



(10) 授权公告号 CN 112204012 B

(45) 授权公告日 2023. 12. 26

(21) 申请号 201880085348.1

(22) 申请日 2018.11.02

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112204012 A

(43) 申请公布日 2021.01.08

(30) 优先权数据  
62/580,802 2017.11.02 US  
62/643,073 2018.03.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.07.02

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2018/058965 2018.11.02

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/090082 EN 2019.05.09

(73) 专利权人 卡里科生命科学有限责任公司  
地址 美国加利福尼亚州  
专利权人 艾伯维股份有限公司

(72) 发明人 K.A. 马丁 C. 西德劳斯基  
J.M. 弗罗斯特 Y. 童 X. 徐 Z. 熊  
M.J. 达特

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105  
专利代理师 曹立莉

(51) Int.Cl.  
C07D 231/12 (2006.01)  
C07D 233/64 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 271/06 (2006.01)  
A61K 31/4245 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 1726206 A, 2006.01.25  
TW 201121941 A, 2011.07.01  
US 2016096800 A1, 2016.04.07  
US 2016318856 A1, 2016.11.03  
US 2017342020 A1, 2017.11.30  
WO 2011087758 A1, 2011.07.21  
WO 2017046738 A1, 2017.03.23

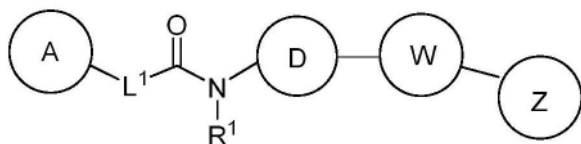
审查员 李小宏

权利要求书10页 说明书108页

(54) 发明名称  
整合应激通路的调节剂

(57) 摘要  
本文提供了可用于调节e1F2B和整合应激反应 (ISR) 信号传导通路和用于治疗相关疾病、病症和疾患的化合物、组合物和方法。

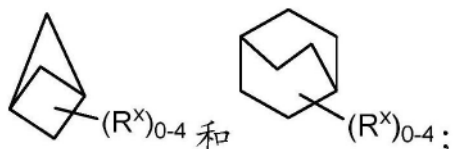
1. 一种式(I)化合物,



式(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

D选自:



$L^1$ 为键或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,其中“ $-$ ”指示与A的连接点;

$R^1$ 为氢;

W为噁二唑、吡咯、咪唑、吡唑或噻唑部分,其中咪唑可任选地在可用氮上经 $R^{N2}$ 取代;

A为苯基或异噻唑基,其各自任选地经1-2个 $R^Y$ 基团取代;

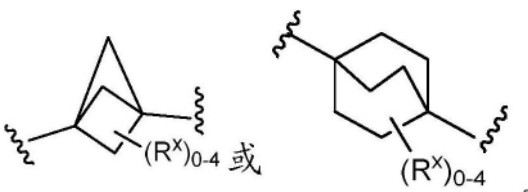
Z为苯基或嘧啶基,其各自任选地在一个或多个可用碳上经1-3个 $R^Y$ 基团取代;

$R^{N2}$ 为氢或 $-\text{CH}_3$ ;

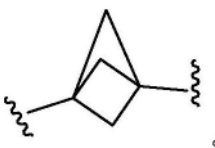
各 $R^X$ 独立地选自由以下组成的组:氢、氧代基和羟基;且

各 $R^Y$ 独立地选自由以下组成的组:氢、氯、氟、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CN}$ 。

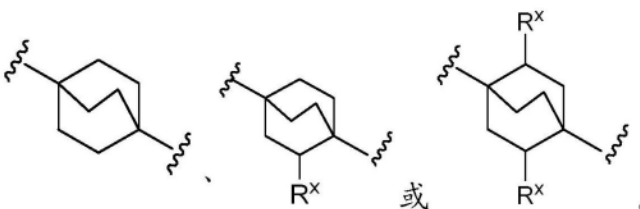
2. 如权利要求1所述的化合物,其中D为



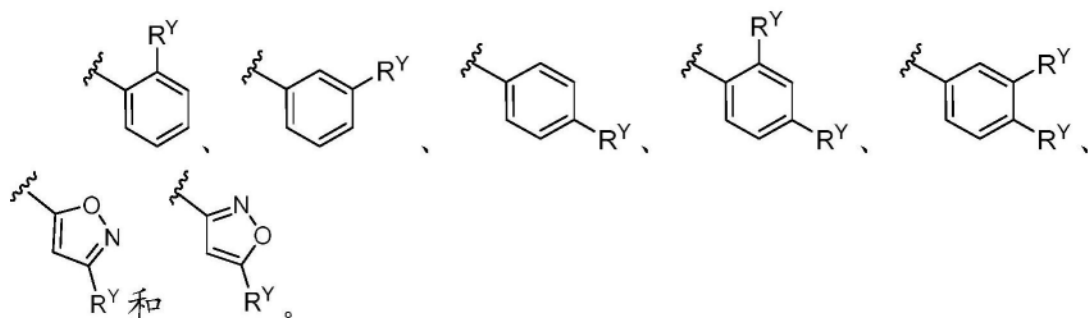
3. 如权利要求2所述的化合物,其中D为



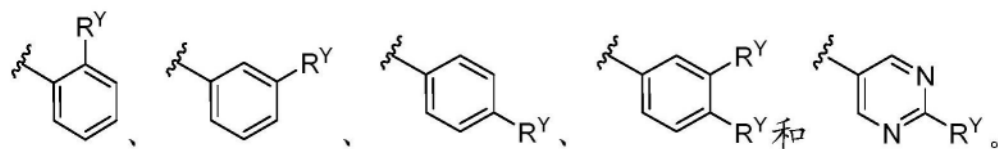
4. 如权利要求2所述的化合物,其中D为



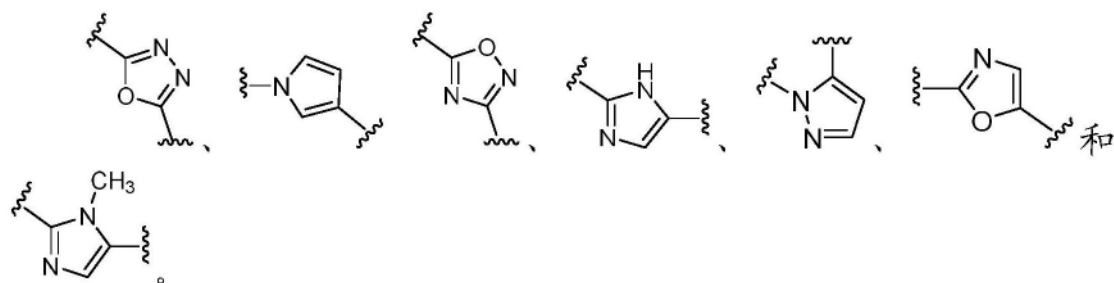
5. 如权利要求1所述的化合物,其中A选自由以下组成的组:



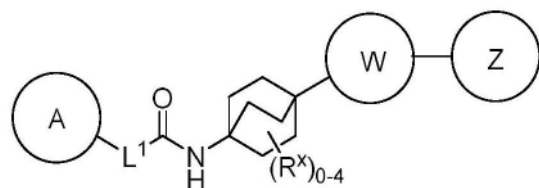
6. 如权利要求1所述的化合物,其中Z选自由以下组成的组:



7. 如权利要求1所述的化合物,其中W选自由以下组成的组:



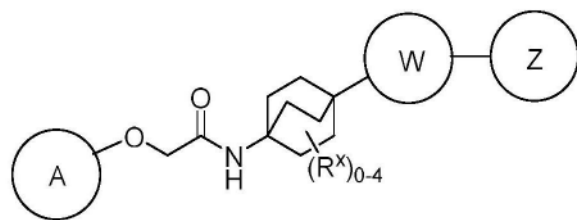
8. 如权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(I-b)化合物:



式(I-b)

或其药学上可接受的盐。

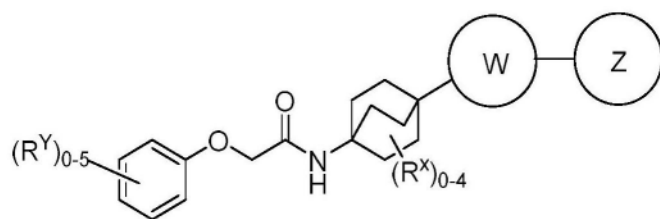
9. 如权利要求8所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(I-c)化合物:



式(I-c)

或其药学上可接受的盐。

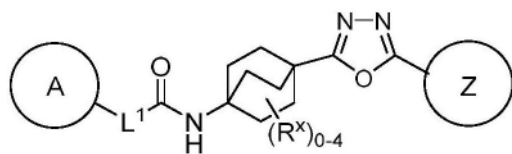
10. 如权利要求9所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(I-d)化合物:



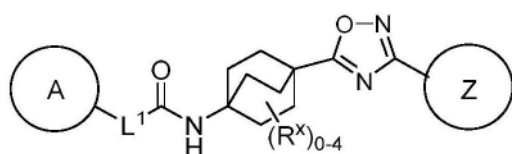
式(I-d)

或其药学上可接受的盐。

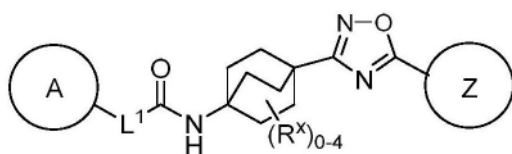
11. 如权利要求9所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(I-e-1)、式(I-e-2)、式(I-e-3)、式(I-e-4)、式(I-e-5)、式(I-e-6)、式(I-e-7)或式(I-e-8)的化合物:



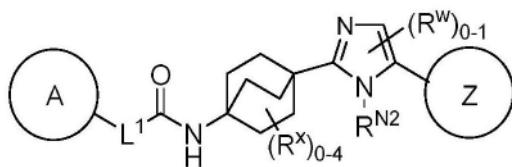
式(I-e-1)



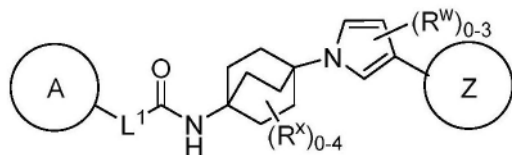
式(I-e-2)



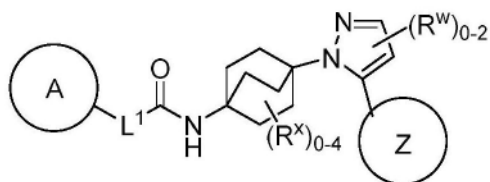
式(I-e-3)



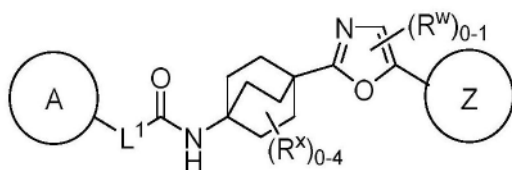
式(I-e-4)



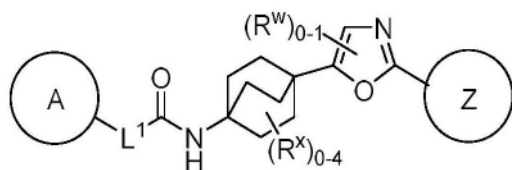
式(I-e-5)



式(I-e-6)



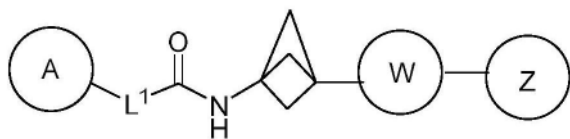
式(I-e-7)



式(I-e-8)

或其药学上可接受的盐。

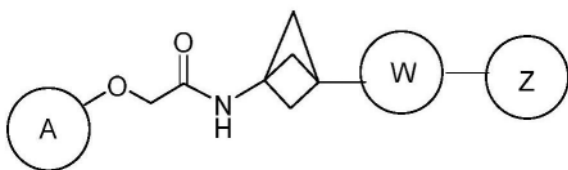
12. 如权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(I-f)化合物:



式(I-f)

或其药学上可接受的盐。

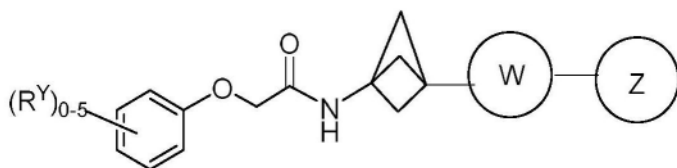
13. 如权利要求12所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(I-g)化合物:



式(I-g)

或其药学上可接受的盐。

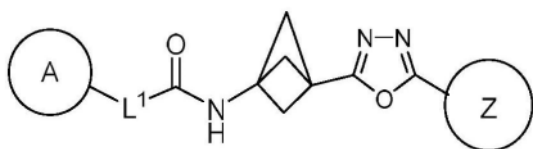
14. 如权利要求13所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(I-h)化合物:



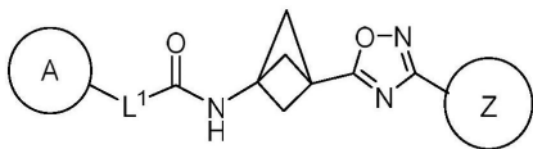
式(I-h)

或其药学上可接受的盐。

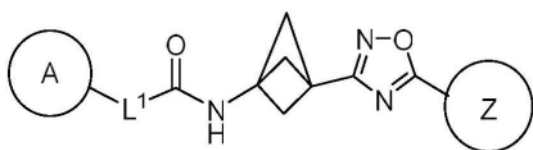
15. 如权利要求13所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(I-i-1)、式(I-i-2)、式(I-i-3)、式(I-i-4)、式(I-i-5)、式(I-i-6)、式(I-i-7)或式(I-i-8)的化合物:



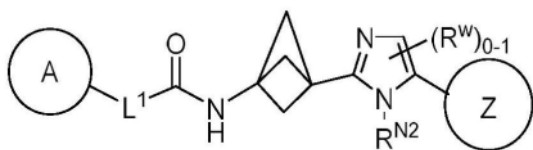
式(I-i-1)



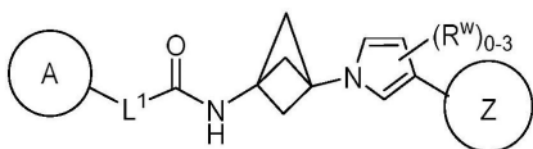
式(I-i-2)



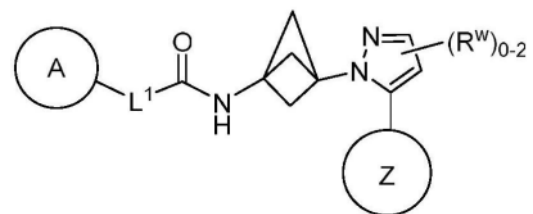
式(I-i-3)



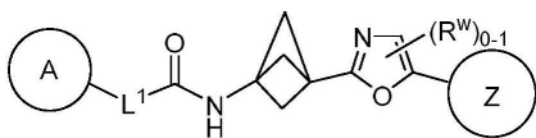
式(I-i-4)



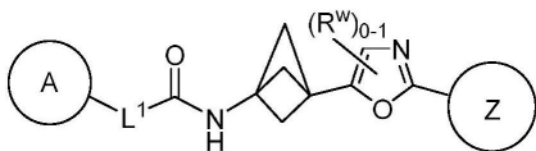
式(I-i-5)



式(I-i-6)



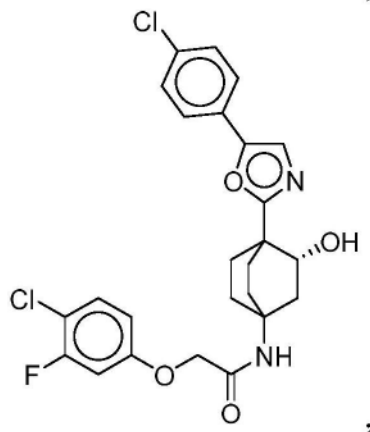
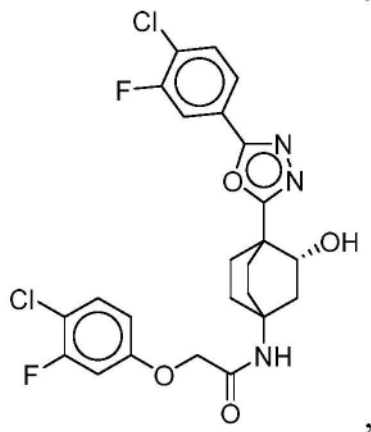
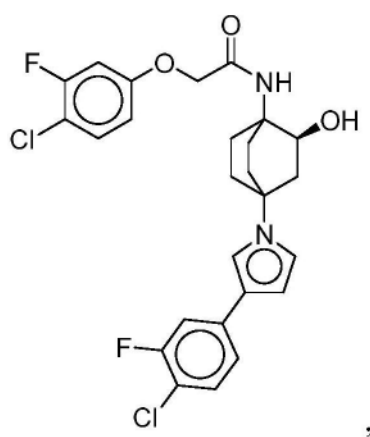
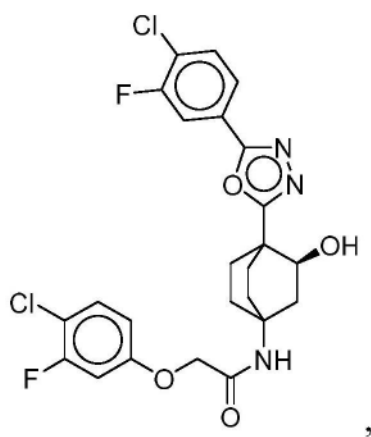
式(I-i-7)



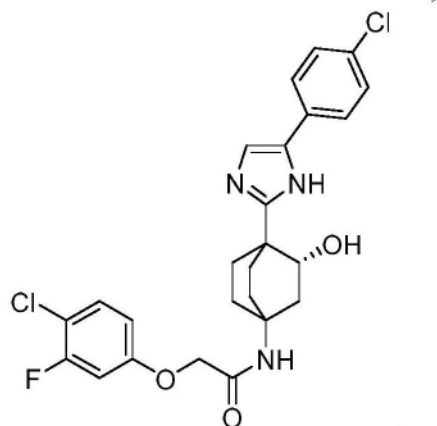
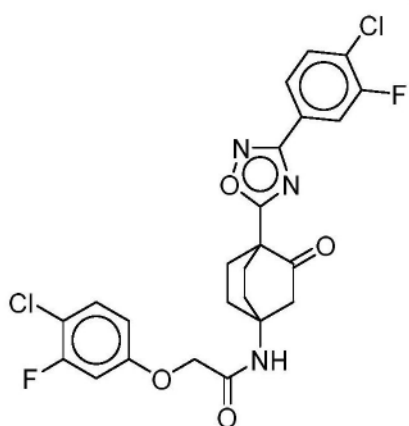
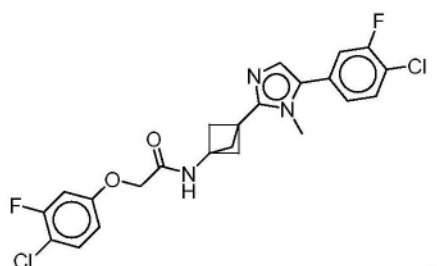
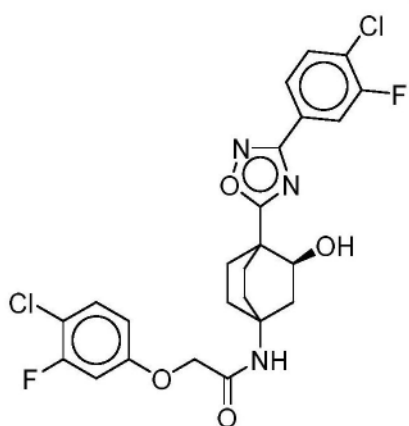
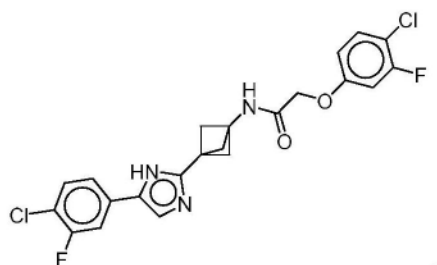
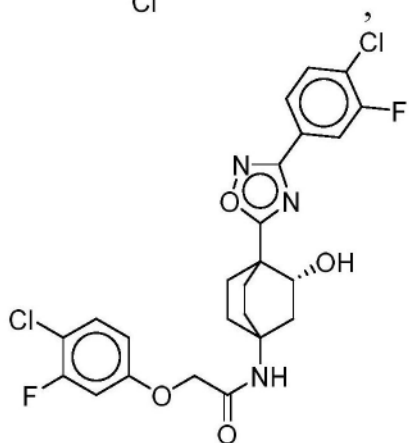
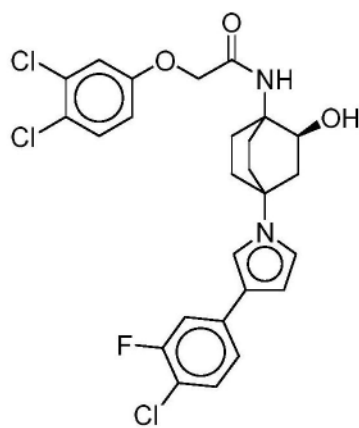
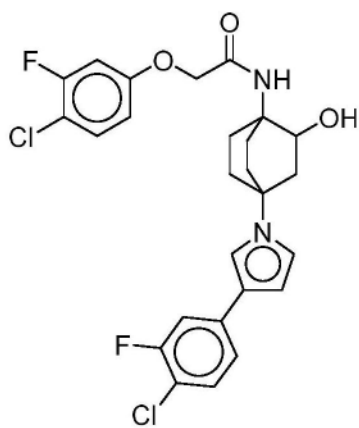
式(I-i-8)

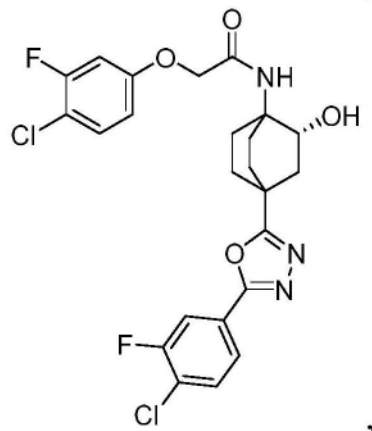
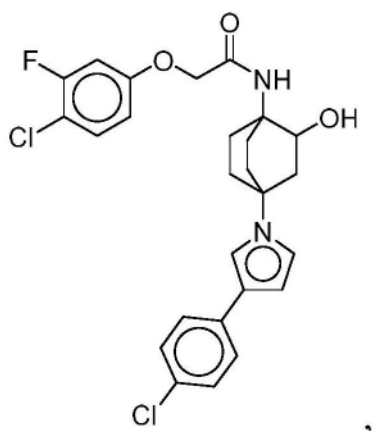
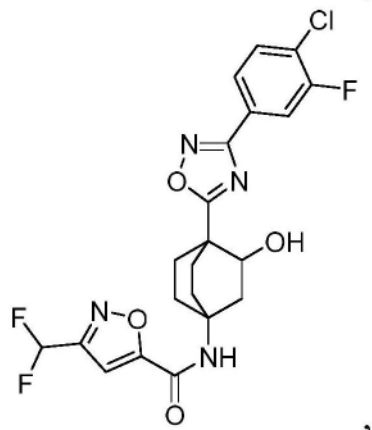
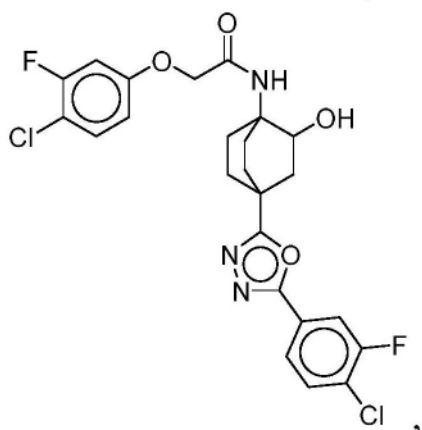
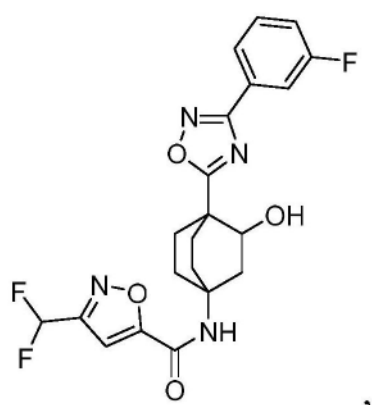
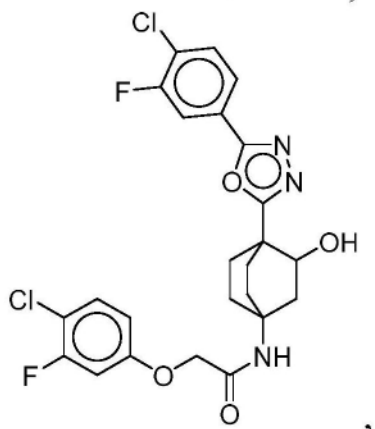
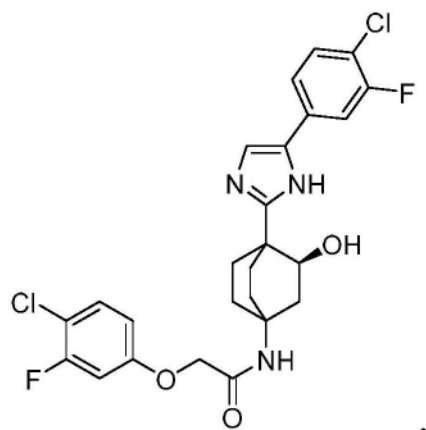
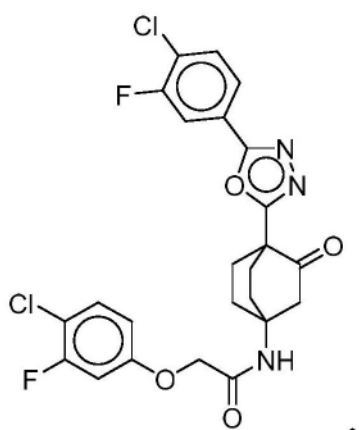
或其药学上可接受的盐。

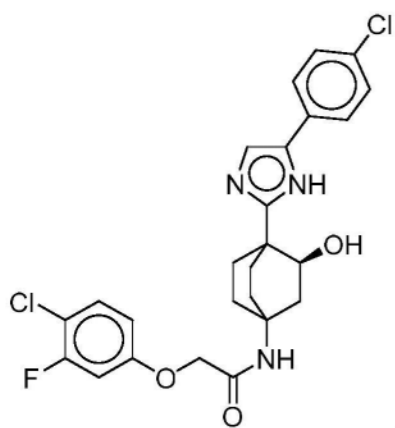
16. 选自以下的化合物：



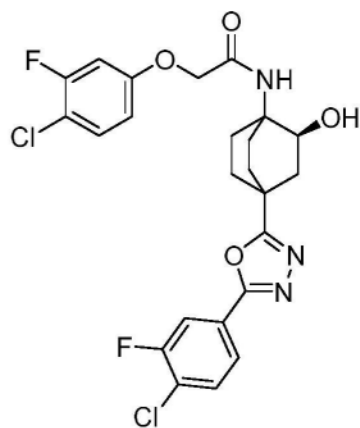




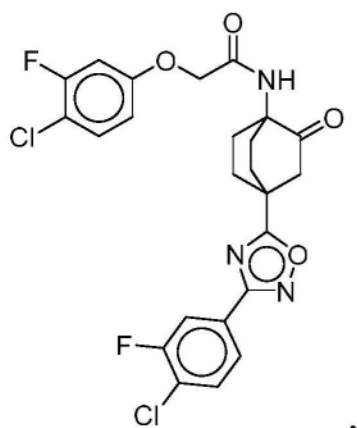




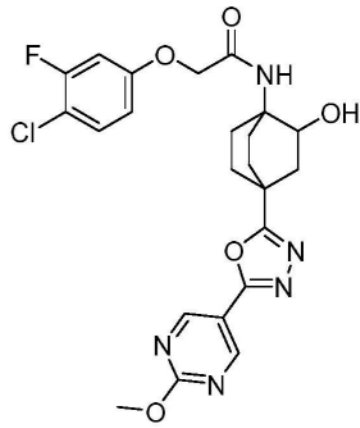
,



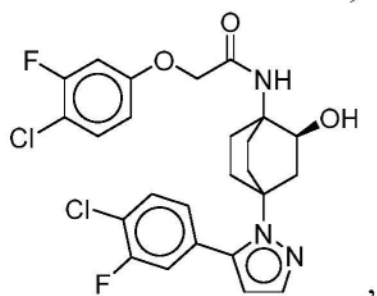
,



,



和



,

或其药学上可接受的盐。

## 整合应激通路的调节剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年11月2日提交的美国临时申请No. 62/580,802和2018年3月14日提交的美国临时申请No. 62/643,073的优先权,所述临时申请以全文引用的方式并入本文中。

### 背景技术

[0003] 在后生动物中,各种应激信号在共同效应子,即翻译起始因子eIF2 $\alpha$ 的丝氨酸51处会聚于单一磷酸化事件。这个步骤在哺乳动物细胞中利用四种eIF2 $\alpha$ 激酶进行:响应于内质网(ER)中未折叠蛋白质的积累的PERK、响应于氨基酸饥饿和紫外光的GCN2、响应于病毒感染和代谢应激的PKR和响应于血色素缺乏的HRI。这样的信号传导通路集合被称为“整合应激反应”(integrated stress response, ISR),因为所述通路会聚于同一分子事件。eIF2 $\alpha$ 磷酸化使翻译减弱,且使得细胞能对抗不同应激(Wek, R.C.等人Biochem Soc Trans (2006) 34(Pt1):7-11)。

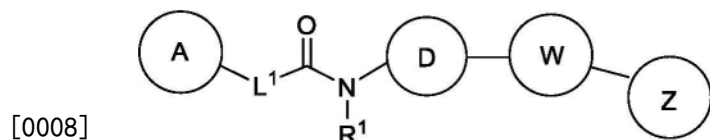
[0004] eIF2(包含三个亚基,即 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ )结合GTP和起始子Met-tRNA,形成三元复合物(eIF2-GTP-Met-tRNA<sub>i</sub>),所述复合物又与40S核糖体亚基缔合,扫描mRNA的5' UTR以选出起始AUG密码子。在 $\alpha$ 亚基磷酸化后,eIF2变成其GTP交换因子(GEF)的竞争性抑制剂,即eIF2B(Hinnebusch, A.G.和Lorsch, J.R.Cold Spring Harbor Perspect Biol (2012) 4(10))。磷酸化的eIF2紧密且非生产性地结合至eIF2B阻止了eIF2复合物装载GTP,由此阻断了三元复合物的形成并减少翻译起始(Krishnamoorthy, T.等人,Mol Cell Biol (2001) 21(15):5018-5030)。由于eIF2B的含量低于eIF2,故总eIF2中仅一小部分磷酸化就会对细胞中的eIF2B活性具有巨大影响。

[0005] eIF2B是一个复杂的分子机器,由eIF2B1至eIF2B5五个不同亚基组成。eIF2B5催化GDP/GTP交换反应且连同部分同源的亚基eIF2B3一起构成“催化核心”(Williams, D.D.等人,J Biol Chem (2001) 276:24697-24703)。其余三个亚基(eIF2B1、eIF2B2和eIF2B4)也彼此高度同源且形成“调控性次复合物”,为eIF2B的底物eIF2提供了结合位点(Dev, K.等人,Mol Cell Biol (2010) 30:5218-5233)。eIF2中GDP与GTP交换是被其专用的鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)eIF2B催化的。eIF2B在细胞中以八聚体(B1<sub>2</sub> B2<sub>2</sub> B3<sub>2</sub> B4<sub>2</sub> B5<sub>2</sub>)或以两个五聚体的二聚体形式存在(Gordiyenko, Y.等人,Nat Commun (2014) 5:3902;Wortham, N.C.等人,FASEB J (2014) 28:2225-2237)。分子如ISRIB与eIF2B二聚体相互作用并使所述二聚体构形稳定,由此增强了固有GEF活性且使细胞对eIF2 $\alpha$ 的细胞磷酸化作用不敏感(Sidrauski, C.等人,eLife (2015) e07314;Sekine, Y.等人,Science (2015) 348:1027-1030)。因此,可调节eIF2B活性的小分子治疗剂可能使UPR的PERK分支以及整个ISR衰减,因此可用于预防和/或治疗各种疾病,例如神经变性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢疾病。

## 发明内容

[0006] 本公开至少部分地针对用于调节eIF2B(例如激活eIF2B)和使ISR信号传导通路衰减的化合物、组合物和方法。在一些实施方案中,本文公开了一种eIF2B调节剂(例如eIF2B激活剂),所述eIF2B调节剂包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。在其它实施方案中,本文公开了使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体治疗疾病或病症,例如神经变性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢疾病或与eIF2B或ISR通路(例如eIF2通路)中的成分的功能减退相关的疾病或病症的方法。

[0007] 举例来说,本文公开了式(I)化合物:



式(I)

[0009] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体,其中:

[0010] D为桥连双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基,其中各桥连双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基任选地在一个或多个可用碳上经1-4个 $R^X$ 取代;且其中如果所述桥连双环杂环基含有可取代氮部分,那么所述可取代氮可任选地被 $R^{N1}$ 取代;

[0011]  $L^1$ 为键、 $C_1-C_6$ 亚烷基、2-7元亚杂烷基或-O-,其中 $C_1-C_6$ 亚烷基或2-7元亚杂烷基任选地经1-5个 $R^{L1}$ 取代;

[0012]  $R^1$ 为氢或 $C_1-C_6$ 烷基;

[0013] W为5-6元单环杂芳基,其中所述5-6元单环杂芳基任选地在一个或多个可用碳上经1-3个 $R^W$ 取代;且其中如果所述5-6元单环杂芳基含有可取代氮部分,那么所述可取代氮可任选地经 $R^{N2}$ 取代;

[0014] A和Z各自独立地为苯基或5-6元杂芳基,其中各苯基或5-6元杂芳基任选地在一个或多个可用碳上经1-5个 $R^Y$ 取代;且其中如果所述5-6元杂芳基含有可取代氮部分,那么所述可取代氮可任选地经 $R^{N3}$ 取代;

[0015] 各 $R^{L1}$ 独立地选自由以下组成的组: $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_1-C_6$ 烷基、卤基- $C_1-C_6$ 烷基、氨基- $C_1-C_6$ 烷基、氰基- $C_1-C_6$ 烷基、氧代基、卤基、氰基、-OR<sup>A</sup>、-NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>、-NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>、-C(O)R<sup>D</sup>、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>D</sup>、-SR<sup>E</sup>、-S(O)R<sup>D</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>D</sup>;

[0016]  $R^{N1}$ 选自由以下组成的组:氢、 $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_2-C_6$ 烷基、卤基- $C_2-C_6$ 烷基、氨基- $C_2-C_6$ 烷基、氰基- $C_2-C_6$ 烷基、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>、-C(O)R<sup>D</sup>、-C(O)OR<sup>D</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>D</sup>;

[0017]  $R^{N2}$ 选自由以下组成的组:氢、 $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_2-C_6$ 烷基、卤基- $C_2-C_6$ 烷基、氨基- $C_2-C_6$ 烷基、氰基- $C_2-C_6$ 烷基、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>、-C(O)R<sup>D</sup>、-C(O)OR<sup>D</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>D</sup>;

[0018]  $R^{N3}$ 选自由以下组成的组:氢、 $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_2-C_6$ 烷基、卤基- $C_2-C_6$ 烷基、氨基- $C_2-C_6$ 烷基、氰基- $C_2-C_6$ 烷基、-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>、-C(O)R<sup>D</sup>、-C(O)OR<sup>D</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>D</sup>;

[0019]  $R^W$ 独立地选自由以下组成的组:氢、 $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_1-C_6$ 烷基、卤基- $C_1-C_6$ 烷基、卤基- $C_1-C_6$ 烷氧基、氨基- $C_1-C_6$ 烷基、氰基- $C_1-C_6$ 烷基、氧代基、卤基、氰基、-OR<sup>A</sup>、-NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>、-

$\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ 、 $-\text{S}(\text{R}^{\text{F}})_{\text{m}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{D}}$ ;

[0020] 各 $\text{R}^{\text{X}}$ 独立地选自由以下组成的组: 氢、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、羟基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、卤基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、氨基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、氰基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-\text{OR}^{\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{E}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{D}}$ ;

[0021] 各 $\text{R}^{\text{Y}}$ 独立地选自由以下组成的组: 氢、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、羟基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、卤基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、卤基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷氧基、氨基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、氰基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、卤基、氰基、 $-\text{OR}^{\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ 、 $-\text{S}(\text{R}^{\text{F}})_{\text{m}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{D}}$ 和 $\text{G}^1$ ; 或

[0022] 相邻原子上的2个 $\text{R}^{\text{Y}}$ 基团连同其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基, 各自任选地经1-5个 $\text{R}^{\text{X}}$ 取代;

[0023] 各 $\text{G}^1$ 独立地为3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基, 其中各3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地经1-3个 $\text{R}^{\text{Z}}$ 取代;

[0024] 各 $\text{R}^{\text{Z}}$ 独立地选自由以下组成的组:  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、羟基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、卤基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、卤基、氰基、 $-\text{OR}^{\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{D}}$ ;

[0025]  $\text{R}^{\text{A}}$ 在每次出现时独立地为氢、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、卤基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ ;

[0026]  $\text{R}^{\text{B}}$ 和 $\text{R}^{\text{C}}$ 各自独立地为氢或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基; 或

[0027]  $\text{R}^{\text{B}}$ 和 $\text{R}^{\text{C}}$ 连同其所连接的原子一起形成任选地经1-3个 $\text{R}^{\text{Z}}$ 取代的3-7元杂环基环;

[0028] 各 $\text{R}^{\text{D}}$ 独立地为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基或卤基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基;

[0029] 各 $\text{R}^{\text{E}}$ 独立地为氢、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基或卤基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基;

[0030] 各 $\text{R}^{\text{F}}$ 独立地为氢、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基或卤基; 且

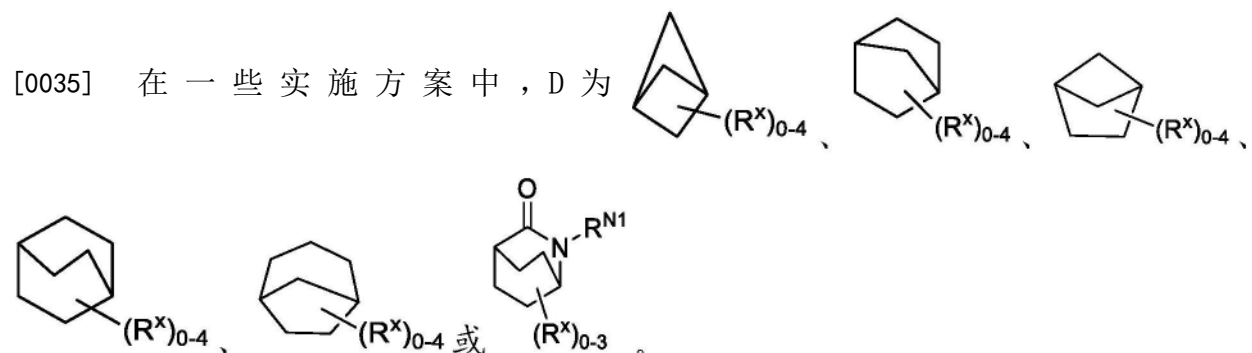
[0031] m在 $\text{R}^{\text{F}}$ 为氢或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基时为1, 在 $\text{R}^{\text{F}}$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基时为3, 或在 $\text{R}^{\text{F}}$ 为卤基时为5。

[0032] 在一些实施方案中, D为桥连双环环烷基或桥连双环杂环基, 各自任选地经1-4个 $\text{R}^{\text{X}}$ 取代。

[0033] 在一些实施方案中, D为桥连双环5-8元环烷基或桥连双环5-8元杂环基, 各自任选地经1-4个 $\text{R}^{\text{X}}$ 取代。

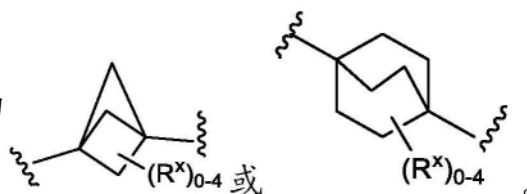
[0034] 在一些实施方案中, D为双环[1.1.1]戊烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.1]辛烷或2-氮杂双环[2.2.2]辛烷, 各自任选地经1-4个 $\text{R}^{\text{X}}$ 基团取代。

[0035] 在一些实施方案中, D为



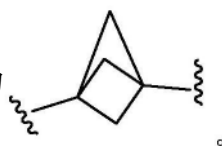
或

[0036] 在一些实施方案中,D为



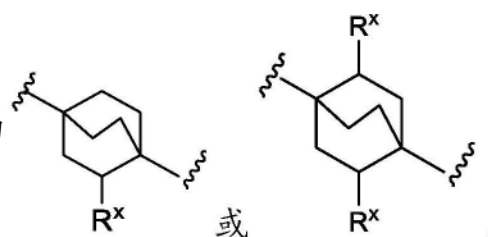
[0037] 在一些实施方案中,D经0个 $R^x$ 取代。

[0038] 在一些实施方案中,D为



[0039] 在一些实施方案中,D经1个或2个 $R^x$ 取代。

[0040] 在一些实施方案中,D为



[0041] 在一些实施方案中,各 $R^x$ 独立地选自由以下组成的组:氧代基、-OH、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>D</sup>、卤基和羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0042] 在一些实施方案中, $L^1$ 为键、2-7元亚杂烷基或-O-,其中任选地被1-5个 $R^{L1}$ 取代的2-7元亚杂烷基。

[0043] 在一些实施方案中, $L^1$ 为键、2-7元亚杂烷基或-O-,其中2-7元亚杂烷基经0个 $R^{L1}$ 取代。

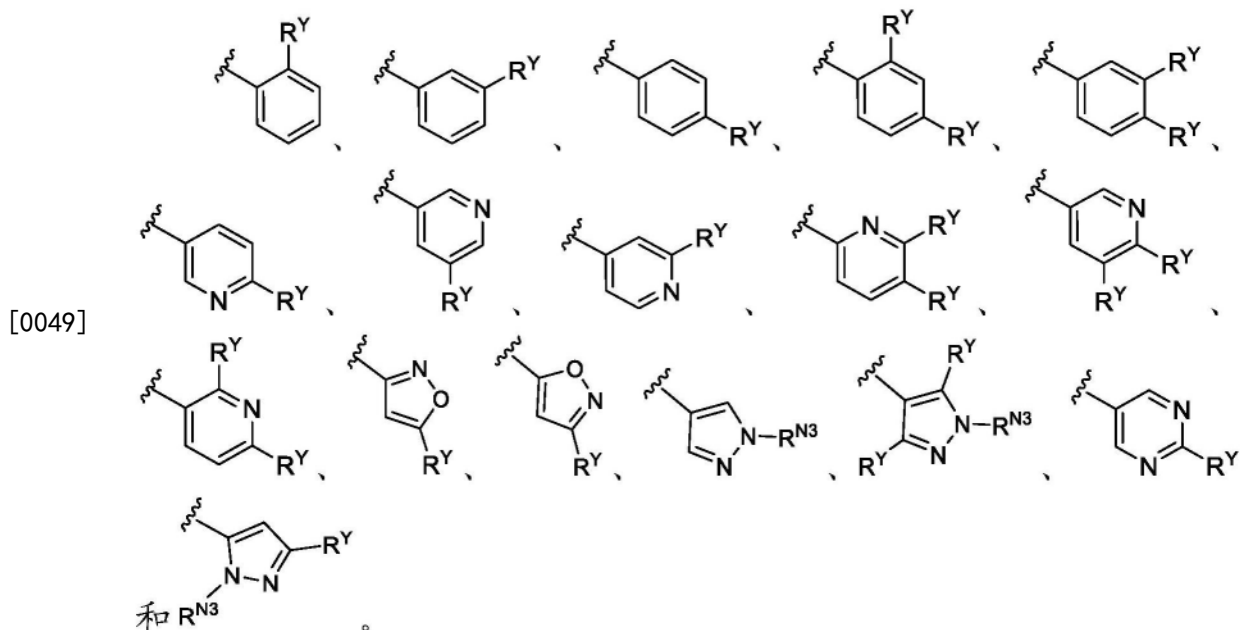
[0044] 在一些实施方案中, $L^1$ 选自键、-CH<sub>2</sub>O-\*、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*或-O-,其中“-\*”指示与A的连接点。

[0045] 在一些实施方案中, $R^1$ 为氢或CH<sub>3</sub>。

[0046] 在一些实施方案中,A和Z各自独立地为苯基或5-6元杂芳基;其中各苯基或5-6元杂芳基任选地经1-5个 $R^Y$ 取代,且各 $R^Y$ 独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤基、氰基、-OR<sup>A</sup>或G<sup>1</sup>。

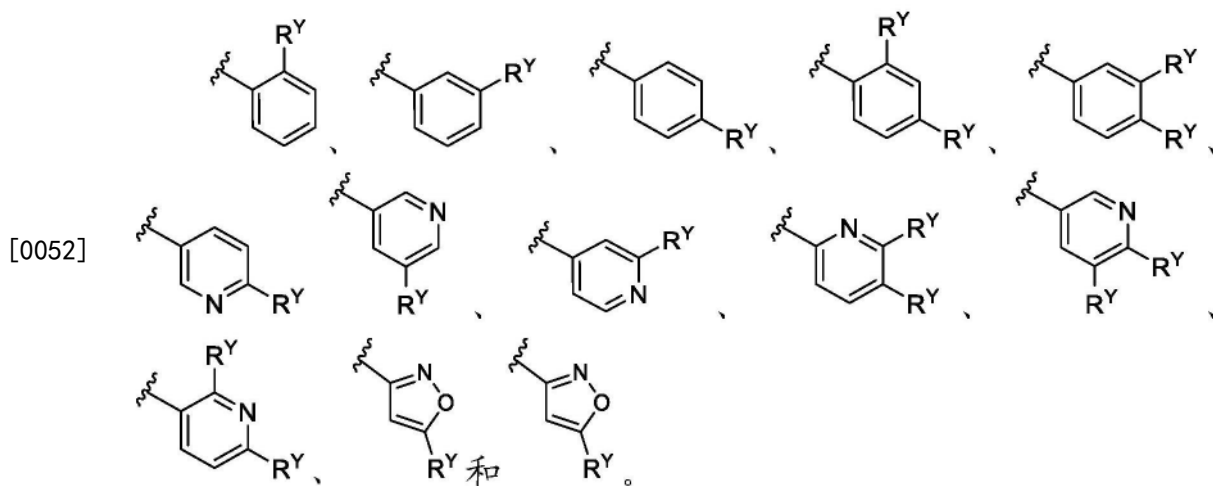
[0047] 在一些实施方案中,A和Z各自独立地为苯基、吡啶基、异噁唑基、嘧啶基或吡唑基,各自任选地经1-5个 $R^Y$ 基团取代。

[0048] 在一些实施方案中,A和Z各自选自由以下组成的组:



[0050] 在一些实施方案中,A为苯基、吡啶基、嘧啶基或异噻唑基,各自任选地经1-2个R<sup>Y</sup>基团取代。

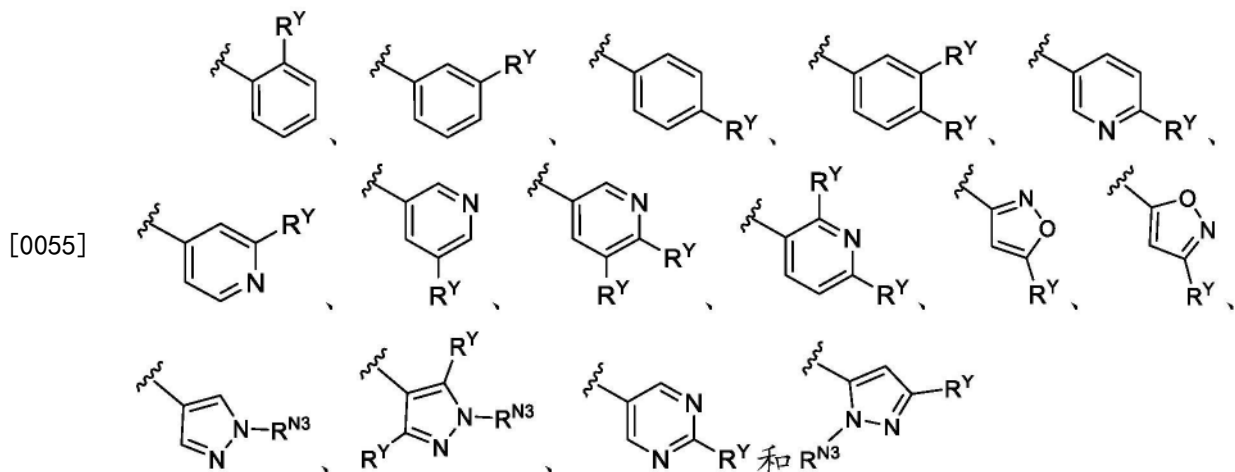
[0051] 在一些实施方案中,A选自由以下组成的组:



[0053] 在一些实施方案中,Z为苯基、吡啶基、异噁唑基、嘧啶基或吡唑基,各自任选地经1-3个R<sup>Y</sup>基团取代。

[0054] 在一些实施方案中,Z选自由以下组成的组:





[0056] 其中 $R^{N3}$ 为氢或 $CH_3$ 。

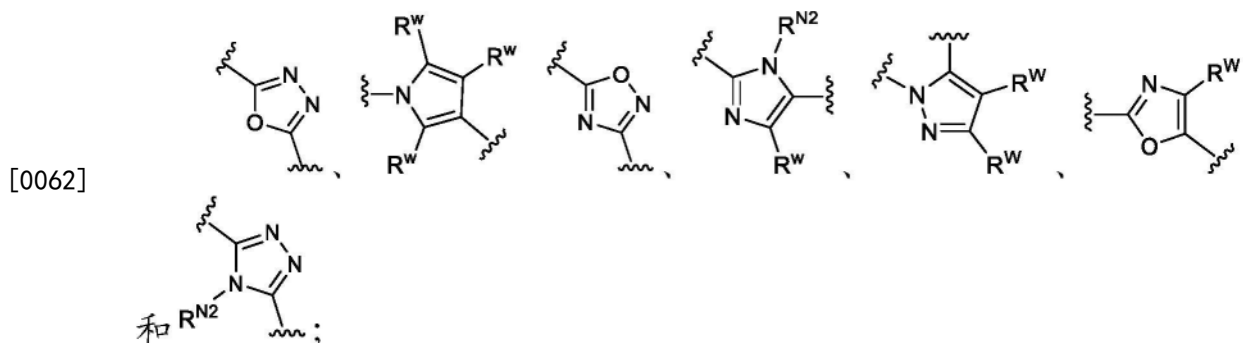
[0057] 在一些实施方案中,各R<sup>y</sup>独立地为氢、氯、氟、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或CN。

[0058] 在一些实施方案中, W为噁二唑、吡咯、咪唑、吡唑、三唑或噻唑部分, 各自任选地经1-3个R<sup>W</sup>基团取代, 且各R<sup>W</sup>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤基、氰基或-OR<sup>A</sup>。

[0059] 在一些实施方案中,W为1,3,4-噁二唑或1,2,4-噁二唑。

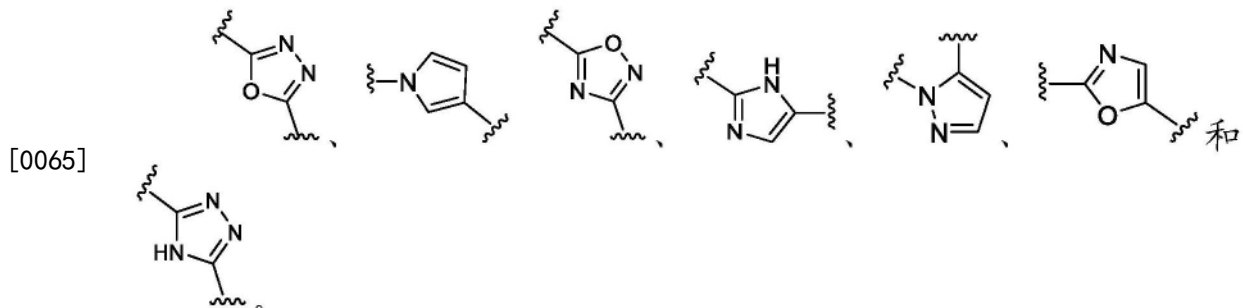
[0060] 在一些实施方案中,W为1,2,4-三唑。

[0061] 在一些实施方案中,W选自由以下组成的组:

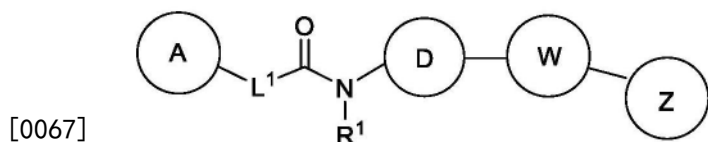


[0063] 其中各R<sup>W</sup>独立地选自由以下组成的组:氢、氯、氟、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>和CN, 且其中R<sup>N2</sup>为氢或CH<sub>3</sub>。

[0064] 在一些实施方案中,W选自由以下组成的组:



[0066] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物为式(I-a)化合物:



式(I-a)

[0068] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体，其中：

[0069] D为双环[1.1.1]戊烷基或双环[2.2.2]辛烷基，各自任选地经1-4个 $R^X$ 基团取代；

[0070]  $L^1$ 为 $CH_2O^*$ 、 $CH_2OCH_2^*$ 或 $-O-$ ，其中“ $*$ ”指示与A的连接点。；

[0071] W为噁二唑、吡咯、咪唑、吡唑、三唑或噻唑部分，各自任选地在一个或多个可用碳上经1-3个 $R^W$ 基团取代；且其中咪唑和三唑可任选地在可用氮上经氢或 $CH_3$ 取代；

[0072] A为苯基、异噻唑基或吡啶基，各自任选地经1-5个 $R^Y$ 基团取代；

[0073] Z为苯基、吡啶基、异噻唑基、嘧啶基或吡唑基，各自任选地在一个或多个可用碳上经1-5个 $R^Y$ 基团取代；且其中吡唑基可任选地在可用氮上经氢或 $CH_3$ 取代；

[0074] 各 $R^W$ 独立地为氯、氟、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 或CN；

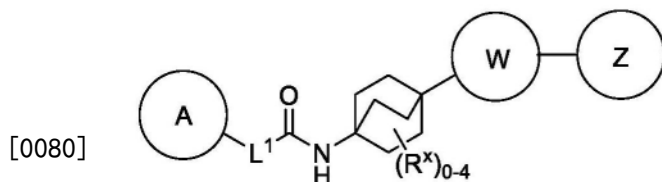
[0075] 各 $R^X$ 独立地为氟、氧代基、OH、 $OCH_3$ 、 $C(O)OH$ 或 $C(O)OCH_3$ ；

[0076] 各 $R^Y$ 独立地为氯、氟、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 或CN；或

[0077] 相邻原子上的2个 $R^Y$ 基团连同其所连接的原子一起形成呋喃基、吡咯基或二氧杂环戊烷基环，各自任选地经1-2个 $R^X$ 取代；且

[0078]  $R^1$ 为氢。

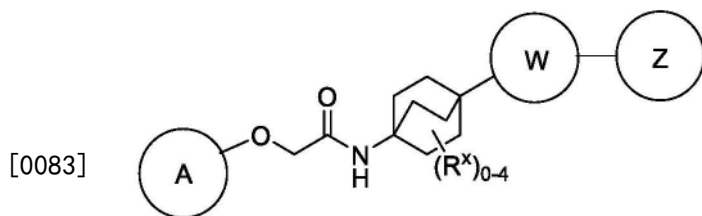
[0079] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-b)化合物：



式(I-b)

[0081] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

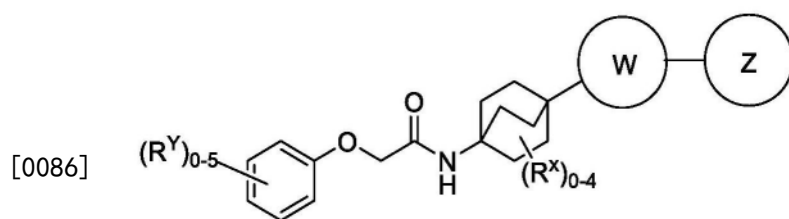
[0082] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-c)化合物：



式(I-c)

[0084] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

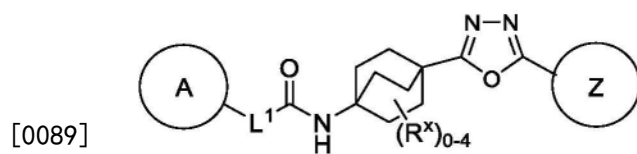
[0085] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-d)化合物：



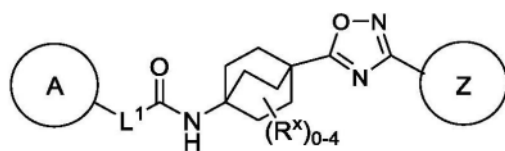
式(I-d)

[0087] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

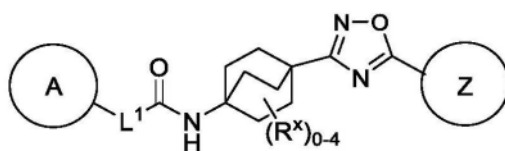
[0088] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物为式(I-e-1)、式(I-e-2)、式(I-e-3)、式(I-e-4)、式(I-e-5)、式(I-e-6)、式(I-e-7)、式(I-e-8)或式(I-e-9)的化合物:



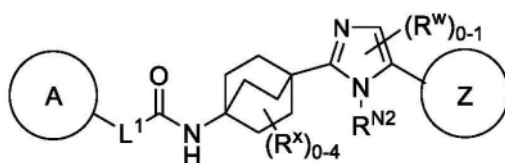
式(I-e-1)



式(I-e-2)

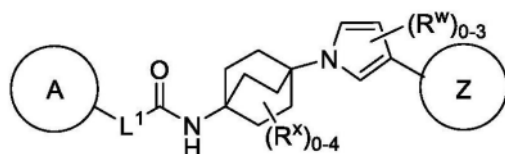


式(I-e-3)

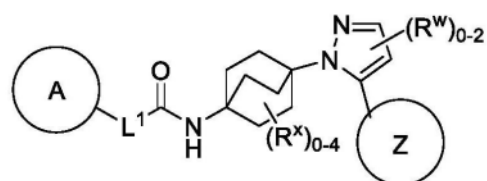


式(I-e-4)

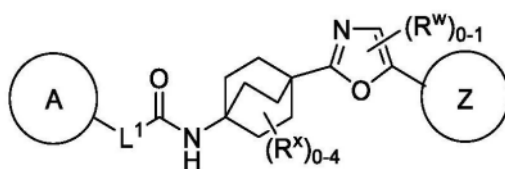
[0090]



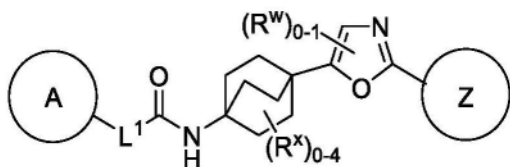
式(I-e-5)



式(I-e-6)

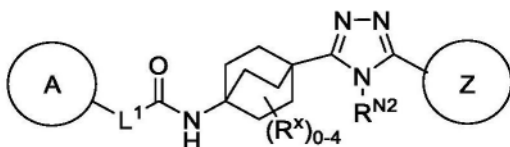


式(I-e-7)



式(I-e-8)

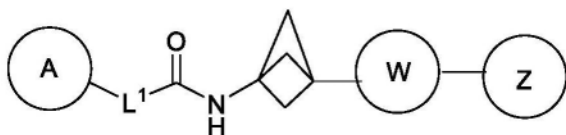
[0091]



式(I-e-9)

[0092] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

[0093] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物为式(I-f)化合物:

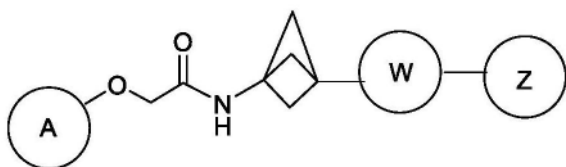


[0094]

式(I-f)

[0095] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

[0096] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物为式(I-g)化合物:

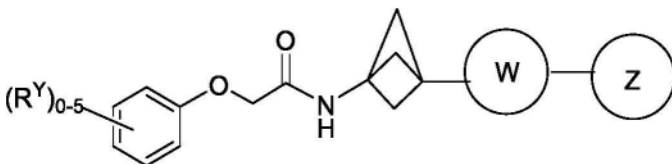


[0097]

式(I-g)

[0098] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

[0099] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物为式(I-h)化合物:



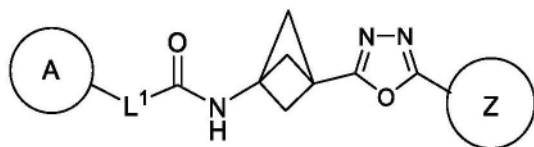
[0100]

式(I-h)

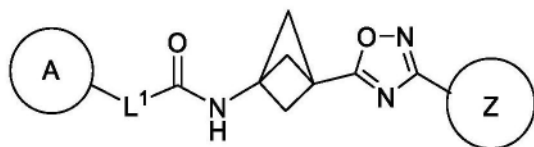
[0101] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体,其中W、Z和R<sup>Y</sup>各自如关于式(I)所定义。

[0102] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物为式(I-i-1)、式(I-i-2)、式(I-i-3)、式(I-

i-4)、式(I-i-5)、式(I-i-6)、式(I-i-7)、式(I-i-8)或式(I-i-9)的化合物:

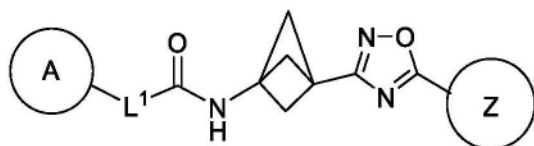


式(I-i-1)

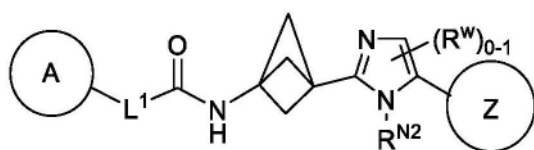


[0103]

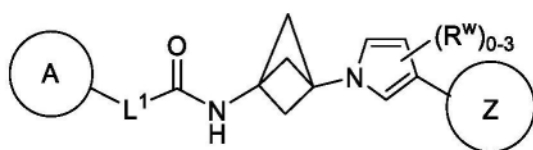
式(I-i-2)



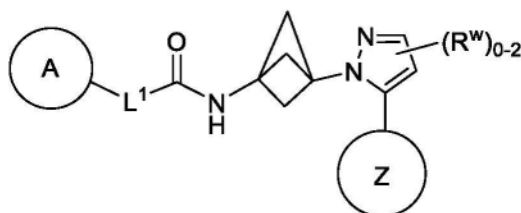
式(I-i-3)



式(I-i-4)

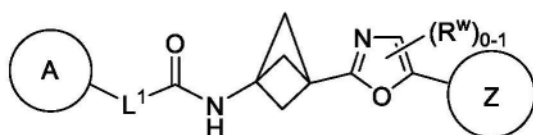


式(I-i-5)

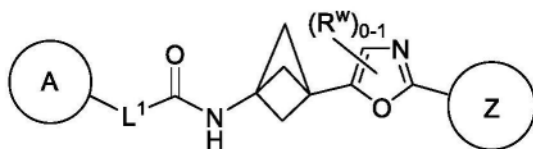


式(I-i-6)

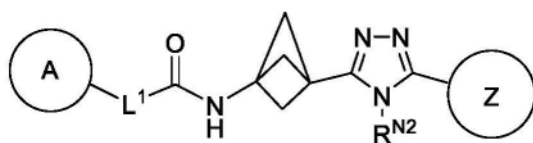
[0104]



式(I-i-7)



式(I-i-8)



式(I-i-9)

[0105] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

[0106] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐被配制成包含所公开的化合物和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。

[0107] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物选自表1中阐述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

[0108] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的神经变性疾病、脑白质营养不

良、癌症、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢疾病、线粒体疾病或与eIF2B或ISR通路(例如eIF2通路)中成分的功能减退有关的疾病或病症的方法,其中所述方法包括向受试者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体,或它们的组合物。

[0109] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗神经变性疾病。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包含白质消融性脑病、儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良、脑白质营养不良、脑白质病变、髓鞘发育不良或脱髓鞘疾病、智力残疾综合征、进行性核上麻痹、皮质基底节变性、肾上腺脑白质营养不良、X连锁肾上腺脑白质营养不良、大脑型肾上腺脑白质营养不良、佩-梅二氏病(Pelizaeus-Merzbacher Disease)、克利伯病(Krabbe disease)、由DARS2基因突变引起的脑白质营养不良(有时称为脑干和脊髓受累且乳酸盐升高的脑白质营养不良(LBSL)、DARS2相关自闭症、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、肌萎缩侧索硬化、克-雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、额颞叶痴呆、格-施-沙三氏病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、痴呆(例如HIV相关痴呆或路易体痴呆)、库鲁病(kuru)、帕金森病(Parkinson's disease)、进行性核麻痹、tau蛋白病或朊病毒病。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包含白质消融性脑病。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包含精神病,例如广场恐惧症、阿尔茨海默病、神经性厌食症、健忘症、焦虑症、双相情感障碍、躯体变形障碍、暴食症、幽闭恐惧症、抑郁症、妄想、第欧根尼综合征(Diogenes syndrome)、运用障碍、失眠症、孟乔森综合征(Munchausen's syndrome)、发作性睡病、自恋型人格障碍、强迫症、精神异常、恐怖症、精神分裂症、季节性情感障碍、分裂型人格障碍、梦游症、社交恐惧症、药物滥用、迟发性运动障碍、妥瑞氏综合征(Tourette syndrome)或拔毛癖。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包含具有认知功能损害或认知功能减退的症状的疾病或病症,例如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿氏病、精神分裂症、自闭症、额颞叶痴呆、痴呆(例如HIV相关痴呆或路易体痴呆)、年龄相关痴呆、慢性创伤性脑病、HIV诱发的神经认知功能损害、HIV相关的神经认知功能障碍、缺氧损伤(例如早产儿脑损伤、慢性围产期缺氧)、外伤性脑损伤、中风或术后认知功能异常。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包含智力残疾综合征。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包含轻度认知功能损害。

[0110] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗癌症。在一些实施方案中,所述癌症包含胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤或分泌细胞癌。在一些实施方案中,所述方法包括与用于增强记忆(例如长期记忆)的化学治疗剂组合来治疗癌症。

[0111] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗炎症性疾病。在一些实施方案中,所述炎症性疾病包含术后认知功能异常、外伤性脑损伤、关节炎(例如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎或幼年型特发性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、糖尿病(例如青少年发作型糖尿病或1型糖尿病)、格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)、桥本氏脑炎(Hashimoto's encephalitis)、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、斯耶格伦氏综合征(Sjogren's syndrome)、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞病(Behcet's disease)、克罗恩病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、肉样瘤病、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病(Graves' ophthalmopathy)、炎症性肠病、爱迪生氏病(Addison's disease)、白斑病、哮喘(例如过敏性哮喘)、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、盆腔炎症性



疾病、再灌注损伤、肉样瘤病、移植排斥反应、间质性膀胱炎或特应性皮炎。

[0112] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗肌肉骨骼疾病。在一些实施方案中,所述肌肉骨骼疾病包含肌营养不良、多发性硬化症、弗里德里希氏共济失调(Freidrich's ataxia)、肌消耗病症(例如肌萎缩、少肌症、恶病质)、包涵体肌病、进行性肌萎缩、运动神经元疾病、腕管综合征、上髌炎、腱炎、背痛、肌肉疼痛、肌肉酸痛、重复性劳损或麻痹。

[0113] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗代谢疾病。在一些实施方案中,所述代谢疾病包含非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纤维化、肥胖症、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸病、苯酮尿酸症、增生性视网膜病变或克-萨二氏病(Kearns-Sayre disease)。

[0114] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗线粒体疾病。在一些实施方案中,所述线粒体疾病与线粒体功能异常、一个或多个线粒体蛋白质突变或者一个或多个线粒体DNA突变有关或由其引起。在一些实施方案中,所述线粒体疾病为线粒体肌病。在一些实施方案中,所述线粒体疾病,例如线粒体肌病选自由以下组成的组:巴氏综合征(Barth syndrome)、慢性进行性眼外肌麻痹(cPEO)、克-萨二氏综合征(KSS)、莱氏综合征(Leigh syndrome)(例如MILS或母系遗传性莱氏综合征)、线粒体DNA耗竭综合征(MDDS,例如阿尔珀斯综合征(Alpers syndrome))、线粒体脑肌病(例如线粒体脑肌病、乳酸性酸中毒和卒中样发作(MELAS))、线粒体神经胃肠型脑肌病(MNGIE)、肌阵挛性癫痫伴破碎样红纤维(MERRF)、神经病、共济失调、色素性视网膜炎(NARP)、莱伯遗传性视神经病变(Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)和皮尔逊综合征(Pearson syndrome)。

[0115] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的与eIF2B活性或水平调节(例如降低)、eIF2 $\alpha$ 活性或水平调节(例如降低)、eIF2 $\alpha$ 磷酸化调节(例如增加)、磷酸化eIF2 $\alpha$ 通路活性的调节(例如增加)或ISR活性调节(例如增加)相关的疾病或病症的方法,其中所述方法包括向受试者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体,或其组合物。在一些实施方案中,所述疾病可由与eIF2通路(例如eIF2 $\alpha$ 信号传导通路或ISR通路)的成员相关的基因或蛋白质序列突变引起。

[0116] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗脑白质营养不良,例如白质消融性脑病(VWMD)或儿童共济失调伴中枢神经系统髓鞘发育不良的方法。在一些实施方案中,脑白质营养不良的特征在于tRNA合成酶中的氨基酸突变(例如氨基酸缺失、氨基酸加入或氨基酸取代)。在一些实施方案中,施用式(I)化合物增强患有脑白质营养不良,例如白质消融性脑病(VWMD)或儿童共济失调伴中枢神经系统髓鞘发育不良的受试者中的eIF2B活性。

[0117] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗与调节(例如减少)蛋白质合成的基因或基因产物(RNA或蛋白质)中的氨基酸突变(例如氨基酸缺失、氨基酸加入或氨基酸取代)相关的疾病或病症的方法。在一些实施方案中,施用式(I)化合物增强受试者中的突变GEF复合物的残余GEF活性。

[0118] 在另一方面,本发明的特征在于一种用于治疗受试者的神经变性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢疾病或线粒体疾病的组合物,其中所述组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

[0119] 在一些实施方案中,所述神经变性疾病包含白质消融性脑病、儿童共济失调伴CNS

髓鞘发育不良、脑白质营养不良、脑白质病变、髓鞘发育不良或脱髓鞘疾病、智力残疾综合征、进行性核上麻痹、皮质基底节变性、肾上腺脑白质营养不良、X连锁肾上腺脑白质营养不良、大脑型肾上腺脑白质营养不良、佩-梅二氏病、克利伯病、由DARS2基因突变引起的脑白质营养不良(有时称为脑干和脊髓受累且乳酸盐升高的脑白质营养不良(LBSL)、DARS2相关自闭症、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、克-雅二氏病、额颞叶痴呆、格-施-沙三氏病、亨廷顿氏病、痴呆(例如HIV相关痴呆或路易体痴呆)、库鲁病、帕金森病、进行性核麻痹、tau蛋白病或朊病毒病。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包含白质消融性脑病。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包含精神病,例如广场恐惧症、阿尔茨海默病、神经性厌食症、健忘症、焦虑症、双相情感障碍、躯体变形障碍、暴食症、幽闭恐惧症、抑郁症、妄想、第欧根尼综合征、运用障碍、失眠症、孟乔森综合征、发作性睡病、自恋型人格障碍、强迫症、精神异常、恐怖症、精神分裂症、季节性情感障碍、分裂型人格障碍、梦游症、社交恐惧症、药物滥用、迟发性运动障碍、妥瑞氏综合征或拔毛癖。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包含具有认知功能损害或认知功能减退的症状的疾病或病症,例如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿氏病、精神分裂症、自闭症、额颞叶痴呆、痴呆(例如HIV相关痴呆或路易体痴呆)、年龄相关痴呆、慢性创伤性脑病、HIV诱发的神经认知功能损害、HIV相关的神经认知功能障碍、缺氧损伤(例如早产儿脑损伤、慢性围产期缺氧)、外伤性脑损伤、中风或术后认知功能异常。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包含智力残疾综合征。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包含轻度认知功能损害。

[0120] 在一些实施方案中,所述癌症包含胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤或分泌细胞癌。在一些实施方案中,所述方法包括与用于增强记忆(例如长期记忆)的化学治疗剂组合来治疗癌症。

[0121] 在一些实施方案中,所述炎症性疾病包含术后认知功能异常、外伤性脑损伤、关节炎(例如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎或幼年型特发性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、糖尿病(例如青少年发作型糖尿病或1型糖尿病)、格-巴二氏综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、斯耶格伦氏综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、肉样瘤病、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病、炎症性肠病、爱迪生氏病、白斑病、哮喘(例如过敏性哮喘)、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、盆腔炎症性疾病、再灌注损伤、肉样瘤病、移植排斥反应、间质性膀胱炎或特应性皮炎。

[0122] 在一些实施方案中,所述肌肉骨骼疾病包含肌营养不良、多发性硬化症、弗里德里希氏共济失调、肌消耗病症(例如肌萎缩、少肌症、恶病质)、包涵体肌病、进行性肌萎缩、运动神经元疾病、腕管综合征、上髌炎、腱炎、背痛、肌肉疼痛、肌肉酸痛、重复性劳损或麻痹。

[0123] 在一些实施方案中,所述代谢疾病包含非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纤维化、肥胖症、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸病、苯酮尿酸症、增生性视网膜病变或克-萨二氏病。

[0124] 在一些实施方案中,所述线粒体疾病与线粒体功能异常、一个或多个线粒体蛋白质突变或者一个或多个线粒体DNA突变有关或由其引起。在一些实施方案中,所述线粒体疾病为线粒体肌病。在一些实施方案中,所述线粒体疾病,例如线粒体肌病选自自由以下组成的组:巴氏综合征、慢性进行性眼外肌麻痹(cPEO)、克-萨二氏综合征(KSS)、莱氏综合征(例如

MILS或母系遗传性莱氏综合征)、线粒体DNA耗竭综合征(MDDS,例如阿尔珀斯综合征)、线粒体脑肌病(例如线粒体脑肌病、乳酸性酸中毒和卒中样发作(MELAS))、线粒体神经胃肠型脑肌病(MNGIE)、肌阵挛性癫痫伴破碎样红纤维(MERRF)、神经病、共济失调、色素性视网膜炎(NARP)、莱伯遗传性视神经病变(LHON)和皮尔逊综合征。

[0125] 在另一方面,本发明的特征在于一种用于治疗受试者的与eIF2B活性或水平调节(例如降低)、eIF2 $\alpha$ 活性或水平调节(例如降低)、eIF2 $\alpha$ 磷酸化调节(例如增加)、磷酸化eIF2 $\alpha$ 通路活性的调节(例如增加)或ISR活性调节(例如增加)相关的疾病或病症的组合物,其中所述组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。在一些实施方案中,所述疾病可由与eIF2通路(例如eIF2 $\alpha$ 信号传导通路或ISR通路)的成员相关的基因或蛋白质序列突变引起。

[0126] 在另一方面,本发明的特征在于一种用于治疗脑白质营养不良,例如白质消融性脑病(VWMD)或儿童共济失调伴中枢神经系统髓鞘发育不良的组合物。在一些实施方案中,脑白质营养不良的特征在于tRNA合成酶中的氨基酸突变(例如氨基酸缺失、氨基酸加入或氨基酸取代)。在一些实施方案中,包含式(I)化合物的组合物增强患有脑白质营养不良,例如白质消融性脑病(VWMD)或儿童共济失调伴中枢神经系统髓鞘发育不良的受试者中的eIF2B活性。

[0127] 在另一方面,本发明的特征在于一种用于治疗与调节(例如减少)蛋白质合成的基因或基因产物(RNA或蛋白质)中的氨基酸突变(例如氨基酸缺失、氨基酸加入或氨基酸取代)相关的疾病或病症的组合物。在一些实施方案中,包含式(I)化合物的组合物增强受试者中的突变GEF复合物的残余GEF活性。

## 具体实施方式

[0128] 本发明的特征在于用于例如调节(例如激活)eIF2B和减弱ISR信号传导通路的化合物、组合物和方法,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

[0129] 定义

[0130] 化学定义

[0131] 以下更详细地描述了具体官能团和化学术语的定义。化学元素是根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版封面内页标识,且特定官能团一般为如其中所述来定义。另外地,有机化学的一般原理以及特定官能部分和反应性描述于以下文献中:Thomas Sorrell,Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith和March, March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, John Wiley & Sons公司, New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers公司, New York, 1989; 和Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

[0132] 本文使用的缩写具有其在化学和生物领域内的常规含义。本文陈述的化学结构和化学式是根据化学领域中已知的标准化学价规则构建。

[0133] 本文所述的化合物可包含一个或多个不对称中心,并因此可以各种异构体形式,

例如以对映异构体和/或非对映异构体存在。举例来说,本文所述的化合物可呈个别对映异构体、非对映异构体或几何异构体形式,或可呈立体异构体混合物形式,包括外消旋混合物和富集一种或多种立体异构体的混合物形式。异构体可通过本领域的技术人员已知的方法,包括手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶从混合物分离;或优选异构体可通过不对称合成法制备。参见例如Jacques等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 以及 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268页 (E.L. Eliel编, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本发明还涵盖呈基本上不含其它异构体的个别异构体形式和替代地,呈多种异构体的混合物形式的本文所述的化合物。

[0134] 如本文所使用,纯对映异构体化合物基本上不含所述化合物的其它对映异构体或立体异构体(即,对映异构体过量)。换句话说,所述化合物的“S”形式基本上不含所述化合物的“R”形式且因此,呈“R”形式的对映异构体过量。术语“对映异构纯”或“纯对映异构体”表示,所述化合物包含超过75重量%、超过80重量%、超过85重量%、超过90重量%、超过91重量%、超过92重量%、超过93重量%、超过94重量%、超过95重量%、超过96重量%、超过97重量%、超过98重量%、超过99重量%、超过99.5重量%或超过99.9重量%的对映异构体。在某些实施方案中,所述重量是以所述化合物的所有对映异构体或立体异构体的总重量计。

[0135] 在本文所提供的组合物中,对映异构纯化合物可存在其它活性或无活性成分。举例来说,包含对映异构纯R-化合物的药物组合物可包含例如约90%赋形剂和约10%对映异构纯R-化合物。在某些实施方案中,所述组合物中的对映异构纯R-化合物可例如包含以所述化合物的总重量计至少约95重量%R-化合物和至多约5重量%S-化合物。举例来说,包含对映异构纯S-化合物的药物组合物可包含例如约90%赋形剂和约10%对映异构纯S-化合物。在某些实施方案中,所述组合物中的对映异构纯S-化合物可例如包含以所述化合物的总重量计至少约95重量%S-化合物和至多约5重量%R-化合物。在某些实施方案中,活性成分可利用极少或不利用赋形剂或载体配制。

[0136] 本文所述的化合物还可包含一个或多个同位素取代。举例来说,H可呈任何同位素形式,包括 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ (D或氘)和 $^3\text{H}$ (T或氚);C可呈任何同位素形式,包括 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ ;O可呈任何同位素形式,包括 $^{16}\text{O}$ 和 $^{18}\text{O}$ 等等。

[0137] 冠词“一个(种)”在本文中用于指一个(种)或超过一个(种)(即,至少一个(种))所述冠词的语法宾语。举例来说,“一种类似物”意思指一种类似物或超过一种类似物。

[0138] 在列出值的范围时,预期涵盖在所述范围内的每个值和子范围。举例来说,“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”意图涵盖 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_5$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_4$ 、 $\text{C}_4\text{-C}_6$ 、 $\text{C}_4\text{-C}_5$ 和 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 烷基。

[0139] 以下术语意图具有以下所呈现的含义且可用于理解本发明的描述和预定范围。

[0140] “烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基(“ $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至12个碳原子(“ $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子(“ $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子(“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至5个碳原子(“ $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至4个碳原

子(“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至3个碳原子(“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至2个碳原子(“C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C<sub>1</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有2至6个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基”)。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的实例包括甲基(C<sub>1</sub>)、乙基(C<sub>2</sub>)、正丙基(C<sub>3</sub>)、异丙基(C<sub>3</sub>)、正丁基(C<sub>4</sub>)、叔丁基(C<sub>4</sub>)、仲丁基(C<sub>4</sub>)、异丁基(C<sub>4</sub>)、正戊基(C<sub>5</sub>)、3-戊基(C<sub>5</sub>)、戊基(C<sub>5</sub>)、新戊基(C<sub>5</sub>)、3-甲基-2-丁基(C<sub>5</sub>)、叔戊基(C<sub>5</sub>)和正己基(C<sub>6</sub>)。烷基的其它实例包括正庚基(C<sub>7</sub>)、正辛基(C<sub>8</sub>)等等。烷基在每种情况下可独立地任选地经取代,即未经取代(“未经取代的烷基”)或经一个或多个取代基,例如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代(“经取代烷基”)。在某些实施方案中,烷基为未经取代的C<sub>1-10</sub>烷基(例如-CH<sub>3</sub>)。在某些实施方案中,烷基为经取代的C<sub>1-6</sub>烷基。常用烷基缩写包括Me(-CH<sub>3</sub>)、Et(-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、iPr(-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、nPr(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、n-Bu(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)或i-Bu(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)。

[0141] 除非另外规定,否则单独或作为另一取代基的一部分的术语“亚烷基”意思指衍生自烷基的二价基团,例如但不限于-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。典型地,烷基(或亚烷基)将具有1至24个碳原子,且在本发明中所述基团优选具有10个或更少碳原子。除非另外规定,否则单独或作为另一取代基的一部分的术语“亚烯基”意思指衍生自烯烃的二价基团。亚烷基可描述为例如C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>元亚烷基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢原子。

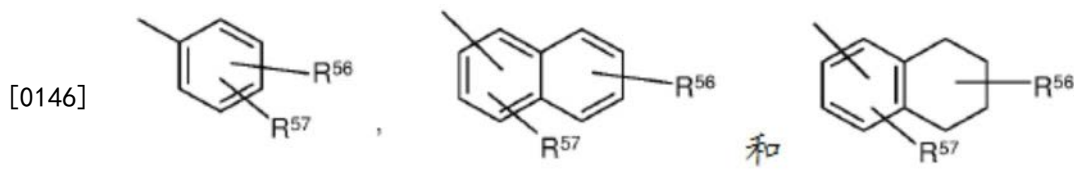
[0142] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳双键且不含三键的直链或支链烃基(“C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C<sub>2</sub>烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可在内部(例如在2-丁烯基中)或在末端(例如在1-丁烯基中)。C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基的实例包括乙烯基(C<sub>2</sub>)、1-丙烯基(C<sub>3</sub>)、2-丙烯基(C<sub>3</sub>)、1-丁烯基(C<sub>4</sub>)、2-丁烯基(C<sub>4</sub>)、丁二烯基(C<sub>4</sub>)等等。C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基的实例包括前述C<sub>2-4</sub>烯基以及戊烯基(C<sub>5</sub>)、戊二烯基(C<sub>5</sub>)、己烯基(C<sub>6</sub>)等等。烯基的其它实例包括庚烯基(C<sub>7</sub>)、辛烯基(C<sub>8</sub>)、辛三烯基(C<sub>8</sub>)等等。烯基在每种情况下可独立地任选地经取代,即未经取代(“未经取代的烯基”)或经一个或多个取代基,例如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代(“经取代烯基”)。在某些实施方案中,烯基为未经取代的C<sub>2-10</sub>烯基。在某些实施方案中,烯基为经取代的C<sub>2-6</sub>烯基。

[0143] “芳基”是指具有6-14个环碳原子和零个杂原子提供于芳族环系统中的单环或多环(例如双环或三环)4n+2芳族环系统(例如在环阵列中共用6、10或14个π电子)的基团(“C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有六个环碳原子(“C<sub>6</sub>芳基”;例如苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子(“C<sub>10</sub>芳基”;例如萘基,例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有十四个环碳原子(“C<sub>14</sub>芳基”;例如蒽基)。芳基可描述为例如C<sub>6</sub>-C<sub>10元</sub>芳基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。芳基部分包括但不限于苯基、萘基、蒽基和四氢萘基。芳基在每种情况下可独立地任选地经取代,即未经取代(“未经取代的芳基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代芳基”)。在某些实施方案中,芳基为未经取代的C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基。在某些实施方案中,芳基为经取代的C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基。

[0144] 在某些实施方案中,芳基经一个或多个选自以下的基团取代:卤基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、卤

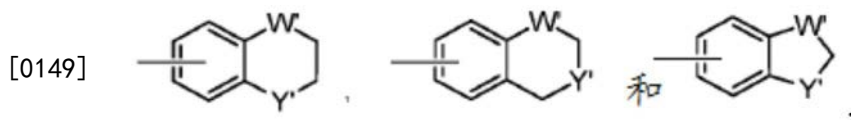
基- $C_1-C_8$ 烷基、卤氧基- $C_1-C_8$ 烷基、氰基、羟基、烷氧基- $C_1-C_8$ 烷基和氨基。

[0145] 代表性的经取代芳基的实例包括以下



[0147] 其中 $R^{56}$ 和 $R^{57}$ 之一可为氢且 $R^{56}$ 和 $R^{57}$ 中至少一个各自独立地选自 $C_1-C_8$ 烷基、卤基- $C_1-C_8$ 烷基、4-10元杂环基、烷酰基、烷氧基- $C_1-C_8$ 烷基、杂芳基氧基、烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、 $NR^{58}COR^{59}$ 、 $NR^{58}SOR^{59}$ 、 $NR^{58}SO_2R^{59}$ 、 $C(O)O$ 烷基、 $C(O)O$ 芳基、 $CONR^{58}R^{59}$ 、 $CONR^{58}OR^{59}$ 、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $SO_2NR^{58}R^{59}$ 、S-烷基、S(O)-烷基、 $S(O)_2$ -烷基、S-芳基、S(O)-芳基、 $S(O_2)$ -芳基；或 $R^{56}$ 和 $R^{57}$ 可接合形成具有5至8个原子的环状环(饱和或不饱和)，任选地含有一个或多个选自N、O或S的组的杂原子。

[0148] 具有稠合杂环基的其它代表性芳基包括以下：



[0150] 其中各 $W'$ 选自 $C(R^{66})_2$ 、 $NR^{66}$ 、O和S；且各 $Y'$ 选自羰基、 $NR^{66}$ 、O和S；且 $R^{66}$ 独立地为氢、 $C_1-C_8$ 烷基、 $C_3-C_{10}$ 环烷基、4-10元杂环基、 $C_6-C_{10}$ 芳基和5-10元杂芳基。

[0151] 单独或作为另一取代基的一部分的“亚芳基”和“亚杂芳基”意思指分别衍生自芳基和杂芳基的二价基团。杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、嘧啶基、噻吩基(thiophenyl)、噻吩基(thienyl)、呋喃基、吡咯基、苯并噁二唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、硫杂萘基、吡咯并吡啶基、吡唑基、喹啉基、喹喔啉基、吡啶并吡嗪基、喹啉酮基、苯并异噁唑基、咪唑并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯基、萘基、联苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃并噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、异喹啉基、噻二唑基、噁二唑基、吡咯基、二唑基、三唑基、四唑基、苯并噻二唑基、异噻唑基、吡唑并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基或喹啉基。以上实例可经取代或未经取代且以上各杂芳基实例的二价基团为亚杂芳基的非限制性实例。

[0152] 除非另外规定，否则单独或作为另一取代基的一部分的“卤基”或“卤素”意思指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)原子。单独或作为另一取代基的一部分的术语“卤基”是指氟、氯、溴或碘原子。在某些实施方案中，卤基为氟或氯。

[0153] 另外，术语例如“卤烷基”意图包括单卤烷基和多卤烷基。举例来说，术语“卤基- $C_1-C_6$ 烷基”包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等等。

[0154] 除非另外规定，否则单独或与另一术语组合的术语“杂烷基”意思指包括至少一个碳原子和至少一个选自由O、N、P、Si和S组成的组的杂原子的非环状稳定直链或支链，或其组合，且其中氮和硫原子可任选地被氧化，且氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子O、N、P、S和Si可位于杂烷基的任何内部位置处或烷基与分子其余部分连接的位置处。例示性杂烷基包括但不限于： $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、-

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-S(O)-CH}_3\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3\text{-CH=CH-O-CH}_3\text{-Si(CH}_3)_3\text{-CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3\text{-CH=CH-N(CH}_3)_2\text{-CH}_3\text{-O-CH}_3\text{和-O-CH}_2\text{-CH}_3$ 。至多两个或三个杂原子可为连续的,例如 $\text{-CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ 和 $\text{-CH}_2\text{-O-Si(CH}_3)_3$ 。当陈述“杂烷基”,随后陈述特定杂烷基,例如 $\text{-CH}_2\text{O}$ 、 $\text{-NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 等等时,应理解,术语杂烷基和 $\text{-CH}_2\text{O}$ 或 $\text{-NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 并非冗余的或互相排斥的。实际上,陈述特定杂烷基是为了更加清晰。因此,术语“杂烷基”在本文中不应解释为排除特定杂烷基,例如 $\text{-CH}_2\text{O}$ 、 $\text{-NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 等等。

[0155] 类似地,除非另外规定,否则单独或作为另一取代基的一部分的术语“亚杂烷基”意思指衍生自杂烷基的二价基团,例如但不限于 $\text{-CH}_2\text{O-}$ 和 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ 。亚杂烷基可描述为例如2-7元亚杂烷基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢原子。对于亚杂烷基,杂原子也可占据任一个或两个链末端(例如亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等等)。又另外,对于亚烷基和亚杂烷基连接基团,连接基团的化学式的书写方向不表明连接基团的取向。举例来说,式 $\text{-C(O)}_2\text{R}'$ 可表示 $\text{-C(O)}_2\text{R}'$ 和 $\text{-R}'\text{C(O)}_2$ 。

[0156] “杂芳基”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子提供于芳族环系统中的5-10元单环或双环 $4n+2$ 芳族环系统(例如环阵列中共有6或10个 $\pi$ 电子)的基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,如果价态允许,那么连接点可为碳原子或氮原子。杂芳基双环系统可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂芳基”还包括如以上所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系统,其中连接点在芳基或杂芳基环上,且在这类情况下,环成员的数量指定稠合(芳基/杂芳基)环系统中环成员的数量。对于一个环不含杂原子的双环杂芳基(例如吡啶基、喹啉基、呋喃基等等),连接点可在任一个环上,即,带有杂原子的环(例如2-吡啶基)或不含杂原子的环(例如5-吡啶基)。杂芳基可描述为例如6-10元杂芳基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢原子。

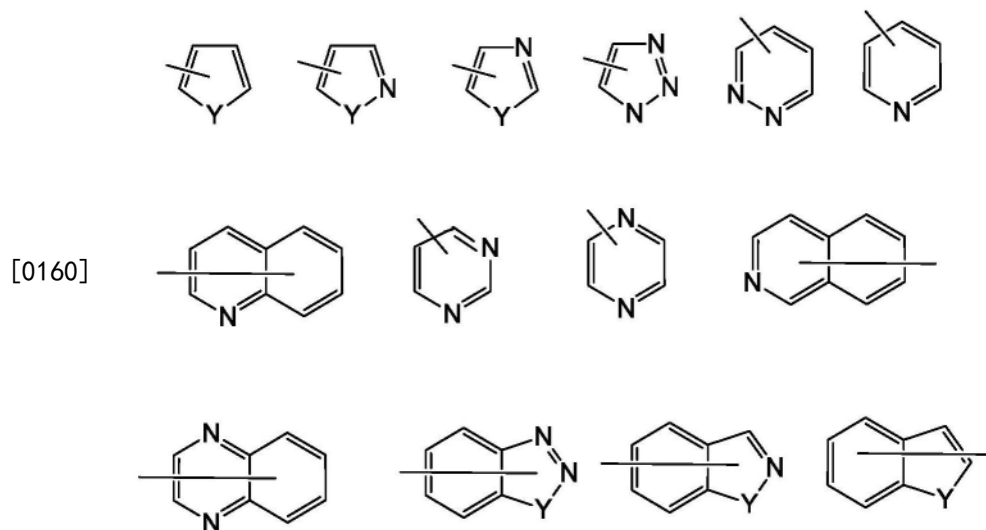
[0157] 在一些实施方案中,杂芳基为具有环碳原子和1-4个环杂原子提供于芳族环系统中的5-10元芳族环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基为具有环碳原子和1-4个环杂原子提供于芳族环系统中的5-8元芳族环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基为具有环碳原子和1-4个环杂原子提供于芳族环系统中的5-6元芳族环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。杂芳基在每种情况下可独立地任选地经取代,即未经取代(“未经取代的杂芳基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基为未经取代的5-14员杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基为经取代的5-14员杂芳基。

[0158] 含有一个杂原子的例示性5元杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有两个杂原子的例示性5元杂芳基包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的例示性5元杂芳基包括但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有四个杂原子的例示性5元杂芳基包括但不限于四唑基。含有一个杂原子的例示性6元杂芳基包括但不限于吡啶基。含有两个杂原子的例示性6元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有三个或四个杂原子的例示性6元杂芳基分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的例示性7元杂芳基包括但不限于氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯



基和硫杂环庚三烯基。例示性5,6-双环杂芳基包括但不限于吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡啶嗪基和嘌呤基。例示性6,6-双环杂芳基包括但不限于萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0159] 代表性杂芳基的实例包括下式：



[0161] 其中各Y选自羰基、N、NR<sup>65</sup>、O和S；且R<sup>65</sup>独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4-10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基和5-10元杂芳基。

[0162] “环烷基”是指在非芳族环系统中具有3至10个环碳原子和零个杂原子的非芳族环状烃基(“C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>环烷基”)。环烷基可描述为例如C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>元环烷基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。例示性C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基包括但不限于环丙基(C<sub>3</sub>)、环丙烯基(C<sub>3</sub>)、环丁基(C<sub>4</sub>)、环丁烯基(C<sub>4</sub>)、环戊基(C<sub>5</sub>)、环戊烯基(C<sub>5</sub>)、环己基(C<sub>6</sub>)、环己烯基(C<sub>6</sub>)、环己二烯基(C<sub>6</sub>)等等。例示性C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基包括但不限于前述C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基,以及环庚基(C<sub>7</sub>)、环庚烯基(C<sub>7</sub>)、环庚二烯基(C<sub>7</sub>)、环庚三烯基(C<sub>7</sub>)、环辛基(C<sub>8</sub>)、环辛烯基(C<sub>8</sub>)、立方烷基(C<sub>8</sub>)、双环[1.1.1]戊基(C<sub>5</sub>)、双环[2.2.2]辛基(C<sub>8</sub>)、双环[2.1.1]己基(C<sub>6</sub>)、双环[3.1.1]庚基(C<sub>7</sub>)等等。例示性C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基包括但不限于前述C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基以及环壬基(C<sub>9</sub>)、环壬烯基(C<sub>9</sub>)、环癸基(C<sub>10</sub>)、环癸烯基(C<sub>10</sub>)、八氢-1H-茛基(C<sub>9</sub>)、十氢萘基(C<sub>10</sub>)、螺[4.5]癸基(C<sub>10</sub>)等等。如前述实例说明,在某些实施方案中,环烷基为单环(“单环的环烷基”)或含有稠合、桥连或螺环系统,例如双环系统(“双环的环烷基”)且可为饱和的或可为部分不饱和的。“环烷基”还包括如上文所定义的环境基环与一个或多个芳基稠合的环系统,其中连接点是在环境基环上且在这类情况下,碳原子的数量仍指定环境基环系统中碳原子的数量。环烷基在每种情况下可独立地任选地经取代,即未经取代(“未经取代的环境基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代环境基”)。在某些实施方案中,环烷基为未经取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基。在某些实施方案中,环烷基为经取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基。



[0163] 在一些实施方案中,“环烷基”为具有3至10个环碳原子的单环饱和环烷基(“C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>环烷基”)。C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>环烷基的实例包括环戊基(C<sub>5</sub>)和环己基(C<sub>6</sub>)。C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基的实例包括前述C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>环烷基以及环丙基(C<sub>3</sub>)和环丁基(C<sub>4</sub>)。C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基的实例包括前述C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基以及环庚基(C<sub>7</sub>)和环辛基(C<sub>8</sub>)。除非另外说明,否则环烷基在每种情况下独立地未经取代(“未经取代的环烷基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基为未经取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基。在某些实施方案中,环烷基为经取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基。

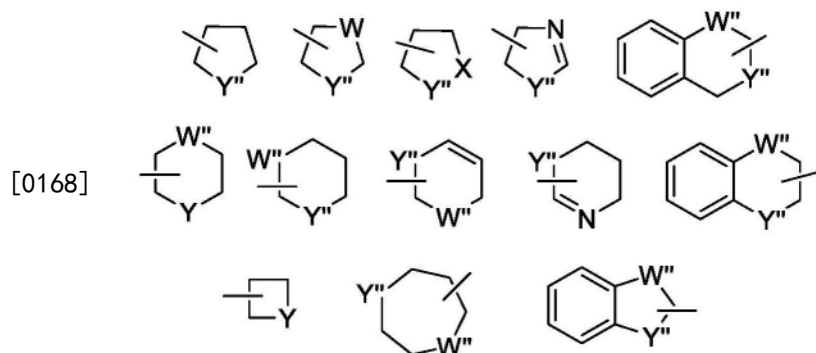
[0164] “杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元非芳族环系统基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,如果价态允许,那么连接点可为碳原子或氮原子。杂环基可为单环(“单环杂环基”)或稠合、桥连或螺环系统,例如双环系统(“双环杂环基”),且可为饱和或可为部分不饱和的。杂环基双环系统可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括如以上所定义的杂环基环与一个或多个环烷基稠合的环系统,其中连接点是在环烷基或杂环基环上;或如以上所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系统,其中连接点是在杂环基环上,且在这类情况下,环成员的数量也指定杂环基环系统中环成员的数量。杂环基可描述为例如3-7元杂环基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子,即碳、氮、氧、硫、硼、磷和硅。杂环基在每种情况下可独立地任选地经取代,即未经取代(“未经取代的杂环基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基为未经取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中,杂环基为经取代的3-10元杂环基。

[0165] 在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0166] 含有一个杂原子的例示性3元杂环基包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基。含有一个杂原子的例示性4元杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的例示性5元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的例示性5元杂环基包括但不限于二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷、二硫杂环戊烷和噁唑烷-2-酮。含有三个杂原子的例示性5元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的例示性6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基和噻烷基。含有两个杂原子的例示性6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二噁烷基。含有两个杂原子的例示性6元杂环基包括但不限于三嗪烷基。含有一个杂原

子的例示性7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有一个杂原子的例示性8元杂环基包括但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。与C<sub>6</sub>芳基环稠合的例示性5元杂环基(在本文中又称为5,6-双环杂环)包括但不限于吡啶基、异吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噻唑啉酮基等等。与芳基环稠合的例示性6元杂环基(在本文中又称为6,6-双环杂环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等等。

[0167] 杂环基的具体实例显示于以下说明性实例中:



[0169] 其中各W选自CR<sup>67</sup>、C(R<sup>67</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>67</sup>、O和S;且各Y选自NR<sup>67</sup>、O和S;且R<sup>67</sup>独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4-10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基和5-10元杂芳基。这些杂环基环可任选地经一个或多个选自由以下组成的组的基团取代:酰基、酰基氨基、酰氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、氨基、经取代氨基、氨基羰基(例如酰胺基)、氨基羰基氨基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、芳基、芳氧基、叠氮基、羧基、氰基、环烷基、卤素、羟基、酮基、硝基、硫醇基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O)<sub>2</sub>-烷基和-S(O)<sub>2</sub>-芳基。取代基团包括提供例如内酰胺和脲衍生物的羰基或硫羰基。

[0170] “含氮杂环基”意思指含有至少一个氮原子的4至7元非芳族环状基团,例如但不限于吗啉、哌啶(例如2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、吡咯烷(例如2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、氮杂环丁烷、吡咯烷酮、咪唑啉、咪唑烷酮、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪和N-烷基哌嗪,例如N-甲基哌嗪。具体实例包括氮杂环丁烷、哌啶酮和哌嗪酮。

[0171] “氨基”是指基团-NR<sup>70</sup>R<sup>71</sup>,其中R<sup>70</sup>和R<sup>71</sup>各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4-10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基和5-10元杂芳基。在一些实施方案中,胺基是指NH<sub>2</sub>。

[0172] “氰基”是指基团-CN。

[0173] “羟基”是指基团-OH。

[0174] 本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地经取代(例如“经取代”或“未经取代”的烷基、“经取代”或“未经取代”的烯基、“经取代”或“未经取代”的炔基、“经取代”或“未经取代”的环烷基、“经取代”或“未经取代”的杂环基、“经取代”或“未经取代”的芳基,或者“经取代”或“未经取代”的杂芳基)。一般来说,术语“经取代”无论前面是否有术语“任选地”均意指,一个基团(例如碳原子或氮原子)上存在的至少一个氢经可容许的取代基,例如在取代后产生稳定化合物,例如不会例如通过重排反应、环化反应、消除反应或其它反应而自发地发生转化的化合物的取代基置换。除非另外指示,否则“经取代”基团在所述基团的一个或多个可取代位置处具有取代基,且当任何给定结构中超过一个位置经取代时,所述取代基在每个位置处为相同或不同的。术语“经取代”拟包括用所有

可容许的有机化合物取代基,例如本文所描述的将形成稳定化合物的任何取代基进行的取代。本发明涵盖任何和所有这类组合,以便获得稳定化合物。出于本发明的目的,杂原子如氮可具有氢取代基和/或如本文所描述的任何适合取代基,所述取代基满足杂原子的价态且使得形成稳定部分。

[0175] 两个或更多个取代基可任选地接合形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。这类所谓的成环取代基典型地但非必需地连接至环状基础结构。在一个实施方案中,成环取代基连接至基础结构的相邻成员。举例来说,连接至环状基础结构的相邻成员的两个成环取代基产生稠合环结构。在另一个实施方案中,成环取代基连接至基础结构的单一成员。举例来说,连接至环状基础结构的单一成员的两个成环取代基产生螺环结构。在又一个实施方案中,成环取代基连接至基础结构的不相邻成员。

[0176] “抗衡离子”或“阴离子性抗衡离子”为与阳离子性季氨基缔合的带负电基团,以便维持电中性。例示性抗衡离子包括卤离子(例如 $F^-$ 、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ )、 $NO_3^-$ 、 $ClO_4^-$ 、 $OH^-$ 、 $H_2PO_4^-$ 、 $HSO_4^-$ 、磺酸根离子(例如甲烷磺酸根、三氟甲烷磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等等)和羧酸根离子(例如醋酸根、乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根等等)。

[0177] 术语“药学上可接受的盐”意图包括根据在本文所述化合物上所发现的特定取代基,利用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明化合物含有相对呈酸性的官能团时,可通过使这类化合物的中性形式与足量所需碱以纯净形式或在适合惰性溶剂中接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐,或类似盐。当本发明化合物含有相对呈碱性的官能团时,可通过使这类化合物的中性形式与足量所需酸以纯净形式或在适合惰性溶剂中接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、单氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等无机酸的盐,以及衍生自如乙酸、丙酸、异丁酸、顺丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲烷磺酸等相对无毒的有机酸的盐。还包括如精氨酸等氨基酸的盐,以及如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等有机酸的盐(参见例如Berge等人, *Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19(1977))。本发明的某些特定化合物含有碱性和酸性官能团,所述官能团使化合物能够转化成碱加成盐或酸加成盐。本领域的技术人员已知的其它药学上可接受的载体适用于本发明。盐往往会更易溶于作为相应游离碱形式的水性或其它质子性溶剂中。在其它情况下,制剂可为在第一缓冲液中,例如在pH值范围为4.5至5.5的1mM-50mM组氨酸、0.1%-2%蔗糖、2%-7%甘露糖醇中的冻干粉末,所述第一缓冲液在使用前与第二缓冲液组合。

[0178] 因此,本发明化合物可呈盐形式,例如与药学上可接受的酸形成的盐形式存在。本发明包括这类盐。这类盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲烷磺酸盐、硝酸盐、顺丁烯二酸盐、醋酸盐、柠檬酸盐、反丁烯二酸盐、酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物,包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐和与氨基酸如谷氨酸形成的盐。这些盐可通过本领域的技术人员已知的方法制备。

[0179] 所述化合物的中性形式优选通过使盐与碱或酸接触且以常规方式分离母体化合物再生。化合物的母体形式的某些物理特性,例如在极性溶剂中的溶解性,不同于各种盐形

式。

[0180] 除盐形式外,本发明提供呈前药形式的化合物。本文所述化合物的前药是在生理条件下易于发生化学变化以提供本发明化合物的化合物。另外,可在离体环境中通过化学或生物化学方法将前药转化成本发明的化合物。举例来说,前药当放于含适合酶或化学试剂的经皮贴片储集器中时可缓慢转化成本发明化合物。

[0181] 某些本发明化合物可以未溶剂化形式以及溶剂化形式,包括水合形式存在。一般来说,溶剂化形式等效于未溶剂化形式且涵盖在本发明的范围内。某些本发明化合物可以多种结晶或非晶形式存在。一般来说,所有物理形式对于本发明所涵盖的用途来说都是等效的且意图在本发明的范围内。

[0182] 如本文所使用,术语“盐”是指用于本发明方法中的化合物的酸或碱盐。可接受的盐的示例性实例为矿物酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等等)盐、有机酸(醋酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等等)盐、季铵(碘甲烷、碘乙烷等等)盐。

[0183] 某些本发明化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;对映异构体、外消旋物、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、可根据绝对立体化学定义的立体异构形式,如(R)-或(S)-,或如针对氨基酸的(D)-或(L)-,和个别异构体均涵盖在本发明的范围内。本发明化合物不包括本领域中已知太不稳定而无法合成和/或分离的化合物。本发明意图包括呈外消旋和光学纯形式的化合物。光学活性(R)-和(S)-,或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或者使用常规技术拆分。当本文所描述的化合物含有烯系键或其它几何不对称中心时,且除非另作说明,否则预期所述化合物包括E和Z几何异构体。

[0184] 如本文所使用,术语“异构体”是指具有相同原子序数和种类且因此具有相同分子量,但所述原子的结构布置或构型不同的化合物。

[0185] 如本文所使用,术语“互变异构体”是指平衡存在且易于从一种异构形式转化成另一种异构形式的两种或更多种结构异构体之一。

[0186] 本领域的技术人员应显而易见,某些本发明化合物可以互变异构形式存在,所述化合物的所有这类互变异构形式均在本发明的范围内。

[0187] 术语“治疗(treating/treatment)”是指成功治疗或改善损伤、疾病、病变或疾患的任何指征,包括任何客观或主观参数,例如症状的消除、缓解、减轻,或使患者更能忍受损伤、病变或疾患;减慢退化或恶化的速率;使变性的最终结果不易造成虚弱;改善患者的身体或心理健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数;包括体检、神经精神检查和/或精神评价的结果。举例来说,本文中的某些方法治疗癌症(例如胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、分泌细胞癌)、神经变性疾病(例如阿尔茨海默病、帕金森病、额颞叶痴呆)、脑白质营养不良(例如白质消融性脑病、儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良)、术后认知功能障碍、外伤性脑损伤、中风、脊髓损伤、智力残疾综合征、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢疾病或者与eIF2B或信号转导或信号传导通路中的成分(包括ISR)的功能减退以及eIF2通路活性降低相关的疾病或病症)。举例来说,本文中的某些方法通过降低或减少或防止癌症的发生、生长、转移或进展,或减轻癌症的症状来治疗癌症;通过改善精神健康、增加精神功能、减慢精神功能的减退、减少痴呆症、延缓痴呆症的发作、改善认知技能、减少认知技能的丧失、改善记忆、减小记忆退化、减少神经退化的症状或延长存活期来治疗神经退化;通过减少白质

消融性脑病的症状,或减少白质损失,或减少髓磷脂损失,或增加髓磷脂的量,或增加白质的量来治疗白质消融性脑病;通过减少儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良的症状,或增加髓磷脂含量,或减少髓磷脂损失来治疗儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良;通过减少智力残疾综合征的症状来治疗智力残疾综合征;通过治疗炎症性疾病的症状来治疗炎症性疾病;通过治疗肌肉骨骼疾病的症状来治疗肌肉骨骼疾病;或通过治疗代谢疾病的症状来治疗代谢疾病。本文所述的疾病、病症或疾患(例如癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢疾病或者与eIF2B或信号转导通路,包括eIF2通路、eIF2 $\alpha$ 磷酸化或ISR通路中的成分的功能减退相关的疾患或疾病)的症状将为已知的或可由本领域的普通技术人员确定。术语“治疗”和其相关表述包括预防疾病、病变、疾患或疾病(例如预防本文所述疾病、病症或疾患的一种或多种症状的发展)。

[0188] “有效量”为足以实现指定目的(例如实现施用其的作用、治疗疾病、降低酶活性、增加酶活性或减少疾病或疾患的一种或多种症状)的量。“有效量”的实例为足以促成疾病一种或多种症状的治疗、预防或减少的量,也可称为“治疗有效量”。药物的“预防有效量”为当施用于受试者时将具有预期的预防作用,例如预防或延迟损伤、疾病、病变或疾患的发作(或再发生),或降低损伤、疾病、病变或疾患,或其症状发作(或再发生)的可能性的药物的量。施用一次剂量未必会出现完全预防作用,且可能仅在施用一系列剂量后才发生。因此,预防有效量可以一次或多次施用进行施用。确切剂量将取决于治疗目的,且可以由本领域的技术人员使用已知技术确定(参见例如Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第1-3卷,1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); 和 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, 2003, Gennaro编, Lippincott, Williams & Wilkins)。

[0189] 一种或多种症状的“减少”(和所述短语的语法等效表示)意思指降低症状的严重程度或频率,或消除症状。

[0190] 在与疾病(例如本文所述的疾病或病症,例如癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢疾病或者与eIF2B或信号转导通路,包括eIF2通路、eIF2 $\alpha$ 磷酸化或ISR通路中的成分的功能减退相关的疾病或病症)相关的物质或物质活性或功能情况下,术语“相关(associated)”或“与……相关(associated with)”意思指,所述疾病是(完全或部分地)由,或所述疾病的症状是(完全或部分地)由所述物质或物质活性或功能引起。举例来说,与eIF2B功能减退相关的疾病或疾患的症状可为(完全或部分地)由eIF2B活性降低(例如eIF2B活性或水平降低、eIF2 $\alpha$ 磷酸化或磷酸化eIF2 $\alpha$ 活性增加,或eIF2活性降低,或磷酸化eIF2 $\alpha$ 信号转导或ISR信号传导通路的活性增加)引起的症状。如本文所使用,如果一种致病因素被描述为与疾病相关,那么其可作为治疗所述疾病的靶。举例来说,与eIF2活性或eIF2通路活性降低有关的疾病可用有效增加eIF2或eIF2通路的水平或活性,或降低磷酸化eIF2 $\alpha$ 活性或ISR通路的剂(例如本文所述的化合物)治疗。举例来说,与磷酸化eIF2 $\alpha$ 有关的疾病可用有效降低磷酸化eIF2 $\alpha$ 或磷酸化eIF2 $\alpha$ 的下游成分或效应子的活性水平的剂(例如本文所述的化合物)治疗。举例来说,与eIF2 $\alpha$ 有关的疾病可用有效增加eIF2或eIF2的下游成分或效应子的活性水平的剂(例如本文所述的化合物)治疗。

[0191] “对照”或“对照实验”是根据其普通意义使用且指如平行实验中一般来处理实验受试者或试剂,但省略实验程序、试剂或变量的实验。在一些情况下,对照是用作评价实验

效果的比较标准。

[0192] “接触”是根据其普通意义使用且指使至少两个不同物种(例如化合物,包括生物分子或细胞在内)变得足够接近以发生反应、相互作用或物理接触的程序。不过,应理解,由此得到的反应产物可由加入的试剂之间的反应或由从一种或多种所加入的可产生反应混合物的试剂得到的中间体直接产生。术语“接触”可包括使两个物种反应、相互作用或物理触碰,其中所述两个物种可为如本文所述的化合物和蛋白质或酶(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分)。在一些实施方案中,接触包括使本文所述的化合物与参与信号传导通路的蛋白质或酶(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分)相互作用。

[0193] 如本文所定义,有关蛋白质-抑制剂(例如拮抗剂)的术语“抑制(inhibition/inhibit/inhibiting)”等意指相对于在无抑制剂存在下蛋白质的活性或功能,不利地影响(例如降低)蛋白质的活性或功能。在一些实施方案中,抑制是指减少疾病或疾病症状。在一些实施方案中,抑制是指降低信号转导通路或信号传导通路的活性。因此,抑制至少部分包括部分或完全地阻断刺激作用;降低、防止或延迟激活;或使信号转导或酶活性或蛋白质的量失活、脱敏或下调。在一些实施方案中,抑制是指降低信号转导通路或信号传导通路(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路、eIF2 $\alpha$ 磷酸化所激活的通路、或ISR通路的成分)的活性。因此,抑制可以至少部分包括部分或完全地降低刺激作用;降低或减少激活作用;或使疾病中增加的信号转导或酶活性或蛋白质的量(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分,其中其各自与癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢疾病相关)失活、脱敏或下调。抑制可以至少部分包括部分或完全地降低刺激作用;降低或减少激活作用;或使可以调节另一蛋白质的水平或增加细胞存活的信号转导或酶活性或蛋白质的量(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分)失活、脱敏或下调(例如相对于无病对照,磷酸化eIF2 $\alpha$ 通路活性降低可增加可出现或可不出现磷酸化eIF2 $\alpha$ 通路活性增加的细胞的细胞存活,或相对于无病对照,eIF2 $\alpha$ 通路活性降低可增加可出现或可不出现eIF2 $\alpha$ 通路活性增加的细胞的细胞存活)。

[0194] 如本文所定义,关于蛋白质-激活剂(例如激动剂)相互作用的术语“激活(activation/activate/activating)”等意指相对于在无激活剂(例如本文所述的化合物)存在下蛋白质的活性或功能,有利地影响(例如增加)蛋白质(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分)的活性或功能。在一些实施方案中,激活是指增加信号转导通路或信号传导通路(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分)的活性。因此,激活可以至少部分包括部分或完全地增加刺激作用;增加或实现激活作用;或使疾病中降低的信号转导或酶活性或蛋白质的量(例如与癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢疾病相关的eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分的水平)激活、敏感或上调。激活可以至少部分包括部分或完全地增加刺激作用;增加或实现激活作用;或使可调节另一蛋白质水平或增加细胞存活的信号转导或酶活性或蛋白质的量(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分)激活、敏感或上调(例如相对于无病对照,eIF2 $\alpha$ 活性增加可增加可出现或可不出现eIF2 $\alpha$ 活性降低的细胞的细胞存活)。

[0195] 术语“调节”是指靶分子水平或靶分子功能的增加或降低。在一些实施方案中,调节eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分可减轻与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分相关的疾病(例如癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病

或代谢疾病)或并非由eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分引起但可能得益于eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分调节(例如降低eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路成分的水平或活性水平)的疾病的一种或多种症状的严重程度。

[0196] 如本文所使用,术语“调节剂”是指调节(例如增加或降低)靶分子的水平或靶分子的功能。在实施方案中,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分的调节剂为抗癌剂。在实施方案中,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分的调节剂为神经保护剂。在实施方案中,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分的调节剂为记忆增强剂。在实施方案中,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分的调节剂为记忆增强剂(例如长期记忆增强剂)。在实施方案中,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分的调节剂为消炎剂。在实施方案中,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分的调节剂为疼痛减轻剂。

[0197] 有需要的“患者”或“受试者”是指罹患或易患上可通过施用本文所提供的化合物或药物组合物治疗的疾病或疾患的活生物体。非限制性实例包括人、其它哺乳动物、牛科动物、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、绵羊、牛、鹿和其它非哺乳动物类动物。在一些实施方案中,患者为人。在一些实施方案中,患者为家养动物。在一些实施方案中,患者为狗。在一些实施方案中,患者为鹦鹉。在一些实施方案中,患者为家畜。在一些实施方案中,患者为哺乳动物。在一些实施方案中,患者为猫。在一些实施方案中,患者为马。在一些实施方案中,患者为牛科动物。在一些实施方案中,患者为犬科动物。在一些实施方案中,患者为猫科动物。在一些实施方案中,患者为猿。在一些实施方案中,患者为猴。在一些实施方案中,患者为小鼠。在一些实施方案中,患者为实验动物。在一些实施方案中,患者为大鼠。在一些实施方案中,患者为仓鼠。在一些实施方案中,患者为测试动物。在一些实施方案中,患者为新生动物。在一些实施方案中,患者为新生儿。在一些实施方案中,患者为新生哺乳动物。在一些实施方案中,患者为老年动物。在一些实施方案中,患者为老年人。在一些实施方案中,患者为老年哺乳动物。在一些实施方案中,患者为老年患者。

[0198] “疾病”、“病症”或“疾患”是指能够用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的患者或受试者的状态或健康状况。在一些实施方案中,本文所述的化合物和方法包含例如通过施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐减少或消除所述疾病、病症或疾患的一种或多种症状。

[0199] 如本文所使用,术语“信号传导通路”是指细胞与任选地细胞外成分(例如蛋白质、核酸、小分子、离子、脂质)之间的一系列相互作用,所述相互作用将一种成分的变化转移至一种或多种其它成分,所述一种或多种其它成分又将变化转移至另外的成分,变化任选地被传播至其它信号传导通路成分。

[0200] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载体”是指有助于向受试者施用活性剂和受试者吸收活性剂的物质且可包括在本发明的组合物中,而不会对患者造成显著不良毒理学作用。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸化林格氏溶液(lactated Ringer's)、标准蔗糖、标准葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣剂、甜味剂、调味剂、盐溶液(例如林格氏溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物(例如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和着色剂等等。这类制剂可经灭菌且必要时,与不会与本发明化合物发生有害反应的助剂,例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂和/或芳香族物质等混合。本领域的

技术人员将认识到,其它药用赋形剂也能用于本发明中。

[0201] 术语“制剂”意图包括活性化合物用作为提供胶囊的载体的囊封材料来配制,其中活性成分在其它载体存在或不存在下被载体包围,由此与其缔合。类似地,包括扁囊剂和口含锭。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和口含锭可用作适合经口施用的固体剂型。

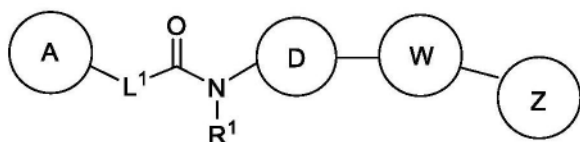
[0202] 如本文所使用,术语“施用”意指向受试者经口施用、以栓剂形式施用、表面接触、静脉内、不经肠、腹膜内、肌肉内、病变内、鞘内、颅内、鼻内或皮下施用,或植入缓慢释放装置,例如微型渗透泵。施用通过任何途径,包括不经肠和经粘膜(例如经颊、舌下、颚、牙龈、鼻、阴道、直肠或经皮)施用。不经肠施用包括例如静脉内、肌肉内、动脉内、皮内、皮下、腹膜内、室内和颅内施用。其它递送模式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉内输注、经皮贴片等。“共施用”意思指,本文所述的组合物是在施用一种或多种另外的疗法(例如抗癌剂、化学治疗剂或神经变性疾病的治疗)的同时、即将施用所述一种或多种另外的疗法前或在施用所述一种或多种另外的疗法后立即施用。本发明的化合物可单独施用或可共施用于者。共施用意图包括同时或依序施用个别化合物或化合物组合(超过一种化合物或剂)。因此,必要时,所述制剂也会与其它活性物质组合(例如以减少代谢降解)。

[0203] 如本文所使用,术语“eIF2B”是指异五聚真核翻译起始因子2B。eIF2B是由五个亚基构成:eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4和eIF2B5。eIF2B1是指与Entrez基因1967、OMIM 606686、Uniprot Q14232和/或RefSeq(蛋白质)NP\_001405相关的蛋白质。eIF2B2是指与Entrez基因8892、OMIM 606454、Uniprot P49770和/或RefSeq(蛋白质)NP\_055054相关的蛋白质。eIF2B3是指与Entrez基因8891、OMIM606273、Uniprot Q9NR50和/或RefSeq(蛋白质)NP\_065098相关的蛋白质。eIF2B4是指与Entrez基因8890、OMIM 606687、Uniprot Q9UI10和/或RefSeq(蛋白质)NP\_751945相关的蛋白质。eIF2B5是指与Entrez基因8893、OMIM 603945、Uniprot Q13144和/或RefSeq(蛋白质)NP\_003898相关的蛋白质。

[0204] 术语“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2 $\alpha$ ”可互换且指蛋白质“真核翻译起始因子2 $\alpha$ 亚基eIF2S1”。在实施方案中,“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2 $\alpha$ ”是指人类蛋白质。术语“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2 $\alpha$ ”中包括所述蛋白质的野生型和突变形式。在实施方案中,“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2 $\alpha$ ”是指与Entrez基因1965、OMIM 603907、UniProt P05198和/或RefSeq(蛋白质)NP\_004085相关的蛋白质。在实施方案中,以上刚刚提到的参考编号是指在本申请提交日所知道的蛋白质和相关核酸。

[0205] 化合物

[0206] 本文公开了例如式(I)化合物:



[0207]

式(I)

[0208] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体,其中:

[0209] D为桥连双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基,其中各桥连双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基任选地在一个或多个可用碳上经1-4个R<sup>x</sup>取代;且其中如果所述桥



连双环杂环基含有可取代氮部分,那么所述可取代氮可任选地被 $R^{N1}$ 取代;

[0210]  $L^1$ 为键、 $C_1-C_6$ 亚烷基、2-7元亚杂烷基或-O-,其中 $C_1-C_6$ 亚烷基或2-7元亚杂烷基任选地经1-5个 $R^{L1}$ 取代;

[0211]  $R^1$ 为氢或 $C_1-C_6$ 烷基;

[0212]  $W$ 为5-6元单环杂芳基,其中所述5-6元单环杂芳基任选地在一个或多个可用碳上经1-3个 $R^W$ 取代;且其中如果所述5-6元单环杂芳基含有可取代氮部分,那么所述可取代氮可任选地经 $R^{N2}$ 取代;

[0213]  $A$ 和 $Z$ 各自独立地为苯基或5-6元杂芳基,其中各苯基或5-6元杂芳基任选地在一个或多个可用碳上经1-5个 $R^Y$ 取代;且其中如果所述5-6元杂芳基含有可取代氮部分,那么所述可取代氮可任选地经 $R^{N3}$ 取代;

[0214] 各 $R^{L1}$ 独立地选自由以下组成的组: $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_1-C_6$ 烷基、卤基- $C_1-C_6$ 烷基、氨基- $C_1-C_6$ 烷基、氰基- $C_1-C_6$ 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ;

[0215]  $R^{N1}$ 选自由以下组成的组:氢、 $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_2-C_6$ 烷基、卤基- $C_2-C_6$ 烷基、氨基- $C_2-C_6$ 烷基、氰基- $C_2-C_6$ 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ;

[0216]  $R^{N2}$ 选自由以下组成的组:氢、 $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_2-C_6$ 烷基、卤基- $C_2-C_6$ 烷基、氨基- $C_2-C_6$ 烷基、氰基- $C_2-C_6$ 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ;

[0217]  $R^{N3}$ 选自由以下组成的组:氢、 $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_2-C_6$ 烷基、卤基- $C_2-C_6$ 烷基、氨基- $C_2-C_6$ 烷基、氰基- $C_2-C_6$ 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ;

[0218]  $R^W$ 独立地选自由以下组成的组:氢、 $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_1-C_6$ 烷基、卤基- $C_1-C_6$ 烷基、卤基- $C_1-C_6$ 烷氧基、氨基- $C_1-C_6$ 烷基、氰基- $C_1-C_6$ 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ;

[0219] 各 $R^X$ 独立地选自由以下组成的组:氢、 $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_1-C_6$ 烷基、卤基- $C_1-C_6$ 烷基、氨基- $C_1-C_6$ 烷基、氰基- $C_1-C_6$ 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ;

[0220] 各 $R^Y$ 独立地选自由以下组成的组:氢、 $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_1-C_6$ 烷基、卤基- $C_1-C_6$ 烷基、卤基- $C_1-C_6$ 烷氧基、氨基- $C_1-C_6$ 烷基、氰基- $C_1-C_6$ 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2R^D$ 和 $G^1$ ;或

[0221] 相邻原子上的2个 $R^Y$ 基团连同其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基,各自任选地经1-5个 $R^X$ 取代;

[0222] 各 $G^1$ 独立地为3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基,其中各3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地经1-3个 $R^Z$ 取代;

[0223] 各 $R^Z$ 独立地选自由以下组成的组: $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_1-C_6$ 烷基、卤基- $C_1-C_6$ 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ;

[0224]  $R^A$ 在每次出现时独立地为氢、 $C_1-C_6$ 烷基、卤基- $C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 或 $-C(O)OR^D$ ;

[0225]  $R^B$ 和 $R^C$ 各自独立地为氢或 $C_1-C_6$ 烷基;或

[0226]  $R^B$ 和 $R^C$ 连同其所连接的原子一起形成任选地经1-3个 $R^Z$ 取代的3-7元杂环基环;

[0227] 各 $R^D$ 独立地为 $C_1-C_6$ 烷基或卤基- $C_1-C_6$ 烷基;

[0228] 各 $R^E$ 独立地为氢、 $C_1-C_6$ 烷基或卤基- $C_1-C_6$ 烷基；

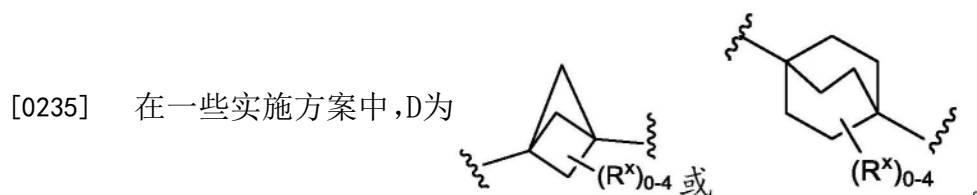
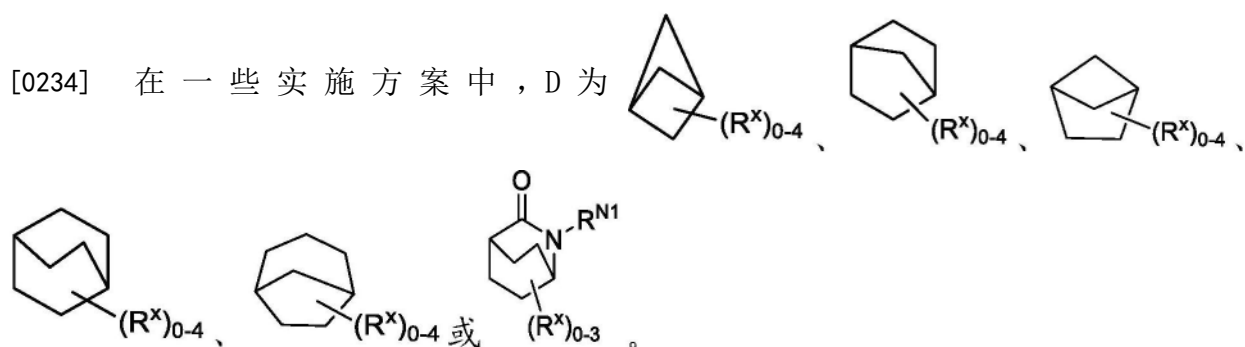
[0229] 各 $R^F$ 独立地为氢、 $C_1-C_6$ 烷基或卤基；且

[0230]  $m$ 在 $R^F$ 为氢或 $C_1-C_6$ 烷基时为1,在 $R^F$ 为 $C_1-C_6$ 烷基时为3,或在 $R^F$ 为卤基时为5。

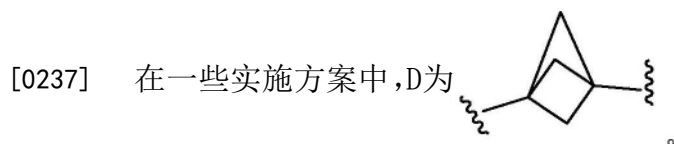
[0231] 在一些实施方案中,D为桥连双环环烷基或桥连双环杂环基,各自任选地经1-4个 $R^X$ 取代。

[0232] 在一些实施方案中,D为桥连双环5-8元环烷基或桥连双环5-8元杂环基,各自任选地经1-4个 $R^X$ 取代。

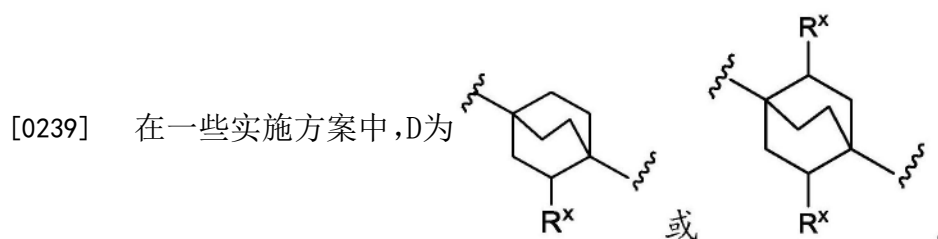
[0233] 在一些实施方案中,D为双环[1.1.1]戊烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.1]辛烷或2-氮杂双环[2.2.2]辛烷,各自任选地经1-4个 $R^X$ 基团取代。



[0236] 在一些实施方案中,D经0个 $R^X$ 取代。



[0238] 在一些实施方案中,D经1个或2个 $R^X$ 取代。

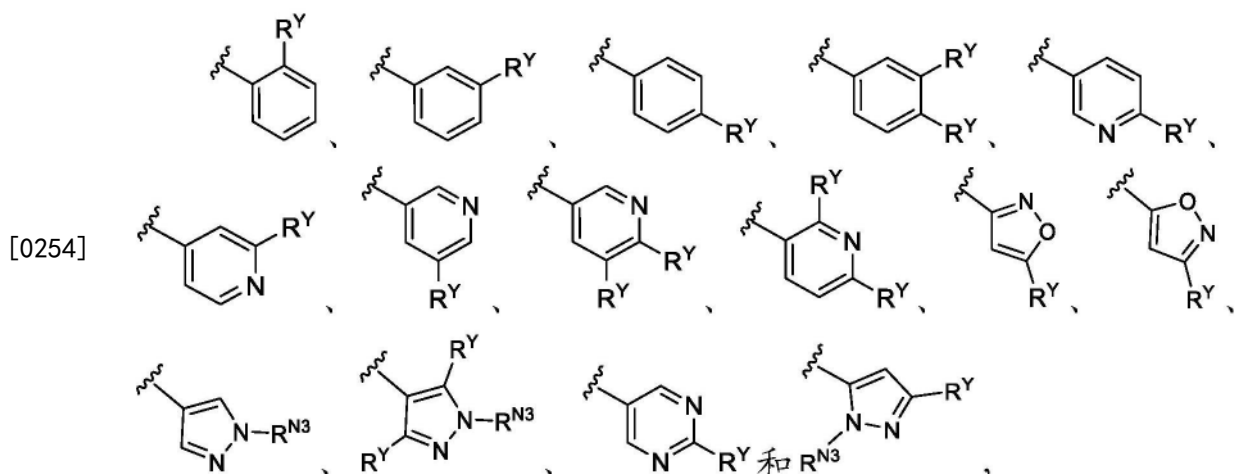


[0240] 在一些实施方案中,各 $R^X$ 独立地选自由以下组成的组:氧代基、-OH、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>D</sup>、卤基和羟基- $C_1-C_6$ 烷基。

[0241] 在一些实施方案中, $L^1$ 为键、2-7元亚杂烷基或-0-,其中2-7元亚杂烷基任选地被1-5个 $R^{L1}$ 取代。

[0242] 在一些实施方案中, $L^1$ 为键、2-7元亚杂烷基或-0-,其中2-7元亚杂烷基经0个 $R^{L1}$ 取代。





[0255] 其中 $R^{N3}$ 为氢或 $CH_3$ 。

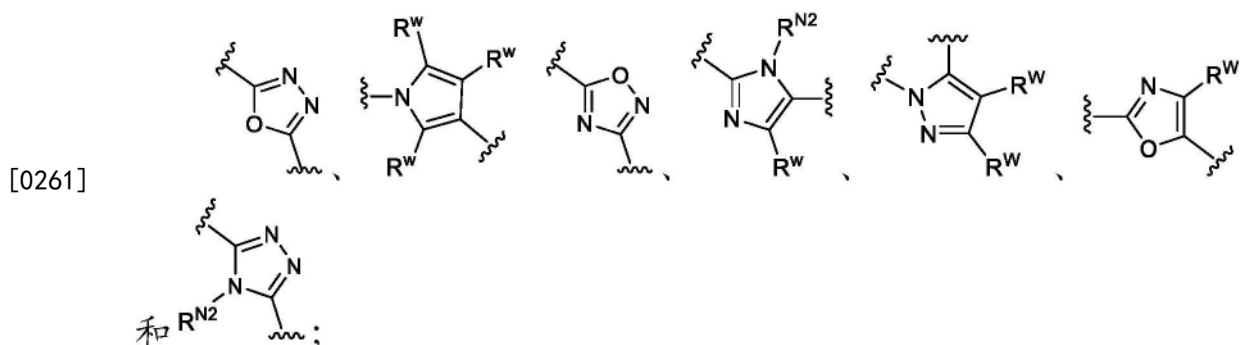
[0256] 在一些实施方案中,各 $R^Y$ 独立地为氢、氯、氟、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 或CN。

[0257] 在一些实施方案中,W为噁二唑、吡咯、咪唑、吡唑、三唑或噁唑部分,各自任选地经1-3个 $R^W$ 基团取代,且各 $R^W$ 独立地为 $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤基、氰基或 $-OR^A$ 。

[0258] 在一些实施方案中,W为1,3,4-噁二唑或1,2,4-噁二唑。

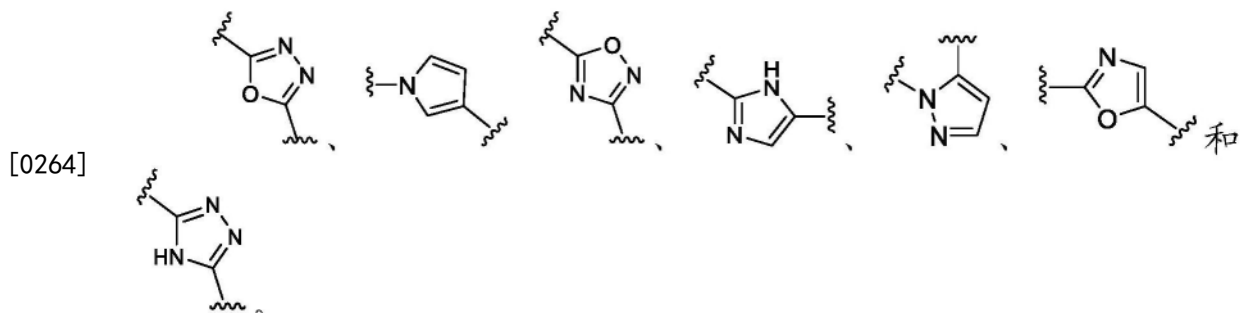
[0259] 在一些实施方案中,W为1,2,4-三唑。

[0260] 在一些实施方案中,W选自由以下组成的组:

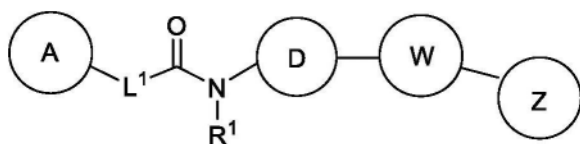


[0262] 其中各 $R^W$ 独立地选自由以下组成的组:氢、氯、氟、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 和CN,且其中 $R^{N2}$ 为氢或 $CH_3$ 。

[0263] 在一些实施方案中,W选自由以下组成的组:



[0265] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物为式(I-a)化合物:



[0266]

式(I-a)

[0267] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体，其中：

[0268] D为双环[1.1.1]戊烷基或双环[2.2.2]辛烷基，各自任选地经1-4个 $R^X$ 基团取代；

[0269]  $L^1$ 为 $CH_2O-$ 、 $CH_2OCH_2-$ 或 $-O-$ ，其中“-\*”指示与A的连接点；

[0270] W为噁二唑、吡咯、咪唑、吡唑、三唑或噻唑部分，各自任选地在一个或多个可用碳上经1-3个 $R^W$ 基团取代；且其中咪唑和三唑可任选地在可用氮上经氢或 $CH_3$ 取代；

[0271] A为苯基、异噻唑基或吡啶基，各自任选地经1-5个 $R^Y$ 基团取代；

[0272] Z为苯基、吡啶基、异噻唑基、嘧啶基或吡唑基，各自任选地在一个或多个可用碳上经1-5个 $R^Y$ 基团取代；且其中吡唑基可任选地在可用氮上经氢或 $CH_3$ 取代；

[0273] 各 $R^W$ 独立地为氯、氟、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 或CN；

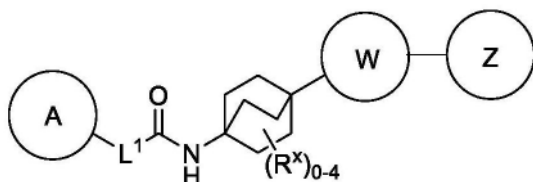
[0274] 各 $R^X$ 独立地为氟、氧代基、OH、 $OCH_3$ 、 $C(O)OH$ 或 $C(O)OCH_3$ ；

[0275] 各 $R^Y$ 独立地为氯、氟、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 或CN；或

[0276] 相邻原子上的2个 $R^Y$ 基团连同其所连接的原子一起形成呋喃基、吡咯基或二氧杂环戊烷基环，各自任选地经1-2个 $R^X$ 取代；且

[0277]  $R^1$ 为氢。

[0278] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-b)化合物：

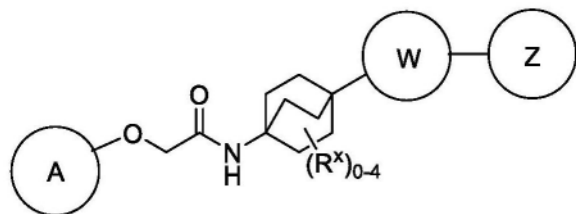


[0279]

式(I-b)

[0280] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

[0281] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-c)化合物：

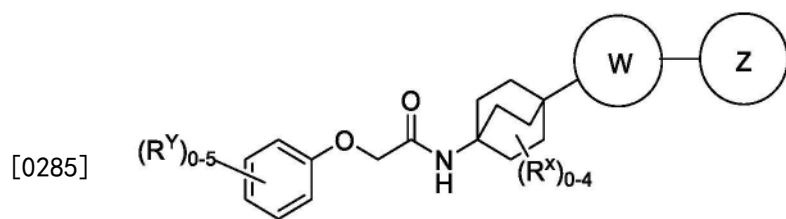


[0282]

式(I-c)

[0283] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

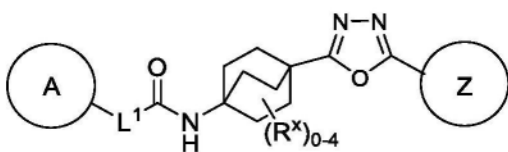
[0284] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-d)化合物：



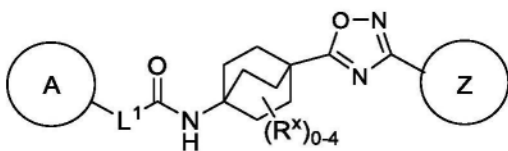
式(I-d)

[0286] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

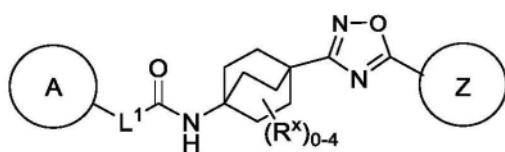
[0287] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物为式(I-e-1)、式(I-e-2)、式(I-e-3)、式(I-e-4)、式(I-e-5)、式(I-e-6)、式(I-e-7)、式(I-e-8)或式(I-e-9)的化合物:



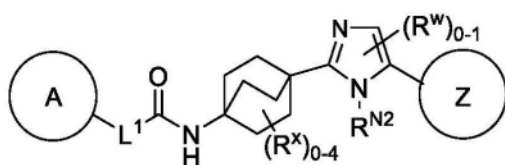
[0288] 式(I-e-1)



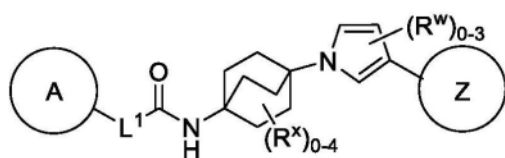
式(I-e-2)



式(I-e-3)

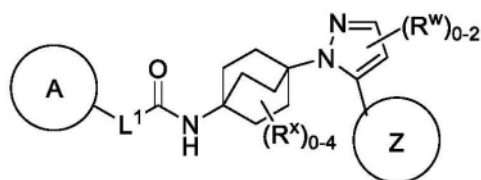


式(I-e-4)

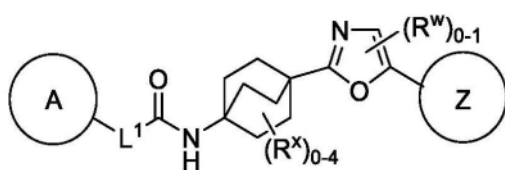


[0289]

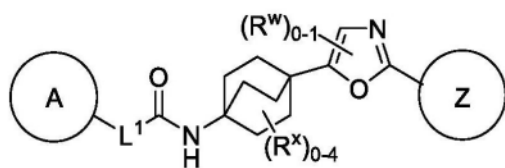
式(I-e-5)



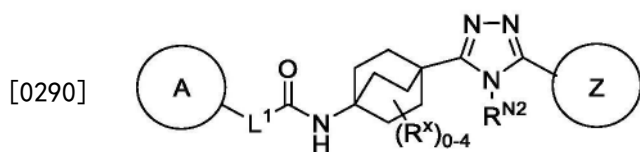
式(I-e-6)



式(I-e-7)



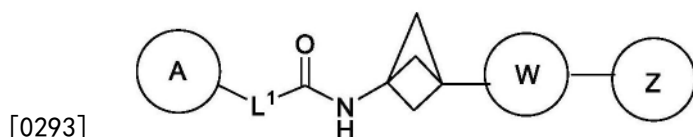
式(I-e-8)



式(I-e-9)

[0291] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

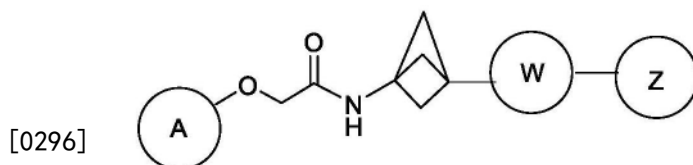
[0292] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物为式(I-f)化合物:



式(I-f)

[0294] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

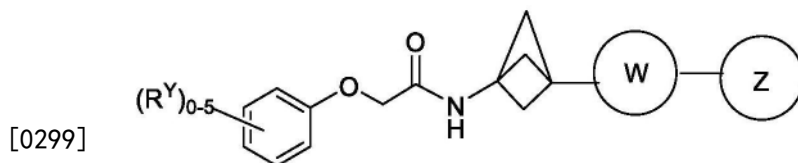
[0295] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物为式(I-g)化合物:



式(I-g)

[0297] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

[0298] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物为式(I-h)化合物:

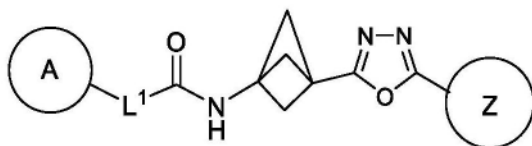


式(I-h)

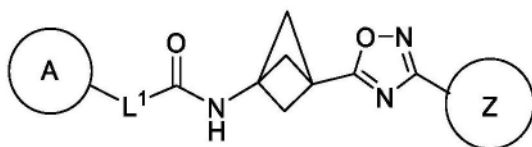
[0300] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体,其中W、Z和R<sup>y</sup>各自如关于式(I)所定义。

[0301] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物为式(I-i-1)、式(I-i-2)、式(I-i-3)、式(I-i-4)、式(I-i-5)、式(I-i-6)、式(I-i-7)、式(I-i-8)或式(I-i-9)的化合物:



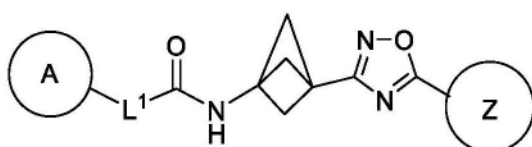


式(I-i-1)

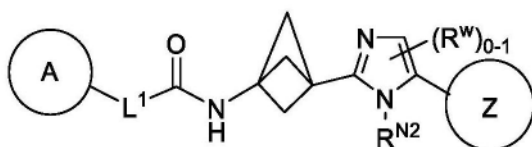


式(I-i-2)

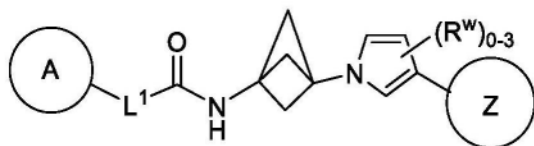
[0302]



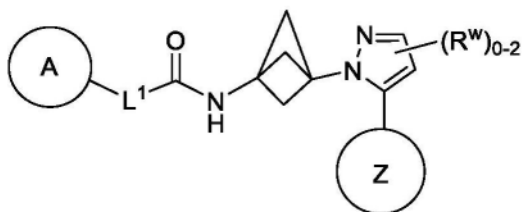
式(I-i-3)



式(I-i-4)

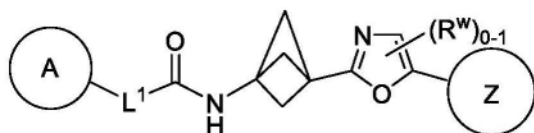


式(I-i-5)

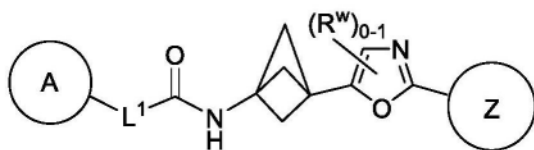


式(I-i-6)

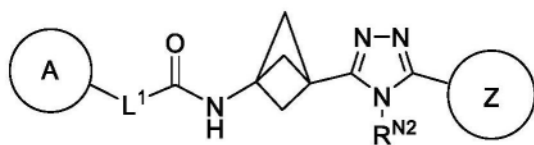
[0303]



式(I-i-7)



式(I-i-8)



式(I-i-9)

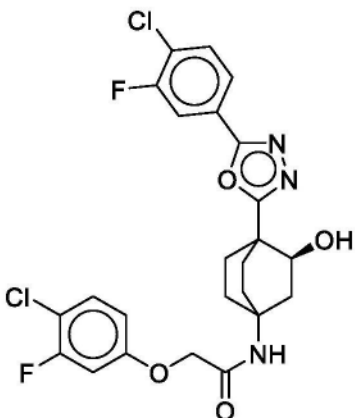
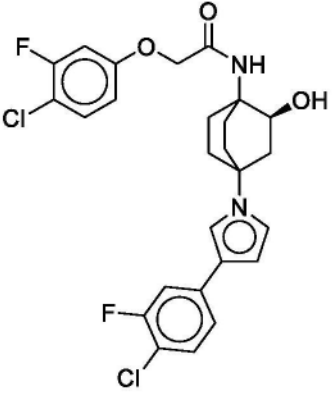
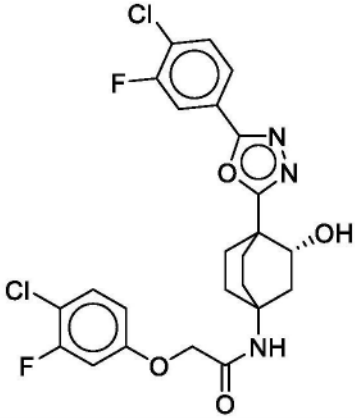
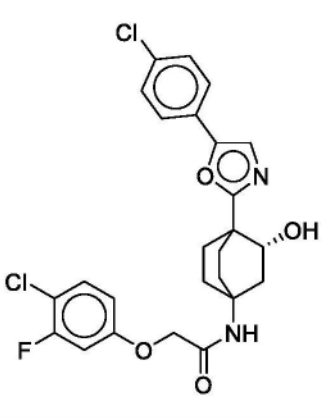
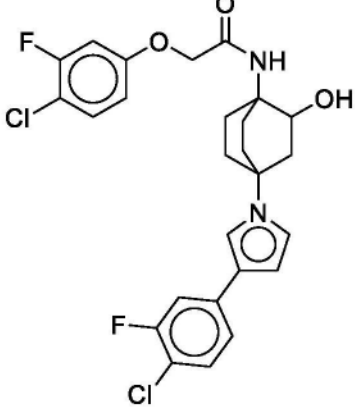
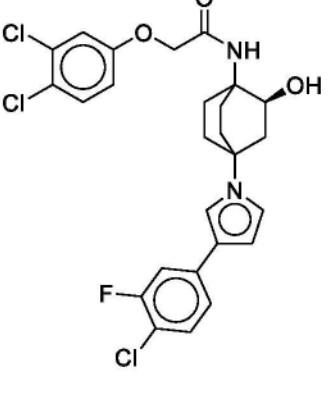
[0304] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

[0305] 在一些实施方案中，本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐被配制成包含所公开的化合物和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。

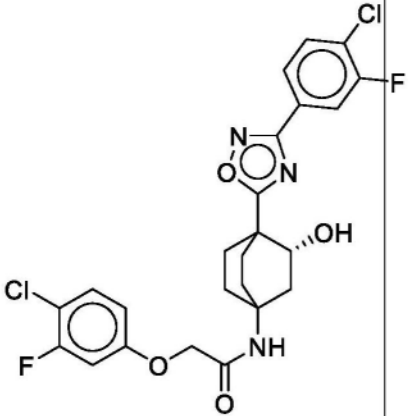
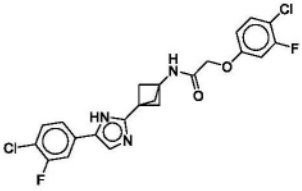
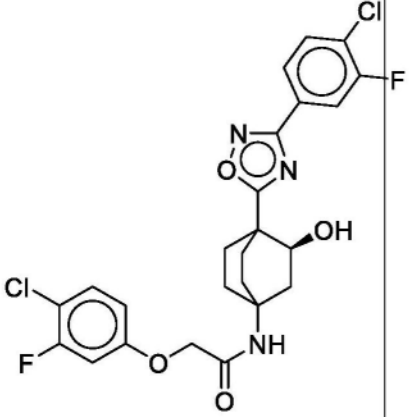
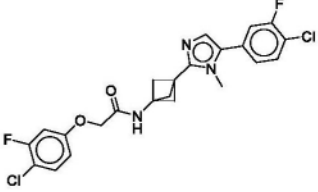
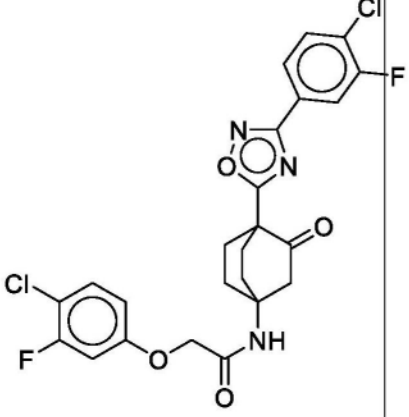
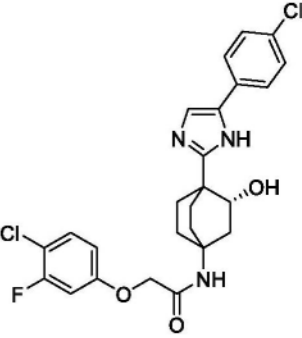
[0306] 在一些实施方案中，本文所公开的化合物选自表1中阐述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、N-氧化物或立体异构体。

[0307] 表1: 例示性本发明化合物

[0308]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
100		113	
101		114	
102		115	

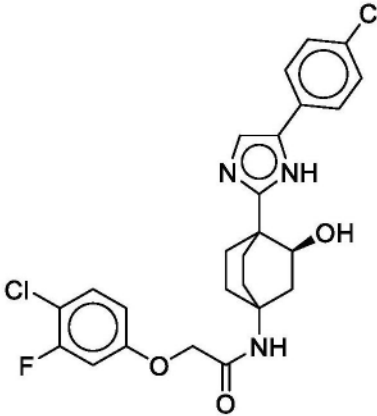
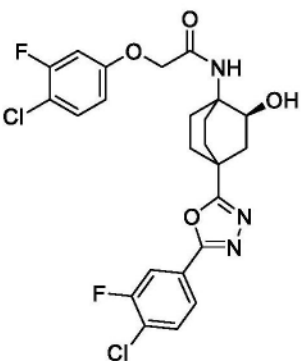
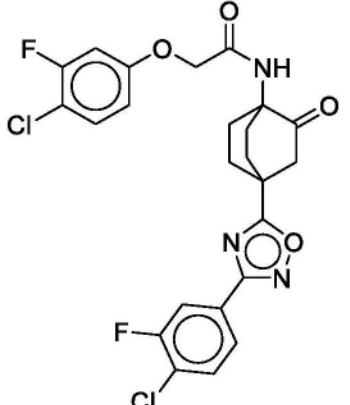
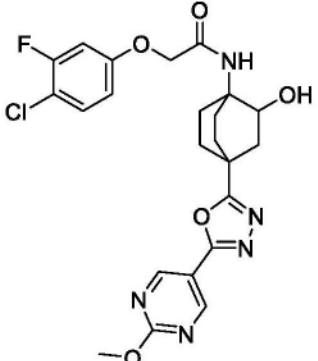
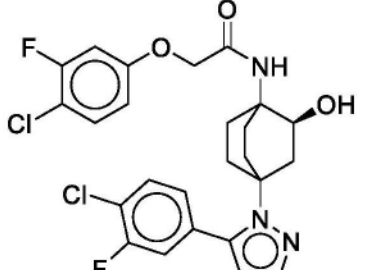
[0309]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
103		116	
104		117	
105		118	

[0310]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
106		119	
107		120	
108		121	
109		122	

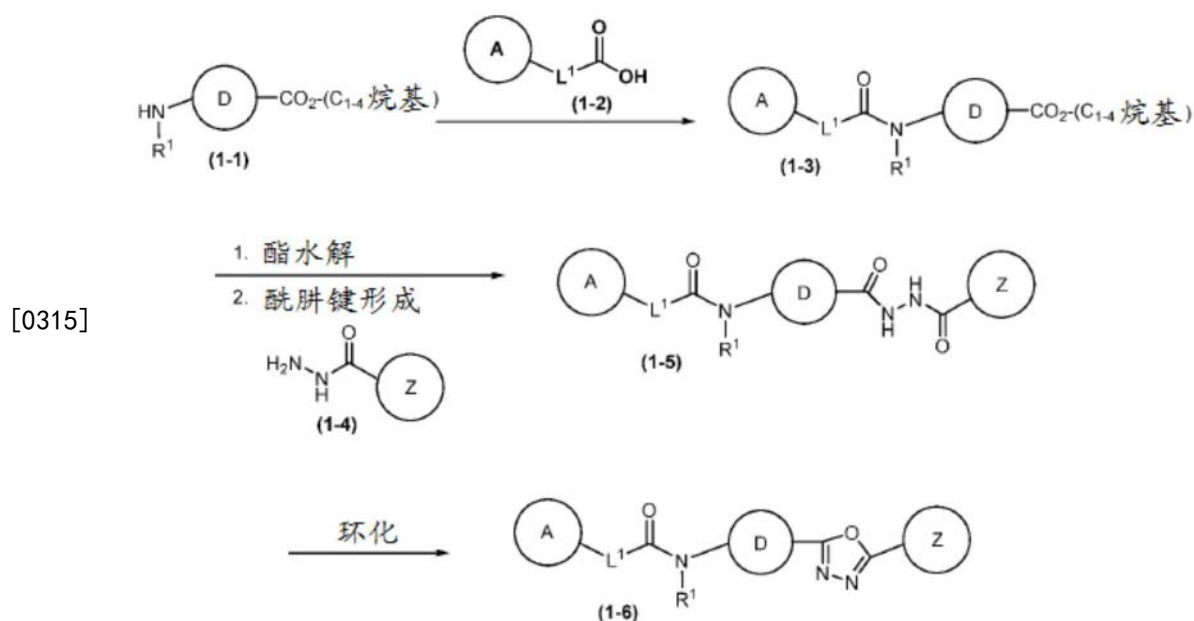
[0311]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
110		123	
111		124	
112			

[0312] 制备例示性化合物的方法

[0313] 结合以下合成方案和方法可更好地理解本发明的化合物,所述合成方案和方法示出可制备所述化合物的方式。本发明的化合物可通过多种合成程序制备。代表性合成程序显示于但不限于方案1-8中。变量A、D、W、Z、L<sup>1</sup>和R<sup>1</sup>如本文中,例如发明内容中详细定义。

[0314] 方案1:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。



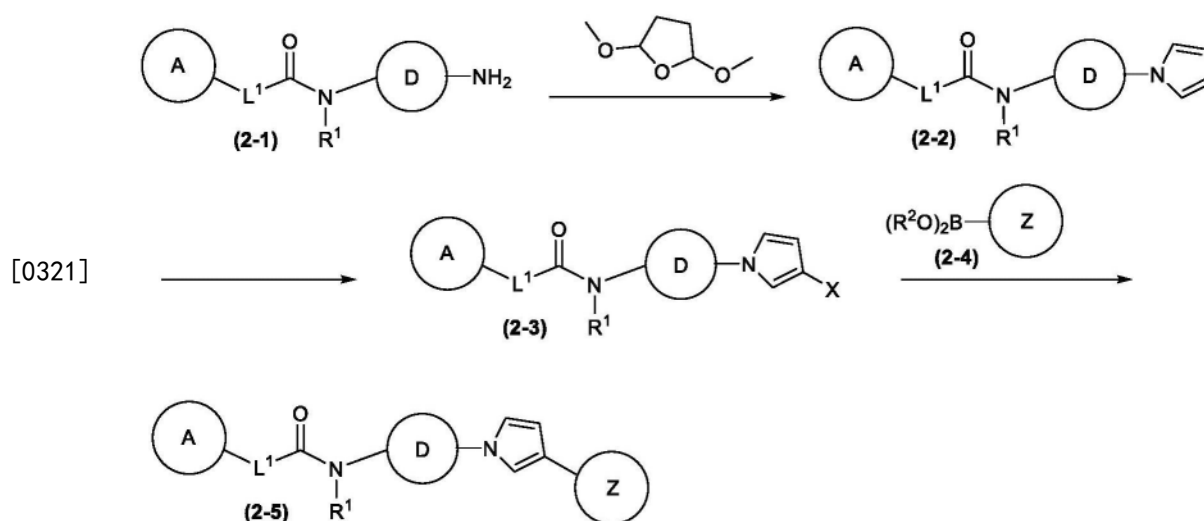
[0316] 如方案1中所示,可由式(1-1)化合物制备式(1-6)化合物。式(1-1)的胺可与式(1-2)的羧酸在酰胺键形成条件下偶合以提供式(1-3)的酰胺。已知可由羧酸与胺的混合物产生酰胺的条件的实例包括但不限于加入偶合试剂,例如N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺或1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(EDC、EDAC或EDCI)、1,3-二环己基碳化二亚胺(DCC)、双(2-氧代基-3-噁唑烷基)次膦酰氯(BOPCl)、N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物或2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐或1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐或2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脒鎓六氟磷酸盐(V)或2-(7-氮杂1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HATU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐(TBTU)、2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脒鎓六氟磷酸盐(V)(HBTU)、2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(**T3P®**)、(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代基亚乙基氨基氧基)-二甲基氨基-(N-吗啉基)-碳鎓六氟磷酸盐(**COMU®**)和氟-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐。所述偶合试剂可呈固体、溶液或以结合至固体载体树脂的试剂形式加入。

[0317] 除偶合试剂外,辅助偶合试剂也能促进偶合反应。偶合反应中常用的辅助偶合试剂包括但不限于4-(二甲基氨基)吡啶(DMAP)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)和1-羟基苯并三唑(HOBT)。所述反应可任选地在碱,例如三乙胺或二异丙基乙胺存在下进行。偶合反应可在溶剂中进行,所述溶剂例如但不限于四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、二氯甲烷和乙酸乙酯。

[0318] 可替代地,式(1-2)的羧酸可通过与硫酰氯、PCl<sub>3</sub>、PCl<sub>5</sub>、三聚氯氰或草酰氯反应而转变成对应的酸氯化物。与硫酰氯和草酰氯的反应可在环境温度下在例如二氯甲烷的溶剂中用N,N-二甲基甲酰胺催化。然后所得的酸氯化物可与式(1-1)的胺任选地在例如叔胺碱(例如三乙胺或二异丙基乙胺)或芳香碱(例如吡啶)的碱存在下,在室温下在例如二氯甲烷的溶剂中反应,提供式(1-3)的酰胺。

[0319] 式(1-3)化合物可在三步法中转变成式(1-6)化合物。第一步中,式(1-3)的酯可使用本领域的技术人员已知的条件水解成对应的羧酸。羧酸可与式(1-4)化合物在酰肼键形成反应条件下,包括使用偶合试剂2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)与例如N-乙基-N-异丙基丙-2-胺的叔胺,在例如N,N-二甲基甲酰胺的溶剂中偶合。可替代地,如本领域的技术人员已知,如本文所述的酰胺键偶合条件也可应用于酰肼键形成。可在例如N-乙基-N-异丙基丙-2-胺的叔胺存在下在例如乙腈的溶剂中在0℃下用甲基苯-1-磺酰氯处理所得式(1-5)的酰肼化合物,得到式(1-6)化合物。可替代地,可在加热的乙腈中用三氯氧磷处理式(1-5)化合物,得到式(1-6)化合物。式(1-6)化合物代表式(I)化合物。

[0320] 方案2:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

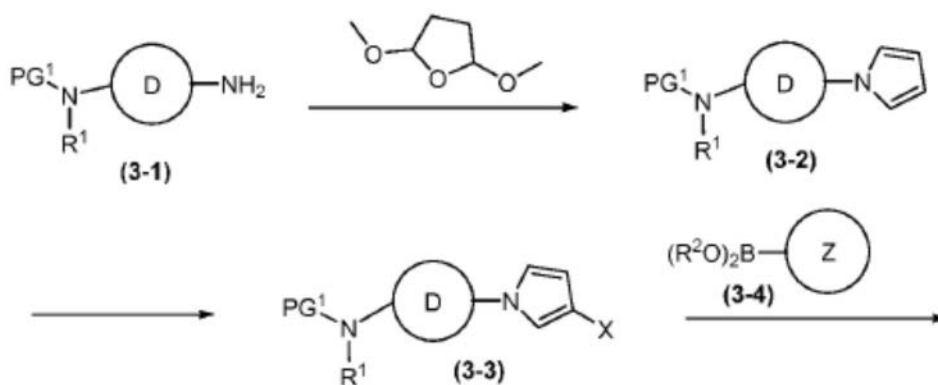


[0322] 如方案2中所示,可由式(2-1)化合物制备式(2-5)化合物。可在乙酸钠和乙酸存在下用2,5-二甲氧基四氢呋喃处理式(2-1)化合物,形成式(2-2)的吡咯化合物。式(2-2)化合物可转变成式(2-3)化合物,其中X为氯、溴或碘。举例来说,可在-78℃下在例如二氯甲烷的溶剂中用N-溴琥珀酰亚胺等处理式(2-2)化合物。

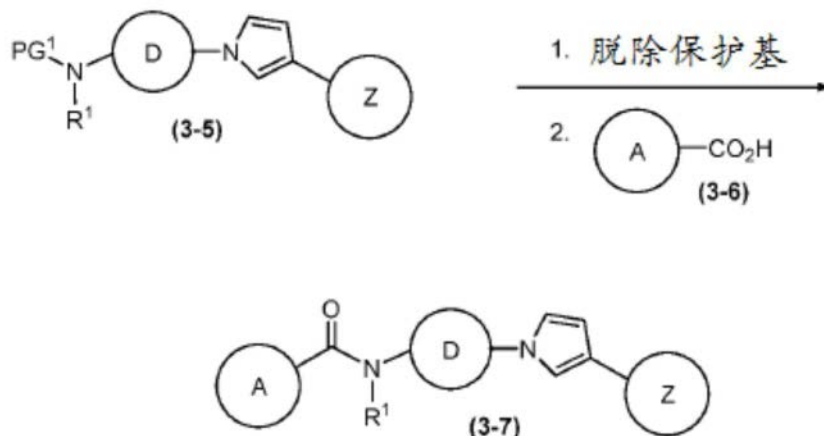
[0323] 式(2-5)化合物可通过其中X为I、Br或Cl的式(2-3)化合物与其中 $\text{R}^2$ 为H(或在 $\text{R}^2$ 为烷基的情况下硼酸酯等效物)的式(2-4)的硼酸化合物在本领域的技术人员已知且文献中广泛利用的铃木(Suzuki)偶合条件下反应来制备。反应典型地需要使用碱和催化剂。碱的实例包括但不限于碳酸钾、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸铯和氟化铯。催化剂的实例包括但不限于[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)四(三苯基膦)钯(0)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷、双(三苯基膦)二氯化钯(II)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)。反应可在例如但不限于水、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯、乙醇、四氢呋喃等或其混合物的溶剂中进行。反应可在环境温度或升高温度下且任选地在微波烘箱中进行。式化合物(2-5)代表式(I)化合物。

[0324] 方案3:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案



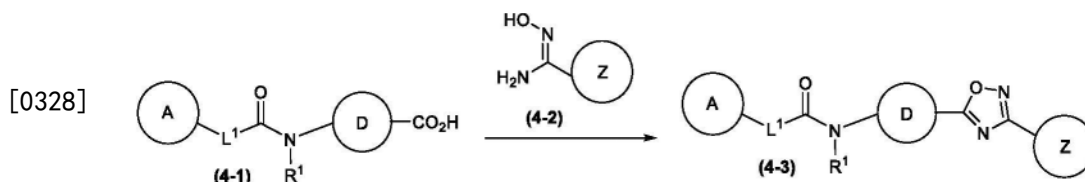


[0325]



[0326] 如方案3中所示,可由式(3-1)化合物制备式(3-7)化合物。可在乙酸钠和乙酸存在下用2,5-二甲氧基四氢呋喃处理其中 $\text{PG}^1$ 为本领域的技术人员已知的胺保护基,例如叔丁氧基羰基的式(3-1)化合物,形成式(3-2)的吡咯化合物。式(3-2)化合物可转变成式(3-3)化合物,其中X为氯、溴或碘。举例来说,可在 $-78^\circ\text{C}$ 下在例如二氯甲烷的溶剂中用N-溴琥珀酰亚胺等处理式(3-2)化合物。式(3-5)化合物可通过其中X为I、Br或Cl的式(3-3)化合物与其中 $\text{R}^2$ 为H(或在 $\text{R}^2$ 为烷基的情况下硼酸酯等效物)的式(3-4)的硼酸化合物在如本文中针对方案2所公开并如本领域的技术人员已知且文献中广泛利用的铃木偶合条件下反应来制备。式(3-5)化合物可在两步法中转变成式(3-7)化合物。第一步中,可在本领域的技术人员已知的条件下去除保护基以暴露对应的胺。举例来说,当 $\text{PG}^1$ 为叔丁氧基羰基时,在酸性条件,例如二氯甲烷中三氟乙酸下处理,去除保护基。现在暴露的对应的胺可与式(3-6)化合物在方案1中所述的酰胺键形成反应条件下偶合,得到式(3-7)化合物。式(3-7)化合物代表式(I)化合物。

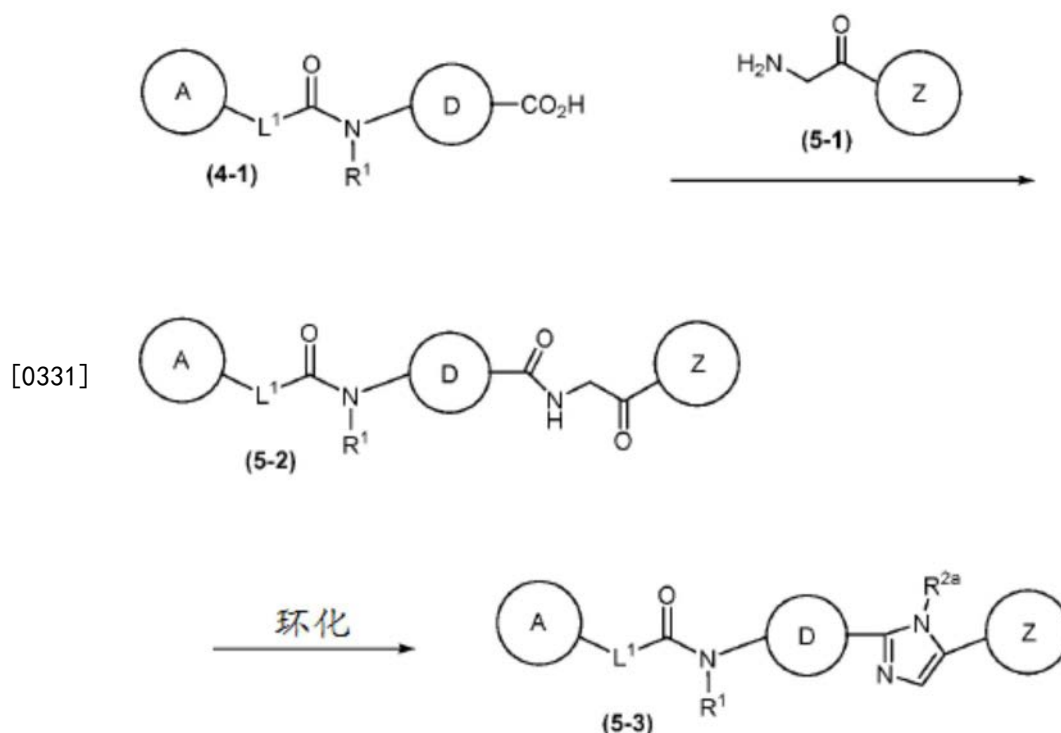
[0327] 方案4:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。



[0329] 如方案4中所示,可由式(4-1)化合物制备式(4-3)化合物。可在例如2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)的偶合剂和例如N-乙基-N-异丙基丙-2-胺的叔胺存在下用式(4-2)的N-羟基脒处理式(4-1)化合物。式(4-3)化

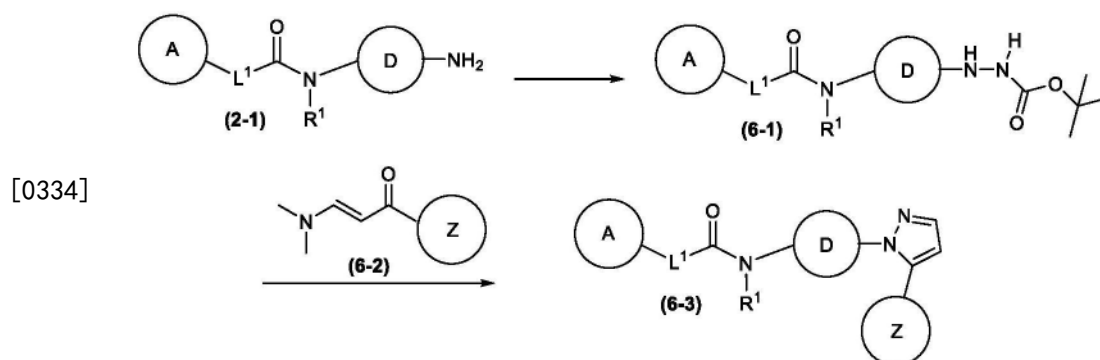
合物代表式(I)化合物。

[0330] 方案5:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案



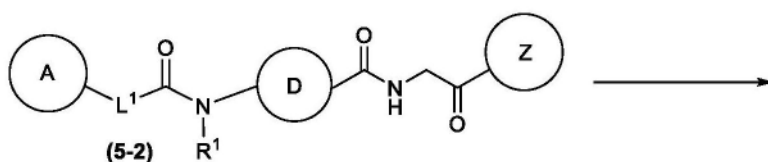
[0332] 如方案5中所示,可由式(4-1)化合物制备式(5-3)化合物。式(4-1)化合物可与式(5-1)化合物在方案1中所述的酰胺键形成反应条件下偶合,得到式(5-2)化合物。可在升高温度下用乙酸铵处理式(5-2)化合物,得到式(5-3)的咪唑化合物,其中R<sup>2a</sup>为氢。可替代地,伯胺可取代乙酸铵,得到式(5-3)化合物,其中R<sup>2a</sup>为烷基且当使用甲胺时特别为甲基。式(5-3)化合物代表式(I)化合物。

[0333] 方案6:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案

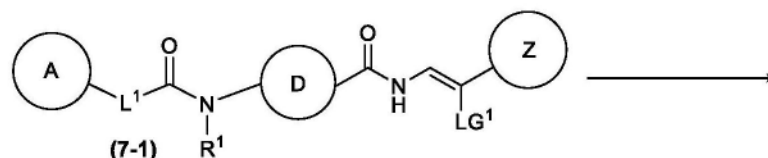


[0335] 如方案6中所示,可由式(2-1)化合物制备式(6-3)化合物。可在包括氯仿的合适溶剂中在0℃至室温下用3-(4-氰基苯基)-1,2-氧氮杂环丙烷-2-甲酸叔丁酯处理式(2-1)化合物,得到式(6-1)化合物。可在HCl存在下在升高温度下在包括N,N-二甲基甲酰胺的合适溶剂中用式(6-2)化合物处理式(6-1)化合物,得到式(6-3)化合物。式(6-3)化合物代表式(I)化合物。

[0336] 方案7:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

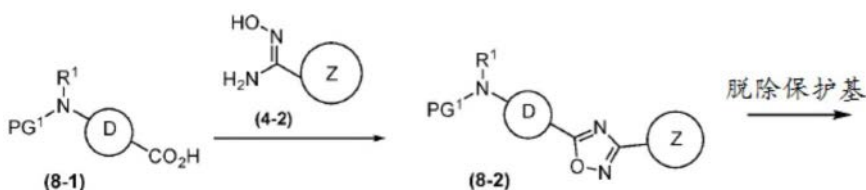


[0337]

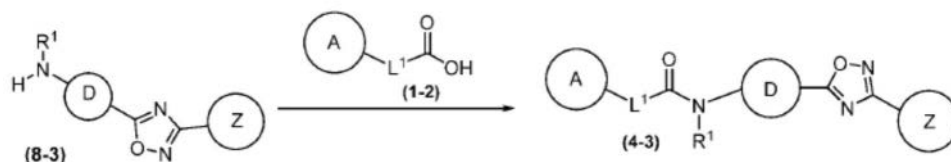


[0338] 如方案7中所示,可由式(5-2)化合物制备式(7-2)化合物。可在例如三乙胺的叔胺存在下用包括但不限于4-溴苯甲酰氯的活化基团处理式(5-2)化合物,得到式(7-1)化合物,其中LG<sup>1</sup>为(4-溴苯甲酰基)氧基。可在升高温度下在包括甲苯的合适溶剂中用氧氯化磷处理式(7-1)化合物,得到式(7-2)化合物。式(7-2)化合物代表式(I)化合物。

[0339] 方案8:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。



[0340]



[0341] 如方案8中所示,可由式(8-1)化合物制备式(4-3)化合物。可在例如2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)的偶合剂和例如N-乙基-N-异丙基丙-2-胺的叔胺存在下用式(4-2)的N-羟基脒处理式(8-1)化合物,得到式(8-2)化合物,其中PG<sup>1</sup>为本领域的技术人员已知的胺保护基,例如苯甲基。式(8-2)化合物可在本领域的技术人员已知的条件下,例如催化氢化来脱除保护基,得到式(8-3)化合物。式(8-3)化合物可与式(1-2)的羧酸在方案1中所述的酰胺键形成条件下偶合,得到式(4-3)化合物。式(4-3)化合物代表式(I)化合物。

[0342] 药物组合物

[0343] 本发明的特征在于包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体的药物组合物。在一些实施方案中,所述药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体是以有效量提供于所述药物组合物中。在一些实施方案中,所述有效量为治疗有效量。在某些实施方案中,所述有效量为预防有效量。

[0344] 本文所述的药物组合物可通过药理学领域中已知的任何方法制备。一般来说,这类制备方法包括以下步骤:使式(I)化合物(“活性成分”)与载体和/或一种或多种其它辅助成分结合,然后必要时和/或需要时,使产物成形和/或包装成所需单剂量或多剂量单元。药物组合物可以整体、单一单位剂量和/或多个单一单位剂量形式制备、包装和/或销售。如本文所使用,“单位剂量”为包含预定量活性成分的药物组合物的个别量。活性成分的量一般等于将施用于受试者的活性成分的剂量和/或这类剂量的便利部分,例如这类剂量的一半或三分之一。

[0345] 取决于所治疗的受试者的特性、体格和/或状况以及取决于将施用组合物的途径,式(I)化合物、药学上可接受的赋形剂和/或本发明的药物组合物中的任何额外成分的相对量将变化。举例来说,所述组合物可包含介于0.1%与100%(w/w)之间的式(I)化合物。

[0346] 术语“药学上可接受的赋形剂”是指不会破坏与其一起配制的化合物的药理学活性的无毒载体、佐剂、稀释剂或媒介物。可用于制造本发明的药物组合物中的药学上可接受的赋形剂是药物配制领域中众所周知的那些赋形剂中的任一种且包括惰性稀释剂、分散剂和/或造粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。可用于制造本发明的组合物中的药学上可接受的赋形剂包括但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白,例如人血清白蛋白;缓冲物质,例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水;盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐;胶态二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;纤维素类物质;聚乙二醇;羧甲基纤维素钠;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物;聚乙二醇;和羊毛脂。

[0347] 本发明的组合物可经口、不经肠(包括皮下、肌肉内、静脉内和皮内)、通过吸入喷雾、表面、直肠、经鼻、经颊、阴道或经由植入的储集器施用。在一些实施方案中,所提供的化合物或组合物可经静脉内和/或经口施用。

[0348] 如本文所使用,术语“不经肠”包括皮下、静脉内、肌肉内、眼内、玻璃体内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、腹膜内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地,所述组合物经口、皮下、腹膜内或静脉内施用。本发明组合物的无菌可注射形式可为水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以根据本领域中已知的技术,使用适合分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂也可用于不经肠可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒介物和溶剂有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,通常采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。

[0349] 本发明的药学上可接受的组合物可呈任何口服可接受的剂型,包括但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液经口施用。对于口服使用的片剂,常用载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂,例如硬脂酸镁。对于口服施用胶囊形式,适用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当口服使用需要水性悬浮液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。必要时,还可加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。在一些实施方案中,所提供的口服制剂被配制成立即释放或持续/延迟释放。在一些实施方案中,所述组合物适于经颊或舌下施用,包括片剂、口含锭和含片。式(I)化合物还可呈微囊封形式。

[0350] 本发明的组合物可配制为敷药棒形式、溶液、悬浮液、乳液、凝胶、乳膏、油膏、糊剂、胶体、涂剂、粉剂和气雾剂形式,经皮、通过表面途径递送。口服制剂包括适于供患者摄

取的片剂、丸剂、粉剂、糖衣丸、胶囊、液体、口含锭、扁囊剂、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等。固体形式制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液，例如水或水/丙二醇溶液。本发明的组合物可另外地包括提供持续释放和/或舒适度的组分。这类组分包括高分子量、阴离子型粘膜模拟聚合物、胶凝多糖和精细分散的药物载体基质。这些组分更详细地论述于美国专利No.4,911,920、5,403,841、5,212,162和4,861,760中。这些专利的完整内容以全文引用的方式并入本文中用于所有目的。本发明的组合物还可以微球体形式递送以在体内缓慢释放。举例来说，微球体可经由皮内注射皮下缓慢释放的含药物微球体(参见Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995);生物可降解和可注射的凝胶制剂(参见例如Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995);或经口施用的微球体(参见例如Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997)施用。在另一个实施方案中，本发明的组合物的制剂可通过使用脂质体递送，所述脂质体与细胞膜融合或经历内吞作用，即，通过采用连接至脂质体的受体配体，其结合至细胞的表面膜蛋白质受体，引起内吞作用。通过使用脂质体，特别是在脂质体表面载有靶细胞特异性受体配体，或以其它方式优先地导向特定器官的情况下，可以将本发明组合物的体内递送集中在靶细胞中。(参见例如Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989)。本发明的组合物还可以纳米粒子形式递送。

[0351] 或者，本发明的药学上可接受的组合物可呈供直肠施用的栓剂形式施用。本发明的药学上可接受的组合物还可表面施用，尤其是在治疗靶包括表面施用容易达到的区域或器官，包括眼部、皮肤或下肠道疾病时。易于制备适用于这些区域或器官中的每一个的表面制剂。

[0352] 在一些实施方案中，为了延长药物的作用，通常需要减缓皮下或肌肉内注射的药物的吸收。这可利用具有弱水溶性的结晶或非晶形材料的液体悬浮液实现。药物的吸收速率则取决于其溶解速率，而其溶解速率又可取决于晶体大小和结晶形式。另外，不经肠施用的药物的延缓吸收是通过将所述药物溶解或悬浮于油媒介物中实现。

[0353] 尽管关于本文所提供的药物组合物的描述主要是针对适于施用于人类的药物组合物，但熟练技术人员应了解，这类组合物一般适于施用于所有种类的动物。应充分了解，可对适于施用于人类的药物组合物进行改良以便使所述组合物适于施用于各种动物，且普通熟练兽医药理学家仅需常规实验即可设计和/或执行所述改良。

[0354] 为了便于施用和剂量的均一性，本文所提供的化合物，例如式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体典型地配制为单位剂型，例如单一单位剂型。然而，应了解，本发明药物组合物的总日用量将由主治医师在合理医学判断的范围内确定。任何特定受试者或生物体的具体治疗有效剂量将取决于多种因素，包括所治疗的疾病和病症的严重程度；所用特定活性成分的活性；所用特定组合物；受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；施用时间；施用途径；以及所用特定活性成分的排泄速率；治疗持续时间；与所用特定活性成分组合使用或同时使用的药物；和医学领域中众所周知的类似因素。

[0355] 达到有效量所需化合物的确切量将取决于例如物种、受试者的年龄和一般状况、副作用或病症的严重程度、特定化合物的属性、施用模式等随受试者而变化。所需剂量可一

天三次、一天二次、一天一次、每隔一天一次、每三天一次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次递送。在某些实施方案中,所需剂量可使用多次施用(例如二次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次施用)递送。

[0356] 在某些实施方案中,供一天一次或多次施用的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体的有效量可包含每单位剂型约0.0001mg至约5000mg,例如约0.0001mg至约4000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg,或约100mg至约1000mg的化合物。

[0357] 在某些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体可处于经一天一次或多次足以递送每天每公斤受试者体重约0.001mg至约1000mg,例如约0.001mg至约500mg、约0.01mg至约250mg、约0.1mg至约100mg、约0.1mg至约50mg、约0.1mg至约40mg、约0.1mg至约25mg、约0.01mg至约10mg、约0.1mg至约10mg,或约1mg至约50mg的剂量水平下,以获得所需治疗作用。

[0358] 应理解,本文所述的剂量范围提供有关向成人施用所提供的药物组合物的指导。拟施用于例如儿童或青少年的量可由医疗人员或本领域的技术人员决定且可低于施用于成人的量或与施用于成人的量相同。

[0359] 还应理解,如本文所述的化合物或组合物,例如式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体可与一种或多种另外的药剂组合施用。所述化合物或组合物可与改善其生物利用度,减少和/或调节其代谢作用,抑制其排泄和/或改变其在体内的分布的另外的药剂组合施用。还应理解,所用疗法可对相同病症达成所需作用和/或其可达成不同作用。

[0360] 所述化合物或组合物可与一种或多种另外的药剂同时、在一种或多种另外的药剂前或在一种或多种另外的药剂后施用,可用作例如组合疗法。药剂包括治疗活性剂。药剂还包括预防活性剂。每种另外的药剂可用所确定的所述药剂的剂量和/或时程施用。所述另外的药剂也可彼此和/或与本文所述的化合物或组合物一起以单次剂量施用或以不同剂量分开施用。用于方案中的特定组合将考虑本发明化合物与另外的药剂的相容性和/或希望达成的治疗和/或预防作用。一般来说,预期组合使用的所述另外的药剂是以不超过其个别使用的量的量使用。在一些实施方案中,组合使用的量将低于个别使用的量。

[0361] 例示性另外的药剂包括但不限于抗增生剂、抗癌剂、抗糖尿病剂、消炎剂、免疫抑制剂和疼痛缓解剂。药剂包括小有机分子,例如药物化合物(例如联邦法规代码(CFR)中所提供的经美国食品和药品管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、连接至蛋白质的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。

[0362] 本发明所提供的药物组合物包括含治疗有效量,即有效达成其预定目的的量的活性成分(例如本文所述的化合物,包括实施方案或实施例在内)的组合物。有效用于特定应用的实际量将尤其取决于所治疗的疾患。当在治疗疾病的方法中施用,这类组合物将含有有效实现所需结果,例如调节靶分子(例如eIF2B、eIF2或eIF2 $\alpha$ 信号转导通路的成分,或



磷酸化eIF2 $\alpha$ 通路或ISR通路的成分)的活性,和/或减少、消除或减慢疾病症状(例如癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢疾病、或与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分功能减退有关的疾病或病症的症状)的量的活性成分。本发明化合物的治疗有效量的确定完全在本领域的技术人员的能力范围内,尤其根据本文的详细公开内容确定。

[0363] 向哺乳动物施用的剂量和频率(单次剂量或多次剂量)可取决于多种因素而变化,例如哺乳动物是否患有另一疾病,和其施用途径;接受者的体格、年龄、性别、健康状况、体重、身体质量指数和饮食;所治疗疾病的症状(例如癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢疾病、或与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分功能减退有关的疾病或病症的症状)的性质和程度;共用治疗的种类、所治疗疾病或其它健康相关问题的并发症。其它治疗方案或剂可与申请人的发明的方法和化合物结合使用。确定的剂量(例如频率和持续时间)的调整和操作刚好在本领域的技术人员的能力范围内。

[0364] 对于本文所述的任何化合物,治疗有效量最初可由细胞培养测定法确定。目标浓度将为能够达成本文所述的方法的活性化合物的浓度,可使用本文所述或本领域中已知的方法测量。

[0365] 如本领域中众所周知的,用于人类的治疗有效量还可由动物模型来确定。举例来说,用于人类的剂量可配制或达到对于动物有效的浓度。用于人类的剂量可如上文所述,通过监测化合物有效性并上调或下调剂量进行调整。根据上述方法和其它方法调整剂量以在人类中达到最大功效完全在本领域的普通技术人员的能力范围内。

[0366] 剂量可取决于患者要求和所用化合物而变化。在本发明的上下文中,施用于患者的剂量应足以在患者体内随时间引起有益的治疗反应。剂量大小还将由任何不良副作用的存在、性质和程度决定。适于特定状况的剂量的确定在从业人员的技能范围内。一般来说,用低于所述化合物的最佳剂量的较低剂量起始治疗。然后,以较小增量增加所述剂量,直至在一定情况下达成最佳效果。剂量和时间间隔可独立地调整以提供有效用于所治疗的特定临床适应症的所施用的化合物的量。由此将提供与个体疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0367] 利用本文所提供的教导,可拟定有效的预防性或治疗性治疗方案,所述方案不会产生显著毒性且又有效治疗特定患者所展示的临床症状。此拟定应涉及通过考虑例如化合物效力、相对生物利用度、患者体重、不良副作用的存在和严重程度、优选施用模式和所选剂的毒性概况等因素,小心地选择活性化合物。

[0368] 本发明还涵盖药盒(例如医药包装)。本发明的药盒可用于预防和/或治疗疾病(例如癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢疾病,或者本文所述的其它疾病或疾患)。

[0369] 所提供的药盒可包含本发明的药物组合物或化合物和容器(例如小瓶、安瓿、瓶子、注射器和/或分配器包,或其它适合容器)。在一些实施方案中,所提供的药盒可任选地还包括第二容器,所述容器包含用于使本发明的药物组合物或化合物稀释或悬浮的药用赋形剂。在一些实施方案中,所述容器和第二容器中所提供的本发明的药物组合物或化合物组合形成一个单位剂型。

[0370] 因此,在一个方面,提供药盒,所述药盒包括含式(I)化合物或其药学上可接受的

盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,或它的药物组合物的第一容器。在某些实施方案中,所述药盒可用于预防和/或治疗受试者的增生性疾病。在某些实施方案中,所述药盒还包括有关向受试者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,或它的药物组合物以预防和/或治疗本文所述的疾病的说明书。

#### [0371] 治疗方法

[0372] 本发明的特征在于包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体的化合物、组合物和方法。在一些实施方案中,所述化合物、组合物和方法用于预防或治疗疾病、病症或疾患。例示性疾病、病症或疾患包括但不限于,神经变性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎症性疾病、自身免疫性疾病、病毒感染、皮肤病、纤维化疾病、血红蛋白疾病、肾病、听力损失疾患、眼部疾病、具有诱导UPR的突变的疾病、疟疾感染、肌肉骨骼疾病、代谢疾病或线粒体疾病。

[0373] 在一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患与eIF2B活性或水平、eIF2 $\alpha$ 活性或水平、或eIF2通路或ISR通路的成分的调节相关(或由其引起)。在一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患与eIF2通路或ISR通路的成分相关的信号传导通路(例如eIF2通路或ISR通路的成分的磷酸化)调节有关。在一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患与神经退化相关(例如由其引起)。在一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患与神经细胞死亡或功能异常相关(例如由其引起)。在一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患与神经胶质细胞死亡或功能异常相关(例如由其引起)。在一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、或eIF2通路或ISR通路的成分的水平或活性增加相关(或由其引起)。在一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、或eIF2通路或ISR通路的成分的水平或活性降低相关(或由其引起)。

[0374] 在一些实施方案中,所述疾病可由与eIF2通路成员(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或其它成分)相关的基因或蛋白质序列的突变引起。例示性突变包括eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中的氨基酸突变。在一些实施方案中,特定蛋白质中的氨基酸突变(例如氨基酸取代、加入或缺失)可能导致影响蛋白质功能的结构变化,例如构象或空间变化。举例来说,在一些实施方案中,活性位点中和周围或邻近结合位点(例如磷酸化位点、小分子结合位点或蛋白质结合位点)的氨基酸可突变以影响蛋白质的活性。在一些情况下,氨基酸突变(例如氨基酸取代、加入或缺失)可为保守性突变且可能基本上不会影响蛋白质的结构或功能。举例来说,在某些情况下,用苏氨酸残基取代丝氨酸残基可能不会显著影响蛋白质的功能。在其它情况下,氨基酸突变可能更值得关注,例如带电氨基酸(例如天冬氨酸或赖氨酸)经较大的非极性氨基酸(例如苯丙氨酸或色氨酸)取代,且因此可对蛋白质功能具有显著影响。影响基因或蛋白质的结构或功能的突变的性质可能易于使用本领域中众所周知的标准测序技术,例如深度测序技术容易地鉴定。在一些实施方案中,eIF2通路成员中的突变可影响式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体的结合或活性且由此调节特定疾病、病症或疾患,或其症状的治疗。

[0375] 在一些实施方案中,eIF2蛋白质可在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸突变(例如氨基酸取代、



加入或缺失)。在一些实施方案中,eIF2蛋白质可在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸取代。在一些实施方案中,eIF2蛋白质可在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸加入。在一些实施方案中,eIF2蛋白质可在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸缺失。

[0376] 在一些实施方案中,eIF2蛋白质可在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中的丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸突变(例如氨基酸取代、加入或缺失)。在一些实施方案中,eIF2蛋白质可在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中的丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸取代。在一些实施方案中,eIF2蛋白质可在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中的丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸加入。在一些实施方案中,eIF2蛋白质可在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中的丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸缺失。例示性突变包括V183F(eIF2B1亚基)、H341Q(eIF2B3)、I346T(eIF2B3)、R483W(eIF2B4)、R113H(eIF2B5)和R195H(eIF2B5)。

[0377] 在一些实施方案中,eIF2通路成员(例如eIF2B蛋白质亚基)中的氨基酸突变(例如氨基酸取代、加入或缺失)可影响式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体的结合或活性且由此调节特定疾病、病症或疾患,或其症状的治疗。

[0378] 神经变性疾病

[0379] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗神经变性疾病。如本文所使用,术语“神经变性疾病”是指受试者神经系统的功能减退的疾病或疾患。可用本文所述的化合物、药物组合物或方法治疗的神经变性疾病的实例包括亚历山大病(Alexander's disease)、阿尔珀斯病(Alper's disease)、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、共济失调性毛细血管扩张症、贝登氏病(Batten disease)(又称为斯-沃-休-贝四氏病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease))、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病(Canavan disease)、科克因综合征(Cockayne syndrome)、皮质基底退化、克-雅二氏病、肌张力障碍、额颞叶痴呆(FTD)、古-斯-施三氏综合征(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome)、亨廷顿氏病、HIV相关痴呆、肯尼迪病(Kennedy's disease)、克利伯病(Krabbe disease)、库鲁病、路易体痴

呆、马-约二氏病(第3型脊髓小脑共济失调)、多系统萎缩、多系统蛋白病、发作性睡病、神经疏螺旋体病、帕金森病、佩-梅二氏病(Pelizaeus-Merzbacher Disease)、皮克氏病(Pick's disease)、原发性侧索硬化、朊病毒病、雷富孙氏病(Refsum's disease)、山德霍夫氏病(Sandhoff disease)、谢耳德氏病(Schilder's disease)、恶性贫血继发的脊髓亚急性联合变性、精神分裂症、脊髓小脑共济失调(特征不同的多种类型,例如第2型脊髓小脑共济失调或第8型脊髓小脑共济失调)、脊髓性肌萎缩、斯-雷-奥三氏病(Steele-Richardson-Olszewski disease)、进行性核上麻痹、皮质基底节变性、肾上腺脑白质营养不良、X连锁肾上腺脑白质营养不良、大脑型肾上腺脑白质营养不良、佩-梅二氏病、克利伯病、由DARS2基因突变引起的脑白质营养不良(有时称为脑干和脊髓累和且乳酸盐升高的脑白质营养不良(LBSL)、DARS2相关自闭症或脊髓痨)。

[0380] 在一些实施方案中,神经变性疾病包含白质消融性脑病、儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良、脑白质营养不良、脑白质病变、髓鞘发育不良或脱髓鞘疾病、智力残疾综合征(例如脆性X综合征)、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、克-雅二氏病、额颞叶痴呆(FTD)、格-施-沙三氏病、亨廷顿氏病、痴呆(例如HIV相关痴呆或路易体痴呆)、库鲁病、多发性硬化症、帕金森病或朊病毒病。

[0381] 在一些实施方案中,神经变性疾病包含白质消融性脑病、儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良、脑白质营养不良、脑白质病变、髓鞘发育不良或脱髓鞘疾病或智力残疾综合征(例如脆性X综合征)。

[0382] 在一些实施方案中,神经变性疾病包含精神病,例如广场恐惧症、阿尔茨海默病、神经性厌食症、健康症、焦虑症、注意力缺失症、双相情感障碍、躯体变形障碍、暴食症、幽闭恐惧症、抑郁症、妄想、第欧根尼综合征(Diogenes syndrome)、运用障碍、失眠症、孟乔森综合征(Munchausen's syndrome)、发作性睡病、自恋型人格障碍、强迫症、精神异常、恐怖症、精神分裂症、季节性情感障碍、分裂型人格障碍、梦游症、社交恐惧症、药物滥用、迟发性运动障碍、妥瑞氏综合征(Tourette syndrome)或拔毛癖。

[0383] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗白质消融性脑病。治疗白质消融性脑病的例示性方法包括但不限于,减少或消除白质消融性脑病的症状;减少白质损失;减少髓磷脂损失;增加髓磷脂的量;或增加受试者体内的白质量。

[0384] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良。治疗儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良的例示性方法包括但不限于,减少或消除儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良的症状;增加髓磷脂含量;或减少受试者体内的髓磷脂损失。

[0385] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗智力残疾综合征(例如脆性X综合征)。治疗智力残疾综合征的例示性方法包括但不限于,减少或消除智力残疾综合征的症状。

[0386] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗神经退化。治疗神经退化的例示性方法包括但不限于,改善精神状态;增加精神功能;减慢精神功能的减退;减少痴呆;减少痴呆发作;改善认知技能;减少认知技能的损失;改善记忆;减少记忆退化;或延长存活期。

[0387] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗脑白质病变或脱髓鞘疾病。例示性脑白质病变包括但不限于进行性多灶性脑白质病变、中毒性脑白质病变、脑白质病变伴随白质消融、神经轴索球样脑白质病变、可逆性后脑白质病变综合征、高血压性脑白质病变、巨脑性脑白质病变伴皮质下囊肿、查-马-托三氏病症(Charcot-Marie-Tooth disorder)和德威克氏病(Devic's disease)。脑白质病变可包含遗传性或获得性脱髓鞘疾病。在一些实施方案中,获得性脱髓鞘疾病可为脱髓鞘疾病(例如感染性炎症性脱髓鞘疾病或非感染性炎症性脱髓鞘疾病)、中毒性脱髓鞘疾病、代谢性脱髓鞘疾病、低氧性脱髓鞘疾病、外伤性脱髓鞘疾病或缺血性脱髓鞘疾病(例如宾斯旺格病(Binswanger's disease))。治疗脑白质病变或脱髓鞘疾病的例示性方法包括但不限于,减少或消除脑白质病变或脱髓鞘疾病的症状;减少髓磷脂的损失;增加髓磷脂的量;减少受试者体内的白质损失;或增加受试者体内的白质量。

[0388] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗神经系统(例如脑)的外伤性损伤或毒素诱导的损伤。例示性外伤性脑损伤包括但不限于脑脓肿、脑震荡、脑缺血、脑出血、颅骨骨折、弥漫性轴索损伤、闭锁综合征或与神经系统或脑的外伤力或殴打相关的损害器官或组织的损伤。例示性毒素诱发的脑损伤包括但不限于中毒性脑病、脑膜炎(例如细菌性脑膜炎或病毒性脑膜炎)、脑膜脑炎(例如日本脑炎、东方马脑炎、西尼罗脑炎(West Nile encephalitis))、格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)、西登哈姆氏舞蹈病(Sydenham's chorea)、狂犬病、麻疯病、神经梅毒、朊病毒病或暴露于化学试剂(例如砷、铅、甲苯、乙醇、锰、氟化物、二氯二苯基三氯乙烷(DDT)、二氯二苯基二氯乙烯(DDE)、四氯乙烯、多溴化二苯基醚、杀虫剂、钠通道抑制剂、钾通道抑制剂、氯离子通道抑制剂、钙通道抑制剂或血脑屏障抑制剂)。

[0389] 在其它实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体改善受试者的记忆。已经显示,eIF2 $\alpha$ 磷酸化减少有助于诱导记忆,且eIF2 $\alpha$ 磷酸化增加减退记忆。翻译调节剂,例如本文所公开的化合物(例如式(I)化合物)可用作治疗剂改善与记忆损失有关的人类病症,例如阿尔茨海默病,和激活神经元中的UPR或ISR并由此可对记忆巩固具有负面影响的其它神经病症,例如帕金森病、精神分裂症、肌萎缩侧索硬化(ALS)和朊病毒病的记忆。此外,eIF2 $\gamma$ 中破坏复合物完整性的突变将智力残疾(智力残疾综合征或ID)与人体中翻译起始受损相关。因此,eIF2功能减退的两种疾病ID和VWM展示不同表型,但二者主要影响脑并损伤学习力。在一些实施方案中,所述疾病或疾患为令人不满意的记忆(例如工作记忆、长期记忆、短期记忆或记忆巩固)。

[0390] 在又其它实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体用于改善受试者的记忆(例如工作记忆、长期记忆、短期记忆或记忆巩固)的方法中。在一些实施方案中,所述受试者为人类。在一些实施方案中,所述受试者为非人类哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者为家畜。在一些实施方案中,所述受试者为犬。在一些实施方案中,所述受试者为鸟。在一些实施方案中,所述受试者为马。在实施方案中,患者为牛。在一些实施方案中,所述受试者为灵长类动物。

**[0391] 癌症**

**[0392]** 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体治疗癌症。如本文所使用,“癌症”是指人类癌症和癌瘤、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病、黑素瘤等,包括实体和淋巴癌症、肾癌、乳腺癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、子宫癌、睾丸癌、神经胶质瘤、食道癌、肝癌(包括肝癌瘤)、淋巴瘤(包括B急性淋巴母细胞性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(例如伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、小细胞淋巴瘤和大细胞淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤)、白血病(包括AML、ALL和CML)和/或多发性骨髓瘤。在一些其它情况下,“癌症”是指肺癌、乳腺癌、卵巢癌、白血病、淋巴瘤、黑素瘤、胰腺癌、肉瘤、膀胱癌、骨癌、脑癌、子宫颈癌、结肠癌、食道癌、胃癌、肝癌、头颈癌、肾癌、骨髓瘤、甲状腺癌、前列腺癌、转移性癌症或癌瘤。

**[0393]** 如本文所使用,术语“癌症”是指在哺乳动物中发现的所有类型癌症、赘瘤或恶性肿瘤,包括白血病、淋巴瘤、癌瘤和肉瘤。可用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的例示性癌症包括淋巴瘤、肉瘤、膀胱癌、骨癌、脑癌、子宫颈癌、结肠癌、食道癌、胃癌、头颈癌、肾癌、骨髓瘤、甲状腺癌、白血病、前列腺癌、乳腺癌(例如ER阳性、ER阴性、化学疗法抗性、赫赛汀(herceptin)抗性、HER2阳性、多柔比星(doxorubicin)抗性、他莫昔芬(tamoxifen)抗性、乳腺导管癌、小叶癌、原发性癌症、转移性癌症)、卵巢癌、胰腺癌、肝癌(例如肝细胞癌瘤)、肺癌(例如非小细胞肺癌、鳞状细胞肺癌、腺癌、大细胞肺癌、小细胞肺癌、类癌、肉瘤)、多形性胶质母细胞瘤、神经胶质瘤或黑素瘤。其它实例包括甲状腺癌、内分泌系统癌症、脑癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌或髓母细胞瘤(例如WNT依赖性儿童髓母细胞瘤)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、癌症、恶性胰腺胰岛素瘤、恶性类癌、膀胱癌、癌前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、神经母细胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌症、恶性血钙过多、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌或外分泌胰腺赘瘤、髓样甲状腺癌、髓样甲状腺癌瘤、黑素瘤、结肠直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞癌瘤、佩吉特氏乳头病(Paget's Disease of the Nipple)、叶状肿瘤、小叶癌瘤、导管癌瘤、胰腺星状细胞癌、肝星状细胞癌或前列腺癌。

**[0394]** 术语“白血病”广义上指进行性的恶性造血器官疾病且一般以血液和骨髓中白血球和其前体的异常增殖和发育为特征。白血病在临床上一般基于以下分类:(1)急性或慢性疾病的持续时间和性质;(2)所涉及的细胞;骨髓(骨髓性)、淋巴(淋巴性)或单核球的类型;和(3)白血病或非白血病性(亚白血病性)血液中异常细胞数量增加或未增加。可用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的例示性白血病包括例如急性非淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、成人T细胞白血病、非白血病性白血病、白血病性白血病、嗜碱性白血病、母细胞白血病、牛白血病、慢性髓细胞白血病、皮肤白血病、干细胞性白血病、嗜酸性粒细胞白血病、格罗斯氏白血病(Gross'leukemia)、毛细胞白血病、成血细胞性白血病、造血母细胞性白血病、组织细胞性白血病、干细胞白血病、急性单核球性白血病、白血球减少性白血病、淋巴细胞性白血病、淋巴母细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、淋巴性白血病、淋巴样白血病、

淋巴肉瘤细胞性白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞白血病、微型髓母细胞性白血病(micromyeloblastic leukemia)、单核球性白血病、髓母细胞性白血病、髓细胞性白血病、骨髓性粒细胞性白血病、骨髓单核球性白血病、内格利氏白血病(Naegeli leukemia)、浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞白血病、早幼粒细胞性白血病、李德尔氏细胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling's leukemia)、干细胞白血病、亚白血病性白血病或未分化性细胞白血病。

[0395] 术语“肉瘤”一般是指由如胚性结缔组织之类物质形成的肿瘤且一般由包埋于纤维性或均质物质中的紧密包装的细胞构成。可用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的肉瘤包括软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、艾伯内西氏肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肪组织肉瘤、脂肪肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞肉瘤、葡萄状肉瘤、绿髓肉瘤、绒毛膜癌、胚胎肉瘤、威尔姆氏肿瘤肉瘤(Wilms'tumor sarcoma)、子宫内膜肉瘤、间质肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、筋膜肉瘤、纤维母细胞性肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞性肉瘤、霍奇金肉瘤、特发性多发性色素性出血性肉瘤、B细胞免疫母细胞性肉瘤、淋巴瘤、T细胞免疫母细胞性肉瘤、詹森氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、库普弗氏细胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白色肉瘤、恶性间叶瘤、骨旁肉瘤、网状细胞肉瘤、劳斯氏肉瘤(Rous sarcoma)、浆液性肉瘤、滑膜肉瘤或毛细血管扩张性肉瘤。

[0396] 术语“黑素瘤”意思指由皮肤和其它器官的黑色素细胞系统引起的肿瘤。可用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的黑素瘤包括例如肢端着色斑性黑素瘤、无黑色素性黑素瘤、良性青少年性黑素瘤、克劳德曼氏黑素瘤(Cloudman's melanoma)、S91黑素瘤、哈-帕二氏黑素瘤(Harding-Passey melanoma)、青少年性黑素瘤、恶性雀斑样痣性黑素瘤、恶性黑素瘤、结节性黑素瘤、甲下黑素瘤或浅表扩散性黑素瘤。

[0397] 术语“癌瘤”是指由上皮细胞倾向于浸润周围组织并引起转移所引起的恶性新生长。可用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的例示性癌瘤包括例如髓样甲状腺癌瘤、家族性髓样甲状腺癌瘤、腺泡癌、腺泡状瘤、腺囊性癌、腺样囊性癌、腺癌、肾上腺皮质癌、滤泡癌、滤泡细胞癌、基底细胞癌、基底细胞样癌、基底鳞状细胞癌、细支气管肺泡癌、细支气管癌、支气管癌、髓样癌、胆管细胞癌、绒毛膜癌、胶样癌、粉刺状癌、子宫体癌、筛状癌、铠甲状癌、癌疮、柱状癌(cylindrical carcinoma)、柱状细胞癌(cylindrical cell carcinoma)、导管癌(duct carcinoma)、导管癌(ductal carcinoma)、硬癌、胚胎癌、脑样癌、表皮样癌、腺样上皮癌、外生性癌瘤、溃疡性胃癌、纤维癌、胶样癌(gelatiniform carcinoma)、胶质癌(gelatinous carcinoma)、巨细胞癌瘤(giant cell carcinoma)、巨细胞癌(carcinoma gigantocellulare)、腺癌、粒层细胞癌、发母质癌(hair-matrix carcinoma)、血样癌、肝细胞癌瘤、许特耳氏细胞癌瘤(Hurthle cell carcinoma)、透明癌、肾上腺样癌、幼稚型胚胎性癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、克鲁肯伯格氏癌(Krompecher's carcinoma)、库尔契茨基氏细胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大细胞癌、豆状癌(lenticular carcinoma)、豆状癌(carcinoma lenticulare)、脂瘤样癌、小叶癌、淋巴上皮癌、髓样癌(carcinoma medullare)、髓样癌(medullary carcinoma)、黑色素癌、髓样癌(carcinoma molle)、黏液癌(mucinous carcinoma)、粘液状癌(carcinoma muciparum)、粘液细胞癌、粘液表皮样癌、粘液癌(carcinoma mucosum)、黏液癌(mucous carcinoma)、粘液

瘤样癌、鼻咽癌、燕麦细胞癌、骨化性癌、骨样癌、乳头状癌、门脉周癌、侵袭性癌、棘细胞癌、脑样癌、肾脏肾细胞癌、贮备细胞癌、肉瘤样癌、施奈德氏癌(schneiderian carcinoma)、硬癌、阴囊癌、印戒细胞癌、单纯癌、小细胞癌、马铃薯状癌、球状细胞癌、梭形细胞癌、海绵样癌、鳞癌、鳞状细胞癌、绳捆癌(string carcinoma)、血管扩张性癌(carcinoma telangiectaticum)、血管扩张性癌(carcinoma telangiectodes)、移行细胞癌、小管癌(carcinoma tuberosum)、小管癌(tubular carcinoma)、结节性癌、疣赘性癌(verrucous carcinoma)或绒毛状癌。

[0398] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体治疗胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、分泌细胞癌。举例来说,本文中的某些方法通过降低或减少或预防癌症的发生、生长、转移或进展来治疗癌症。在一些实施方案中,可使用本文所述的方法,通过减少或消除癌症的症状来治疗癌症。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的癌症(例如胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、分泌细胞癌)。

[0399] 在一些实施方案中,所述化合物(本文所述的化合物,例如式(I)化合物)和组合物(例如包含本文所述的化合物,例如式(I)化合物的组合物)与免疫疗法(例如检查点阻断抗体)一起使用以治疗例如罹患本文所述的疾病或病症(例如异常细胞生长,例如癌症(例如本文所述的癌症))的受试者(例如人类受试者)。本文所述的方法包括向具有异常细胞生长如癌症的受试者施用本文所述的化合物,例如式(I)化合物,和免疫疗法。例示性免疫疗法包括但不限于以下。

[0400] 在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制免疫检查点阻断通路的化合物(例如配体、抗体)。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制吡咯胺2,3-双加氧酶(IDO)通路的化合物。在一些实施方案中,免疫治疗剂为拮抗STING通路的化合物。癌症免疫疗法是指使用免疫系统治疗癌症。用于治疗癌症的三组免疫疗法包括基于细胞的疗法、基于抗体的疗法和细胞因子疗法。所有组利用癌细胞在其表面上展示可由免疫系统检测到的略微不同的结构(例如分子结构;抗原、蛋白质、分子、碳水化合物)。癌症免疫疗法(即,抗肿瘤免疫疗法或抗肿瘤免疫治疗剂)包括但不限于,免疫检查点抗体(例如PD-1抗体、PD-L1抗体、PD-L2抗体、CTLA-4抗体、TIM3抗体、LAG3抗体、TIGIT抗体);和癌症疫苗(即,抗肿瘤疫苗或基于新抗原的疫苗,例如肽或RNA疫苗)。

[0401] 基于细胞的疗法(例如癌症疫苗)通常涉及从罹患癌症的受试者,即从血液或从肿瘤移取免疫细胞。肿瘤特异性免疫细胞将被激活,生长且回输至罹患癌症的受试者体内,在这种情况下免疫细胞提供针对癌症的免疫应答。可依这种方式使用的细胞类型,例如自然杀伤细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞、细胞毒性T细胞、树突状细胞、CAR-T疗法(即,嵌合抗原受体T细胞,所述T细胞为被工程改造成靶向特异性抗原的T细胞)、TIL疗法(即,施用肿瘤浸润性淋巴细胞)、TCR基因疗法、蛋白质疫苗和核酸疫苗。例示性基于细胞的疗法为Provenge。在一些实施方案中,基于细胞的疗法为CAR-T疗法。

[0402] 白细胞介素-2和干扰素- $\alpha$ 为细胞因子的实例,细胞因子是调控和协调免疫系统的行为的蛋白质。

[0403] 利用新抗原的癌症疫苗

[0404] 新抗原是由肿瘤特异性突变基因编码的抗原。技术革新使得有可能剖析针对由肿瘤特异性突变产生的患者特异性新抗原的免疫应答,且新兴资料表明,识别这类新抗原是临床免疫疗法活动的主要因素。这些观察结果指示,新抗原负荷可形成癌症免疫疗法的生物标志物。正开发选择性增强针对这类抗原的T细胞反应性的许多新颖治疗方法。一种靶向新抗原的方法是经由癌症疫苗实现。这些疫苗可使用肽或RNA,例如合成肽或合成RNA开发。

[0405] 抗体疗法是由免疫系统产生且结合至细胞表面上的靶抗原的抗体蛋白质。抗体典型地由一个或多个免疫球蛋白基因或其片段编码。在正常生理功能中,免疫系统利用抗体对抗病原体。每种抗体对一种或数种蛋白质具有特异性,且使用结合至癌症抗原的抗体例如治疗癌症。抗体能够特异性结合抗原或表位。(Fundamental Immunology,第3版,W.E., Paul编,Raven Press,N.Y. (1993)。特异性结合出现在相应抗原或表位,即使是在蛋白质和其它生物制剂异质群存在下也是如此。抗体的特异性结合指示,其以基本上高于结合至不相关抗原的亲和力结合至其靶抗原或表位。亲和力的相对差异通常为高至少25%,更通常高至少50%,最常为高至少100%。相对差异可为例如至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少25倍、至少50倍、至少100倍或至少1000倍。

[0406] 例示性抗体类型包括但不限于人类抗体、人源化抗体、嵌合抗体、单克隆抗体、多克隆抗体、单链抗体、抗体结合片段和双功能抗体。在结合至癌症抗原后,抗体即可诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性,激活补体系统,防止受体与其配体的相互作用或递送化学疗法或辐射有效负荷,全部可以导致细胞死亡。用于治疗癌症的例示性抗体包括但不限于阿仑单抗(Alemtuzumab)、贝伐珠单抗(Bevacizumab)、本妥昔单抗(Bretuximab vedotin)、西妥昔单抗(Cetuximab)、奥英妥珠单抗(Gemtuzumab ozogamicin)、替伊莫单抗(Ibritumomab tiuxetan)、伊匹单抗(Ipilimumab)、奥法木单抗(Ofatumumab)、帕尼单抗(Panitumumab)、利妥昔单抗(Rituximab)、托西莫单抗(Tositumomab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)、纳武单抗(Nivolumab)、派姆单抗(Pembrolizumab)、阿维鲁单抗(Avelumab)、度伐单抗(durvalumab)和匹利珠单抗(pidilizumab)。

[0407] 检查点阻断抗体

[0408] 在一些实施方案中,本文所述的方法包括治疗罹患本文所述的疾病或病症的人类受试者,所述方法包括施用包含癌症免疫疗法(例如免疫治疗剂)的组合物。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制免疫检查点阻断通路的化合物(例如抑制剂或抗体)。免疫检查点蛋白质在正常生理条件下维持自身耐受性(例如防止自身免疫)并在免疫系统响应于例如病原体感染时保护组织免受损害。免疫检查点蛋白质可因肿瘤而失调,作为重要免疫抗性机制。(Pardoll,Nature Rev.Cancer,2012,12,252-264)。共刺激受体的激动剂或抑制信号(例如免疫检查点蛋白质)的拮抗剂提供抗原特异性T细胞反应的增大。阻断免疫检查点的抗体不直接靶向肿瘤细胞,而是典型地靶向淋巴细胞受体或其配体以增强内源性抗肿瘤活性。

[0409] 例示性检查点阻断抗体包括但不限于,抗CTLA-4、抗PD-1、抗LAG3(即,针对淋巴细胞激活基因3的抗体)和抗TIM3(即,针对T细胞膜蛋白质3的抗体)。例示性抗CTLA-4抗体包括但不限于伊匹单抗和曲美目单抗(tremelimumab)。例示性抗PD-1配体包括但不限于PD-L1(即,B7-H1和CD274)和PD-L2(即,B7-DC和CD273)。例示性抗PD-1抗体包括但不限于纳武单抗(即,MDX-1106、BMS-936558或ONO-4538)、CT-011、AMP-224、派姆单抗(商品名

Keytruda) 和MK-3475。例示性PD-L1特异性抗体包括但不限于BMS936559 (即,MDX-1105)、MEDI4736和MPDL-3280A。例示性检查点阻断抗体还包括但不限于IMP321和MGA271。

[0410] T调节细胞(例如CD4<sup>+</sup>、CD25<sup>+</sup>或T-reg)还参与监督自身抗原与非自身抗原(例如外来抗原)之间的区别,且可表示抑制许多癌症中的免疫应答的重要机制。T-reg细胞可从胸腺出现(即,“天然T-reg”)或可在周围耐受性诱导情况下从成熟T细胞分化(即,“诱导性T-reg”)。因此,预期使T-reg细胞的作用减到最小的策略可促进针对肿瘤的免疫应答。(Sutmuller, van Duivenvoorde等人,2001)。

[0411] IDO通路抑制剂

[0412] IDO通路通过抑制T细胞功能并实现局部肿瘤免疫逃避来调控免疫应答。抗原呈现细胞(APC)的IDO表达可导致色氨酸耗尽,和由此引起的抗原特异性T细胞能量和调节性T细胞募集。一些肿瘤甚至表达IDO以保护其免受免疫系统影响。抑制IDO或IDO通路的化合物由此激活免疫系统以攻击癌症(例如受试者的癌症)。例示性IDO通路抑制剂包括吲哚莫德(indoximod)、艾卡噪斯他(epacadostat)和EOS200271。

[0413] STING通路激动剂

[0414] 干扰素基因刺激物(STING)是在第I型干扰素响应于胞质核酸配体激活中起到重要作用的接头蛋白。有证据指示,STING通路参与诱导抗肿瘤免疫应答。经显示,激活癌细胞中的STING依赖性通路可导致肿瘤被免疫细胞浸润和抗癌免疫应答的调节。STING激动剂被开发作为一类癌症治疗剂。例示性STING激动剂包括MK-1454和ADU-S100。

[0415] 共刺激抗体

[0416] 在一些实施方案中,本文所述的方法包括治疗罹患本文所述的疾病或病症的人类受试者,所述方法包括施用包含癌症免疫疗法(例如免疫治疗剂)的组合物。在一些实施方案中,免疫治疗剂为共刺激抑制剂或抗体。在一些实施方案中,本文所述的方法包括耗尽或激活抗4-1BB、抗OX40、抗GITR、抗CD27和抗CD40,和其变体。

[0417] 本发明的发明方法涵盖单次以及多次施用治疗有效量的本文所述的化合物。取决于受试者疾患的性质、严重程度和范围,化合物,例如本文所述的化合物,可以规律时间间隔施用。在一些实施方案中,本文所述的化合物以单次剂量施用。在一些实施方案中,本文所述的化合物以多次剂量施用。

[0418] 炎症性疾病

[0419] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗炎症性疾病。如本文所使用,术语“炎症性疾病”是指以异常炎症(例如炎症程度相较于对照如未患疾病的健康人增加)为特征性疾病或疾患。炎症性疾病的实例包括术后认知功能异常、关节炎(例如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、幼年型特发性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、青少年发作型糖尿病、1型糖尿病、格-巴二氏综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、斯耶格伦氏综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、肉样瘤病、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病、炎症性肠病、爱迪生氏病、白斑病、哮喘(例如过敏性哮喘)、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、炎症性肠病、盆腔炎症性疾病、再灌注损伤、肉样瘤病、移植排斥反应、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化和特应性皮炎。与炎症和炎症性疾病(例如异常表达是所述疾病的症状或成因或标志物)相关的蛋白质包



括白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-18 (IL-18)、TNF- $\alpha$  (肿瘤坏死因子- $\alpha$ ) 和C反应蛋白 (CRP)。

[0420] 在一些实施方案中,炎症性疾病包含术后认知功能异常、关节炎(例如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎或幼年型特发性关节炎)、系统性红斑狼疮 (SLE)、重症肌无力、糖尿病(例如青少年发作型糖尿病或1型糖尿病)、格-巴二氏综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、斯耶格伦氏综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、肉样瘤病、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病、炎症性肠病、爱迪生氏病、白斑病、哮喘(例如过敏性哮喘)、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、盆腔炎症性疾病、再灌注损伤、肉样瘤病、移植排斥反应、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化或特应性皮炎。

[0421] 在一些实施方案中,炎症性疾病包含术后认知功能异常,是指手术后认知功能(例如记忆力或执行功能(例如工作记忆、推理、任务灵活性、处理速度或解决问题能力))减退。

[0422] 在其它实施方案中,治疗方法为预防方法。举例来说,治疗术后认知功能障碍的方法可包括通过在手术前施用本文所述的化合物预防术后认知功能障碍或术后认知功能障碍的症状,或降低术后认知功能障碍的症状的严重程度。

[0423] 在一些实施方案中,使用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗炎症性疾病(例如本文所述的炎症性疾病)。在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗炎症性疾病(例如本文所述的炎症性疾病)。

[0424] 肌肉骨骼疾病

[0425] 在一些实施方案中,使用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗肌肉骨骼疾病。如本文所使用,术语“肌肉骨骼疾病”是指受试者肌肉骨骼系统(例如肌肉、韧带、腱、软骨或骨骼)的功能减退的疾病或疾患。可用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性肌肉骨骼疾病包括肌营养不良(例如杜兴氏肌营养不良、贝克氏肌营养不良、远端肌营养不良、先天性肌营养不良、埃-德二氏肌营养不良、面肩肱型肌营养不良、第1型强直性肌营养不良或第2型强直性肌营养不良)、肢带型肌营养不良、多系统蛋白质病变、肢近端型点状软骨发育不良、X连锁隐性点状软骨发育不良、康-休二氏综合征 (Conradi-Hünemann syndrome)、常染色体显性点状软骨发育不良、应力诱发的骨骼病症(例如应力诱发的骨质疏松症)、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、原发性侧索硬化、进行性肌萎缩、进行性延髓麻痹、假性延髓麻痹、脊髓性肌萎缩、脊髓延髓进行性肌萎缩、脊髓性痉挛、脊髓性肌萎缩、重症肌无力、神经痛、纤维肌痛、马-约二氏病、佩吉特氏骨病、痉挛肌束震颤综合征、弗里德里希氏共济失调、肌消耗病症(例如肌萎缩、少肌症、恶病质)、包涵体肌病、运动神经元疾病或麻痹。

[0426] 在一些实施方案中,使用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗肌肉骨骼疾病(例如本文所述的肌肉骨骼疾病)。在一些实施方案中,治疗方法包括治疗与肌肉骨骼疾病相关的肌肉疼痛或肌肉僵硬。在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受

的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗肌肉骨骼疾病(例如本文所述的肌肉骨骼疾病)。

#### [0427] 代谢疾病

[0428] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗代谢疾病。如本文所使用,术语“代谢疾病”是指影响受试者的代谢过程的疾病或疾患。可用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性代谢疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纤维化、肥胖症、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸病、糖尿病(例如I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠性糖尿病)、苯酮尿酸症、增生性视网膜病变或克-萨二氏病。

[0429] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗代谢疾病(例如本文所述的代谢疾病)。在一些实施方案中,治疗方法包括减少或消除症状,包含血压升高、血糖含量升高、体重增加、疲劳、视力模糊、腹痛、肠胃气胀、便秘、腹泻、黄疸等等。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗代谢疾病(例如本文所述的代谢疾病)。

#### [0430] 线粒体疾病

[0431] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗线粒体疾病。如本文所使用,术语“线粒体疾病”是指影响受试者的线粒体的疾病或疾患。在一些实施方案中,线粒体疾病与线粒体功能异常、一种或多种线粒体蛋白质突变,或者一种或多种线粒体DNA突变相关,或作为其结果,或由其引起。在一些实施方案中,线粒体疾病为线粒体肌病。在一些实施方案中,可用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的线粒体疾病,例如线粒体肌病包括例如巴氏综合征、慢性进行性眼外肌麻痹(cPEO)、克-萨二氏综合征(KSS)、莱氏综合征(例如MILS或母系遗传性莱氏综合征)、线粒体DNA耗竭综合征(MDDS、例如阿尔珀斯综合征)、线粒体脑肌病(例如线粒体脑肌病、乳酸性酸中毒和卒中样发作(MELAS))、线粒体神经胃肠型脑肌病(MNGIE)、肌阵挛性癫痫伴破碎样红纤维(MERRF)、神经病、共济失调、色素性视网膜炎(NARP)、莱伯遗传性视神经病变(LHON)和皮尔逊综合征。

[0432] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗线粒体疾病(例如本文所述的线粒体疾病)。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的线粒体疾病。

#### [0433] 听力损失

[0434] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗听力损失。如本文所使用,术语“听力

损失”或“听力损失疾患”可广泛地涵盖如通过本领域中已知的标准方法和评估,例如耳听力发射测试、纯音测试和听觉脑干反应测试所测量,听觉系统、器官和细胞的任何损害或动物受试者聆听声音的能力的任何减退。可用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性听力损失疾患包括但不限于线粒体非综合征听力损失和耳聋、毛细胞死亡、年龄相关听力损失、噪声诱发的听力损失、基因或遗传性听力损失、因耳毒性暴露引起的听力损失、疾病引起的听力损失和外伤引起的听力损失。在一些实施方案中,线粒体非症状性听力损失和耳聋为MT-RNR1相关性听力损失。在一些实施方案中,MT-RNR1相关性听力损失为氨基糖苷耳毒性引起。在一些实施方案中,线粒体非症状性听力损失和耳聋为MT-TS1相关性听力损失。在一些实施方案中,线粒体非症状性听力损失和耳聋是以感觉神经听力损失为特征。

[0435] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的听力损失疾患。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的听力损失疾患。

[0436] 眼部疾病

[0437] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗眼病。如本文所使用,术语“眼部疾病”是指受试者眼睛的功能减退的疾病或疾患。可用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性眼部疾病和疾患包括白内障、青光眼、内质网(ER)应激、自噬缺陷、年龄相关黄斑变性(AMD)或糖尿病性视网膜病变。

[0438] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的眼部疾病或疾患。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的眼部疾病或疾患。

[0439] 肾病

[0440] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗肾病。如本文所使用,术语“肾病”是指受试者肾脏的功能减退的疾病或疾患。可用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性肾病包括阿-考-利三氏综合征(Abderhalden-Kaufmann-Lignac syndrome)(肾病性胱氨酸病)、腹腔间室综合征、对乙酰氨基酚诱发的肾毒性、急性肾衰竭/急性肾损伤、急性叶性肾炎、急性磷酸盐肾病变、急性肾小管坏死、腺嘌呤磷酸核糖基转移酶缺乏、腺病毒性肾炎、艾欧吉勒综合征(Alagille Syndrome)、奥尔波特综合征(Alport Syndrome)、淀粉样变性病、与心内膜炎和其它感染相关的ANCA血管炎、血管平滑肌脂肪瘤、止痛剂性肾病、神经性厌食症和肾病、血管紧张素抗体和局灶性节段性肾小球硬化、抗磷脂综合征、抗TNF- $\alpha$ 疗法相关性肾小球肾炎、APOL1突变、表观盐皮质类固醇激素过多综合征、马兜铃酸肾病、中草药肾病、巴尔干半

岛地方性肾病(Balkan Endemic Nephropathy)、泌尿道动静脉畸形和痿管、常染色体显性低钙血症、巴-比二氏综合征(Bardet-Biedl Syndrome)、巴特氏综合征(Bartter Syndrome)、浴盐和急性肾损伤、啤酒过量、甜菜尿、 $\beta$ 型地中海贫血性肾病、胆汁管型肾病、原有肾的BK多瘤病毒肾病、膀胱破裂、膀胱括约肌协同失调、膀胱填塞、博德-克瑟氏肾病(Border-Crossers' Nephropathy)、波本病毒(Bourbon Virus)和急性肾损伤、燃烧甘蔗收获和急性肾功能异常、百泌达(Byetta)和肾衰竭、C1q肾病、C3肾小球病、C3肾小球病伴单克隆丙种球蛋白病、C4肾小球病、钙调磷酸酶抑制剂肾毒性、月桂美鳞菊中毒(Callilepsis Laureola Poisoning)、大麻素剧吐急性肾衰竭、心肾综合征、卡非佐米诱发的肾损伤(Carfilzomib-Induced Renal Injury)、CFHR5肾病、夏-马-图三氏病(Charcot-Marie-Tooth Disease)伴肾小球病、中草药和肾毒性、樱桃浓缩物和急性肾损伤、胆固醇血栓、丘-施二氏综合征(Churg-Strauss syndrome)、乳糜尿、纤毛病、可卡因和肾损伤、冷利尿、多黏菌素肾毒性、胶原纤维性肾小球病、塌陷性肾小球病、与CMV相关的塌陷性肾小球病、组合抗逆转录病毒(cART)相关性肾病、先天性肾脏和泌尿道畸形(CAKUT)、先天性肾病综合征、充血性肾衰竭、冠状动脉肾综合征(梅-塞二氏综合征(Mainzer-Saldino Syndrome)或塞-梅二氏病(Saldino-Mainzer Disease))、造影剂肾病、硫酸铜中毒、皮质坏死、克唑替尼(Crizotinib)相关急性肾损伤、晶型冷球蛋白血症、冷球蛋白血症、晶型球蛋白诱发的肾病、晶体诱发的急性肾损伤、晶体储备性组织细胞增多病、获得性囊性肾病、胱氨酸尿、达沙替尼诱发的肾病范围蛋白尿(Dasatinib-Induced Nephrotic-Range Proteinuria)、致密物沉积病(第2型MPGN)、登特氏病(Dent Disease)(X连锁隐性肾结石)、DHA结晶性肾病、透析失衡综合征、糖尿病和糖尿病性肾病、尿崩症、膳食补充和肾衰竭、弥漫性系膜硬化、多尿病、实黎豆中毒(臭豆毒症)、唐氏综合征和肾病、滥用药物和肾病、双输尿管、EAST综合征、埃博拉和肾病、异位肾、异位输尿管、水肿、肿胀、艾-查二氏病(Erdheim-Chester Disease)、法布里病(Fabry's Disease)、家族性低尿钙高血钙症、范可尼氏综合征(Fanconi Syndrome)、法瑟氏综合征(Fraser syndrome)、纤黏蛋白肾小球病、纤维样肾小球肾炎和免疫触须样肾小球病、法雷氏综合征(Fraley syndrome)、体液过多、血容量过多、局灶性节段性肾小球硬化、局灶性硬化、局灶性肾小球硬化、加洛韦莫瓦特氏综合征(Galloway Mowat syndrome)、巨细胞(颞)动脉炎伴肾受累、妊娠性高血压、吉特曼氏综合征(Gitelman Syndrome)、肾小球疾病、肾小球肾小管返流、糖尿、古德帕斯彻综合征、绿色思慕雪排毒性肾病、HANAC综合征、哈瓦尼(Harvoni)(雷迪帕维(Ledipasvir)和索非布维(Sofosbuvir))诱发的肾损伤、染发剂摄入和急性肾损伤、汉坦病毒感染足细胞病(Hantavirus Infection Podocytopathy)、热应激性肾病、血尿(尿中有血)、尿毒溶血综合征(HUS)、非典型性尿毒溶血综合征(aHUS)、嗜血细胞综合征、出血性膀胱炎、肾综合征出血热(HFRS, 汉坦病毒肾病、朝鲜出血热、流行性出血热、流行性肾病)、含血铁黄素尿症、与阵发性睡眠性血红蛋白尿症和溶血性贫血有关的含血铁黄素沉着症、肝性肾小球病、肝静脉闭塞病、肝窦阻塞综合征、C型肝炎相关肾病、肝细胞核因子1 $\beta$ 相关性肾病、肝肾综合征、草药补充剂和肾病、高海拔肾综合征、高血压和肾病、HIV相关免疫复合物肾病(HIVICK)、HIV相关肾病(HIVAN)、HNF1B相关常染色体显性肾小管间质性肾病、马蹄肾(肾脏融合)、杭纳氏溃疡(Hunner's Ulcer)、羟基氯喹诱发的肾脏磷脂沉积、醛固酮增多症、高钙血症、高钾血症、高镁血症、高钠血症、高草酸尿症、高磷血症、低钙血症、低补体血症性荨麻疹性血管炎

综合征、低钾血症、低钾血症诱发的肾脏功能异常、低血钾型周期性麻痹、低镁血症、低钠血症、低磷血症、大麻使用者的低磷血症、高血压、单基因遗传性高血压、冰茶相关性肾病、异环磷酸胺肾毒性、IgA肾病、IgG4肾病、浸泡尿感、免疫检查点疗法相关间质性肾炎、英夫利昔单抗(Infliximab)相关性肾病、间质性膀胱炎、膀胱疼痛综合征(调查问卷)、间质性肾炎、巨核间质性肾炎、艾维马克综合征(Ivemark's syndrome)、JC病毒肾病、朱伯特氏综合征(Joubert Syndrome)、氯胺酮相关膀胱功能异常(Ketamine-Associated Bladder Dysfunction)、肾结石、肾石病、康普茶中毒(Kombucha Tea Toxicity)、铅性肾病和铅相关肾毒性、卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺乏(LCAT缺乏)、钩端螺旋体病肾病、轻链沉积病、单克隆免疫球蛋白沉积病、轻链近端肾小管病、李德尔氏综合征(Liddle Syndrome)、莱-奥二氏综合征(Lightwood-Albright Syndrome)、脂蛋白肾小球病、锂肾毒性、LMX1B突变引起的遗传性FSGS、腰疼血尿、狼疮、系统性红斑狼疮、狼疮性肾病、狼疮性肾炎、抗中性粒细胞胞浆抗体血清阳性狼疮性肾炎、狼疮足细胞病、莱姆病(Lyme Disease)相关肾小球肾炎、赖氨酸尿蛋白不耐症、溶菌酶肾病、疟疾肾病、恶性肿瘤相关肾病、恶性高血压、软化斑、麦-维二氏综合征(McKittrick-Wheelock Syndrome)、MDMA(狂喜丸(Molly);摇头丸(Ecstasy);3,4-亚甲基二氧安非他命)和肾衰竭、尿道口狭窄、髓质囊性肾病、尿调节蛋白相关性肾病、1型幼年性高尿酸血症肾病、髓质海绵肾、巨输尿管症、三聚氰胺毒性和肾损伤、MELAS综合征、膜增生性肾小球肾炎、膜性肾病、伴隐蔽性IgG<sub>k</sub>沉积的膜性肾小球病、中美洲肾病、代谢性酸中毒、代谢性碱中毒、甲氨蝶呤相关肾衰竭(Methotrexate-related Renal Failure)、显微镜下多血管炎、乳-碱综合征、微小变化疾病、对肾脏有影响的单克隆丙种球蛋白病、血内蛋白异常、漱口水中毒、MUC1肾病、多囊性肾发育不良、多发性骨髓瘤、骨髓增生性肿瘤和肾小球病、指甲髌骨综合征、NARP综合征、肾钙质沉着、肾源性系统性纤维化、异位肾(游走肾、肾下垂)、肾病综合征、神经源性膀胱、9/11和肾病、结节性肾小球硬化、非淋菌性尿道炎、胡桃夹综合征(Nutcracker syndrome)、肾小球巨大稀少症、口面指综合征、乳清酸尿症、直立性低血压、直立性蛋白尿、渗透性利尿、渗透性肾病、卵巢过度刺激综合征、草酸盐肾病、佩吉氏肾(Page Kidney)、肾乳头坏死、肾-视神经盘综合征(肾缺损综合征、孤立性肾发育不良)、PARN突变和肾病、细小病毒B19和肾病、腹膜-肾综合征、POEMS综合征、后尿道瓣膜、足细胞折叠性肾小球病、感染后肾小球肾炎、链球菌感染后肾小球肾炎、非典型性感染后肾小球肾炎、感染后肾小球肾炎(IgA显性)、模拟IgA肾病、结节性多动脉炎、多囊性肾病、后尿道瓣膜、阻塞后多尿、子痫前症、丙泊酚输注综合征(Propofol infusion syndrome)、伴单克隆IgG沉积的增生性肾小球肾炎(那萨氏病(Nasr Disease))、蜂胶相关肾衰竭、蛋白尿(尿中有蛋白质)、假性醛固酮增多症、假性低碳酸氢盐血症、假性甲状旁腺功能减退、肺-肾综合征、肾盂肾炎(肾感染)、脓性肾病、吡啶鎓盐和肾衰竭、放射性肾病、雷诺嗪性肾损伤(Ranolazine and the Kidney)、再喂养综合征、返流性肾病、急进性肾小球肾炎、肾脓肿、肾周脓肿、肾缺如、肾弓状静脉微血栓相关急性肾损伤、肾动脉瘤、自发性肾动脉夹层、肾动脉狭窄、肾细胞癌、肾囊肿、肾低尿酸血症伴锻炼诱发的急性肾衰竭、肾梗死、肾性骨营养不良、肾小管性酸中毒、肾素突变和常染色体显性肾小管间质性肾病、肾素瘤(邻肾小球细胞肿瘤)、重建渗透稳态、下腔静脉后输尿管、腹膜后纤维化、横纹肌溶解、与减肥手术有关的横纹肌溶解、类风湿性关节炎相关肾病、肉样瘤病肾脏疾病、肾性和脑性失盐症、血吸虫病和肾小球疾病、施密克氏型免疫-骨发育不良(Schimke immuno-osseous dysplasia)、硬皮

病肾危象、蛇形腓骨多囊肾综合征、埃克斯纳氏综合征 (Exner Syndrome)、镰刀形细胞肾病、二氧化硅暴露和慢性肾病、斯里兰卡农民肾病、斯耶格伦氏综合征和肾病、合成大麻素使用和急性肾损伤、造血细胞移植后肾病、干细胞移植相关肾病、TAFRO综合征、茶和吐司低钠血症、替诺福韦诱发的肾毒性 (Tenofovir-Induced Nephrotoxicity)、薄基底膜肾病、良性家族性血尿、与单克隆丙种球蛋白病相关的血栓性微血管病、战壕肾炎、膀胱三角区炎、泌尿系结核病、结节性硬化、肾小管发育不良、由针对近端小管刷状缘的自体抗体引起的免疫复合物肾小管间质性肾炎、肿瘤溶解综合征、尿毒症、尿毒症性视神经病、囊性输尿管炎、输尿管囊肿、尿道肉阜、尿道狭窄、尿失禁、尿道感染、尿道阻塞、泌尿生殖痿、尿调节蛋白相关性肾病、万古霉素相关性囊性肾病、血管运动性肾病、膀胱肠痿、膀胱输尿管返流、VGEF抑制和肾脏血栓微血管病、挥发性麻醉药和急性肾损伤、希佩尔-林道综合征 (Von Hippel-Lindau Disease)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症性肾小球肾炎 (Waldenström's Macroglobulinemic Glomerulonephritis)、华法林 (Warfarin) 相关性肾病、黄蜂螫伤和急性肾损伤、韦格纳氏肉芽肿病 (Wegener's Granulomatosis)、肉芽肿性多血管炎、西尼罗河病毒 (West Nile Virus) 和慢性肾病、伍德里奇氏综合征 (Wunderlich syndrome)、泽尔韦格氏综合征 (Zellweger Syndrome) 或脑肝肾综合征。

[0441] 在一些实施方案中,使用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的肾病。在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的肾病。

#### [0442] 皮肤病

[0443] 在一些实施方案中,使用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗皮肤病。如本文所使用,术语“皮肤病”可以指影响皮肤的疾病或疾患。可用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性皮肤病包括痤疮、斑秃、基底细胞癌、鲍温病 (Bowen's disease)、先天性红细胞生成性卟啉病、接触性皮炎、达利尔氏病 (Darier's disease)、播散性浅表光化性汗孔角化症、营养不良性大疱性表皮松解症、湿疹 (特应性湿疹)、乳腺外佩吉特氏病 (extra-mammary Paget's disease)、单纯型大疱性表皮松解症、红细胞生成性原卟啉症、指甲真菌感染、黑利-黑利病 (Hailey-Hailey disease)、单纯性疱疹、化脓性汗腺炎、多毛症、多汗症、鱼鳞癣、脓疱病、瘢痕疙瘩、毛囊角化症、扁平苔藓、硬化性苔藓、黑素瘤、黑斑病、黏膜类天疱疮、类天疱疮、寻常型天疱疮、苔癣样糠疹、毛发红糠疹、足底疣 (疣)、多形性日光疹、牛皮癣、多形性日光疹、坏疽性脓皮病、红斑痤疮、疥疮、硬皮病、带状疱疹、鳞状细胞癌、斯维特综合征 (Sweet's syndrome)、风疹和血管性水肿,以及白斑病。

[0444] 在一些实施方案中,使用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的皮肤病。在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的皮肤病。

**[0445] 纤维化疾病**

[0446] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗纤维化疾病。如本文所使用,术语“纤维化疾病”可指由过量细胞外基质组分积累定义的疾病或疾患。可用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性纤维化疾病包括黏连性囊炎、动脉僵硬、关节纤维化、心房纤维化、心肌纤维化、硬化、先天性肝纤维化、克罗恩病、囊性纤维化、杜普伊特伦挛缩(Dupuytren's contracture)、心内膜心肌纤维化、胶质瘢痕、C型肝炎、肥厚型心肌病、过敏性肺炎、特发性肺纤维化、特发性间质性肺炎、间质性肺病、瘢痕疙瘩、纵隔纤维化、骨髓纤维化、肾源性系统性纤维化、非酒精性脂肪肝病、陈旧性心肌梗塞、佩罗尼氏病(Peyronie's disease)、尘肺病、肺炎、进行性大块纤维化、肺纤维化、放射性肺损伤、腹膜后纤维化、硬皮病/系统性硬化、硅肺病和心室重构。

[0447] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的纤维化疾病。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的纤维化疾病。

**[0448] 血红蛋白病症**

[0449] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗血红蛋白病症。如本文所使用,术语“血红蛋白疾病”或“血红蛋白病症”可指以血红蛋白异常产生或结构为特征的疾病或疾患。可用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性血红蛋白疾病包括“显性”β型地中海贫血、获得性(中毒性)高铁血红蛋白血症、碳氧血红蛋白血症、先天性亨氏小体溶血性贫血(congenital Heinz body hemolytic anemia)、HbH疾病、HbS/β型地中海贫血、HbE/β型地中海贫血、HbSC疾病、纯合性α<sup>+</sup>型地中海贫血(α<sup>0</sup>型地中海贫血的表型)、巴氏血红素胎儿水肿(Hydrops fetalis with Hb Bart's)、镰状细胞性贫血/疾病、镰状细胞性状、镰刀型β型地中海贫血疾病、α<sup>+</sup>型地中海贫血、α<sup>0</sup>型地中海贫血、与骨髓增生异常综合征相关的α型地中海贫血、α型地中海贫血伴精神发育迟滞综合征(ATR)、β<sup>0</sup>型地中海贫血、β<sup>+</sup>型地中海贫血、δ型地中海贫血、γ型地中海贫血、重度β型地中海贫血、中间型β型地中海贫血、δβ型地中海贫血和εγδβ型地中海贫血。

[0450] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的血红蛋白疾病。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的血红蛋白疾病。

**[0451] 自身免疫性疾病**

[0452] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗自身免疫性疾病。如本文所使用,术语



“自身免疫性疾病”可指受试者的免疫系统攻击和损害所述受试者的组织的疾病或疾患。可用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性自身免疫性疾病包括贛门失弛缓症、爱迪生氏病、成人斯蒂尔病(Adult Still's disease)、无丙种球蛋白血症、斑秃、淀粉样变性病、强直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂综合征、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性自主神经异常、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳疾病(AIED)、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病变、自身免疫性荨麻疹、轴突和神经元神经病(AMAN)、巴洛病(Baló disease)、白塞病、良性粘膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、卡斯尔门病(Castleman disease, CD)、乳糜泻、恰加斯氏病(Chagas disease)、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、慢性复发性多灶性骨髓炎(CRMO)、丘-施二氏综合征(Churg-Strauss Syndrome, CSS)或嗜酸性肉芽肿(EGPA)、瘢痕性类天疱疮、柯根综合征(Cogan's syndrome)、冷凝集素病、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇心肌炎、CREST综合征、克罗恩病、疱疹样皮炎、皮肤炎、德维克氏病(Devic's disease)(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德雷斯勒综合征(Dressler's syndrome)、子宫内膜异位症、嗜酸性食管炎(EoE)、嗜酸性筋膜炎、结节性红斑、特发性混合型冷球蛋白血症、伊文氏综合征(Evans syndrome)、纤维肌痛、纤维性肺泡炎、巨细胞动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞性心肌炎、肾小球肾炎、古德帕斯彻综合征(Goodpasture's syndrome)、肉芽肿性多血管炎、格雷夫斯病、格-巴二氏综合征、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、亨-舍二氏紫癜(Henoch-Schonlein purpura, HSP)、妊娠疱疹或妊娠性类天疱疮(PG)、化脓性汗腺炎(HS)(反常性痤疮)、低丙种球蛋白血症、IgA肾病、IgG4相关性硬化性疾病、免疫性血小板减少性紫癜(ITP)、包涵体肌炎(IBM)、间质性膀胱炎(IC)、幼年型关节炎、幼年型糖尿病(1型糖尿病)、幼年型肌炎(JM)、川崎病(Kawasaki disease)、兰伯特-伊顿综合征(Lambert-Eaton syndrome)、白细胞破裂性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔藓、木样结膜炎、线状IgA病(LAD)、狼疮、慢性莱姆病(Lyme disease chronic)、梅尼埃病(Meniere's disease)、显微镜下多血管炎(MPA)、混合型结缔组织病(MCTD)、莫伦氏溃疡(Mooren's ulcer)、穆-哈二氏病(Mucha-Habermann disease)、多灶性运动神经病(MMN)或MMNCB、多发性硬化症、重症肌无力、肌炎、发作性睡病、新生儿狼疮、视神经脊髓炎、中性粒细胞减少症、眼瘢痕性类天疱疮、视神经炎、复发性风湿病(PR)、PANDAS、副肿瘤性小脑变性(PCD)、夜间阵发性血红蛋白尿症(PNH)、帕-罗二氏综合征(Parry Romberg syndrome)、睫状体平坦部炎(周边葡萄膜炎)、帕-特二氏综合征(Parsonnage-Turner syndrome)、天疱疮、周围神经病、静脉周围脑脊髓炎、恶性贫血(PA)、POEMS综合征、结节性多动脉炎、I型多腺体综合征、II型多腺体综合征、III型多腺体综合征、风湿性多肌痛、多发性肌炎、心肌梗塞后综合征、心包切开后综合征、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、孕酮性皮炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、单纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)、坏疽性脓皮病、雷诺氏现象(Raynaud's phenomenon)、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、复发性多软骨炎、不宁腿综合征(RLS)、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿性关节炎、肉样瘤病、施密特氏综合征(Schmidt syndrome)、巩膜炎、硬皮病、斯耶格伦氏综合征、精子与睾丸自身免疫性、僵人综合征(SPS)、亚急性细菌性心内膜炎(SBE)、苏萨克氏综合征(Susac's syndrome)、交感性眼炎(SO)、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、血小板减少性紫癜(TTP)、托-亨二氏综合征(Tolosa-Hunt



syndrome, THS)、横贯性脊髓炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎(UC)、未分化性结缔组织病(UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、白斑病、伏格特-小柳-原田三氏综合征(Vogt-Koyanagi-Harada Disease)和韦格纳氏肉芽肿病(或肉芽肿性多血管炎(GPA))。

[0453] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的自身免疫性疾病。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的自身免疫性疾病。

#### [0454] 病毒感染

[0455] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗病毒感染。可用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性病毒感染包括流感、人类免疫缺陷病毒(HIV)和疱疹。

[0456] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的病毒感染。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的病毒感染。

#### [0457] 疟疾感染

[0458] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗疟疾。如本文所使用,术语“疟疾”可指引起红血球(RBC)感染的疟原虫属原生动物的寄生虫疾病。可用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性疟疾感染形式包括由间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)、卵圆疟原虫(*Plasmodium ovale*)、三日疟原虫(*Plasmodium malariae*)和恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)引起的感染。在一些实施方案中,可用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的疟疾感染为耐药性/复发性疟疾。

[0459] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的疟疾感染。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的疟疾感染。

#### [0460] 具有诱导未折叠蛋白质反应(UPR)的突变的疾病

[0461] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体治疗具有诱导UPR的突变的疾病。具有诱导UPR的突变的例示性疾病包括马-休二氏综合征(Marinesco-Sjogren syndrome)、神经病理性疼痛、糖尿病性神经病理性疼痛、噪声诱发的听力损失、非综合征性感神经性听力损失、年龄相关听力损失、沃福拉姆综合征(Wolfram syndrome)、达埃尔怀特氏病(Darier White disease)、尤塞氏综合征(Usher syndrome)、胶原蛋白病变、薄基底膜肾病、奥尔波

特综合征 (Alport syndrome)、骨骺软骨发育不良 (skeletal chondrodysplasia)、施密特型干骨端软骨发育不良 (metaphyseal chondrodysplasia type Schmid) 和假软骨发育不良。

[0462] 在一些实施方案中,使用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗具有诱导UPR的突变的疾病。在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的具有诱导UPR的突变的疾病。

[0463] 调节蛋白质产量的方法

[0464] 在另一方面,本文公开了一种调节细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触,由此调节所述细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达。在一些实施方案中,使式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体与所述细胞接触使得所述细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达增加。在一些实施方案中,使式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体与所述细胞接触使得所述细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达减少。

[0465] 在另一方面,本文公开了一种预防或治疗有需要患者的本文所述的疾患、疾病或病症的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,其中所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体调节患者细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达,由此治疗所述疾患、疾病或病症。在一些实施方案中,所述疾患、疾病或病症是以患者细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达异常为特征。在一些实施方案中,所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使患者的细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达增加,由此治疗所述疾患、疾病或病症。在一些实施方案中,所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使患者的细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达减少,由此治疗所述疾患、疾病或病症。

[0466] 在另一方面,本文公开了一种调节细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触,由此调节所述细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性。在一些实施方案中,使式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体与所述细胞接触使得所述细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性增加。在一些实施方案中,使式 (I) 化

合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体与所述细胞接触使得所述细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性减少。

[0467] 在另一方面,本文公开了一种预防或治疗有需要患者的本文所述的疾患、疾病或病症的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体调节患者细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性,由此治疗所述疾患、疾病或病症。在一些实施方案中,所述疾患、疾病或病症是以患者细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性异常为特征。在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使患者的细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性增加,由此治疗所述疾患、疾病或病症。在一些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使患者的细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性减少,由此治疗所述疾患、疾病或病症。

[0468] 在一些实施方案中,施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体调节患者细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达和活性,由此治疗所述疾患、疾病或病症。

[0469] 在一些实施方案中,式(I)化合物在与细胞接触前(离体)或接触后(体内)经历化学修饰,形成生物活性化合物,所述化合物调节细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达和/或活性。在一些实施方案中,式(I)化合物经过患者代谢,形成生物活性化合物,所述化合物调节患者细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达和/或活性,由此治疗本文所公开的疾患、疾病或病症。在一些实施方案中,所述生物活性化合物为式(II)化合物。

[0470] 在一个方面,本文公开了一种治疗有需要患者的与eIF2B活性或水平、eIF2 $\alpha$ 活性或水平,或eIF2通路或ISR通路的成分的活性或水平有关的疾病的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物。在一些实施方案中,所述调节包括增加eIF2B活性或水平、增加eIF2 $\alpha$ 活性或水平,或增加eIF2通路或ISR通路的成分的活性或水平。在一些实施方案中,所述疾病可由与eIF2通路成员(例如eIF2 $\alpha$ 信号传导通路)相关的基因或蛋白质序列的突变引起。

[0471] 增加蛋白质活性和产量的方法

[0472] 在另一方面,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用于需要增加例如用于产生蛋白质的体外无细胞系统中的eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的产量输出的应用中。

[0473] 在一些实施方案中,本发明的特征在于一种增加细胞或体外表达系统中eIF2B、

eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达的方法,所述方法包括使细胞或体外表达系统与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触。在一些实施方案中,所述方法为一种增加细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达的方法,所述方法包括使细胞与有效量的本文所述的化合物(例如式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体)接触。在其它实施方案中,所述方法为一种增加体外蛋白质表达系统中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达的方法,所述方法包括使体外表达系统与本文所述的化合物(例如式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体)接触。在一些实施方案中,使细胞或体外表达系统与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触使得细胞或体外表达系统中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达增加约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。在一些实施方案中,使细胞或体外表达系统与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触使得细胞或体外表达系统中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达增加约1倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约600倍、约700倍、约800倍、约900倍、约1000倍、约10000倍、约100000倍或约1000000倍。

[0474] 在一些实施方案中,本发明的特征在于一种增加患者细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,其中所述患者经诊断患有本文所公开的疾病、病症或疾患,且其中所述疾病、病症或疾患是以eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达异常为特征(例如脑白质营养不良、脑白质病变、髓鞘发育不良或脱髓鞘疾病、肌消耗性疾病或少肌症)。在一些实施方案中,向有需要患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使得患者细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达增加约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%,由此治疗所述疾病、病症或疾患。在一些实施方案中,向有需要患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使得患者细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达增加约1倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约600倍、约700倍、约800倍、约900倍、约1000倍、约10000倍、约100000倍或约1000000倍,由此治疗所述疾病、病症或疾患。

[0475] 在另一方面,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用于需要增加eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性的应用中。

[0476] 在一些实施方案中,本发明的特征在于一种增加细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性的方法,所述方法包括使细胞与有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触。在一些实施方案中,使细胞与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触使得细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性增加约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。在一些实施方案中,使细胞与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触使得细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性增加约1倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约600倍、约700倍、约800倍、约900倍、约1000倍、约10000倍、约100000倍或约1000000倍。

[0477] 在一些实施方案中,本发明的特征在于一种增加有需要患者体内eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,其中所述患者经诊断患有本文所公开的疾病、病症或疾患且其中所述疾病、病症或疾患是以蛋白质活性水平降低为特征。在一些实施方案中,向有需要患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使得患者体内eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性增加约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%,由此治疗所述疾病、病症或疾患。在一些实施方案中,向有需要患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使得患者体内eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性增加约1倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约600倍、约700倍、约800倍、约900倍、约1000倍、约10000倍、约100000倍或约1000000倍,由此治疗所述疾病、病症或疾患。

[0478] 在一些实施方案中,式(I)化合物在与细胞或体外表达系统接触前(离体)或接触后(体内)经历化学修饰,形成生物活性化合物,所述化合物使细胞中和/或体外表达系统中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达和/或活性增加。在一些实施方案中,式(I)化合物经过患者代谢,形成生物活性化合物,所述化合物使患者细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达和/或活性增加,由

此治疗本文所公开的疾患、疾病或病症。在一些实施方案中,所述生物活性化合物为式 (II) 化合物。

[0479] 降低蛋白质活性和产量的方法

[0480] 在另一方面,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用于需要降低eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的产量输出的应用中。

[0481] 在一些实施方案中,本发明的特征在于一种减少细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达的方法,所述方法包括使细胞与有效量的式 (I) 化合物,或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触。在一些实施方案中,使细胞与有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触使得细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0482] 在一些实施方案中,本发明的特征在于一种减少有需要患者体内eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物,或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,其中所述患者经诊断患有本文所描述的疾病、病症或疾患且其中所述疾病、病症或疾患是以蛋白质产量增加为特征。在一些实施方案中,向有需要患者施用有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使得患者体内eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%,由此治疗所述疾病、病症或疾患。

[0483] 在另一方面,所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体可用于需要降低eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性的应用中。

[0484] 在一些实施方案中,本发明的特征在于一种降低细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性的方法,所述方法包括使细胞与有效量的式 (I) 化合物,或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触。在一些实施方案中,使细胞与有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体接触使得细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性降低约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%,由此治疗所述疾病、病症或疾患。

[0485] 在一些实施方案中,本发明的特征在于一种降低有需要患者体内eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性的方法,所述方法包括向所述患者施

用有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,其中所述患者经诊断患有本文所描述的疾病、病症或疾患且其中所述疾病、病症或疾患是以蛋白质活性水平增加为特征。在一些实施方案中,向有需要患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、共晶体、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体使得患者体内eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性降低约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%,由此治疗所述疾病、病症或疾患。

[0486] 在一些实施方案中,式(I)化合物在与细胞接触前(离体)或接触后(体内)经历化学修饰,形成生物活性化合物,所述化合物降低细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达和/或活性。在一些实施方案中,式(I)化合物经过患者代谢,形成生物活性化合物,所述化合物降低患者细胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达和/或活性,由此治疗本文所公开的疾患、疾病或病症。在一些实施方案中,所述生物活性化合物为式(I)化合物。

[0487] 在一些实施方案中,本文所述的化合物是以包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物形式提供。在所述方法的实施方案中,将式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体与第二剂(例如治疗剂)共施用。在所述方法的其它实施方案中,将式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体与第二剂(例如治疗剂)共施用,所述第二剂以治疗有效量施用。在实施方案中,所述第二剂是用于改善记忆的剂。

#### [0488] 组合疗法

[0489] 在一个方面,本发明的特征在于一种药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体以及第二剂(例如第二治疗剂)。在一些实施方案中,所述药物组合物包括治疗有效量的第二剂(例如第二治疗剂)。在一些实施方案中,所述第二剂是用于治疗癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢疾病或者与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分功能减退相关的疾病或病症的剂。

[0490] 本文所述的化合物可彼此组合使用,与已知可用于治疗癌症、神经变性疾病、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢疾病或者与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分功能减退相关的疾病或病症的活性剂或与无法单独有效使用但可促成活性剂功效的佐剂组合使用。

[0491] 在一些实施方案中,共施用包括一种活性剂与第二活性剂间隔0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时施用。共施用包括同时、近似同时(例如彼此间隔约1、5、10、15、20或30分钟)或以任何次序依序施用两种活性剂。在一些实施方案中,共施用可以通过共配制,即,制备包括两种活性剂的单一药物组合物实现。在其它实施方案中,所述活性剂可分开配制。在另一个实施方案中,活性剂和/或佐剂可彼此结合或偶联使用。在一些实施方案中,本文所述的化合物可与用于癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢疾病或者与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的成分功能减退相关的疾病或病症

的治疗组合。

[0492] 在实施方案中,所述第二剂为抗癌剂。在实施方案中,所述第二剂为化学治疗剂。在实施方案中,所述第二剂为用于改善记忆的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗神经变性疾病的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗脑白质营养不良的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗白质消融性脑病的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗智力残疾综合征的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗胰腺癌的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗乳腺癌的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗多发性骨髓瘤的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗骨髓瘤的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗分泌细胞癌的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于减少eIF2 $\alpha$ 磷酸化的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于抑制被eIF2 $\alpha$ 磷酸化激活的通路的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于抑制经eIF2 $\alpha$ 激活的通路的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于抑制整合应激反应的剂。在实施方案中,所述第二剂为消炎剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗术后认知功能障碍的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗创伤性脑损伤的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗肌肉骨骼疾病的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗代谢疾病的剂。在实施方案中,所述第二剂为抗糖尿病剂。

[0493] 抗癌剂

[0494] “抗癌剂”是根据其普通含义使用且是指具有抗增生特性或能够抑制细胞生长或增殖的组合物(例如化合物、药物、拮抗剂、抑制剂、调节剂)。在一些实施方案中,抗癌剂为化学治疗剂。在一些实施方案中,抗癌剂为本文所鉴定的可用于治疗癌症的方法中的剂。在一些实施方案中,抗癌剂为FDA或除美国外的国家中的类似管理机构批准用于治疗癌症的剂。抗癌剂的实例包括但不限于,MEK(例如MEK1、MEK2或MEK1和MEK2)抑制剂(例如XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼(selumetinib)/AZD6244、GSK1120212/曲美替尼(trametinib)、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766)、烷基化剂(例如环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulfan)、美法仑(melphalan)、氮芥(mechlorethamine)、乌拉莫司汀(uramustine)、噻替哌(thiotepa)、亚硝基脲(nitrosoureas)、氮芥类(nitrogen mustards)(例如氮芥(mechloroethamine)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑(melphalan))、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺(hexamethylmelamine)、噻替哌)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、链佐星(streptozocin))、三氮烯(达卡巴嗪(decarbazine))、抗代谢物(例如5-硫唑嘌呤、亚叶酸(leucovorin)、卡培他滨(capecitabine)、氟达拉滨(fludarabine)、吉西他滨(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、叶酸类似物(例如甲氨蝶呤(methotrexate))或嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶(flourouracil)、氟脱氧尿苷(floxouridine)、阿糖胞苷(Cytarabine))、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤(mercaptopurine)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、喷司他丁(pentostatin)等)、植物碱(例如长春新碱(vincristine)、长春花碱(vinblastine)、长春瑞宾(vinorelbine)、长春地辛(vindesine)、鬼臼素(podophyllotoxin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)等)、拓扑异构酶



抑制剂(例如伊立替康(irinotecan)、拓扑替康(topotecan)、安吡啶(amsacrine)、依托泊苷(etoposide)(VP 16)、磷酸依托泊苷、替尼泊苷(teniposide)等)、抗肿瘤抗生素(例如多柔比星(doxorubicin)、阿霉素(adriamycin)、柔红霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、放线菌素(actinomycin)、博来霉素(bleomycin)、丝裂霉素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡霉素(plicamycin)等)、铂类化合物(例如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaloplatin)、卡铂(carboplatin))、蒽二酮(例如米托蒽醌(mitoxantrone))、经取代的脲(例如羟基脲(hydroxyurea))、甲基胍衍生物(例如丙卡巴胍(procabazine))、肾上腺皮质抑制剂(例如米托坦(mitotane)、氨鲁米特(aminoglutethimide))、表鬼臼素(epipodophyllotoxins)(例如依托泊苷)、抗生素(例如柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如L-天冬酰胺酶)、丝裂原激活蛋白激酶信号传导抑制剂(例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素(wortmannin)或LY294002)、Syk抑制剂、mTOR抑制剂、抗体(例如美罗华(rituxan))、棉子酚(gossypol)、根纳三思(genasense)、多酚E、复杂环肽(Chlorofusin)、全反式视黄酸(ATRA))、苔藓抑素(bryostatin)、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL))、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式视黄酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(imatinib)(Gleevec.RTM.))、格尔德霉素(geldanamycin)、17-N-烯丙基氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素(17-AAG))、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、BAY 11-7082、PKC412、PD184352、20-表-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙(abiraterone);阿柔比星(aclarubicin);酰基富烯(acylfulvene);阿的培诺(adecyphenol);阿多来新(adozelesin);阿地白介素(aldesleukin);ALL-TK拮抗剂;六甲密胺(altretamine);氨莫司汀(ambamustine);氨多斯(amidox);氨磷汀(amifostine);氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);氨柔比星(amrubicin);安吡啶;阿那格雷(anagrelide);阿那曲唑(anastrozole);穿心莲内酯(andrographolide);血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安他利(antarelix);抗背侧形态发生蛋白-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1);抗雄激素(antiandrogen)(胰腺癌);抗雌激素(antiestrogen);抗瘤酮(antineoplaston);反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides);甘氨酸阿非迪霉素(aphidicolin glycinate);凋亡基因调节剂;凋亡调控剂;脱嘌呤核酸(apurinic acid);ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;奥沙那宁(asulacrine);阿他美坦(atamestane);阿莫司汀(atrimustine);阿新司坦汀1(axinastatin 1);阿新司坦汀2;阿新司坦汀3;阿扎司琼(azasetron);阿扎托新(azatoxin);氮杂酪氨酸;浆果赤霉素III衍生物(baccatin III derivatives);班兰诺(balanol);巴马司他(batimastat);BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟吩(benzochlorins);苯甲酰基星形孢菌素(benzoylstaurosporine); $\beta$ 内酰胺衍生物; $\beta$ -阿立辛(alethine); $\beta$ 克拉霉素B(betaclamycin B);桦木酸(betulinic acid);bFGF抑制剂;比卡鲁胺(bicalutamide);比生群(bisantrene);二吡丙啶基精胺(bisaziridinylspermine);双奈法德(bisnafide);比曲特A(bistratene A);比折来新(bizelesin);比锐来特(breflate);溴匹立明(bropirimine);布度钛(budotitane);丁硫氨酸硫酸亚胺(buthionine sulfoximine);卡泊三醇(calcipotriol);钙磷酸蛋白C(calphostin C);喜树碱衍生物(camptothecin derivatives);金丝雀痘病毒(canarypox) IL-2;卡培他滨(capecitabine);甲酰胺-氨基-

三唑;羧酰胺基三唑;CaRest M3;CARN700;软骨源性抑制剂;卡折来新(carzelesin);酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗精胺(castanospermine);天蚕素B(cecropin B);西曲瑞克(cetrorelix);绿素(chlorins);氯喹啉磺酰胺(chloroquinoxaline sulfonamide);西卡前列素(cicaprost);顺卞啉;克拉屈滨(cladribine);氯米芬类似物(clomifene analogues);克霉唑(clotrimazole);克立霉素A(collismycin A);克立霉素B;康普瑞汀A4(combretastatin A4);康普瑞汀类似物;康纳京尼(conagenin);卡倍西丁816(crambescidin816);克里斯奈托(crisnatol);念珠藻环肽8(cryptophycin 8);念珠藻环肽A衍生物;卡拉新A(curacin A);环戊酮蒽醌(cyclopentantraquinones);赛普坦(cycloplatam);赛普霉素(cypemycin);阿糖胞苷烷磷酸酯(cytarabine ocfosfate);溶细胞因子(cytolytic factor);细胞抑素(cytostatin);达昔单抗(dacliximab);地西他滨(decitabine);脱氢膜海鞘素B(dehydrodidemnin B);地洛瑞林(deslorelin);地塞米松(dexamethasone);右异环磷酰胺(dexifosfamide);右雷佐生(dexrazoxane);右维拉帕米(dexverapamil);地吡醌(diaziquone);膜海鞘素B(didemnin B);地多斯(didox);二乙基去甲精胺(diethylnorspermine);二氢-5-氮杂胞苷;9-二氧霉素(9-dioxamycin);二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine);多可沙诺(docosanol);多拉司琼(dolasetron);脱氧氟尿苷(doxifluridine);屈洛昔芬(droloxifene);屈大麻酚(dronabinol);倍癌霉素SA(duocarmycin SA);依布硒(ebselen);依考莫司汀(ecomustine);依地福新(edelfosine);依决洛单抗(edrecolomab);依氟鸟氨酸(eflornithine);榄香烯(elemene);乙嘧替氟(emitofur);表柔比星;依立雄胺(epristeride);雌莫司汀类似物(estrामustine analogue);雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑(etanidazole);磷酸依托泊苷(etoposide phosphate);依西美坦(exemestane);法倔唑(fadrozole);法扎拉滨(fazarabine);芬维A胺(fenretinide);非格司亭(filgrastim);非那雄胺(finasteride);夫拉平度;夫来折司汀(flezelastine);夫斯特隆(fluasterone);氟达拉滨;盐酸氟道诺欣(fluorodaunorubicin hydrochloride);福酚美克(forfenimex);福美坦(formestane);福司曲星(fostriecin);福莫司汀(fotemustine);德卞啉钆(gadolinium texaphyrin);硝酸镓;加洛他滨(galocitabine);加尼瑞克(ganirelix);明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;庚二醇二氨基磺酸酯(hepsulfam);神经调节蛋白(heregulin);六亚甲基双乙酰胺(hexamethylene bisacetamide);金丝桃素(hypericin);伊班膦酸(ibandronic acid);伊达比星(idarubicin);艾多昔芬(idoxifene);伊决孟酮(idramantone);伊莫福新(ilmofosine);伊洛马司他(ilomastat);咪唑并吡啶酮(imidazoacridones);咪喹莫特(imiquimod);免疫刺激剂肽;类胰岛素生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍(iobenguane);碘代多柔比星(iododoxorubicin);4-依波米醇(ipomeanol);伊罗普拉(iroplact);伊索拉定(irsogladine);异苯格唑(isobengazole);异高软海绵素B(isohomohalicondrin B);伊他司琼(itasetron);茉莉内酯(jasplakinolide);卡哈拉内酯F(kahalalide F);三乙酸片螺素-N(lamellarin-N triacetate);兰瑞肽(lanreotide);雷拉霉素(leinamycin);来格司亭(lenograstim);硫酸香菇多糖(lentinan sulfate);乐普他汀(leptolstatin);来曲唑(letrozole);白血病抑制因子;白血球 $\alpha$ 干扰素;亮丙立德(leuprolide)+雌激素+孕酮;亮丙瑞林(leuporelin);左旋咪唑(levamisole);利阿唑(liarozole);线性多胺类似物;亲脂性二

糖肽;亲脂性铂化合物;利索酰胺7(lissoclinamide 7);洛铂(lobaplatin);洛比辛(lombricine);洛美曲索(lometrexol);氯尼达明(lonidamine);洛索萘醌(losoxantrone);洛伐他汀(lovastatin);洛索立宾(loxoribine);勒托替康(lurtotecan);德卞淋钬(lutetium texaphyrin);溶血菲林(lysofylline);溶解肽(lytic peptides);美坦新(maitansine);曼诺抑素A(mannostatin A);马立马斯他(marimastat);马索罗酚(masoprocol);乳腺丝抑蛋白(maspin);基质溶素抑制剂(matrilysin inhibitors);基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔(menogaril);麦尔巴隆(merbarone);米特瑞林(meterelin);甲硫氨酸酶(methioninase);甲氧氯普胺(metoclopramide);MIF抑制剂;米非司酮(mifepristone);米替福新(miltefosine);米立司亭(mirimostim);错配双链RNA;米托胍脲(mitoguazone);二溴卫矛醇(mitolactol);丝裂霉素类似物;米托蒽胺(mitonafide);丝裂霉素纤维母细胞生长因子-肥皂草毒素(mitotoxin fibroblast growth factor-saporin);米托蒽醌;莫法罗汀(mofarotene);莫拉司亭(molgramostim);单克隆抗体、人绒毛膜促性素;单磷酸脂质A+分枝杆菌细胞壁sk;莫哌达醇(mopidamol);多药耐药性基因抑制剂;基于多肿瘤抑制剂1的疗法(multiple tumor suppressor 1-based therapy);氮芥类抗癌剂;印度洋海绵B(mycaperoxide B);分枝杆菌细胞壁提取物;米普隆(myriaporone);N-乙酰地那林(N-acetyldinaline);N-取代的苯甲酰胺;那法瑞林(nafarelin);纳格瑞替(nagrestip);纳洛酮(naloxone)+戊唑辛(pentazocine);纳帕维(napavin);奈特平(naphterpin);那托司亭(nartograstim);奈达铂(nedaplatin);奈莫柔比星(nemorubicin);奈立膦酸(neridronic acid);中性内肽酶;尼鲁米特(nilutamide);尼萨霉素(nisamycin);一氧化氮调节剂;硝基氧抗氧化剂(nitroxide antioxidant);尼托林(nitrullyn);06-苯甲基鸟嘌呤;奥曲肽(octreotide);奥克酮(okicenone);寡核苷酸;奥纳司酮(onapristone);昂丹司琼(ondansetron);昂丹司琼;奥纳新(oracin);口服细胞因子诱导剂;奥马铂(ormaplatin);奥沙特隆(osaterone);奥沙利铂(oxaliplatin);厄诺霉素(oxaunomycin);帕劳胺(palauamine);棕榈酰基根瘤菌素(palmitoylrhizoxin);帕米磷酸(pamidronic acid);人参炔三醇(panaxytriol);帕诺米芬(panomifene);帕拉菌素(parabactin);帕折普汀(pazelliptine);培门冬酶(pegaspargase);佩德辛(peldesine);戊聚糖聚硫酸钠(pentosan polysulfate sodium);喷司他丁;戊曲唑(pentrozole);全氟溴烷(perflubron);培磷酰胺(perfosfamide);紫苏醇(perillyl alcohol);喷辛霉素(phenazinomycin);乙酸苯酯(phenylacetate);磷酸酶抑制剂;毕西巴尼(picibanil);盐酸毛果芸香碱(pilocarpine hydrochloride);比柔比星(pirarubicin);吡曲克辛(piritrexim);帕斯婷A(placetin A);帕斯婷B;纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor);铂络合物;铂化合物;铂-三胺络合物(platinum-triamine complex);卟吩姆钠(porfimer sodium);泊非霉素(porfiromycin);泼尼松(prednisone);丙基双吡啶酮(propyl bis-acridone);前列腺素J2(prostaglandin J2);蛋白酶体抑制剂;基于蛋白质A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;微藻蛋白激酶C抑制剂类;蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素(purpurins);吡唑啉吡啶(pyrazoloacridine);吡哆醛化血红蛋白聚氧乙烯偶联物(pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate);raf拮抗剂;雷替曲赛;雷莫司琼(ramosetron);ras法尼基蛋白质转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;脱甲基化瑞替立汀(retelliptine)

demethylated);依替膦酸铼Re 186(rhenium Re 186etidronate);根瘤菌素(rhizoxin);核糖酶;RII视黄酰胺(RII retinamide);罗谷亚胺(rogletimide);罗希土碱(rohitukine);罗莫肽(romurtide);罗喹美克(roquinimex);罗比吉诺B1(rubiginone B1);罗比氧(ruboxyl);沙芬戈(safingol);塞托平(saintopin);SarCNU;肌肉叶绿醇A(sarcophytol A);沙格司亭(sargramostim);Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老源性抑制剂1(senescence derived inhibitor 1);有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;裂裯菌素(sizofuran);索布佐生(sobuzoxane);硼卡纳(sodium borocaptate);苯基乙酸钠;索沃罗(solverol);促生长因子结合蛋白;索纳明(sonermin);斯帕福斯酸(sparfosic acid);穗霉素D(spicamycin D);螺莫司汀(spiromustine);脾生成素(splenopentin);海绵抑素1(spongistatin 1);角鲨胺(squalamine);干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;斯匹酰胺(stipiamide);基质裂解素抑制剂(stromelysin inhibitors);索非诺辛(sulfinosine);强效血管活性肠肽拮抗剂(superactive vasoactive intestinal peptide antagonist);索拉斯他(suradista);舒拉明(suramin);苦马豆素(swainsonine);合成糖胺聚糖;他莫司汀(tallimustine);他莫昔芬甲碘盐(tamoxifen methiodide);牛磺莫司汀(tauromustine);他扎罗汀(tazarotene);替康兰钠(tecogalan sodium);替加氟(tegafur);替拉比立(tellurapyrylium);端粒酶抑制剂;替莫泊芬(temoporfin);替莫唑胺(temozolomide);替尼泊昔;四氯癸氧化物(tetrachlorodecaoxide);曲唑胺(tetrazomine);菌体胚素(thaliblastine);噻可拉林(thiocoraline);血小板生成素(thrombopoietin);血小板生成素模拟物;胸腺法新(thymalfasin);胸腺生长素受体激动剂;胸腺曲南(thymotrinan);促甲状腺激素;乙基初卟啉锡(tin ethyl etiopurpurin);替拉扎明(tirapazamine);二氯二茂钛(titanocene bichloride);特西汀(topsentin);托瑞米芬(toremifene);全能干细胞因子;翻译抑制剂;维A酸(tretinoin);三乙酰基尿苷(triacetyluridine);曲西立滨(triciribine);三甲曲沙(trimetrexate);曲普瑞林(triptorelin);托烷司琼(tropisetron);妥罗雄脲(turosteride);酪氨酸激酶抑制剂;泰菲司汀(tyrphostins);UBC抑制剂;乌苯美司(ubenimex);泌尿生殖窦源性生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽(vapreotide);维罗林B(variolin B);载体系统,红血球基因疗法;维拉雷琐(velaresol);藜芦明(veramine);维尔丁(verdins);维替泊芬(verteporfin);长春瑞宾;长春沙丁(vinxaltine);维他辛(vitaxin);伏氯唑(vorozole);扎诺特隆(zanoterone);折尼铂(zeniplatin);亚苡维(zilascorb);净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、阿霉素(Adriamycin)、放线菌素D(Dactinomycin)、博莱霉素、长春花碱、顺铂、阿西维辛(acivicin);阿柔比星;盐酸阿考达唑(acodazolehydrochloride);阿克罗宁(acronine);阿多来新;阿地白介素;六甲密胺;安波霉素(ambomycin);乙酸阿美蒽醌(ametanttrone acetate);氨鲁米特;安吡啶;阿那曲唑;安曲霉素(anthramycin);天冬酰胺酶;曲林菌素(asperlin);阿扎胞苷(azacitidine);阿扎替派(azetepa);阿佐霉素(azotomycin);巴马司他;苯佐替派(benzodepa);比卡鲁胺;盐酸比生群(bisantrene hydrochloride);二甲磺酸双奈法德(bisnafide dimesylate);比折来新;硫酸博莱霉素;布喹那钠(brequinar sodium);溴匹立明;白消安;放线菌素C(cactinomycin);卡普睾酮(calusterone);卡醋胺(caracemide);卡贝替姆(carbetimer);卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星(carubicin

hydrochloride);卡折来新;西地芬戈(cedefingol);苯丁酸氮芥;西罗霉素(cirolemycin);克拉屈滨;甲磺酸克里斯奈托(crisnatol mesylate);环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;盐酸柔红霉素(daunorubicin hydrochloride);地西他滨;右奥马铂(dexormaplatin);地扎胍宁(dezaguanine);甲磺酸地扎胍宁(dezaguanine mesylate);地吡酮;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬(droloxifene citrate);丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate);达佐霉素(duazomycin);依达曲沙(edatrexate);盐酸依氟鸟氨酸(eflornithine hydrochloride);依沙芦星(elsamitrucin);恩洛铂(enloplatin);恩普氨酯(enpromate);依匹哌啶(epipropidine);盐酸表柔比星;厄布洛唑(erbulozole);盐酸依索比星(esorubicin hydrochloride);雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;埃托宁(etoprine);盐酸法唑唑(fadrozole hydrochloride);法扎拉滨;芬维A胺;氟尿苷(floxuridine);磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨(fluorocitabine);磷喹酮(fosquidone);福司曲星钠(fostriecin sodium);吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新(iimofosine);白细胞介素II(包括重组白细胞介素II)或rIL<sub>2</sub>;干扰素 $\alpha$ -2a;干扰素 $\alpha$ -2b;干扰素 $\alpha$ -n1;干扰素 $\alpha$ -n3;干扰素 $\beta$ -1a;干扰素 $\gamma$ -1b;异丙铂(iproplatin);盐酸伊立替康(irinotecan hydrochloride);乙酸兰瑞肽(lanreotide acetate);来曲唑;乙酸亮丙立德;盐酸利阿唑(liarozole hydrochloride);洛美曲索钠(lometrexol sodium);洛莫司汀(lomustine);盐酸洛索蒽醌(losoxantrone hydrochloride);马索罗酚(masoprocol);美登素(maytansine);盐酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride);乙酸甲地孕酮(megestrol acetate);乙酸美仑孕酮(melengestrol acetate);美法仑;美诺立尔(menogaril);巯基嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯胺啶(metoprine);美妥替哌(meturedopa);米丁度胺(mitindomide);米托卡西(mitocarcin);米托罗米(mitocromin);米托洁林(mitogillin);米托马星(mitomalcin);丝裂霉素;米托司培(mitosper);米托坦;盐酸米托蒽醌;霉芬酸(mycophenolic acid);诺考达唑(nocodazoie);诺拉霉素(nogalamycin);奥马铂;奥昔舒仑(oxisuran);培门冬酶;培利霉素(peliomycin);奈莫司汀(pentamustine);硫酸培洛霉素(peplomycin sulfate);培磷酰胺;哌泊溴烷(pipobroman);哌泊舒凡(piposulfan);盐酸吡罗蒽醌(piroxantrone hydrochloride);普卡霉素;普洛美坦(plomestane);吡吩姆钠;泊非霉素(porfiromycin);泼尼莫司汀(prednimustine);盐酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride);嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑呋喃菌素(pyrazofurin);利波腺苷(riboprine);罗谷亚胺(rogletimide);沙芬戈(safingol);盐酸沙芬戈;司莫司汀(semustine);辛曲秦(simtrazene);司泊索非钠(sparfosate sodium);司帕霉素(sparsomycin);盐酸锗螺胺(spirogermanium hydrochloride);螺莫司汀;螺铂(spiroplatin);链黑霉素(streptonigrin);链佐星;磺氯苯脲(sulofenur);他利霉素(talisomycin);替康兰钠(tecogalan sodium);替加氟;盐酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride);替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆(teroxirone);睾内酯(testolactone);硫咪嘌呤(thiamiprine);硫鸟嘌呤;噻替哌;噻唑呋林(tiazofurin);替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate);乙酸曲托龙(trestolone acetate);磷酸曲西立滨(triciribine phosphate);三甲曲沙;葡糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride);尿嘧啶氮芥(uracil

mustard); 乌瑞替派 (uredipa); 伐普肽 (vapreotide); 维替泊芬; 硫酸长春花碱 (vinblastine sulfate); 硫酸长春新碱 (vincristine sulfate); 长春地辛; 硫酸长春地辛; 硫酸长春匹定 (vinepidine sulfate); 磷酸长春甘酯 (vinglycinate sulfate); 硫酸长春罗新 (vinleurosine sulfate); 酒石酸长春瑞宾 (vinorelbine tartrate); 硫酸长春罗定 (vinrosidine sulfate); 硫酸长春利定 (vinzolidine sulfate); 伏氯唑; 折尼铂; 净司他丁 (zinostatin); 盐酸左柔比星 (zorubicin hydrochloride)、使G2-M期细胞停滞和/或调节微管形成或稳定性的剂 (例如Taxol, 即太平洋紫杉醇)、克癌易 (Taxotere)、包含紫杉烷骨架的化合物、厄布洛唑 (Erbulazole) (即R-55104)、海兔抑素 (Dolastatin) 10 (即, DLS-10和NSC-376128)、羟乙基磺酸米伏布尔 (Mivobulin isethionate) (即, 如CI-980)、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯 (Discodermolide) (即, 如NVP-XX-A-296)、ABT-751 (Abbott, 即, E-7010)、阿托海汀 (Altorhyrtins) (例如阿托海汀A和阿托海汀C)、海绵抑素 (Spongistatins) (例如海绵抑素1、海绵抑素2、海绵抑素3、海绵抑素4、海绵抑素5、海绵抑素6、海绵抑素7、海绵抑素8和海绵抑素9)、盐酸西马多丁 (Cemadotin hydrochloride) (即, LU-103793和SC-D-669356)、艾普塞隆 (Epothilones) (例如艾普塞隆A、艾普塞隆B、艾普塞隆C (即, 脱氧埃博霉素A (desoxyepothilone A) 或dEpoA)、艾普塞隆D (即, KOS-862、dEpoB和脱氧埃博霉素B)、艾普塞隆E、艾普塞隆F、艾普塞隆B N-氧化物、艾普塞隆A N-氧化物、16-氮杂-艾普塞隆B、21-氨基艾普塞隆B (即BMS-310705)、21-羟基艾普塞隆D (即, 脱氧艾普塞隆F和dEpoF)、26-氟艾普塞隆、奥瑞他汀PE (Auristatin PE) (即, NSC-654663)、索博立多汀 (Soblidotin) (即, TZT-1027)、LS-4559-P (Pharmacia, 即LS-4577)、LS-4578 (Pharmacia, 即LS-477-P)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-1 12378 (Aventis)、硫酸长春新碱、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa, 即WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF, 即ILX-651和LU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、(AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、念珠藻环肽 (Cryptophycin) 52 (即, LY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto, 即AVE-8063A和CS-39.HCl)、AC-7700 (Ajinomoto, 即AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl和RPR-258062A)、维替乐维酰胺 (Vitilevuamide)、特布利辛A (Tubulysin A)、卡得斯尔 (Canadensol)、矢车菊黄素 (Centaureidin) (即, NSC-106969)、T-138067 (Tularik, 即T-67、TL-138067和TI-138067)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute, 即DDE-261和WHI-261)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、昂克西丁 (Oncocidin A) 1 (即, BT0-956和DIME)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、非加安得B (Fijianolide B)、罗利马德 (Laulimalide)、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute, 即SPIKET-P)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine, 即MF-569)、纳卡辛 (Narcosine) (又称为NSC-5366)、纳斯卡平 (Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、哈密特林 (Hemiasterlin)、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine, 即MF-191)、TMPN (Arizona State University)、乙酰丙酮酸凡多辛 (Vanadocene acetylacetonate)、T-138026 (Tularik)、蒙萨托 (Monsatrol)、因诺辛 (Inanocine) (即, NSC-698666)、3-IAABE (Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik, 即T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、艾榴素 (Eleutherobins)

(例如脱甲基艾榴素、去乙酰基艾榴素、异艾榴素A和Z-艾榴素)、卡利贝昔(Caribaeoside)、卡利贝林(Caribaeolin)、海利软骨胶B(Halichondrin B)、D-64131(Asta Medica)、D-68144(Asta Medica)、重氮酰胺A(Diazonamide A)、A-293620(Abbott)、NPI-2350(Nereus)、根薯酮内酯A(Taccalonolide A)、TUB-245(Aventis)、A-259754(Abbott)、地唑司他汀(Diozostatin)、(-)-苯基阿夕斯丁(Phenylahistin)(即,NSCL-96F037)、D-68838(Asta Medica)、D-68836(Asta Medica)、肌基质蛋白B(Myoseverin B)、D-43411(Zentaris,即D-81862)、A-289099(Abbott)、A-318315(Abbott)、HTI-286(即,SPA-110)、三氟乙酸盐(Wyeth)、D-82317(Zentaris)、D-82318(Zentaris)、SC-12983(NCI)、瑞沃司他汀磷酸钠(Resverastatin phosphate sodium)、BPR-0Y-007(National Health Research Institutes)和SSR-25041 1(Sanofi)、类固醇(例如地塞米松)、非那雄胺、芳香酶抑制剂、促性腺激素释放激素激动剂(GnRH)例如戈舍瑞林(goserelin)或亮丙立德、肾上腺皮质激素(例如泼尼松)、孕激素(progestins)(例如己酸羟孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate))、雌激素(例如己烯雌酚(diethylstilbestrol)、乙炔基雌二醇(ethinyl estradiol))、抗雌激素(例如他莫昔芬)、雄激素(例如丙酸睾酮(testosterone propionate)、氟甲睾酮(flouxymesterone))、抗雄激素(例如氟他胺(flutamide))、免疫刺激剂(例如卡介苗(BCG)、左旋咪唑、白细胞介素-2、 $\alpha$ -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(calicheamicin)偶联物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌外毒素偶联物等)、放射免疫疗法(例如抗CD20单克隆抗体与 $^{111}\text{In}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 或 $^{131}\text{I}$ 等的偶联物)、雷公藤甲素(triptolide)、高三尖杉酯碱(homoharringtonine)、放线菌素D、多柔比星、表柔比星、拓扑替康、伊曲康唑(itraconazole)、长春地辛、西立伐他汀(cerivastatin)、长春新碱、脱氧腺苷(deoxyadenosine)、舍曲林(sertraline)、匹伐他汀(pitavastatin)、伊立替康、氯法齐明(clofazimine)、5-壬氧基色胺、威罗非尼(vemurafenib)、达拉非尼(dabrafenib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、EGFR抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)靶向疗法或治疗剂(例如吉非替尼(Iressa<sup>TM</sup>)、埃罗替尼(Tarceva<sup>TM</sup>)、西妥昔单抗(Erbitux<sup>TM</sup>)、拉帕替尼(lapatinib)(Tykerb<sup>TM</sup>)、帕尼单抗(Vectibix<sup>TM</sup>)、凡德他尼(vandetanib)(Caprelsa<sup>TM</sup>)、阿法替尼(afatinib)/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼(canertinib)、来那替尼(neratinib)/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、达克替尼(dacomitinib)/PF299804、OSI-420/脱甲基埃罗替尼、AZD8931、AEE788、贝利替尼(pelitinib)/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉非尼(sorafenib)、伊马替尼、舒尼替尼(sunitinib)、达沙替尼(dasatinib)等等。

[0495] “化学治疗”或“化学治疗剂”是根据其普通含义使用且是指具有抗赘生特性或能够抑制细胞生长或增殖的化学组合物或化合物。

[0496] 另外,本文所述的化合物可与常规免疫治疗剂共施用,所述免疫治疗剂包括但不限于免疫刺激剂(例如卡介苗(BCG)、左旋咪唑、白细胞介素-2、 $\alpha$ -干扰素等)、单克隆抗体(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-刺孢霉素偶联物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌外毒素偶联物等)和放射免疫疗法(例如

抗CD20单克隆抗体与<sup>111</sup>In、<sup>90</sup>Y或<sup>131</sup>I等的偶联物等)。

[0497] 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施用,所述放射治疗剂包括但不限于放射性核素,例如<sup>47</sup>Sc、<sup>64</sup>Cu、<sup>67</sup>Cu、<sup>89</sup>Sr、<sup>86</sup>Y、<sup>87</sup>Y、<sup>90</sup>Y、<sup>105</sup>Rh、<sup>m</sup>Ag、<sup>m</sup>In、<sup>117m</sup>Sn、<sup>149</sup>Pm、<sup>153</sup>Sm、<sup>166</sup>Ho、<sup>177</sup>Lu、<sup>186</sup>Re、<sup>188</sup>Re、<sup>211</sup>At和<sup>212</sup>Bi,任选地与针对肿瘤抗原的抗体偶联。

[0498] 其它剂

[0499] 在一些实施方案中,与本文所述的化合物(例如式(I)化合物)或其组合物组合使用的第二剂是用于治疗神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢疾病的剂。在一些实施方案中,与本文所述的化合物(例如式(I)化合物)或其组合物组合使用的第二剂是FDA或除美国外的国家的类似管理机构批准用于治疗本文所述的疾病、病症或疾患的剂。

[0500] 在一些实施方案中,用于治疗神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢疾病的第二剂包括但不限于,抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药、止痛剂、刺激剂、镇静剂、疼痛缓解剂、消炎剂、苯并二氮杂环庚三烯、胆碱酯酶抑制剂、非类固醇消炎药(NSAID)、皮质类固醇、MAO抑制剂、β-阻断剂、钙通道阻断剂、抗酸剂或其它剂。例示性第二剂可包括多奈哌齐(donepezil)、加兰他敏(galantamine)、利凡斯的明(rivastigmine)、美金刚(memantine)、左旋多巴(levodopa)、多巴胺(dopamine)、普拉克索(pramipexole)、罗匹尼罗(ropinirole)、罗替戈汀(rotigotine)、多沙普仑(doxapram)、奥沙西洋(oxazepam)、喹硫平(quetiapine)、司来吉兰(selegiline)、雷沙吉林(rasagiline)、恩他卡朋(entacapone)、苯扎托品(benzotropine)、苯海索(trihexyphenidyl)、利鲁唑(riluzole)、地西洋(diazepam)、氯氮卓(chlorodiazepoxide)、劳拉西洋(lorazepam)、阿普唑仑(alprazolam)、丁螺环酮(buspirone)、吉哌隆(gepirone)、伊沙匹隆(ispapidone)、羟嗪(hydroxyzine)、普萘洛尔(propranolol)、羟嗪、咪达唑仑(midazolam)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、哌甲酯(methylphenidate)、阿托西汀(atomoxetine)、哌甲酯、匹莫林(pemoline)、奋乃静(perphenazine)、双丙戊酸(divalproex)、丙戊酸(valproic acid)、舍曲林、氟西汀(flouxetine)、西酞普兰(citalopram)、艾司西酞普兰(escitalopram)、帕罗西汀(paroxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、曲唑酮(trazodone)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)、文拉法辛(venlafaxine)、阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、丙米嗪(imipramine)、去甲替林(nortriptyline)、普罗替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine)、马普替林(maprotiline)、布普品(bupropion)、奈法唑酮(nefazodone)、沃替西汀(vortioxetine)、锂、氯氮平(clozapine)、氟奋乃静(fluphenazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、帕潘立酮(paliperidone)、洛沙平(loxapine)、替沃噻吨(thiothixene)、匹莫齐特(pimozide)、硫利达嗪(thioridazine)、利培酮(risperidone)、阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、对乙酰氨基酚(acetaminophen)、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉芬酸、来氟米特、二苯甲酰基甲烷(dibenzoylmethane)、西洛他唑(cilostazol)、己酮可可碱(pentoxifylline)、度洛西汀、大麻类(cannabinoid)(例如大麻隆(nabilone))、西甲硅油(simethicone)、镁加铝(magaldrate)、铝盐、钙盐、钠盐、镁盐、海藻酸、阿卡波糖(acarbose)、阿必鲁肽(albiglutide)、阿格列汀(alogliptin)、二甲双胍(metformin)、胰岛素、赖诺普利



(lisinopril)、阿替洛尔 (atenolol)、阿托伐他汀、氟伐他汀 (fluvastatin)、洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀 (simvastatin)、罗苏伐他汀 (rosuvastatin) 等等。

[0501] 天然来源的剂或补充剂也可与式 (I) 化合物或其组合物结合使用以治疗神经变性疾病、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢疾病。例示性天然来源的剂或补充剂包括  $\omega$ -3 脂肪酸、卡尼汀 (carnitine)、胞磷胆碱 (citicoline)、姜黄素 (curcumin)、银杏素 (gingko)、维生素 E、维生素 B (例如维生素 B5、维生素 B6 或维生素 B12)、石杉碱甲 (huperzine A)、磷脂酰丝氨酸、迷迭香 (rosemary)、咖啡因 (caffeine)、褪黑素 (melatonin)、洋甘菊 (chamomile)、圣约翰草 (St. John's wort)、色氨酸等等。

[0502] 实施例

[0503] 为了更完全地了解本文所述的发明, 陈述以下实施例。提供本申请中所描述的合成和生物实施例以说明本文所提供的化合物、药物组合物和方法且不应以任何方式解释为限制其范围。

[0504] 合成方案

[0505] 本文所提供的化合物可使用以下陈述的本领域的技术人员众所周知的特定合成方案的修改, 由易于得到的起始物质制备。应理解在提供典型或优选方法条件 (即, 反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等) 情况下, 除非另外陈述, 否则也可使用其它方法条件。最佳反应条件可随所用具体反应物或溶剂而变化, 但所述条件可由本领域的技术人员利用常规最佳程序确定。与制备本发明的例示性化合物的方法有关的通用方案另外描述于题为制备化合物的方法的部分中。

[0506] 另外, 本领域的技术人员应显而易见, 为了防止某些官能团经历非所需反应, 可能需要常规保护基。适于特定官能团的保护基以及适于保护和脱除保护基的条件是本领域中众所周知的。举例来说, 多种保护基以及其引入和去除描述于 Greene 等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第二版, Wiley, New York, 1991 和其中引用的参考文献中。

[0507] 缩写

[0508] APCI 表示大气压化学电离; DCI 表示解吸化学电离; DMSO 表示二甲亚砜; ESI 表示电喷雾电离; HATU 表示 1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐; HPLC 表示高效液相色谱法; LC/MS 表示液相色谱法/质谱法; MS 表示质谱; NMR 表示核磁共振; psi 表示磅/平方英寸; SFC 表示超临界流体色谱法; TLC 表示薄层色谱法; 以及 UV 表示紫外线。

[0509] 实施例 1: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺 (化合物 100)

[0510] 实施例 1A: 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

[0511] 在迪恩-斯塔克分水器 (dean-stark trap) 下在回流下搅拌 4-氧代基环己烷甲酸乙酯 (11.70 mL, 73.4 mmol)、乙-1,2-二醇 (12.29 mL, 220 mmol) 和对甲苯磺酸单水合物 (1.397 g, 7.34 mmol) 于甲苯 (200 mL) 中的混合物 180 分钟。用 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺中和反应混合物且接着浓缩。将残余物在硅胶上纯化 (0-30% 乙酸乙酯/庚烷), 得到 12.77 g 标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 2.32 (tt, J = 10.4, 3.8 Hz, 1H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.62-1.38 (m, 5H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0512] 实施例1B:8-乙酰基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

[0513] 在5℃以下,向二异丙胺(5.19mL,36.4mmol)于四氢呋喃(25mL)中的0℃溶液中缓慢加入正丁基锂。搅拌30分钟后,在氮气下将所述溶液冷却至-78℃,且缓慢加入实施例1A(6.0g,28.0mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液,并在相同温度下搅拌所得混合物30分钟。然后缓慢加入乙酰氯(2.59mL,36.4mmol)以维持温度低于-60℃,并在-70℃下搅拌所述混合物2小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取水相。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,且残余物在硅胶上纯化(0-70%乙酸乙酯/庚烷),得到6.78g标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 4.19-4.11(m,2H),3.85(s,4H),2.13(s,3H),2.10-2.01(m,2H),1.90(ddd,J=13.9,9.6,4.6Hz,2H),1.54(th,J=13.6,4.7Hz,4H),1.18(dd,J=7.6,6.5Hz,3H)。

[0514] 实施例1C:1-乙酰基-4-氧代基环己烷-1-甲酸乙酯

[0515] 在环境温度下搅拌实施例1B(6.5g,25.4mmol)和HCl(21.13mL,127mmol)于丙酮(60mL)中的混合物过夜。减压去除挥发物,且使残余物在水与二氯甲烷之间分配。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,得到5.46g标题化合物,不经进一步纯化即使用。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 4.16(q,J=7.1Hz,2H),2.17(s,3H),2.35-2.07(m,8H),1.17(t,J=7.1Hz,3H)。

[0516] 实施例1D:4-(苯甲基氨基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯盐酸盐

[0517] 在回流下在迪恩-斯塔克分水器(dean-stark trap)下搅拌实施例1C(9.7g,45.7mmol)、苄胺(14.98mL,137mmol)和对甲苯磺酸单水合物(0.087g,0.457mmol)于甲苯(100mL)中的混合物过夜。浓缩所述混合物,并将残余物与乙酸乙酯(50mL)和3N HCl(100mL)的混合物一起搅拌30分钟。通过过滤收集沉淀,用乙酸乙酯/庚烷混合物洗涤,并空气干燥,得到11.3g呈HCl盐形式的标题化合物。用6N NaOH中和滤液并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并过滤。将残余物在硅胶上纯化(0-70%乙酸乙酯/庚烷),得到另外0.77g标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.73(t,J=6.2Hz,2H),7.87-7.12(m,5H),4.09(m,4H),2.88(s,2H),2.08(dt,J=20.7,13.4Hz,6H),1.16(t,J=7.1Hz,3H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 302.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0518] 实施例1E:4-氨基-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯盐酸盐

[0519] 向250mL压力瓶中实施例1D(11.2g HCl盐,33.2mmol)于四氢呋喃(110mL)中的混合物中加入湿的20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(2.2g,1.598mmol),并在50psi氢气下在50℃下震荡反应混合物22小时。将反应混合物冷却至环境温度,并通过过滤去除固体并用甲醇(1L)洗涤。浓缩滤液和洗涤液,得到7.9g标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.46(s,3H),4.07(q,J=7.1Hz,2H),2.62(s,2H),2.17-2.05(m,2H),2.04-1.78(m,6H),1.14(t,J=7.1Hz,3H)。

[0520] 实施例1F:4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

[0521] 向实施例1E(7.8g,31.5mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(22.00mL,126mmol)和2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(7.41g,36.2mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的悬浮液中加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(14.97g,39.4mmol),并在环境温度下搅拌所得溶液16小时。加入水,并搅拌所述混合物15分钟。通过过滤收集沉淀,用水洗涤,并空气干燥,得到12.1g标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 7.87 (s, 1H), 7.45 (t,  $J=8.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J=11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.79 (ddd,  $J=8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.06 (q,  $J=7.1$ Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 6H), 1.14 (t,  $J=7.1$ Hz, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  398.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0522] 实施例1G: 4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[0523] 在环境温度下搅拌实施例1F (11.37g, 28.6mmol) 和氢氧化钠 (7.15mL, 57.2mmol, 8M溶液) 于甲醇 (100mL) 中的悬浮液16小时。去除挥发物, 并用1N HCl酸化残余物。通过过滤收集沉淀并在真空烘箱中干燥, 得到9.9g标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 12.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t,  $J=8.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J=11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.83-6.74 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.01-1.81 (m, 7H); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  368.1 (M-H)<sup>-</sup>。

[0524] 实施例1H: 4-氯-3-氟苯甲酰肼

[0525] 使4-氯-3-氟苯甲酸乙酯 (2.5g, 12.34mmol) 和肼 (5.81mL, 185mmol) 于乙醇 (50mL) 中的混合物回流3小时。去除挥发物, 并用100mL水处理残余物。通过过滤收集沉淀, 用水洗涤, 并空气干燥, 得到1.7g标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 9.90 (s, 1H), 7.79 7.71 (m, 2H), 7.75 7.61 (m, 3H), 4.52 (s, 2H)。

[0526] 实施例1I: N-(4-(2-(4-氯-3-氟苯甲酰基)肼羰基)-3-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0527] 向实施例1G (0.2g, 0.541mmol)、实施例1H (0.117g, 0.622mmol) 和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.283mL, 1.623mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (5.0mL) 中的混合物加入2-(3H-[1, 2, 3]三唑并[4, 5-b]吡啶-3-基)-1, 1, 3, 3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V) (0.308g, 0.811mmol), 并在环境温度下搅拌所得混合物30分钟, 使反应结束。反应混合物在0.5N HCl与二氯甲烷之间分配。分离有机层, 经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液, 且用乙腈使残余物悬浮。通过过滤收集沉淀, 得到290mg标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 10.61 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.49 (t,  $J=8.9$ Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J=11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.83 (ddd,  $J=9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H), 2.11-1.88 (m, 6H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  540.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0528] 实施例1J: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-3-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-基)乙酰胺

[0529] 使实施例1I (0.292g, 0.54mmol) 于乙腈 (5.0mL) 中的悬浮液冷却至0℃并用N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.283mL, 1.620mmol) 和4-甲基苯-1-磺酰氯 (0.206g, 1.080mmol) 处理。在环境温度下搅拌反应混合物2小时且接着浓缩。残余物在之间饱和碳酸氢钠和二氯甲烷分配。分离有机层, 经硫酸镁干燥并过滤。滤液浓缩, 且将残余物用二氯甲烷/甲醇 (1:1) 的混合物湿磨, 得到45mg标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 8.04-7.96 (m, 2H), 7.85 (dd,  $J=3.5, 1.3$ Hz, 2H), 7.50 (t,  $J=8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J=11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (ddd,  $J=8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.44 (ddd,  $J=12.9, 7.6, 4.3$ Hz, 2H), 2.32-2.02 (m, 8H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  522.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0530] 实施例1K: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基)乙酰胺

[0531] 向实施例1J (0.2g, 0.306mmol) 于二氯甲烷 (2.5mL) 和甲醇 (2.5mL) 中的溶液中加入

入四氢硼酸钠(0.029g, 0.766mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物2小时。加入水和二氯甲烷, 且分离有机层并浓缩。残余物通过HPLC (Phenomenex® Luna® C18 (2) 10 $\mu$ m 100Å AXIA™柱 (250mm×50mm)。使用25分钟内30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B), 流动速率50mL/min)纯化, 得到85mg标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.02-7.94 (m, 1H), 7.90-7.79 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.04 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.83 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.06 (d, J=4.9Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.21 (dt, J=8.7, 3.9Hz, 1H), 2.49-2.32 (m, 2H), 2.07-1.73 (m, 8H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 524.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0532] 实施例1L: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺

[0533] 标题化合物是通过对实施例1K进行手性制备型SFC(超临界流体色谱法), 作为从柱洗脱的第二个峰分离。制备型SFC是在SuperChrom™软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行。制备型SFC系统配备8向制备型柱切换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动背压调控器(ABPR)、UV检测器和6位洗脱份收集器。流动相由以下构成: 由一杜瓦瓶加压至350psi的完全干燥的未经认证的CO<sub>2</sub>所供应的超临界CO<sub>2</sub>与甲醇调节剂, 流动速率70g/min。柱处于环境温度下, 且背压调控器设定成维持100巴。样品溶于甲醇/二氯甲烷(1:1)的混合物中, 浓度为15mg/mL。将样品以2mL (30mg)注射液装载至调节剂流中。流动相等浓度保持在35%甲醇: CO<sub>2</sub>下。以时间触发洗脱份收集。仪器装备尺寸为21mm i.d.×250mm长度且具有5 $\mu$ m颗粒的Chiralcel® OJ-H柱。<sup>1</sup>H NMR (501MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 7.98-7.91 (m, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.01 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.79 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.17 (dd, J=9.5, 3.3Hz, 1H), 2.45-2.29 (m, 2H), 2.04-1.85 (m, 3H), 1.84 (d, J=8.1Hz, 3H), 1.85-1.71 (m, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 524.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0534] 实施例2: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3R)-4-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物101)

[0535] 标题化合物是使用实施例1L中所述的方法, 通过对实施例1K进行手性制备型SFC, 作为从柱洗脱的第一个峰分离。<sup>1</sup>H NMR (501MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.04 (dt, J=9.8, 0.9Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.10 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.89 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.27 (dd, J=9.4, 3.3Hz, 1H), 2.54-2.38 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 3H), 1.97-1.81 (m, 6H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 524.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0536] 实施例3: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[3-(4-氯-3-氟苯基)-1H-吡咯-1-基]-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物102)

[0537] 实施例3A: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(2-羟基-4-(1H-吡咯-1-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)乙酰胺

[0538] 在80℃下搅拌N-(4-氨基-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺(实施例13E, 100mg, 0.292mmol)、2,5-二甲氧基四氢呋喃(46.3mg, 0.350mmol)和乙酸钠(96mg, 1.167mmol)于乙酸(1mL)中的混合物1小时。用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀释反应混合物, 用水和盐水洗涤, 并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。去除挥发物, 且残余物通过硅胶上色谱法, 用0-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化, 得到标题化合物(65mg, 57%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm 7.40-7.29 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.76 (ddd, J=10.1, 2.9, 0.9Hz, 1H), 6.72-6.63 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.16 (q, J=1.9Hz, 2H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.43 (d, J=2.4Hz, 2H), 4.29 (dt, J=8.9,

1.5Hz, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.42 (ddd,  $J=12.7, 8.8, 3.2$  Hz, 1H), 2.33 (dddd,  $J=13.3, 11.2, 6.5, 2.4$  Hz, 1H), 2.17 (ddd,  $J=11.5, 6.0, 3.2$  Hz, 1H), 2.09 (dt,  $J=13.4, 2.0$  Hz, 1H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.98 (t,  $J=11.8$  Hz, 1H), 1.91 (t,  $J=10.5$  Hz, 1H), 1.77-1.63 (m, 1H); MS (APCI)  $m/z$  393.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0539] 实施例3B: N-(4-(3-溴-1H-吡咯-1-基)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺:

[0540] 在-78℃下向2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(2-羟基-4-(1H-吡咯-1-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)乙酰胺(220mg, 0.560mmol)于二氯甲烷(5mL)中的混合物加入N-溴琥珀酰亚胺(100mg, 0.560mmol)。10分钟后,使反应混合物温热至环境温度并在环境温度下搅拌3小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水和盐水洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。去除挥发物,且残余物通过硅胶上色谱法,用0-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到标题化合物(178mg, 67%产率)。MS (APCI)  $m/z$  473.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0541] 实施例3C: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[3-(4-氯-3-氟苯基)-1H-吡咯-1-基]-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺

[0542] 向4-氯-3-氟苯基硼酸(11.38mg, 0.065mmol)和N-(4-(3-溴-1H-吡咯-1-基)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺(22mg, 0.047mmol, 实施例3B)于二噁烷(1mL)中的混合物加入2M碳酸钠水溶液(0.093mL, 0.187mmol),并对混合物喷N<sub>2</sub> 5分钟,然后加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)与二氯甲烷(3.81mg, 4.66μmol)的络合物。然后在油浴中在125℃下加热混合物4小时。用二氯甲烷稀释反应混合物,用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩。残余物通过硅胶上色谱法,用0-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.35 (t,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J=10.7, 2.0$  Hz, 1H), 7.18 (dt,  $J=8.4, 1.3$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J=2.1$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J=3.0, 2.3$  Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J=10.2, 2.9$  Hz, 1H), 6.68 (ddd,  $J=8.9, 2.9, 1.3$  Hz, 1H), 6.40 (dd,  $J=2.9, 1.8$  Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.97 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J=1.8$  Hz, 2H), 4.31 (dd,  $J=8.8, 1.9$  Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J=13.7, 10.0$  Hz, 1H), 2.51-2.29 (m, 2H), 2.19 (ddd,  $J=11.0, 7.2, 4.3$  Hz, 1H), 2.15-1.87 (m, 5H), 1.78-1.64 (m, 1H); MS (APCI)  $m/z$  521.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0543] 实施例4: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3R)-4-[3-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物103)

[0544] 实施例4A: (R)-4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[0545] 在-20℃下,向实施例1G(10g, 25.7mmol)于甲醇(200mL)中的溶液中加入NaBH<sub>4</sub>(1.069g, 28.3mmol),并在相同温度下搅拌反应混合物2小时。减压去除挥发物,并用HCl水溶液(1.5M)淬灭残余物至pH=1。加入水(50mL),且通过过滤收集所得沉淀。所收集的固体用水(100mL)和乙酸乙酯(100mL)洗涤,并在高真空下干燥,得到8.7g外消旋标题化合物。然后所述中间物进行制备型SFC纯化,得到实施例4A,其为从柱洗脱的第二个峰(保留时间=4.23分钟)。手性SFC分离方法(仪器: Thar SFC80制备型SFC; 柱: Chiralpak® AD-H250×30mm i.d. 5μm; 流动相: 35%甲醇(0.1%NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>; 流动速率: 70g/mine; 波长=220nm; 柱温度: 40℃; 系统背压: 100巴; 循环时间: 4分钟; 注射量: 每次注射25mg。处理: 在40℃下减压

浓缩所得溶液;残余物用水(150mL)稀释并用HCl水溶液(1.5M)调至pH=1,达pH=1。过滤所得混合物,并用水(100mL)和乙酸乙酯(100mL)洗涤滤饼。在高真空下干燥滤饼,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.54-1.77 (m, 7H), 1.84 (td, J=11.55, 4.89Hz, 1H), 1.96-2.13 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.31-2.45 (m, 1H), 2.53-2.58 (m, 1H), 4.06 (br d, J=7.83Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 6.81 (dt, J=8.93, 1.41Hz, 1H), 7.03 (dd, J=11.49, 2.81Hz, 1H), 7.43-7.56 (m, 2H), 11.84-12.12 (m, 1H); MS (+ESI) m/z 372.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0546] 实施例4B: 4-氯-3-氟-N'-羟基苯甲脒

[0547] 使4-氯-3-氟苯甲脒(2.5g, 16.07mmol)和羟胺盐酸盐(2.61mL, 20.09mmol)于乙醇(50mL)中的混合物回流16小时。在高真空下去除挥发物,且残余物用二氯甲烷/庚烷(3:1)湿磨,得到2.5g标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.89 (s, 1H), 7.65 (dd, J=11.0, 1.8Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 2H), 5.94 (s, 2H); MS (+ESI) m/z 189.1 (M+H)。

[0548] 实施例4C: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3R)-4-[3-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基]乙酰胺

[0549] 向实施例4A(120mg, 0.323mmol)、实施例4B(76mg, 0.403mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.141mL, 0.807mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的混合物加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(184mg, 0.484mmol),并在环境温度下搅拌混合物30分钟。向反应混合物加入0.5N HCl(50mL),并用二氯甲烷萃取混合物。有机层经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,并使残余物溶于四氢呋喃(5mL)中并在60°C下用四丁基氟化铵(0.807mL, 0.807mmol)处理6小时。去除挥发物,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2) 10μm 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。使用25分钟内30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B),流动速率50mL/min)纯化,得到95mg标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.92 (dd, J=9.8, 1.8Hz, 1H), 7.89-7.74 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.04 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.83 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.17 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.23 (dt, J=8.7, 3.8Hz, 1H), 2.51-2.33 (m, 2H), 2.09-1.89 (m, 3H), 1.88 (q, J=6.8Hz, 4H), 1.82 (dd, J=13.2, 3.3Hz, 1H); MS (+ESI) m/z 524.1 (M+H)。通过X射线结构确定标题化合物的绝对立体化学。

[0550] 实施例5: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-[3-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基]乙酰胺(化合物104)

[0551] 实施例5A: (S)-4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[0552] 标题化合物是使用实施例4A中所述的程序制备并使用实施例4A中所述的相同SFC手性纯化方法纯化,作为从柱洗脱的第一个峰(保留时间=3.84分钟)。MS (+ESI) m/z 372.0 (M+H)

[0553] 实施例5B: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-[3-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基]乙酰胺

[0554] 标题化合物是使用实施例4C中所述的相同方法,用实施例5A取代实施例4A制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.92 (dd, J=9.7, 1.9Hz, 1H), 7.89-7.74 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.04 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.83 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.1Hz,

1H), 5.18 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.23 (dt, J=9.1, 3.6Hz, 1H), 2.502.33 (m, 2H), 2.09 1.77 (m, 8H); MS (+ESI) m/z 524.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0555] 实施例6: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[3-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物105)

[0556] 标题化合物是使用实施例4C中所述的相同方法,用实施例1G取代实施例4A制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.03 (s, 1H), 7.94 (dd, J=9.7, 1.9Hz, 1H), 7.90 7.76 (m, 2H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.94 (t, J=1.4Hz, 2H), 2.45 (dd, J=11.3, 4.5Hz, 2H), 2.31 (ddd, J=13.2, 11.2, 4.5Hz, 2H), 2.22 2.13 (m, 2H), 2.09 (dd, J=12.3, 4.4Hz, 2H); MS (+ESI) m/z 522.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0557] 实施例7: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物106)

[0558] 标题化合物是在实施例1J中制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.04-7.96 (m, 2H), 7.85 (dd, J=3.5, 1.3Hz, 2H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.44 (ddd, J=12.9, 7.6, 4.3Hz, 2H), 2.32-2.02 (m, 8H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 522.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0559] 实施例8: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物107)

[0560] 标题化合物是在实施例1K中制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.02-7.94 (m, 1H), 7.90-7.79 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.04 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.83 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.06 (d, J=4.9Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.21 (dt, J=8.7, 3.9Hz, 1H), 2.49-2.32 (m, 2H), 2.07-1.73 (m, 8H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 524.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0561] 实施例9: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物108)

[0562] 实施例9A: 2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二甲酸二甲酯

[0563] 在20℃下向双环[2.2.2]辛烷-1,4-二甲酸二甲酯(3.89g, 17.19mmol)于乙酸(40mL)中的溶液中加入三氧化铬(3.44g, 34.4mmol),然后在90℃下搅拌混合物18小时。用乙酸乙酯(200mL)稀释反应混合物,倾倒入水(500mL)中并用固体NaHCO<sub>3</sub>调至pH=9,并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取水层。将合并的有机洗脱份用盐水(300mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。残余物通过在硅胶上进行柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=20:1-10:1)纯化,得到粗标题化合物,用石油醚(50mL)湿磨。通过过滤收集固体并在高真空下干燥,得到标题化合物(4g, 产率18.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.68-2.16 (m, 8H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.58 (s, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

[0564] 实施例9B: 4-(甲氧基羰基)-3-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[0565] 在0℃下,向实施例9A(8.4g, 33.2mmol)于四氢呋喃(80mL)和甲醇(20mL)中的溶液中加入LiOH·H<sub>2</sub>O(1.116g, 26.6mmol)于水(20mL)中的溶液,并在环境温度下搅拌所得混合物48小时。去除挥发物,并用水(40mL)稀释残余物。混合物用2-甲氧基-2-甲基丙烷(2×80mL)萃取,并将水层用HCl水溶液(0.5N)调至pH=2。通过过滤收集沉淀并在高真空下干燥,得到标题化合物(4g, 产率50.6%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.88-2.12 (m, 7H),

2.27-2.39(m, 2H), 2.60(s, 2H), 3.72(s, 1H), 3.75(s, 3H)。

[0566] 实施例9C:2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二甲酸4-叔丁酯1-甲酯

[0567] 向实施例9B(4g, 16.80mmol)于叔丁醇(60mL)中的溶液中加入吡啶(9.57g, 121mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(2.052g, 16.80mmol)。然后在20℃下缓慢加入二碳酸二叔丁酯(18.33g, 84mmol),并在35℃下搅拌混合物24小时。减压浓缩所得溶液,且使残余物在乙酸乙酯(100mL)与水(100mL)之间分配。有机相用水(2×100mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩,得到标题化合物(5.5g),其直接用于下一步。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.37(s, 9H), 1.79(br d, J=12.35Hz, 2H), 1.83-2.00(m, 4H), 2.21(br d, J=13.33Hz, 2H), 2.46(s, 2H), 3.68(s, 3H)。

[0568] 实施例9D:4-(叔丁氧基羰基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[0569] 标题化合物是使用实施例9B中所述的相同方法,用实施例9C取代实施例9A制备。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.22(s, 1H), 1.41-1.53(m, 9H), 1.78-1.98(m, 2H), 2.03-2.27(m, 6H), 2.57-2.69(m, 2H)。

[0570] 实施例9E:4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-3-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸叔丁酯

[0571] 在环境温度下依序向实施例9D(1g, 3.73mmol)于甲苯(100mL)中的溶液中加入三乙胺(1.558mL, 11.18mmol)和叠氮磷酸二苯酯(2.051g, 7.45mmol),并在120℃下在N<sub>2</sub>下搅拌所述混合物2小时。然后在120℃下加入苄醇(1.163mL, 11.18mmol),并在相同温度下搅拌混合物12小时。反应混合物冷却至25℃并减压浓缩。残余物用水(300mL)稀释并用乙酸乙酯(2×400mL)萃取。合并的有机洗脱份用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。残余物通过在硅胶上进行柱色谱法,用石油醚和乙酸乙酯(100:1至30:1至10:1)洗脱来纯化,得到标题化合物(5.8g,产率62.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.37(s, 9H), 1.50-1.56(m, 2H), 1.70-1.88(m, 3H), 1.97-2.12(m, 3H), 2.55(s, 2H), 2.72-2.90(m, 2H), 4.99(s, 2H), 5.92(br s, 1H), 7.25-7.31(m, 5H)。

[0572] 实施例9F:4-氨基-3-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸叔丁酯

[0573] 在环境温度下在氩气下向Pd(OH)<sub>2</sub>(600mg, 4.27mmol)于四氢呋喃(60mL)中的混合物加入实施例9E(2g, 4.82mmol)于四氢呋喃(60mL)中的溶液,并在15psi H<sub>2</sub>下搅拌所得混合物2小时。所得混合物经硅藻土垫过滤,并用乙酸乙酯(30mL)洗涤滤饼。水(20mL)加入滤液中,并将所得混合物用HCl水溶液(1.2M)调至pH=1。水层是用乙酸乙酯(2×20mL)洗涤,并将水层冻干,得到标题化合物(1.2g,产率88%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 1.46-1.49(m, 9H), 1.94-2.07(m, 4H), 2.13-2.25(m, 4H), 2.74(s, 2H)。

[0574] 实施例9G:4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-3-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸叔丁酯

[0575] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.703g, 1.849mmol)处理实施例9F(0.51g, 1.849mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.435g, 2.127mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.969mL, 5.55mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应混合物过夜。逐滴加入水(100mL),且继续搅拌15分钟。通过过滤收集沉淀,用水和庚烷洗涤,并真空干燥,得到0.74g标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.67(s, 1H), 7.45(t, J=8.9Hz, 1H), 7.04(dd, J=11.3,



2.9Hz, 1H), 6.81 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.53 (d, J=1.3Hz, 2H), 2.46-2.29 (m, 2H), 1.94 (t, J=9.9Hz, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.78 (d, J=10.5Hz, 3H), 1.36 (s, 9H); MS (+ESI) m/z 426.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0576] 实施例9H: 4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-3-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[0577] 向实施例9G (0.73g, 1.714mmol) 于二氯甲烷 (10.0mL) 中的溶液中加入 2,2,2-三氟乙酸 (1.321mL, 17.14mmol), 并在环境温度下搅拌反应 2 小时并接着在 50℃ 下搅拌 1 小时。在高真空下去除挥发物。残余物用二氯甲烷/庚烷湿磨, 得到 0.63g 标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.53 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.59 (d, J=1.3Hz, 2H), 2.42 (dd, J=11.5, 8.5Hz, 2H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.84 (d, J=8.3Hz, 4H); MS (+ESI) m/z 370.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0578] 实施例9I: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺

[0579] 标题化合物是使用实施例1I-实施例1K中所述的相同方法, 用实施例9H取代实施例1G制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.99 (dd, J=9.6, 1.8Hz, 1H), 7.90-7.78 (m, 2H), 7.54-7.42 (m, 2H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.21 (dt, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 2.43 (ddd, J=13.7, 9.3, 2.4Hz, 1H), 2.17-1.77 (m, 9H); MS (+ESI) m/z 524.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0580] 实施例10: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[3-(4-氯苯基)-1H-吡咯-1-基]-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺 (化合物109)

[0581] 标题化合物是使用实施例3C中所述的方法, 用(4-氯苯基)硼酸取代4-氯-3-氟苯基硼酸制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.46-7.39 (m, 2H), 7.36 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.07 (t, J=2.1Hz, 1H), 6.82 (t, J=2.7Hz, 1H), 6.77 (dd, J=10.2, 2.9Hz, 1H), 6.69 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.3Hz, 1H), 6.43 (dd, J=3.0, 1.8Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.96 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.45 (d, J=1.7Hz, 2H), 4.32 (dd, J=8.8, 1.9Hz, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.52-2.32 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.07 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.94 (t, J=10.3Hz, 1H), 1.71 (m, 1H); MS (APCI) m/z 503.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0582] 实施例11: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[5-(4-氯苯基)-1H-咪唑-2-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺 (化合物110)

[0583] 实施例11A: (S)-4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-N-(2-(4-氯苯基)-2-氧代基乙基)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酰胺

[0584] 用 2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐 (V) (307mg, 0.807mmol) 处理 2-氨基-1-(4-氯苯基)乙酮盐酸盐 (133mg, 0.646mmol)、(S)-4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸 (实施例5A, 200mg, 0.538mmol) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.282mL, 1.614mmol) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中的混合物, 并在环境温度下搅拌反应混合物 12 小时。用甲醇 (2mL) 稀释反应混合物并接着通过 HPLC (Phenomenex® Luna® C18 (2) 10μm 100Å AXIA™ 柱 (250mm × 50mm), 使用 30 分钟内 30-100% 梯度的乙腈 (A) 和 0.1% 三氟乙酸/水 (B), 流动速率 50mL/min) 纯化, 得到标题

化合物 (250mg, 89% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.98-7.83 (m, 2H), 7.57-7.40 (m, 2H), 7.32 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.00 (t, J=4.5Hz, 1H), 6.74 (dd, J=10.3, 2.9Hz, 1H), 6.66 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.3Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.70 (qd, J=19.7, 4.5Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.27 (dt, J=9.1, 2.2Hz, 1H), 2.50 (ddd, J=13.4, 9.3, 3.0Hz, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.30-1.86 (m, 5H), 1.86-1.45 (m, 3H); MS (APCI) m/z 523.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0585] 实施例11B: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-[5-(4-氯苯基)-1H-咪唑-2-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基]乙酰胺

[0586] 在室温下向(S)-4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-N-(2-(4-氯苯基)-2-氧代基乙基)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酰胺(50mg, 0.096mmol, 实施例11A)于二噁烷(1mL)中的溶液中加入乙酸铵(73.6mg, 0.955mmol)。在125℃下搅拌反应混合物2小时。用二甲亚砜(1mL)稀释反应混合物, 过滤并通过HPLC (Phenomenex®C8(2) Luna®5μm AXIA™150×30mm柱, 0-95%乙腈-含0.1%三氟乙酸的水, 流动速率=50mL/min)纯化, 得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (501MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 13.87 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.04 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.83 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.14 (dd, J=9.5, 3.1Hz, 1H), 2.44 (d, J=11.3Hz, 1H), 2.38 (ddd, J=11.7, 8.8, 2.2Hz, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 2.01 (t, J=10.5Hz, 1H), 1.98-1.74 (m, 6H); MS (APCI) m/z 504.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0587] 实施例12: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[3-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物111)

[0588] 标题化合物是使用实施例4C中所述的相同方法, 用实施例9H取代实施例4A制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.90 (dd, J=9.7, 1.9Hz, 1H), 7.87-7.72 (m, 3H), 7.46 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.05 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.83 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.27 (td, J=12.2, 4.1Hz, 2H), 2.12 (dt, J=11.9, 5.6Hz, 2H), 2.00 (dt, J=12.2, 6.2Hz, 2H); MS (+ESI) m/z 522.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0589] 实施例13: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1H-吡唑-1-基]-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物112)

[0590] 实施例13A: 4-(苯甲基氨基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸盐酸盐

[0591] 在环境温度下搅拌实施例1D(20.7g, 61.3mmol)和25%氢氧化钠水溶液(49.0mL, 306mmol)于甲醇(200mL)和水(200mL)中的混合物24小时。浓缩所述混合物, 并用1N HCl酸化残余物。通过过滤收集沉淀, 用水洗涤, 并空气干燥, 得到16.4g标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.70 (s, 1H), 9.67 (s, 2H), 7.62 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 2H), 7.43 (d, J=6.6Hz, 3H), 4.13 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.08 (tdq, J=14.4, 10.8, 5.8, 5.0Hz, 8H)。

[0592] 实施例13B: 1-氨基-4-(苯甲基氨基)双环[2.2.2]辛烷-2-酮, 三氟乙酸

[0593] 向实施例13A(5.0g, 16.14mmol)和草酰氯(24.21mL, 48.4mmol)于二氯甲烷(100mL)中的混合物加入N,N-二甲基甲酰胺(0.250mL, 3.23mmol), 并在环境温度下搅拌悬浮液14小时。浓缩所述混合物, 且残余物用乙醚/庚烷湿磨。通过过滤收集沉淀并干燥, 得到4.99g 4-(苯甲基氨基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-羰基氯, 未经进一步纯化即用于下一步。在0℃下, 向叠氮化钠(0.832g, 12.80mmol)于二噁烷(10mL)和水(10mL)中的混合物加入粗4-(苯甲基氨基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-羰基氯(0.934g, 3.2mmol)于二噁烷

(30mL)中的悬浮液且在环境温度下搅拌溶液30分钟。去除挥发物,得到粗的对应的酰基叠氮化物,用50mL甲苯使其悬浮并在65℃下加热2小时以转化成异氰酸酯,4-(苯甲基氨基)-1-异氰酸酯基双环[2.2.2]辛烷-2-酮。然后小心加入3N HCl(40mL),并在100℃下搅拌混合物3小时。真空去除挥发物,并将残余物与一起甲醇搅拌,并通过过滤去除无机盐。浓缩滤液,且残余物通过HPLC(0~60%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,在**Phenomenex®**C18 10 $\mu$ m(250mm $\times$ 50mm)柱上,流动速率50mL/min)纯化,得到550mg呈三氟乙酸盐形式的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.47(s,2H),8.59(s,3H),7.55-7.39(m,5H),4.18(s,2H),3.01(s,2H),2.28-2.09(m,6H),1.96(td,J=12.6,12.0,7.0Hz,2H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 245.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0594] 实施例13C:N-[4-(苯甲基氨基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0595] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.398g,1.048mmol)处理实施例13B(0.66g,0.699mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.179g,0.873mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.610mL,3.49mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应混合物15分钟。反应混合物在水与二氯甲烷之间分配。浓缩有机层,且残余物通过HPLC(15~100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,在**Phenomenex®**C18 10 $\mu$ m(250mm $\times$ 50mm)柱上,流动速率50mL/min)纯化,得到0.34g呈三氟乙酸盐形式的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.23(d,J=6.6Hz,2H),7.84(s,1H),7.55-7.39(m,6H),7.09(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.86(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.59(s,2H),4.17(t,J=5.6Hz,2H),2.90(d,J=3.7Hz,2H),2.50-2.36(m,2H),2.23-2.09(m,2H),2.13-1.95(m,4H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 431.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0596] 实施例13D:N-(4-氨基-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺三氟乙酸盐

[0597] 在氩气下在环境温度下向Pd(OH)<sub>2</sub>(2.7g,3.85mmol)于四氢呋喃(500mL)中的混合物加入实施例13C(10g,22.05mmol),并在50psi H<sub>2</sub>下搅拌反应混合物7.5小时。加入甲醇(1000mL)并通过硅藻土垫过滤混合物。用甲醇(1000mL)洗涤滤饼,并减压浓缩滤液。残余物通过反相HPLC(在30分钟内10-80%乙腈/0.075%三氟乙酸/水,在250mm $\times$ 80mm**Phenomenex®** Luna®-C18 10 $\mu$ m柱上,流动速率80mL/min)纯化,得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 8.49(s,3H),7.81(s,1H),7.49(t,J=8.8Hz,1H),7.08(dd,J=11.3,2.6Hz,1H),6.85(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),4.58(s,2H),2.73(s,2H),2.38(t,J=9.1Hz,2H),1.95(d,J=8.3Hz,6H)。

[0598] 实施例13E:N-(4-氨基-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺盐酸盐

[0599] 在20℃下搅拌实施例13D(7g,15.39mmol)和NaBH<sub>4</sub>(0.582g,15.39mmol)于甲醇(200mL)和二氯甲烷(200mL)的混合物中的混合物12小时。浓缩溶液,且残余物通过制备型HPLC(5~100%乙腈/具有0.05%HCl的水,在SNAP C18(20-35 $\mu$ m,800g)柱上,流动速率200mL/min)纯化,得到呈盐酸盐形式的标题化合物(5.0g,83%)。MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 343.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0600] 实施例13F:N-[(2S)-4-氨基-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0601] 标题化合物是通过对实施例13E进行手性制备型SFC,作为从柱洗脱的第一个峰分离。制备型SFC(超临界流体色谱法)在Thar 200制备型SFC(SFC-5)系统上,使用Chiralpak® IC-H, 250×30mm I.D., 5μm柱进行。在38℃下加热柱,且背压调控器设定成维持100巴。流动相A为CO<sub>2</sub>且B为异丙醇(0.1%氢氧化铵)。洗脱剂等浓度保持在40%流动相B下,流动速率75mL/min。以时间触发洗脱份收集,且UV监测器波长设定在220nm下。MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 343.1(M+H)<sup>+</sup>。X射线结晶法确定其对映异构体的手性(从柱洗脱的第2个峰)。

[0602] 实施例13G: (S)-2-(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基)肼甲酸叔丁酯

[0603] 在0℃下向实施例13F(200mg, 0.583mmol)于氯仿(2.5mL)中的混合物逐滴加入含3-(4-氰基苯基)-1,2-氧氮杂环丙烷-2-甲酸叔丁酯(287mg, 1.167mmol)的氯仿,并在环境温度下搅拌反应混合物过夜。去除挥发物,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2) 10μm 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。使用25分钟内30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B),流动速率50mL/min)纯化,得到125mg标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.45(t, J=8.8Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.02(dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.80(ddd, J=9.0, 2.8, 1.2Hz, 1H), 5.19(d, J=4.4Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 4.14(dt, J=7.8, 2.6Hz, 1H), 2.18-1.49(m, 10H), 1.48(s, 9H); MS(+ESI) m/z 456.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0604] 实施例13H: (E)-1-(4-氯-3-氟苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮

[0605] 在95℃下加热1-(4-氯-3-氟苯基)乙酮(1.0g, 5.79mmol)、N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(1.93mL, 0.00mmol)和三乙胺(0.808mL, 5.79mmol)的混合物16小时。反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯/庚烷湿磨,得到0.83g标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.87(dd, J=10.5, 1.9Hz, 1H), 7.81-7.72(m, 2H), 7.64(dd, J=8.3, 7.5Hz, 1H), 5.85(d, J=12.1Hz, 1H), 3.16(s, 3H), 2.94(s, 3H); MS(+ESI) m/z 228.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0606] 实施例13I: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1H-吡唑-1-基]-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺

[0607] 向实施例13G(50mg, 0.109mmol)于N,N-二甲基甲酰胺中的混合物(1.0mL)加入实施例13H(26.1mg, 0.115mmol)和盐酸(0.109mL, 0.437mmol),并在150℃下搅拌反应混合物一小时。去除挥发物,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2) 10μm 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。使用25分钟内30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B),流动速率50mL/min)纯化,得到7.0mg标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 7.45(t, J=7.9Hz, 1H), 7.36(d, J=1.8Hz, 1H), 7.31-7.20(m, 2H), 7.18(dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.08(ddd, J=8.2, 2.0, 0.8Hz, 1H), 6.81(dd, J=10.9, 2.8Hz, 1H), 6.69(ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 6.09(d, J=1.8Hz, 1H), 4.33(s, 2H), 4.14(ddd, J=9.4, 3.1, 1.7Hz, 1H), 2.43(ddd, J=12.6, 9.3, 2.7Hz, 1H), 2.02-1.75(m, 9H); MS(+ESI) m/z 522.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0608] 实施例14: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[3-(4-氯-3-氟苯基)-1H-吡咯-1-基]-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物113)

[0609] 实施例14A: (S)-4-(苯甲基氨基)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐

[0610] 将硫酸镁(0.196g)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH, 0.200g)混合在360mL磷

酸钾缓冲液 (125mM, pH=7.0) 和 0.04L 异丙醇中。保存一部分所述溶液 (60mL) 并用于溶解 Codexis KRED P02C2 酶 (400mg)。将实施例 13B (20.0g) 加入 340mL 剩余缓冲溶液中并用 50% (w/w) NaOH 将 pH 调至 7.5。通过加入酶在 60mL 缓冲溶液中开始反应。在 40℃ 下搅拌反应混合物过夜。混浊水溶液用 50% 重量/重量氢氧化钠水溶液调至 pH>11。硅藻土 (20g) 加入反应混合物中并接着搅拌 10 分钟。反应过滤以去除所有不溶物质。水层馈回至反应容器并将含二碳酸二叔丁酯 (16g, 1.2 当量) 的 400mL 乙酸乙酯馈入相同容器。搅拌两相溶液两小时。常规地检查水层以维持 pH>10。在 2 小时, 分离两层, 并将水层馈回至反应容器。水层中剩余的氨基醇中间物的量通过高效液相色谱法 (HPLC) 测定并将 1.2 当量二碳酸二叔丁酯加入反应容器, 溶于 200mL 乙酸乙酯中。维持 pH>10。所述反应进行 2 小时并分离两层。将有机层合并, 用含有 2.5% 氢氧化钠的盐水 (60mL) 洗涤, 经硫酸镁过滤并真空浓缩。使残余物质溶解于 200mL 甲基叔丁基醚中, 冷却至 5℃ 并将 4N HCl 的二噁烷溶液 (14.0mL) 缓慢加入溶液。沉淀物质通过过滤收集并真空干燥, 得到标题化合物。(18.1g, 75%)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 347.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[0611] 实施例 14B: (S) - (4-氨基-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基) 氨基甲酸叔丁酯盐酸盐

[0612] 将含实施例 14A (10.01g, 26.1mmol) 的甲醇 (84mL) 加入 300mL 不锈钢反应器中的 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (湿, 0.979g, 3.56mmol) 中。将反应器用氩气净化并在 40℃ 下在 50psi 氢气下在 1200RPM 下搅拌 21 小时。反应混合物过滤并浓缩, 得到标题化合物 (7.3g, 95% 产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 257.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0613] 实施例 14C: (S) - (2-羟基-4-(1H-吡咯-1-基) 双环[2.2.2]辛烷-1-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0614] 在 65℃ 下搅拌 (S) - (4-氨基-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (400mg, 1.560mmol, 实施例 14B)、2,5-二甲氧基四氢呋喃 (217mg, 1.638mmol) 和乙酸钠 (256mg, 3.12mmol) 于乙酸 (2mL) 中的悬浮液 1 小时。然后用二氯甲烷稀释反应混合物, 用水和盐水洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。残余物通过硅胶上色谱法, 用 0-80% 乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化, 得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (501MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 6.79 (t, J=2.2Hz, 2H), 6.15 (t, J=2.2Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.24 (dq, J=8.9, 1.8Hz, 1H), 2.52 (t, J=12.1Hz, 1H), 2.38 (ddd, J=13.5, 8.9, 3.2Hz, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.74 (t, J=10.5Hz, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.44 (s, 9H); MS (APCI) m/z 307.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[0615] 实施例 14D: (S) - (4-(3-溴-1H-吡咯-1-基)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0616] 在 -78℃ 下向 (S) - (2-羟基-4-(1H-吡咯-1-基) 双环[2.2.2]辛烷-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (实施例 14C, 94mg, 0.307mmol) 于二氯甲烷 (2mL) 中的混合物加入 N-溴琥珀酰亚胺 (54.6mg, 0.307mmol), 并在 -78℃ 下搅拌混合物 1 小时。然后去除冷浴液, 并使反应混合物逐渐升温至室温, 且接着在室温下搅拌 1 小时。然后将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用水和盐水洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 并浓缩。残余物通过硅胶上色谱法, 用 0-100% 乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化, 得到标题化合物 (106mg, 90% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 6.76 (dd, J=2.6, 1.8Hz, 1H), 6.68 (t, J=2.8Hz, 1H), 6.14 (dd, J=3.0, 1.7Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.24 (dq, J=8.9, 1.8Hz, 1H), 2.54 (t, J=12.1Hz, 1H), 2.34 (ddd, J=13.6, 8.8, 3.2Hz, 1H),

2.30-2.18(m, 1H), 2.15-2.04(m, 1H), 2.04-1.85(m, 4H), 1.82-1.68(m, 1H), 1.65-1.58(m, 1H), 1.45(s, 9H); MS (APCI) m/z 485.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0617] 实施例14E: (S) - (4- (3- (4-氯-3-氟苯基) -1H-吡咯-1-基) -2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0618] 向4-氯-3-氟苯基硼酸(67.2mg, 0.385mmol)和(S) - (4- (3-溴-1H-吡咯-1-基) -2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基) 氨基甲酸叔丁酯(106mg, 0.275mmol, 实施例14D)于二噁烷(1mL)中的混合物加入2M碳酸钠(0.550mL, 1.100mmol), 并对混合物喷N<sub>2</sub> 5分钟, 然后加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(22.47mg, 0.028mmol)。然后在125℃下加热混合物4小时。用二氯甲烷稀释反应混合物, 用水和盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并浓缩。残余物通过硅胶上色谱法, 用0-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化, 得到标题化合物(70mg, 0.161mmol, 58.5%产率)。MS (APCI) m/z 435.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0619] 实施例14F: (S) -1-氨基-4- (3- (4-氯-3-氟苯基) -1H-吡咯-1-基) 双环[2.2.2]辛烷-2-醇三氟乙酸盐

[0620] 向(S) - (4- (3- (4-氯-3-氟苯基) -1H-吡咯-1-基) -2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基) 氨基甲酸叔丁酯(65mg, 0.149mmol, 实施例14E)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入三氟乙酸(1g, 8.77mmol), 并在室温下搅拌混合物2小时。真空浓缩反应混合物, 得到粗标题化合物(50mg, 0.111mmol, 74.5%产率), 其未经进一步纯化即用于下一步中。MS (APCI) m/z 521.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0621] 实施例14G: 2- (4-氯-3-氟苯氧基) -N- { (2S) -4- [3- (4-氯-3-氟苯基) -1H-吡咯-1-基] -2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基} 乙酰胺

[0622] 用2- (3H- [1,2,3] 三唑并[4,5-b] 吡啶-3-基) -1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V) (25.4mg, 0.067mmol) 处理2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酸(11.40mg, 0.056mmol)、(S) -1-氨基-4- (3- (4-氯-3-氟苯基) -1H-吡咯-1-基) 双环[2.2.2]辛烷-2-醇三氟乙酸盐(25mg, 0.056mmol, 实施例14F)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.029mL, 0.167mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物, 并在室温下搅拌反应12小时。用甲醇(1mL)稀释反应混合物, 过滤, 并通过HPLC (5-95%乙腈-具有0.1%三氟乙酸的水, 50mL/min, 在Phenomenex® C8 (2) Luna® 5μm AXIA™ 150×30mm上) 纯化, 得到标题化合物(16mg, 0.031mmol, 55.1%产率)。<sup>1</sup>H NMR (501MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.38 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.26 (dd, J=10.7, 2.0Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.09 (t, J=2.1Hz, 1H), 6.84 (t, J=2.7Hz, 1H), 6.79 (dd, J=10.2, 2.9Hz, 1H), 6.71 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.3Hz, 1H), 6.43 (dd, J=3.0, 1.9Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.46 (d, J=2.6Hz, 2H), 4.34 (d, J=8.8Hz, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.47 (ddd, J=13.4, 8.8, 3.2Hz, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H); MS (APCI) m/z 521.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0623] 实施例15: 2- (4-氯-3-氟苯氧基) -N- { (3R) -4- [5- (4-氯苯基) -1,3-噁唑-2-基] -3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基} 乙酰胺(化合物114)

[0624] 实施例15A: (2R) -4- [2- (4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基] -N- [2- (4-氯苯基) -2-氧代基乙基] -2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酰胺

[0625] 用2- (3H- [1,2,3] 三唑并[4,5-b] 吡啶-3-基) -1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐

(V) (230mg, 0.605mmol) 处理 2-氨基-1-(4-氯苯基) 乙酮盐酸盐 (100mg, 0.484mmol)、(R)-4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸 (实施例 4A, 150mg, 0.403mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.211mL, 1.210mmol) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中的混合物, 并在室温下搅拌反应混合物 12 小时。用二氯甲烷稀释反应混合物, 用水和盐水洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并浓缩。残余物通过硅胶上色谱法, 用 0-100% 乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化, 得到标题化合物 (120mg, 0.229mmol, 56.8% 产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 8.06-7.79 (m, 2H), 7.58-7.42 (m, 2H), 7.32 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.99 (t, J=4.4Hz, 1H), 6.74 (dd, J=10.3, 2.8Hz, 1H), 6.66 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.3Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.70 (qd, J=19.7, 4.5Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.26 (dq, J=9.2, 2.2Hz, 1H), 3.71 (d, J=2.2Hz, 1H), 2.50 (ddd, J=13.3, 9.3, 3.0Hz, 1H), 2.38 (ddt, J=13.2, 10.8, 3.8Hz, 1H), 2.17-1.89 (m, 5H), 1.90-1.67 (m, 3H); MS (APCI) m/z 523.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0626] 实施例 15B: 4-溴苯甲酸 (R,Z)-1-((2-((4-溴苯甲酰基) 氧基)-2-(4-氯苯基) 乙烯基) 氨甲酰基)-4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基) 双环[2.2.2]辛烷-2-基酯

[0627] 在室温下向 (2R)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基]-N-[2-(4-氯苯基)-2-氧代基乙基]-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酰胺 (100mg, 0.191mmol, 实施例 15A) 于二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中加入三乙胺 (38.7mg, 0.382mmol), 然后加入 4-溴苯甲酰氯 (50.3mg, 0.229mmol) 和 N,N-二甲基吡啶-4-胺 (2.334mg, 0.019mmol)。搅拌反应混合物 2 小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用 0.5N HCl、饱和  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并浓缩。残余物通过硅胶上色谱法, 用 0-100% 乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化, 得到标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 8.11-7.92 (m, 2H), 7.82-7.64 (m, 5H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.37 (d, J=10.4Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.27 (s, 4H), 6.72 (dd, J=10.3, 2.8Hz, 1H), 6.64 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.3Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.64-5.40 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.65 (ddd, J=14.4, 9.3, 2.8Hz, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.13-1.87 (m, 7H); MS (APCI) m/z 889.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0628] 实施例 15C: 4-溴苯甲酸 (R)-4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基)-1-(5-(4-氯苯基) 噁唑-2-基) 双环[2.2.2]辛烷-2-基酯

[0629] 在室温下向 4-溴苯甲酸 (R,Z)-1-((2-((4-溴苯甲酰基) 氧基)-2-(4-氯苯基) 乙烯基) 氨甲酰基)-4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基) 双环[2.2.2]辛烷-2-基酯 (80mg, 0.090mmol, 实施例 15B) 于甲苯 (2mL) 中的溶液中加入氧氯化磷 (80mg, 0.522mmol)。在 120°C 下搅拌反应混合物 8 小时。接着将反应混合物倾倒至冰上并用乙酸乙酯萃取。有机洗脱份用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并浓缩。残余物通过硅胶上色谱法, 用 0-100% 乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化, 得到标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 7.84-7.70 (m, 2H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.74 (dd, J=10.2, 2.8Hz, 1H), 6.66 (ddd, J=8.9, 2.8, 1.3Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.68-5.55 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.94-2.60 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 2H), 2.18 (d, J=17.8Hz, 2H), 2.14-2.05 (m, 4H); MS (APCI) m/z 688.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0630] 实施例 15D: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-((3R)-4-[5-(4-氯苯基)-1,3-噁唑-2-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基) 乙酰胺

[0631] 向 4-溴苯甲酸 (R)-4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基) 乙酰胺基)-1-(5-(4-氯苯基) 噁唑-

2-基)双环[2.2.2]辛烷-2-基酯(13mg,0.019mmol,实施例15C)于甲醇中的溶液中加入碳酸钾(5.22mg,0.038mmol)。搅拌反应混合物2小时。然后用二氯甲烷稀释反应混合物,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩。残余物通过硅胶上色谱法,用10-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.49-7.41(m,2H),7.35-7.29(m,2H),7.26(t,J=8.6Hz,1H),7.13(s,1H),6.68(dd,J=10.3,2.9Hz,1H),6.60(ddd,J=8.9,2.9,1.3Hz,1H),6.09(s,1H),4.33(ddt,J=9.8,3.4,1.6Hz,1H),4.29(s,2H),3.90(d,J=1.8Hz,1H),2.54(ddd,J=12.9,9.6,2.8Hz,1H),2.39-2.16(m,2H),2.10-1.85(m,5H),1.84-1.68(m,2H);MS(APCI)m/z 505.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0632] 实施例16:N-{(2S)-4-[3-(4-氯-3-氟苯基)-1H-吡咯-1-基]-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺(化合物115)

[0633] 标题化合物是使用实施例14E中所述的方法,用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸制备。<sup>1</sup>H NMR(501MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.43(d,J=8.9Hz,1H),7.32(t,J=8.1Hz,1H),7.26(dd,J=10.7,2.0Hz,1H),7.21(ddd,J=8.3,2.0,0.7Hz,1H),7.09(t,J=2.1Hz,1H),7.08(d,J=2.9Hz,1H),6.84(dd,J=3.0,2.3Hz,1H),6.82(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),6.43(dd,J=3.0,1.8Hz,1H),6.41(s,1H),5.00(d,J=1.8Hz,1H),4.46(d,J=2.9Hz,2H),4.36-4.31(m,1H),2.68-2.60(m,1H),2.47(ddd,J=13.3,8.7,3.1Hz,1H),2.44-2.35(m,1H),2.26-2.18(m,1H),2.18-2.12(m,1H),2.12-2.07(m,2H),2.07-1.99(m,1H),1.99-1.95(m,1H),1.78-1.69(m,1H);MS(APCI)m/z 537.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0634] 实施例17:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物116)

[0635] 实施例17A:3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[0636] 将(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU,4.71g,12.4mmol)加入汉氏碱(4.92mL,0.57mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(2.53g,12.4mmol,Aldlab)和3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯盐酸盐(4.71g,12.4mmol,ArkPharm)于N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的混合物。在环境温度下搅拌反应混合物20小时且接着减压浓缩。所得残余物在水(100mL)与乙酸乙酯(2×100mL)之间分配。将有机层合并并通过Celite®过滤。减压浓缩滤液并通过快速色谱法(SiO<sub>2</sub>,0-5%甲醇/二氯甲烷)纯化,得到标题化合物(3.546g,10.82mmol,96%)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 328(M+H)<sup>+</sup>。

[0637] 实施例17B:3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸

[0638] 将LiOH水溶液(1.0M,23.3mL)加入实施例17A的产物(2.546g,7.77mmol)于四氢呋喃(18mL)中的溶液,并在环境温度下搅拌混合物1小时。减压去除挥发性四氢呋喃。用HCl水溶液(3.0M)将所得水溶液的pH值调至小于7。通过过滤收集沉淀并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物(2.39g,7.62mmol,98%)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 314(M+H)<sup>+</sup>。

[0639] 实施例17C:3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-N-(2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代基乙基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺:

[0640] 将3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(实施例17B,500mg,1.594mmol)、三乙胺(0.666mL,4.78mmol)和2-氨基-1-(4-氯-3-氟苯基)乙酮盐酸盐(429mg,1.913mmol)组合在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中并一次性加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU,848mg,2.231mmol)。在



室温下搅拌所得混合物14小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水和盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并浓缩。残余物用乙腈(5mL)湿磨,得到标题化合物(390mg,0.807mmol,50.6%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 8.70(s, 1H), 8.16(t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 7.94(dd,  $J=9.8, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.84-7.71(m, 2H), 7.46(t,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.04(dd,  $J=11.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.82(dd,  $J=8.9, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 4.50(d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 4.44(s, 2H), 2.18(s, 6H); MS (APCI)  $m/z$  483.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0641] 实施例17D: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺

[0642] 在室温下向3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-N-(2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代基乙基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(60mg, 0.124mmol, 实施例17C)于对二甲苯(1mL)中的溶液中加入乙酸铵(96mg, 1.241mmol)。在160℃下搅拌反应混合物1小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水和盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并浓缩。残余物通过HPLC (Phenomenex® C8 (2) Luna® 5 $\mu\text{m}$  AXIA™ 150×30mm柱, 5-95%乙腈-具有0.1%三氟乙酸的水, 50mL/min)纯化,得到标题化合物(25mg, 43%产率),用乙腈(1mL)湿磨,得到纯标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 8.90(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.84(dd,  $J=10.7, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.71(t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.65(dd,  $J=8.4, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.51(t,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.10(dd,  $J=11.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.88(dd,  $J=9.1, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.52(s, 2H), 2.51(s, 6H); MS (APCI)  $m/z$  464.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0643] 实施例18: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物117)

[0644] 标题化合物是使用实施例17C中所述的方法,用甲胺(2M于四氢呋喃中的溶液)取代乙酸铵制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 8.84(s, 1H), 7.66(t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.47(m, 2H), 7.30(ddd,  $J=8.4, 2.1, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.09(dd,  $J=11.3, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.00(s, 1H), 6.88(ddd,  $J=9.0, 2.9, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 4.51(s, 2H), 3.62(s, 3H), 2.47(s, 6H); MS (APCI)  $m/z$  478.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0645] 实施例19: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3R)-4-[5-(4-氯苯基)-1H-咪唑-2-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物118)

[0646] 标题化合物是使用针对实施例20所述的方法制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 11.74(s, 1H), 7.73(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.58-7.44(m, 3H), 7.36(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.04(dd,  $J=11.5, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.83(ddd,  $J=9.0, 2.9, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 5.14(s, 1H), 4.47(s, 2H), 4.10(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 2.39-2.14(m, 2H), 2.06-1.59(m, 8H); MS (APCI)  $m/z$  504.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0647] 实施例20: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物119)

[0648] 实施例20A: (S)-4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-N-(2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代基乙基)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酰胺

[0649] 标题化合物使用如针对实施例11A所述的程序,用2-氨基-1-(4-氯-3-氟苯基)乙-1-酮盐酸盐取代2-氨基-1-(4-氯苯基)乙酮盐酸盐制备,45%产率。 $^1\text{H}$  NMR (501MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 8.03-7.93(m, 2H), 7.85-7.74(m, 2H), 7.55-7.44(m, 2H), 7.03(dd,  $J=11.4, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 6.81(ddd,  $J=8.9, 2.9, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 5.00(d,  $J=3.8\text{Hz}$ , 1H), 4.54(dd,  $J=5.4, 1.8\text{Hz}$ , 2H), 4.45(s, 2H), 4.06(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 2.31-2.18(m, 1H), 2.15-2.01(m, 1H),

1.98-1.86(m, 1H), 1.82-1.65(m, 5H), 1.65-1.48(m, 2H); MS (APCI) m/z 541.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0650] 实施例20B: (S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-N-(2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代基乙基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酰胺

[0651] 在室温下向(S)-4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-N-(2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代基乙基)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酰胺(实施例20A, 115mg, 0.212mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中加入2,6-二甲基吡啶(45.5mg, 0.425mmol), 然后加入叔丁基二甲基硅烷基三氟甲烷磺酸酯(73.0mg, 0.276mmol)。搅拌反应混合物2小时。然后将混合物用乙酸乙酯稀释, 用0.5N HCl、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并真空浓缩。残余物通过硅胶上色谱法, 用30-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化, 得到标题化合物(115mg, 83%产率)。<sup>1</sup>H NMR (501MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.94(dd, J=9.9, 1.9Hz, 1H), 7.80(dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 7.76(dd, J=8.3, 7.1Hz, 1H), 7.67(t, J=5.5Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.46(t, J=8.9Hz, 1H), 7.01(dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.80(ddd, J=9.0, 2.9, 1.1Hz, 1H), 4.53-4.35(m, 4H), 4.25(d, J=8.4Hz, 1H), 2.28(ddd, J=13.1, 8.8, 2.9Hz, 1H), 2.12(t, J=11.7Hz, 1H), 1.86(td, J=11.5, 5.8Hz, 1H), 1.80-1.66(m, 4H), 1.66-1.57(m, 2H), 1.57-1.49(m, 1H), 0.81(s, 9H), -0.00(s, 3H), -0.09(s, 3H); MS (APCI) m/z 655.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0652] 实施例20C: (S)-N-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-4-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0653] 在环境温度下向(S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-N-(2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代基乙基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酰胺(实施例20B, 110mg, 0.168mmol)于二甲苯(2mL)中的溶液中加入乙酸铵(259mg, 3.36mmol)。在160℃下搅拌反应混合物5小时。然后将混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并真空浓缩。粗产物通过硅胶上色谱法, 用20-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化, 得到标题化合物。MS (APCI) m/z 636.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0654] 实施例20D: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺

[0655] 向(S)-N-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-4-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺(实施例20C, 40mg, 0.063mmol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入四丁基氟化铵(0.075mL, 0.075mmol), 然后在室温下搅拌混合物1小时。然后真空浓缩反应混合物, 且残余物通过硅胶上色谱法, 用30~100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化, 得到呈棕褐色固体状的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.79(s, 1H), 7.75-7.64(m, 1H), 7.64-7.53(m, 3H), 7.54-7.44(m, 2H), 7.04(dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.83(ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.05(s, 1H), 4.47(s, 2H), 4.16-4.03(m, 1H), 2.40-2.19(m, 2H), 2.04-1.62(m, 8H); MS (APCI) m/z 522.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0656] 实施例21: 3-(二氟甲基)-N-{4-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}-1,2-噁二唑-5-甲酰胺(化合物120)

[0657] 实施例21A: (E)-4-氯-3-氟-N'-羟基苯甲脒

[0658] 使4-氯-3-氟苯甲脒(2.5g, 16.07mmol)、羟胺盐酸盐(2.61mL, 20.09mmol)于乙醇(50mL)中的混合物回流16小时。在高真空中去除挥发物, 得到2.5g标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.89(s, 1H), 7.65(dd, J=11.0, 1.8Hz, 1H), 7.65-7.52(m, 2H), 5.94

(s, 2H); MS (ESI+) m/z 189.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0659] 实施例21B: 4-(苯甲基氨基)-1-(3-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)双环[2.2.2]辛烷-2-酮

[0660] 向实施例13A(1.0g, 3.66mmol)、实施例21A(0.862g, 4.57mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.917mL, 10.98mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中的混合物加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(2.087g, 5.49mmol), 并在环境温度下搅拌混合物30分钟。将水加入混合物中, 然后用二氯甲烷萃取。有机洗脱份经硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩。残余物溶于四氢呋喃(1.0mL)中并在环境温度下用四丁基氟化铵(9.15mL, 1N于四氢呋喃中的溶液, 9.15mmol)处理一小时。去除挥发物, 且残余物用水湿磨并过滤, 得到180mg标题化合物。MS (ESI+) m/z 425.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0661] 实施例21C: 4-(苯甲基氨基)-1-(3-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)双环[2.2.2]辛烷-2-醇

[0662] 向实施例21B(0.18g, 0.423mmol)于甲醇(2.5mL)中的混合物加入四氢硼酸钠(0.032g, 0.845mmol), 并在环境温度下搅拌混合物15分钟。在高真空下去除挥发物, 得到130mg标题化合物, 不经进一步纯化即使用。MS (ESI+) m/z 427.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0663] 实施例21D: 4-氨基-1-(3-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)双环[2.2.2]辛烷-2-醇和4-氨基-1-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)双环[2.2.2]辛烷-2-醇

[0664] 向实施例21C于四氢呋喃(4mL)中的溶液中加入20mL Barnstead Hast C反应器中湿的20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(10.6mg, 0.038mmol)中。在氢气(50psi)下在25℃下搅拌反应混合物1.36小时。过滤悬浮液, 并浓缩滤液, 得到两种标题化合物的混合物, 在这个阶段它们是不可分离的, 因此未经进一步纯化即使用。

[0665] 实施例21E: 3-(二氟甲基)-N-{4-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}-1,2-噁唑-5-甲酰胺

[0666] 向实施例21D(0.11g, 0.163mmol)、3-(二氟甲基)异噁唑-5-甲酸(0.031g, 0.187mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.142mL, 0.814mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的混合物加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.093g, 0.244mmol), 并在环境温度下搅拌反应混合物16小时。在高真空下去除挥发物, 并使残余物溶于1mL四氢呋喃中并用1mL 1N LiOH水溶液处理1小时。去除挥发物, 且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2) 10μm 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。使用25分钟内20-95%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B), 流动速率50mL/min)纯化, 得到15mg标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.46(s, 1H), 7.90-7.61(m, 4H), 7.58-7.41(m, 3H), 7.34(t, J=52.0Hz, 1H), 4.26(dd, J=9.6, 3.3Hz, 1H), 2.46(dq, J=9.4, 2.4Hz, 2H), 2.15-1.81(m, 8H); MS (ESI+) m/z 449.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0667] 实施例22: N-{4-[3-(4-氯-3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲酰胺(化合物121)

[0668] 标题化合物是作为来自实施例21E中所述的反应的另一产物分离。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.45(s, 1H), 8.03-7.95(m, 1H), 7.90-7.80(m, 2H), 7.45(d, J=17.3Hz, 1H), 7.34(t, J=52.0Hz, 1H), 5.14(s, 1H), 4.25(d, J=8.1Hz, 1H), 2.50-2.41(m, 2H), 2.15-2.02(m, 2H), 2.04-1.92(m, 4H), 1.96-1.84(m, 2H); MS (ESI+) m/z 483.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0669] 实施例23:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2R)-4-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基]乙酰胺(化合物122)

[0670] 标题化合物是通过对实施例9进行手性制备型SFC(超临界流体色谱法),作为从柱洗脱的第二个峰分离,且绝对立体化学是任意指定的。制备型SFC是在SuperChrom™软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行。制备型SFC系统配备8向制备型柱切换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动背压调控器(ABPR)、UV检测器和6位洗脱份收集器。流动相由以下构成:由一杜瓦瓶加压至350psi的完全干燥的未经认证的CO<sub>2</sub>所供应的超临界CO<sub>2</sub>与甲醇调节剂,流动速率70g/min。柱处于环境温度下,且背压调控器设定成维持100巴。样品溶于甲醇/二氯甲烷(1:1)的混合物中,浓度为10mg/mL。将样品以1mL(10mg)注射液装载至调节剂流中。流动相等浓度保持在30%甲醇:CO<sub>2</sub>。下以时间触发洗脱份收集。仪器装备尺寸为21mm i.d.×250mm长度且具有5μm颗粒的Chiralpak®AD-H柱。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.03-7.95(m,1H),7.89-7.78(m,2H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.41(s,1H),7.08(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.27(d,J=4.3Hz,1H),4.51(s,2H),4.23-4.14(m,1H),2.42(ddd,J=13.4,9.2,2.5Hz,1H),2.14(ddd,J=12.7,10.8,4.3Hz,1H),2.08-1.78(m,8H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 524.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0671] 实施例24:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基]乙酰胺(化合物123)

[0672] 标题化合物是使用实施例23中所述的手性制备型SFC,作为从柱洗脱的第一个峰分离,且绝对立体化学是任意指定的。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.03-7.96(m,1H),7.89-7.74(m,2H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.40(s,1H),7.08(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),5.26(d,J=4.3Hz,1H),4.51(s,2H),4.18(dd,J=8.9,4.3Hz,1H),2.42(ddd,J=13.5,9.3,2.4Hz,1H),2.13(ddd,J=12.8,10.8,4.3Hz,1H),2.08-1.93(m,6H),1.97-1.85(m,1H),1.83(dt,J=13.6,2.9Hz,1H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 524.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0673] 实施例25:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{2-羟基-4-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物124)

[0674] 实施例25A:2-甲氧基嘧啶-5-碳酰肼

[0675] 向2-甲氧基嘧啶-5-甲酸甲酯(0.45g,2.68mmol)于乙醇(10mL)中的混合物加入肼(1.260mL,40.1mmol)。使混合物回流一小时并接着冷却至环境温度并搅拌过夜。过滤悬浮液,并将收集的固体空气干燥,得到0.37g标题化合物,未经进一步纯化即使用。MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 168.8(M+H)<sup>+</sup>。

[0676] 实施例25B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-(2-(2-甲氧基嘧啶-5-羰基)肼羰基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-基)乙酰胺

[0677] 向实施例9H(150mg,0.406mmol)、实施例25A(102mg,0.426mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.213mL,1.217mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)中的混合物加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(193mg,0.507mmol),并在环境温度下搅拌混合物一小时。在高真空下去除挥发物,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。使用25分钟内20-95%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B),流动速率50mL/min)纯化,得到63mg标题

化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.82 (d, J=1.3Hz, 1H), 9.71 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.09 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.67 (d, J=1.6Hz, 2H), 2.44 (dd, J=11.4, 8.4Hz, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.91 (dd, J=13.7, 9.5Hz, 4H)。

[0678] 实施例25C: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{2-羟基-4-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺

[0679] 向实施例25B (0.03g, 0.058mmol) 于乙腈 (1.0mL) 中的悬浮液中加入三氯氧磷 (10.62mg, 0.069mmol), 并在80℃下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物冷却至环境温度并用甲醇 (1mL) 淬灭。去除挥发物, 并使残余物溶于甲醇/二氯甲烷 (1:1, 5mL) 的混合物中, 用过量四氢硼酸钠处理并在环境温度下搅拌30分钟。去除挥发物, 且残余物通过HPLC (Phenomenex® Luna® C18 (2) 10μm 100Å AXIA™ 柱 (250mm×50mm)。使用25分钟内20-95%梯度的乙腈 (A) 和0.1%三氟乙酸/水 (B), 流动速率50mL/min) 纯化, 得到7.5mg标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.47 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (dd, J=9.5, 3.1Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.22 (ddd, J=13.6, 9.4, 2.3Hz, 1H), 2.10 (ddd, J=12.2, 10.7, 4.5Hz, 1H), 1.98-1.63 (m, 8H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 506.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0680] 实施例26: 例示性化合物在白质消融性疾病 (VWMD) 的体外模型中的活性

[0681] 为了在细胞情况下测试本发明的例示性化合物, 先构建稳定的VWMD细胞系。ATF4报告子是如Sidrauski等人 (eLife 2013) 中所述, 通过在不含起始子甲硫氨酸的萤火虫荧光素酶 (FLuc) 编码序列前融合人全长ATF4 5'-UTR (NCBI登录号BC022088.2) 制备。使用所述构建体, 使用标准方法产生重组逆转录病毒, 并使用所得病毒上清液转导HEK293T细胞, 然后随后用嘌呤霉素选择以产生稳定细胞系。

[0682] 将带有ATF4荧光素酶报告子的HEK293T细胞以30,000个细胞/孔涂铺于涂有聚赖氨酸的384孔板 (Greiner Bio-one) 上。次日, 用1μg/mL衣霉素 (tunicamycin) 和200nM式 (I) 化合物处理细胞7小时。根据制造商的说明, 使用One Glo (Promega) 测量发光度。将细胞维持在补充有10%热灭活FBS (Gibco) 和抗生素-抗霉菌溶液 (Gibco) 且含L-谷氨酰胺的DMEM中。

[0683] 下表2概述了使用ATF4-Luc测定所获得的本发明的例示性化合物的EC<sub>50</sub>数据。在这个表中, “A”表示EC<sub>50</sub>小于10nM; “B”为EC<sub>50</sub>在10nM与50nM之间; “C”为EC<sub>50</sub>在50nM与250nM之间; “D”表示EC<sub>50</sub>在250nM与500nM之间; “E”表示EC<sub>50</sub>在500nM与2μM之间; “F”表示EC<sub>50</sub>大于2μM; 以及“G”指示未得到数据。

[0684] 表2: ATF4-Luc测定中本发明的例示性化合物的EC<sub>50</sub>值。

[0685]

	<b>ATF4-Luc EC<sub>50</sub></b>
<b>100</b>	A
<b>101</b>	A
<b>102</b>	A
<b>103</b>	B
<b>104</b>	A
<b>105</b>	A
<b>106</b>	A
<b>107</b>	A

	<b>ATF4-Luc EC<sub>50</sub></b>
<b>108</b>	A
<b>109</b>	B
<b>110</b>	A
<b>111</b>	F
<b>112</b>	E
<b>113</b>	A
<b>114</b>	A
<b>115</b>	A

[0686]

	<b>ATF4-Luc EC<sub>50</sub></b>
<b>116</b>	A
<b>117</b>	B
<b>118</b>	A
<b>119</b>	A
<b>120</b>	F
<b>121</b>	E

	<b>ATF4-Luc EC<sub>50</sub></b>
<b>122</b>	A
<b>123</b>	A
<b>124</b>	F

[0687] 等效物和范围

[0688] 除非作相反指示或从上下文另外显而易见,否则在权利要求书中,冠词如“一个(种)”和“所述”可意指一个(种)或超过一个(种)。除非作相反指示或从上下文另外显而易见,否则在一组一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或描述视为满足群组成员中的一个、超过一个抑或全部存在于、用于或以其它方式与给定产物或方法相关。本发明包括群组中仅一个成员存在于、用于或以其它方式与给定产物或方法相关的实施方案。本发明包括超过一个或所有群组成员存在于、用于或以其它方式与给定产物或方法相关的实施方案。

[0689] 另外,本发明涵盖所有变化、组合和置换,其中将来自一个或多个所列权利要求的一个或多个限制、要素、条款和描述项引入另一权利要求中。举例来说,从属于另一权利要求的任何权利要求可修改成包括在从属于相同基础权利要求的任何其它权利要求中所见的一个或多个限制。在以清单,例如以马库西群组(Markush group)形式呈现要素时,还公开了由所述要素组成的各亚组,且任何要素可从所述群组中去除。应理解,一般来说,在提及本发明或本发明的各方面包含特定要素和/或特征的情况下,本发明的某些实施方案或本发明的各方面由或基本上由这类要素和/或特征组成。为简单起见,本文中未用相同的话具体陈述那些实施方案。还应注意,术语“包含”和“含有”意图为开放性的且允许包括其它要素或步骤。在给定范围的情况下,终点包括在内。此外,除非另外指示或从上下文和本领域的普通技术人员的理解另外显而易见,以范围表示的值在本发明的不同实施方案中可呈现所述范围内的任何特定值或子范围,除非上下文另外明确规定,否则精确至所述范围下限单位的十分之一。

[0690] 本申请提及各种颁予的专利、公开的专利申请、杂志文章和其它出版物,全部都以引用的方式并入本文中。如果在并入的任何参考文献与本说明书之间存在矛盾,那么以本

说明书为准。此外,在现有技术范围内的本发明的任何特定实施方案可明确地排除在任何一个或多个权利要求外。由于这类实施方案被认为是本领域的普通技术人员所知的,故可将其排除在外,即使在本文中未明确陈述排除。本发明的任何特定实施方案可出于任何原因而被排除在任何权利要求外,无论是否与现有技术的存在性有关。

[0691] 本领域的技术人员将认识到,或仅使用常规实验就能够确定本文所述的具体实施方案的许多等效物。本文所描述的本发明实施方案的范围不意图局限于以上描述,而是如所附权利要求书中所陈述。本领域的普通技术人员应理解,可在不偏离如以下权利要求书所界定的本发明的精神或范围的情况下,对这个描述进行各种改变和修改。