是指适合于要治疗的患者的药物的物理上离散的单元。然而, 应该理解, 本发明的化合物和组合物的总的日用量由主治医师根据合理的医学判断来决定。用于任何特定患者或生物体的特定的有效剂量水平取决于多种因素, 包括要治疗的病症和该病症的严重程度; 所使用的具体化合物的活性; 所使用的具体的组合物; 患者的年龄、体重、一般健康状态、性别和饮食; 给药时间、给药途径、和所用的具体化合物的排泄速率; 治疗的持续时间; 与所用的具体化合物联合或同时使用的药物、以及医疗领域中公知的类似因素。如本文中使用的, 术语“患者”是指动物, 优选哺乳动物, 最优选人。

[0358] 本发明的药学可接受的组合物可以对人和其它动物经口给药、经直肠给药、非肠道给药、池内给药、阴道内给药、腹膜内给药、局部给药 (如作为粉末、膏剂、或滴剂)、经颊给药、作为经口或经鼻喷雾来给药等, 取决于要治疗的感染的严重程度。在某些实施方案中, 本发明的化合物可以以每天约 0.01mg/kg 到约 50mg/kg、且优选约 1mg/kg 到约 25mg/kg

受试者体重的剂量水平经口或非肠道给药,每天给药一次或多次,以获得期望的治疗效果。

[0359] 用于口服给药的液体剂型包括但不限于药学可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除了活性化合物之外,液体剂型可以包含本领域中通常使用的惰性稀释剂(诸如例如,水或其它溶剂)、增溶剂和乳化剂(诸如,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺)、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油、和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇、和山梨糖醇酐的脂肪酸酯、及其混合物。除了惰性稀释剂之外,经口组合物还可以包括助剂,诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂、和芳香剂。

[0360] 可注射制备物(例如,无菌的可注射的水或油悬浮液)可以根据已知的技术使用适合的分散剂或润湿剂和助悬剂来配制。无菌的可注射制备物还可以是在无毒的非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的无菌的可注射溶液、悬浮液或乳液、例如,作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂为水、林格溶液、U. S. P. 和等渗氯化钠溶液。另外,通常可以将无菌的固定油类用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,可以将诸如油酸的脂肪酸用于可注射制备中。

[0361] 可以将可注射制剂灭菌,例如,过滤通过截留细菌的过滤器或者并入无菌固体组合物形式的杀菌剂,所述无菌的固体组合物在使用前可以溶解或分散在无菌水或其它无菌的可注射介质中。

[0362] 为了延长本发明化合物的作用,经常期望延缓化合物从皮下或肌肉注射的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或无定形物质的液体悬浮液来实现。化合物的吸收速率则取决于其溶解速度,所述溶解速度又可以取决于晶体大小和结晶形式。作为选择,将化合物溶解或悬浮在油介质中实现非肠道给药的化合物形式的延迟吸收。通过形成化合物在可生物降解的聚合物(诸如聚丙交酯-聚乙交酯)中的微囊基质来制备可注射的储库形式。取决于化合物与聚合物的比例和所用的特定聚合物的性质,可以控制化合物释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将化合物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备可注射的储库制剂。

[0363] 优选用于直肠或阴道给药的组合物是栓剂,其可以通过将本发明的化合物与适合的无刺激性的赋形剂或载体混合来制备,所述无刺激性的赋形剂或载体诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡(其在环境温度为固体但是在体温为液体并由此在直肠或阴道的腔中融化和释放活性化合物)。

[0364] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末、和颗粒。在这种固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的、药学可接受的赋形剂或载体(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或a) 填料或增量剂(诸如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、和硅酸)、b) 粘结剂(诸如例如,羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖、和阿拉伯胶)、c) 湿润剂(诸如甘油)、d) 崩解剂(诸如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐、和碳酸钠)、e) 溶解延迟剂(诸如石蜡)、f) 吸收加速剂(诸如季铵化合物)、g) 润湿剂(诸如例如,鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯)、h) 吸附剂(诸如白陶土和膨润土)、和 i) 润滑剂(诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物)混合。在胶囊、片剂和丸剂的情况中,剂型还可以包括缓冲剂。

[0365] 相似类型的固体组合物还可以使用诸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugars)、

以及高分子量聚乙二醇等作为软和硬的填充胶囊中的填料。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂、和颗粒的固体剂型可以制备为具有包衣和外壳,诸如肠溶包衣和药物制剂领域中公知的其它包衣。它们还可以任选地包含遮光剂,并且还可以是仅在或优先在胃肠道的某些部分中任选地以延迟的方式释放活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。相似类型的固体组合物还可以使用诸如乳糖 (lactose) 或乳糖 (milk sugar)、以及高分子量聚乙二醇等作为软和硬的填充胶囊中的填料。

[0366] 活性化合物还可以与一种或多种如上所述的赋形剂一起为微囊密封的形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂、和颗粒的固体剂型可以制备为具有包衣和外壳,诸如肠溶包衣、释放控制包衣和药物制剂领域中公知的其它包衣。在这种固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂混合,诸如蔗糖、乳糖或淀粉。这种剂型还可以包括不同于惰性稀释剂的另外的物质,如正常实践的那样,所述另外的物质例如片剂润滑剂和其它压片助剂,诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况中,剂型还可以包括缓冲剂。它们还可以任选地包含遮光剂,并且还可以是仅在或优先在胃肠道的某些部分中任选地以延迟的方式释放活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0367] 用于本发明化合物的局部或透皮给药的剂型包括膏剂、糊剂、霜剂、洗液、凝胶剂、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴片。在无菌条件下将活性组分与药学可接受的载体以及根据需要存在的任何所需防腐剂或缓冲剂混合。眼科制剂、滴耳剂、和滴眼剂也被考虑为在本发明范围内。另外,本发明考虑了透皮贴片的使用,透皮贴片具有为身体提供化合物的受控递送的额外优点。可以通过将化合物溶解或分配在适当的介质中来制备这种剂型。还可以使用吸收增强剂来提高化合物通过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或通过化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0368] 如上述一般地描述的,本发明的化合物可用作 ABC 转运蛋白的调节剂。因此,不期望舒服于任何特定的理论,所述化合物和组合物对于治疗其中涉及 ABC 转运蛋白活性过强或活性不足的疾病、病况、或病症或减轻所述疾病、病况、或病症的严重程度来说特别有用。在 ABC 转运蛋白的活性过强或活性不足牵涉特定的疾病、病况、或病症时,所述疾病、病况、或病症也可以称为“ABC 转运蛋白介导的疾病、病况、或病症”。因此,在另一个方面中,本发明提供了治疗其中在疾病情况中涉及 ABC 转运蛋白活性过强或活性不足的疾病、病况、或病症或减轻其严重程度的方法。

[0369] 可以根据本领域中通常描述的和在本文中的实施例中描述的方法来试验在本发明中用作 ABC 转运蛋白的调节剂的化合物的活性。

[0370] 还应该理解,本发明的化合物和药学可接受的组合物可以用于联合治疗,也就是说,该化合物和药学可接受的组合物可以与一种或多种其它期望的疗法或医疗方法同时、在其之前、或在其之后给予。用于联合方案的疗法(治疗法或方法)的特定组合要考虑到所需疗法和/或方法的相容性以及要实现的期望的治疗效果。还应该理解,所采用的各疗法可以实现对于相同病症的期望效果(例如,可以将本发明的化合物与用于治疗相同病症的另一种药物同时给药),或者,它们可以实现不同的效果(例如,控制任何副作用)。如本文中使用的,通常给药用于治疗或预防特定疾病或病况的另外的治疗剂被认为是“适合于所治疗的疾病或病况的”。

[0371] 存在于本发明组合物中的另外的治疗剂的量至多是通常在包括该治疗剂作为唯

一的活性剂的组合物中给药的量。优选地,在本公开的组合物中的另外的治疗剂的量为通常存在于包括该治疗剂作为唯一的治疗活性剂的组合物中的量的约 50%到 100%。

[0372] 在一个实施方案中,所述另外的药物选自溶粘蛋白剂、支气管扩张剂、抗生素、抗感染药、抗炎药、CFTR 调节剂、或营养剂。

[0373] 在另一个实施方案中,所述另外的药物选自庆大霉素、姜黄素、环磷酰胺、4- 苯基丁酸酯、miglustat、非洛地平、尼莫地平、Philoxin B、geniestedin、Apigenin、cAMP/cGMP 调节剂(诸如咯利普兰、西地那非、米力农、tadalafil、氨力农、异丙肾上腺素、沙丁胺醇、和 almeterol)、脱氧司加林、HSP 90 抑制剂、HSP 70 抑制剂、蛋白体抑制剂(诸如 epoxomicin、乳胞素)等。

[0374] 在另一个实施方案中,所述另外的药物是在 WO 2004028480、WO2004110352、WO 2005094374、WO 2005120497、或 WO 2006101740 中公开的化合物。

[0375] 在另一个实施方案中,所述另外的药物表现出 CFTR 调节活性的苯并(c)喹啉鎓衍生物或表现出 CFTR 调节活性的苯并吡喃衍生物。

[0376] 在另一个实施方案中,所述另外的药物是在 US7202262、US6992096、US20060148864、US20060148863、US20060035943、US20050164973、WO2006110483、WO2006044456、WO2006044682、WO2006044505、WO2006044503、WO2006044502、或 WO2004091502 中公开的化合物。

[0377] 在另一个实施方案中,所述另外的药物是在 WO2004080972、WO2004111014、WO2005035514、WO2005049018、WO2006002421、WO2006099256、WO2006127588、或 WO2007044560 中公开的化合物。

[0378] 还可以将本发明的化合物或其药学可接受的组合物并入到用于涂覆可植入医疗装置的组合物中,所述可植入医疗装置诸如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架和导管。因此,在另一个方面中,本发明包括用于涂覆可植入装置的组合物,所述组合物包括上述以及在本文中的类和子类中一般地描述的本发明化合物以及适合于涂覆所述可植入装置的载体。在另一个方面中,本发明包括涂覆有组合物的可植入装置,所述组合物包括上述、以及在本文中的类和子类中一般地描述的本发明化合物以及适合于涂覆所述可植入装置的载体。适合的覆层和带覆层的可植入装置的一般制备描述在美国专利 6,099,562、5,886,026、和 5,304,121 中。所述覆层典型地是生物相容的聚合物材料,诸如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己酸内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯醋酸乙烯酯、及其混合物。所述覆层可以任选地另外用适合的氟硅氧烷、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合物的顶层覆盖,以便赋予组合物以控制释放特征。

[0379] 本发明的另一个方面涉及调节生物样品或患者(例如,体外或体内)的 ABC 转运蛋白活性的方法,所述方法包括对所述患者给予、或使所述生物样品接触式 I 的化合物或包括所述化合物的组合物。如本文中使用的,术语“生物样品”包括但不限于细胞培养物或其提取物;得自哺乳动物的活体检查材料或其提取物;和血液、唾液、尿、粪便、精液、眼泪、或其它体液或其提取物。

[0380] 对生物样品中的 ABC 转运蛋白活性的调节可以用于本领域技术人员已知的多种目的。这种目的的实例包括但不限于在生物学和病理学现象中研究 ABC 转运蛋白;和新的 ABC 转运蛋白调节剂的对比评价。

[0381] 在又一个实施方案中,提供了在体外或体内调节阴离子通道活性的方法,包括使所述通道接触式(I、II、III、IV、V-A、V-B、VI、和VII或其子集)的化合物的步骤。在优选实施方案中,所述阴离子通道为氯离子通道或碳酸氢根通道。在其它优选实施方案中,所述阴离子通道为氯离子通道。

[0382] 根据可供选择的实施方案,本发明提供了提高细胞的膜中的功能性ABC转运蛋白数的方法,包括使所述细胞接触式(I、II、III、IV、V-A、V-B、VI、和VII或其子集)的化合物的步骤。如本文中使用的,术语“功能性ABC转运蛋白”是指具有转运活性的ABC转运蛋白。在优选实施方案中,所述功能性ABC转运蛋白为CFTR。

[0383] 根据另一个优选实施方案,通过测量跨膜电压电势来测量ABC转运蛋白的活性。测量生物样品中跨膜电压电势的方法可以采用本领域中已知的任何方法,诸如光学膜电位试验或其它电生理学方法。

[0384] 光学膜电位试验利用由Gonzalez和Tsien(参见,Gonzalez, J.E. 和 R. Y. Tsien(1995) " Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells " Biophys J 69(4):1272-80; 和 Gonzalez, J.E. 和 R. Y. Tsien(1997) " Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer " Chem Biol 4(4):269-77) 描述的电压敏感性FRET传感器,结合用于测量荧光变化的仪器,诸如Voltage/Ion ProbeReader(VIPR)(参见,Gonzalez, J.E., K. Oades等人(1999) " Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets " Drug Discov Today 4(9):431-439)。

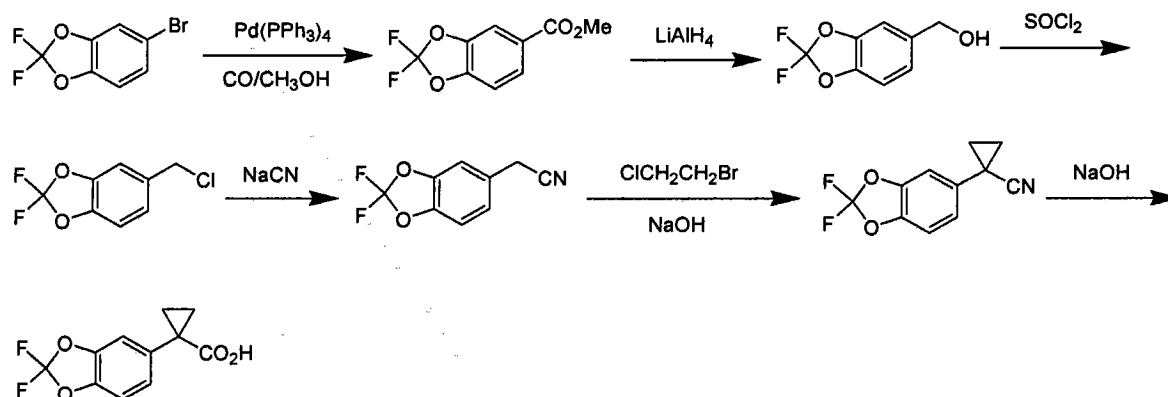
[0385] 这些电压敏感性试验是以膜可溶性的电压敏感的染料DiSBAC₂(3)和连接于质膜的外部小叶并起到FRET供体作用的荧光性磷脂CC2-DMPE之间的荧光共振能量转移(FRET)的变化为基础。膜电位(V_m)的变化引起带负电的DiSBAC₂(3)跨质膜再分布且从CC2-DMPE的能量转移量相应地改变。可以使用VIPRTM II监控荧光发射的变化,VIPRTM II是设计用于在96或384孔微量滴定板中进行基于细胞的扫描的一体化液体处理器和荧光检测器。

[0386] 在另一个方面中,本发明提供用于在体外或体内测量生物样品中ABC转运蛋白或其片段的活性的试剂盒,所述试剂盒包括(i)包括式(I、II、III、IV、V-A、V-B、VI、和VII或其子集)或任何上述实施方案的化合物的组合物;和(ii)用于进行如下操作的说明书:a.)使所述组合物接触所述生物样品和b.)测量所述ABC转运蛋白或其片段的活性。在一个实施方案中,所述试剂盒另外包括用于进行如下操作的说明书:a.)使另外的组合物与所述生物样品接触,b.)在所述另外的化合物的存在下测量所述ABC转运蛋白或其片段的活性,和c.)将在存在所述另外的化合物时的ABC转运蛋白活性与存在式(I、II、III、IV、V-A、V-B、VI、和VII或其子集)的组合物时的ABC转运蛋白活性密度相比较。在优选实施方案中,所述试剂盒用于测量CFTR的密度。

实施例

[0387] 制备:1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-环丙烷甲酸

[0388]



[0389] 步骤 a : 2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-甲酸甲基酯

[0390] 将 5-溴-2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯 (11.8g, 50.0mmol) 和四(三苯膦)钯(0) [Pd(PPh₃)₄, 5.78g, 5.00mmol] 在包含乙腈 (30mL) 和三乙胺 (10mL) 的甲醇 (20mL) 中的溶液在一氧化碳气氛 (55PSI) 下在 75°C (油浴温度) 搅拌 15 小时。将经过冷却的反应混合物过滤并将滤液蒸干。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到粗的 2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-甲酸甲基酯 (11.5g), 将其直接用于随后的步骤。

[0391] 步骤 b : (2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-甲醇

[0392] 在 0°C 将溶解在 20mL 无水四氢呋喃 (THF) 中的粗的 2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-甲酸甲基酯 (11.5g) 缓慢加入到氢化铝锂 (4.10g, 106mmol) 在无水 THF (100mL) 中的悬浮液中。然后使混合物回温到室温。在室温搅拌 1 小时之后, 将反应混合物冷却到 0°C 并用水 (4.1g) 处理, 随后用氢氧化钠 (10% 水溶液, 4.1mL) 处理。将得到的浆状物过滤并用 THF 洗涤。将合并的滤液蒸干并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到 (2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-甲醇 (7.2g, 两步骤收率 76%), 为无色油状物。

[0393] 步骤 c : 5-氯甲基-2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯

[0394] 在 0°C 将二氯亚砷 (45g, 38mmol) 缓慢加入到 (2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-甲醇 (7.2g, 38mmol) 的二氯甲烷 (200mL) 溶液中。将得到的混合物室温搅拌过夜, 然后蒸干。残余物在饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 和二氯甲烷 (100mL) 之间分配。分离的水层用二氯甲烷 (150mL) 提取并将有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸干, 得到粗的 5-氯甲基-2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯 (4.4g), 将其直接用于随后的步骤。

[0395] 步骤 d : (2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-乙腈

[0396] 将粗的 5-氯甲基-2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯 (4.4g) 和氰化钠 (1.36g, 27.8mmol) 在二甲基亚砷 (50mL) 中的混合物室温搅拌过夜。将反应混合物倾倒在冰中并用乙酸乙酯 (300mL) 提取。有机层用硫酸钠干燥并蒸干, 得到粗的 (2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-乙腈 (3.3g), 将其直接用于随后的步骤。

[0397] 步骤 e : 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-环丙烷甲腈

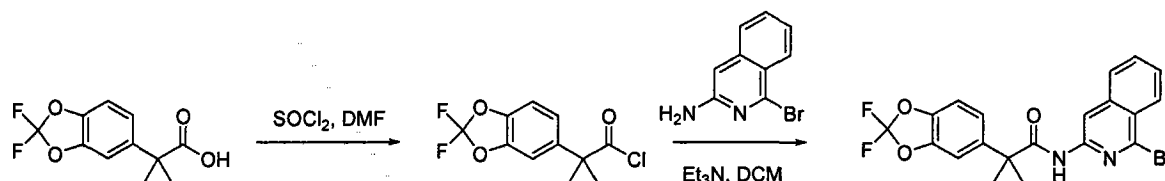
[0398] 在 70°C 将氢氧化钠 (50% 水溶液, 10mL) 缓慢加入到粗的 (2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-乙腈, 苄基三乙基氯化铵 (3.00g, 15.3mmol), 和 1-溴-2-氯乙烷 (4.9g, 38mmol) 的混合物中。将混合物在 70°C 搅拌过夜, 然后将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯提取。合并的有机层用硫酸钠干燥并蒸干, 得到粗的 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-环丙烷甲腈, 将其直接用于随后的步骤。

[0399] 步骤 f: 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-环丙烷甲酸

[0400] 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-环丙烷甲腈(得自上一步骤的粗产物)在10%氢氧化钠水溶液(50mL)中回流2.5小时。将经过冷却的反应混合物用乙醚(100mL)洗涤,并用2M盐酸将水相酸化到pH 2。将沉淀的固体过滤,得到1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-环丙烷甲酸,为白色固体(0.15g,四步骤收率2%)。ESI-MS m/z 计算值242.0,实测值241.6(M+1)⁺; ¹H NMR(CDC1₃) δ 7.14-7.04(m, 2H), 6.98-6.96(m, 1H), 1.74-1.64(m, 2H), 1.26-1.08(m, 2H)。

[0401] 制备: N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并-[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)环丙烷甲酰胺

[0402]



[0403] 步骤 a: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷羰基氯

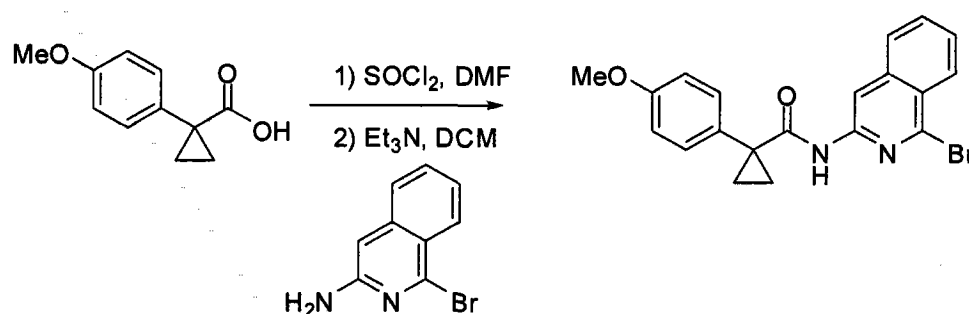
[0404] 向在二氯亚砷(22.5mL, 309mmol)中的1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酸(25.0g, 103mmol)加入N,N-二甲基甲酰胺(200 μ L)。将反应混合物室温搅拌2小时。真空除去过量的二氯亚砷和N,N-二甲基甲酰胺,得到1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷羰基氯(26.3g, 83%)

[0405] 步骤 b: N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊烷-5-基)环丙烷甲酰胺

[0406] 向1-溴异喹啉-3-胺(3.00g, 13.5mmol)和Et₃N(3.8mL, 27mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液加入1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷羰基氯(4.18g, 13.5mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液。使得到的反应混合物室温搅拌18小时。然后将反应混合物用1N NaOH水溶液(2x200mL), 1N盐酸(1x200mL)和NaHCO₃饱和水溶液(1x200mL)洗涤。有机物用硫酸钠干燥并蒸发。得到的物质通过硅胶色谱法纯化,用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊烷-5-基)环丙烷甲酰胺(4.2g, 70%)。ESI-MS m/z 计算值446.0,实测值447.1(M+1)⁺。保留时间2.39分钟。

[0407] 制备: N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(4-甲氧基苯基)环丙烷甲酰胺

[0408]

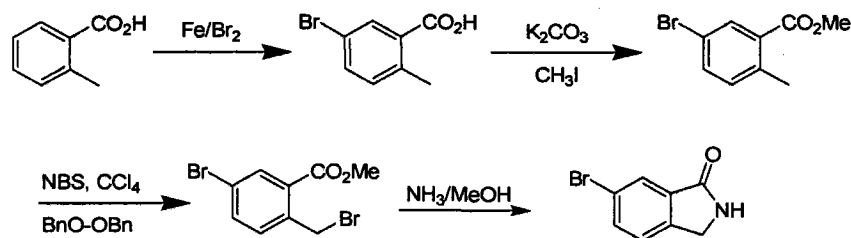


[0409] 将1-(4-甲氧基苯基)环丙烷甲酸(4.07g, 21.17mmol), 二氯亚砷(4.64mL, 63.52mmol)和DMF(64 μ L)在50℃搅拌3小时,之后加入另外的二氯亚砷(4mL)和

DMF (60 μ L) 并将混合物在 50℃ 搅拌另外的 1 小时。将过量的二氯亚砷减压蒸发。将得到的酰基氯溶解于无水 DCM (20mL) 中并缓慢加入到冷却 (0℃) 的 1- 溴异喹啉 -3- 胺在 DCM (50mL) 和 Et₃N (14.05mL, 100.8mmol) 中的悬浮液中。将反应混合物室温搅拌 18 小时。得到的混合物用 DCM 稀释并用水 (1x30mL), 1N NaOH (2x30mL), 1N HCl (1x30mL), NaHCO₃ 饱和水溶液 (1x30mL) 和盐水 (1x30mL) 洗涤。有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥并减压蒸发。粗产物通过硅胶上的柱色谱法纯化 (含 0-50% 乙酸乙酯的己烷), 得到 N-(1- 溴异喹啉 -3- 基) -1-(4- 甲氧基苯基) 环丙烷甲酰胺 (6.0g, 75%), 为黄色固体。ESI-MS m/z 计算值 396.05, 实测值 397.3 (M+)⁺。保留时间 2.24 分钟。¹H NMR (400.0MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.75 (dd, J = 3.7, 6.8Hz, 2H) 和 1.21 (dd, J = 3.7, 6.9Hz, 2H) ppm。

[0410] 制备: 6- 溴二氢异喹啉 -1- 酮

[0411]



[0412] 步骤 a: 5- 溴 -2- 甲基苯甲酸

[0413] 在 N₂ 气氛下将 2- 甲基苯甲酸 (40.0g, 290mmol) 加入到在冰浴中的 Br₂ (160mL) 和铁粉 (3.20g, 57.0mmol) 的悬浮液中。使混合物回温到室温并搅拌 2 小时。将反应混合物倾倒入水中并通过过滤收集带红色的固体。将固体在 50℃ 真空干燥。将固体溶解于 400mL 甲醇中, 之后, 在室温加入 640mL 的 0.1N 盐酸。搅拌混合物, 得到白色固体。将这个固体从乙醇重结晶, 得到 5- 溴 -2- 甲基 - 苯甲酸 (12.0g, 19%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 2.1, 1H), 7.56 (dd, J = 8.1, 2.1, 1H), 7.15 (d, J = 8.1, 1H), 2.59 (s, 3H)。

[0414] 步骤 b: 5- 溴 -2- 甲基苯甲酸甲基酯

[0415] 向 5- 溴 -2- 甲基 - 苯甲酸 (9.9g, 46mmol) 的 DMF (100mL) 溶液缓慢加入 K₂CO₃ (7.6g, 55mmol) 和 CH₃I (20g, 140mmol)。在室温搅拌 4 小时之后, 真空除去溶剂。残余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用盐水洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。真空除去溶剂, 得到 5- 溴 -2- 甲基苯甲酸甲基酯 (8.6g, 82%), 其不经进一步纯化用于下一步。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 2.1, 1H), 7.50 (dd, J = 8.1, 2.1, 1H), 7.12 (d, J = 8.1, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

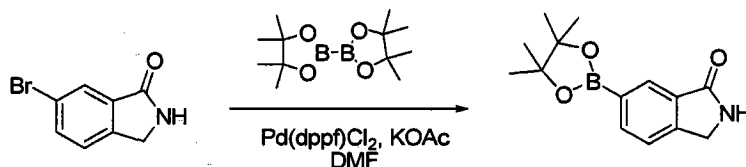
[0416] 步骤 c: 5- 溴 -2- 溴甲基苯甲酸甲基酯

[0417] 向 5- 溴 -2- 甲基苯甲酸甲基酯 (8.4g, 37mmol) 的 100mL CCl₄ 溶液加入 N- 溴琥珀酰亚胺 (7.8g, 44mmol) 和过氧化苯甲酰 (0.5%, 作为催化剂)。将混合物加热回流 2 小时, 然后冷却到室温。真空除去溶剂并将残余物通过硅胶上的色谱法纯化 (石油醚), 得到 5- 溴 -2- 溴甲基 - 苯甲酸甲基酯 (5.2g, 46%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0, 1H), 7.32 (d, J = 8.0, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。

[0418] 步骤 d: 6- 溴二氢异喹啉 -1- 酮

[0419] 向 NH_3 的 CH_3OH (50mL) 饱和溶液加入 5-溴-2-溴甲基-苯甲酸甲基酯 (4.8g, 16mmol)。反应混合物在密封管中在 40°C 搅拌过夜。将混合物冷却到室温并收集产生的白色固体, 得到 6-溴二氢异吲哚-1-酮 (2.2g, 67%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 4.32 (s, 2H)。

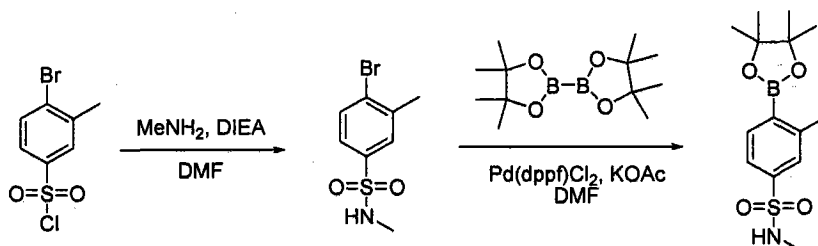
[0420] 制备: 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)二氢异吲哚-1-酮
[0421]



[0422] 6-溴二氢异吲哚-1-酮 (636mg, 3.10mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (930mg, 3.70mmol), 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (125mg, 0.150mmol) 添加到干燥烧瓶中并置于 N_2 下。将乙酸钾 (900mg, 9.20mmol) 直接称重加入到烧瓶中。然后将烧瓶排空并用 N_2 回填。加入无水 N,N -二甲基甲酰胺 (DMF) (18mL) 并将反应在 80°C 加热过夜。将反应混合物蒸干并将得到的物质通过硅胶色谱法纯化, 用含 0-100% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)二氢异吲哚-1-酮 (493mg, 62%)。ESI-MS m/z 计算值 259.1, 实测值 260.1 ($\text{M}+1$)⁺。保留时间 1.24 分钟。

[0423] 制备: N,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯磺酰胺

[0424]



[0425] 步骤 a: 4-溴-N,3-二甲基苯磺酰胺

[0426] 向 4-溴-3-甲基苯-1-磺酰氯 (500mg, 1.86mmol) 和 DIEA (0.65mL, 3.7mmol) 的 N,N -二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液加入含 2.0M 甲基胺的甲醇溶液。将反应混合物室温搅拌过夜。将反应混合物蒸干并溶解于二氯甲烷 (3mL)。溶液用 1N HCl (2x3mL) 和 NaHCO_3 饱和溶液 (3mL) 洗涤。有机物用 Na_2SO_4 干燥并蒸干, 得到 4-溴-N,3-二甲基苯磺酰胺 (340mg)。

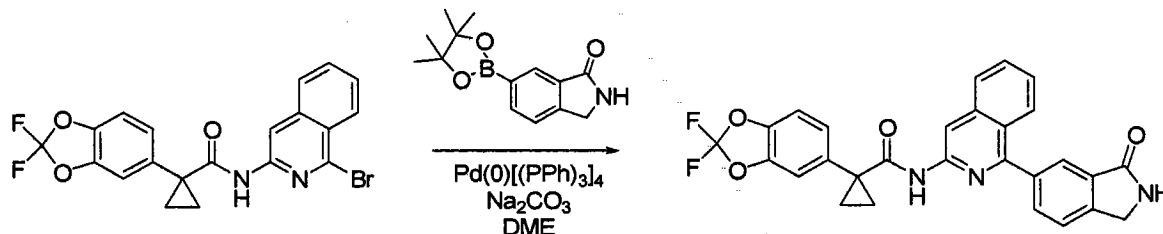
[0427] 步骤 b: N,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯磺酰胺

[0428] 将 4-溴-N,3-二甲基苯磺酰胺 (336mg, 1.27mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (387mg, 1.50mmol), 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (49mg, 0.060mmol) 加入到干燥烧瓶中并置于 N_2 下。将乙酸钾 (382mg, 3.90mmol) 直接称重加入到烧瓶中。然后将烧瓶排空并用 N_2 回填。加入无水 N,N -二甲基甲酰胺 (6mL) 并将反应在油浴中在 80°C 加热过夜。将反应混合物蒸干。将残余物溶解于乙酸乙酯 (20mL) 并用水 (20mL) 洗涤。有机物用硫酸钠干燥并蒸干。将得到的物质通过硅胶色谱法纯化, 用

含 0-70% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到 N,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯磺酰胺 (126mg, 32%)。ESI-MSm/z 计算值 311.2, 实测值 312.1 (M+1)⁺。保留时间 1.74 分钟。

[0429] 制备: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(3-氧代二氢异吲哚-5-基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

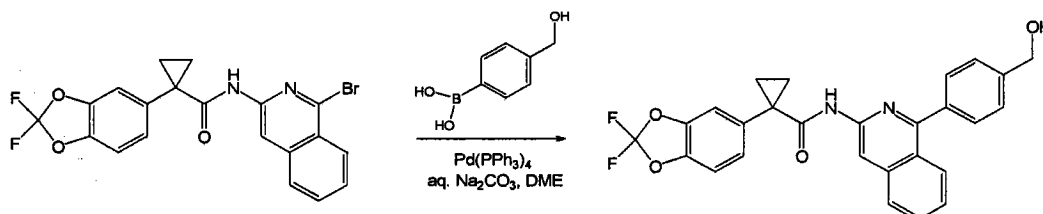
[0430]



[0431] N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (45mg, 0.10mmol) 溶解于在反应管中的 1mL 的 1,2-二甲氧基乙烷中。加入 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)二氢异吲哚-1-酮 (38mg, 0.15mmol), 0.1mL 的 2M 碳酸钠水溶液, 和四(三苯膦)钯 (0) (6.0mg, 0.0050mmol) 并将反应混合物在微波照射下在 120°C 加热 10 分钟。将反应混合物蒸干并将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 0-100% 乙酸乙酯/己烷洗脱。ESI-MSm/z 计算值 499.5, 实测值 500.3 (M+1)⁺。保留时间 1.93 分钟。

[0432] 制备: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(4-(羟基甲基)苯基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

[0433]

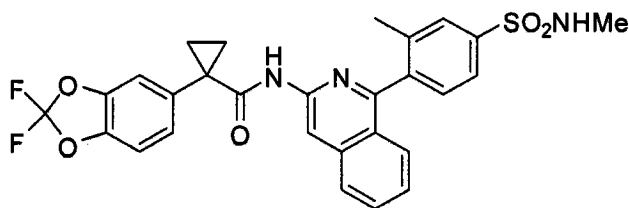


[0434] 步骤 a: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(4-(羟基甲基)苯基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

[0435] 将 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (45mg, 0.10mmol), 4-(羟基甲基)苯基硼酸 (23mg, 0.15mmol), 和 Pd(PPh₃)₄ (6mg, 0.005mmol) 合并于反应管中。加入 DME (1mL) 和 Na₂CO₃ 饱和水溶液 (100 μL) 并将反应小瓶在 N₂ 气氛下在 80°C 搅拌过夜。将混合物过滤并浓缩。将残余物溶解于 DMSO 并通过反相 HPLC 纯化, 得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(4-(羟基甲基)苯基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 474.1, 实测值 475.3 (M+1)⁺。保留时间 2.02 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.72 (t, J = 7.1Hz, 1H), 7.64-7.38 (m, 8H), 5.54 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 2H)。

[0436] 制备: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(2-甲基-4-(N-甲基氨磺酰基)苯基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

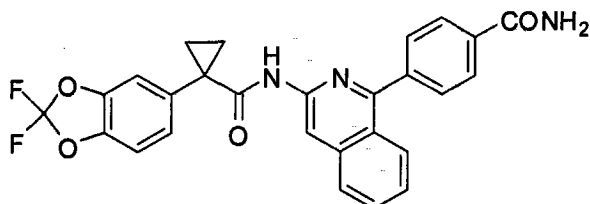
[0437]



[0438] 通过上述操作从 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺和 2-甲基-4-(N-甲基氨磺酰基)苯基硼酸开始制备 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(2-甲基-4-(N-甲基氨磺酰基)苯基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 551.1, 实测值 552.3 ($M+1$)⁺。保留时间 2.18 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.59 (d, J = 0.7Hz, 1H), 7.54-7.37 (m, 6H), 2.48 (d, J = 4.9Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.57-1.56 (m, 2H), 1.21-1.19 (m, 2H)。

[0439] 制备: 4-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苯甲酰胺

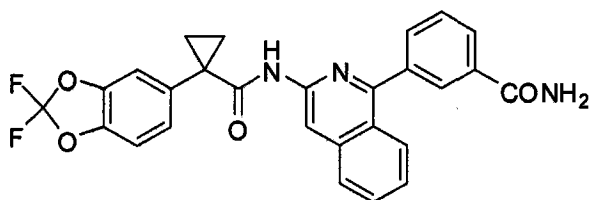
[0440]



[0441] 通过上述操作从 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺和 4-氨基甲酰基苯基硼酸开始制备 4-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苯甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 487.1, 实测值 488.3 ($M+1$)⁺。保留时间 1.92 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11-7.98 (m, 4H), 7.84 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.1Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H)。

[0442] 制备: 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苯甲酰胺

[0443]

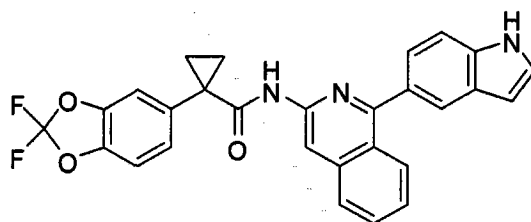


[0444] 通过上述操作从 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺和 3-氨基甲酰基苯基硼酸开始制备 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苯甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 487.1, 实测值 488.3 ($M+1$)⁺。保留时间 1.91 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08-7.99 (m, 4H), 7.82 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H),

7.64-7.60 (m, 2H), 7.53-7.38 (m, 4H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H)。

[0445] 制备：N-(1-(1H-吡啶-5-基)异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺

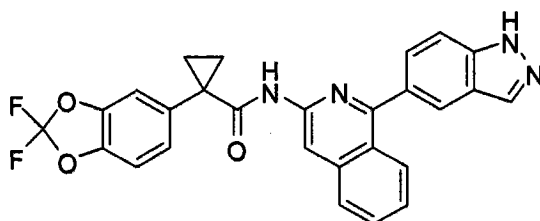
[0446]



[0447] 通过上述操作从 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺和 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶开始制备 N-(1-(1H-吡啶-5-基)异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 483.1, 实测值 484.5 (M+1)⁺。保留时间 2.08 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54-7.42 (m, 5H), 7.31 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 2H)。

[0448] 制备：N-(1-(1H-吡啶-5-基)异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺

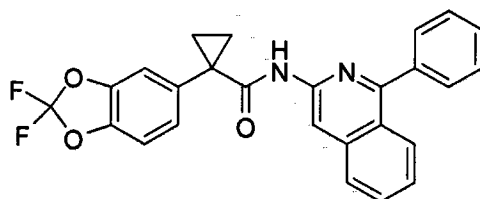
[0449]



[0450] 通过上述操作从 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺和 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶开始制备 N-(1-(1H-吡啶-5-基)异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 484.1, 实测值 485.5 (M+1)⁺。保留时间 2.01 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (d, J = 9.9Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 3H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 2H)。

[0451] 制备：1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-苯基异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

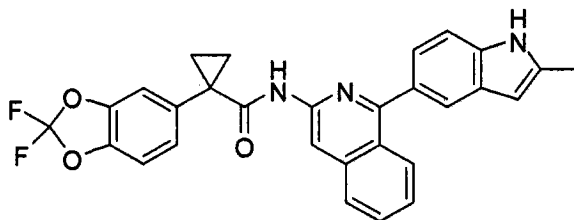
[0452]



[0453] 通过上述操作从 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺和苯基硼酸开始制备 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-苯基异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺。

[0454] 制备:1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(2-甲基-1H-吡啶-5-基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

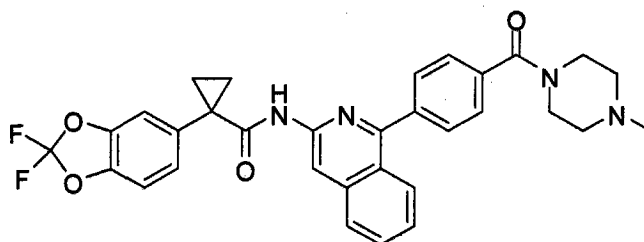
[0455]



[0456] 通过上述操作从 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺和 2-甲基-1H-吡啶-5-基硼酸开始制备 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-苯基异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺。

[0457] 制备:1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

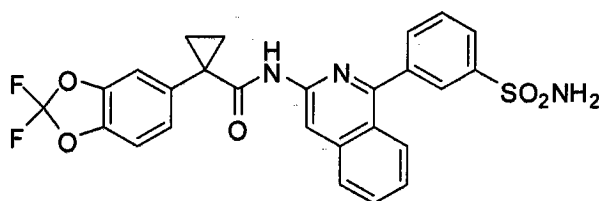
[0458]



[0459] 通过上述操作从 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺和 4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基硼酸开始制备 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-苯基异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺。

[0460] 制备:1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(3-氨磺酰基苯基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

[0461]

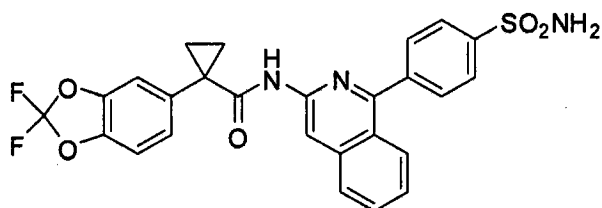


[0462] 通过上述操作从 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺和 3-氨磺酰基苯基硼酸开始制备 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(3-氨磺酰基苯基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 523.1, 实测值 524.3 ($M+1$)⁺。保留时间 2.02 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.83-7.73 (m, 4H), 7.60-7.37 (m, 6H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H)。

[0463] 制备:1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(4-氨磺酰基

苯基) 异喹啉-3-基) 环丙烷甲酰胺

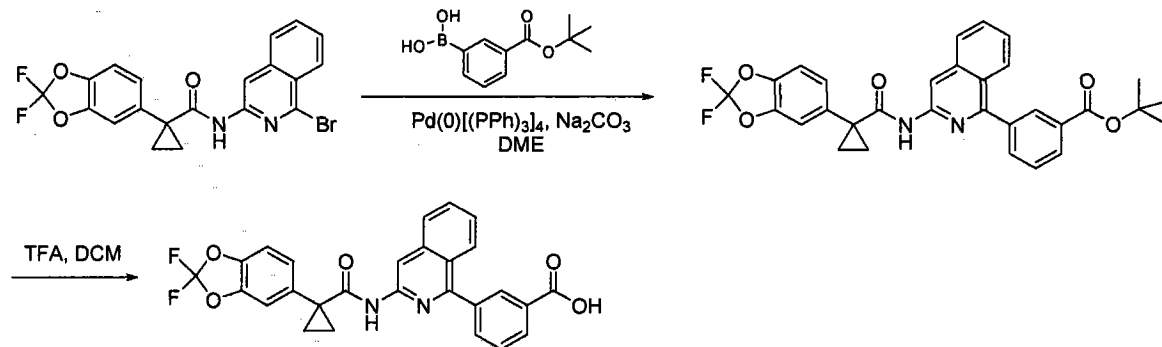
[0464]



[0465] 通过上述操作从 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺和 4-氨基磺酰基苯基硼酸开始制备 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(4-氨基磺酰基苯基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 523.1, 实测值 524.3 ($M+1$)⁺。保留时间 2.03 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 3H), 7.83-7.73 (m, 4H), 7.61 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.54-7.38 (m, 5H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H)。

[0466] 制备: 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苯甲酸

[0467]



[0468] 步骤 a: 叔丁基 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苯甲酸酯

[0469] 向含 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (508mg, 1.14mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (11mL) 加入 3-(叔丁氧基羰基)苯基硼酸 (328mg, 1.48mmol), 四(三苯膦)钯 (0) (131mg, 0.114mmol), 和 2M Na_2CO_3 (1.71mL, 3.41mmol)。将混合物在 80°C 加热过夜, 之后将其用乙酸乙酯 (10mL) 稀释并用水 (20mL) 洗涤。有机物用 Na_2SO_4 干燥并蒸发。将得到的粗制物质通过硅胶色谱法纯化, 用含 0-10% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到叔丁基 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苯甲酸酯 (603mg, 97%)。ESI-MS m/z 计算值 544.6, 实测值 545.3 ($M+1$)⁺。保留时间 2.76 分钟。

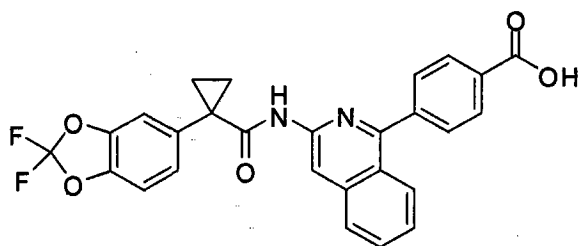
[0470] 步骤 b: 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苯甲酸

[0471] 将叔丁基 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苯甲酸酯 (603mg, 1.11mmol) 溶解于二氯甲烷 (6mL) 和三氟乙酸 (3mL) 中。将反应混合物室温搅拌 3.5 小时, 然后将其蒸干, 得到 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苯甲酸 (499mg,

75%), 为 TFA 盐。ESI-MS m/z 计算值 488.1, 实测值 489.1 ($M+1$)⁺。保留时间 2.06 分钟。

[0472] 制备: 4-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺氨基)异喹啉-1-基)苯甲酸

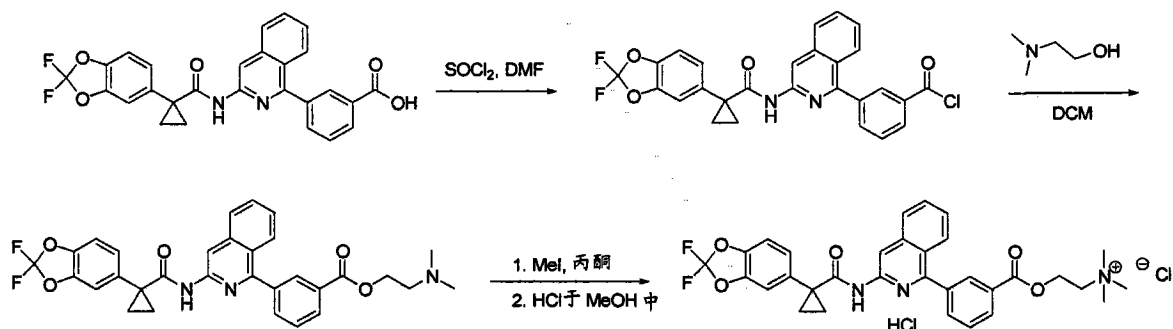
[0473]



[0474] 通过上述操作从 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺和 4-(叔丁氧基羰基)苯基硼酸开始制备 4-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺氨基)异喹啉-1-基)苯甲酸。

[0475] 制备: 2-(3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺氨基)异喹啉-1-基)苯甲酰基氧基)-N,N,N-三甲基乙铵氯化物

[0476]



[0477] 步骤 a: 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺氨基)异喹啉-1-基)苯甲酰氯

[0478] 向含 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺氨基)异喹啉-1-基)苯甲酸 (1.26g, 2.58mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 加入二氯亚砷 (922mg, 564 μ L, 7.75mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (20 μ L)。将反应混合物室温搅拌 30 分钟, 然后将其蒸干, 得到 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺氨基)异喹啉-1-基)苯甲酰氯, 为黄色固体。

[0479] 步骤 b: 2-(二甲基氨基)乙基 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺氨基)异喹啉-1-基)苯甲酸酯

[0480] 向含 N,N-二甲基乙醇胺 (921mg, 1.04mL, 10.3mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 加入 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺氨基)异喹啉-1-基)苯甲酰氯的二氯甲烷 (5mL) 溶液。将反应混合物室温搅拌过夜。混合物用 DCM (20mL) 稀释并用 1N HCl (20mL) 和饱和 NaHCO_3 (20mL) 洗涤。将有机物用 Na_2SO_4 干燥并蒸发, 得到 2-(二甲基氨基)乙基 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺氨基)异喹啉-1-基)苯甲酸酯 (1.30g, 90%)。ESI-MS m/z 计算值 559.6, 实测值 560.3 ($M+1$)⁺。保留时间 1.72 分钟。

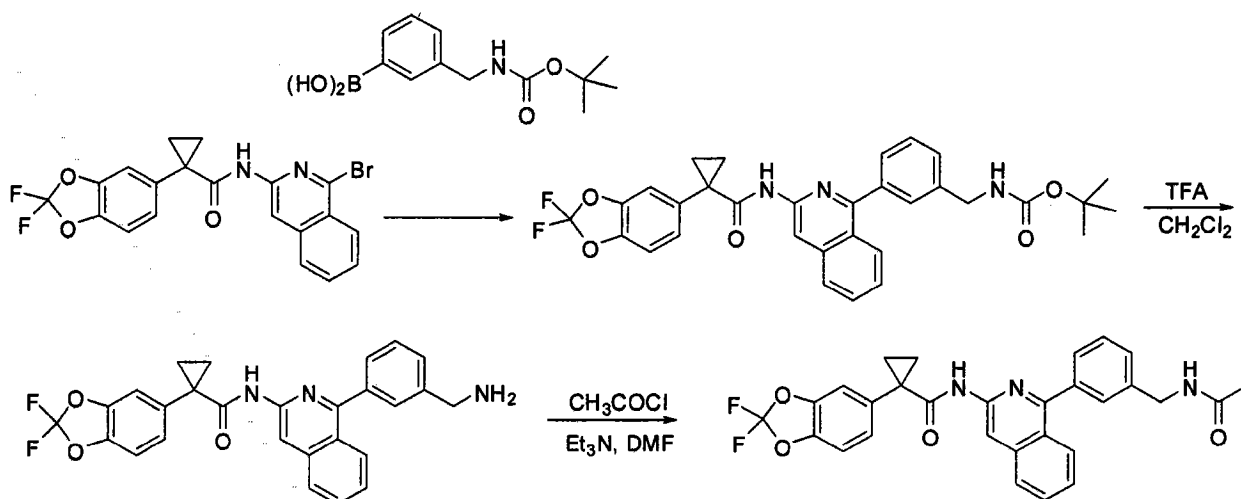
[0481] 步骤 c: 2-(3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷

甲酰氨基) 异喹啉-1-基) 苯甲酰基氧基)-N,N,N-三甲基乙铵氯化物

[0482] 向含 2-(二甲基氨基) 乙基 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基) 环丙烷甲酰氨基) 异喹啉-1-基) 苯甲酸酯 (478mg, 0.855mmol) 的丙酮 (10mL) 加入碘甲烷 (1.00mL, 16.1mmol)。在搅拌 1.5 小时之后, 通过真空过滤收集形成的白色沉淀物并用冷的丙酮洗涤, 得到固体, 为其铵碘化物盐。将该物质溶解于含 1.25M HCl 的甲醇 (1.91mL, 2.39mmol) 中并在 60℃ 加热 1 小时。将反应冷却到室温并加入丙酮, 得到沉淀物。将沉淀物溶解于 DCM 并用 1N HCl (2x10mL) 洗涤。有机物用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发, 得到油状物, 其在与 DCM/ 己烷再蒸发时得到 2-(3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基) 环丙烷甲酰氨基) 异喹啉-1-基) 苯甲酰基氧基)-N,N,N-三甲基乙铵氯化物 (358mg, 93%)。ESI-MS m/z 计算值 610.2, 实测值 610.3 (M+1)⁺。保留时间 1.79 分钟。

[0483] 制备: N-(1-(3-(乙酰氨基甲基) 苯基) 异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基) 环丙烷甲酰胺

[0484]



[0485] 步骤 a: 叔丁基 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基) 环丙烷甲酰氨基) 异喹啉-1-基) 苄基氨基甲酸酯

[0486] 通过上述操作从 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基) 环丙烷甲酰胺和 3-((叔丁氧基羰基氨基) 甲基) 苯基硼酸开始制备叔丁基 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基) 环丙烷甲酰氨基) 异喹啉-1-基) 苄基氨基甲酸酯。ESI-MS m/z 计算值 573.2, 实测值 574.5 (M+1)⁺。保留时间 2.26 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50-7.37 (m, 8H), 4.20 (d, J = 6.3Hz, 2H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.22-1.19 (m, 2H)。

[0487] 步骤 b: N-(1-(3-(氨基甲基) 苯基) 异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基) 环丙烷甲酰胺

[0488] 向叔丁基 3-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基) 环丙烷甲酰氨基) 异喹啉-1-基) 苄基氨基甲酸酯 (115mg, 0.200mmol) 的 CH₂Cl₂ (1.5mL) 溶液加入 TFA (500 μL)。将反应室温搅拌 1 小时。反应用 CH₂Cl₂ 稀释并加入 1N NaOH 直到混合物变为碱性。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 N-(1-(3-(氨基甲基) 苯基) 异喹

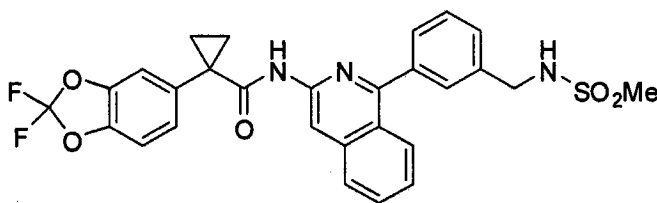
啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺,为白色固体(95mg,99%)。ESI-MS m/z 计算值 473.2,实测值 474.2($M+1$)⁺。保留时间 1.62 分钟。

[0489] 步骤 c :N-(1-(3-(乙酰氨基甲基)苯基)异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺

[0490] 向 N-(1-(3-(氨基甲基)苯基)异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺(47mg,0.1mmol)和 Et₃N(28 μL,0.2mmol)在 DMF(2mL)中的溶液加入乙酰氯(7.1 μL,0.1mmol)。将反应室温搅拌 10 分钟,然后过滤并通过反相 HPLC 纯化,得到产物 N-(1-(3-(乙酰氨基甲基)苯基)异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 515.2,实测值 516.5($M+1$)⁺。保留时间 1.97 分钟。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.06(s,1H),8.43-8.40(m,2H),7.98(d,J = 8.2Hz,1H),7.83(d,J = 8.4Hz,1H),7.74-7.70(m,1H),7.61(d,J = 1.1Hz,1H),7.50-7.38(m,7H),4.33(d,J = 6.0Hz,2H),1.85(s,3H),1.57-1.55(m,2H),1.22-1.19(m,2H)。

[0491] 制备:1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(3-(甲基磺酰氨基甲基)苯基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

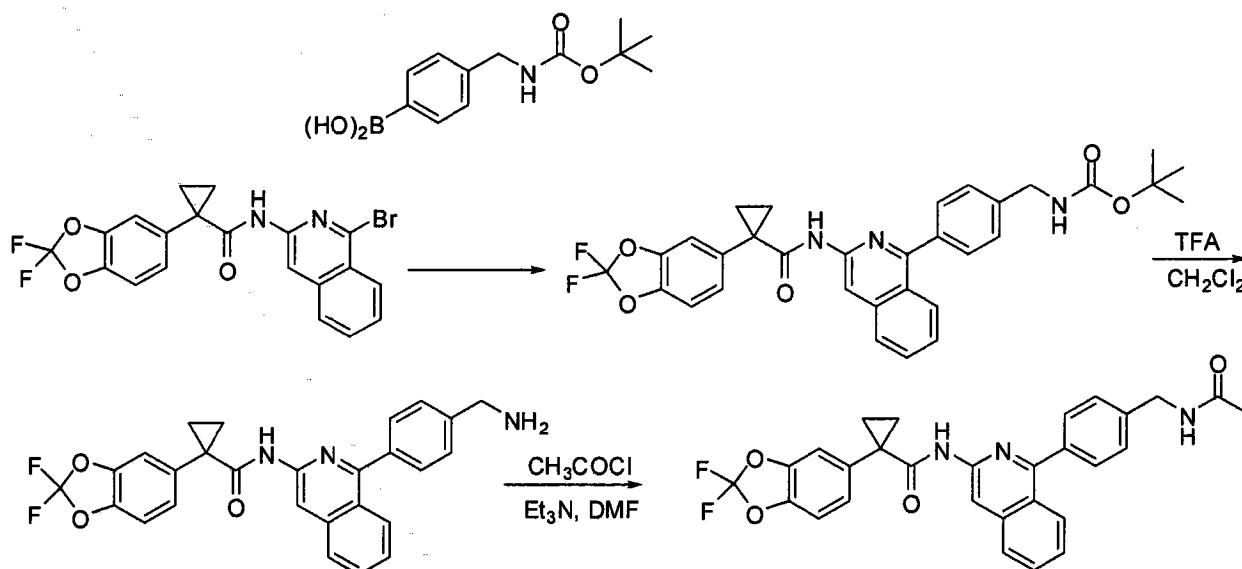
[0492]



[0493] 通过上述操作从 N-(1-(3-(氨基甲基)苯基)异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺和甲烷磺酰氯开始制备 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(3-(甲基磺酰氨基甲基)苯基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 551.1,实测值 552.3($M+1$)⁺。保留时间 2.06 分钟。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.08(s,1H),8.43(s,1H),7.98(d,J = 8.4Hz,1H),7.84(d,J = 8.9Hz,1H),7.75-7.71(m,1H),7.64-7.60(m,2H),7.54-7.40(m,7H),4.25(d,J = 6.3Hz,2H),2.89(s,3H),1.57-1.55(m,2H),1.22-1.19(m,2H)。

[0494] 制备:N-(1-(4-(乙酰氨基甲基)苯基)异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺

[0495]



[0496] 步骤 a:叔丁基 4-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苄基氨基甲酸酯

[0497] 通过上述操作从 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺和 4-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)苯基硼酸开始制备叔丁基 4-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苄基氨基甲酸酯。ESI-MS m/z 计算值 573.2, 实测值 574.3 ($M+1$)⁺。保留时间 2.26 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.54-7.38 (m, 8H), 4.22 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.57-1.55 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.22-1.20 (m, 2H)。

[0498] 步骤 b: N-(1-(4-(氨基甲基)苯基)异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺

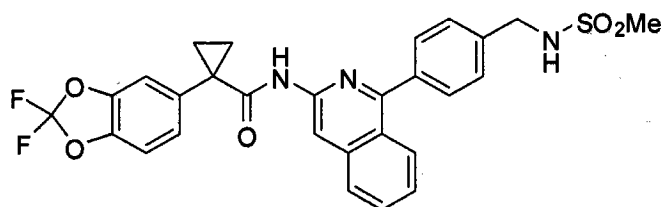
[0499] 通过上述操作从叔丁基 4-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苄基氨基甲酸酯开始制备 N-(1-(4-(氨基甲基)苯基)异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 473.2, 实测值 474.2 ($M+1$)⁺。保留时间 1.61 分钟。

[0500] 步骤 c: N-(1-(4-(乙酰氨基甲基)苯基)异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺

[0501] 通过上述操作从 N-(1-(4-(氨基甲基)苯基)异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺和乙酰氯开始制备 N-(1-(4-(乙酰氨基甲基)苯基)异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 515.2, 实测值 516.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.96 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.46-8.42 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.55-7.39 (m, 7H), 4.35 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H)。

[0502] 制备: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(4-(甲基磺酰氨基甲基)苯基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

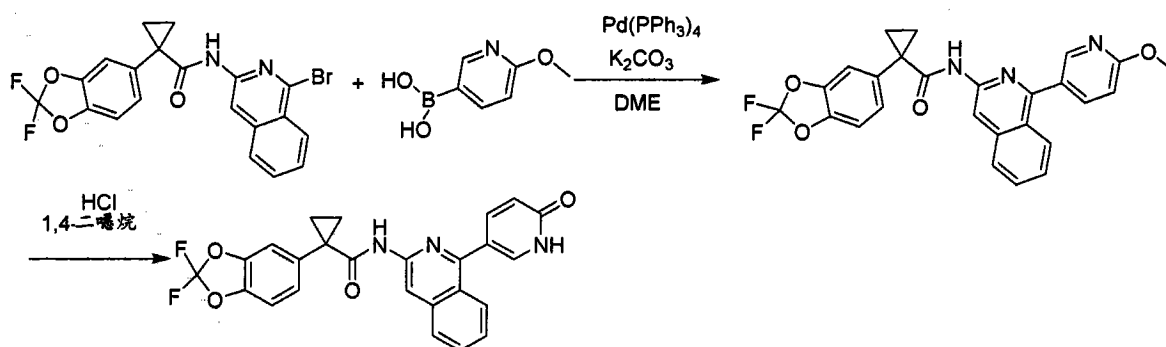
[0503]



[0504] 通过上述操作从 N-(1-(4-(氨基甲基)苯基)异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺和甲烷磺酰氯开始制备 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(4-(甲基磺酰氨基甲基)苯基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 551.1, 实测值 552.3 ($M+1$)⁺。保留时间 2.06 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.66 (t, J = 6.5Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 2H), 4.26 (d, J = 6.3Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.57-1.55 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 2H)。

[0505] 制备:1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

[0506]



[0507] 步骤 a: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

[0508] 将 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (268mg, 0.600mmol) 溶解于在微波反应管中的 6mL 1,2-二甲氧基乙烷 (DME) 中。加入 6-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (119mg, 0.780mmol), 0.6mL 的 2M 碳酸钾水溶液, 和四(三苯膦)钯(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 34.7mg, 0.0300mmol) 并将反应混合物在微波反应器中在 120℃ 加热 20 分钟。将得到的物质冷却到室温, 过滤, 并将各层分开。将粗产物蒸干, 然后在硅胶上纯化, 利用含 0-50% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱, 得到 1-(2,2-二氟苯并-[d][1,3]-二氧杂环戊烷-5-基)-N-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)异喹啉-3-基)环丙烷-甲酰胺 (204mg, 71%)。ESI-MS m/z 计算值 475.1, 实测值: 476.3(M+1)⁺。保留时间 2.31 分钟。

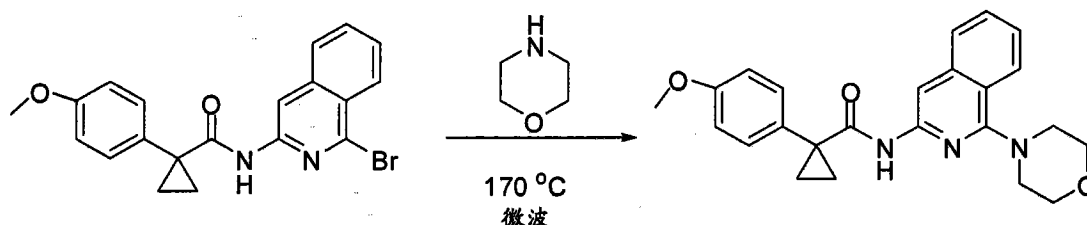
[0509] 步骤b: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

[0510] 将 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基)-N-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺(100mg,0.210mmol)溶解于1.2mL的1,4-二氧杂环己烷和0.6mL的4M盐酸的混合物中。将溶液在90℃加热2小时。粗的反应混合物用1当

量的三乙胺淬灭,然后蒸干。粗产物在二氯甲烷和水之间分配。分离有机层,用硫酸钠干燥,并将一部分物质在 12g 硅胶上纯化,利用含 0-10% 甲醇的二氯甲烷梯度洗脱,得到 1-(2,2-二氟苯并-[d][1,3] 二氧杂环戊烷-5-基)-N-(1-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)异喹啉-3-基)环丙烷-甲酰胺,为白色固体。ESI-MS m/z 计算值 461.1,实测值 461.9 ($M+1$)⁺。保留时间 1.67 分钟。

[0511] 制备:1-(4-甲氧基苯基)-N-(1-吗啉代异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

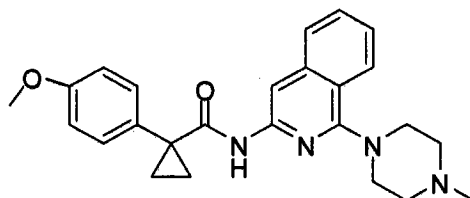
[0512]



[0513] 将 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(4-甲氧基苯基)环丙烷-甲酰胺 (39.7mg, 0.1mmol) 溶解于在微波管中的 1,4-二氧杂环己烷 (1.0mL) 中。加入吗啉 (26.14 μ L, 0.3mmol) 并将反应在 170 °C 搅拌和加热 18 小时。将溶剂蒸发掉。将粗产物溶解于 DMSO (1mL), 过滤并通过制备性反相 HPLC 纯化, 得到 1-(4-甲氧基苯基)-N-(1-吗啉代异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺, 为 TFA 盐。ESI-MS m/z 计算值 403.19, 实测值 404.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.95 分钟。¹H NMR (400.0MHz, DMSO) δ 8.01-7.98 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 7H), 3.17 (t, J = 4.4Hz, 4H), 1.51 (dd, J = 3.8, 6.7Hz, 2H) 和 1.13 (dd, J = 3.9, 6.8Hz, 2H) ppm。

[0514] 制备:1-(4-甲氧基苯基)-N-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

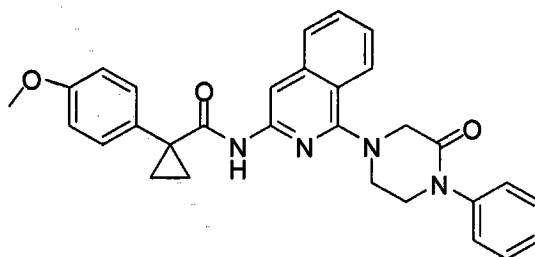
[0515]



[0516] 通过上述操作从 N-(1-溴异喹啉-3-基)-1-(4-甲氧基苯基)环丙烷-甲酰胺和 1-甲基哌嗪开始制备 1-(4-甲氧基苯基)-N-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺。

[0517] 制备:1-(4-甲氧基苯基)-N-(1-(3-氧代-4-苯基哌嗪-1-基)异喹啉-3-基)环丙烷甲酰胺

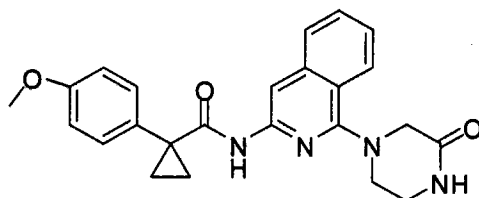
[0518]



[0519] 通过上述操作从 N-(1- 溴异喹啉 -3- 基)-1-(4- 甲氧基苯基) 环丙烷甲酰胺和 1- 苯基哌嗪 -2- 酮开始制备 1-(4- 甲氧基苯基)-N-(1-(3- 氧代 -4- 苯基哌嗪 -1- 基) 异喹啉 -3- 基) 环丙烷甲酰胺。

[0520] 制备 :1-(4- 甲氧基苯基)-N-(1-(3- 氧代哌嗪 -1- 基) 异喹啉 -3- 基) 环丙烷甲酰胺

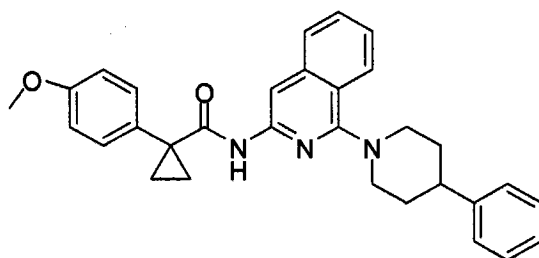
[0521]



[0522] 通过上述操作从 N-(1- 溴异喹啉 -3- 基)-1-(4- 甲氧基苯基) 环丙烷甲酰胺和哌嗪 -2- 酮开始制备 1-(4- 甲氧基苯基)-N-(1-(3 氧代哌嗪 -1- 基) 异喹啉 -3- 基) 环丙烷甲酰胺。

[0523] 制备 :1-(4- 甲氧基苯基)-N-(1-(4- 苯基哌啶 -1- 基) 异喹啉 -3- 基) 环丙烷甲酰胺

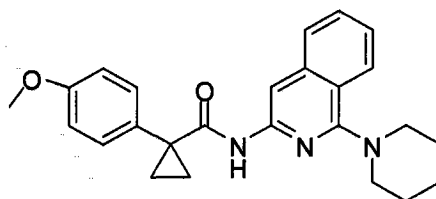
[0524]



[0525] 通过上述操作从 N-(1- 溴异喹啉 -3- 基)-1-(4- 甲氧基苯基) 环丙烷甲酰胺和 4- 苯基哌啶开始制备 1-(4- 甲氧基苯基)-N-(1-(4- 苯基哌啶 -1- 基) 异喹啉 -3- 基) 环丙烷甲酰胺。

[0526] 制备 :1-(4- 甲氧基苯基)-N-(1-(哌啶 -1- 基) 异喹啉 -3- 基) 环丙烷甲酰胺

[0527]



[0528] 通过上述操作从 N-(1- 溴异喹啉 -3- 基)-1-(4- 甲氧基苯基) 环丙烷甲酰胺和哌啶开始制备 1-(4- 甲氧基苯基)-N-(1-(哌啶 -1- 基) 异喹啉 -3- 基) 环丙烷甲酰胺。

[0529] 本发明的各实施例的物理数据在表 2 中给出。

[0530] 表 2

[0531]

化合物 编号	LC/MS [M+H] ⁺	LC/RT 分钟	NMR

1	552.3	2.06	H NMR (400MHz, DMSO) 9.00 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.66 (t, J = 6.5Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 2H), 4.26 (d, J = 6.3Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.57-1.55 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 2H)
2	485.5	2.01	H NMR (400MHz, DMSO) 9.05 (d, J = 9.9Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 3H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 2H)
3	516.5	1.96	H NMR (400MHz, DMSO) 9.08 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.54-7.40 (m, 7H), 4.25 (d, J = 6.3Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.57-1.55 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H)
4	445.3	2.45	
5	489.5	2.12	H NMR (400MHz, DMSO) 9.00 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.66 (t, J = 6.5Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 2H), 4.26 (d, J = 6.3Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.57-1.55 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 2H)

[0532]

化合物 编号	LC/MS [M+H] ⁺	LC/RT 分钟	NMR
6	488.3	1.92	H NMR (400MHz, DMSO) 9.10 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11-7.98 (m, 4H), 7.84 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.1Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H)

7	498.3	2.12	
8	489.3	2.12	
9	552.3	2.06	
10	516.5	1.97	H NMR (400MHz, DMSO) 9.06 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.1Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 7H), 4.33 (d, J = 6.0Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.57-1.55 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H)
11	524.3	2.03	
12	417.5	1.46	
13	524.3	2.02	
14	493.7	1.99	
15	500.3	1.93	H NMR (400MHz, DMSO) 8.93 (s, 1H), 8.46-8.42 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.1Hz, 1H), 7.55-7.39 (m, 7H), 4.35 (d, J = 5.9Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H)
16	484.5	2.08	H NMR (400MHz, DMSO) 11.30 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54-7.42 (m, 5H), 7.31 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 2H)
17	461.9	1.67	H NMR (400MHz, DMSO) 9.08 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 3H), 7.83-7.73 (m, 4H), 7.61 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.54-7.38 (m, 5H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H)
18	404.5	1.94	

19	560.3	1.74	
----	-------	------	--

[0533]

化合物 编号	LC/MS [M+H] ⁺	LC/RT 分钟	NMR
20	478.5	2.35	
21	417.5	1.63	
22	488.3	1.91	H NMR (400MHz, DMSO) 9.14 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08-7.99 (m, 4H), 7.82 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.53-7.38 (m, 4H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H)
23	402.7	1.97	
24	571.3	1.68	
25	476.3	2.31	
26	552.3	2.12	H NMR (400MHz, DMSO) 9.22 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.83-7.73 (m, 4H), 7.60-7.37 (m, 6H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H)
27	475.3	2.02	H NMR (400MHz, DMSO) 8.98 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.72 (t, J = 7.1Hz, 1H), 7.64-7.38 (m, 8H), 5.54 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 2H)
28	574.5	1.77	H NMR (400MHz, DMSO) 9.19 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.59 (d, J = 0.7Hz, 1H), 7.54-7.37 (m, 6H), 2.48 (d, J = 4.9Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.57-1.56 (m, 2H), 1.21-1.19 (m, 2H)

[0534] 检验

[0535] 用于检测和测量化合物的 $\Delta F508$ -CFTR 校正性质的试验[0536] 用于检验化合物的 $\Delta F508$ -CFTR 调节性质的膜电位光学法

[0537] 光学膜电位试验利用由 Gonzalez 和 Tsien(参见, Gonzalez, J.E. 和 R.Y.Tsien(1995) “Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells” *Biophys J* 69(4):1272-80, 和 Gonzalez, J.E. 和 R.Y.Tsien(1997) “Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer” *Chem Biol* 4(4):269-77) 描述的电压敏感 FRET 传感器, 结合用于测量荧光变化的仪器, 诸如 Voltage/Ion Probe Reader (VIPR) (参见, Gonzalez, J.E., K. Oades 等人 (1999) “Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets” *Drug Discov Today* 4(9):431-439)。

[0538] 这些电压敏感性试验是以膜可溶性的电压敏感的染料 DiSBAC₂(3) 和连接于质膜的外部小叶并起到 FRET 供体作用的荧光性磷脂 CC₂-DMPE 之间的荧光共振能量转移 (FRET) 的变化为基础。膜电位 (V_m) 的变化引起带负电的 DiSBAC₂(3) 跨质膜再分布且从 CC₂-DMPE 的能量转移量相应地改变。可以使用 VIPRTM II 监控荧光发射的变化, VIPRTM II 是设计用于在 96 或 384 孔微量滴定板中进行基于细胞的扫描的一体化液体处理器和荧光检测器。

[0539] 1. 校正化合物的鉴定

[0540] 为了鉴定纠正与 $\Delta F508$ -CFTR 有关的运输缺陷的小分子, 开发了单添加 HTS 试验格式 (single-addition HTS assay format)。将细胞在无血清培养基中在有或者没有 (阴性对照) 试验化合物的存在下在 37°C 温孵 16 小时。作为阳性对照, 将铺板在 384 孔板中的细胞在 27°C 温孵 16 小时, 得到“温度校正” $\Delta F508$ -CFTR。随后将细胞用 Krebs Ringers 溶液漂洗 3X 并加载电压敏感性染料。为了激活 $\Delta F508$ -CFTR, 将 10 μ M 福司柯林和 CFTR 增效剂染料木素 (20 μ M) 随不含 Cl⁻ 的培养基一起加入到每个孔中。添加不含 Cl⁻ 的培养基促进了响应于 $\Delta F508$ -CFTR 活化引起的 Cl⁻ 外流, 并使用基于 FRET 的电压传感器染料光学监控所引起的膜去极化。

[0541] 2. 增效剂化合物的鉴定

[0542] 为了鉴定 $\Delta F508$ -CFTR 的增效剂, 开发了双添加 HTS 试验格式。在第一次添加过程中, 为每个孔添加包含或不含试验化合物的不含 Cl⁻ 的培养基。在 22 秒之后, 进行第二次添加, 向经过活化的 $\Delta F508$ -CFTR 添加包含 2-10 μ M 福司柯林的不含 Cl⁻ 的培养基。在两次添加之后, 细胞外 Cl⁻ 浓度为 28mM, 其促进了响应于 $\Delta F508$ -CFTR 活化引起的 Cl⁻ 外流, 并使用基于 FRET 的电压传感器染料光学监控所引起的膜去极化。

[0543] 3. 溶液

[0544] 浴溶液 #1:(以 mM 计) NaCl 160, KCl 4.5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, 用 NaOH 调至 pH 7.4。

[0545] 不含氯化物的浴溶液: 将浴溶液 #1 中的盐酸盐替换为葡糖酸盐。

[0546] CC₂-DMPE: 制备为在 DMSO 中的 10mM 储备溶液并储存在 -20°C。

[0547] DiSBAC₂(3): 制备为在 DMSO 中的 10mM 储备溶液并储存在 -20°C。

[0548] 4. 细胞培养

[0549] 将稳定地表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 小鼠成纤维细胞用于膜电位的光学测量。在 5% CO₂ 和 90% 湿度、在 37°C 条件下将细胞保持在在 175cm² 培养烧瓶中的 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基中, 所述 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基补充有 2mM 谷氨酰胺、10% 胎牛血清、1 X NEAA β -ME, 1 X pen/strep, 和 25mM HEPES。对于所有的光学试验, 将细胞以 30,000/

孔接种在 384 孔基质胶-涂层板中并在 37℃ 培养 2 小时,之后在 27℃ 温孵 24 小时进行增效剂试验。对于校正试验,将细胞在有和没有化合物的情况下在 27℃ 或 37℃ 温孵 16-24 小时。

[0550] 用于检验化合物的 $\Delta F508$ -CFTR 调节性质的电生理学试验

[0551] 1. 尤斯灌流室 (ussing chamber) 试验

[0552] 对表达 $\Delta F508$ -CFTR 的极化的上皮细胞进行尤斯灌流室实验,以便进一步表征在光学试验中鉴定的 $\Delta F508$ -CFTR 调节剂。将在 Cos tarSnapwell 细胞培养物插入物上生长的 FRT ^{$\Delta F508$ -CFTR} 上皮细胞安装在尤斯灌流室 (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) 中,并使用电压钳系统 (Department of Bioengineering, University of Iowa, IA, 和 Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) 使所述单层连续短路。通过施加 2mV 脉冲测量跨上皮电阻。在这些条件下, FRT 上皮显示 $4K\Omega/cm^2$ 或更大的电阻。将溶液保持在 27℃ 并用空气鼓泡。使用不含细胞的插入物校正电极偏移电位 (offset potential) 和流体电阻。在这些条件下,电流反映了通过在顶膜中表达的 $\Delta F508$ -CFTR 的 Cl^- 流动。使用 MP100A-CE 界面和 AcqKnowledge 软件 (v3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA) 数字化获得 I_{sc} 。

[0553] 2. 校正化合物的鉴定

[0554] 典型的规程利用了基底膜到顶膜的 Cl^- 浓度梯度。为了建立这种梯度,在基底膜上使用正常的林格溶液,而在顶膜中用等摩尔的葡萄糖酸钠代替 NaCl (用 NaOH 滴定到 pH 7.4),得到大的跨上皮 Cl^- 浓度梯度。所有的实验都使用完整的单层进行。为了完全地活化 $\Delta F508$ -CFTR,施加福司柯林 ($10\mu M$) 和 PDE 抑制剂 IBMX ($100\mu M$),随后添加 CFTR 增效剂染料木素 ($50\mu M$)。

[0555] 如在其它细胞型中所观察到的,将稳定地表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 FRT 细胞在低温温孵提高了质膜中 CFTR 的功能密度。为了测定校正化合物的活性,将细胞与 $10\mu M$ 的试验化合物在 37℃ 温孵 24 小时,随后洗涤 3X,之后进行记录。将化合物处理的细胞中的 cAMP 介导的和染料木素介导的 I_{sc} 相对于 27℃ 和 37℃ 对照进行标准化,并表示为活性百分率。将细胞与校正化合物预温孵与 37℃ 对照相比显著地提高了 cAMP 介导的和染料木素介导的 I_{sc} 。

[0556] 3. 增效剂化合物的鉴定

[0557] 典型的规程利用了基底膜到顶膜的 Cl^- 浓度梯度。为了建立这种梯度,在基底膜上使用正常的林格溶液并用制霉菌素 ($360\mu g/ml$) 进行渗透化处理,而在顶膜中用等摩尔的葡萄糖酸钠代替 NaCl (用 NaOH 滴定到 pH 7.4),得到大的跨上皮 Cl^- 浓度梯度。所有的实验都是在制霉菌素渗透化处理之后 30 分钟进行。为细胞培养插入物的两侧都添加福司柯林 ($10\mu M$) 和所有的试验化合物。将推定的 $\Delta F508$ -CFTR 增效剂的效力与已知的增效剂染料木素的效力相比较。

[0558] 4. 溶液

[0559] 基底侧溶液 (以 mM 计): NaCl (135), $CaCl_2$ (1.2), $MgCl_2$ (1.2), K_2HPO_4 (2.4), $KHPO_4$ (0.6), N-2-羟基乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸 (HEPES) (10), 和右旋糖 (10)。用 NaOH 将溶液滴定到 pH 7.4。

[0560] 顶侧溶液 (以 mM 计): 与基底侧溶液相同,但用葡萄糖酸钠 (135) 代替 NaCl。

[0561] 5. 细胞培养

[0562] 将表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 Fisher 大鼠上皮 (FRT) 细胞 (FRT $^{\Delta F508}$ -CFTR) 用于从我们的光学试验鉴定的推定的 $\Delta F508$ -CFTR 调节剂的尤斯灌流室实验。将细胞培养在 Costar Snapwell 细胞培养插入物上并在补充有 5% 胎牛血清, 100U/ml 青霉素, 和 100 μ g/ml 链霉素的 Coon 改进 HamF-12 培养基中在 37°C 和 5% CO₂ 条件下培养五天。在用于表征化合物的增效剂活性之前, 将细胞在 27°C 温孵 16-48 小时, 以便校正 $\Delta F508$ -CFTR。为了测定校正化合物的活性, 将细胞在有和没有化合物的情况下在 27°C 或 37°C 温孵 24 小时。

[0563] 6. 全细胞记录

[0564] 使用穿孔膜片、全细胞记录监控经过温度校正和试验化合物校正的稳定地表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 细胞中的宏观 $\Delta F508$ -CFTR 电流 ($I_{\Delta F508}$)。简而言之, 使用 Axopatch 200B 膜片钳增强器 (Axon Instruments Inc., Foster City, CA) 在室温下进行 $I_{\Delta F508}$ 的电压钳记录。所有的记录以 10kHz 的取样频率获得并以 1kHz 低通滤波。移液管在装满细胞内溶液时具有 5-6M Ω 的电阻。在这些记录条件下, 计算的在室温下的 Cl⁻ 的逆转电位 (E_{Cl}) 为 -28mV。所有的记录都具有一个 > 20G Ω 的密封电阻 (seal resistance) 和一个 < 15M Ω 的串联电阻。使用装备有 Digidata 1320A/D 界面连同 Clampex 8 的 PC (Axon Instruments Inc.) 进行脉冲生成、数据获取、和分析。浴液包含 < 250 μ l 的盐水并使用重力驱动的灌注系统以 2ml/min 的速率连续表面灌流。

[0565] 7. 校正化合物的鉴定

[0566] 为了测定校正化合物对于提高质膜中功能性 $\Delta F508$ -CFTR 密度的活性, 我们使用上述穿孔膜片 - 记录技术来测量用校正化合物处理 24 小时之后的电流密度。为了完全地活化 $\Delta F508$ -CFTR, 为细胞添加 10 μ M 福司柯林和 20 μ M 染料木素。在我们的记录条件下, 在 27°C 温孵 24 小时之后的电流密度高于在 37°C 温孵 24 小时之后观察到的电流密度。这些结果与已知的低温温孵对质膜中 $\Delta F508$ -CFTR 密度的影响是一致的。为了确定校正化合物对 CFTR 电流密度的影响, 将细胞与 10 μ M 的试验化合物在 37°C 温孵 24 小时, 并将电流密度与 27°C 和 37°C 对照相比较 (% 活性)。在记录之前, 将细胞用细胞外记录培养基洗涤 3X, 以除去任何残余的试验化合物。与 37°C 对照相比, 与 10 μ M 的校正化合物一起预温孵显著地提高了 cAMP 依赖性的和染料木素依赖性的电流。

[0567] 8. 增效剂化合物的鉴定

[0568] 使用穿孔膜片记录技术研究 $\Delta F508$ -CFTR 增效剂使稳定地表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 细胞中的宏观 $\Delta F508$ -CFTR Cl⁻ 电流 ($I_{\Delta F508}$) 增加的能力。从光学试验鉴定得到的增效剂以与在光学试验中所观察到的类似的效力和有效性唤起 $I_{\Delta F508}$ 的剂量依赖性增加。在所考查的所有细胞中, 施加增效剂之前和施加增效剂过程中的逆转电位为大约 -30mV, 为计算的 E_{Cl} (-28mV)。

[0569] 9. 溶液

[0570] 细胞内溶液 (以 mM 计): Cs- 天冬氨酸盐 (90), CsCl (50), MgCl₂ (1), HEPES (10), 和 240 μ g/ml 两性霉素 B (用 CsOH 调节 pH 到 7.35)。

[0571] 细胞外溶液 (以 mM 计): N- 甲基 -D- 葡糖胺 (NMDG) -Cl (150), MgCl₂ (2), CaCl₂ (2), HEPES (10) (用 HCl 调节 pH 到 7.35)。

[0572] 10. 细胞培养

[0573] 将稳定地表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 小鼠成纤维细胞用于全细胞记录。在 5%

CO₂ 和 90% 湿度、在 37℃ 条件下将细胞保持在在 175cm² 培养烧瓶中的 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基中,所述 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基补充有 2mM 谷氨酰胺、10% 胎牛血清、1 X NEAA, β-ME, 1 X pen/strep, 和 25mM HEPES。对于全细胞记录,将 2,500–5,000 个细胞接种在聚 L-赖氨酸涂覆的玻璃盖片上并在 27℃ 培养 24–48 小时,之后用于试验增效剂的活性,并在有或者没有校正化合物的存在下在 37℃ 培养,以便测量校正剂的活性。

[0574] 11. 单通道记录

[0575] 使用切除的内翻外膜片观察在 NIH3T3 细胞中稳定地表达的温度校正的 ΔF508-CFTR 的单通道活性和增效剂化合物的活性。简而言之,使用 Axopatch 200B 膜片钳增强器 (Axon Instruments Inc.) 在室温下进行单通道活性的电压钳记录。所有的记录以 10kHz 的取样频率获得并以 400Hz 低通滤波。膜片移液管由 Corning Kovar Sealing #7052 玻璃 (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) 制成,在用细胞外溶液充满时的电阻为 5–8MΩ。在切除之后通过添加 1mM Mg-ATP 和 75nM 的依赖于 cAMP 的蛋白激酶催化亚单位 (PKA; Promega Corp. Madison, WI) 来激活 ΔF508-CFTR。在通道活性稳定化之后,使用重力驱动的微灌注系统对膜片进行灌注 (perifused)。使流入物定位在膜片附近,在 1–2 秒内产生完全的溶液交换。为了在快速灌注过程中保持 ΔF508-CFTR 活性,向浴溶液添加非特异性的磷酸酶抑制剂 F⁻ (10mM NaF)。在这些记录条件下,在膜片记录的过程中 (直到 60 分钟) 通道活性保持恒定。通过从细胞内溶液到细胞外溶液的正电荷移动 (阴离子以相反方向移动) 所产生的电流表示为正电流。移液管电势 (V_p) 保持为 80mV。

[0576] 从包含 ≤ 2 个活性通道的膜片分析通道活性。同时开放的最大数决定了实验过程中活性通道的数目。为了测定单通道电流幅度,以 100Hz 离线过滤从 ΔF508-CFTR 活性的 120 秒记录的数据,然后用于构建全点幅度柱状图,用 Bio-Patch 分析软件 (Bio-Logic Comp. France) 以多高斯函数拟合。从通道活性的 120 秒测定总的显微电流和开放概率 (P_o)。使用 Bio-Patch 软件或从相互关系 $P_o = I/i(N)$ 测定 P_o, 其中 I = 平均电流, i = 单通道的电流幅度, N = 膜片中的活性通道数。

[0577] 12. 溶液

[0578] 细胞外溶液 (以 mM 计): NMDG (150), 门冬氨酸 (150), CaCl₂ (5), MgCl₂ (2), 和 HEPES (10) (用 Tris 碱调节 pH 到 7.35)。

[0579] 细胞内溶液 (以 mM 计): NMDG-Cl (150), MgCl₂ (2), EGTA (5), TES (10), 和 Tris base (14) (用 HCl 调节 pH 到 7.35)。

[0580] 13. 细胞培养

[0581] 将稳定地表达 ΔF508-CFTR 的 NIH3T3 小鼠成纤维细胞用于切除膜的膜片钳记录。在 5% CO₂ 和 90% 湿度、在 37℃ 条件下将细胞保持在在 175cm² 培养烧瓶中的 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基中,所述 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基补充有 2mM 谷氨酰胺、10% 胎牛血清、1 X NEAA, β-ME, 1 X pen/strep, 和 25mM HEPES。对于单通道记录,将 2,500–5,000 个细胞接种在聚 L-赖氨酸涂覆的玻璃盖片上并在 27℃ 培养 24–48 小时之后使用。

[0582] 如使用上述的试验所测量的,表 1 所举例说明的化合物具有大约 10nM 和 10 μM 的活性。如使用上述试验所测量的,发现表 1 所举例说明的化合物是充分有效的。

[0583] 表 3.

[0584]

IC50/EC50 Bins: +++ <= 2.0 μ M < ++ <= 5.0 μ M < +		
活性% Bins: + <= 25.0 < ++ <= 100.0 < +++		
化合物编号	Binned EC50	Binned 最大活性
1	+	++
2	+++	+++
3	+++	++
4	+++	+++
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	+++
8	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	++

[0585]

12	+++	+++
13	+++	+++
14	+++	++
15	+++	++
16	+++	+++
17	+++	++
18	+++	+++
19	+++	++
20	+++	+++
21	+++	++
22	+++	+++
23	+++	+++
24	+++	++
25	+++	+++
26	+++	++
27	+++	+++
28	+++	++

[0586] 其它实施方案

[0587] 应该理解, 尽管已经结合详细说明描述了本发明, 但是前述描述意在举例说明而非限制本发明的范围, 本发明的范围由权利要求来定义。其它的方面、优点、和变体在权利要求范围内。