



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111164069 A

(43)申请公布日 2020.05.15

(21)申请号 201880057045.9

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(22)申请日 2018.07.02

11105

代理人 曹立莉

(30)优先权数据

201711023309 2017.07.03 IN

(51)Int.Cl.

C07C 233/74(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 211/38(2006.01)

2020.03.03

C07D 211/40(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07D 207/16(2006.01)

PCT/IB2018/054912 2018.07.02

A61K 31/165(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61P 35/00(2006.01)

W02019/008506 EN 2019.01.10

A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

(71)申请人 葛兰素史密斯克莱知识产权发展有
限公司

A61P 3/10(2006.01)

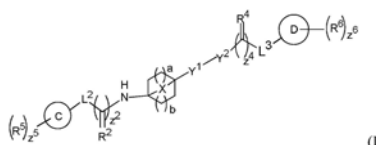
地址 英国米德尔塞克斯

(72)发明人 M.张 M.P.德马蒂诺 B.卡利塔

权利要求书9页 说明书94页

(54)发明名称

作为ATF4抑制剂用于治疗癌症和其它疾病的N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-环丁烷-1-甲酰胺衍生物以及相关化合物

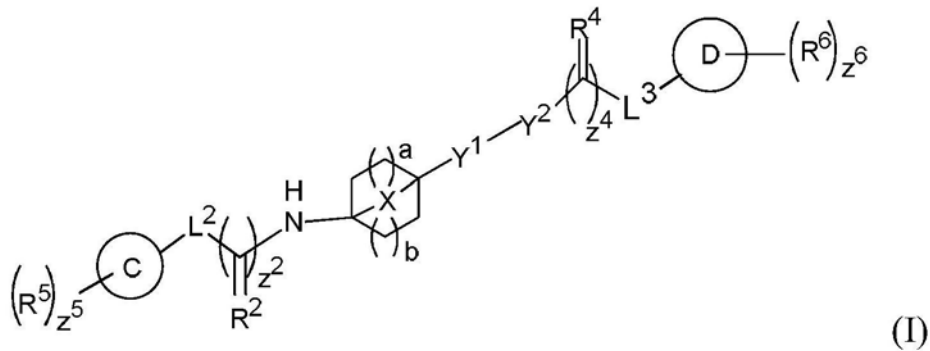


(I)

(57)摘要

本发明涉及取代的桥接的环烷烃衍生物。具体地,本发明涉及根据式(I)的化合物,其中X、a、b、C、D、L²、L³、Y¹、Y²、R²、R⁴、R⁵、R⁶、z²、z⁴、z⁵和z⁶如本文所定义,及其盐。本发明进一步涉及包含本发明的化合物的药物组合物。本发明还进一步涉及用于抑制ATF4(激活转录因子4)通路和治疗与其相关的疾病的方法的化合物,该疾病例如癌症、神经变性疾病和许多其他疾病,该方法使用本发明的化合物或包含本发明的化合物的药物组合物。本发明优选的化合物是N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-环丁烷-1-甲酰胺衍生物和相关化合物。

1. 根据式 (I) 的化合物:



其中:

L^2 为键或选自: $-NR^9-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 C_{1-8} 亚烷基、取代的 C_{1-8} 亚烷基、 C_{1-8} 烷基、取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂亚烷基、取代的 C_{1-8} 杂亚烷基、 C_{1-8} 杂烷基, 和取代的 C_{1-8} 杂烷基;

L^3 不存在、为键或选自: $-NR^9-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 C_{1-8} 亚烷基、取代的 C_{1-8} 亚烷基、 C_{1-8} 烷基、取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂烷基、取代的 C_{1-8} 杂烷基、 C_{1-8} 杂亚烷基和取代的 C_{1-8} 杂亚烷基;

Y^1 选自: $NH-$ 、 NH_2 、氮连接的杂环烷基和取代的氮连接的杂环烷基;

Y^2 不存在、为键或选自: C_{1-2} 亚烷基和取代有 1 至 4 个氟的 C_{1-2} 亚烷基;

R^5 和 R^6 , 当存在时, 独立地选自: 氟、氯、溴、碘、氧代、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、杂烷基、取代的杂烷基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基, 和取代的杂芳基;

R^2 和 R^4 , 当存在时, 独立地选自: NR^8 、 O 、 CH_2 和 S ;

R^8 选自: 氢、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基和取代有 1 至 6 个氟的 C_{1-6} 烷基;

R^9 选自: 氢、 C_{1-6} 烷基和取代有 1 至 6 个氟的 C_{1-6} 烷基;

a 和 b 独立地为 0 或 1;

C 不存在或选自: 苯基、吡啶基和环烷基;

D 不存在或选自: 环烷基, 和取代的环烷基、杂环烷基, 和取代的杂环烷基;

X 为 C_{1-3} 烷基或取代有 1 至 3 个氟的 C_{1-3} 烷基;

z^2 和 z^4 独立地为 0 或 1; 且

z^5 和 z^6 独立地为 0 至 5 的整数;

条件是:

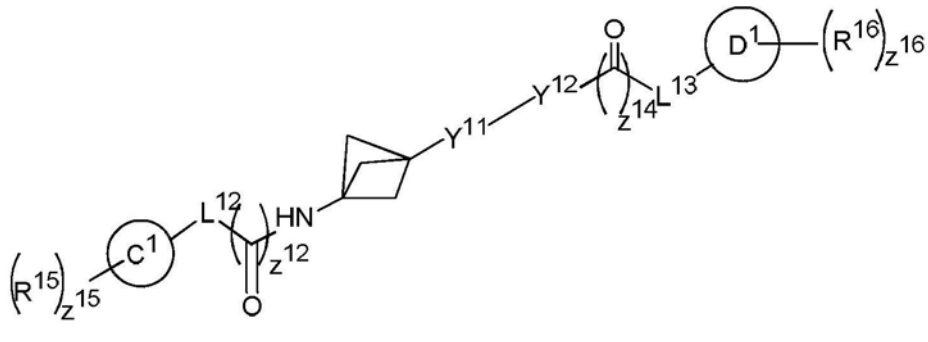
当 Y^1 为 NH_2 、杂环烷基或取代的杂环烷基时; Y^2 、 L^3 和 D 不存在且 z^6 为 0;

当 L^2 为一价时; C 不存在且 z^5 为 0; 且

当 L^3 为一价时; D 不存在且 z^6 为 0;

或其盐, 包括其药学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其通过下式 (II) 表示:



其中：

L^{12} 为键或选自： $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ；

L^{13} 为键或选自： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

Y^{11} 选自： $\text{NH}-$ 、 NH_2 、氮连接的杂环烷基，和被选自以下的取代基取代1至3次的氮连接的杂环烷基：氟、氯、溴、碘、氧代、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CF}_3$ ；

Y^{12} 不存在、为键或选自： $-\text{CH}_2-$ 和取代有1或2个氟的 $-\text{CH}_2-$ ；

R^{15} ，当存在时，选自氯、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ；

R^{16} ，当存在时，选自：氟、氯、溴、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

C^1 不存在或选自：苯基和环丙基；

D^1 不存在或选自：哌啶基、环己基、环丙基、环戊基、环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基；

z^{12} 和 z^{14} 独立地为0或1；且

z^{15} 和 z^{16} 独立地为0至4的整数；

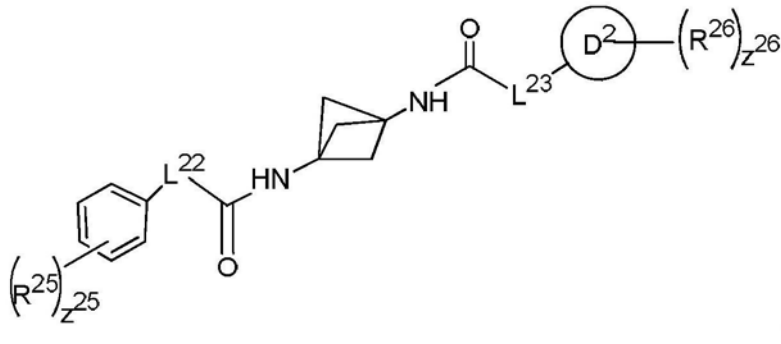
条件是：

当 Y^{11} 为 NH_2 、杂环烷基或取代的杂环烷基时； Y^{12} 、 L^{13} 和 D^1 不存在且 z^{16} 为0；且

当 L^{13} 为一价时； D^1 不存在；

或其盐，包括其药学上可接受的盐。

3. 权利要求1或2的化合物，其通过下式(III)表示：



(III)

其中：

L^{22} 为键或选自： $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ；

L^{23} 为键或选自： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^{25} ，当存在时，选自氯、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ；

R^{26} ，当存在时，选自：氟、氯、溴、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

D^2 不存在或选自：哌啶基、环己基、环丙基、环戊基、环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基；且

z^{25} 和 z^{26} 独立地为0至4的整数；

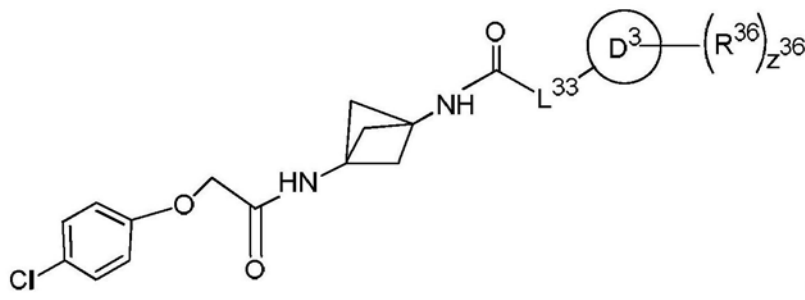
条件是：

当 L^{23} 是一价时， D^2 不存在且 z^{26} 为0；且

当 D^2 不存在时 L^{23} 不为键；

或其盐，包括其药学上可接受的盐。

4. 权利要求1至3任一项的化合物，其通过下式 (IV) 表示：



(IV)

其中：

L^{33} 为键或选自： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、-

CH₂-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-O-CH₂-CH(CH₃)₂、-CH₂-O-CH(CH₃)₂、-CH₂-O-C(CH₃)₃、-CH₂-O-CH₂-CF₃、-CH₂-O-C(CH₃)₂-CF₃、-CH₂-C(CH₃)₃、-CH₂-O-CH₂-(CH₃)₃、-CH₂-O-C(CH₃)H-CF₃、-CH₂-CH₂-C(CH₃)₃、-CH₂-CF₃、-CH₂-O-C(CH₃)H-、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH₂-CH₃、-CH₃、-CH₂-CH₃、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH(CH₃)₂、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH₂-、-CH₂-O-C(CH₃)₂-、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH₂-O-CH₃、-C(CH₃)H-O-CH₃、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-O-C(CH₃)H-、-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-N(CH₃)₂、-CH₂-NH(CH₃)、-CH₂-N(CH₃)-CH(CH₃)-、-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-NH-CH₂-CH₂-CH₃、-N(CH₃)₂、-CH₂-NH-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-NH-CH₂-CH₃、-NH(CH₃)、-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₃、-CH₂-N(CH₃)-CH(CH₃)₂、-CH(CF₃)-N(CH₃)₂、-CH(N(CH₃)₂)-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)-N(CH₃)₂和-C(CH₃)₂-N(CH₃)₂;

R³⁶, 当存在时, 选自: 氟、氯、溴、-C(CF₃)₃、-C(CH₃)₃、-CH₂-CF₃、-CH₂-CH₃、-CH₃、-CF₃和-N(CH₃)₂;

D³不存在或选自: 哌啶基、环己基、环丙基、环戊基、环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基; 且

z³⁶为0至2的整数;

条件是:

当L³³是一价时, D³不存在且z³⁶为0; 且

当D³不存在时L³³不为键;

或其盐, 包括其药学上可接受的盐。

5. 权利要求1所述的化合物, 其选自:

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(环己基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(1-甲基环丁氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(戊-2-基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-甲基环丙基)甲氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-环丙基丙-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(环丙基甲氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

2-(叔丁氧基)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-异丁氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(1-甲基环丙氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(新戊基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(环戊基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

2-(仲丁氧基)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

- 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-环丙氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(1-环丙基乙氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(1,2-二甲基环丙氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- 2-(1-甲基环丙氧基)-N-(3-(2-(对甲苯基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- 2-丁氧基-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-异丙氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-乙氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((3-甲基丁-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-丙氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-甲氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-((2-(1-甲基环丙氧基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-((2-(1-环丙基乙氧基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺；
- N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)四氢呋喃基-2-甲酰胺；
- N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)四氢-2H-吡喃-2-甲酰胺；
- N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)环丁烷甲酰胺；
- N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺；
- N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)环丙烷甲酰胺；
- N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-甲基环丙烷-1-甲酰胺；
- N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基戊酰胺；
- N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)丙酰胺；
- N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-3,3,3-三氟丙酰胺；
- 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-环丙基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；
- N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2,2-二甲基环丙烷-1-甲酰胺

胺；

N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)丁酰胺；

N-(3-乙酰胺基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺；

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(二甲基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；

(R)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)-3-甲基丁酰胺；

(S)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)-3-甲基丁酰胺；

N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-3,3-二甲基丁酰胺；

N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺；

N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-甲氧基丙酰胺；

N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)-2-甲基丙酰胺；

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(甲基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺盐酸盐；

N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)吡咯烷基-2-甲酰胺盐酸盐；

(S)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)丙酰胺；

(R)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)丙酰胺；

胺；

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(丙基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(乙基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(异丙基(甲基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-((2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；

2-((3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺；

(R)-2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-环丙基乙基)(甲基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((2-甲氧基乙基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；

N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(二甲基氨基)环丙烷甲酰胺；

N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)-3,3,3-三氟丙酰胺；

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(甲基(丙基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；

2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(乙基(甲基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺；

N,N'-(双环[1.1.1]戊烷-1,3-二基)二(2-(叔丁氧基)乙酰胺);
N,N'-(双环[1.1.1]戊烷-1,3-二基)二(2-(1-甲基环丙氧基)乙酰胺);
(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸(1-甲基环丙基)甲基酯;

N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺;
2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-氧代哌啶-1-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;和
N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-氟环丙烷-1-甲酰胺;
或其盐,包括其药学上可接受的盐。

6. 药物组合物,其包含根据权利要求1至5任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

7. 在需要的哺乳动物中治疗选自以下疾病的方法:癌症、癌前综合征、阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕金森病、亨廷顿病、克-雅二氏病和相关朊病毒病、进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急性肾疾病、慢性创伤性脑病(CTE)、神经变性、痴呆、创伤性脑损伤、认知缺损、动脉粥样硬化、眼病、用于器官移植中和心律失常,所述方法包括向该哺乳动物给药治疗有效量的权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

8. 权利要求7所述的方法,其中所述哺乳动物为人。

9. 在需要的哺乳动物中治疗选自以下疾病的方法:癌症、癌前综合征、阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕金森病、亨廷顿病、克-雅二氏病和相关朊病毒病、进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急性肾疾病、慢性创伤性脑病(CTE)、神经变性、痴呆、创伤性脑损伤、认知缺损、动脉粥样硬化、眼病、用于器官移植中和心律失常,所述方法包括向该哺乳动物给药治疗有效量的权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐。

10. 权利要求9所述的方法,其中所述哺乳动物为人。

11. 根据权利要求7的方法,其中所述癌症选自:脑癌(神经胶质瘤)、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、考登病、莱-杜病、乳腺癌、结肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、腺癌、导管腺癌、腺鳞癌、腺泡细胞癌、胰高血糖素瘤、胰岛素瘤、前列腺癌、肉瘤和甲状腺癌。

12. 根据权利要求9的方法,其中所述癌症选自:脑癌(神经胶质瘤)、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、考登病、莱-杜病、乳腺癌、结肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、腺癌、导管腺癌、腺鳞癌、腺泡细胞癌、胰高血糖素瘤、胰岛素瘤、前列腺癌、肉瘤和甲状腺癌。

13. 权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

14. 在需要的哺乳动物中抑制ATF4通路的方法,其包括向该哺乳动物给药治疗有效量的权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

15. 权利要求14所述的方法,其中所述哺乳动物为人。

16. 在需要的哺乳动物中治疗癌症的方法,其包括:向该哺乳动物给药治疗有效量的以

下物质：

- a) 权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；和
- b) 至少一种抗肿瘤剂。

17. 权利要求16所述的方法，其中所述至少一种抗肿瘤剂选自：抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素药物、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢药、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导通路抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管发生抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、细胞周期信号传导抑制剂、蛋白酶体抑制剂和癌症代谢抑制剂。

18. 药物组合，其包含：

- a) 权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；和
- b) 至少一种抗肿瘤剂。

19. 根据权利要求18所述的药物组合，其用于治疗癌症。

20. 根据权利要求7所述的方法，其中所述癌症选自：乳腺癌、炎性乳腺癌、导管癌、小叶癌、结肠癌、胰腺癌、胰岛素瘤、腺癌、导管腺癌、腺鳞癌、腺泡细胞癌、胰高血糖素瘤、皮肤癌、黑素瘤、转移性黑素瘤、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、腺癌、大细胞癌、脑癌(神经胶质瘤)、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、考登病、莱-杜病、威尔姆斯肿瘤、尤因肉瘤、横纹肌肉瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、头颈癌、肾癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、腺癌、导管腺癌、腺鳞癌、腺泡细胞癌、胰高血糖素瘤、胰岛素瘤、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨细胞肿瘤、甲状腺癌、成淋巴细胞性T细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性中性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性T细胞白血病、浆细胞瘤、成免疫细胞性大细胞白血病、套细胞白血病、多发性骨髓瘤、巨核母细胞性白血病、多发性骨髓瘤、急性巨核细胞性白血病、前髓细胞性白血病、红白血病、恶性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、成淋巴细胞性T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、成神经细胞瘤、膀胱癌、尿路上皮癌、外阴癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、肾癌、间皮瘤、食管癌、唾液腺癌、肝细胞癌、胃癌、鼻咽癌、颊癌、口腔癌、GIST(胃肠道间质瘤)、神经内分泌癌和睾丸癌。

21. 权利要求20所述的方法，其中所述哺乳动物为人。

22. 制备包含药学上可接受的赋形剂和有效量的权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物的方法，该方法包括将该化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的赋形剂结合。

23. 根据权利要求7所述的方法，其中所述癌前综合征选自：宫颈上皮内瘤、意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血、宫颈病变、皮肤痣(前黑素瘤)、前列腺上皮内(管内)瘤形成(PIN)、原位导管癌(DCIS)、结肠息肉和严重肝炎或肝硬化。

24. 权利要求16所述的方法，其中所述至少一种抗肿瘤剂为帕唑帕尼。

25. 在需要的人中治疗眼病的方法，其包括向所述人给药治疗有效量的权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

26. 根据权利要求25所述的方法，其中所述眼病选自：虹膜发红；新生血管性青光眼；翼状胬肉；血管化青光眼滤过性水泡；结膜乳头状瘤；与年龄相关的黄斑变性(AMD)有关的脉

络膜新血管形成、近视、前葡萄膜炎、创伤或特发性眼病；黄斑水肿；糖尿病引起的视网膜新生血管形成；年龄相关的黄斑变性 (AMD)；黄斑变性；源自颈动脉疾病的眼部缺血综合征；眼部或视网膜动脉闭塞；镰状细胞视网膜病；早产儿视网膜病；伊尔斯病；和希佩尔-林道综合征。

27. 根据权利要求25所述的方法，其中所述眼病选自：年龄相关的黄斑变性 (AMD) 和黄斑变性。

28. 在需要的人中治疗神经变性的方法，其包括向所述人给药治疗有效量的权利要求1至5中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。

29. 在运输移植用器官的过程中防止器官损伤的方法，其包括在运输过程中向容纳器官的溶液中添加权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

30. 根据权利要求1至5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗。

31. 根据权利要求1至5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗选自以下的疾病状态的药物中的用途：癌症、癌前综合征、阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕金森病、亨廷顿病、克-雅二氏病和相关的朊病毒病、进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急性肾疾病、慢性创伤性脑病 (CTE)、神经变性、痴呆、创伤性脑损伤、认知缺损、动脉粥样硬化、眼病、用于器官移植中和心律失常。

32. 根据权利要求1至5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗选自以下的疾病状态：癌症、癌前综合征、阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕金森病、亨廷顿病、克-雅二氏病和相关的朊病毒病、进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急性肾疾病、慢性创伤性脑病 (CTE)、神经变性、痴呆、创伤性脑损伤、认知缺损、动脉粥样硬化、眼病、用于器官移植中和心律失常。

33. 根据权利要求1至5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗整合应激反应相关的疾病。

34. 根据权利要求1至5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗与eIF2 α 的磷酸化相关的疾病。

35. 根据权利要求1至5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗整合应激反应相关的疾病的药物中的用途。

36. 根据权利要求1至5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与eIF2 α 的磷酸化相关的疾病的药物中的用途。

37. 药物组合物，其包含0.5至1000mg权利要求1至5中任一项限定的化合物或其药学上可接受的盐和0.5至1000mg药学上可接受的赋形剂。

作为ATF4抑制剂用于治疗癌症和其它疾病的N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-环丁烷-1-甲酰胺衍生物以及相关化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及取代的桥接的环烷烃衍生物。本发明还涉及包含该化合物的药物组合物和使用该化合物用于治疗与激活的未折叠蛋白反应通路相关的疾病/损伤的方法,如癌症、癌前综合征、阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕金森病、亨廷顿病、克-雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)和相关的朊病毒病、进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急性肾疾病、慢性创伤性脑病(CTE)、神经变性、痴呆、创伤性脑损伤、认知缺损、动脉粥样硬化、眼病、心律失常,用于器官移植和用于移植用器官的运输中。

背景技术

[0002] 在后生动物中,不同的应激信号在共同效应子的丝氨酸51(翻译起始因子eIF2 α)处的单个磷酸化事件处会聚。该步骤由哺乳动物细胞中的四种eIF2 α 激酶进行:PERK,其响应于内质网(ER)中未折叠蛋白的累积,GCN2响应于氨基酸饥饿和UV光,PKR响应于病毒感染,和HRI响应于亚铁血红素缺乏。这些信号通路的集合被称为“整合应激反应”(ISR),因为它们聚集在同一分子事件上。eIF2 α 磷酸化导致翻译衰减,其后果使细胞能够应对变化的应激(1)。

[0003] eIF2(包含三个亚单位 α 、 β 和 γ)结合GTP和引发剂Met-tRNA以形成三元复合物(eIF2-GTP-Met-tRNA_i),后者又与扫描mRNA的5'UTR的40S核糖体亚单位结合,以选择起始AUG密码子。在其 α -亚单位磷酸化后,eIF2成为其GTP-交换因子(GEF),eIF2B的竞争性抑制剂(2)。磷酸化的eIF2与eIF2B的紧密和无效结合阻止了eIF2复合物与GTP的加载,从而阻止三元复合物的形成并减少翻译起始(3)。因为eIF2B比eIF2的丰度低,所以总eIF2中只有一小部分的磷酸化对细胞中的eIF2B活性具有显著影响。

[0004] 矛盾的是,在蛋白质合成减少的条件下,在其5'UTR中含有上游开放阅读框(uORF)的一组选定的mRNA被翻译上调(4,5)。这些包括哺乳动物ATF4(cAMP元件结合(CREB)转录因子)和CHOP(促凋亡转录因子)(6-8)。ATF4调节参与代谢和营养摄取的许多基因和额外的转录因子例如CHOP的表达(其在翻译和转录控制下)(9)。因此,eIF2 α 的磷酸化导致关键调节分子的优先翻译,并指导细胞转录组在细胞应激时的各种变化。

[0005] eIF2 α 激酶中的一种即PERK位于ISR和未折叠蛋白反应(UPR)的交叉点,维持ER中蛋白质折叠率的稳态(10)。由于蛋白质折叠负荷和蛋白质折叠能力之间的不平衡,UPR由在ER腔中累积的未折叠或错误折叠的蛋白质激活,这种情况称为“ER应激”。在哺乳动物中,UPR包含ER-定位的跨膜传感器PERK、IRE1和ATF6介导的三个信号传导分支。这些传感器蛋白检测ER中未折叠蛋白的积累并穿过ER膜传递信息,启动独特的信号传导途径,其在广泛转录反应的激活中会聚,最终导致ER扩增(11)。PERK和IRE1的内腔应力感应结构域是同源的,并且可能通过直接结合未折叠的肽以类似方式激活(12)。该结合事件导致其胞质激酶

[0018] 本发明还涉及治疗肌萎缩侧索硬化的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0019] 本发明还涉及治疗亨廷顿病的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0020] 本发明还涉及治疗克-雅二氏病的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0021] 本发明还涉及治疗进行性核上性麻痹(PSP)的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0022] 本发明还涉及治疗痴呆的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0023] 本发明还涉及治疗脊髓损伤的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0024] 本发明还涉及治疗创伤性脑损伤的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0025] 本发明还涉及治疗缺血性中风的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0026] 本发明还涉及治疗糖尿病的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0027] 本发明还涉及治疗选自以下的疾病状态的方法:心肌梗塞、心血管疾病、动脉粥样硬化、眼病和心律失常,其包括向需要的受试者给药有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0028] 本发明还涉及在需要治疗的患者中治疗整合应激反应相关的疾病的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0029] 本发明还涉及在需要治疗的患者中治疗与eIF2 α 的磷酸化相关的疾病的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0030] 本发明还涉及在需要治疗的患者中治疗疾病的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述疾病选自癌症、神经变性疾病、白质消融性白质脑病(vanishing white matter disease)、儿童共济失调伴CNS低髓鞘形成(childhood ataxia with CNS hypomyelination)和智力障碍综合征。

[0031] 本发明还涉及改善患者长期记忆的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0032] 本发明还涉及增加细胞或体外表达系统的蛋白质表达的方法,该方法包括向细胞或表达系统给药有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0033] 本发明还涉及在需要治疗的患者中治疗炎症性疾病的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0034] 本发明还涉及在器官移植中和在运输移植用器官中使用式(I)的化合物的方法。

[0035] 本发明还包括共同给药本发明化合物和其他活性成分的方法。

[0036] 本发明包括治疗神经变性疾病、癌症,和其它与激活的未折叠蛋白反应通路相关的疾病/损伤,例如阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕

金森病、亨廷顿病、克-雅二氏病和相关朊病毒病、肌萎缩侧索硬化、进行性核上性麻痹、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急性肾疾病、慢性创伤性脑病 (CTE)、神经变性、痴呆、创伤性脑损伤、动脉粥样硬化、眼病、心律失常,用于器官移植和用于运输移植用器官中的方法,其包括给药式 (I) 的化合物。

[0037] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[0038] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗阿尔茨海默病。

[0039] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗帕金森病综合征。

[0040] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗肌萎缩侧索硬化。

[0041] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗亨廷顿病。

[0042] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗克-雅二氏病。

[0043] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗进行性核上性麻痹 (PSP)。

[0044] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗痴呆。

[0045] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗脊髓损伤。

[0046] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗创伤性脑损伤。

[0047] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗缺血性中风。

[0048] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗糖尿病。

[0049] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗选自以下的疾病状态:心肌梗塞、心血管疾病、动脉粥样硬化、眼病和心律失常。

[0050] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗整合应激反应相关的疾病的药物中的用途。

[0051] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与eIF2 α 的磷酸化相关的疾病的药物中的用途。

[0052] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗选自以下的疾病的药物中的用途:癌症、神经变性疾病、白质消融性白质脑病、儿童共济失调伴CNS低髓鞘形成和智力障碍综合征。

[0053] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于改善长期记忆的药物中的用途。

[0054] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于增加细胞或体外表达系统的蛋白质表达的药物中的用途。

[0055] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗炎症性疾病的药物中的用途。

[0056] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于器官移植和用于运输移植用器官的药物中的用途。

[0057] 本发明还涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗选自以下的疾病状态的药物中的用途:神经变性疾病、癌症,和其它与激活的未折叠蛋白反应通路相关的疾病/损伤,例如阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕

金森病、亨廷顿病、克-雅二氏病和相关的朊病毒病、肌萎缩侧索硬化、进行性核上性麻痹、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急性肾疾病、慢性创伤性脑病 (CTE)、神经变性、痴呆、创伤性脑损伤、动脉粥样硬化、眼病、心律失常,用于器官移植和用于运输移植用器官。

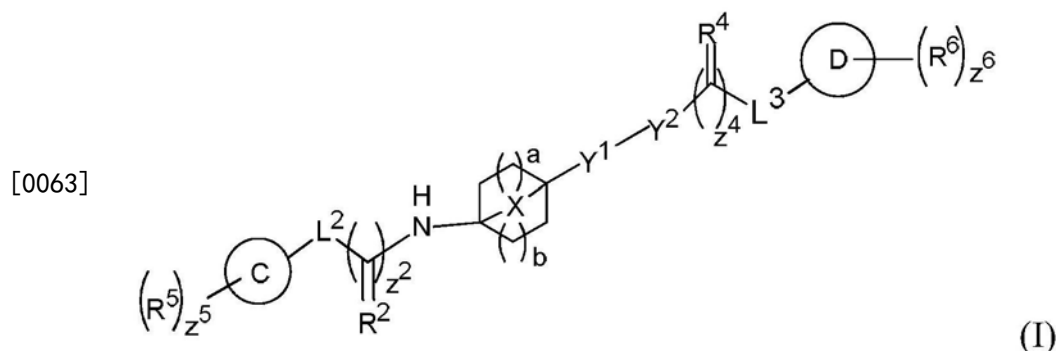
[0058] 本发明包括药物组合物,其包含药物赋形剂和式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0059] 本发明还涉及如上定义的药物组合物,其用于治疗。

[0060] 本发明还涉及用于治疗的组合,其包含治疗有效量的 (i) 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐;和 (ii) 其它活性成分。

[0061] 发明详述

[0062] 在本发明的化合物中包括且在本发明的方法中使用的为式 (I) 的化合物:



[0064] 其中:

[0065] L^2 为键或选自: $-NR^9-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 C_{1-8} 亚烷基、取代的 C_{1-8} 亚烷基、 C_{1-8} 烷基、取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂亚烷基、取代的 C_{1-8} 杂亚烷基、 C_{1-8} 杂烷基,和取代的 C_{1-8} 杂烷基;

[0066] L^3 不存在、为键或选自: $-NR^9-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 C_{1-8} 亚烷基、取代的 C_{1-8} 亚烷基、 C_{1-8} 烷基、取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂烷基、取代的 C_{1-8} 杂烷基、 C_{1-8} 杂亚烷基和取代的 C_{1-8} 杂亚烷基;

[0067] Y^1 选自: $NH-$ 、 NH_2 、氮连接的杂环烷基和取代的氮连接的杂环烷基;

[0068] Y^2 不存在、为键或选自: C_{1-2} 亚烷基和取代有1至4个氟的 C_{1-2} 亚烷基;

[0069] R^5 和 R^6 ,当存在时,独立地选自: 氟、氯、溴、碘、氧代、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、杂烷基、取代的杂烷基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基,和取代的杂芳基;

[0070] R^2 和 R^4 ,当存在时,独立地选自: NR^8 、 O 、 CH_2 和 S ;

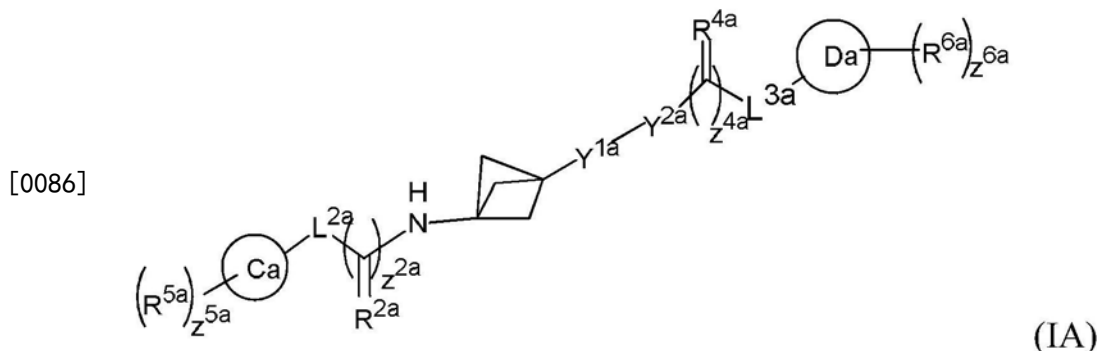
[0071] R^8 选自: 氢、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基和取代有1至6个氟的 C_{1-6} 烷基;

[0072] R^9 选自: 氢、 C_{1-6} 烷基和取代有1至6个氟的 C_{1-6} 烷基;

[0073] a 和 b 独立地为0或1;

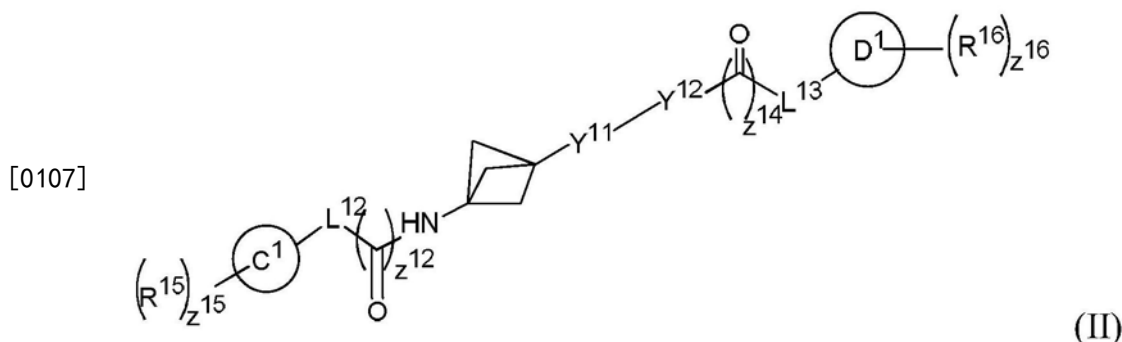
[0074] C 不存在或选自: 苯基、吡啶基和环烷基;

- [0075] D不存在或选自：环烷基，和取代的环烷基、杂环烷基，和取代的杂环烷基；
- [0076] X为C₁₋₃烷基或取代有1至3个氟的C₁₋₃烷基；
- [0077] z²和z⁴独立地为0或1；且
- [0078] z⁵和z⁶独立地为0至5的整数；
- [0079] 条件是：
- [0080] 当Y¹为NH₂、杂环烷基或取代的杂环烷基时；Y²、L³和D不存在且z⁶为0；
- [0081] 当L²为一价时；C不存在且z⁵为0；且
- [0082] 当L³为一价时；D不存在且z⁶为0；
- [0083] 及其盐。
- [0084] 本发明还涉及式(I)的化合物的药学上可接受的盐。
- [0085] 在本发明的化合物中包括且在本发明的方法中使用的为式(IA)的化合物：



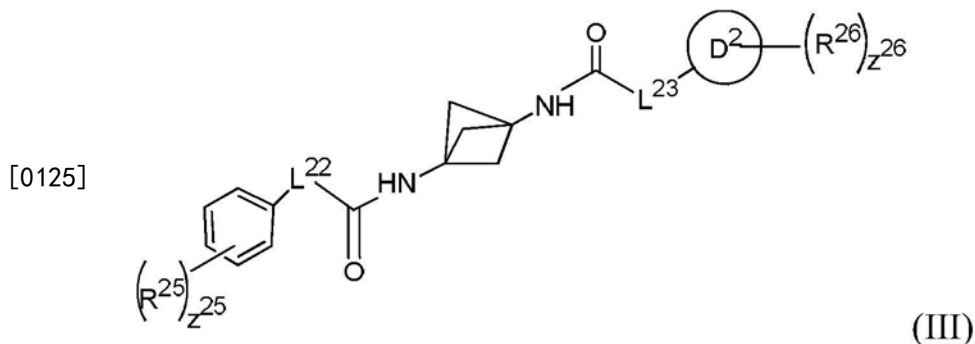
- [0087] 其中：
- [0088] L^{2a}为键或选自：-NR⁹-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、C₁₋₈亚烷基、取代的C₁₋₈亚烷基、C₁₋₈烷基、取代的C₁₋₈烷基、C₁₋₈杂亚烷基、取代的C₁₋₈杂亚烷基、C₁₋₈杂烷基，和取代的C₁₋₈杂烷基；
- [0089] L^{3a}不存在、为键或选自：-NR⁹-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、C₁₋₈亚烷基、取代的C₁₋₈亚烷基、C₁₋₈烷基、取代的C₁₋₈烷基、C₁₋₈杂烷基、取代的C₁₋₈杂烷基、C₁₋₈杂亚烷基和取代的C₁₋₈杂亚烷基；
- [0090] Y^{1a}选自：NH-、NH₂、氮连接的杂环烷基和取代的氮连接的杂环烷基；
- [0091] Y^{2a}不存在、为键或选自：C₁₋₂亚烷基和取代有1至4个氟的C₁₋₂亚烷基；
- [0092] R^{5a}和R^{6a}，当存在时，独立地选自：氟、氯、溴、碘、氧代、-OCH₃、-OCH₂Ph、-C(O)Ph、-CH₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-S(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-C(O)CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CF₃)₃、-C(CH₃)₃、-CH₂-CF₃、-CH₂-CH₃、-C≡CH、-CH₂C≡CH、-SO₃H、-SO₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)H、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、C₁₋₆烷基、取代的C₁₋₆烷基、杂烷基、取代的杂烷基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基，和取代的杂芳基；
- [0093] R^{2a}和R^{4a}，当存在时，独立地选自：NR^{8a}、O、CH₂，和S；
- [0094] R^{8a}选自：氢、-OH、C₁₋₆烷基和取代有1至6个氟的C₁₋₆烷基；
- [0095] R^{9a}选自：氢、C₁₋₆烷基和取代有1至6个氟的C₁₋₆烷基；
- [0096] Ca不存在或选自：苯基、吡啶基和环烷基；
- [0097] Da不存在或选自：环烷基，和取代的环烷基、杂环烷基，和取代的杂环烷基；

- [0098] z^{2a} 和 z^{4a} 独立地为0或1;且
 [0099] z^{5a} 和 z^{6a} 独立地为0至5的整数;
 [0100] 条件是:
 [0101] 当 Y^{1a} 为 NH_2 、杂环烷基或取代的杂环烷基时; Y^{2a} 、 L^{3a} 和 Da 不存在且 z^{6a} 为0;
 [0102] 当 L^{2a} 为一价时; Ca 不存在且 z^{5a} 为0;且
 [0103] 当 L^{3a} 为一价时; Da 不存在且 z^{6a} 为0;
 [0104] 及其盐。
 [0105] 本发明还涉及式(IA)的化合物的药学上可接受的盐。
 [0106] 在本发明的化合物中包括且在本发明的方法中使用的为式(II)的化合物:



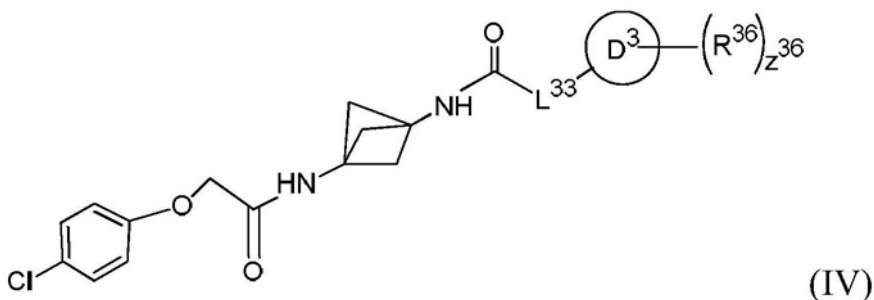
- [0108] 其中:
 [0109] L^{12} 为键或选自: $-CH_2-O-$ 和 $-CH_2-CH_2-O-$;
 [0110] L^{13} 为键或选自: $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)_2-CF_3$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-O-CH_2-(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)H-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)H-$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)H-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)H-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)H-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)H-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)H-CH_2-O-CH_3$ 、 $-C(CH_3)H-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-C(CH_3)H-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-NH(CH_3)$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-CH_3$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$ 、 $-CH(N(CH_3)_2)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$ 和 $-C(CH_3)_2-N(CH_3)_2$;
 [0111] Y^{11} 选自: $NH-$ 、 NH_2 、氮连接的杂环烷基,和被选自以下的取代基取代1至3次的氮连接的杂环烷基:氟、氯、溴、碘、氧代、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 和 $-CF_3$;
 [0112] Y^{12} 不存在、为键或选自: $-CH_2-$ 和取代有1或2个氟的 $-CH_2-$;
 [0113] R^{15} ,当存在时,选自氯、 $-C(CF_3)_3$ 和 $-C(CH_3)_3$;
 [0114] R^{16} ,当存在时,选自:氟、氯、溴、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 和 $-N(CH_3)_2$;
 [0115] C^1 不存在或选自:苯基和环丙基;
 [0116] D^1 不存在或选自:哌啶基、环己基、环丙基、环戊基、环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基;
 [0117] z^{12} 和 z^{14} 独立地为0或1;且

- [0118] z^{15} 和 z^{16} 独立地为0至4的整数；
 [0119] 条件是：
 [0120] 当 Y^{11} 为 NH_2 、杂环烷基或取代的杂环烷基时； Y^{12} 、 L^{13} 和 D^1 不存在且 z^{16} 为0；且
 [0121] 当 L^{13} 为一价时； D^1 不存在；
 [0122] 及其盐。
 [0123] 本发明还涉及式(II)的化合物的药学上可接受的盐。
 [0124] 在本发明的化合物中包括且在本发明的方法中使用的为式(III)的化合物：



- [0126] 其中：
 [0127] L^{22} 为键或选自： $-CH_2-O-$ 和 $-CH_2-CH_2-O-$ ；
 [0128] L^{23} 为键或选自： $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)_2-CF_3$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-O-CH_2-(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)H-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)H-$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)H-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)H-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)H-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)H-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-O-C(CH_3)H-CH_2-O-CH_3$ 、 $-C(CH_3)H-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-C(CH_3)H-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-NH(CH_3)$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-CH_3$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CF_3)-N(CH_3)_2$ 、 $-CH(N(CH_3)_2)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$ 和 $-C(CH_3)_2-N(CH_3)_2$ ；
 [0129] R^{25} ，当存在时，选自氯、 $-C(CF_3)_3$ 和 $-C(CH_3)_3$ ；
 [0130] R^{26} ，当存在时，选自：氟、氯、溴、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 和 $-N(CH_3)_2$ ；
 [0131] D^2 不存在或选自：哌啶基、环己基、环丙基、环戊基、环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基；且
 [0132] z^{25} 和 z^{26} 独立地为0至4的整数；
 [0133] 条件是：
 [0134] 当 L^{23} 是一价时， D^2 不存在且 z^{26} 为0；且
 [0135] 当 D^2 不存在时 L^{23} 不为键；
 [0136] 及其盐。
 [0137] 本发明还涉及式(III)的化合物的药学上可接受的盐。
 [0138] 在本发明的化合物中包括且在本发明的方法中使用的为式(IV)的化合物：

[0139]



[0140] 其中:

[0141] L^{33} 为键或选自: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

[0142] R^{36} , 当存在时, 选自: 氟、氯、溴、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

[0143] D^3 不存在或选自: 哌啶基、环己基、环丙基、环戊基、环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基; 且

[0144] z^{36} 为0至2的整数;

[0145] 条件是:

[0146] 当 L^{33} 是一价时, D^3 不存在且 z^{36} 为0; 且

[0147] 当 D^3 不存在时 L^{33} 不为键;

[0148] 及其盐。

[0149] 本发明还涉及式(IV)的化合物的药学上可接受的盐。

[0150] 式(I)的化合物包括:

[0151] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(环己基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

[0152] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

[0153] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(1-甲基环丁氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

[0154] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(戊-2-基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

[0155] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

- [0156] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-甲基环丙基)甲氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0157] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-环丙基丙-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0158] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(环丙基甲氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0159] 2-(叔丁氧基)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0160] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-异丁氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0161] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(1-甲基环丙氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0162] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(新戊基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0163] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(环戊基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0164] 2-(仲丁氧基)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0165] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-环丙氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0166] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(1-环丙基乙氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0167] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0168] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(1,2-二甲基环丙氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0169] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0170] 2-(1-甲基环丙氧基)-N-(3-(2-(对甲苯基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0171] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0172] 2-丁氧基-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0173] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-异丙氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0174] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-乙氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0175] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((3-甲基丁-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0176] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-丙氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0177] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-甲氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0178] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0179] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-((2-(1-甲基环丙氧基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;

- [0180] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-((2-(1-环丙基乙氧基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0181] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺;
- [0182] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)四氢呋喃基-2-甲酰胺;
- [0183] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)四氢-2H-吡喃-2-甲酰胺;
- [0184] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)环丁烷甲酰胺;
- [0185] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺;
- [0186] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)环丙烷甲酰胺;
- [0187] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-甲基环丙烷-1-甲酰胺;
- [0188] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基戊酰胺;
- [0189] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)丙酰胺;
- [0190] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-3,3,3-三氟丙酰胺;
- [0191] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-环丙基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0192] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2,2-二甲基环丙烷-1-甲酰胺;
- [0193] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)丁酰胺;
- [0194] N-(3-乙酰胺基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺;
- [0195] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(二甲基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0196] (R)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)-3-甲基丁酰胺;
- [0197] (S)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)-3-甲基丁酰胺;
- [0198] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-3,3-二甲基丁酰胺;
- [0199] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0200] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-甲氧基丙酰胺;
- [0201] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)-2-甲基丙酰胺;
- [0202] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(甲基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺酸盐;
- [0203] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)吡咯烷基-2-甲酰胺酸盐;
- [0204] (S)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)丙酰胺;

- [0205] (R)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)丙酰胺;
- [0206] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(丙基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0207] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(乙基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0208] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(异丙基(甲基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0209] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-((2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0210] 2-((3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺;
- [0211] (R)-2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-环丙基乙基)(甲基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0212] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((2-甲氧基乙基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0213] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(二甲基氨基)环丙烷甲酰胺;
- [0214] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)-3,3,3-三氟丙酰胺;
- [0215] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(甲基(丙基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0216] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(乙基(甲基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;
- [0217] N,N'-(双环[1.1.1]戊烷-1,3-二基)二(2-(叔丁氧基)乙酰胺);
- [0218] N,N'-(双环[1.1.1]戊烷-1,3-二基)二(2-(1-甲基环丙氧基)乙酰胺);
- [0219] (3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸(1-甲基环丙基)甲基酯;
- [0220] N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺;
- [0221] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-氧代哌啶-1-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺;和
- [0222] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-氟环丙烷-1-甲酰胺;
- [0223] 及其盐,包括其药学上可接受的盐。
- [0224] 在实施方案中,R⁵选自:氟、氯、溴、碘、氧代、-OCH₃、-OCH₂Ph、-C(O)Ph、-CH₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-S(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-C(O)CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CF₃)₃、-C(CH₃)₃、-CH₂-CF₃、-CH₂-CH₃、-C≡CH、-CH₂C≡CH、-SO₃H、-SO₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)H、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、C₁₋₆烷基、取代的C₁₋₆烷基、杂烷基、取代的杂烷基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基,和取代的杂芳基。在实施方案中,R⁵选自:氟、氯、溴、碘、-OCH₃、-OCH₂Ph、-CH₃、-OH、-CF₃、-CN、-S(O)CH₃、-NO₂、-C(O)CH₃、-C(O)Ph、-CH(CH₃)₂,或-C≡CH。在实施方案中,R⁵选自:C₁₋₆烷基、取代的C₁₋₆烷基、杂烷基、取代的杂烷基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基,和取代的杂芳基。在实施方案中,R⁵选自:C₁₋₆烷基、杂烷

基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在实施方案中, R^5 为 $-OCH_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-OCH_2Ph$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CH_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-OH$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CF_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CN$ 。在实施方案中, R^5 为 $-S(O)CH_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-NO_2$ 。在实施方案中, R^5 为 $-C(O)CH_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-C(O)Ph$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CH(CH_3)_2$ 。在实施方案中, R^5 为 $-C\equiv CH$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CH_2C\equiv CH$ 。在实施方案中, R^5 为 $-SO_3H$ 。在实施方案中, R^5 为 $-SO_2NH_2$ 。在实施方案中, R^5 为 $-NHC(O)NH_2$ 。在实施方案中, R^5 为 $-NHC(O)H$ 。在实施方案中, R^5 为 $-NHOH$ 。在实施方案中, R^5 为 $-OCH_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-OCF_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-OCHF_2$ 。在实施方案中, R^5 为氟。在实施方案中, R^5 为氯。在实施方案中, R^5 为溴。在实施方案中, R^5 为碘。在实施方案中, R^5 为 $-C(CF_3)_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-C(CH_3)_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CH_2-CF_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CH_2-CH_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CH_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CF_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-N(CH_3)_2$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CHF_2$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CH_2F$ 。在实施方案中, R^5 为 $-S(O)_2CH_3$ 。

[0225] 在实施方案中, R^6 选自: 氟、氯、溴、碘、氧代、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、杂烷基、取代的杂烷基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基, 和取代的杂芳基。在实施方案中, R^6 选自: 氟、氯、溴、碘、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-CH(CH_3)_2$, 或 $-C\equiv CH$ 。在实施方案中, R^6 选自: C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、杂烷基、取代的杂烷基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基, 和取代的杂芳基。在实施方案中, R^6 选自: C_{1-6} 烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在实施方案中, R^6 为 $-OCH_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-OCH_2Ph$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CH_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-OH$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CF_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CN$ 。在实施方案中, R^6 为 $-S(O)CH_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-NO_2$ 。在实施方案中, R^6 为 $-C(O)CH_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-C(O)Ph$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CH(CH_3)_2$ 。在实施方案中, R^6 为 $-C\equiv CH$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CH_2C\equiv CH$ 。在实施方案中, R^6 为 $-SO_3H$ 。在实施方案中, R^6 为 $-SO_2NH_2$ 。在实施方案中, R^6 为 $-NHC(O)NH_2$ 。在实施方案中, R^6 为 $-NHC(O)H$ 。在实施方案中, R^6 为 $-NHOH$ 。在实施方案中, R^6 为 $-OCH_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-OCF_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-OCHF_2$ 。在实施方案中, R^6 为氟。在实施方案中, R^6 为氯。在实施方案中, R^6 为溴。在实施方案中, R^6 为碘。在实施方案中, R^6 为 $-C(CF_3)_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-C(CH_3)_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CH_2-CF_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CH_2-CH_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CH_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CF_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-N(CH_3)_2$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CHF_2$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CH_2F$ 。在实施方案中, R^6 为 $-S(O)_2CH_3$ 。

[0226] 在实施方案中, R^2 为 NR^8 。在实施方案中, R^2 为 NH 。在实施方案中, R^2 为 O 。在实施方案中, R^2 为 S 。在实施方案中, R^2 为 CH_2 。在实施方案中, R^4 为 NR^8 。在实施方案中, R^4 为 NH 。在实施方案中, R^4 为 O 。在实施方案中, R^4 为 S 。在实施方案中, R^4 为 CH_2 。在实施方案中, R^2 和 R^4 为 NH 。在实施方案中, R^2 和 R^4 为 O 。在实施方案中, R^2 和 R^4 为 S 。在实施方案中, R^2 和 R^4 为 NR^8 。

[0227] 在实施方案中, R^8 为 C_{1-6} 烷基。

[0228] 在实施方案中, L^2 为键。在实施方案中, L^2 为 C_{1-8} 亚烷基。在实施方案中, L^2 为取代的

C₁₋₈亚烷基。在实施方案中, L²为C₁₋₈杂亚烷基。在实施方案中, L²为取代的C₁₋₈杂亚烷基。在实施方案中, L²为C₁₋₈烷基。在实施方案中, L²为取代的C₁₋₈烷基。在实施方案中, L²为C₁₋₈杂烷基。在实施方案中, L²为取代的C₁₋₈杂烷基。在实施方案中, L²选自: -O-、-S-、-NH-、-S(O)-或-S(O)₂-。在实施方案中, L²为-O-。在实施方案中, L²为-S-。在实施方案中, L²为-NH-。在实施方案中, L²为-S(O)-。在实施方案中, L²为-S(O)₂-。在实施方案中, L²选自: -CH₂-、-CH₂-O-CH₃、-CH₂-O-、-CH₂-O-CH₂-CH₃、-CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-O-CH₂-CH(CH₃)₂、-CH₂-O-CH(CH₃)₂、-CH₂-O-C(CH₃)H-、-CH₂-O-C(CH₃)₃、-CH₂-O-CH₂-CF₃、-CH₂-O-C(CH₃)₂-CF₃、-CH₂-C(CH₃)₃、-CH₂-O-CH₂-(CH₃)₃、-CH₂-O-C(CH₃)H-CF₃、-CH₂-CH₂-C(CH₃)₃、-CH₂-CF₃、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH₂-CH₃、-CH₃、-CH₂-CH₃、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH(CH₃)₂、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH₂-、-CH₂-O-C(CH₃)₂-、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH₂-O-CH₃、-C(CH₃)H-O-CH₃、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-O-C(CH₃)H-、-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-N(CH₃)₂、-CH₂-NH(CH₃)、-CH₂-N(CH₃)-CH(CH₃)-、-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-NH-CH₂-CH₂-CH₃、-N(CH₃)₂、-CH₂-NH-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-NH-CH₂-CH₃、-NH(CH₃)、-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₃、-CH₂-N(CH₃)-CH(CH₃)₂、-CH(CF₃)-N(CH₃)₂、-CH(N(CH₃)₂)-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)-N(CH₃)₂和-C(CH₃)₂-N(CH₃)₂。

[0229] 在实施方案中, L²为-CH₂-O-。

[0230] 在实施方案中, L³为键。在实施方案中, L³不存在。在实施方案中, L³为C₁₋₈亚烷基。在实施方案中, L³为取代的C₁₋₈亚烷基。在实施方案中, L³为C₁₋₈杂亚烷基。在实施方案中, L³为取代的C₁₋₈杂亚烷基。在实施方案中, L³为C₁₋₈烷基。在实施方案中, L³为取代的C₁₋₈烷基。在实施方案中, L³为C₁₋₈杂烷基。在实施方案中, L³为取代的C₁₋₈杂烷基。在实施方案中, L³选自: -O-、-S-、-NH-、-S(O)-或-S(O)₂-。在实施方案中, L³为-O-。在实施方案中, L³为-S-。在实施方案中, L³为-NH-。在实施方案中, L³为-S(O)-。在实施方案中, L³为-S(O)₂-。在实施方案中, L³选自: -CH₂-、-CH₂-O-CH₃、-CH₂-O-、-CH₂-O-CH₂-CH₃、-CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-O-CH₂-CH(CH₃)₂、-CH₂-O-CH(CH₃)₂、-CH₂-O-C(CH₃)H-、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH₂-CH₃、-CH₃、-CH₂-CH₃、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH(CH₃)₂、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH₂-、-CH₂-O-C(CH₃)₂-、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH₂-O-CH₃、-C(CH₃)H-O-CH₃、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-C(CH₃)₃、-CH₂-O-CH₂-CF₃、-CH₂-O-C(CH₃)₂-CF₃、-CH₂-C(CH₃)₃、-CH₂-O-CH₂-(CH₃)₃、-CH₂-O-C(CH₃)H-CF₃、-CH₂-CH₂-C(CH₃)₃、-CH₂-CF₃、-CH₂-O-C(CH₃)H-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-N(CH₃)₂、-CH₂-NH(CH₃)、-CH₂-N(CH₃)-CH(CH₃)-、-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-NH-CH₂-CH₂-O-CH₃、-N(CH₃)₂、-CH₂-NH-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-NH-CH₂-CH₃、-NH(CH₃)、-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₃、-CH₂-N(CH₃)-CH(CH₃)₂、-CH(CF₃)-N(CH₃)₂、-CH(N(CH₃)₂)-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)-N(CH₃)₂和-C(CH₃)₂-N(CH₃)₂。

[0231] 在实施方案中, z₂为0。在实施方案中, z₂为1。在实施方案中, z₄为0。在实施方案中, z₄为1。在实施方案中, z₂和z₄为0。在实施方案中, z₂和z₄为1。在实施方案中, z₅为0。在实施方案中, z₅为1。在实施方案中, z₅为2。在实施方案中, z₅为3。在实施方案中, z₅为4。在实施方案中, z₆为0。在实施方案中, z₆为1。在实施方案中, z₆为2。在实施方案中, z₆为3。在实施方案中, z₆为4。

[0232] 在实施方案中, a为0。在实施方案中, a为1。在实施方案中, b为0。在实施方案中, b为1。在实施方案中, a和b为0。在实施方案中, a和b为1。

[0233] 在实施方案中, X为-CH₂-CH₂-CH₂-。在实施方案中, X为-CH₂-CH₂-。在实施方案中, X为-CH₂-。在实施方案中, X为取代有1至4个氟的-CH₂-CH₂-CH₂-。在实施方案中, X为取代有1至3个氟的-CH₂-CH₂-。在实施方案中, X为取代有1或2个氟的-CH₂-。

[0234] 在实施方案中, Y¹为NH-。在实施方案中, Y¹为NH₂。在实施方案中, Y¹为氮连接的杂环烷基。在实施方案中, Y¹为取代的氮连接的杂环烷基。在实施方案中, Y¹为取代有1至3个选自以下的取代基的氮连接的杂环烷基: 氟、氯、溴、碘、氧代、-OCH₃、-OCF₃、-CH₃和-CF₃。在实施方案中, Y¹为氮连接的哌啶基。在实施方案中, Y¹为取代有氧代的氮连接的哌啶基。

[0235] 在实施方案中, Y²不存在。在实施方案中, Y²为键。在实施方案中, Y²为-CH₂-CH₂-。在实施方案中, Y²为-CH₂-。在实施方案中, Y²为取代有1至4个氟的-CH₂-CH₂-。在实施方案中, Y²为取代有1或2个氟的-CH₂-。

[0236] 在实施方案中, L³³不存在或选自: -CH₂-O-C(CH₃)₃、-CH₂-O-CH₂-CF₃、-CH₂-O-C(CH₃)₂-CF₃、-CH₂-C(CH₃)₃、-CH₂-NH(CH₃)、-CH₂-O-、-CH₂-CH₃; D³不存在或为环丙基; R³⁶选自: 氟、-CH₃和CF₃; 且z³⁶为0或1。

[0237] 在实施方案中, C不存在。在实施方案中, C为苯基。在实施方案中, C为吡啶基。在实施方案中, C为环烷基。在实施方案中, C为环丙基。

[0238] 在实施方案中, D不存在。在实施方案中, D为环烷基。在实施方案中, D为取代的环烷基。在实施方案中, D为杂环烷基。在实施方案中, D为取代的杂环烷基。在实施方案中, D为环丙基。在实施方案中, D为哌啶基。在实施方案中, D为环己基。在实施方案中, D为环戊基。在实施方案中, D为环丁基。在实施方案中, D为吡咯烷基。在实施方案中, D为四氢呋喃基。在实施方案中, D为四氢吡喃基。

[0239] 本领域技术人员将理解可制备根据式(I)的化合物的盐, 包括药学上可接受的盐。事实上, 在本发明一些实施方案中, 根据式(I)的化合物的盐, 包括药学上可接受的盐可优于各自游离或未成盐的化合物。因此, 本发明进一步涉及根据式(I)的化合物的盐, 包括药学上可接受的盐。

[0240] 本发明的化合物的盐, 包括药学上可接受的盐, 可容易地通过本领域技术人员制备。

[0241] 通常, 本发明的盐为药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”包括的盐是指本发明的化合物的无毒盐。

[0242] 代表性药学上可接受的酸加成盐包括, 但不限于, 4-乙酰氨基苯甲酸盐、乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐(besylate)、苯甲酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、丁酸盐、依地酸钙、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐(camsylate)、癸酸盐(caprate)、己酸盐(caproat)、辛酸盐(caprylate)、肉桂酸盐、柠檬酸盐、环己胺磺酸盐、二葡糖酸盐、2,5-二羟基苯甲酸盐、二琥珀酸盐、十二烷基硫酸盐(依托酸盐)、依地酸盐(乙二胺四乙酸盐)、依托酸盐(月桂基硫酸盐)、乙烷-1,2-二磺酸盐(乙二磺酸盐)、乙磺酸盐(esylate)、甲酸盐、富马酸盐、半乳糖酸盐(粘酸盐)、龙胆酸盐(2,5-二羟基苯甲酸盐)、葡庚酸盐(gluceptate)、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、己基间苯二酚酸盐(hexylresorcinate)、马尿酸盐、海巴明(hydrabamine)(N,N'-二(脱氢枞基)-乙二胺)、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、羟基萘甲酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐(mesylate)、甲基硫酸盐、粘酸盐

(mucate)、萘-1,5-二磺酸盐(萘二磺酸盐)、萘-2-磺酸盐(napsylate)、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、对氨基苯磺酸盐、对氨基水杨酸盐、扑酸盐(双羟萘酸盐)、泛酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基乙酸盐、苯基乙基巴比妥酸盐、磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐(tosylate)、焦谷氨酸盐、丙酮酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐(subacetate)、琥珀酸盐、氨基磺酸盐、硫酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoelate)(8-氯茶碱)、硫代氰酸盐、三乙碘化物(triethiodide)、十一烷酸盐、十一碳烯酸盐和戊酸盐。

[0243] 代表性药学上可接受的碱加成盐包括,但不限于,铝、2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇(TRIS,氨基丁三醇)、精氨酸、苄乙苄胺(N-苄基苄乙胺)、苄星(N,N'-二苄基乙二胺)、双-(2-羟基乙基)胺、铋、钙、氯普鲁卡因、胆碱、克立咪唑(1-对氯苄基-2-吡咯烷-1'-基甲基苄并咪唑)、环己基胺、二苄基乙二胺、二乙基胺、二乙基三胺、二甲基胺、二甲基乙醇胺、多巴胺、乙醇胺、乙二胺、L-组氨酸、铁、异喹啉、勒皮啉(lepidine)、锂、赖氨酸、镁、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)、哌嗪、哌啶基、钾、普鲁卡因、奎宁、喹啉、钠、锶、叔丁基胺和锌。

[0244] 式(I)化合物可包含一或多个不对称中心(也称为手性中心)且因此可以单独的对映异构体、非对映异构体,或其他立体异构形式或它们的混合物存在。在取代基(如烷基)上可存在手性中心,如手性碳原子。其中当没有指明存在于式(I)化合物中或本文所示任何化学结构中的手性中心的立体化学时,其将包括所有单独的立体异构体及其所有混合物。因此,包含一或多个手性中心的式(I)化合物可以外消旋混合物、富集对映异构体或非对映异构体的混合物或对映异构体纯或非对映异构体纯的单独立体异构体形式使用。

[0245] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐可以含有同位素标记的化合物,其与式(I)及类似通式中描述的化合物相同,但是一个或多个原子被具有原子质量或质量数不同于通常在自然界中发现的原子质量或质量数的原子所替代。这种同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素,例如 2H 、 3H 、 11C 、 13C 、 14C 、 15N 、 17O 、 18O 、 31P 、 32P 、 35S 、 18F 、 36Cl 、 123I 和 125I 。

[0246] 同位素标记的化合物,例如掺入放射性同位素如 3H 或 14C 的化合物,可用于药物和/或底物组织分布测定。 3H (即 3H)和碳-14(即 14C)同位素因其易于制备和易检测性而特别优选。 11C 和 18F 同位素在PET(正电子发射断层扫描)中特别有用,并且 125I 同位素在SPECT(单光子发射计算机断层扫描)中特别有用,两者都可用于脑成像。此外,用较重的同位素例如氘(即 2H)取代可以提供某些治疗优势,这是由于更高的代谢稳定性,例如体内半衰期延长或剂量需求减少,因此在某些情况下可能是优选的。同位素标记的化合物通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

[0247] 式(I)化合物也可能包含双键或其他几何不对称中心。其中当没有指明存在于式(I)化合物中或本文所示任何化学结构中的几何不对称中心的立体化学时,该结构将包括反式(E)几何异构物、顺式(Z)几何异构物、及其所有混合物。同样地,式(I)中也包括所有互变异构形式,不论这些互变异构物是否呈平衡或主要以一种形式存在。

[0248] 本发明化合物可以以固体或液体形式存在。在固体形式中,本发明化合物可以以完全无定形至完全结晶的连续固态存在。术语“无定形”是指其中该材料在分子水平上缺乏长程有序的状态,并且根据温度可以表现出固体或液体的物理性质。通常此类材料不会给出独特的X射线衍射图案,并且虽然表现出固体的性质,但更正式地被描述为液体。在加热

时,发生由固体向液体性质的改变,这通过状态的改变来表征,通常为二阶(“玻璃化转变”)。术语“结晶”是指其中该材料在分子水平上具有规则的有序内部结构并给出具有有限定峰的独特的X射线衍射图案的固相。此类材料在充分加热时也将表现出液体的性质,但是固体向液体的改变通过相变来表征,通常为一阶(“熔点”)。

[0249] 本发明的化合物可具有以超过一种形式的晶体结晶的能力,此特征被称为多晶型现象(“多晶型物”)。多晶型现象通常可响应温度或压力或二者的变化而发生,并且还可能由结晶过程的变化导致。多晶型物可以通过本领域已知的各种物理特性来区分,如X射线衍射图案、溶解度和熔点。

[0250] 式(I)的化合物可以以溶剂化和非溶剂化的形式存在。本文中所用的术语“溶剂化物”指的是由溶质(在本发明中是式(I)的化合物或盐)和溶剂形成的可变化学计量的复合物。用于本发明目的的此类溶剂不会干扰溶质的生物活性。本领域技术人员将认识到,对于结晶化合物可以形成药学上可接受的溶剂化物,其中溶剂分子在结晶过程中并入晶格。并入的溶剂分子可以是水分子或非水性的,如乙醇、异丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺和乙酸乙酯分子。并入水分子的晶格通常被称为“水合物”。水合物包括化学计量的水合物以及含有不同量的水的组合物。

[0251] 还要注意的,式(I)的化合物可以形成互变异构体。“互变异构体”是指特定化合物结构的可互换形式,并且氢原子和电子的位移不同的化合物。因此,通过 π 电子和原子(通常为H)的运动,两个结构可能处于平衡状态。例如,烯醇和酮是互变异构体,因为它们通过用酸或碱处理而迅速相互转化。要理解的是,本发明化合物的所有互变异构体和互变异构体的混合物包括在本发明化合物的范围内。

[0252] 虽然针对每个变量的定义已如上面所述就每个变量单独列出,但本发明包括这样的化合物,其中式(I)中的几个或每个定义是选自上面列出的每个定义。因此,本发明旨在包括每个变量的定义的所有组合。

[0253] 定义

[0254] “烷基”和“亚烷基”及其衍生词,是指具有指定数量的“碳原子”的烃链。烷基为一价且亚烷基为二价。例如, C_1 - C_6 烷基是指具有1至6个碳原子的烷基。烷基和亚烷基可为饱和或不饱和、直链或支链的。代表性的支链烷基具有1、2或3个分支。烷基和亚烷基包括甲基、亚甲基、乙基、亚乙基、丙基(正丙基和异丙基)、丁基(正丁基、异丁基和叔丁基)、戊基和己基。

[0255] “烷氧基”是指-O-烷基,其中“烷基”如本文定义。例如, C_1 - C_4 烷氧基是指具有1至4个碳原子的烷氧基。代表性的支链烷氧基具有1、2或3个分支。这些基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

[0256] “芳基”是指芳香烃环。芳基为具有总共5至14个环成员原子的单环、双环和三环体系,其中至少一个环体系为芳族且其中体系中的各环包含3至7个成员原子,如苯基、萘、四氢萘和联苯。适当地,芳基为苯基。

[0257] “环烷基”,除非另有定义,是指具有3至7个碳原子的饱和或不饱和的非芳香烃环。环烷基为单环体系。例如, C_3 - C_7 环烷基是指具有3至7个碳原子的环烷基。本文使用的环烷基的实例包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和环庚基。适当地,环烷基选自:环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

施方案中,杂烷基和杂亚烷基选自: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0264] 如本文所用的“取代的”,除非另有定义,是指主体化学部分具有1至9个取代基,适当地具有1至5个取代基,所述取代基选自:

[0265] 氟,

[0266] 氯,

[0267] 溴,

[0268] 碘,

[0269] C_{1-6} 烷基,

[0270] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{CN}$,

[0271] $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基,

[0272] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基:氟、氧代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{CN}$,

[0273] 环烷基,

[0274] 取代有1至4个独立选自以下的取代基的环烷基: $-\text{CH}_3$ 和氟,

[0275] 巯基,

[0276] $-\text{SR}^x$,

[0277] 其中 R^x 选自 C_{1-6} 烷基,和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{CN}$,

[0278] $-\text{S}(\text{O})\text{R}^x$,

[0279] 其中 R^x 选自 C_{1-6} 烷基,和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{CN}$,

[0280] $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$,

[0281] $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^x$,

[0282] 其中 R^x 选自 C_{1-6} 烷基,和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{CN}$,

[0283] 氧代,

[0284] 羟基,

[0285] 氨基,

[0286] $-\text{NHR}^x$,

[0287] 其中 R^x 选自 C_{1-6} 烷基,和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0288] $-NR^{x1}R^{x2}$,

[0289] 其中 R^{x1} 和 R^{x2} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基,和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:

[0290] 氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0291] 胍基,

[0292] 羟基胍基,

[0293] 氧基胍基;

[0294] $-C(O)OH$,

[0295] $-C(O)OR^x$,

[0296] 其中 R^x 选自 C_{1-6} 烷基,和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0297] $-C(O)NH_2$,

[0298] $-C(O)NHR^x$,

[0299] 其中 R^x 选自 C_{1-6} 烷基,和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0300] $-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,

[0301] 其中 R^{x1} 和 R^{x2} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基,和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:

[0302] 氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0303] $-S(O)_2NH_2$,

[0304] $-S(O)_2NHR^x$,

[0305] 其中 R^x 选自 C_{1-6} 烷基,和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0306] $-S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,

[0307] 其中 R^{x1} 和 R^{x2} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基,和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:

[0308] 氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0309] $-NHS(O)_2H$,

[0310] $-NHS(O)_2R^x$,

[0311] 其中 R^x 选自 C_{1-6} 烷基,和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0312] $-NHC(O)H$,

[0313] $-NHC(O)R^x$,

[0314] 其中 R^x 选自 C_{1-6} 烷基,和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0315] $-NHC(O)NH_2$,

[0316] $-NHC(O)NHR^x$,

- [0317] 其中 R^x 选自 C_{1-6} 烷基,和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,
- [0318] -NHC(O)NR^{x1}R^{x2},
- [0319] 其中 R^{x1} 和 R^{x2} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基,和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:
- [0320] 氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,
- [0321] 硝基,和
- [0322] 氰基。
- [0323] 适当地,“取代的”是指主体化学部分具有1至5个取代基,所述取代基选自:
- [0324] 氟,
- [0325] 氯,
- [0326] 溴,
- [0327] 碘,
- [0328] C_{1-4} 烷基,
- [0329] 取代有1至4个独立选自以下的取代基的 C_{1-4} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,
- [0330] -OC₁₋₄烷基,
- [0331] 取代有1至4个独立选自以下的取代基的-OC₁₋₄烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,
- [0332] 环烷基,
- [0333] 取代有1至4个独立选自以下的取代基的环烷基:-CH₃和氟,
- [0334] -SH,
- [0335] -S(O)₂H,
- [0336] 氧代,
- [0337] 羟基,
- [0338] 氨基,
- [0339] -NHR^x,
- [0340] 其中 R^x 选自 C_{1-4} 烷基,和取代有1至4个氟的 C_{1-6} 烷基,
- [0341] -NR^{x1}R^{x2},
- [0342] 其中 R^{x1} 和 R^{x2} 各自独立地选自 C_{1-4} 烷基,和取代有1至4个氟的 C_{1-4} 烷基,
- [0343] 胍基,
- [0344] 羟基胍基,
- [0345] 氧基胍基;
- [0346] -C(O)OH,
- [0347] -C(O)OR^x,
- [0348] 其中 R^x 选自 C_{1-4} 烷基,和取代有1至4个氟的 C_{1-4} 烷基,
- [0349] -C(O)NH₂,
- [0350] -C(O)NHR^x,
- [0351] 其中 R^x 选自 C_{1-4} 烷基,和取代有1至4个氟的 C_{1-4} 烷基,

- [0352] $-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,
- [0353] 其中 R^{x1} 和 R^{x2} 各自独立地选自 C_{1-4} 烷基,和取代有1至4个氟的 C_{1-4} 烷基,
- [0354] $-S(O)_2NH_2$,
- [0355] $-NHS(O)_2H$,
- [0356] $-NHC(O)H$,
- [0357] $-NHC(O)NH_2$,
- [0358] 硝基,和
- [0359] 氰基。
- [0360] 在一个实施方案中,“取代的”是指主体化学部分具有1至5个取代基,所述取代基选自:
- [0361] 氟,
- [0362] 氯,
- [0363] 溴,
- [0364] C_{1-4} 烷基,
- [0365] 取代有1至4个独立选自以下的取代基的 C_{1-4} 烷基:氟、氧代、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 和 $-CN$,
- [0366] $-OC_{1-4}$ 烷基,
- [0367] 取代有1至4个独立选自以下的取代基的 $-OC_{1-4}$ 烷基:氟、氧代、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 和 $-CN$,
- [0368] 环烷基,
- [0369] 取代有1至4个独立选自以下的取代基的环烷基: $-CH_3$ 和氟,
- [0370] 氧代,
- [0371] 羟基,
- [0372] 氨基,
- [0373] $-NHR^x$,
- [0374] 其中 R^x 选自 C_{1-4} 烷基,和取代有1至4个氟的 C_{1-4} 烷基,
- [0375] $-NR^{x1}R^{x2}$,
- [0376] 其中 R^{x1} 和 R^{x2} 各自独立地选自 C_{1-4} 烷基,和取代有1至4个氟的 C_{1-4} 烷基,
- [0377] $-C(O)OH$,
- [0378] $-C(O)OR^x$,
- [0379] 其中 R^x 选自 C_{1-4} 烷基,和取代有1至4个氟的 C_{1-4} 烷基,
- [0380] $-C(O)NH_2$,
- [0381] $-NHS(O)_2H$,
- [0382] $-NHC(O)H$,
- [0383] $-NHC(O)NH_2$,
- [0384] 硝基,和
- [0385] 氰基。
- [0386] 在另一个实施方案中,“取代的”是指主体化学部分具有1至3个取代基,所述取代基选自:

- [0387] 氟,
- [0388] 氯,
- [0389] 溴,
- [0390] C₁₋₄烷基,
- [0391] 取代有1至4个独立选自以下的取代基的C₁₋₄烷基: 氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,
- [0392] -OC₁₋₄烷基,
- [0393] 取代有1至4个独立选自以下的取代基的-OC₁₋₄烷基: 氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,
- [0394] 羟基,
- [0395] 氨基,
- [0396] -NHR^x,
- [0397] 其中R^x选自C₁₋₄烷基, 和取代有1至4个氟的C₁₋₄烷基,
- [0398] -NR^{x1}R^{x2},
- [0399] 其中R^{x1}和R^{x2}各自独立地选自C₁₋₄烷基, 和取代有1至4个氟的C₁₋₄烷基,
- [0400] -C(O)NH₂,
- [0401] 硝基, 和
- [0402] 氰基。
- [0403] 在另一个实施方案中, “取代的”是指主体化学部分具有1至3个取代基, 所述取代基选自:
- [0404] 氟,
- [0405] 氯,
- [0406] -CH₃,
- [0407] -OCH₃,
- [0408] 羟基,
- [0409] 氨基,
- [0410] -C(O)NH₂,
- [0411] 硝基, 和
- [0412] 氰基。
- [0413] 如本文所用, 这些方法、方案和实施例中使用的符号和习惯用语与当代科学文献中例如the Journal of the American Chemical Society或the Journal of Biological Chemistry使用的那些一致。标准单字母或三字母缩写通常用于指定氨基酸残基, 除非另有说明, 否则假定它们为L-构型。除非另有说明, 所有起始原料均从商业供应商处获得, 并且不经进一步纯化即使用。具体地, 以下缩写可以用于实施例和整个说明书中:
- [0414] Ac (乙酰基);
- [0415] Ac₂O (乙酸酐);
- [0416] ACN (乙腈);
- [0417] AIBN (偶氮二(异丁腈));
- [0418] BINAP (2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘);

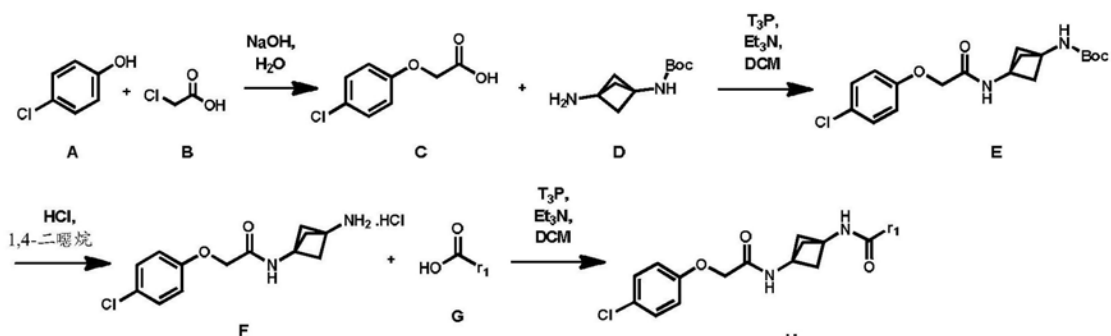
- [0419] BMS (硼烷-二甲硫醚复合物) ;
- [0420] Bn (苄基) ;
- [0421] Boc (叔丁氧基羰基) ;
- [0422] Boc₂O (焦碳酸二叔丁基酯) ;
- [0423] BOP (苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-磷六氟磷酸盐) ;
- [0424] CAN (硝酸铯铵) ;
- [0425] Cbz (苄氧基羰基) ;
- [0426] CSI (氯磺酰异氰酸酯) ;
- [0427] CSF (氟化铯) ;
- [0428] DABCO (1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷) ;
- [0429] DAST (二乙基氨基) 三氟化硫) ;
- [0430] DBU (1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯) ;
- [0431] DCC (二环己基碳二亚胺) ;
- [0432] DCE (1,2-二氯乙烷) ;
- [0433] DCM (二氯甲烷) ;
- [0434] DDQ (2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌) ;
- [0435] ATP (三磷酸腺苷) ;
- [0436] 双-频哪醇合二硼 (4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) ;
- [0437] BSA (牛血清白蛋白) ;
- [0438] C18 (是指HPLC固定相中硅上的18-碳烷基基团) ;
- [0439] CH₃CN (乙腈) ;
- [0440] Cy (环己基) ;
- [0441] DCM (二氯甲烷) ;
- [0442] DIPEA (Hünig碱,N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺) ;
- [0443] 二噁烷 (1,4-二噁烷) ;
- [0444] DMAP (4-二甲基氨基吡啶) ;
- [0445] DME (1,2-二甲氧基乙烷) ;
- [0446] DMEDA (N,N'-二甲基乙二胺) ;
- [0447] DMF (N,N-二甲基甲酰胺) ;
- [0448] DMSO (二甲基亚砷) ;
- [0449] DPPA (二苯基磷酰基叠氮化物) ;
- [0450] EDC (N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺) ;
- [0451] EDTA (乙二胺四乙酸) ;
- [0452] EtOAc (乙酸乙酯) ;
- [0453] EtOH (乙醇) ;
- [0454] Et₂O (乙醚) ;
- [0455] HEPES (4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸) ;
- [0456] HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐) ;

- [0457] HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) ;
- [0458] HOBt (1-羟基苯并三唑) ;
- [0459] HOAc (乙酸) ;
- [0460] HPLC (高压液相色谱法) ;
- [0461] HMDS (六甲基二硅氮烷) ;
- [0462] Hunig碱 (N,N-二异丙基乙基胺) ;
- [0463] IPA (异丙醇) ;
- [0464] 二氢吲哚 (Indoline) (2,3-二氢-1H-吲哚) ;
- [0465] KHMDs (六甲基二硅基胺化钾) ;
- [0466] LAH (氢化铝锂) ;
- [0467] LDA (二异丙基胺化锂) ;
- [0468] LHMDs (六甲基二硅基胺化锂) ;
- [0469] MeOH (甲醇) ;
- [0470] MTBE (甲基叔丁基醚) ;
- [0471] mCPBA (间-氯过苯甲酸) ;
- [0472] NaHMDS (六甲基二硅基胺化钠) ;
- [0473] NBS (N-溴代琥珀酰亚胺) ;
- [0474] PE (石油醚) ;
- [0475] Pd₂(dba)₃ (三(二亚苄基丙酮)二钯(0)) ;
- [0476] Pd(dppf)Cl₂.DCM复合物 ([1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II).二氯甲烷复合物) ;
- [0477] PyBOP (苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐) ;
- [0478] PyBrOP (溴代三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐) ;
- [0479] RPHPLC (反相高压液相色谱法) ;
- [0480] RT (室温) ;
- [0481] Sat. (饱和的) ;
- [0482] SFC (超临界流体色谱法) ;
- [0483] SGC (硅胶色谱法) ;
- [0484] SM (起始材料) ;
- [0485] TLC (薄层色谱法) ;
- [0486] TEA (三乙胺) ;
- [0487] TEMPO (2,2,6,6-四甲基哌啶基1-氧基,自由基) ;
- [0488] TFA (三氟乙酸) ;和
- [0489] THF (四氢呋喃基)。
- [0490] 所有提及醚是指乙醚且盐水是指NaCl饱和水溶液。
- [0491] 化合物制备
- [0492] 使用常规的有机合成方法来制备根据式(I)的化合物。在下面的一般反应方案中描述了合适的合成路线。所有起始原料都是可商购的,或者由本领域技术人员容易地由可商购原料制备的。

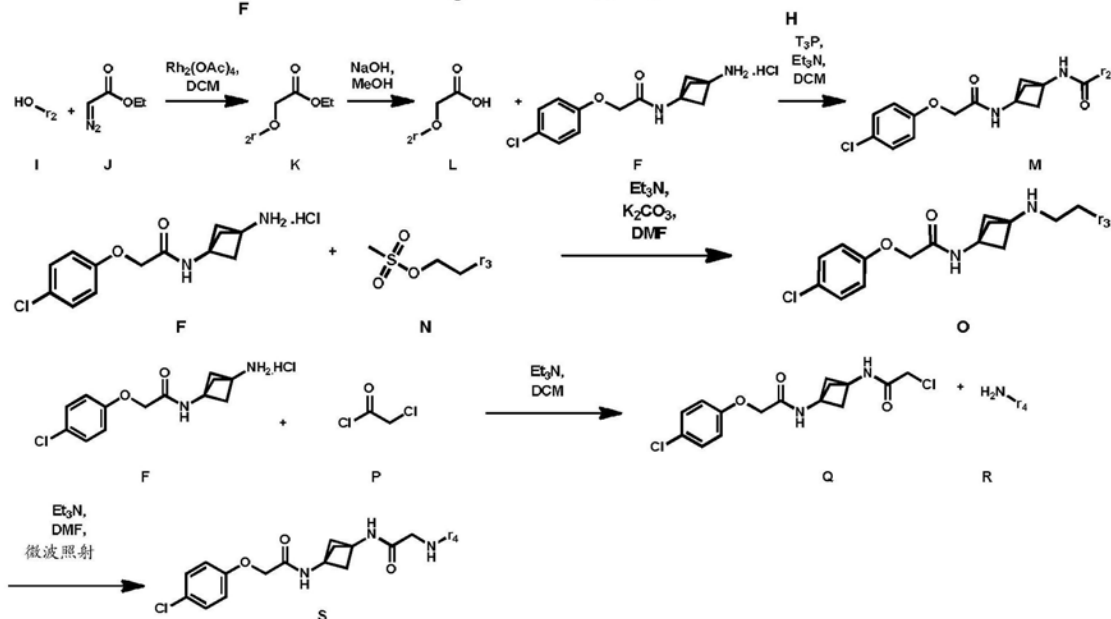
[0493] 本领域技术人员将理解,如果本文所述的取代基与本文所述的合成方法不相容,则可用对反应条件稳定的合适的保护基保护该取代基。可以在反应顺序的适当位置去除保护基,以提供所需的中间体或目标化合物。合适的保护基团和使用这种合适的保护基团保护和脱保护不同取代基的方法是本领域技术人员众所周知的;其实例可见于T.Greene和P.Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (第4版), John Wiley&Sons, NY (2006)。在某些情况下,可以具体选择取代基以在所使用的反应条件下是反应性的。在这些情况下,反应条件将所选的取代基转化为可用作中间体化合物中的另一取代基或目标化合物中的所需取代基。

[0494] 如方案中所使用,“r”基团表示式I和II上相应的位置基团。式I至II的化合物可使用对起始材料的合适的取代大体按照方案中所述制备。

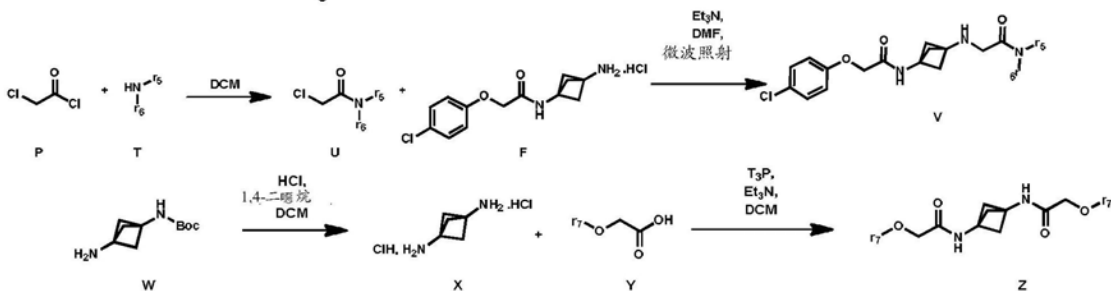
[0495] 一般方案



[0496]



[0497]



[0498] 使用方法

[0499] 根据式(I)的化合物及其药学上可接受的盐为ATF4通路的抑制剂。通过在下面的

基于ATF4细胞的测定中显示活性,可以容易地鉴定作为ATF4通路抑制剂的化合物。这些化合物可用于治疗其中潜在病理可归因于(但不限于)eIF2 α 途径调节的病症,例如神经变性疾病、癌症、心血管和代谢疾病。因此,在另一方面,本发明涉及治疗这些病症的方法。

[0500] 整合应激反应(ISR)是细胞应激反应途径的集合,其在翻译起始因子eIF2 α 的磷酸化中会聚,导致细胞中总翻译的减少。哺乳动物细胞有四种eIF2 α 激酶,它们在同一残基(丝氨酸51)中磷酸化这种起始因子;PERK由内质网(ER)中未折叠蛋白的积累激活,GCN2通过氨基酸饥饿激活,PKR通过病毒感染激活,HRI通过血红素缺乏激活。这些激酶的激活减少了大量蛋白质的合成,但最终也增加了含有uORF的特定mRNA的表达。这些mRNA的两个例子是转录因子ATF4和促凋亡基因CHOP。取决于细胞环境和应激的持续时间以及严重程度,已显示应激时eIF2 α 的磷酸化和伴随的蛋白质翻译减少既具有细胞保护作用又具有细胞毒性作用。整合应激反应相关疾病是一种疾病,其特征在于整合应激反应的活性增加(例如,与对照(例如没有患病的受试者)相比,eIF2 α 激酶对eIF2 α 的磷酸化增加)。与eIF2 α 的磷酸化相关的疾病是相对于对照(例如没有患该疾病的受试者)以eIF2 α 的磷酸化增加为特征的疾病。

[0501] 在ER应激和缺氧条件下发生PERK的激活,并且其对翻译的激活和作用已被证明对肿瘤细胞具有细胞保护作用(17)。适应肿瘤微环境中的缺氧对于存活和转移潜力是至关重要的。PERK还被证明可以通过限制氧化性DNA损伤和死亡来促进癌症增殖(18,19)。此外,新发现的PERK抑制剂已被证明在人胰腺肿瘤异种移植物模型中具有抗肿瘤活性(20)。本文公开的化合物降低了经受ER应激的细胞的活力。因此,用本文公开的化合物对PERK分支的药理学和急性抑制导致细胞适应性降低。在肿瘤生长期间,本文公开的化合物阻断应激后eIF2 α 磷酸化的细胞保护作用,因此被证明是有效的抗增殖剂。

[0502] 已知在某些应激条件下可以同时激活几种eIF2 α 激酶。例如,在肿瘤生长期间,已知缺乏营养和缺氧条件既激活GCN2又激活PERK。与PERK一样,GCN2及其共同靶点ATF4也被认为具有细胞保护作用(21)。通过阻断两种激酶的信号传导,ISR具有保护癌细胞免受肿瘤生长期间遇到的低营养和氧水平影响的能力,本文公开的化合物可以绕过ISR的这种能力。

[0503] 延长的ER应激导致促凋亡分子CHOP的积累。在朊病毒小鼠模型中,eIF2 α 磷酸酶的过表达增加了朊病毒感染的小鼠的存活率,而持续的eIF2 α 磷酸化降低了存活率(22)。朊病毒疾病期间蛋白质翻译率的恢复被证明可以挽救突触缺陷和神经元丢失。本文公开的化合物使细胞对eIF2 α 磷酸化不敏感,从而维持蛋白质翻译。通过阻断延长的eIF2 α 磷酸化的有害作用,本文公开的化合物被证明为朊病毒病中神经元细胞死亡的有效抑制剂。鉴于在几种神经变性疾病(例如阿尔茨海默病(AD)和帕金森病(PD))中蛋白质错误折叠和激活UPR的普遍性,对PERK-eIF2 α 分支的操控可以防止这些疾病谱中普遍存在的突触衰竭和神经元死亡。

[0504] 与升高的eIF2 α 磷酸化相关的组织特异性病理的另一个例子是致命的脑病,白质消融性白质脑病(VWM)或儿童共济失调伴CNS低髓鞘形成(CACH)。这种疾病与eIF2B的突变有关,eIF2B是翻译中eIF2功能所必需的GTP交换因子(23)。eIF2 α 磷酸化抑制eIF2B的活性,并且该交换因子中的突变降低其交换活性,这加剧了eIF2 α 磷酸化的影响。CACH突变的严重后果揭示了UPR过度激活的危险,特别是因为它与产生髓磷脂的少突胶质细胞有关。小分子(例如本文公开的化合物)阻断经eIF2 α 磷酸化进行的信号传导,从而可以减少其在VWM中的

过度活化的有害作用。

[0505] 在另一方面提供改善患者长期记忆的方法,该方法包括向该患者给药治疗有效量的式(I)的化合物。在实施方案中,所述患者为人。在实施方案中,所述患者为哺乳动物。

[0506] 在实施方案中,本文所述的化合物作为包含该化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物提供。在该方法的实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐与第二试剂(例如治疗剂)共同给药。在该方法的实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐与第二试剂(例如治疗剂)共同给药,它们以治疗有效量给药。在实施方案中,第二试剂为用于改善记忆的药剂。

[0507] 经证明,长期记忆(LTM)的诱导由于增加的eIF2 α 磷酸化而被减少和受损。该数据强烈支持这样一种观点,即在生理条件下,eIF2 α 磷酸化的减少是记忆形成所需的长期突触变化的关键步骤,且ATF4已被证明是这些过程的重要调节因子(24)(25)(26)。目前尚不清楚不同的eIF2 α 激酶对学习的贡献是什么,或者每个激酶是否在大脑的不同部分发挥不同的作用。无论负责脑中eIF2 α 磷酸化的eIF2 α 激酶如何,本文公开的阻断翻译和ATF4产生的化合物使它们成为阻断该磷酸化事件对记忆的影响的理想分子。用本文公开的化合物进行的药理学治疗可增加空间记忆并增强听觉和情境恐惧条件反射。

[0508] 翻译调节剂,例如式(I)化合物,可以作为治疗剂,改善与记忆丧失相关的人类疾病例如阿尔茨海默病和激活神经元中的UPR且因此可能对记忆巩固具有负面影响的其他神经疾病如帕金森病、肌萎缩侧索硬化症和朊病毒病中的记忆。此外,eIF2 γ 中的突变破坏了复合物的完整性,这将智力残疾(智力障碍综合征或ID)与人类的翻译起始受损联系起来(27)。因此,两种具有受损的eIF2功能、ID和VWM的疾病显示出不同的表型,但两者主要影响大脑并且损害学习能力。

[0509] 式(I)化合物还可用于其中需要增加蛋白质产量的应用中,例如用于蛋白质生产的体外无细胞系统。体外系统具有基础水平的eIF2 α 磷酸化,其降低翻译产量(28,29)。类似地,通过添加本文公开的化合物也可以提高杂交瘤的抗体产生。

[0510] 在本发明的另一个方面,翻译调节剂,例如式(I)的化合物,可以用作改善通常患有哮喘、肺气肿或肺纤维化的患者的肺功能受损的治疗剂。研究表明,PERK-ATF4通路在肺部疾病模型中被激活,且干预降低了功能障碍的严重程度[Guo Q等人,Tunicamycin aggravates endoplasmic reticulum stress and airway inflammation via PERK-ATF4-CHOP signaling in a murine model of neutrophilic asthma. *J Asthma*. 2017Mar;54(2):125-133. Makhija L,等人,Chemical chaperones mitigate experimental asthma by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014May;50(5):923-31. Lin L等人,Ursolic acid attenuates cigarette smoke-induced emphysema in rats by regulating PERK and Nrf2 pathways. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017Jun;44:111-121]。

[0511] 在另一方面提供增加细胞或体外表达体系的蛋白质表达的方法,该方法包括向细胞或表达体系给药有效量的式(I)的化合物。在实施方案中,该方法为增加细胞蛋白表达的方法,且包括向细胞给药有效量的式(I)的化合物。在实施方案中,该方法为增加体外蛋白质表达体系的蛋白表达的方法,且包括向体外(例如无细胞)蛋白质表达体系给药有效量的式(I)的化合物。

[0512] 在实施方案中,本文所述的化合物作为包含该化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物提供。在该方法的实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐与第二药剂共同给药。在该方法的实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐与第二药剂共同给药,其以治疗有效量给药。在实施方案中,第二药剂为用于改善蛋白表达的药剂。

[0513] 适当地,本发明涉及治疗乳腺癌,包括炎性乳腺癌、导管癌和小叶癌或减轻其严重性的方法。

[0514] 适当地,本发明涉及治疗结肠癌或减轻其严重性的方法。

[0515] 适当地,本发明涉及治疗胰腺癌,包括胰岛素瘤、腺癌、导管腺癌、腺鳞癌、腺泡细胞癌和胰高血糖素瘤或减轻其严重性的方法。

[0516] 适当地,本发明涉及治疗皮肤癌,包括黑素瘤,包括转移性黑素瘤或减轻其严重性的方法。

[0517] 适当地,本发明涉及治疗肺癌,包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌或减轻其严重性的方法。

[0518] 适当地,本发明涉及治疗选自以下的癌症或减轻其严重性的方法:脑癌(神经胶质瘤)、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、考登病、莱-杜病(Lhermitte-Duclos disease)、威尔姆斯肿瘤、尤因肉瘤、横纹肌肉瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、头颈癌、肾癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、腺癌、导管腺癌、腺鳞癌、腺泡细胞癌、胰高血糖素瘤、胰岛素瘤、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨细胞肿瘤、甲状腺癌、成淋巴细胞性T细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性中性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性T细胞白血病、浆细胞瘤、成免疫细胞性大细胞白血病、套细胞白血病、多发性骨髓瘤、巨核母细胞性白血病、多发性骨髓瘤、急性巨核细胞性白血病、前髓细胞性白血病、红白血病、恶性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、成淋巴细胞性T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、成神经细胞瘤、膀胱癌、尿路上皮癌、外阴癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、肾癌、间皮瘤、食管癌、唾液腺癌、肝细胞癌、胃癌、鼻咽癌、颊癌、口腔癌、GIST(胃肠道间质瘤)、神经内分泌癌和睾丸癌。

[0519] 适当地,本发明涉及治疗哺乳动物包括人的癌前综合征或减轻其严重性的方法,其中所述癌前综合征选自:宫颈上皮内瘤、意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血、宫颈病变、皮肤痣(前黑素瘤)、前列腺上皮内(管内)瘤形成(PIN)、原位导管癌(DCIS)、结肠息肉和严重肝炎或肝硬化。

[0520] 适当地,本发明涉及治疗以下疾病或减轻其严重性的方法:神经变性疾病/损伤,如阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕金森病、亨廷顿病、克-雅二氏病,和相关的朊病毒病、进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急性肾疾病、慢性创伤性脑病(CTE)、神经变性、痴呆、创伤性脑损伤、认知缺损、动脉粥样硬化、眼病、心律失常、用于器官移植和用于运输移植用器官。

[0521] 适当地,本发明涉及在器官移植之中和之后以及在运输移植用器官的过程中防止器官损伤的方法。在器官移植之中和之后防止器官损伤的方法包括体内给药式(I)的化合物。在运输移植用器官的过程中防止器官损伤的方法包括在运输过程中向容纳器官的溶液

添加式 (I) 的化合物。

[0522] 适当地,本发明涉及治疗眼病/血管发生或减轻其严重性的方法。治疗眼病/血管发生或减轻其严重性的方法包括体内给药式 (I) 的化合物。在根据本发明方法的实施方案中,眼病障碍(包括血管渗漏)可为:任何闭塞性或炎性视网膜血管疾病的水肿或新血管形成,如虹膜发红、新生血管性青光眼、翼状胬肉、血管化青光眼滤过性水泡、结膜乳头状瘤;脉络膜新血管形成如新生血管性年龄相关的黄斑变性(AMD)、近视、前葡萄膜炎、创伤或特发性眼病;黄斑水肿如手术后黄斑水肿、继发于葡萄膜炎的黄斑水肿,包括视网膜和/或脉络膜炎症、继发于糖尿病的黄斑水肿,和继发于视网膜血管闭塞性疾病(即分支和中央视网膜静脉闭塞)的黄斑水肿;糖尿病引起的视网膜新生血管形成,如视网膜静脉闭塞、葡萄膜炎、源自颈动脉疾病的眼部缺血综合征、眼部或视网膜动脉闭塞、镰状细胞视网膜病、其它缺血性或闭塞性新生血管性视网膜病、早产儿视网膜病或伊尔斯病(Eale's disease);和遗传病,如希佩尔-林道综合征(VonHippel-Lindau syndrome)。

[0523] 在一些实施方案中,所述新生血管性年龄相关的黄斑变性为湿性年龄相关的黄斑变性。在其它实施方案中,所述新生血管性年龄相关的黄斑变性为干性年龄相关的黄斑变性且所述患者的特征为发展成湿性年龄相关的黄斑变性的风险增加。

[0524] 本发明的治疗方法包括向需要的患者给药有效量的根据式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0525] 本发明还提供根据式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于医学治疗,特别是治疗:癌症、癌前综合征、阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕金森病、亨廷顿病、克-雅二氏病和相关的朊病毒病、进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急性肾疾病、慢性创伤性脑病(CTE)、神经变性、痴呆、创伤性脑损伤、认知缺损、动脉粥样硬化、眼病、用于器官移植中和心律失常。本发明还提供根据式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在运输移植用器官的过程中防止器官损伤。因此,在其他方面,本发明涉及根据式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗以活化UPR为特征的疾病如癌症的药物中的用途。

[0526] 本发明的治疗方法包括向需要的哺乳动物,适当地是人给药安全且有效量的式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0527] 如本文所述,“治疗”及其衍生词涉及病症时是指:(1)改善所述病症或该病症的一种或多种生物学表现,(2)干扰(a)导致所述病症或为所述病症原因的生物学级联中的一个或多个点,或(b)所述病症的一种或多种生物学表现,(3)减轻与所述病症相关的一种或多种症状或影响,或(4)减慢所述病症的进展或所述病症的一种或多种生物学表现。

[0528] 术语“治疗”及其衍生词是指治疗性治疗。治疗性治疗适于缓解症状或在疾病或其进展出现早期征兆时进行治疗。

[0529] 当受试者具有例如神经变性疾病的强家族史时,预防性治疗是合适的。当受试者具有例如癌症的强家族史或以其他方式被认为具有患癌症的高风险或受试者已经暴露于致癌物时,预防性治疗是合适的。

[0530] 本领域技术人员将理解,“预防”不是一个绝对的术语。在医学上,“预防”被理解是指预防性给予药物以基本上减小病症或其生物学表现的可能性或严重度,或延迟所述病

症或其生物学表现的发作。

[0531] 针对式(I)的化合物或其药学上可接受的盐所用的“安全且有效量”指的是所述化合物的量,该量在合理的医学判断范围内足够治疗所述患者的病症,但足够低以避免严重副作用(以合理的收益/风险比)。化合物的安全且有效量随着所选择的具体给药途径;所治疗的病症;所治疗的病症的严重性;所治疗的患者的年龄、体型、体重和身体条件;所治疗的患者的病史;所述治疗的持续时间;并存治疗的性质;预期的治疗效果等可能的因素而变化,但仍可以由本领域技术人员来确定。

[0532] 如本文所述,“受试者”、“患者”及其衍生词是指人或其它哺乳动物,适当地为人。

[0533] 如本文所述,“患者”及其衍生词是指人或其它哺乳动物,适当地是人。

[0534] 在本发明的方法中待治疗的受试者通常是需要这种治疗的哺乳动物,优选是需要这种治疗的人。

[0535] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可通过任何合适的给药途径给药,包括全身给药。全身给药包括口服给药和肠胃外给药。肠胃外给药是指除了肠内、经皮或吸入给药之外的途径,且通常通过注射或输注。肠胃外给药包括静脉内、肌内和皮下注射或输注。

[0536] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可被给药一次或根据在给定的时间段内以不同的时间间隔给药一定剂量的给药方案进行给药。例如,剂量可按照每天一次、两次、三次或四次进行给药。给药剂量可持续至达到所需的治疗效果为止,或无限期地给药维持所需的治疗效果。本发明化合物的合适的给药方案根据本领域技术人员可确定的所述化合物的药物代谢动力学性质来确定,例如吸收、分布和半衰期。此外,本发明化合物的适合的给药方案,包括给予所述方案的持续时间,取决于所治疗的病症、所治疗的病症的严重性、所治疗的患者的年龄和身体状况、所治疗的患者的病史、并存治疗的性质、预期的治疗效果和本领域技术人员知识和经验范围内可能的因素。本领域技术人员还将理解,合适的给药方案可能需要根据个体患者对给药方案给出的反应进行调整,或根据个体患者需求的变化随时间进行调整。

[0537] 典型的日剂量可能会因所选择的特定的给药途径而有所不同。口服给药的典型剂量为每人每剂1mg至1000mg。优选剂量为1至500mg,每人每天一次或两次。

[0538] 此外,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可作为前药进行给药。本文所用的本发明化合物的“前药”是所述化合物的功能性衍生物,将其给药至患者后最终在体内释放本发明化合物。以前药形式来给药本发明化合物可以使本领域技术人员能够做到以下一种或多种:(a)改变所述化合物在体内的释放;(b)改变所述化合物在体内作用的持续时间;(c)改变所述化合物在体内的输送或分布;(d)改变所述化合物在体内的溶解度;和(e)克服化合物的副作用或遇到的其它难题。用于制备前药的典型功能性衍生物包括在体内化学或酶促裂解的化合物的修饰。这样的修饰,包括制备磷酸酯、醚、酯、碳酸酯和氨基甲酸酯,是本领域技术人员众所周知的。当存在-COOH或-OH基团时,针对-COOH可使用药学上可接受的酯,例如甲基酯、乙基酯等,且针对-OH可使用乙酸酯、马来酸酯等,和本领域已知用于改善溶解性或水解特征的那些酯。

[0539] 式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可与至少一种已知可用于治疗癌症或癌前综合征的其它活性剂共同给药。

[0540] 如本文所用,术语“共同给药”是指同时给药或以任何方式单独按顺序给药如本文

所述的ATF4通路抑制性化合物和已知可用于治疗癌症(包括化疗和放疗)的另外一种或多种活性剂。如本文所用,术语“另外一种或多种活性剂”包括其在向需要治疗癌症的患者给药时已知或表现出有利特性的任何化合物或治疗剂。优选地,如果不是同时给药的,则化合物在彼此接近的时间施用。此外,这些化合物是否以相同的剂型给药也没关系,例如,一种化合物可以通过注射给药,另一种化合物可以口服给药。

[0541] 通常,在本发明的癌症治疗中可以共同给药任何对待治疗的易感肿瘤具有活性的抗肿瘤剂。这些药剂的实例可参见Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T.Devita and S.Hellman(编辑),第6版(2001年2月15日),Lippincott Williams&Wilkins Publishers。基于药物的特定特征和所涉及的癌症,本领域普通技术人员将能够辨别哪种药剂组合是有用的。可用于本发明的典型抗肿瘤剂包括,但不限于,抗微管剂如二萜类化合物和长春花生物碱;铂配位络合物;烷化剂如氮芥,氧氮磷杂环己烷(oxazaphosphorine),烷基磺酸酯,亚硝基脲,和三氮烯;抗生素药物如蒽环类抗生素、放线菌素和博来霉素;拓扑异构酶II抑制剂如表鬼臼毒素;抗代谢药如嘌呤和嘧啶类似物和抗叶酸化合物;拓扑异构酶I抑制剂如喜树碱;激素和激素类似物;信号转导通路抑制剂;非受体酪氨酸激酶血管发生抑制剂;免疫治疗剂;促凋亡剂;细胞周期信号传导抑制剂;蛋白酶体抑制剂;和癌症代谢抑制剂。

[0542] 用于与本发明ATF4通路抑制化合物组合或共同给药的其他活性成分(抗肿瘤剂)的实例是化疗剂。

[0543] 适当地,本发明的药物活性化合物用于与VEGFR抑制剂组合使用,该VEGFR抑制剂适当地为5-[[4-[(2,3-二甲基-2H-吡唑-6-基)甲基氨基]-2-嘧啶基]氨基]-2-甲基苯磺酰胺,或其药学上可接受的盐(适当地为单盐酸盐),该VEGFR抑制剂在国际申请号PCT/US01/49367中公开且保护,其国际申请日为2001年12月19日,国际公开号为W002/059110且国际公开日为2002年8月1日,该申请的整个内容在此引入作为参考,且其为实施例69的化合物。5-[[4-[(2,3-二甲基-2H-吡唑-6-基)甲基氨基]-2-嘧啶基]氨基]-2-甲基苯磺酰胺可按照国际申请号PCT/US01/49367中所述制备。

[0544] 在一个实施方案中,本发明的癌症治疗方法包括共同给药式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐和至少一种抗肿瘤剂,如选自以下的抗肿瘤剂:抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素药物、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢药、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导通路抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管发生抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、细胞周期信号传导抑制剂;蛋白酶体抑制剂;和癌症代谢抑制剂。

[0545] 在一个实施方案中,式(I)的化合物用作化疗增敏剂以增强肿瘤细胞杀伤。

[0546] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与化疗增敏剂组合使用以增强肿瘤细胞杀伤。

[0547] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与抑制蛋白激酶R(PKR)-样ER激酶PERK的活性的化合物(PERK抑制剂)组合使用。

[0548] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与PERK抑制剂组合使用以治疗与激活的未折叠蛋白反应通路相关的疾病/损伤。

[0549] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与PERK抑制剂组合使用以治疗神经变性疾病。

[0550] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与PERK抑制剂组合使用以治疗癌症。

[0551] 适当地,式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可以与至少一种已知为PERK激酶

(EIF2K3)的抑制剂的其它活性剂共同给药以治疗或减轻神经变性疾病/损伤的严重性,该神经变性疾病/损伤如阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕金森病、亨廷顿病、克-雅二氏病,和相关朊病毒病、进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝病、慢性和急性肺病、慢性和急性肾病、慢性创伤性脑病(CTE)、神经变性、痴呆、创伤性脑损伤、认知缺损、动脉粥样硬化、眼病、心律失常,用于器官移植和用于运输移植用器官。

[0552] “化疗”或“化疗剂”根据其普通含义使用且是指具有抗肿瘤性质或抑制细胞生长或增殖能力的化学组合物或化合物。

[0553] 此外,本文所述的化合物可与常规免疫治疗剂共同给药,所述常规免疫治疗剂包括但不限于,免疫刺激剂(例如,卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin)(BCG)、左旋咪唑、白介素-2、 α -干扰素等)、单克隆抗体(例如,抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、免疫毒素(例如,抗CD33单克隆抗体-刺孢霉素缀合物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌属外毒素缀合物等)和放射免疫治疗(例如,缀合至 ^{111}In 、 ^{90}Y 或 ^{131}I 的抗CD20单克隆抗体等)。

[0554] 在另一实施方案中,本文所述的化合物可与常规放射治疗剂共同给药,所述常规放射治疗剂包括但不限于放射性核素如 ^{47}Sc 、 ^{64}C 、 ^{67}C 、 ^{89}Sr 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 和 ^{212}Bi ,任选缀合至针对肿瘤抗原的抗体。

[0555] 用于与本发明ATF4通路抑制化合物组合或共同给药的其他活性成分(抗肿瘤剂)的其他实例为抗PD-L1剂。

[0556] 抗PD-L1抗体和其制备方法是本领域已知的。

[0557] 该PD-L1的抗体可为多克隆或单克隆,和/或为重组的和/或人源化的。

[0558] 示例性PD-L1抗体公开于:

[0559] 美国专利号8,217,149;12/633,339;

[0560] 美国专利号8,383,796;13/091,936;

[0561] 美国专利号8,552,154;13/120,406;

[0562] 美国专利公开号20110280877;13/068337;

[0563] 美国专利公开号20130309250;13/892671;

[0564] W02013019906;

[0565] W02013079174;

[0566] 美国申请号13/511,538(2012年8月7日提交),其为国际申请号PCT/US10/58007(2010年提交)的美国国家阶段;和

[0567] 美国申请号13/478,511(2012年5月23日提交)。

[0568] PD-L1(也称为CD274或B7-H1)的其他示例性抗体和使用方法公开于美国专利号7,943,743;US20130034559,W02014055897,美国专利号8,168,179;和美国专利号7,595,048。PD-L1抗体作为用于治疗癌症的免疫调节剂处于开发中。

[0569] 在一个实施方案中,PD-L1的抗体为美国专利号8,217,149公开的抗体。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含美国专利号8,217,149公开的抗体的CDR。

[0570] 在另一实施方案中,PD-L1的抗体为美国申请号13/511,538公开的抗体。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含美国申请号13/511,538公开的抗体的CDR。

[0571] 在另一实施方案中,PD-L1的抗体为申请号13/478,511公开的抗体。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含美国申请号13/478,511公开的抗体的CDR。

[0572] 在一个实施方案中,所述抗PD-L1抗体为BMS-936559 (MDX-1105)。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体为MPDL3280A (RG7446)。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体为MEDI4736。

[0573] 用于与本发明TF4通路抑制化合物组合或共同给药的其他活性成分(抗肿瘤剂)的其他实例为PD-1拮抗剂。

[0574] “PD-1拮抗剂”是指阻断癌细胞上表达的PD-L1与免疫细胞(T细胞、B细胞或NKT细胞)上表达的PD-1结合,并且优选还阻断在癌细胞上表达的PD-L2与免疫细胞表达的PD-1结合的任何化合物或生物分子。PD-1及其配体的替代名称或同义词包括:用于PD-1的PDCD1、PD1、CD279和SLEB2;用于PD-L1的PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274和B7-H;和用于PD-L2的PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc和CD273。在其中人为待治疗的个体的本发明方面或实施方案的任何实施方案中,PD-1拮抗剂阻断人PD-L1与人PD-1的结合,并且优选阻断人PD-L1和PD-L2与人PD-1的结合。人PD-1氨基酸序列可以在NCBI基因座编号:NP_005009中找到。人PD-L1和PD-L2氨基酸序列可分别在NCBI基因座编号:NP_054862和NP_079515中找到。

[0575] 可用于本发明任何方面的PD-1拮抗剂包括单克隆抗体(mAb)或其抗原结合片段,其特异性结合PD-1或PD-L1,并且优选特异性结合人PD-1或人PD-L1。mAb可以是人抗体、人源化抗体或嵌合抗体,并且可以包括人恒定区。在一些实施方案中,人恒定区选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恒定区,并且在优选的实施方案中,人恒定区是IgG1或IgG4恒定区。在一些实施方案中,抗原结合片段选自Fab、Fab'-SH、F(ab')₂、scFv和Fv片段。

[0576] 结合至人PD-1且可用于本发明各种方面和实施方案的mAb实例描述于US7488802、US7521051、US8008449、US8354509、US8168757、W02004/004771、W02004/072286、W02004/056875和US2011/0271358。

[0577] 在本发明的任何方面和实施方案中用作PD-1拮抗剂的特异性抗人PD-1mAb包括:MK-3475,其为具有WHO Drug Information,Vol.27,No.2,161-162页(2013)中描述的结构的人源化IgG4 mAb,且其包含图6中所示的重链和轻链氨基酸序列;纳武单抗,一种人IgG4 mAb,具有WHO Drug Information,Vol.27,No.1,68-69页(2013)中描述的结构,且其包含图7中所示的重链和轻链氨基酸序列;人源化抗体h409A11、h409A16和h409A17(描述于W02008/156712中)和AMP-514,其正在由Medimmune开发。

[0578] 可用于本发明任何方面和实施方案的其他PD-1拮抗剂包括特异性结合PD-1,并且优选特异性结合人PD-1的免疫粘附素,例如融合蛋白,其包含与恒定区(例如免疫球蛋白分子的Fc区)融合的PD-L1或PD-L2的细胞外或PD-1结合部分。在W02010/027827和W02011/066342中描述了特异性结合PD-1的免疫粘附分子的实例。在本发明的治疗方法、药物和用途中用作PD-1拮抗剂的特异性融合蛋白包括AMP-224(也称为B7-DCIg),其是PD-L2-FC融合蛋白并且与人PD-1结合。

[0579] 结合至人PD-L1且可用于本发明的治疗方法、药物和用途的mAb的其它实例描述于W02013/019906、W02010/077634A1和US8383796。可用作本发明治疗方法、药物和用途中的PD-1拮抗剂的具体抗人PD-L1 mAb包括MPDL3280A、BMS-936559、MEDI4736、MSB0010718C。

[0580] KEYTRUDA/派姆单抗为Merck销售用于治疗肺癌的抗PD-1抗体。派姆单抗的氨基酸

序列和使用方法公开于美国专利号8,168,757。

[0581] Opdivo/纳武单抗是由Bristol Myers Squibb销售的针对具有免疫增强活性的负免疫调节性人细胞表面受体PD-1 (程序性死亡-1或程序性细胞死亡-1/PCD-1) 的完全人单克隆抗体。纳武单抗通过其配体PD-L1和PD-L2结合并阻断PD-1 (Ig超家族跨膜蛋白) 的活化,导致T细胞的活化和抗肿瘤细胞或病原体的细胞介导的免疫应答。活化的PD-1通过抑制P13k/Akt途径激活负调节T细胞活化和效应子功能。纳武单抗的其他名称包括:BMS-936558、MDX-1106和ONO-4538。纳武单抗的氨基酸序列以及使用和制备方法公开于美国专利号US8,008,449中。

[0582] 用于与本发明ATF4通路抑制化合物组合或共同给药的其他活性成分(抗肿瘤剂)的其它实例为免疫调节剂。

[0583] 如本文所用,“免疫调节剂”是指影响免疫系统的任何物质,包括单克隆抗体。本发明的ICOS结合蛋白可认为是免疫调节剂。免疫调节剂可用作治疗癌症的抗肿瘤剂。例如,免疫调节剂包括但不限于,抗CTLA-4抗体如易普利单抗(YERVOY[®])和抗PD-1抗体(Opdivo[®]/纳武单抗和Keytruda[®]/派姆单抗)。其它免疫调节剂包括但不限于,OX-40抗体、PD-L1抗体、LAG3抗体、TIM-3抗体、41BB抗体和GITR抗体。

[0584] Yervoy[®] (易普利单抗)为Bristol Myers Squibb销售的完全人CTLA-4抗体。易普利单抗的蛋白质结构和使用方法描述于美国专利号6,984,720和7,605,238。

[0585] 适当地,式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可与至少一种已知用于治疗神经变性疾病/损伤的其它活性剂共同给药。

[0586] 适当地,式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可与至少一种已知用于治疗糖尿病的其它活性剂共同给药。

[0587] 适当地,式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可与至少一种已知用于治疗心血管疾病的其它活性剂共同给药。

[0588] 适当地,式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可与至少一种已知用于治疗眼病的其它活性剂共同给药。

[0589] 本文所述的化合物可以彼此组合使用,与已知可用于治疗癌症(例如胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤或分泌细胞癌),神经变性疾病,白质消融性白质脑病,儿童共济失调伴CNS低髓鞘形成和/或智力障碍综合征(例如与eIF2或包括eIF2的信号转导通路的成分的功能受损相关)的其它活性剂组合使用,或与单独使用可能无效但可能有助于活性剂的疗效的辅助试剂组合使用。

[0590] 在实施方案中,本文所述的化合物作为包含该化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物提供。在该方法的实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐与第二药剂(例如治疗剂)共同给药。在该方法的实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐与第二药剂(例如治疗剂)共同给药,其以治疗有效量给药。在该方法的实施方案中,第二药剂为用于治疗癌症(例如胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤或分泌细胞癌)、神经变性疾病、白质消融性白质脑病、儿童共济失调伴CNS低髓鞘形成,和/或智力障碍综合征(例如与eIF2或包括eIF2的信号转导通路的成分的功能受损相关)或炎症疾病(例如POCD或TBI)的药剂。在实施方案中,第二药剂为抗癌剂。在实施方案中,第二药剂为化疗剂。在实施方案中,第二药剂为用于

改善记忆的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗神经变性疾病的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗白质消融性白质脑病的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗儿童共济失调伴CNS低髓鞘形成的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗智力障碍综合征的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗胰腺癌的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗乳腺癌的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗多发性骨髓瘤的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗骨髓瘤的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗分泌细胞癌的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于减少eIF2 α 磷酸化的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于抑制eIF2 α 磷酸化激活的途径的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于抑制整合应激反应的药剂。在实施方案中,第二药剂为抗炎剂。

[0591] 术语“eIF2 α ”或“eIF2 α ”是指蛋白质“真核翻译起始因子2A”。在实施方案中,“eIF2 α ”或“eIF2 α ”是指人蛋白质。术语“eIF2 α ”或“eIF2 α ”包括蛋白质的野生型和突变形式。在实施方案中,“eIF2 α ”或“eIF2 α ”是指与Entrez Gene 83939、OMIM 609234、UniProt Q9BY44和/或RefSeq(蛋白质)NP114414相关的蛋白质。

[0592] 适当地,本发明涉及在需要该治疗的患者中治疗整合应激反应相关的疾病的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0593] 适当地,所述整合应激反应相关的疾病为癌症。适当地,整合应激反应相关的疾病为神经变性疾病。适当地,所述整合应激反应相关的疾病为白质消融性白质脑病。适当地,所述整合应激反应相关的疾病为儿童共济失调伴CNS低髓鞘形成。适当地,整合应激反应相关的疾病为智力障碍综合征。

[0594] 适当地,本发明涉及在需要该治疗的患者中治疗与eIF2 α 磷酸化相关的疾病的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0595] 适当地,与eIF2 α 磷酸化相关的疾病为癌症。适当地,与eIF2 α 磷酸化相关的疾病为神经变性疾病。适当地,与eIF2 α 磷酸化相关的疾病为白质消融性白质脑病。适当地,与eIF2 α 磷酸化相关的疾病为儿童共济失调伴CNS低髓鞘形成。适当地,与eIF2 α 磷酸化相关的疾病为智力障碍综合征。

[0596] 适当地,本发明涉及治疗选自以下的疾病的方法:癌症,神经变性疾病,白质消融性白质脑病,儿童共济失调伴CNS低髓鞘形成和智力障碍综合征。

[0597] 适当地,本发明涉及在需要该治疗的患者中治疗炎性疾病的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0598] 适当地,所述炎性疾病与神经性炎症相关。适当地,所述炎性疾病为术后认知功能障碍。适当地,所述炎性疾病为创伤性脑损伤或慢性创伤性脑病(CTE)。

[0599] 在治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病选自癌症,神经变性疾病,白质消融性白质脑病,儿童共济失调伴CNS低髓鞘形成和智力障碍综合征。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为癌症。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为神经变性疾病。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为白质消融性白质脑病。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为儿童共济失调伴CNS低髓鞘形成。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为智力障碍综合征。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病与eIF2 α 的磷酸化相关。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病与eIF2 α 信号传导途径相关。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为分泌细胞型癌症。在该治疗疾病的方法的

实施方案中,所述疾病为胰腺癌。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为乳腺癌。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为多发性骨髓瘤。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为淋巴瘤。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为白血病。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为造血细胞癌症。

[0600] 在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为阿尔茨海默病。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为肌萎缩侧索硬化。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为克-雅二氏病。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为额颞痴呆。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为格-施-沙综合征(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome)。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为亨廷顿病。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为HIV相关的痴呆。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为库鲁病(Kuru)。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为路易体痴呆。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为多发性硬化。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为帕金森病。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为朊病毒病。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为创伤性脑损伤。

[0601] 在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为炎性疾病。在实施方案中,所述炎性疾病为术后认知功能障碍。在实施方案中,所述炎性疾病为创伤性脑损伤。在实施方案中,所述炎性疾病为关节炎。在实施方案中,所述炎性疾病为类风湿性关节炎。在实施方案中,所述炎性疾病为牛皮癣性关节炎。在实施方案中,所述炎性疾病为幼年特发性关节炎。在实施方案中,所述炎性疾病为多发性硬化。在实施方案中,所述炎性疾病为系统性红斑狼疮(SLE)。在实施方案中,所述炎性疾病为重症肌无力。在实施方案中,所述炎性疾病为青少年型糖尿病。在实施方案中,所述炎性疾病为1型糖尿病。在实施方案中,所述炎性疾病为格林巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)。在实施方案中,所述炎性疾病为桥本脑炎(Hashimoto encephalitis)。在实施方案中,所述炎性疾病为桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis)。在实施方案中,所述炎性疾病为强直性脊柱炎。在实施方案中,所述炎性疾病为牛皮癣。在实施方案中,所述炎性疾病为舍格伦综合征(Sjogren's syndrome)。在实施方案中,所述炎性疾病为血管炎。在实施方案中,所述炎性疾病为肾小球性肾炎。在实施方案中,所述炎性疾病为自身免疫甲状腺炎。在实施方案中,所述炎性疾病为贝切特病(Behcet's disease)。在实施方案中,所述炎性疾病为克罗恩病。在实施方案中,所述炎性疾病为溃疡性结肠炎。在实施方案中,所述炎性疾病为大疱性类天疱疮。在实施方案中,所述炎性疾病为结节病。在实施方案中,所述炎性疾病为鱼鳞病。在实施方案中,所述炎性疾病为格雷夫斯眼病(Graves ophthalmopathy)。在实施方案中,所述炎性疾病为炎性肠病。在实施方案中,所述炎性疾病为阿狄森病(Addison's disease)。在实施方案中,所述炎性疾病为白斑病。在实施方案中,所述炎性疾病为哮喘。在实施方案中,所述炎性疾病为过敏哮喘。在实施方案中,所述炎性疾病为寻常痤疮。在实施方案中,所述炎性疾病为乳糜泻。在实施方案中,所述炎性疾病为慢性前列腺炎。在实施方案中,所述炎性疾病为炎性肠病。在实施方案中,所述炎性疾病为盆腔炎性疾病。在实施方案中,所述炎性疾病为再灌注损伤。在实施方案中,所述炎性疾病为结节病。在实施方案中,所述炎性疾病为移植排斥。在实施方案中,所述炎性疾病为间质性膀胱炎。在实施方案中,所述炎性疾病为动脉粥样硬化。在实施方案中,所述炎性疾病为特应性皮炎。

[0602] 在实施方案中,所述治疗方法为预防方法。例如,治疗术后认知功能障碍的方法可包括防止术后认知功能障碍或术后认知功能障碍的症状或减少术后认知功能障碍的症状的严重性,其通过在手术前给药本文所述的化合物。

[0603] 在一个实施方案中,本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗选自以下的疾病:癌症,神经变性疾病,白质消融性白质脑病,儿童共济失调伴CNS低髓鞘形成和智力障碍综合征。

[0604] 在一个实施方案中,本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗整合应激反应相关的疾病。

[0605] 在一个实施方案中,本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗与eIF2 α 磷酸化相关的疾病。

[0606] 在一个实施方案中,本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗选自以下的疾病的药物中的用途:癌症,神经变性疾病,白质消融性白质脑病,儿童共济失调伴CNS低髓鞘形成和智力障碍综合征。

[0607] 在一个实施方案中,本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗整合应激反应相关的疾病的药物中的用途。

[0608] 在一个实施方案中,本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与eIF2 α 磷酸化相关的疾病的药物中的用途。

[0609] 组合物

[0610] 本发明范围内的药物活性化合物可用作需要其的哺乳动物,特别是人的ATF4通路抑制剂。

[0611] 因此,本发明提供了治疗癌症、神经变性和其他需要ATF4通路抑制的病症的方法,其包括给药有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。式(I)化合物还提供了治疗上述疾病状态的方法,因为它们表现出作为ATF4通路抑制剂的能力。该药物可以通过任何常规给药途径给予至有需要的患者,包括但不限于静脉内、肌内、口服、局部、皮下、皮内、眼内和肠胃外。合适地,可以通过鞘内或心室内途径将ATF4通路抑制剂直接递送至脑,或者将ATF4通路抑制剂置于连续释放ATF4通路抑制药物的装置或泵内并植入至适当的解剖位置。

[0612] 可将本发明的药物活性化合物包含到方便的剂型如胶囊、片剂,或可注射的制剂中。使用固体或液体药物载体。固体载体包括淀粉、乳糖、硫酸钙二水合物、白土、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、盐水和水。类似的,载体或稀释剂可包括任何延长释放材料,如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯,它们单独或与蜡混合在一起。固体载体的量在大范围内改变,但优选地,为每剂量单元约25mg至约1g。当使用液体载体时,该制剂为糖浆、酏剂、乳剂、软明胶胶囊、无菌可注射的液体如安瓿,或水性或非水性液体悬浮液的形式。

[0613] 当提及药物组合物,术语载体和赋形剂在此可互换使用。

[0614] 如本文所用,认为术语“疾病”和“疾病状态”是指相同的病症。这些术语在此可互换使用。

[0615] 药物组合物可按照药物化学家掌握的常规技术制备,包括在必要时混合、制粒和压制成片剂形式,或者按需要混合、填充和溶解成分,以提供所需的口服或肠胃外产品。

[0616] 本发明的药物活性化合物在如上所述的药物剂量单元中的剂量将是有效无毒量,

优选选自0.001-100mg/kg活性化合物,优选0.001-50mg/kg的范围。当治疗需要ATF4通路抑制剂的人患者时,选择的剂量优选以每日1-6次口服或肠胃外给予。肠胃外给药的优选形式包括局部、直肠、透皮、注射和连续输注。用于人给药的口服剂量单元优选含有0.05至3500mg活性化合物。使用较低的剂量的口服给药是优选的。然而,高剂量的肠胃外给药也可以在对患者安全方便的情况下使用。

[0617] 本领域技术人员可以容易地确定待施用的最佳剂量,并且将随所使用的具体ATF4通路抑制剂、制剂的强度、施用模式和疾病状况的进展而变化。取决于正在治疗的特定患者的其他因素将导致需要调整剂量,包括患者年龄、体重、饮食和给药时间。

[0618] 当在运输移植用器官中给药以防止器官损伤时,在运输过程中将式(I)的化合物添加至容纳器官的溶液,适当地为缓冲溶液。

[0619] 在包括人在内的哺乳动物中诱导ATF4通路抑制活性的本发明的方法包括向需要这种活性的受试者施用有效ATF4通路抑制量的本发明的药学活性化合物。

[0620] 本发明还提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用作ATF4通路抑制剂的药物中的用途。

[0621] 本发明还提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗中的用途。

[0622] 本发明还提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症、癌前综合征、阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕金森病、亨廷顿病、克-雅二氏病和相关的朊病毒病、进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急性肾疾病、慢性创伤性脑病(CTE)、神经变性、痴呆、创伤性脑损伤、认知缺损、动脉粥样硬化、眼病、心律失常的药物中的用途;用于器官移植中和用于运输移植用器官中的药物中的用途。

[0623] 本发明还提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在运输移植用器官的过程中预防器官损伤的药物中的用途。

[0624] 本发明还提供用作ATF4通路抑制剂的药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0625] 本发明还提供用于治疗癌症的药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0626] 另外,本发明的药物活性化合物可以与另外的活性成分共同给药,例如已知治疗癌症的其它化合物,或已知与ATF4通路抑制剂组合使用时具有效力的化合物。

[0627] 本发明还提供可用于制备本发明化合物的新方法和新中间体。

[0628] 本发明还提供药物组合物,其包含0.5mg至1000mg式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和0.5mg至1000mg药学上可接受的赋形剂。

[0629] 无需进一步详述,相信本领域技术人员可以通过前面的描述最大限度地利用本发明。因此,以下实施例仅被解释为说明性的,并不以任何方式限制本发明的范围。

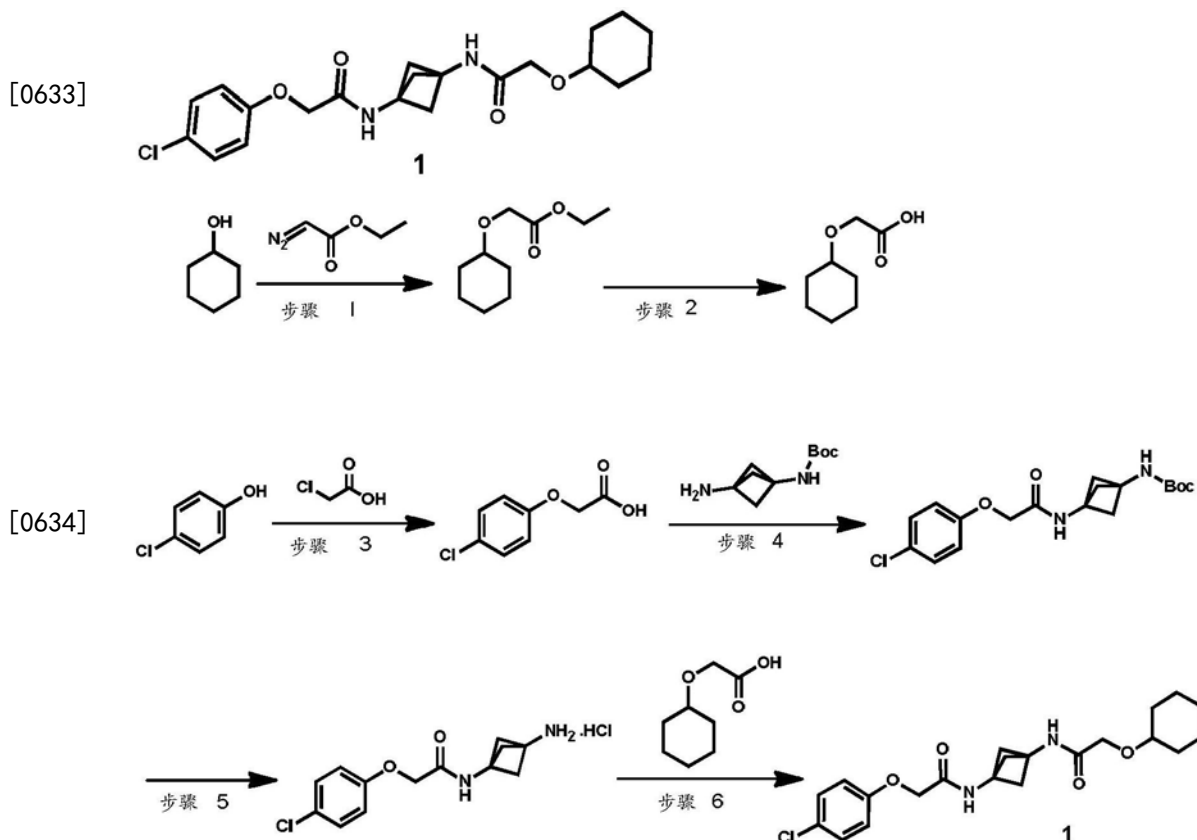
实施例

[0630] 以下实施例说明了本发明。这些实施例不是为了限制本发明的范围,而是为本领域技术人员制备和使用本发明的化合物、组合物和方法提供指导。虽然描述了本发明具体

实施方案,但本领域技术人员将理解可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行各种改变和修改。

[0631] 实施例1

[0632] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(环己基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺



[0635] 步骤1:在0℃向环己醇(0.5g,5mmol,1当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加乙酸铯(II)二聚体(0.022g,0.05mmol,0.01当量),然后添加重氮乙酸乙酯(0.57g,5mmol,1当量)。将反应混合物在室温搅拌1h,此时起始材料完全消耗。然后反应混合物用DCM(20mL)稀释,通过硅藻土床过滤且将滤液真空浓缩,得到粗产物(0.91g)。粗产物运至下一步而不用任何进一步纯化。LCMS(ES) $m/z=187.1[M+H]^+$ 。

[0636] 步骤2:向2-(环己基氧基)乙酸乙酯(0.9g,4.83mmol,1当量)在甲醇(10mL)中的溶液中添加1N NaOH(9.5mL,9.67mmol,2.0当量)。将反应混合物在室温搅拌16h,此时起始材料完全消耗。然后将反应混合物真空浓缩并将所得粗物质重溶于水(7mL)。水层用乙酸乙酯(2x15mL)萃取。然后将水层用2N HCl酸化(至pH=2)且用乙酸乙酯(25mL)萃取。有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且真空蒸发,得到2-(环己基氧基)乙酸(0.35g,44.30%产率),其为淡黄色油状物。LCMS(ES) $m/z=157.1[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 1.14-1.24(m,5H), 1.43-1.45(m,1H), 1.62-1.63(m,2H), 1.81-1.83(m,2H), 3.28-3.29(m,1H), 3.97(s,2H), 12.41(bs,1H)。

[0637] 步骤3:在0℃向4-氯苯酚(30.0g,233.3mmol,1当量)在水(100mL)中的溶液中添加氢氧化钠(14g,350.0mmol,1.5当量)和4-氯乙酸(30.87g,326.6mmol,1.4当量)的溶液。在0℃搅拌10分钟后,将反应混合物温热至室温且反应混合物在100℃加热6h。起始材料消耗后(TLC,5%甲醇在DCM中的溶液),将反应混合物冷却至室温。反应混合物用水(50mL)稀释。水

层用1N HCl酸化至pH 3且沉淀的产物通过烧结漏斗过滤,用冰冷的水(10mL)洗涤且在高真空干燥,得到2-(4-氯苯氧基)乙酸(31g,72%产率),其为白色固体。LCMS (ES) $m/z=186.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 4.64 (s, 2H), 6.91 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 13.0 (bs, 1H)。

[0638] 步骤4:在0℃向(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(5.0g, 25.2mmol, 1当量)在DCM(30mL)中的溶液中添加三乙胺(13.9mL, 100.8mmol, 4当量)和2-(4-氯苯氧基)乙酸(5.6g, 2.4mmol, 1.2当量)。在0℃将反应混合物搅拌5分钟后,添加T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(22.3g, 3.0mmol, 1.5当量)且将反应混合物在室温搅拌12h。(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯消耗后(TLC, 5%甲醇在DCM中的溶液),反应混合物真空浓缩然后用饱和NaHCO₃水溶液(40mL)和水(40mL)洗涤,且将其搅拌30分钟。沉淀的产物通过烧结漏斗过滤,且用正戊烷(50mL)洗涤固体且真空干燥,得到(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(9.2g, 100%产率),其为灰白色固体。LCMS (ES) $m/z=311.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.35 (s, 9H), 2.11 (s, 6H), 4.39 (s, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.45 (bs, 1H), 8.60 (bs, 1H)。

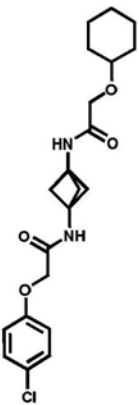
[0639] 步骤5:在室温向(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(9.2g, 250.68mmol, 1当量)在1,4-二噁烷(70mL)中的溶液中添加4.0M HCl在二噁烷(20mL)中的溶液且搅拌12h。起始材料消耗后(TLC, 5%甲醇在DCM中的溶液),将1,4-二噁烷在减压下蒸发。所得固体用正戊烷(50mL)研磨且在高真空干燥,得到N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐。(6.7g, 90%产率),其为灰白色固体。LCMS (ES) $m/z=267.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 2.20-2.22 (m, 6H), 4.43 (s, 2H), 6.95 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.97 (bs, 3H)。

[0640] 步骤6:在0℃向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.05g, 0.16mmol, 1当量)在DCM(7.0mL)中的溶液中添加三乙胺(0.06g, 0.64mmol, 4当量)和2-(环己基氧基)乙酸(0.04g, 0.24mmol, 1.5当量)。在0℃搅拌5分钟后,添加T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中, 0.08g, 0.24mmol, 1.5当量)且将反应混合物在室温搅拌16h,此时起始材料完全消耗。反应混合物用水(5mL)稀释且用DCM(2x10mL)萃取。合并的有机萃取物用NaHCO₃饱和水溶液(8.0mL)、水(5.0mL)、盐水(5.0mL)相继洗涤,且用无水硫酸钠干燥。将有机层过滤且真空浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化,且产物以2.5%甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱。将包含产物的级分浓缩,得到2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(环己基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(26mg, 38.8%产率),其为白色固体。LCMS (ES) $m/z=407.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.15-1.25 (m, 5H), 1.44-1.46 (m, 1H), 1.63-1.65 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 3.23-3.25 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.95 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.63 (s, 1H)。

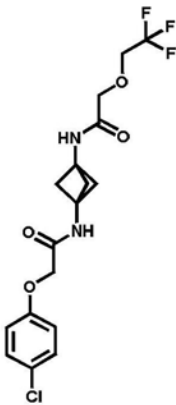
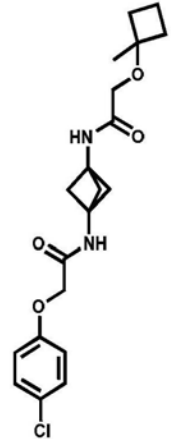
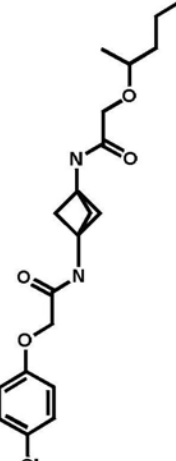
[0641] 化合物2至20大体根据以上实施例1的步骤制备。

[0642] 表1

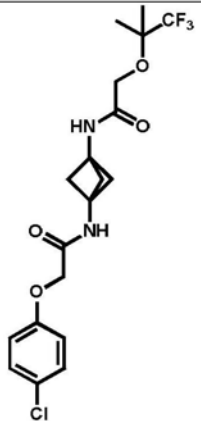
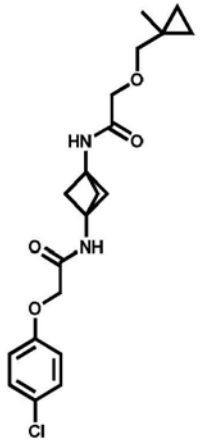
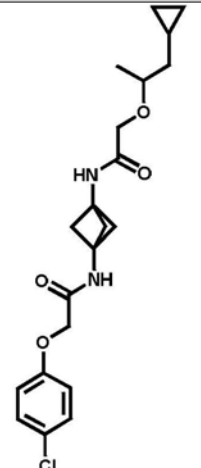
[0643]

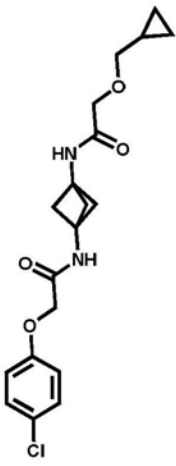
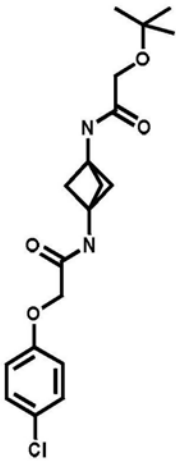
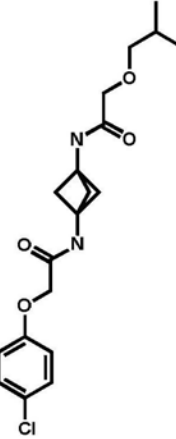
化合物#	结构	名称	LCMS m/z [M+H] +	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
1		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(环己基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	407.2	1.15 - 1.25 (m, 5 H), 1.44 - 1.46 (m, 1 H), 1.63 - 1.65 (m, 2 H), 1.80 - 1.83 (m, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 3.23 - 3.25 (m, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)。

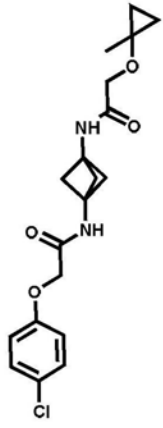
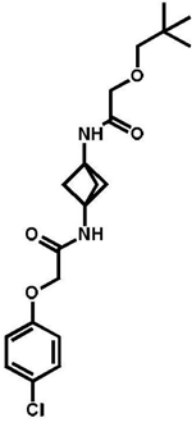
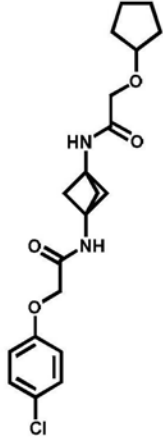
[0644]

2		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	407.0	2.24 (s, 6 H), 4.00 (s, 2 H), 4.12 (q, $J=9.2$ Hz, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 6.95 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H)。
3		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(1-甲基环丁氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	393.2	1.22 (s, 3 H), 1.48 - 1.67 (m, 2 H), 1.73 - 1.91 (m, 2 H), 2.05 - 2.18 (m, 2 H), 2.23 (s, 6 H), 3.62 (s, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 6.95 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)。
4		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(戊-2-基氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	395.1	0.85 (t, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.06 (d, $J=5.6$ Hz, 3 H), 1.22 - 1.35 (m, 3 H), 1.48 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H), 2.22 (s, 6 H), 3.39 - 3.43 (m, 1 H), 3.75 (dd, $J=26.0, 14.4$ Hz, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H)。

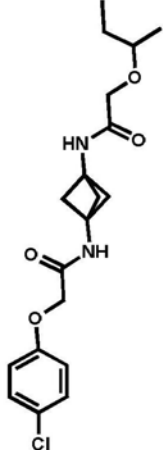
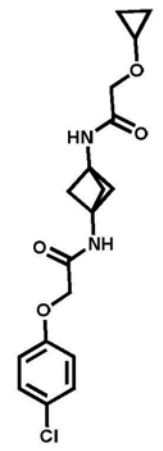
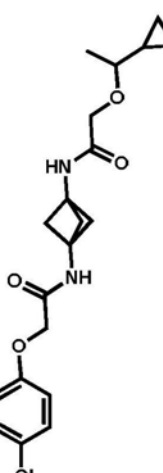
[0645]

5		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	435.1	1.33 (s, 6 H), 2.23 (s, 6 H), 3.90 (s, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H)。
6		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-甲基环丙基)甲氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	393.1	0.24 - 0.27 (m, 2 H), 0.35 - 0.37 (m, 2 H), 1.06 (s, 3 H), 2.22 (s, 6 H), 3.21 (s, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H)。
7		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-环丙基丙-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	407.2	0.02 (bs, 2 H), 0.38 - 0.40 (m, 2 H), 0.69 - 0.72 (m, 1 H), 1.14 (d, $J=10.8$ Hz, 3 H), 1.20 - 1.27 (m, 1 H), 1.41 - 1.48 (m, 1 H), 2.22 (s, 6 H), 3.45 - 3.49 (m, 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H)。

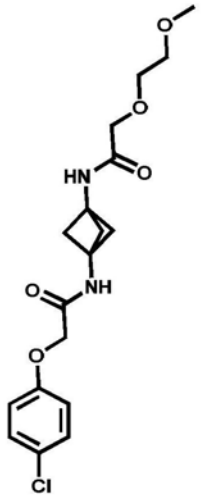
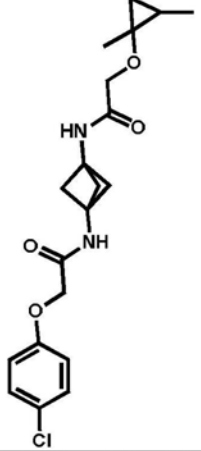
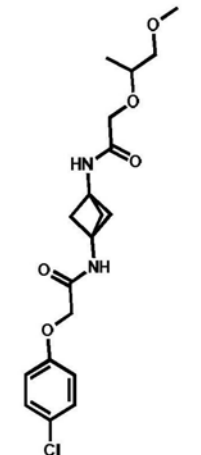
8		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(环丙基甲氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	379.2	0.14 - 0.17 (m, 2 H), 0.43 - 0.47 (m, 2 H), 0.97 - 1.03 (m, 1 H), 2.21 (s, 6 H), 3.26 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)。
[0646] 9		2-(叔丁氧基)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	381.1	1.14 (s, 9 H), 2.23 (s, 6 H), 3.68 (s, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)。
10		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-异丁氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	381.2	0.84 (s, 6 H), 1.79 - 1.8 (m, 1 H), 2.22 (s, 6 H), 3.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H)。

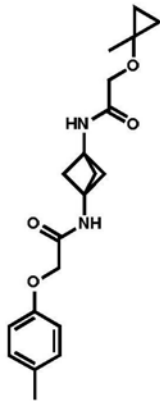
11		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(1-甲基环丙氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	379.1	0.35 - 0.38 (m, 2 H), 0.75 - 0.95 (m, 2 H), 1.29 (s, 3 H), 2.24 (s, 6 H), 3.76 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H)。
[0647] 12		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(新戊基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	395.2	0.86 (s, 9 H), 2.22 (s, 6 H), 3.07 (s, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.04 (bs, 1 H), 8.65 (bs, 1 H)。
13		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(环戊基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	393.1	1.45 (bs, 2 H), 1.60 - 1.61 (m, 6 H), 2.22 (s, 6 H), 3.70 (s, 2 H), 3.88 (bs, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)。

[0648]

14		2-(仲丁氧基)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	381.1	0.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 3 H), 1.06 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.34 - 1.40 (m, 1 H), 1.47 - 1.52 (m, 1 H), 2.22 (s, 6 H), 3.37 - 3.27 (m, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.02 (bs, 1 H), 8.63 (bs, 1 H)。
15		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-环丙氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	365.1	0.38 - 0.43 (m, 2 H), 0.49 - 0.52 (m, 2 H), 2.21 (s, 6 H), 3.34 - 3.37 (m, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)。
16		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(1-环丙基乙氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	393.1	0.03 - 0.04 (m, 1 H), 0.31 - 0.39 (m, 2 H), 0.46 - 0.48 (m, 1 H), 0.76 - 0.79 (m, 1 H), 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 2.22 (s, 6 H), 2.78 - 2.81 (m, 1 H), 3.83 (q, $J = 14.5$ Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.03 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)。

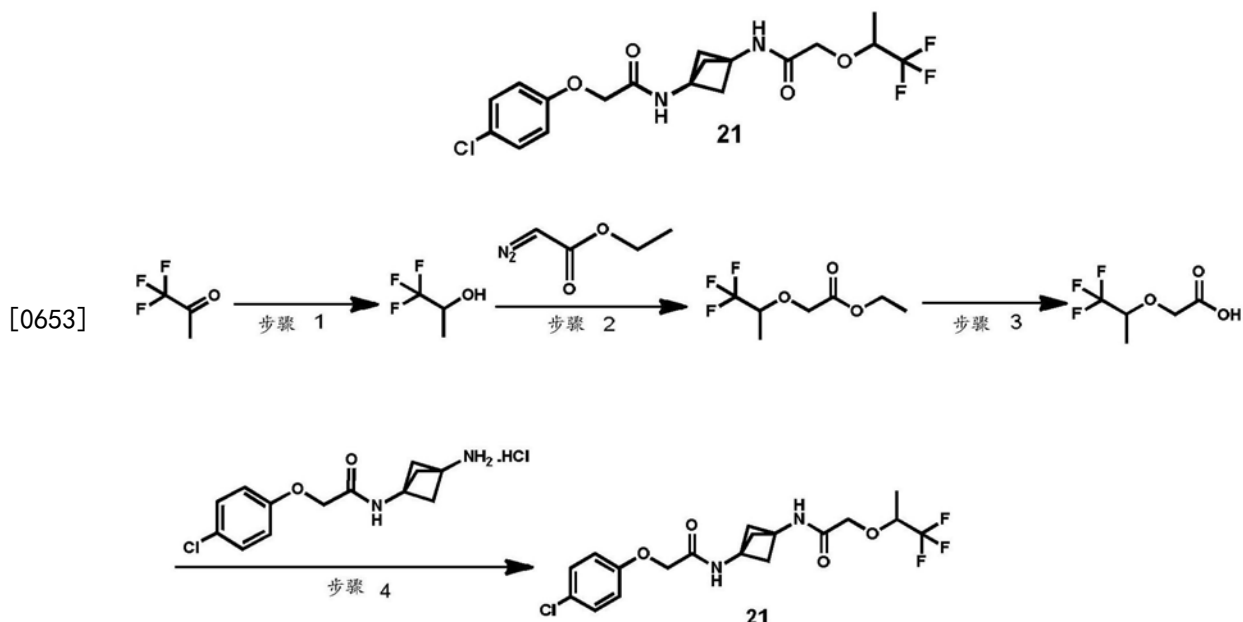
[0649]

17		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	383.1	2.22 (s, 6 H), 3.24 (s, 3 H), 3.44 (t, $J=4.4$ Hz, 2 H), 3.54 (t, $J=4.4$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.19 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H)。
18		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(1,2-二甲基环丙氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	393.2	0.83 - 0.87 (m, 2 H), 0.94 (d, $J=6.0$ Hz, 3 H), 0.99 - 1.00 (m, 1 H), 1.25 (s, 3 H), 2.22 (s, 6 H), 3.70 - 3.77 (m, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.96 - 8.10 (m, 1 H), 8.62 (s, 1 H)。
19		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	397.1	1.03 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 2.22 (s, 6 H), 3.27 (d, $J=2.8$ Hz, 3 H), 3.28 - 3.33 (m, 2 H), 3.54 - 3.58 (m, 1 H), 3.82 (q, $J=14.8$ Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H)。

[0650]	20		2-(1-甲基环丙氧基)-N-(3-(2-(对甲苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	359.2	0.36 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 0.75 - 0.77 (m, 2 H), 1.29 (s, 3 H), 2.20 (s, 9 H), 3.76 (s, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H).
--------	----	---	---	-------	--

[0651] 实施例21

[0652] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺



[0654] 步骤1: 在0℃向1,1,1-三氟丙-2-酮(1.0g, 8.9mmol, 1当量)在乙醚(20mL)中的溶液中添加氢化铝锂在THF(8.92mL, 17.8mmol, 2当量)中的2M溶液。将反应混合物在室温搅拌2h。起始材料消耗后(TLC, 10%EtOAc在己烷中), 反应混合物用饱和氯化铵溶液(5mL)淬灭, 通过硅藻土床过滤, 用乙醚(2×50mL)清洗硅藻土床, 且将滤液浓缩, 得到1,1,1-三氟丙-2-醇胶体, 将其运至下一步而不用进一步纯化(1.0g, 99%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δppm 1.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 4.01-4.06 (m, 1H), 5.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)。

[0655] 步骤2: 在0℃向1,1,1-三氟丙-2-醇(1.0g, 8.7mmol, 1当量)在DCM(50mL)中的溶液中添加Rh₂(OAc)₄(0.038g, 0.087mmol, 0.01当量)和2-重氮乙酸乙酯(0.92mL, 8.7mmol, 1当量)。将反应混合物在室温搅拌3h。起始材料消耗后(TLC, 20%EtOAc在己烷中), 反应混合物通过硅藻土床过滤, 用DCM(2x25mL)清洗硅藻土床; 滤液用冷却水(2x25mL)萃取且DCM萃取物用无水硫酸钠干燥。将有机层过滤且浓缩, 得到2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙酸乙酯(1.0g, 粗物质), 其为粘性液体, 将其运至下一步而不用进一步纯化。

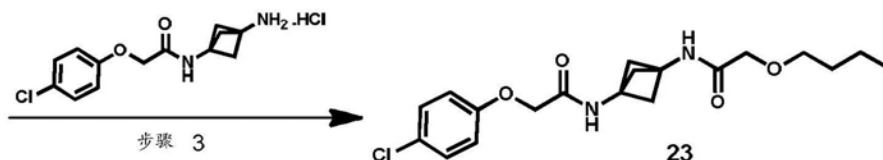
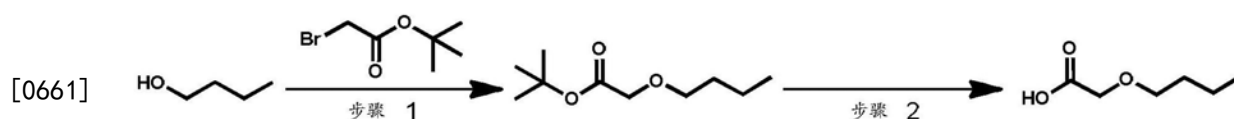
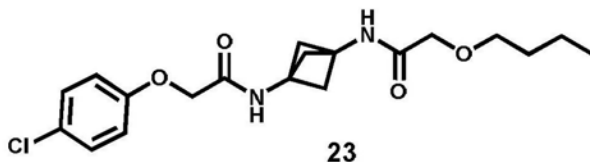
[0656] 步骤3:在0℃向2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙酸乙酯(1.0g,4.9mmol,1当量)在甲醇(10.0mL)中的溶液中添加2N NaOH(3.0mL)。将反应混合物在室温(27℃)搅拌6h。起始材料消耗后,蒸发甲醇且粗产物用水(20mL)稀释,在0℃用1N HCl酸化(至多pH~2)且用DCM(2x50mL)萃取。合并的有机层用冷却水(2x20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥。将有机层过滤且浓缩,得到2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙酸(0.5g,粗物质),其为粘性液体,将其直接用于下一步。LCMS(ES) $m/z=171.0[M-H]^+$ 。

[0657] 步骤4:在0℃向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.05g,0.16mmol,1当量)在DCM(50.0mL)中的溶液中添加三乙胺(0.056mL,4.0mmol,2.5当量)、2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙酸(0.034g,0.19mmol,1.2当量)和T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(0.24mL,0.40mmol,2.5当量)。将反应混合物在室温搅拌18h,起始材料消耗后,将反应混合物真空浓缩,用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)稀释且搅拌30分钟,其中产物作为白色固体沉淀。将固体通过布氏漏斗过滤,用冷却水(2x25mL)洗涤,然后用正戊烷(10mL)洗涤,然后真空干燥,得到粗产物。将其通过制备型HPLC纯化(分析条件:柱:Inertsil ODS 3V(250mm×4.6mm×5微米,流动相(A):0.1%氨水溶液,流动相(B):乙腈),得到2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺,其为白色固体(0.035g,52.23%)。LCMS(ES) $m/z=421.4[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.27(t,J=6.0Hz,3H),2.22(s,6H),4.00(s,2H),4.15-4.18(m,1H),4.40(s,2H),6.95(d,J=9.2Hz,2H),7.32(d,J=8.4Hz,2H),8.28(s,1H),8.64(s,1H)。

[0658] 实施例22的化合物大体根据以上实施例21所述的步骤制备。

[0659] 实施例23

[0660] 2-丁氧基-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺



[0662] 步骤1:向丁-1-醇(0.5g,6.75mmol,1当量)在甲苯(5mL)中的溶液中添加2-溴乙酸叔丁酯(1.9mL,13.51mmol,2当量)、四丁基氯化铵(0.18,13.51mmol,0.1当量)和50%aq NaOH(5mL)。将反应混合物在室温搅拌16h。反应混合物用水(10mL)稀释且用EtOAc(15mL)萃取。合并的有机萃取物用冷却水(100mL)洗涤,然后用饱和盐水溶液(5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗产物(0.3g粗产物)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ ppm

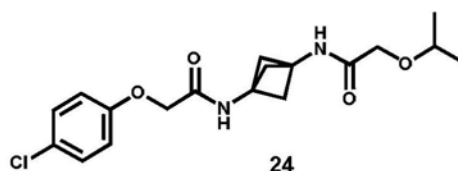
0.97-1.01 (m, 3H), 1.32-1.36 (m, 2H), 1.41-1.43 (m, 9H), 1.63-1.71 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 4.06 (s, 1H)。

[0663] 步骤2:在0℃向2-丁氧基乙酸叔丁酯(0.3g, 1.59mmol, 1当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加4M HCl在二噁烷(10mL)中的溶液且反应混合物在室温搅拌12小时。起始材料消耗后,在减压下蒸发溶剂,得到粗产物,其然后用Et₂O(10mL)研磨。将醚滗析且固体在高真空干燥,得到2-丁氧基乙酸(0.1g, 粗物质),其为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δppm 0.84-0.91 (m, 3H), 1.29-1.34 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 2H), 3.41 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 12.10-12.90 (m, 1H)。

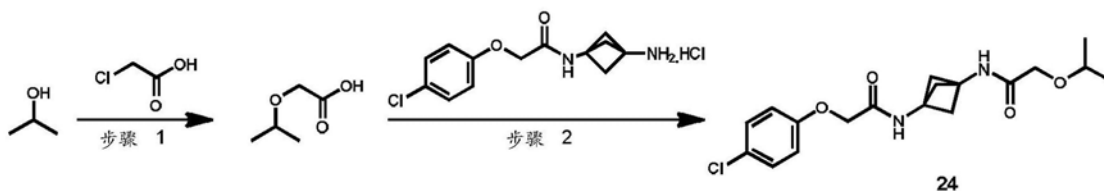
[0664] 步骤3:在0℃向在DCM(10mL)中的N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.050g, 0.165mmol, 1当量)添加三乙胺(0.07mL, 0.495mmol, 3当量)和2-丁氧基乙酸(0.032g, 0.247mmol, 1.5当量)。将反应混合物在0℃搅拌5分钟后,添加T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(0.20mL, 0.33mmol, 2当量)且将反应混合物在室温搅拌14h。然后将反应混合物用水(15mL)稀释且用DCM(2x10mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃水溶液(5mL)和水(5mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗产物,其通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化,且将甲醇在DCM中的溶液作为洗脱液。产物以2-3%甲醇洗脱。将包含产物的级分浓缩,得到2-丁氧基-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.0037g, 6%产率),其为灰白色固体。LCMS(ES)m/z=381.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δppm 0.84-0.88 (m, 3H), 1.25-1.34 (m, 2H), 1.45-1.52 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 3.37-3.40 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.96 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.16 (bs, 1H), 8.63 (bs, 1H)。

[0665] 实施例24

[0666] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-异丙氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺



[0667]



[0668] 步骤1:在N₂气氛下将氢化钠(0.21g, 5.29mmol, 1当量, 60%在矿物油中)添加至连接至水冷凝器的圆底烧瓶。在0℃滴加THF(10mL),然后搅拌10分钟。在0℃滴加2-氯乙酸(0.5g, 5.29mmol, 1当量),然后将溶于THF的丙-2-醇(0.6g, 7.93mmol, 1.5当量)也滴加至NaH在THF中的混合物中,然后搅拌30分钟。然后反应混合物在60℃加热16h。起始材料消耗后(TLC, 5%甲醇在DCM中的溶液),将反应混合物冷却至室温,且淬灭反应。将THF真空浓缩且反应混合物用水(20mL)稀释且用EtOAc(15mL)萃取。水层用1N HCl酸化至pH 1.5且用DCM(2x10mL)萃取。分离有机相且用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,得到2-异丙氧基乙酸(0.015g, 45%产率),其为浅棕色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δppm 1.07-1.06 (m,

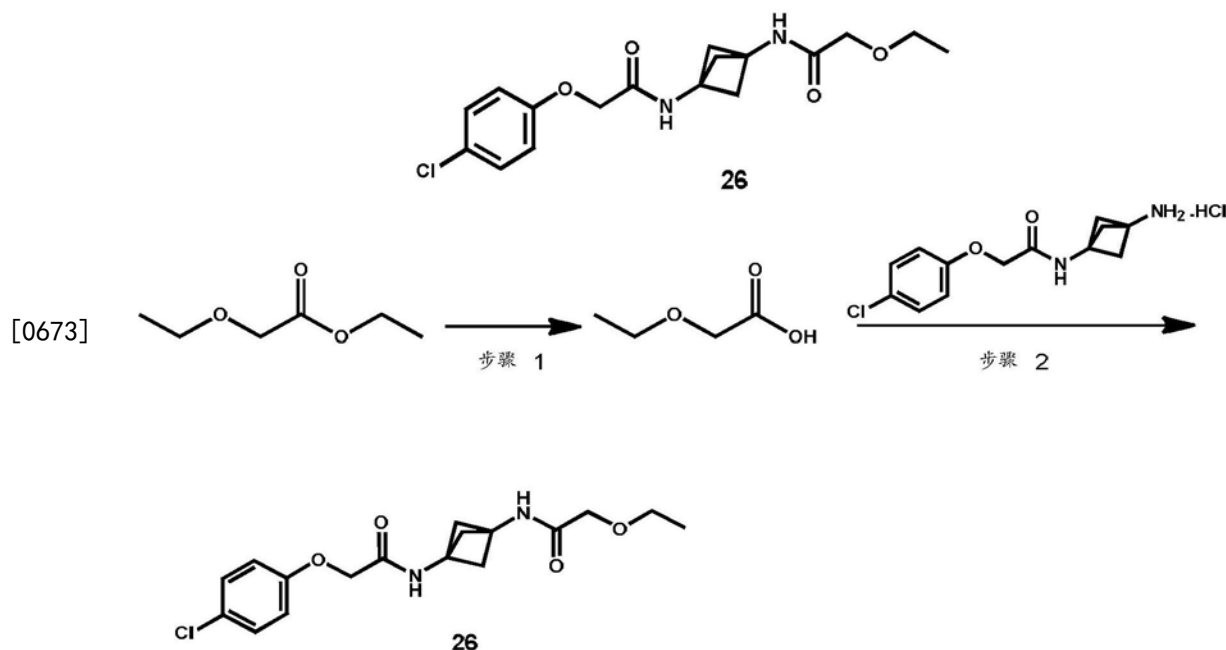
6H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.93-3.63 (m, 2H), 12.4 (m, 1H)。

[0669] 步骤2: 在0℃向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.05g, 0.16mmol, 1当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加三乙胺(0.05mL, 0.64mmol, 4当量)和2-异丙氧基乙酸(0.01mL, 0.19mmol, 1.2当量)。将反应混合物在0℃搅拌5分钟后, 添加T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(0.1mL, 0.24mmol, 1.5当量)且将反应混合物在室温搅拌12h。然后将反应混合物用水(10mL)稀释且用EtOAc(2x10mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)和水(10mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到粗产物, 其通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化, 其中产物以2-2.5%甲醇在DCM中的溶液洗脱。包含产物的级分在减压下浓缩且在高真空干燥, 得到2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-异丙氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.008g, 13%产率), 其为灰白色固体。LCMS(ES) m/z = 367.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.09 (d, J=5.6Hz, 6H), 2.22 (s, 6H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.95 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.05 (bs, 1H), 8.63 (bs, 1H)。

[0670] 实施例25的化合物大体根据上述实施例24的步骤制备。

[0671] 实施例26

[0672] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-乙氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺



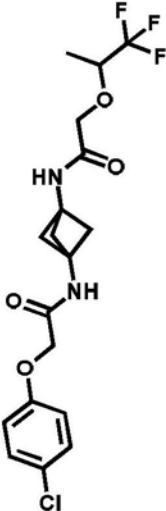
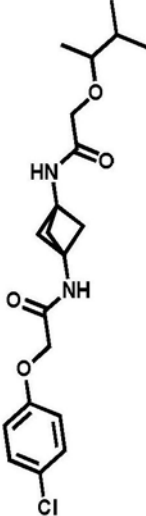
[0674] 步骤1: 向2-乙氧基乙酸乙酯(1g, 7.57mmol, 1当量)在THF(10mL)中的溶液中添加氢氧化锂一水合物(0.37g, 9.08mmol, 1.2当量)和水(1mL)。将反应混合物在室温搅拌12h。起始材料消耗后(TLC, 5%甲醇在DCM中的溶液), 将THF真空浓缩且反应混合物用水(10mL)稀释, 然后用EtOAc(20mL)萃取。水层用1N HCl酸化(至多pH=2), 然后用DCM(20mL)萃取, 合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤且真空浓缩, 得到2-乙氧基乙酸(0.04g, 5%产率), 其为胶状物。LCMS(ES) m/z = 104.0 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.11-1.07 (m, 3H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 12.48 (bs, 1H)。

[0675] 步骤2: 在0℃向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.05g, 0.16mmol, 1当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加三乙胺(0.09mL, 0.64mmol, 4当量)

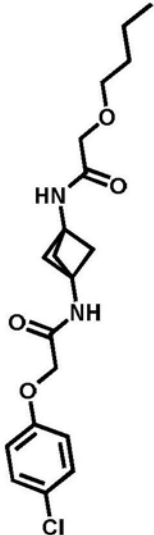
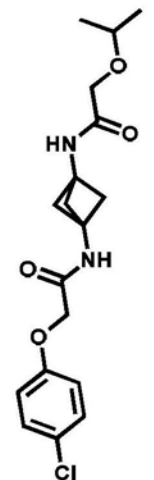
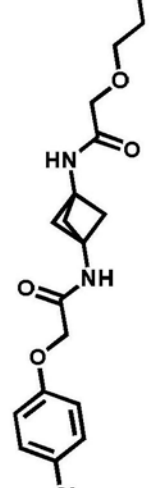
和2-乙氧基乙酸(0.02g,0.19mmol,1.2当量)。在0℃将反应混合物搅拌5分钟后,添加T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(0.14mL,0.24mmol,1.5当量)且将反应混合物在室温搅拌12h。起始材料消耗后(TLC,5%甲醇在DCM中的溶液),反应混合物真空浓缩,然后用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)和水(10mL)洗涤且将其搅拌30分钟。然后所得固体通过烧结漏斗过滤且用正戊烷(20mL)洗涤固体且真空干燥,得到2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-乙氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺。0.008g,13%产率),其为灰白色固体。LCMS(ES)m/z=353.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 1.13-1.09(m,3H),2.21(s,6H),3.47-3.41(m,2H),3.74(s,2H),4.40(s,2H),6.95(d,J=8.0Hz,2H),7.32(d,J=8.0Hz,2H),8.20(bs,1H),8.63(bs,1H)。

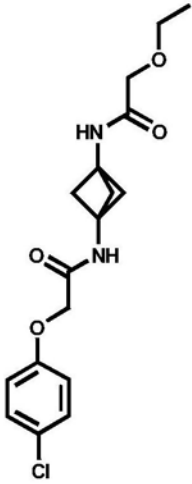
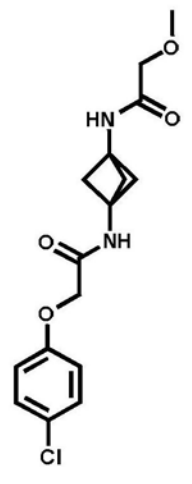
[0676] 实施例27的化合物大体根据上述实施例26的步骤制备。

[0677] 表2

化合物#	结构	名称	LCMS m/z [M+H] +	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
21		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	421.4	1.27 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3 H), 2.22 (s, 6 H), 4.00 (s, 2 H), 4.15 - 4.18 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H)
22		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((3-甲基丁-2-基)氧基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	395.1	0.80 - 0.84 (m, 6 H), 0.98 - 1.00 (m, 3 H), 1.70 - 1.75 (m, 1 H), 2.22 (s, 6 H), 3.18 - 3.22 (m, 1 H), 3.75 (q, <i>J</i> = 14.8 Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.98 (bs, 1 H), 8.64 (bs, 1 H)

[0678]

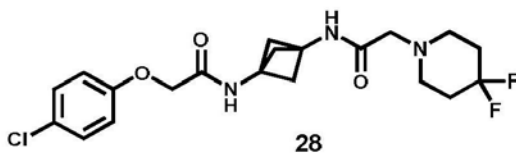
23		2-丁氧基 -N-(3-(2-(4-氯苯 氧基)乙酰胺基) 双环[1.1.1]戊-1- 基)乙酰胺	381.1	0.84 - 0.88 (m, 3 H), 1.25 - 1.34 (m, 2 H), 1.45 - 1.52 (m, 2 H), 2.21 (s, 6 H), 3.37 - 3.40 (m, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.16 (bs, 1 H), 8.63 (bs, 1 H)。
[0679] 24		2-(4-氯苯氧 基)-N-(3-(2-异丙 氧基乙酰胺基) 双环[1.1.1]戊-1- 基)乙酰胺	367.1	1.09 (d, $J = 5.6$ Hz, 6 H), 2.22 (s, 6 H), 3.59 - 3.53 (m, 1 H), 3.73 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, J $= 8.0$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 8.05 (bs, 1 H), 8.63 (bs, 1 H)
25		2-(4-氯苯氧 基)-N-(3-(2-丙氧 基乙酰胺基)双 环[1.1.1]戊-1-基) 乙酰胺	367.1	0.83 - 0.86 (m, 3 H), 1.47 - 1.56 (m, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 3.33 - 3.36 (m, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.16 (bs, 1 H), 8.62 (bs, 1 H)

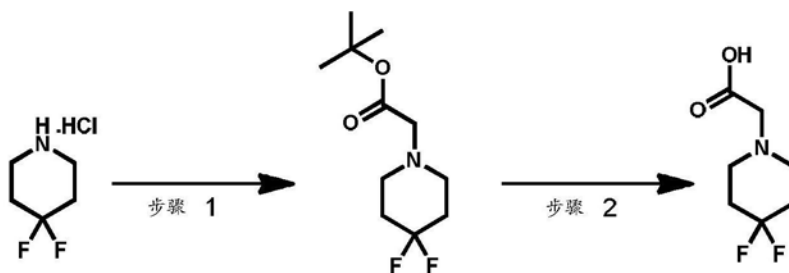
26		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-乙氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	353.1	1.13 - 1.09 (m, 3 H), 2.21 (s, 6 H), 3.47 - 3.41 (m, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 8.20 (bs, 1 H), 8.63 (bs, 1 H)
[0680] 27		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-甲氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	339.1	2.21 (s, 6 H), 3.26 (s, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.29 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H).

[0681] 实施例28

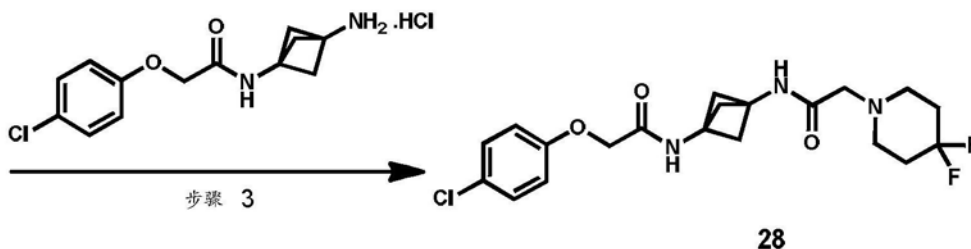
[0682] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0683]





[0684]



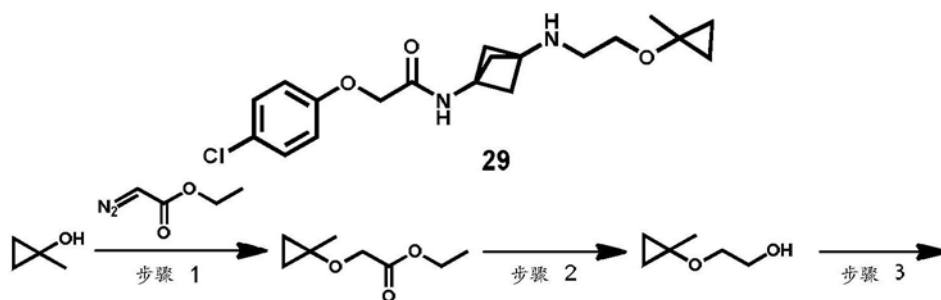
[0685] 步骤1:在0℃向4,4-二氟哌啶基盐酸盐(2.0g,12.68mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加TEA(4.45mL,31.72mmol)和2-溴乙酸叔丁酯(2.28mL,15.22mmol)。然后将反应混合物回流4h。反应混合物冷却至室温,用水(15mL)稀释且用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,得到2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(2.6g,87.24%产率),其为无色液体。LCMS(ES) $m/z=236.2[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ ppm 1.48(s,9H),2.03-2.07(m,4H),2.66-2.69(m,4H),3.15(s,2H),

[0686] 步骤2:在0℃向化合物2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(2.6g,11.05mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中添加4M HCl在1,4-二噁烷(12mL)中的溶液。然后反应混合物在室温搅拌16h。从反应混合物蒸发溶剂。所得固体用乙醚(15mL)研磨且真空干燥,得到2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酸(2.4g,粗物质),其为灰白色固体。LCMS(ES) $m/z=180.1[M+H]^+$ 。

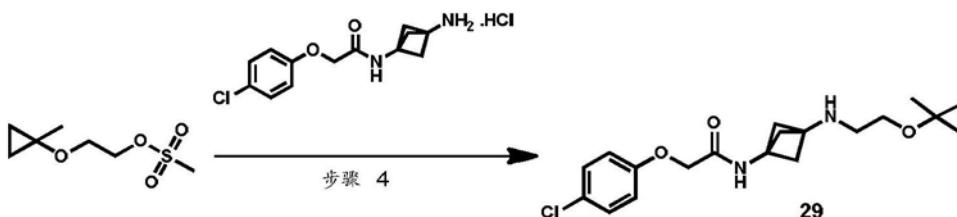
[0687] 步骤3:在0℃向在DCM(10mL)中的N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.050g,0.164mmol,1当量)添加三乙胺(0.05mL,0.494mmol,3当量)和2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酸(0.038g,0.214mmol,1.3当量)。将反应混合物在0℃搅拌5分钟后,添加T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(0.2mL,0.329mmol,2当量)且将反应混合物在室温搅拌12h。然后将反应混合物用水(15mL)稀释且用DCM(2x10mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)和水(15mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗产物,其通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化,且将甲醇在DCM中的溶液作为洗脱液。将产物以3-4%MeOH洗脱。将包含产物的级分浓缩,得到2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.03g,42%产率),其为灰白色固体。LCMS(ES) $m/z=428.1[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ ppm 1.93-2.00(m,4H),2.21-2.25(m,6H),2.48-2.51(m,4H),2.93(s,2H),4.40(s,2H),6.96(d,J=9.2Hz,2H),7.33(d,J=8.8Hz,2H),8.26(s,1H),8.63(s,1H)。

[0688] 实施例29

[0689] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-((2-(1-甲基环丙氧基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺



[0690]



[0691] 步骤1:在0℃向1-甲基环丙-1-醇(0.5g,6.93mmol,1.0当量)在DCM(5mL)中的溶液中添加乙酸铊(II)二聚体(0.011g,0.025mmol,0.01当量)和2-重氮乙酸乙酯(0.26mL,2.49mmol,1.0当量)。将反应混合物在室温搅拌4h,此时起始材料完全消耗。然后反应混合物用DCM(20mL)稀释,通过硅藻土床过滤且将滤液真空浓缩,得到粗产物(0.75g)。该粗产物运至下一步而不用进一步纯化。

[0692] 步骤2:在0℃向2-(1-甲基环丙氧基)乙酸乙酯(0.3g,1.896mmol,1.0当量)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加氢化铝锂在THF中的1M溶液(3.8mL,3.79mmol,2.0当量)。然后将反应混合物在室温搅拌6h,此时起始材料完全消耗。然后将反应混合物冷却至0℃且用盐水(0.14mL)淬灭。然后添加乙醚(30mL)且所得混合物在室温搅拌30分钟。该混合物通过硅藻土床过滤,用乙醚(20mL)洗涤且将滤液蒸发,得到2-(1-甲基环丙氧基)乙-1-醇(0.3g,粗物质),其为无色液体且原样运至下一步。

[0693] 步骤3:在0℃向2-(1-甲基环丙氧基)乙-1-醇(0.3g,2.58mmol,1.0当量)在DCM(30mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(1.1mL,7.74mmol,3当量)和甲磺酰氯(0.4mL,5.16mmol,2当量)。将反应混合物在室温搅拌16h,此时起始材料完全消耗。反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液(5mL)淬灭且添加水(10mL)。所得混合物用二氯甲烷(3x30mL)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且真空蒸发,得到粗产物,其通过快速色谱法使用硅胶柱纯化(CombiFlash)且产物以20%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱。将包含产物的级分浓缩,得到甲磺酸2-(1-甲基环丙氧基)乙基酯(0.13g,粗产物),其为淡黄色液体。LCMS(ES)m/z=195.0[M+H]⁺。

[0694] 步骤4:在室温向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.1g,0.33mmol,1.0当量)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(2mL)、碳酸钾(0.092g,0.66mmol,2.0当量)和甲磺酸2-(1-甲基环丙氧基)乙基酯(0.077g,0.40mmol,1.2当量)。将反应混合物在100℃搅拌16h,此时起始材料完全消耗。将反应混合物冷却至室温且用水(20mL)稀释。所得混合物用乙酸乙酯(3x30mL)萃取且合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且真空蒸发,得到粗产物。粗物质通过快速色谱法使用硅胶柱纯化(CombiFlash)且产物以3%甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱。将材料进一步通过制备型HPLC纯化(分析条件:柱:

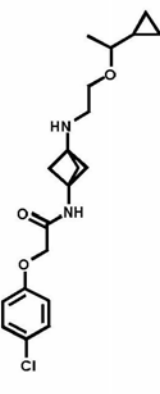
Inertsil ODS 3V (250mmx4.6mmx5微米), 流动相(A):0.1%氨水溶液, 流动相(B):乙腈), 得到2-(4-氯苯氧基)-N-(3-((2-(1-甲基环丙氧基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺 (0.02g, 16.6%产率), 其为棕色液体。LCMS (ES) $m/z=365.1 [M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.33-0.35 (m, 2H), 0.63 (s, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 2.15 (bs, 1H), 2.52-2.53 (m, 2H), 3.38 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.53 (s, 1H)。

[0695] 实施例30的化合物大体根据以上实施例29所述的步骤制备。

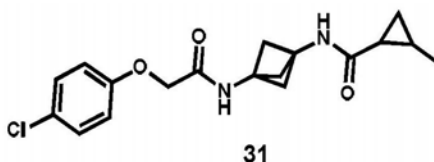
[0696] 表3

化合物#	结构	名称	LCMS m/z [M+H] +	1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6)
28		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	428.1	1.93 - 2.00 (m, 4 H), 2.21 - 2.25 (m, 6 H), 2.48 - 2.51 (m, 4 H), 2.93 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.96 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)
29		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-((2-(1-甲基环丙氧基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	365.1	0.33 - 0.35 (m, 2 H), 0.63 (s, 2 H), 1.28 (s, 3 H), 1.91 (s, 6 H), 2.15 (bs, 1 H), 2.52 - 2.53 (m, 2 H), 3.38 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.53 (s, 1 H)

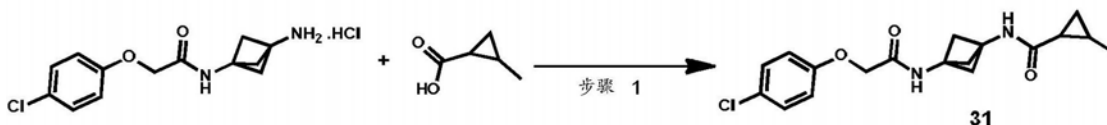
[0697]

[0698]		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-((2-(1-环丙基乙氧基)乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	379.1	0.03 - 0.05 (m, 2 H), 0.27 - 0.35 (m, 1 H), 0.36 - 0.46 (m, 1 H), 0.47 - 0.74 (m, 1 H), 1.09 - 1.11 (m, 3 H), 1.92 (s, 6 H), 2.17 - 2.48 (m, 1 H), 2.56 - 2.65 (m, 2 H), 2.72 - 2.75 (m, 1 H), 3.35 - 3.38 (m, 1 H), 3.49 - 3.52 (m, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 8.53 (bs, 1 H)。
--------	---	--	-------	---

[0699] 实施例31

[0700] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺

[0701]

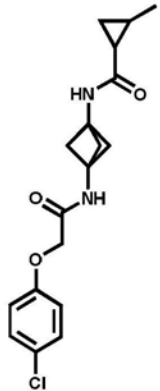
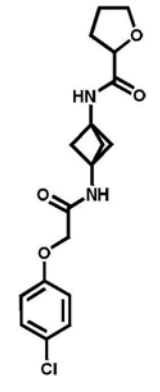


[0702] 步骤1: 在0℃向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.03g, 0.09mmol, 1当量)在DCM(5.0mL)中的溶液中添加三乙胺(0.04g, 0.39mmol, 4当量)和2-甲基环丙烷-1-甲酸(0.011g, 0.1mmol, 1.1当量)。在0℃搅拌5分钟后, 添加T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(0.047g, 0.14mmol, 1.5当量)且将反应混合物在室温搅拌16h, 此时起始材料完全消耗。反应混合物用水(5mL)稀释且用DCM(2x10mL)萃取。合并的有机萃取物用NaHCO₃饱和水溶液(5.0mL)、水(5.0mL)和盐水(5.0mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将有机层过滤且浓缩, 得到粗产物。粗产物通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化(Combiflash)且产物以5%甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱。将包含产物的级分浓缩, 得到N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺(16mg, 47%产率), 其为白色固体。LCMS(ES) $m/z = 349.1 [M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.43-0.58 (m, 1H), 0.75-0.82 (m, 1H), 0.98-1.03 (m, 4H), 1.17-1.47 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 4.39 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.48-8.52 (m, 1H), 8.62-8.68 (m, 1H)。

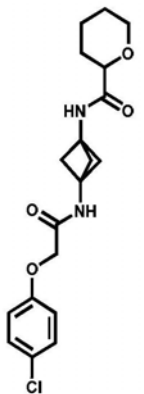
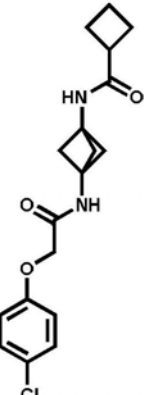
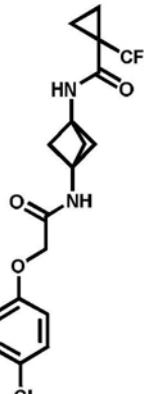
[0703] 实施例32至51的化合物大体根据上述实施例31的步骤制备。

[0704] 表4

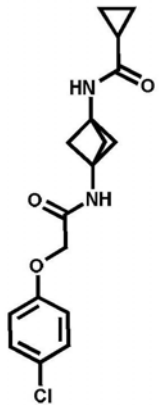
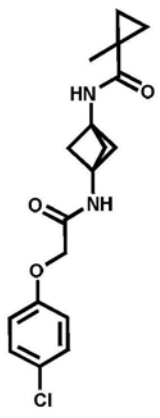
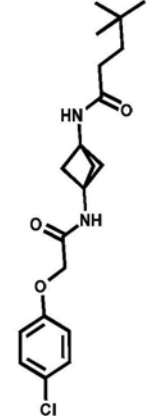
[0705]

化合物#	结构	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
31		N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺	349.1	0.43 - 0.58 (m, 1 H), 0.75 - 0.82 (m, 1 H), 0.98 - 1.03 (m, 4 H), 1.17 - 1.47 (m, 1 H), 2.18 (s, 6 H), 4.39 (s, 2 H), 6.94 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.48 - 8.52 (m, 1 H), 8.62 - 8.68 (m, 1 H)。
32		N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)四氢呋喃基-2-甲酰胺	365.1	1.74 - 1.78 (m, 3 H), 2.00 - 2.09 (m, 1 H), 2.20 (s, 6 H), 3.70 - 3.71 (m, 1 H), 3.83 - 3.84 (m, 1 H), 4.09 - 4.10 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H)。

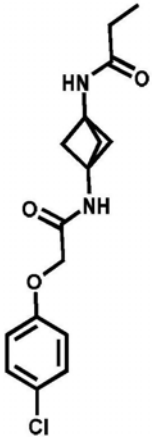
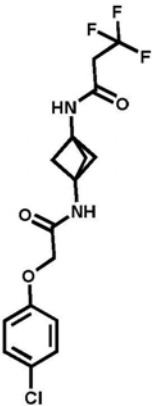
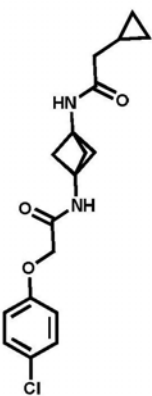
[0706]

33		<p>N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)四氢-2H-吡喃-2-甲酰胺</p>	379.1	<p>1.24 - 1.27 (m, 1 H), 1.45 (bs, 3 H), 1.75 - 1.81 (m, 2 H), 2.19 (s, 6 H), 3.36 - 3.38 (m, 1 H), 3.61 - 3.64 (m, 1 H), 3.89 - 3.91 (m, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H)。</p>
34		<p>N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)环丁烷甲酰胺</p>	349.1	<p>1.69 - 1.73 (m, 1 H), 1.81 - 1.84 (m, 1 H), 1.93 - 1.95 (m, 2 H), 2.04 - 2.09 (m, 2 H), 2.18 (s, 6 H), 2.88 - 2.92 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H)。</p>
35		<p>N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺</p>	403.1	<p>1.15 - 1.18 (m, 2 H), 1.22 - 1.26 (m, 2 H), 2.20 (s, 6 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H)。</p>

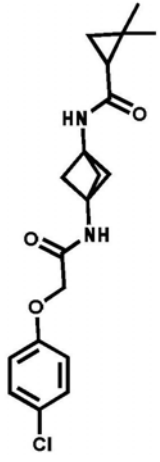
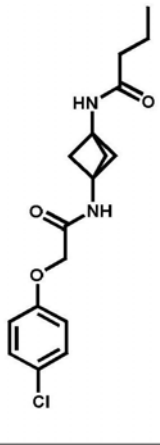
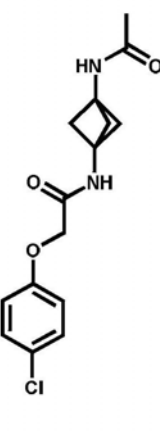
[0707]

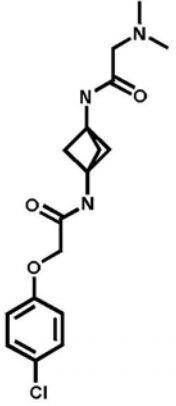
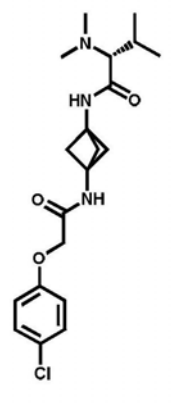
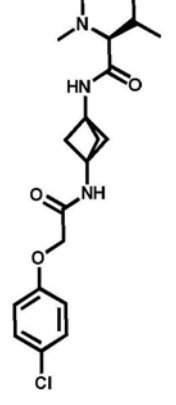
36		<p>N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)环丙烷甲酰胺</p>	335.2	<p>0.59 - 0.62 (m, 4 H), 1.43 - 1.44 (m, 1 H), 2.19 (s, 6 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.60 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)。</p>
37		<p>N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-甲基环丙烷-1-甲酰胺</p>	349.1	<p>0.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 0.9 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 1.19 (s, 3 H), 2.19 (s, 6 H), 4.39 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H)。</p>
38		<p>N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-4,4-二甲基戊酰胺</p>	379.2	<p>0.81 (s, 9 H), 1.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 1.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.17 (s, 6 H), 4.39 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H)。</p>

[0708]

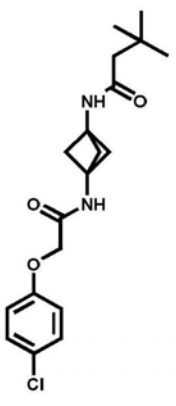
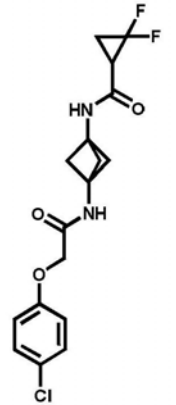
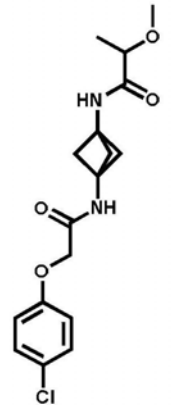
39		N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)丙酰胺	323.1	0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 2.00 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.18 (s, 6 H), 4.40 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H).
40		N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-3,3,3-三氟丙酰胺	377.1	2.22 (s, 6 H), 3.17 (q, $J = 11.3$ Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.67 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H).
41		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-环丙基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	349.2	0.04 - 0.07 (m, 2 H), 0.37 - 0.41 (m, 2 H), 0.86 - 0.91 (m, 1 H), 1.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.19 (s, 6 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H).

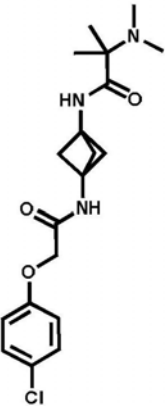
[0709]

42		N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2,2-二甲基环丙烷-1-甲酰胺	363.1	0.58 - 0.61 (m, 1 H), 0.77 - 0.79 (m, 1 H), 1.05 (d, $J = 5.6$ Hz, 6 H), 1.30 - 1.33 (m, 1 H), 2.18 (s, 6 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H)。
43		N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)丁酰胺	337.1	0.79 - 0.83 (m, 3 H), 1.40 - 1.50 (m, 2 H), 1.95 - 1.98 (m, 2 H), 2.18 (s, 6 H), 4.40 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 8.28 (bs, 1 H), 8.62 (bs, 1 H)。
44		N-(3-乙酰胺基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺	309.1	1.73 (s, 3 H), 2.17 (s, 6 H), 4.40 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.36 (bs, 1 H), 8.62 (bs, 1 H)。

45		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(二甲基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	352.1	2.15 (s, 6 H), 2.20 (s, 6 H), 2.78 (s, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H)。
[0710] 46		(R)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)-3-甲基丁酰胺	394.2	0.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 0.8 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.88 (m, 1 H), 2.15 (s, 6 H), 2.2 (s, 6 H), 2.37 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)。
47		(S)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)-3-甲基丁酰胺	394.4	0.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.9 (bs, 1 H), 2.16 (s, 6 H), 2.2 (s, 6 H), 2.38 (m, 1 H), 4.4 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)。

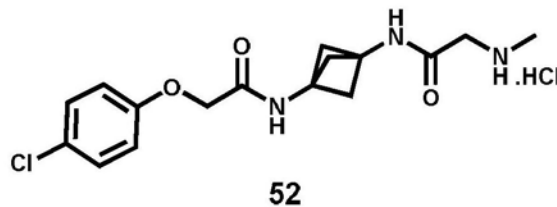
[0711]

48		N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-3,3-二甲基丁酰胺	365.2	0.91 (s, 9 H), 1.87 (s, 2 H), 2.18 (s, 6 H), 4.40 (s, 2 H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.22 (bs, 1 H), 8.62 (bs, 1 H)。
49		N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺	371.2	1.74 - 1.88 (m, 2 H), 2.16 (s, 6 H), 2.41 - 2.43 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H)。
50		N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-甲氧基丙酰胺	353.1	1.16 - 1.15 (m, 3 H), 2.21 (s, 6 H), 3.22 (s, 3 H), 3.55 - 3.60 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 6.96 (d, $J = 9.6$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)。

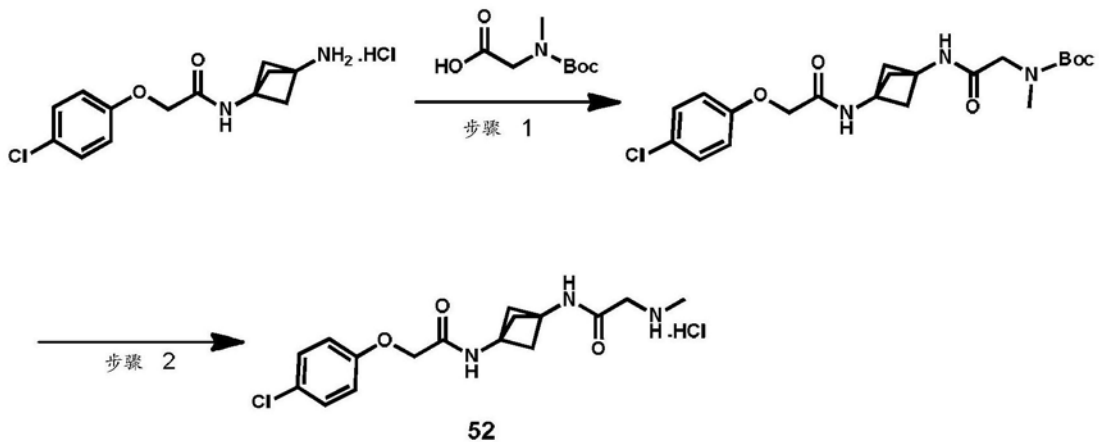
[0712]	51		N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)-2-甲基丙酰胺	380.2	1.00 (s, 6 H), 2.06 (s, 6 H), 2.19 (s, 6 H), 4.39 (s, 2 H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.06 (bs, 1 H), 8.61 (bs, 1 H)。
--------	----	---	--	-------	---

[0713] 实施例52

[0714] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(甲基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺盐酸盐



[0715]



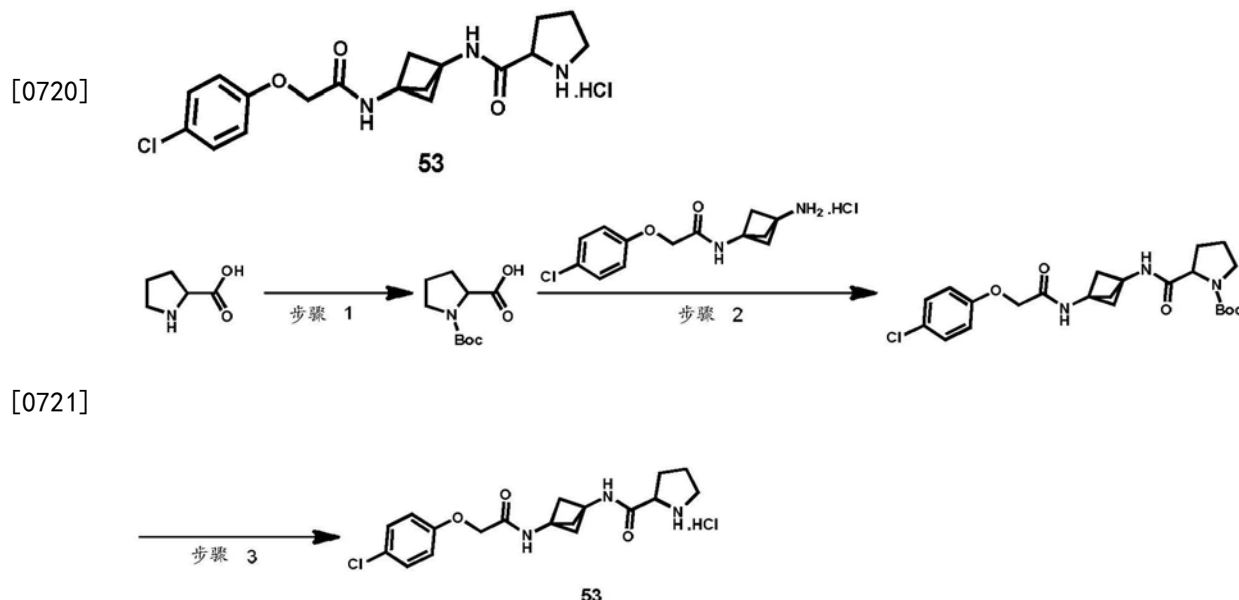
[0716] 步骤1: 在0℃向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.15g, 0.49mmol, 1当量)在DCM(10.0mL)中的溶液中添加三乙胺(0.27mL, 1.96mmol, 4当量)。将混合物搅拌10分钟,然后将N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基甘氨酸(0.19g, 0.99mmol, 2.0当量)和T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(0.44mL, 0.49mmol, 1.5当量)添加至反应混合物。反应混合物在室温(26℃)搅拌1h。起始材料消耗后(TLC, 5%MeOH在DCM中),反应混合物在减压下浓缩且向粗混合物添加NaHCO₃饱和水溶液(10mL)。搅拌15分钟后,将沉淀过滤且在高真空干燥,得到(2-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-2-氧代乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.21g, 97.2%产率),其为灰白色固体。LCMS (ES) $m/z = 338.3$ [M-Boc+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31-1.37 (m, 9H), 2.20 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.62-3.69 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.41 (s,

1H), 8.64 (s, 1H)。

[0717] 步骤2: 在0℃向(2-((3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.21g, 1.0当量)在DCM(5.0mL)中的搅拌溶液中滴加4M HCl在二噁烷(2.0mL)中的溶液。然后反应混合物在室温搅拌1h。起始材料消耗后(TLC, 5%MeOH在DCM中), 反应混合物在减压下浓缩且所得固体用正戊烷(2x10mL)洗涤, 在高真空干燥, 得到2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(甲基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺盐酸盐(0.152g, 93.8%产率), 其为灰白色固体。LCMS (ES) $m/z = 338.1 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.24 (s, 6H), 2.52 (t, J=5.2Hz, 3H), 3.61 (t, J=5.6Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.80 (bs, 2H), 9.10 (s, 1H)。

[0718] 实施例53

[0719] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)吡咯烷基-2-甲酰胺盐酸盐



[0722] 步骤1: 在0℃向DL-脯氨酸(0.3g, 2.60mmol, 1当量)在NaHCO₃饱和水溶液(3.9mL)中的溶液中添加焦碳酸二叔丁基酯(0.65mL, 2.86mmol, 1.1当量)和THF(3.0mL)。将反应混合物在室温搅拌16h, 此时起始材料完全消耗。然后, 将反应混合物真空浓缩且将粗物质重溶于水(5mL)。水层然后用3N HCl酸化(至pH=2)且用乙酸乙酯(30mL)萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤且真空蒸发, 得到(叔丁氧基羰基)脯氨酸(0.55g, 98%产率), 其为无色油状物。LCMS (ES) $m/z = 214 [M-H]^-$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49 (s, 9H), 1.90-1.95 (m, 2H), 2.26-2.44 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 4.34 (bs, 1H)。

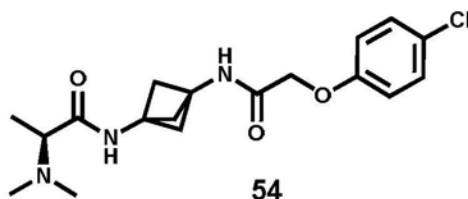
[0723] 步骤2: 在0℃向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.05g, 0.16mmol, 1当量)在DCM(7.0mL)中的溶液中添加三乙胺(0.06g, 0.64mmol, 4当量)和(叔丁氧基羰基)脯氨酸(0.04g, 0.18mmol, 1.1当量)。在0℃搅拌5分钟后, 添加T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(0.076g, 0.24mmol, 1.5当量)。将反应混合物在室温搅拌16h, 此时起始材料完全消耗。反应混合物用水(7mL)稀释且用DCM(2x15mL)萃取。合并的有机层用NaHCO₃饱和水溶液(6.0mL)、水(5.0mL)和盐水(5.0mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将有

机层过滤且浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化(CombiFlash)且产物以2.5%甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱。将包含产物的级分浓缩,得到2-((3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酰基)吡咯烷基-1-甲酸叔丁酯(77mg, 100%产率),其为无色糖浆状物。LCMS (ES) $m/z=364$ [M-Boc+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31-1.37 (m, 9H), 1.68-1.71 (m, 3H), 2.10 (bs, 1H), 2.20 (s, 6H), 3.22-3.25 (m, 1H), 3.31 (bs, 1H), 3.86-3.98 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.33 (s, 0.3H), 8.42 (s, 0.7H), 8.63 (s, 1H)。

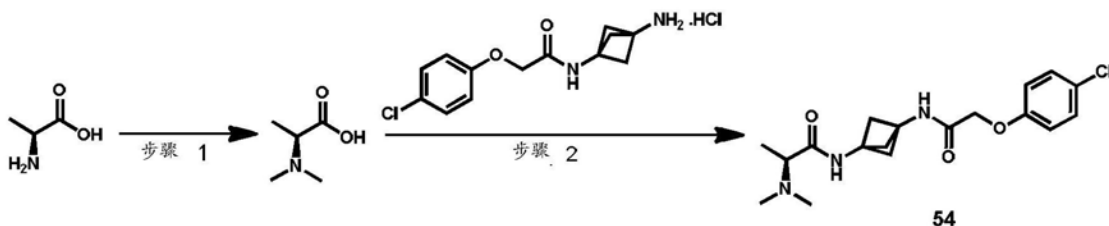
[0724] 步骤3:向2-((3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酰基)吡咯烷基-1-甲酸叔丁酯(0.075g, 0.16mmol, 1当量)在1,4-二噁烷(4mL)中的溶液中添加4N HCl在二噁烷(1mL)中的溶液。该反应混合物在室温搅拌16小时,此时起始材料完全消耗。溶剂然后在减压下从反应混合物蒸发且所得固体用正戊烷(30mL)研磨,得到N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)吡咯烷基-2-甲酰胺盐酸盐(0.065g, 100%产率),其为白色固体。LCMS (ES) $m/z=364.1$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.72-1.79 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 2H), 2.25 (s, 7H), 3.10-3.40 (m, 2H), 4.03 (bs, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.49 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.43 (bs, 1H)。

[0725] 实施例54

[0726] (S)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)丙酰胺



[0727]



[0728] 步骤1:向L-丙氨酸(0.35g, 3.92mmol, 1.0当量)在甲醇(15mL)中的悬浮液中添加37wt.%甲醛水溶液(1.7mL, 14.9mmol, 3.8当量)和Pd/C(10%) (0.1g)。烧瓶用氩气吹洗,然后反应混合物在被动真空下用氢气饱和。用氢气吹洗和反填充3次后,将反应混合物在氢气下在室温和大气压搅拌24h。起始材料消耗后(TLC, 5%甲醇在DCM中的溶液),将反应混合物通过硅藻土床使用烧结漏斗过滤。将滤液真空浓缩,得到二甲基-L-丙氨酸(0.4g, 86%粗产物),其为无色液体。LCMS (ES) $m/z=118.1$ [M+H]⁺。

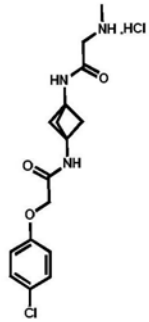
[0729] 步骤2:在0℃向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.1g, 0.33mmol, 1当量)在DMF(20.0mL)中的溶液中添加DIPEA(0.12mL, 0.66mmol, 2当量)和HATU(0.18g, 0.49mmol, 1.5当量)。将反应搅拌10分钟,然后将二甲基-L-丙氨酸(0.046g,

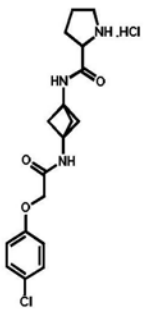
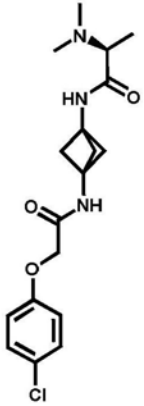
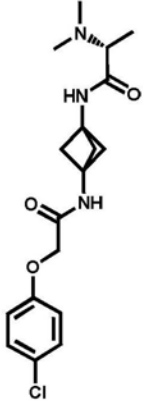
0.39mmol, 1.2当量)添加至反应混合物。然后反应混合物在室温搅拌10分钟。将反应混合物在80℃加热16h。起始材料消耗后(TLC, 5%甲醇在DCM中的溶液), 反应混合物用水(2×20mL)稀释且通过EtOAc(2×15mL)萃取。将合并的有机萃取物分离且用无水硫酸钠干燥且真空浓缩, 得到(S)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)丙酰胺(0.037g, 21%产率), 其为灰白色固体。LCMS (ES) $m/z = 366.1 [M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.00 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.12 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 2.84-2.86 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 6.95 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.19 (bs, 1H), 8.62 (bs, 1H)。

[0730] 实施例55的化合物大体根据以上实施例54所述的步骤制备。

[0731] 表5

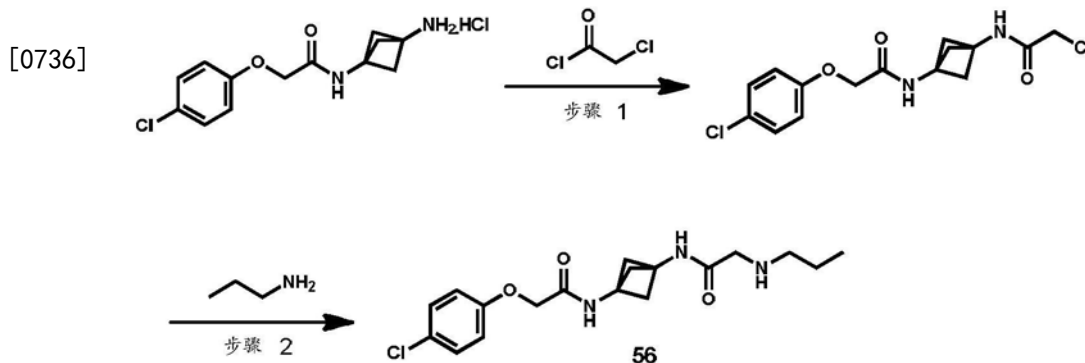
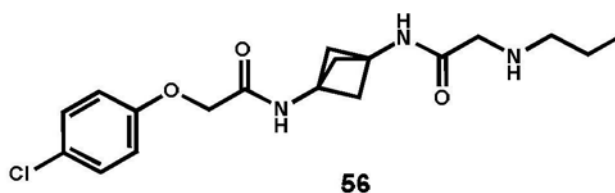
[0732]

化合物#	结构	名称	LCMS m/z [M+H] +	1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6)
52		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(甲基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺盐酸盐	338.1	2.24 (s, 6 H), 2.52 (t, $J = 5.2$ Hz, 3 H), 3.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.72 (s, 1 H), 8.80 (bs, 2 H), 9.10 (s, 1 H)

53		N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)吡咯烷基-2-甲酰胺盐酸盐	364.1	1.72 - 1.79 (m, 1 H), 1.82 - 1.89 (m, 2 H), 2.25 (s, 7 H), 3.10 - 3.40 (m, 2 H), 4.03 (bs, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.49 (bs, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 9.43 (bs, 1 H).
[0733] 54		(S)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)丙酰胺	366.1	1.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.12 (s, 6 H), 2.19 (s, 6 H), 2.84 - 2.86 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.19 (bs, 1 H), 8.62 (bs, 1 H)
55		(R)-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)丙酰胺	366.1	1.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.12 (s, 6 H), 2.19 (s, 6 H), 2.82 - 2.87 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.19 (bs, 1 H), 8.62 (bs, 1 H).

[0734] 实施例56

[0735] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(丙基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺



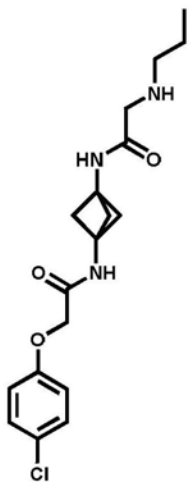
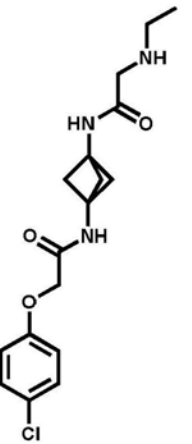
[0737] 步骤1: 向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.075g, 0.24mmol, 1当量)在DCM(15mL)中的溶液中添加三乙胺(0.08mL, 0.6mmol, 2.5当量)且将反应混合物在室温搅拌10分钟。在0℃添加2-氯乙酰氯(0.04mL, 0.37mmol, 1.5当量), 然后将溶液在室温搅拌12h。起始材料消耗后(TLC, 5%甲醇在DCM中的溶液), 反应混合物用水(5mL)稀释且用DCM(2x15mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃水溶液(8mL)和水(5mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到2-氯-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.18g, 97%产率), 其为褐色固体。LCMS (ES) m/z = 343.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δppm 2.50 (s, 6H), 4.00 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.84-6.89 (m, 2H), 6.92-6.99 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H)。

[0738] 步骤2: 向2-氯-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.08g, 0.23mmol, 1当量)在DMF(8mL)中的溶液中添加三乙胺(0.12mL, 0.92mmol, 4当量)和丙基胺(0.54mL, 0.94mmol, 4当量)且将反应混合物在0℃搅拌10分钟。搅拌0℃后, 将反应混合物温热至室温, 然后在80℃在微波条件下回流2.0h, 在该过程中起始材料完全消耗。反应混合物用水(5mL)稀释且用EtOAc(2x15mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤且分离有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到粗产物。粗产物通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化(Combiflash)且产物以2.5%甲醇在DCM中的溶液洗脱。将包含产物的级分浓缩, 得到2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(丙基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.03g, 35%产率), 其为灰棕色固体。LCMS (ES) m/z = 366.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 0.83 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.37 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.38-2.42 (m, 2H), 3.01 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0Hz, 2H), 8.27 (bs, 1H), 8.64 (bs, 1H)。

[0739] 实施例57的化合物大体根据上述实施例56的步骤制备。

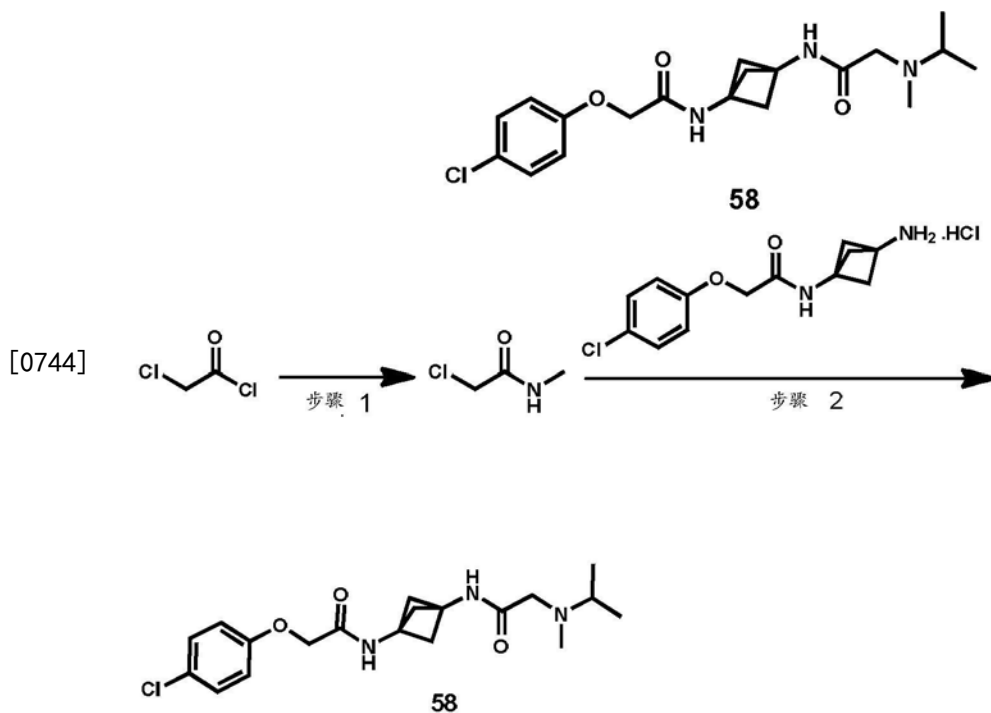
[0740] 表6

[0741]

化合物#	结构	名称	LCMS m/z [M+H] +	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
56		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(丙基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	366.1	0.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H), 1.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.21 (s, 6 H), 2.38 - 2.42 (m, 2 H), 3.01 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 8.27 (bs, 1 H), 8.64 (bs, 1 H)。
57		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(乙基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	352.3	0.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 2.03 (bs, 1 H), 2.21 (s, 6 H), 2.42 - 2.44 (m, 2 H), 2.98 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 8.27 (bs, 1 H), 8.63 (bs, 1 H)。

[0742] 实施例58

[0743] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(异丙基(甲基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺



[0745] 步骤1:在0℃向丙-2-胺(3.5g,59.21mmol,1当量)和三乙胺(9.9mL,71.05mmol,1.2当量)在THF(150mL)中的溶液中添加2-溴乙酸叔丁酯(8.8mL,65.13mmol,1.1当量)在THF(50mL)中的溶液。将反应混合物温热至室温且搅拌8h。将固体过滤且将滤液真空浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化(Combiflash)且产物以50%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱。将包含产物的级分浓缩,得到异丙基甘氨酸叔丁酯(2.5g,23%产率),其为无色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δppm 1.08(d,J=6.0Hz,6H),1.46(s,9H),2.83(m,1H),3.32(s,2H)。

[0746] 步骤2:在0℃向异丙基甘氨酸叔丁酯(0.5g,2.88mmol,1当量)在THF(10mL)中的溶液中添加37wt%甲醛水溶液(0.46mL,5.77mmol,2.0当量),将反应混合物温热至25℃且搅拌2h。在0℃将氰基硼氢化钠添加至上述混合物,将反应混合物温热至25℃且搅拌16h。反应进程通过TLC监测。完成后,反应混合物用10%碳酸氢钠溶液(50mL)淬灭且用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速柱色谱法使用硅胶柱(Combiflash)纯化且产物以50%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱。将包含产物的级分浓缩,得到N-异丙基-N-甲基甘氨酸叔丁酯(0.5g,92%产率),其为无色油状物。LCMS(ES)m/z=188.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 1.04(d,J=6.4Hz,6H),1.46(s,9H),2.35(s,3H),2.93-2.96(m,1H),3.17(s,2H)。

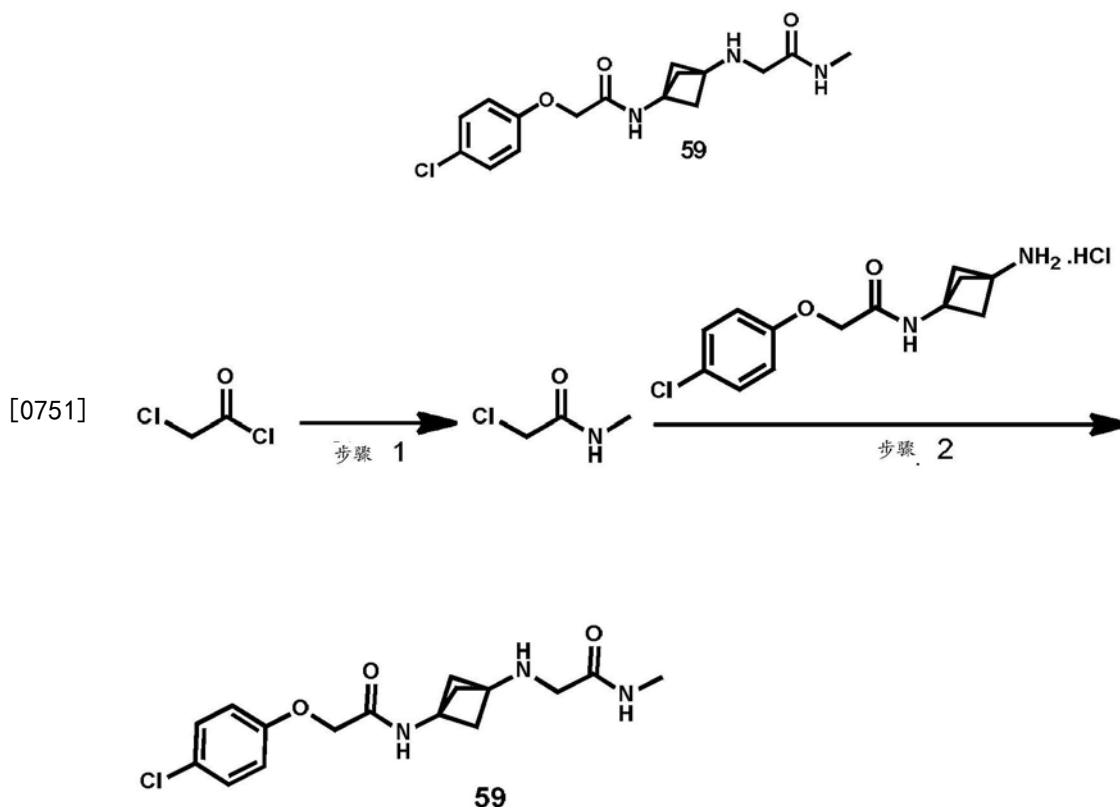
[0747] 步骤3:在0℃将4M HCl在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液添加至N-异丙基-N-甲基甘氨酸叔丁酯(0.25g,1.33mmol,1当量)。所得混合物温热至27℃且搅拌16h。该反应进程通过TLC监测。反应完成后,混合物在减压下浓缩,得到标题化合物N-异丙基-N-甲基甘氨酸盐酸盐(0.3g,粗物质),其为无色胶状物。LCMS(ES)m/z=132.2[M+H]⁺。粗产物原样运至下一步而不纯化。

[0748] 步骤4:在0℃向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.07g,0.23mmol,1当量)、N-异丙基-N-甲基甘氨酸盐酸盐(0.05g,0.30mmol,1.3当量)和

三乙胺 (0.25mL, 1.84mmol, 8.0当量) 在二氯甲烷 (10mL) 中的混合物中添加T₃P (50wt.% 在乙酸乙酯中) (0.3g, 0.46mmol, 2.0当量)。将反应混合物温热至27°C且搅拌16h。该反应进程通过TLC监测。反应完成后, 将混合物用乙酸乙酯 (90mL) 稀释, 用10%碳酸氢钠溶液 (50mL)、水 (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤。然后将混合物用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到粗产物。粗产物通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化 (Combiflash) 且产物以5%甲醇在DCM中的溶液作为洗脱液洗脱, 得到2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(异丙基(甲基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺 (0.04g, 47.5%产率), 其为白色固体。LCMS (ES) m/z = 380.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.92 (d, J=6.8Hz, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.72-2.75 (m, 1H), 2.81 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.63 (s, 1H)。

[0749] 实施例59

[0750] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺



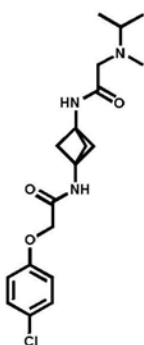
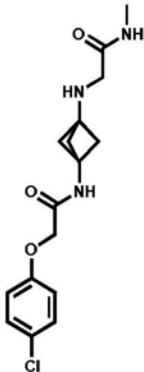
[0752] 步骤1: 在0°C向2-氯乙酰氯 (1.0g, 8.85mmol, 1.0当量) 在DCM (100mL) 中的溶液中添加甲基胺在THF (5.32mL, 10.62mmol, 1.2当量) 中的2M溶液且将混合物搅拌2h。反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液 (50mL)、水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤且真空浓缩, 得到2-氯-N-甲基乙酰胺 (0.2g, 粗物质), 其为灰白色固体。粗产物原样运至下一步而不纯化。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.60 (d, J=4.8Hz, 3H), 4.01 (s, 2H), 8.09 (bs, 1H)。

[0753] 步骤2: 将N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐 (0.05g, 0.16mmol, 1当量)、2-氯-N-甲基乙酰胺 (0.035g, 0.32mmol, 2.0当量) 和三乙胺 (0.046mL, 0.32mmol, 2.0当量) 在DMF (2mL) 中的混合物在80°C进行微波照射2h。该反应进程

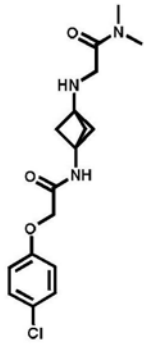
通过TLC监测。将反应混合物真空浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化(Combiflash)且产物以6%甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱。将包含产物的级分合并且浓缩,得到不纯的产物,其再次通过制备型HPLC纯化(分析条件;柱:Inertsil ODS3V (250mmX4.6mmX5微米),流动相(A):0.1%氨水溶液,流动相(B):乙腈),得到标题化合物2-(4-氯苯氧基)-N-(3-((2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.03g,54%产率),其为白色胶状物。LCMS(ES) $m/z=338.1 [M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.90 (s, 6H), 2.58 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.89 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.62 (bs, 1H), 8.53 (s, 1H)。

[0754] 实施例60的化合物大体根据以上实施例59所述的步骤制备。

[0755] 表7

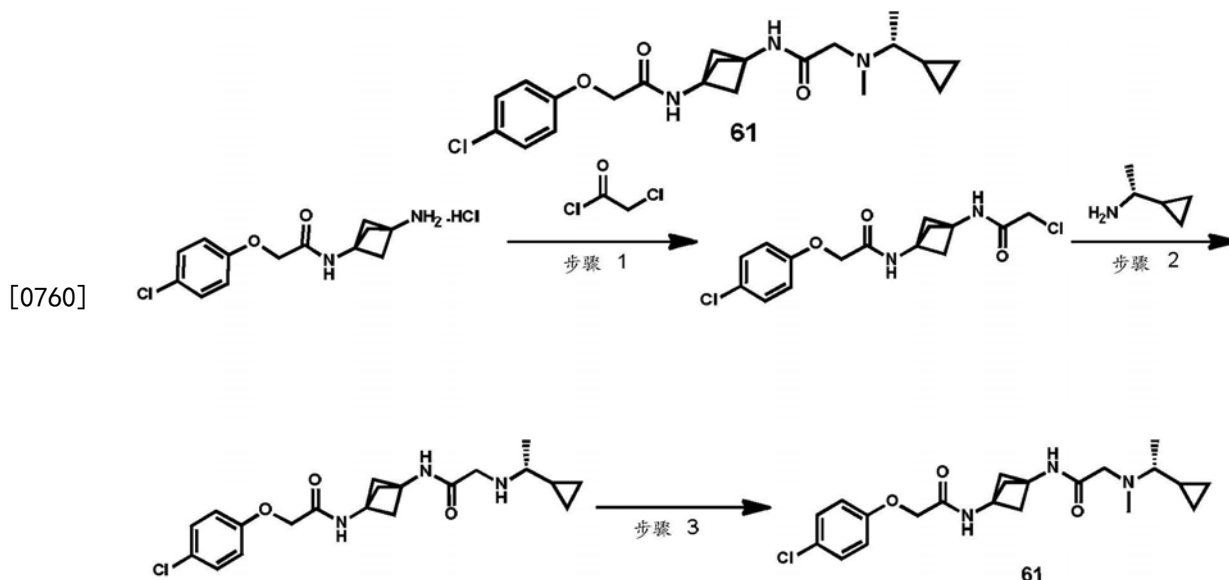
化合物#	结构	名称	LCMS m/z [M+H] +	1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6)
58		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(异丙基(甲基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	380.2	0.92 (d, $J=6.8$ Hz, 6 H), 2.10 (s, 3 H), 2.21 (s, 6 H), 2.72 - 2.75(m, 1 H), 2.81 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.06 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)
59		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	338.1	1.90 (s, 6 H), 2.58 (d, $J=4.8$ Hz, 3 H), 2.89 (s, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.62 (bs, 1 H), 8.53 (s, 1 H)

[0756]

[0757]	60		2-((3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺	352.1	2.15 (s, 6 H), 2.2 (s, 6 H), 2.77 (s, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H).
--------	----	---	---	-------	---

[0758] 实施例61

[0759] (R)-2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-环丙基乙基)(甲基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺



[0761] 步骤1: 在0℃向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.4g, 1.31mmol, 1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加三乙胺(0.37mL, 2.63mmol, 2.0当量)和2-氯乙酰氯(0.12mL, 1.58mmol, 1.2当量)。所得混合物温热至27℃且搅拌2h。该反应进程通过TLC监测。完成后将固体过滤,用水(25mL)、正戊烷(25mL)洗涤,然后真空干燥,得到2-氯-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.32g, 71%产率),其为灰白色固体。LCMS (ES) $m/z = 343.0 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.22 (s, 6H), 3.97 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.78 (s, 1H)。

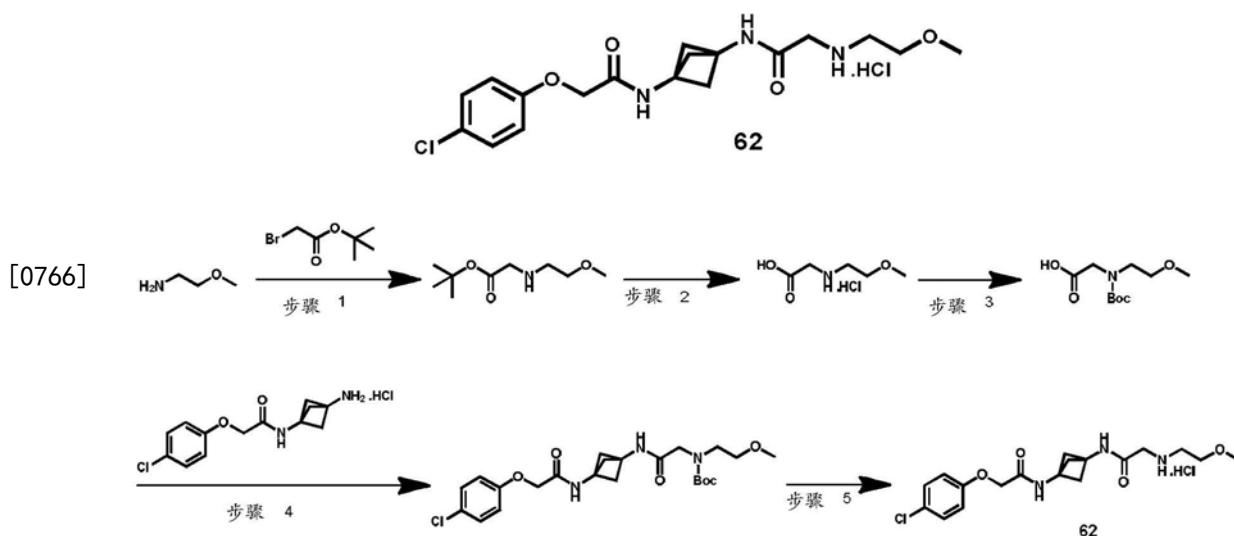
[0762] 步骤2: 将2-氯-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.06g, 0.17mmol, 1当量)、(R)-1-环丙基乙-1-胺(0.03g, 0.34mmol, 2.0当量)和三乙胺(0.05mL, 0.34mmol, 2.0当量)在DMF(1mL)中的混合物在80℃微波照射2h。该反应进程通过TLC监测。完成后,反应混合物真空浓缩,残余物用DCM(40mL)稀释,用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化(Combiflash)且产物以8%甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱。将包含产

物的级分合并且浓缩,得到标题产物(R)-2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-环丙基乙基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.04g,粗产物),其为胶状物。LCMS(ES) $m/z = 392.2[M+H]^+$ 。

[0763] 步骤3:在0℃向(R)-2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-环丙基乙基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.04g,0.10mmol,1当量)在THF(10mL)中的溶液中添加37wt%甲醛水溶液(0.02mL,0.20mmol,2.0当量)和催化量的乙酸。将反应混合物温热至25℃且搅拌1h。在0℃将氰基硼氢化钠添加至混合物且将反应混合物温热至25℃且搅拌2h。该反应通过TLC监测。反应混合物用水(30mL)稀释且用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,得到粗产物。粗产物通过快速柱色谱法(Combiflash)使用硅胶柱纯化。然后将其通过制备型HPLC再纯化(分析条件;柱:Inertsil ODS 3V(250mmx4.6mmx5微米),流动相(A):0.1%氨水溶液,流动相(B):乙腈),得到标题产物(R)-2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-环丙基乙基)(甲基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.035g),其为白色固体。LCMS(ES) $m/z = 406.2[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO-*d*₆) δ ppm 0.01-0.01(m,1H),0.21-0.26(m,1H),0.33-0.39(m,1H),0.42-0.44(m,1H),0.70-0.74(m,1H),0.98(d,J=6.4Hz,3H),1.84-1.91(m,1H),2.21(s,9H),2.95(s,2H),4.40(s,2H),6.93(d,J=9.6Hz,2H),7.32(d,J=8.4Hz,2H),8.05(s,1H),8.63(s,1H)。

[0764] 实施例62

[0765] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((2-甲氧基乙基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺



[0767] 步骤1:在0℃向2-甲氧基乙-1-胺(0.1g,1.33mmol,1.0当量)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加化合物2-溴乙酸叔丁酯(0.19mL,1.33mmol,1.0当量)和三乙胺(0.28mL,1.99mmol,1.5当量)。然后反应混合物在室温(26℃)搅拌16h。起始材料消耗后(TLC,70%EtOAc在己烷中),在减压下去除溶剂,将混合物用DCM(50mL)稀释且用水洗涤(2x20mL)。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩,得到(2-甲氧基乙基)甘氨酸叔丁基酯(0.23g,粗物质),其为淡黄色液体。LCMS(ES) $m/z = 190.2[M+H]^+$ 。

[0768] 步骤2:在0℃向(2-甲氧基乙基)甘氨酸叔丁基酯(0.23g,1.21mmol,1.0当量)滴加

4M HCl在二噁烷(3.0mL)中的溶液。然后反应混合物在室温(25℃)搅拌16h。起始材料消耗后(TLC,5%MeOH在DCM中),反应混合物在减压下浓缩,用正戊烷(50mL)洗涤,在高真空干燥,得到(2-甲氧基乙基)甘氨酸(0.2g,粗物质),其为灰白色固体。LCMS(ES) $m/z=134.1$ $[M+H]^+$ 。

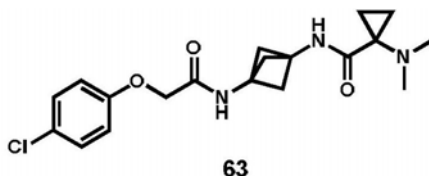
[0769] 步骤3:在0℃向(2-甲氧基乙基)甘氨酸(0.2g,1.50mmol,1.0当量)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加饱和碳酸氢钠水溶液(2.0mL,4.50mmol,3.0当量)。然后添加Boc酸酐(0.38mL,1.65mmol,1.1当量)且反应混合物在室温(24℃)搅拌16h。起始材料消耗后(TLC,5%MeOH在DCM中),将THF蒸发且粗混合物冷却至0℃,用3N HCl溶液酸化(调节至pH=2),用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥。将有机层过滤且真空浓缩以提供粗产物,其通过硅胶柱色谱法使用7-8%甲醇在二氯甲烷中的溶液纯化,得到N-(叔丁氧基羰基)-N-(2-甲氧基乙基)甘氨酸(0.18g,51.4%产率),其为灰白色固体。LCMS(ES) $m/z=134.2$ $[M+H]^+-100$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.35(d,J=18.8Hz,9H),3.20(d,J=6.0Hz,3H),3.31-3.34(m,2H),3.35-3.39(m,2H),3.82(d,J=8.8Hz,2H),12.5(bs,1H)。

[0770] 步骤4:在0℃向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.2g,0.66mmol,1当量)在DCM(10.0mL)中的溶液中添加三乙胺(0.37mL,2.64mmol,4当量)。将混合物搅拌10分钟,然后将N-(叔丁氧基羰基)-N-(2-甲氧基乙基)甘氨酸(0.185g,0.79mmol,1.2当量)和T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(0.79mL,1.32mmol,2.0当量)添加至反应混合物。然后反应混合物在室温(26℃)搅拌16h。起始材料消耗后(TLC,5%MeOH在DCM中),反应混合物在减压下浓缩。添加饱和碳酸氢钠水溶液且将混合物搅拌20分钟。将固体过滤且用水(50mL)和正戊烷(50mL)洗涤,然后在高真空干燥,得到2-((3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-2-氧代乙基)(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.23g,72.3%产率),其为灰白色固体。LCMS(ES) $m/z=382.1$ $[M+H]^+-100$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.31-1.37(m,9H),2.20(s,6H),3.20(s,3H),3.29-3.31(m,2H),3.36-3.37(m,2H),3.63(s,1H),3.72(s,1H),4.40(s,2H),6.94(d,J=8.8Hz,2H),7.32(d,J=8.8Hz,2H),8.33(d,J=14.0Hz,1H),8.64(s,1H)。

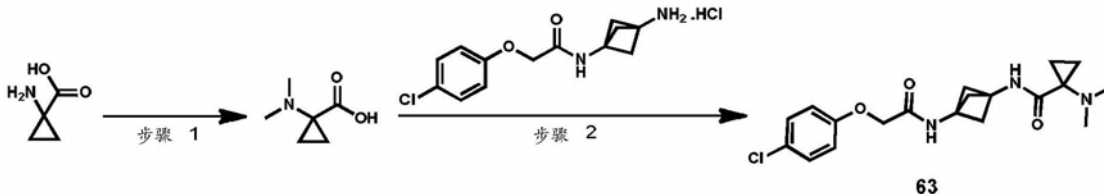
[0771] 步骤5:在0℃向2-((3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-2-氧代乙基)(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.23g,0.55mmol,1.0当量)在DCM(10.0mL)中的搅拌溶液中滴加4M HCl在二噁烷(2.0mL)中的溶液。然后反应混合物在室温搅拌16h。起始材料消耗后(TLC,5%MeOH在DCM中),反应混合物在减压下浓缩且用正戊烷(2x10mL)洗涤。所得固体在高真空干燥,得到2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((2-甲氧基乙基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.15g,75.3%产率),其为灰白色固体。LCMS(ES) $m/z=382.2$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 2.24(s,6H),3.09(t,J=5.0Hz,2H),3.26(s,3H),3.54(d,J=5.2Hz,2H),3.63(s,2H),4.41(s,2H),6.95(d,J=9.2Hz,2H),7.32(d,J=9.6Hz,2H),8.60-8.69(m,3H),8.99(s,1H)。

[0772] 实施例63

[0773] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(二甲基氨基)环丙烷甲酰胺



[0774]



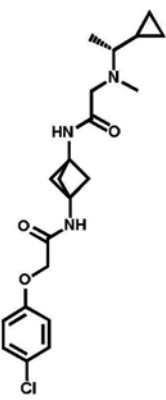
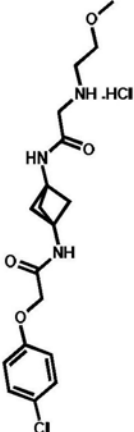
[0775] 步骤1:在室温(25℃)向1-氨基环丙烷-1-甲酸(0.2g,1.97mmol,1.0当量)在甲醇(20mL)中的搅拌悬浮液中添加37wt%甲醛水溶液(0.64mL,7.91mmol,4当量)和10%Pd/C(50%湿重)(0.1g)。反应混合物在氢气囊下在室温(25℃)氢化16h。起始材料消耗后(TLC,5%MeOH在DCM中),反应混合物通过硅藻土床过滤且将滤液蒸发,得到1-(二甲基氨基)环丙烷-1-甲酸(0.16g,61.5%产率),其为灰白色固体。LCMS(ES) m/z :130.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 0.80-0.81(m,2H),1.08-1.09(m,2H),2.42(s,6H),12.10(bs,1H)。

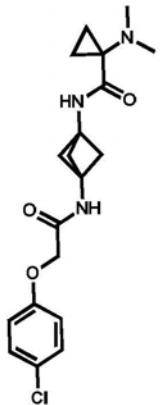
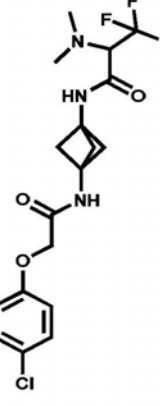
[0776] 步骤2:在室温(25℃)向1-(二甲基氨基)环丙烷-1-甲酸(0.031g,0.24mmol,1.2当量)在二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.11mL,0.79mmol,4.0当量)和N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.06g,0.19mmol,1.0当量)且将反应混合物冷却至0℃。然后添加T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中,0.24mL,0.39mmol,2.0当量)且反应混合物在室温(25℃)搅拌3h。起始材料消耗后(TLC,5%MeOH在DCM中),反应混合物用DCM(100mL)稀释且用饱和碳酸氢钠溶液(2x10mL)和水(2x20mL)洗涤。合并的有机层用无水硫酸钠干燥且蒸发。所得粗物质通过硅胶柱色谱法使用2-3%甲醇在二氯甲烷中的溶液纯化,得到标题化合物N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(二甲基氨基)环丙烷甲酰胺(0.04g,54.0%产率),其为灰白色固体。LCMS(ES) m/z =378.3[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 0.88(d,J=10.0Hz,4H),2.13(s,6H),2.21(s,6H),4.39(s,2H),6.95(d,J=8.0Hz,2H),7.31(d,J=8.8Hz,2H),8.31(s,1H),8.62(s,1H)。

[0777] 实施例64的化合物大体根据以上实施例63所述的步骤制备。

[0778] 表8

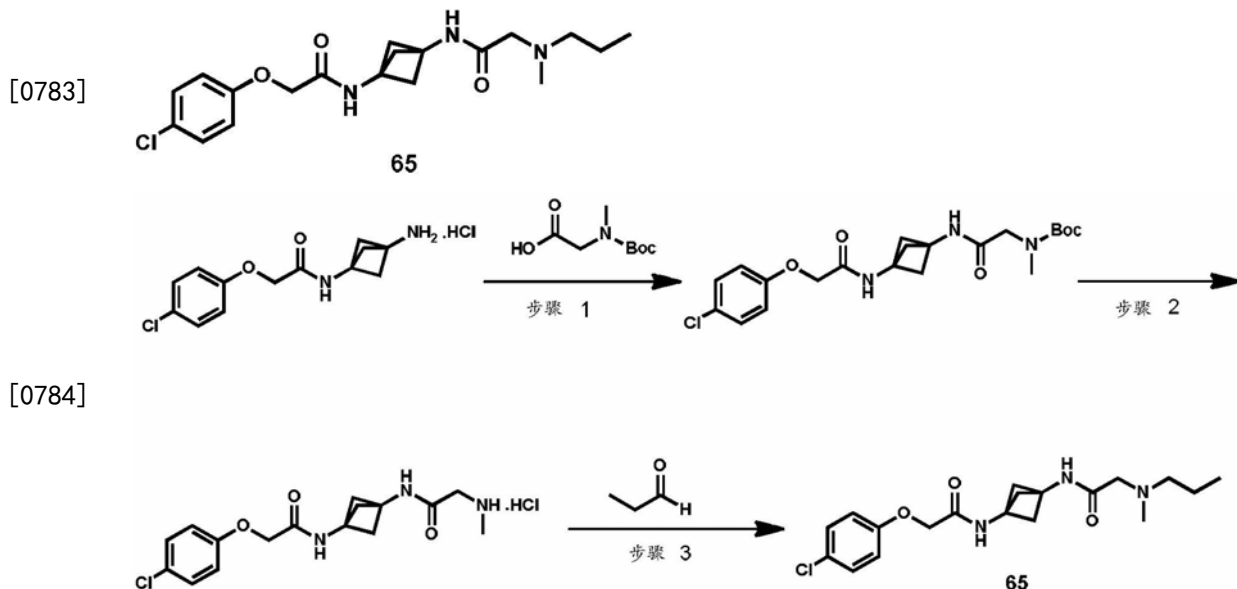
[0779]

化合物#	结构	名称	LCMS m/z [M+H] +	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
61		(R)-2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-((1-环丙基)乙基)(甲基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	406.2	0.01 - 0.01 (m, 1 H), 0.21 - 0.26 (m, 1 H), 0.33 - 0.39 (m, 1 H), 0.42 - 0.44 (m, 1 H), 0.70 - 0.74 (m, 1 H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.84 - 1.91 (m, 1 H), 2.21 (s, 9 H), 2.95 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)。
62		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(2-甲氧基乙基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	382.2	2.24 (s, 6 H), 3.09 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 9.6$ Hz, 2 H), 8.60 - 8.69 (m, 3 H), 8.99 (s, 1 H)。

63		N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-(二甲基氨基)环丙烷甲酰胺	378.3	0.88 (d, $J=10.0$ Hz, 4 H), 2.13 (s, 6 H), 2.21 (s, 6 H), 4.39 (s, 2 H), 6.95 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H).
64		N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(二甲基氨基)-3,3,3-三氟丙酰胺	420.1	2.24 (s, 6 H), 2.37 (s, 6 H), 3.93 - 3.91 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.67 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H).

[0781] 实施例65

[0782] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(甲基(丙基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺



[0785] 步骤1: 在0℃向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.3g, 0.98mmol, 1当量)在DCM(100.0mL)中的溶液中添加三乙胺(0.33mL, 2.4mmol, 2.5当量)、N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基甘氨酸(0.22g, 1.18mmol, 1.2当量)和T3P(50wt.%在乙酸

乙酯中) (1.47mL, 2.4mmol, 2.5当量)。将反应混合物在室温搅拌18h。反应混合物真空浓缩, 用饱和NaHCO₃水溶液 (50mL) 稀释且搅拌30分钟。白色固体沉淀, 其通过布氏漏斗过滤。固体用冷却水 (2x25mL) 和正戊烷 (2x50mL) 连续洗涤且真空干燥, 得到2-((3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-2-氧代乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (0.4g, 93.24%产率), 其为白色固体。LCMS (ES) m/z=383.1 [M+H]⁺-56. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 (s, 5H), 1.37 (s, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)。

[0786] 步骤2: 在0℃向2-((3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-2-氧代乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (0.4g, 0.91mmol, 1当量) 在DCM (10.0mL) 中的溶液中添加4M HCl在二噁烷 (4.0mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌12h。然后将混合物真空浓缩且用正戊烷 (2x20mL) 洗涤, 得到2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-乙基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺盐酸盐 (0.55g, 88.23%产率), 其为白色固体。LCMS (ES) m/z=338.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.24 (s, 6H), 2.50-2.53 (m, 3H), 3.61 (t, J=5.8Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.06 (s, 1H)。

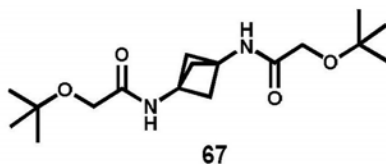
[0787] 步骤3: 在0℃向2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-乙基氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺盐酸盐 (0.15g, 0.4mmol, 1当量) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中添加丙醛 (0.14mL, 2.0mmol, 5当量) 且将混合物在室温搅拌1h。然后在0℃添加氰基硼氢化钠 (0.10g, 1.6mmol, 4当量) 和乙酸 (0.02mL, 催化)。将反应混合物在室温搅拌24h。起始材料消耗后 (TLC, 10%甲醇在DCM中的溶液), 将反应混合物浓缩, 用DCM (100mL) 稀释且用10% NaHCO₃水溶液 (2x25mL) 洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤且浓缩。粗产物用乙醚 (2x10mL) 和正戊烷 (2x10mL) 研磨, 然后真空干燥得到2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(甲基(丙基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺) (0.09g, 59.60%产率), 其为白色固体。LCMS (ES) m/z=380.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.82 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.36-1.41 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.25-2.28 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.31 (d, J=9.2Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.63 (s, 1H)。

[0788] 实施例66的化合物大体根据以上实施例65所述的步骤制备。

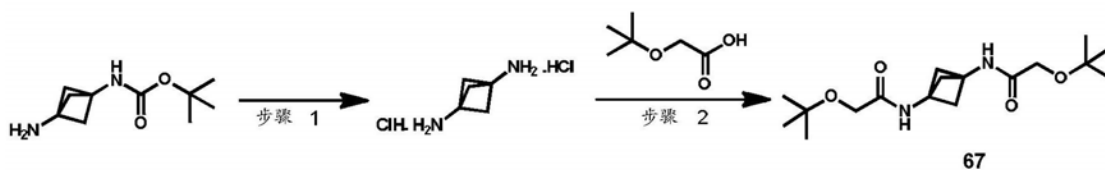
[0789] 表9

化合物#	结构	名称	LCMS m/z [M+H] +	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
[0790] 65		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(甲基(丙基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	380.2	0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.36 - 1.41 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.24 (s, 6 H), 2.25 - 2.28 (m, 2 H), 2.82 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 8.06 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)。
[0791] 66		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(乙基(甲基)氨基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	366.2	0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.21 (s, 6 H), 2.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.82 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H)。

[0792] 实施例67

[0793] N,N'-(双环[1.1.1]戊烷-1,3-二基)二(2-(叔丁氧基)乙酰胺)

[0794]



[0795] 步骤1: 在0℃向(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g, 1.51mmol,

1.0当量)在DCM(8.0mL)中的搅拌溶液中滴加4M HCl在二噁烷(3.0mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌3h。起始材料消耗后(TLC,5%MeOH在DCM中),反应混合物在减压下浓缩。所得固体用正戊烷(3×10mL)洗涤,然后在高真空干燥,得到双环[1.1.1]戊烷-1,3-二胺二盐酸盐(0.25g,96.1%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 2.18(s,6H), 8.81(s,6H)。

[0796] 步骤2:在0℃向双环[1.1.1]戊烷-1,3-二胺二盐酸盐(0.07g,0.41mmol,1当量)在DCM(8.0mL)中的溶液中添加三乙胺(0.29mL,2.04mmol,5.0当量)。将混合物搅拌10分钟,然后将2-(叔丁氧基)乙酸(0.13g,1.02mmol,2.5当量)和T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(0.49mL,0.82mmol,2.0当量)添加至反应混合物。然后反应混合物在室温(27℃)搅拌3h。起始材料消耗后(TLC,5%MeOH在DCM中),反应混合物在减压下浓缩。添加饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)且将混合物搅拌20分钟。所得固体过滤,用水(20mL)和正戊烷(20mL)洗涤且在高真空干燥,得到N,N'-(双环[1.1.1]戊烷-1,3-二基)二(2-(叔丁氧基)乙酰胺)(0.05g,37.6%产率),其为灰白色固体。LCMS(ES)m/z=327.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 1.19(s,18H),2.21(s,6H),3.67(s,4H),7.91(s,2H)。

[0797] 实施例68的化合物大体根据以上实施例67所述的步骤制备。

[0798] 表10

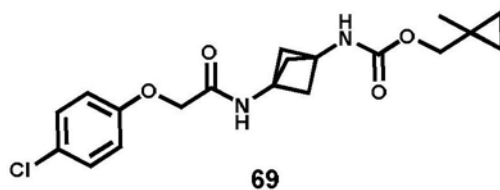
化合物#	结构	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
67		N,N'-(双环[1.1.1]戊烷-1,3-二基)二(2-(叔丁氧基)乙酰胺)	327.2	1.19 (s, 18 H), 2.21 (s, 6 H), 3.67 (s, 4 H), 7.91 (s, 2 H)。
68		N,N'-(双环[1.1.1]戊烷-1,3-二基)二(2-(1-甲基环丙氧基)乙酰胺)	323.2	0.35 - 0.37 (m, 4 H), 0.75 (m, 4 H), 1.29 (s, 6 H), 2.17 (s, 6 H), 3.75 (s, 4 H), 8.07 (s, 2 H)。

[0799]

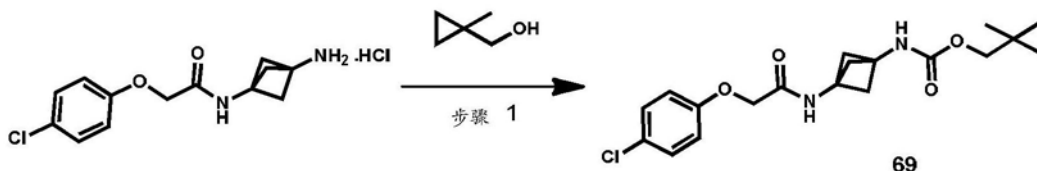
[0800] 实施例69

[0801] (3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸(1-甲基环丙基)

甲基酯

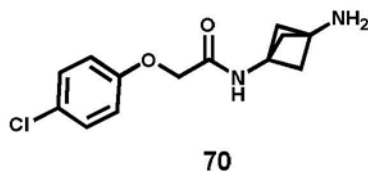


[0802]

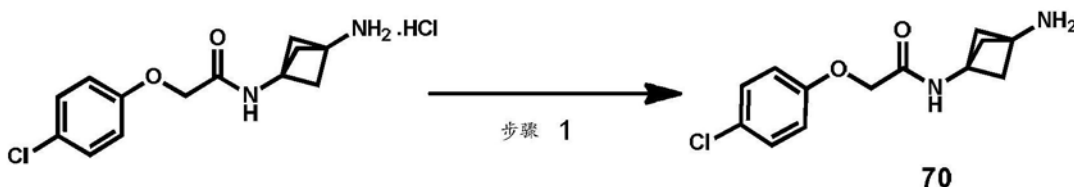


[0803] 步骤1:在0℃向(1-甲基环丙基)甲醇(0.047g,0.54mmol,2.2当量)在二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.10mL,0.74mmol,3.0当量)和三光气(0.073g,0.247mmol,1.0当量)。将反应混合物在室温搅拌1h。然后将反应混合物冷却至0℃且添加N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.073g,0.24mmol,1.0当量)。将混合物在室温搅拌2天。添加NaHCO₃饱和水溶液(5mL)和水(10mL)且产物用二氯甲烷(3x30mL)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。粗物质通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化(CombiFlash)且产物以3%甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱。将包含产物的级分合并且浓缩,得到(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸(1-甲基环丙基)甲基酯(0.02g,21.3%),其为灰白色固体。LCMS(ES)m/z=379.4[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 0.29(s,2H),0.41(s,2H),1.05(s,3H),2.05(s,6H),3.71(s,2H),4.40(s,2H),6.95(d,J=8.8Hz,2H),7.32(d,J=8.8Hz,2H),7.82(bs,1H),8.63(s,1H)。

[0804] 实施例70

[0805] N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺

[0806]

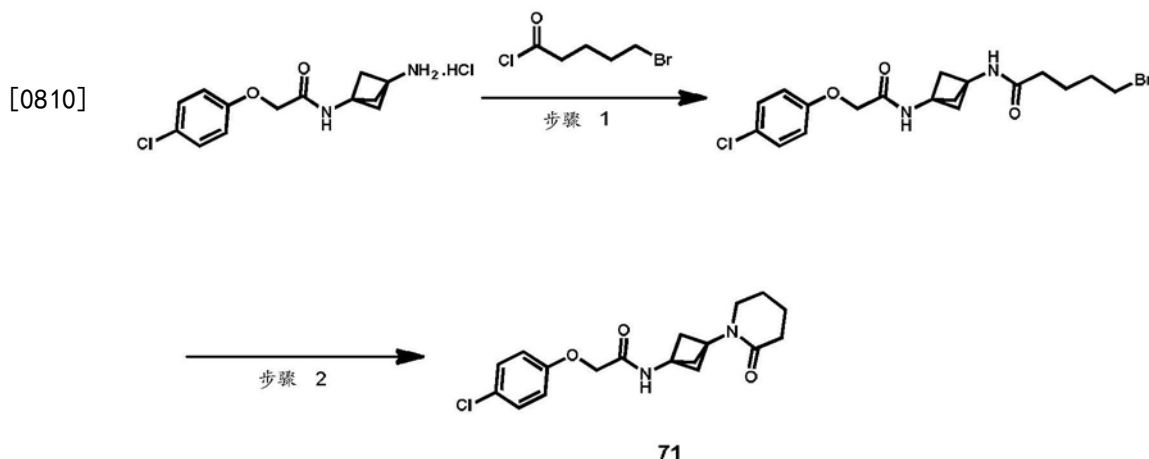
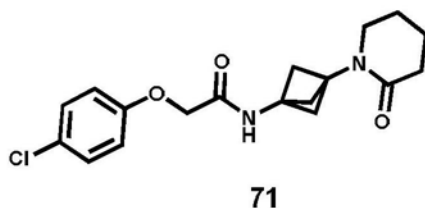


[0807] 步骤1:在0℃向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.1g,3.2mmol,1当量)在DCM(20.0mL)中的溶液中添加10%NaHCO₃溶液(5mL)且反应混合物在室温搅拌1h。然后分离有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩,得到N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺(0.05g,58.82%产率),其为白色固体。LCMS(ES)m/z=267.0[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm,1.91(s,6H),2.17(bs,2H),4.37(s,2H),

6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.47 (s, 1H)。

[0808] 实施例71

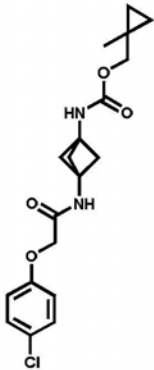
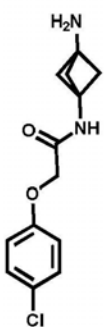
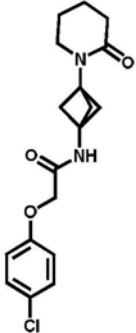
[0809] 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-氧代哌啶-1-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺



[0811] 步骤1: 在0℃向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.1g, 0.33mmol, 1当量)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中添加三乙胺(0.083g, 0.82mmol, 2.5当量), 然后添加5-溴戊酰氯(0.085g, 0.42mmol, 1.3当量)。将反应混合物在室温搅拌4h, 此时起始材料完全消耗。反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液(5mL)和DCM(20mL)稀释。分离有机层, 用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将有机层过滤且浓缩, 得到粗产物, 将其运至下一步而不纯化。LCMS (ES) m/z=429.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.53-1.59 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 2.03 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 3.49 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.62 (s, 1H)。

[0812] 步骤2: 在0℃向5-溴-N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)戊酰胺(0.1g, 0.23mmol, 1当量)在THF(10mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(0.34mL, 0.34mmol, 1.5当量)。将反应混合物在室温搅拌16h, 此时起始材料完全消耗。反应混合物用水(7mL)稀释且用EtOAc(2x15mL)萃取。合并的有机萃取物用水(5.0mL)和盐水(5.0mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将有机层过滤且浓缩。粗物质通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化(Combiflash)且产物以3%甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱。将包含产物的级分合并且浓缩, 得到2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-氧代哌啶-1-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(70mg, 86%产率), 其为白色固体。LCMS (ES) m/z=349.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.62-1.67 (m, 4H), 2.14 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 3.18 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.95 (d, J=9.6Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.64 (s, 1H)。

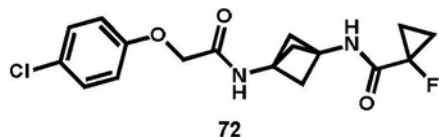
[0813] 表11

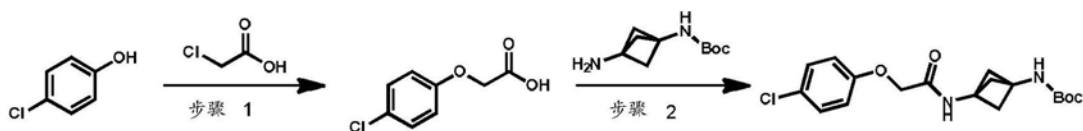
[0814]	化合物#	结构	名称	LCMS <i>m/z</i> [M+H] +	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
	69		(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸(1-甲基环丙基)甲基酯	379.4	0.29 (s, 2 H), 0.41 (s, 2 H), 1.05 (s, 3 H), 2.05 (s, 6 H), 3.71 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 7.82 (bs, 1 H), 8.63 (s, 1 H).
[0815]	70		N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺	267.0	1.91 (s, 6 H), 2.17 (bs, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 8.47 (s, 1 H).
	71		2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-氧代哌啶-1-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	349.1	1.62 - 1.67 (m, 4 H), 2.14 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 2.29 (s, 6 H), 3.18 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 8.64 (s, 1 H)

[0816] 实施例72

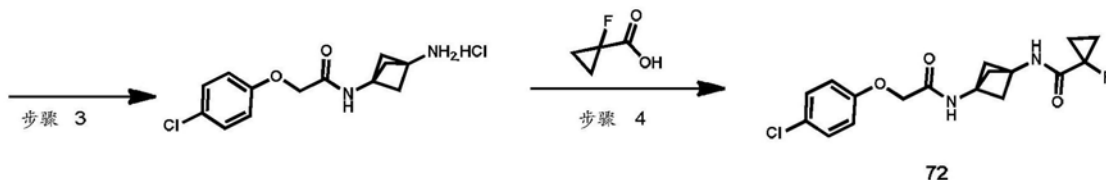
[0817] N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-氟环丙烷-1-甲酰胺

[0818]





[0819]



72

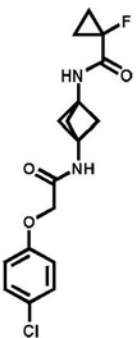
[0820] 步骤1:在0℃向4-氯苯酚(60g,466.7mmol,1当量)在水(200mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化钠(74.15g,1866mmol,4当量)在水(200mL)中的溶液。15分钟后,在0℃将4-氯乙酸(66.15g,700.06mmol,1.5当量)分批添加至反应混合物且在相同温度搅拌10分钟。然后所得混合物加热至100℃且搅拌12h。起始材料消耗后(TLC,5%甲醇在DCM中的溶液),将反应混合物冷却至27℃。反应混合物用水(150mL)稀释且水层用乙酸乙酯(2X150mL)洗涤。水层然后用浓HCl酸化至pH=1且沉淀的产物通过烧结漏斗过滤,且用冰冷的水(100mL)和正戊烷(100mL)洗涤。固体在高真空干燥,得到2-(4-氯苯氧基)乙酸(40g,45%产率),其为白色固体。LCMS(ES) $m/z=186.5[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 4.64(s,2H),6.91(d,J=9.2Hz,2H),7.30(d,J=8.8Hz,2H),13.0(bs,1H)。

[0821] 步骤2:在0℃向2-(4-氯苯氧基)乙酸(22.58g,121.04mmol,1.2当量)在二氯甲烷(75mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(56mL,403.49mmol,4当量)且将混合物在0℃搅拌5分钟。添加T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(96.28mL,151.30mmol,1.5当量)且将反应混合物在0℃搅拌10分钟。10分钟后,然后添加(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(20g,100.87mmol,1当量)且将反应混合物温热至27℃且搅拌12小时。该反应通过TLC监测,且完成后,用水(200mL)稀释且用二氯甲烷(2x200mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃水溶液(100mL)和水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。粗产物然后用正戊烷研磨,得到标题化合物(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(35g,94%产率),其为浅棕色固体。(注:按照上述步骤和化学计量多批次进行(20g,20g,22.5g,10g)。所有批次合并为单一批次且表征)。LCMS(ES) $m/z=311.1\{[M+H]^+-(\text{叔丁基})\}$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.35(s,9H),2.11(s,6H),4.39(s,2H),6.94(d,J=8.8Hz,2H),7.31(d,J=8.8Hz,2H),7.45(bs,1H),8.60(bs,1H)。

[0822] 步骤3:在0℃向(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(18g,49.04mmol,1当量)在二氯甲烷(250mL)中的溶液中添加4.0M盐酸在二噁烷(70mL)中的溶液。所得混合物温热至27℃且搅拌12h。起始材料消耗后(TLC,5%甲醇在DCM中的溶液),二氯甲烷在减压下蒸发。残余物用正戊烷(50mL)、乙醚(30mL)研磨且在高真空干燥,得到标题产物N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(13g,87%产率),其为灰白色固体。(注:按照上述步骤和化学计量多批次进行(17g,18g和17g)。所有批次合并为单一批次且表征)。LCMS(ES) $m/z=267.1[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 2.20-2.22(m,6H),4.43(s,2H),6.95(d,J=8.0Hz,2H),7.32(d,J=8.0Hz,2H),8.85

(s, 1H), 8.97 (bs, 3H)。

[0823] 步骤4: 在0℃向1-氟环丙烷-1-甲酸(0.6g, 5.748mmol, 1当量)和三乙胺(1.61mL, 11.496mmol, 2当量)在二氯甲烷(40mL)中的搅拌溶液中添加T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(5.48mL, 8.62mmol, 1.5当量)且将混合物搅拌10分钟。将N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(1.65g, 5.460mmol, 0.95mmol)和三乙胺(1.61mL, 11.496mmol, 2当量)在二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液在另一烧瓶中制备,然后在0℃添加至上述反应混合物。所得混合物温热至27℃且搅拌16h。该反应进程通过TLC监测。反应完成后,将混合物用二氯甲烷(500mL)稀释,用10%碳酸氢钠水溶液(200mL)、水(2x100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机层然后用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。粗物质通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化,且产物以7%甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱,得到标题化合物N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-氟环丙烷-1-甲酰胺(1.12g, 59%产率),其为白色固体。LCMS (ES) m/z = 353.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.12-1.15 (m, 2H), 1.20-1.24 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 4.40 (s, 2H), 6.95 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.8Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)。

化合物#	结构	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0824] 72		N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-1-氟环丙烷-1-甲酰胺	353	1.12 - 1.15 (m, 2 H), 1.20 - 1.24 (m, 2 H), 2.24 (s, 6 H), 4.40 (s, 2 H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.64 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H)。

[0825] 实施例73: 基于ATF4细胞的测试

[0826] ATF4报告测定法(ATF4 reporter assay)测量毒胡萝卜素(Thapsigargin)诱导的细胞应激对ATF4表达的影响。对于该报告测定,通过在CMV启动子的控制下,用含有与ATF4的5'-UTR融合的NanoLuc®荧光素酶基因的质粒转染SH-SY5Y细胞,产生稳定的细胞系。ATF4 5'-UTR含有两个开放可读框,其介导报告基因的细胞应激依赖性翻译。分离稳定表达报告构建体(reporter construct)的克隆并基于对毒胡萝卜素的发光响应和测试化合物对该信号的抑制进行选择。简而言之,用毒胡萝卜素攻击SH-SY5Y-ATF4-NanoLuc细胞14-18小时,以测定在有或没有测试化合物情况下的应激效应。

[0827] 将细胞在由90%DMEM F12(InVitrogen#11320-033)、10%胎牛血清(Gibco#10438-026)、5mM Glutamax(Gibco#35050-061)、5mM Hepes(Gibco#15630-080)和0.5mg/ml 遗传霉素(Gibco#10131-027)组成的生长培养基中繁殖。通过如下方式制备用于测定的细胞:从细胞中除去所有培养基,用磷酸盐缓冲盐水洗涤铺板的细胞,并通过添加包含10%

Tryple表达溶液(InVitrogen12604-021)和90%无酶细胞解离缓冲液HANKS碱(Gibco 13150-016)的溶液分离。通过添加包含90%无酚红DMEM F12(InVitrogen,11039)、10%胎牛血清(Gibco#10438-026)、5mM Glutamax(Gibco#35050-061)、5mM Hepes(Gibco#15630-080)和0.5mg/ml遗传霉素(Gibco#10131-027)的测定培养基使胰蛋白酶失活。将悬浮的细胞以300g旋转沉降5分钟,除去上清液,将细胞沉淀物悬浮在温热的(30-37°C)包含上述物质但没有10%胎牛血清的培养基中,达到浓度为1e6细胞/ml。

[0828] 通过向每个孔中加入在100%DMSO中的250nL的化合物储备溶液来制备测定板,然后分配20微升/孔细胞悬浮液以递送15-20k细胞/孔。将细胞在37°C孵育1小时。然后,向细胞的每个孔中加入5μL的1.5μM或1μM的毒胡萝卜素(终浓度:200-300nM)。将含有细胞的测定板在37°C孵育14-18小时。

[0829] 由ATF4构建体产生的萤光素酶的测定如下进行。使Nano-Glo试剂(Nano-Glo®萤光素酶测定底物,Promega,N113, Nano-Glo®萤光素酶测定缓冲液,Promega,N112(Nano-Glo®萤光素酶测定系统的部分,N1150))的等分试样达到室温,将底物和缓冲液根据制造商的说明混合。将细胞板平衡至室温。将25微升/孔的混合Nano-Glo试剂分配到测定孔中并脉冲旋转以沉淀内容物,并用薄膜密封板。将板在室温孵育1小时,然后在EnVision®读板仪上检测发光。

[0830] 实施例74-胶囊组合物

[0831] 用于给药本发明的口服剂型通过填充标准的两段式硬明胶胶囊来制备,其中所述成分的比例如下表2所示。

[0832] 表2

	<u>成分</u>	<u>量</u>
	2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(环己基氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(实施例1化合物)	7 mg
[0833]	乳糖	53 mg
	滑石	16 mg
	硬脂酸镁	4 mg

[0834] 实施例75-可注射的肠胃外组合物

[0835] 用于给药本发明的可注射形式通过将1.7重量%的2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(实施例2化合物)在10体积%的丙二醇水溶液中搅拌而制备。

[0836] 实施例76片剂组合物

[0837] 将如下表3中所示的蔗糖、硫酸钙二水合物和ATF4通路抑制剂以所示的比例与10%明胶溶液混合并造粒。将湿颗粒过筛,干燥,与淀粉、滑石和硬脂酸混合,过筛并压制成片剂。

[0838] 表3

	成分	量
	2-(4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(1-甲基环丁氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺 (实施例 3 化合物)	12 mg
[0839]	硫酸钙二水合物	30 mg
	蔗糖	4 mg
	淀粉	2 mg
	滑石	1 mg
	硬脂酸	0.5 mg

[0840] 生物活性

[0841] 在上述试验中测试本发明化合物抗ATF4翻译的活性。

[0842] 实施例20的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试,且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4通路抑制活性 (IC₅₀) 为6324nM。

[0843] 实施例32的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试,且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4通路抑制活性 (IC₅₀) 为4764nM。

[0844] 实施例34的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试,且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4通路抑制活性 (IC₅₀) 为3267nM。

[0845] 实施例53的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试,且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4通路抑制活性 (IC₅₀) 为3357nM。

[0846] 参考文献

[0847] 1.Wek RC,Jiang H-Y,Anthony TG.Coping with stress:eIF2 kinases and translational control.Biochem.Soc.Trans.2006Feb;34(Pt I):7-11.

[0848] 2.Hinnebusch AG,Lorsch JR.The mechanism of eukaryotic translation initiation:new insights and challenges.Cold Spring Harb Perspect Biol.2012;4(10).

[0849] 3.Krishnamoorthy T,Pavitt GD,Zhang F,Dever TE,Hinnebusch AG.Tight binding of the phosphorylated alpha subunit of initiation factor 2(eIF2alpha) to the regulatory subunits of guanine nucleotide exchange factor eIF2B is required for inhibition of translation initiation.Mol Cell Biol.2001Aug;21(15):5018-30.

[0850] 4.Hinnebusch AG.Translational regulation of GCN4 and the general amino acid control of yeast.Annu.Rev.Microbiol.2005;59:407-50.

[0851] 5.Jackson RJ,Hellen CUT,Pestova TV.The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation.Nat.Rev.Mol.Cell Biol.2010Feb I;I I(2):113-27.

[0852] 6.Harding HP,Novoa I,Zhang Y,Zeng H,Wek R,Schapira M,等人Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells.Mol.Cell.2000Nov;6(5):1099-108.

[0853] 7.Palam LR,Baird TD,Wek RC.Phosphorylation of eIF2 facilitates ribosomal bypass of an inhibitory upstream ORF to enhance CHOP translation.Journal of Biological Chemistry.2011Apr I;286(13):10939-49.

- [0854] 8.Vattem KM,Wek RC.Reinitiation involving upstream ORFs regulates ATF4 mRNA translation in mammalian cells.Proc.Natl.Acad.Sci.USA.2004Aug 3;101(31):11269-74.
- [0855] 9.Ma Y,Brewer JW,Diehl JA,Hendershot LM.Two distinct stress signaling pathways converge upon the CHOP promoter during the mammalian unfolded protein response.J.Mol.Biol.2002May 17;318(5):1351-65.
- [0856] 10.Pavitt GD,Ron D.New insights into translational regulation in the endoplasmic reticulum unfolded protein response.Cold Spring Harb Perspect Biol.2012Jun;4(6).
- [0857] 11.Ron D,Walter P.Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response.Nat.Rev.Mol.Cell Biol.2007Jul;8(7):519-29.
- [0858] 12.Gardner BM,Walter P.Unfolded proteins are Ire1-activating ligands that directly induce the unfolded protein response.Science.2011Sep 30;333(6051):1891-4.
- [0859] 13.Harding HP,Zhang Y,Bertolotti A,Zeng H,Ron D.Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response.Mol.Cell.2000May;5(5):897-904.
- [0860] 14.Walter P,Ron D.The unfolded protein response:from stress pathway to homeostatic regulation.Science.2011Nov 25;334(6059):1081-6.
- [0861] 15.Tabas I,Ron D.Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress.Nat.Cell Biol.2011Mar 1;13(3):184-90.
- [0862] 16.Shore GCG,Papa FRF,Oakes SAS.Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response.Current Opinion in Cell Biology.2011 Apr 1;23(2):143-9.
- [0863] 17.Bi M,Naczki C,Koritzinsky M,Fels D,174WO 2014/144952 PC T/US2014/029568 Blais J,Hu N,Harking H,Novoa I,Varia M,Raleigh J,Scheuner D,Kaufman RJ,Bell J,Ron D,Wouters BG,Koumenis C.2005.ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth.EMBO J.24:3470-3481.
- [0864] 18.Bobrovnikova-Marjon E,Pytel D,Vaites LP,Singh N,Koretzky GA,Diehl JA.2010.PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage.Oncogene 29:3881-3895.
- [0865] 19.Avivar-Valderas A,Bobrovnikova-Marjon E,Diehl A,Nagi C,Debnath J,Aguirre-Guiso JA 2011.PERK integrates autophagy and oxidative stress responses to promote survival during extracellular matrix detachment.Mol.Cell Bio.1 31:3616-3629.
- [0866] 20.Axten J.M.,Medina J.R.,Feng Y.,Shu A.,Romeril S.P.等人 2012.Discovery of 7-methy-5-(1-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]acetyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (GSK2606414), a

potent and selective first-in-class inhibitor of protein kinase R (PKR)-like endoplasmic reticulum kinase (PERK). *J. Med. Chem.* 55 (16): 7193-7207.

[0867] 21. Ye J, Kumanova M., Hart L.S., Sloane K., Zhang H. 等人 2010. The GCN2-ATF4 pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation. *EMBO J.* 29: 2082-2096.

[0868] 22. Moreno JA, Radford H, Peretti D, Steinert JR, Verity N, Martin MG, Halliday M, Morgan J, Dinsdale D, Ortori CA, Barrett DA, Tsaytler P, Bertolotti A, Willis AE, Bushell M, Mallucci GR. 2012. Sustained translational repression by eIF2 α -P mediates prion neurodegeneration. *Nature* 485: 507-511.

[0869] 23. Pavitt GD 和 Proud CG. 2009. Protein synthesis and its control in neuronal cells with a focus on vanishing white matter disease. *Biochem. Soc. Trans.* 37: 1298-20 1310.

[0870] 24. Costa-Mattioli M, Gobert D., Harding H., Herdy B, Azzi M., Bruno M. 等人, 2005. Translational control of hippocampal synaptic plasticity and memory by the eIF2 α kinase GCN2. *Nature* 436: 1166-1173.

[0871] 25. Costa-Mattioli M., Gobert D., Stern E., Garnache K., Colina Rl, Cuello C., Sossin W., Kaufman R., Pelletier J., Rosenblum 等人 2007. eIF2 α phosphorylation bidirectionally regulates the switch from short to long term synaptic plasticity and memory. *Cell* 129: 195-206.

[0872] 26. Zhu P.J, Huan W., Kalikulov D., Yoo J.W., Placzek A.N., Stoica L, Zhou H., Bell J.C., Frielander M.J., Krnjevic K., Noebels J.L., Costa-Mattioli M. 2011. Suppression of PKR promotes network excitability and enhanced cognition by interferon- γ -mediated disinhibition. *Cell* 147: 1384-1396.

[0873] 27. Borck G., Shin B.S., Stiller B., 等人 2012. eIF2 γ mutation that disrupts eIF2 complex integrity links intellectual disability to impaired translation initiation. *Mol Cell* 48: 1-6.

[0874] 28. Zeenko V.V., Wang C, Majumder M, Komar A.A., Snider M.D., Merrick W.C., Kaufman R.J. and Hatzoglou M. (2008). An efficient in vitro translation system from mammalian cell lacking translational inhibition caused by eIF2 phosphorylation. *RNA* 14: 593-602.

[0875] 29. Mikami S., Masutani M., Sonenber N., Yokoyama S. And Imataka H. 175W0 2014/144952PC T/US2014/029568 2006. An efficient mammalian cell-free translation system supplemented with translation factors. *Protein Expr. Purif.* 46: 348-357.

[0876] 虽然通过上文说明了本发明的优选实施方案, 但是应该理解, 本发明不限于这里公开的精确说明, 并且保留落入所附权利要求范围内的所有修改的权利。