

[接上页]

(72) 发明人 B.卡利塔	C07D 211/58 (2006.01)
(51) Int.Cl.	C07D 211/60 (2006.01)
	C07D 211/62 (2006.01)
	A61K 31/4468 (2006.01)
	A61K 31/46 (2006.01)
	A61K 31/454 (2006.01)

1. 化合物，其选自：

- 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-4-基)乙酰胺；
 8-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)-3-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
 N-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-4-甲酰胺；
 N-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙酰基)哌啶-4-甲酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙酰基)哌啶-4-基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-((1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)乙酰胺；
 N-(1-(2-((5-氯异噻唑-3-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺；
 N-(1-(3-((5-氯异噻唑-3-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
 (R)-2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
 (S)-2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-氟丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(2-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-((6-氯吡啶-3-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(2-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)乙酰胺；
 N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-2-((5-氯吡啶-2-基)氧基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(3,4-二氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
 4-(2-((4-氯苯氧基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酰胺；
 N-(4-氯苯乙基)-1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-4-甲酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙酰基)哌啶-4-基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(4-(4-氯苯基)丁酰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(2-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-3-基)乙基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(2-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-((1R,2R)-2-(4-氯苯氧基)环丙烷-1-羧基)哌啶-4-基)乙酰胺；
 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-((1R,2S)-2-(4-氯苯氧基)环丙烷-1-羧基)哌啶-4-基)乙酰胺；
 N-(1-((1S,2R)-2-(4-氯苄基)环丙烷-1-羧基)哌啶-4-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺；
 N-(1-((1R,2R)-2-(4-氯苄基)环丙烷-1-羧基)哌啶-4-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺；

2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)乙酰胺；
2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(4-(4-氯苯基)丁酰基)哌啶-4-基)乙酰胺；
2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酰胺；
2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-3-羟基哌啶-4-基)乙酰胺；
6-氯-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)色满-2-甲酰胺；
N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-2-((6-氯吡啶-3-基)氨基)乙酰胺；
N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺；
N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-2-(2,4-二氯苯氧基)乙酰胺；
2-(4-氯苯氧基)-N-((1R,5S)-8-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺；
2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙基)-3-氟哌啶-4-基)乙酰胺；
N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-3-氟哌啶-4-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺；
2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-3-氟哌啶-4-基)乙酰胺；
4-(4-氯苯氧基)-2-(4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸；
2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-2-氧代哌啶-4-基)乙酰胺；
4-(4-氯苯氧基)-2-(4-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸；
2-(4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)-4-(3,4-二氯苯氧基)丁酸；
N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯氧基)乙酰胺；
2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-N-甲基乙酰胺；
4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-2-甲酸；和
4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-2-甲酸；
或其盐，包括其药学上可接受的盐。

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

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

4. 权利要求3所述的用途，其中所述哺乳动物为人。

5. 权利要求3所述的用途，其中：所述癌症选自脑瘤(神经胶质瘤)、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、考登病、莱-杜病、乳腺癌、结肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、腺癌、导管腺癌、腺鳞癌、腺泡细胞癌、胰高血糖素瘤、胰岛素瘤、前列腺癌、肉瘤和甲状腺癌。

6. 根据权利要求3所述的用途，其中所述癌前综合征选自：宫颈上皮内瘤、意义不明的单克隆丙种球蛋白(MGUS)、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血、宫颈病变、皮肤痣(前黑素瘤)、前列腺上皮内(管内)瘤形成(PIN)、原位导管癌(DCIS)、结肠息肉和严重肝炎或肝硬化。

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

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

9. 根据权利要求3或7所述的用途,其中所述癌症选自:乳腺癌、炎性乳腺癌、导管癌、小叶癌、结肠癌、胰腺癌、胰岛素瘤、腺癌、导管腺癌、腺鳞癌、腺泡细胞癌、胰高血糖素瘤、皮肤癌、黑素瘤、转移性黑素瘤、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、腺癌、大细胞癌、脑癌(神经胶质瘤)、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、考登病、莱-杜病、威尔姆斯肿瘤、尤因肉瘤、横纹肌肉瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、头颈癌、肾癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、腺癌、导管腺癌、腺鳞癌、腺泡细胞癌、胰高血糖素瘤、胰岛素瘤、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨细胞肿瘤、甲状腺癌、成淋巴细胞性T细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性中性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性T细胞白血病、浆细胞瘤、成免疫细胞性大细胞白血病、套细胞白血病、多发性骨髓瘤、巨核母细胞性白血病、多发性骨髓瘤、急性巨核细胞性白血病、前髓细胞性白血病、红白血病、恶性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、成淋巴细胞性T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、成神经细胞瘤、膀胱癌、尿路上皮癌、外阴癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、肾癌、间皮瘤、食管癌、唾液腺癌、肝细胞癌、胃癌、鼻咽癌、颊癌、口腔癌、GIST(胃肠道间质瘤)、神经内分泌癌和睾丸癌。

10. 权利要求9所述的用途,其中所述哺乳动物为人。

11. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在需要的哺乳动物中抑制ATF4途径的药物中的用途。

12. 权利要求11所述的用途,其中所述哺乳动物为人。

13. 以下物质在制备用于在需要的哺乳动物中治疗癌症的药物中的用途:

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

14. 权利要求13所述的用途,其中所述至少一种抗肿瘤剂选自:抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素药物、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢药、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管发生抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、细胞周期信号传导抑制剂、蛋白酶体抑制剂和癌症代谢抑制剂。

15. 权利要求13所述的用途,其中所述至少一种抗肿瘤剂为帕唑帕尼。

16. 药物组合,其包含:

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

17. 如权利要求16所述的药物组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

18. 制备包含药学上可接受的赋形剂和有效量的权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物的方法,该方法包括将该化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接

受的赋形剂联合。

19. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在需要的人中治疗眼病的药物中的用途。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中所述眼病选自:虹膜发红;新生血管性青光眼;翼状胬肉;血管化青光眼滤过性水泡;结膜乳头状瘤;与年龄相关的黄斑变性(AMD)有关的脉络膜新血管形成、近视、前葡萄膜炎、创伤或特发性眼病;黄斑水肿;糖尿病引起的视网膜新生血管形成;年龄相关的黄斑变性(AMD);黄斑变性(AMD);源自颈动脉疾病的眼部缺血综合征;眼部或视网膜动脉闭塞;镰状细胞视网膜病;早产儿视网膜病;伊尔斯病;和希佩尔-林道综合征。

21. 根据权利要求19所述的用途,其中所述眼病选自:年龄相关的黄斑变性(AMD)和黄斑变性。

22. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在需要的人中治疗神经变性的药物中的用途。

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

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

25. 根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗整合应激反应相关的疾病或减轻其严重性的药物中的用途。

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

27. 药物组合物,其包含0.5至1,000mg权利要求1定义的化合物或其药学上可接受的盐和0.5至1,000mg药学上可接受的赋形剂。

作为ATF4途径抑制剂的化学化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及取代的哌啶衍生物，其为ATF4途径的抑制剂。本发明还涉及包含该化合物的药物组合物和使用该化合物用于治疗与激活的未折叠蛋白反应途径相关的疾病/损伤的方法，如癌症、癌前综合征、阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕金森病、亨廷顿疾病、克-雅二氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease) 和相关的朊病毒病、进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急性肾疾病、慢性创伤性脑病 (CTE)、神经变性、痴呆、认知缺损、动脉粥样硬化、眼病、心律失常，用于器官移植和用于移植用器官的运输中。

背景技术

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

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

[0004] 矛盾的是，在蛋白质合成减少的条件下，在其5'UTR中含有上游可读框 (uORF) 的一小组mRNA被翻译上调 (4, 5)。这些包括哺乳动物ATF4 (cAMP元件结合 (CREB) 转录因子) 和CHOP (促凋亡转录因子) (6-8)。ATF4调节参与代谢和营养摄取的许多基因和额外的转录因子例如CHOP (其在翻译和转录控制下) 的表达 (9)。因此，eIF2 α 的磷酸化导致关键调节分子的优先翻译，并指导细胞转录组在细胞应激时的各种变化。

[0005] eIF2 α 激酶中的一种即PERK位于ISR和未折叠蛋白反应 (UPR) 的交叉点，维持ER中蛋白质折叠率的稳态 (10)。由于蛋白质折叠负荷和蛋白质折叠能力之间的不平衡 (称为“ER应激”的状况)，UPR由在ER腔中累积的未折叠或错误折叠的蛋白质激活。在哺乳动物中，UPR包含ER-定位的跨膜传感器PERK、IRE1和ATF6介导的三个信号传导分支。这些传感器蛋白检测ER中未折叠蛋白的积累并穿过ER膜传递信息，启动独特的信号传导途径，其在广泛转录反应的激活中会聚，最终导致ER扩增 (11)。PERK和IRE1的内腔应力感应结构域是同源的，并且可能通过直接结合未折叠的肽以类似方式激活 (12)。该结合事件导致其胞质激酶结构域的寡聚化和反式自磷酸化，并且对于PERK，磷酸化其唯一已知底物eIF2 α 。通过这种方式，

PERK活化导致新合成的蛋白质的负载迅速减少，所述新合成蛋白质易位到ER-腔(13)中。

[0006] 在ER应激时,由IRE1引发的非常规mRNA剪接反应产生的转录因子XBP-1s和通过蛋白水解和从ER膜释放产生的转录因子ATF6,与ATF4协同诱导巨大的UPR转录反应。UPR的转录靶标包括ER蛋白折叠机制、ER相关的降解机制,以及在分泌途径中起作用的许多其他组分(14)。尽管UPR最初可以缓解ER应激并因此赋予细胞保护作用,但持续和严重的ER应激导致细胞凋亡的激活,从而消除受损细胞(15,16)。

[0007] 抑制UPR和/或整合应激反应的小分子疗法可作为单一药物或与其他化疗联合用于癌症(17, 18, 19), 用于增强长期记忆(24, 25), 用于神经退行性疾病和朊病毒相关疾病(20), 用于白质病(VWM)(23) 和用于受益于增加的蛋白质翻译的生物技术应用中。

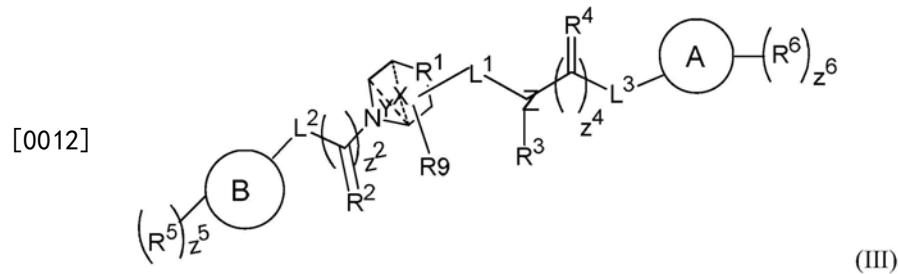
[0008] 本发明一个目的为提供新的化合物，其阻止ATF4的翻译或为ATF4途径的抑制剂。

[0009] 本发明另一个目的为提供包含药学上可接受的赋形剂和式(III)的化合物的药物组合物。

[0010] 本发明另一个目的为提供用于治疗神经退行性疾病、癌症、和其它与激活的未折叠蛋白反应途径相关的疾病/损伤如：阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕金森病、亨廷顿疾病、克-雅二氏病和相关的朊病毒病、肌萎缩侧索硬化、进行性核上性麻痹、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急性肾疾病、慢性创伤性脑病(CTE)、神经变性、痴呆、动脉粥样硬化、眼病、心律失常、用于器官移植和用于运输移植用器官的方法，其包括给药新的ATF4途径的抑制剂。

发明内容

[0011] 本发明涉及取代的哌啶衍生物。具体地，本发明涉及根据式III的化合物：



[0013] 其中A、B、X、Y、L¹、L²、L³、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁹、z²、z⁴、z⁵和z⁶如下定义；或其盐，包括其药学上可接受的盐。

[0014] 本发明还涉及以下发现，即式 (III) 的化合物作为ATF4途径的抑制剂是有效的。

[0015] 本发明还涉及以下发现,即式(III)的化合物阻止ATF4的翻译。

[0016] 本发明还涉及治疗阿尔茨海默病的方法，其包括向需要的受试者给药有效量的式(III)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0017] 本发明还涉及治疗帕金森病的方法，其包括向需要的受试者给药有效量的式(III)的化合物或其药学上可接受的盐。

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

[0019] 本发明还涉及治疗亨廷顿病的方法，其包括向需要的受试者给药有效量的式

(III) 的化合物或其药学上可接受的盐。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0029] 本发明还涉及在需要该治疗的患者中治疗与eIF2a的磷酸化相关的疾病的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的式(III)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0030] 本发明还涉及在需要该治疗的患者中治疗疾病的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的式(III)的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述疾病选自癌症、神经退行性疾病、消融性白质病(vanishing white matter disease)、儿童期共济失调伴随CNS髓鞘形成减少和智力障碍综合征。

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

[0032] 本发明还涉及增加细胞或体外表达体系的蛋白质表达的方法,该方法包括向所述细胞或表达体系给药有效量的式(III)的化合物或其药学上可接受的盐。

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

[0034] 本发明还涉及使用式(III)的化合物用于器官移植和用于运输移植用器官的方法。

[0035] 本发明还包括共同给药本发明化合物和其他活性成分的方法。

[0036] 本发明包括治疗神经退行性疾病、癌症、和其它与激活的未折叠蛋白反应途径相关的疾病/损伤如:阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕金森病、亨廷顿疾病、克-雅二氏病和相关的朊病毒病、肌萎缩侧索硬化、进行性核上性麻痹、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急

性肾疾病、慢性创伤性脑病(CTE)、神经变性、痴呆、动脉粥样硬化、眼病、心律失常，用于器官移植和用于运输移植用器官的方法，其包括给药式(III)的化合物。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0051] 本发明还涉及式(III)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与eIF2a的磷酸化相关的疾病的药物中的用途。

[0052] 本发明还涉及式(III)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗选自以下的疾病的药物中的用途：癌症、神经退行性疾病、消融性白质病、儿童期共济失调伴随CNS髓鞘形成减少和智力障碍综合征。

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

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

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

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

[0057] 本发明还涉及式(III)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗选自以下的病症的药物中的用途：神经退行性疾病、癌症、和其它与激活的未折叠蛋白反应途径相关

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

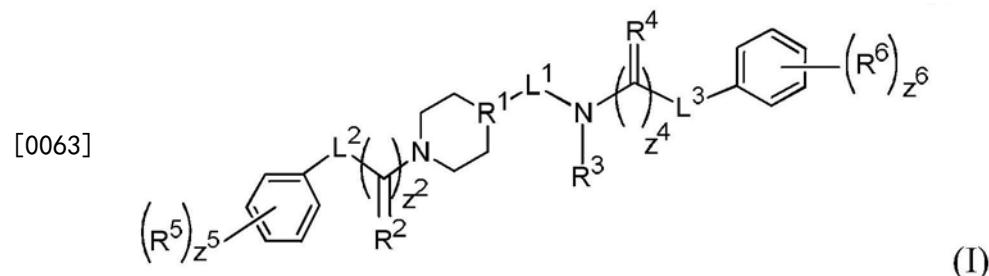
[0058] 本发明包括药物组合物，其包含药物赋形剂和式(III)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0059] 本发明还涉及如上定义的药物组合物，其用于治疗。

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

[0061] 发明详述

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



[0064] 其中：

[0065] L²和L³独立地为键、-NH-、-O-、-S-、-S(0)-、-S(0)₂-、取代或未取代的C₁₋₆亚烷基或取代或未取代的C₁₋₆亚杂烷基；

[0066] L¹选自：键、-NH-、-C(R⁷)-、-O-、-S-、-S(0)-、-S(0)₂-、取代或未取代的C₁₋₆亚烷基和取代或未取代的C₁₋₆亚杂烷基；

[0067] R¹为CH-，或R¹为C-且与R³和R³连接的氮以及任选1至3个另外的杂原子一起形成杂环烷基，该杂环烷基任选取代有1至5个独立选自以下的取代基：

[0068] 氟、氯、C₁₋₆烷基、被氟取代1至6次的C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、被氟取代1至6次的C₁₋₄烷氧基、氧化和-NH₂；

[0069] R³、R⁵和R⁶独立地为氢、氟、氯、溴、碘、-OCH₃、-OCH₂Ph、-C(O)Ph、-CH₃、-CF₃、-CN、-S(0)CH₃、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-C(O)CH₃、-CH(CH₃)₂、-CCH、-CH₂CCH、-SO₃H、-SO₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)H、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；

[0070] R²和R⁴独立地为NR⁸、O或S；

[0071] R⁷选自：=NR⁸、=O和=S；

[0072] R⁸选自：氢、C₁₋₆烷基和被氟取代1至6次的C₁₋₆烷基；

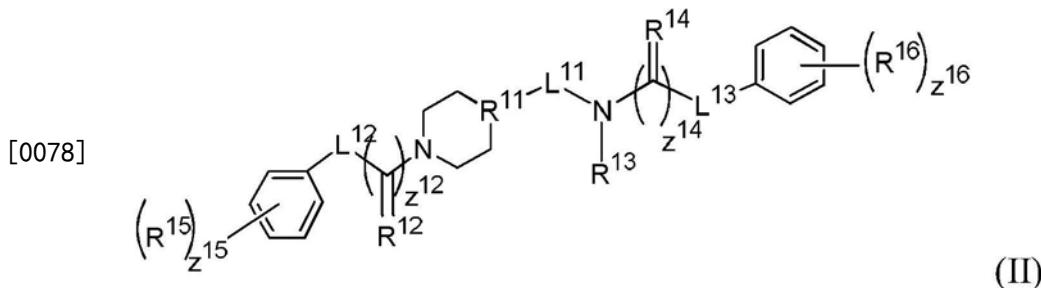
[0073] z²和z⁴独立地为0或1；且

[0074] z⁵和z⁶独立地为0至5的整数；

[0075] 及其盐。

[0076] 本发明还涉及式(I)的化合物的药学上可接受的盐。

[0077] 在本发明的化合物中包括且在本发明的方法中使用的为式(II)的化合物：



[0079] 其中：

[0080] L¹²和L¹³独立地为：-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-O-和-O-CH₂-CH₂-CH₂-；

[0081] L¹¹选自：键、-CH₂-和-C(O)-；

[0082] R¹¹为CH-且R¹³为氢，或R¹¹为C-且与R¹³和R¹³连接的氮一起形成噁唑烷，其任选取代有氧代；

[0083] R¹⁵和R¹⁶独立地为氢或氯；

[0084] R¹²和R¹⁴为0；

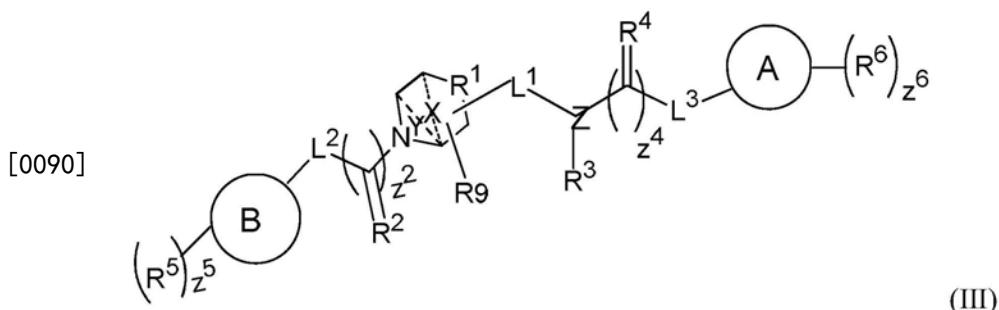
[0085] z¹²和z¹⁴独立地为0或1；且

[0086] z¹⁵和z¹⁶独立地为0至5的整数；

[0087] 及其盐。

[0088] 本发明还涉及式(II)的化合物的药学上可接受的盐。

[0089] 在本发明的化合物中包括且在本发明的方法中使用的为式(III)的化合物：



[0091] 其中：

[0092] L²选自：键、-NH-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、取代或未取代的C₁₋₆亚烷基或取代或未取代的C₁₋₆亚杂烷基、或L²进一步与B一起以形成杂环烷基；

[0093] L³选自：键、-NH-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、取代或未取代的C₁₋₆亚烷基或取代或未取代的C₁₋₆亚杂烷基、或L³进一步与A一起以形成杂环烷基；

[0094] L¹选自：键、-NH-、-C(R⁷)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、取代或未取代的C₁₋₆亚烷基和取代或未取代的C₁₋₆亚杂烷基；

[0095] R¹为CH-，或R¹为C-且与R³和R³连接的氮以及任选1至3个另外的杂原子一起形成杂环烷基，该杂环烷基任选取代有1至5个独立选自以下的取代基：

[0096] 氟、氯、C₁₋₆烷基、被氟取代1至6次的C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、被氟取代1至6次的C₁₋₄烷氧基、氧代和-NH₂；

[0097] R³、R⁵和R⁶独立地为氢、氟、氯、溴、碘、-OCH₃、-OCH₂Ph、-C(O)Ph、-CH₃、-CF₃、-CN、-S

(O) CH₃、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-C(O)CH₃、-CH(CH₃)₂、-CCH、-CH₂CCH、-SO₃H、-SO₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)H、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、取代或未取代的C₁₋₆亚烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基，

[0098] 条件是当Z为氮连接的杂芳基时R³不存在；

[0099] R²和R⁴独立地为NR⁸、O或S；

[0100] R⁷选自:=NR⁸、=O和=S；

[0101] R⁸选自：氢、C₁₋₆烷基和被氟取代1至6次的C₁₋₆烷基；

[0102] R⁹选自：氢、氟、氯、溴、碘、-OH、C₁₋₃烷基和被1至3个独立选自以下的取代基取代的C₁₋₃烷基：氟、氧代、-OH和-NH₂；

[0103] A和B独立地为芳基或杂芳基；

[0104] z²和z⁴独立地为0或1；

[0105] z⁵和z⁶独立地为0至5的整数；

[0106] X不存在或作为C₁₋₂烷基或被氟取代1至2次的C₁₋₂烷基存在，其中虚线表示X的烷基链的任选键；

[0107] Y不存在或作为C₁₋₂烷基或被氟取代1至2次的C₁₋₂烷基存在，

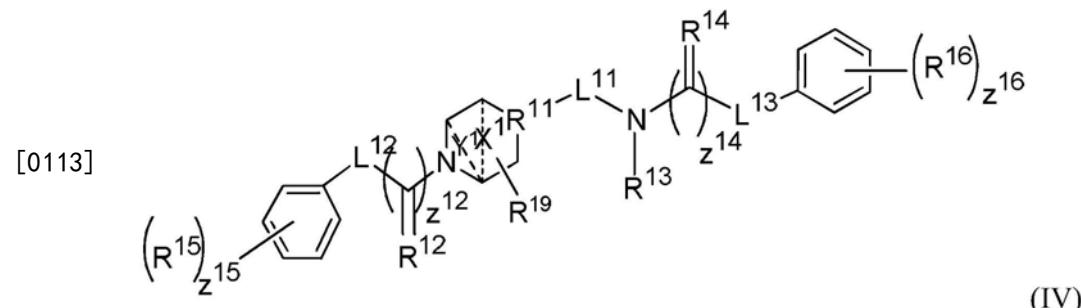
[0108] 其中虚线表示Y的烷基链的任选键；且

[0109] Z为氮或氮连接的杂芳基；

[0110] 及其盐。

[0111] 本发明还涉及式(III)的化合物的药学上可接受的盐。

[0112] 在本发明的化合物中包括且在本发明的方法中使用的式(IV)的化合物：



[0114] 其中：

[0115] L¹²和L¹³独立地为:-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-O-和-O-CH₂-CH₂-CH₂-；

[0116] L¹¹选自：键、-CH₂-和-C(O)-；

[0117] R¹¹为CH-且R¹³为氢，或R¹¹为C-且与R¹³和R¹³连接的氮一起形成噁唑烷，其任选取代有氧代；

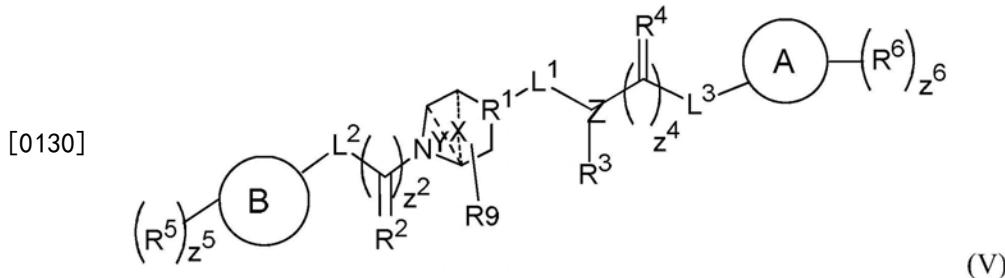
[0118] R¹⁵和R¹⁶独立地为氢或氯；

[0119] R¹²和R¹⁴为0；

[0120] R¹⁹选自：氢、氟、氯、-OH、C₁₋₃烷基和被1至3个独立选自以下的取代基取代的C₁₋₃烷基：氟、氧代和-OH；

[0121] z¹²和z¹⁴独立地为0或1；

- [0122] z^{15} 和 z^{16} 独立地为0至5的整数；
- [0123] X^1 不存在或作为 C_{1-2} 烷基或被氟取代1至2次的 C_{1-2} 烷基存在，
- [0124] 其中虚线表示 X 的烷基链的任选键；且
- [0125] Y^1 不存在或作为 C_{1-2} 烷基或被氟取代1至2次的 C_{1-2} 烷基存在，
- [0126] 其中虚线表示 Y 的烷基链的任选键；
- [0127] 及其盐。
- [0128] 本发明还涉及式(IV)的化合物的药学上可接受的盐。
- [0129] 在本发明的化合物中包括且在本发明的方法中使用的为式(V)的化合物：



- [0131] 其中：
- [0132] L^2 选自：键、-NH-、-O-、-S-、-S(0)-、-S(0)₂-、取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基或取代或未取代的 C_{1-6} 亚杂烷基、或 L^2 进一步与B一起以形成杂环烷基；
- [0133] L^3 选自：键、-NH-、-O-、-S-、-S(0)-、-S(0)₂-、取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基或取代或未取代的 C_{1-6} 亚杂烷基、或 L^3 进一步与A一起以形成杂环烷基；
- [0134] L^1 选自：键、-NH-、-C(R^7)-、-O-、-S-、-S(0)-、-S(0)₂-、取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基和取代或未取代的 C_{1-6} 亚杂烷基；
- [0135] R^1 为 CH_- ，或 R^1 为 $C-$ 且与 R^3 和 R^3 连接的氮以及任选1至3个另外的杂原子一起形成杂环烷基，该杂环烷基任选取代有1至5个独立选自以下的取代基：
- [0136] 氟、氯、 C_{1-6} 烷基、被氟取代1至6次的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、被氟取代1至6次的 C_{1-4} 烷氧基、氧代和-NH₂；
- [0137] R^3 、 R^5 和 R^6 独立地为氢、氟、氯、溴、碘、-OCH₃、-OCH₂Ph、-C(O)Ph、-CH₃、-CF₃、-CN、-S(0)CH₃、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-C(O)CH₃、-CH(CH₃)₂、-CCH、-CH₂CCH、-SO₃H、-SO₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)H、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基，
- [0138] 条件是当Z为氮连接的杂芳基时 R^3 不存在；
- [0139] R^2 和 R^4 独立地为NR⁸、O或S；
- [0140] R^7 选自:=NR⁸、=O和=S；
- [0141] R^8 选自：氢、 C_{1-6} 烷基和被氟取代1至6次的 C_{1-6} 烷基；
- [0142] R^9 选自：氢、氟、氯、溴、碘、-OH、 C_{1-3} 烷基和被1至3个独立选自以下的取代基取代的 C_{1-3} 烷基：氟、氧代、-OH和-NH₂；
- [0143] A和B独立地为芳基或杂芳基；
- [0144] z^2 和 z^4 独立地为0或1；
- [0145] z^5 和 z^6 独立地为0至5的整数；

- [0146] X不存在或作为C₁₋₂烷基或被氟取代1至2次的C₁₋₂烷基存在，
[0147] 其中虚线表示X的烷基链的任选键；
[0148] Y不存在或作为C₁₋₂烷基或被氟取代1至2次的C₁₋₂烷基存在，
[0149] 其中虚线表示Y的烷基链的任选键；且
[0150] Z为氮或氮连接的杂芳基；
[0151] 及其盐。
[0152] 本发明还涉及式(V)的化合物的药学上可接受的盐。
[0153] 式(III)的化合物包括：
[0154] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-4-基)乙酰胺；
[0155] 8-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)-3-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺
[4.5]癸-2-酮；
[0156] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
[0157] N-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-4-甲酰胺；
[0158] N-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙酰基)哌啶-4-甲酰胺；
[0159] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙酰基)哌啶-4-基)乙酰胺；
[0160] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
[0161] 2-(4-氯苯氧基)-N-((1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基)乙酰胺；
[0162] N-(1-(2-((5-氯异噻唑-3-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺；
[0163] N-(1-(3-((5-氯异噻唑-3-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺；
[0164] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
[0165] (R)-2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
[0166] (S)-2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
[0167] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-氟丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
[0168] 2-(4-氯苯氧基)-N-(2-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)乙酰胺；
[0169] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
[0170] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-((6-氯吡啶-3-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
[0171] 2-(4-氯苯氧基)-N-(2-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)乙酰胺；
[0172] N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-2-((5-氯吡啶-2-基)氧基)乙酰胺；
[0173] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
[0174] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(3,4-二氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)乙酰胺；
[0175] 4-(2-((4-氯苯氧基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶；
[0176] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酰胺；
[0177] N-(4-氯苯乙基)-1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-4-甲酰胺；
[0178] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙酰基)哌啶-4-基)乙酰胺；
[0179] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(4-(4-氯苯基)丁酰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酰胺；
[0180] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-3-基)乙酰胺；
[0181] 2-(4-氯苯氧基)-N-(2-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-3-基)乙基)乙酰胺；

- [0182] N- ((1- (2- (4-氯苯氧基) 乙酰基) 味啶-3-基) 甲基) -2- ((6-氯吡啶-3-基) 氧基) 乙酰胺；
[0183] 2- (4-氯苯氧基) -N- (1- (2- (4-氯苯氧基) 乙酰基) -3-氟味啶-4-基) 乙酰胺；
[0184] 2- (4-氯苯氧基) -N- (2- (2- (4-氯苯氧基) 乙酰基) -2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基) 乙酰胺；
[0185] 2- (4-氯苯氧基) -N- (1- ((1R,2R) -2- (4-氯苯氧基) 环丙烷-1-羧基) 味啶-4-基) 乙酰胺；
[0186] 2- (4-氯苯氧基) -N- (1- ((1R,2S) -2- (4-氯苯氧基) 环丙烷-1-羧基) 味啶-4-基) 乙酰胺；
[0187] N- (1- ((1S,2R) -2- (4-氯苄基) 环丙烷-1-羧基) 味啶-4-基) -2- (4-氯苯氧基) 乙酰胺；
[0188] N- (1- ((1R,2R) -2- (4-氯苄基) 环丙烷-1-羧基) 味啶-4-基) -2- (4-氯苯氧基) 乙酰胺；
[0189] 2- (4-氯苯氧基) -N- (1- (2- (4-氯苯基) 环丙烷-1-羧基) 味啶-4-基) 乙酰胺；
[0190] 2- (4-氯苯氧基) -N- (1- (4- (4-氯苯基) 丁酰基) 味啶-4-基) 乙酰胺；
[0191] 2- (4-氯苯氧基) -N- (1- (2- (4-氯苯氧基) 乙基) -3-甲基味啶-4-基) 乙酰胺；
[0192] N,1-二 (2- (4-氯苯氧基) 乙基) 味啶-4-甲酰胺；
[0193] N- (2- (4-氯苯氧基) 乙基) -1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) 味啶-4-甲酰胺；
[0194] 2- (4-氯苯氧基) -N- (1- (2- (4-氯苯氧基) 乙基) -3-羟基味啶-4-基) 乙酰胺；
[0195] 6-氯-N- (1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) 味啶-4-基) 色满-2-甲酰胺；
[0196] N- (1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) 味啶-4-基) -2- ((6-氯吡啶-3-基) 氧基) 乙酰胺；
[0197] N- (1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) 味啶-4-基) -2- (3,4-二氯苯氧基) 乙酰胺；
[0198] N- (1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) 味啶-4-基) -2- (2,4-二氯苯氧基) 乙酰胺；
[0199] 2- (4-氯苯氧基) -N- ((1R,5S) -8- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) -8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基) 乙酰胺；
[0200] 2- (4-氯苯氧基) -N- (1- (2- (3,4-二氯苯氧基) 乙基) -3-氟味啶-4-基) 乙酰胺；
[0201] N- (1- (2- (4-氯苯氧基) 乙基) -3-氟味啶-4-基) -2- (3,4-二氯苯氧基) 乙酰胺；
[0202] 2- (4-氯苯氧基) -N- ((1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) 味啶-4-基) 甲基) 乙酰胺；
[0203] 2- (4-氯苯氧基) -N- (1- (2- (4-氯苯氧基) 乙基) -3-氟味啶-4-基) 乙酰胺；
[0204] 4- (4-氯苯氧基) -2- (4- (2- (4-氯苯氧基) 乙酰氨基) 味啶-1-基) 丁酸；
[0205] 2- (4-氯苯氧基) -N- (1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) -2- 氧代味啶-4-基) 乙酰胺；
[0206] 4- (4-氯苯氧基) -2- (4- (2- (3,4-二氯苯氧基) 乙酰氨基) 味啶-1-基) 丁酸；
[0207] 2- (4- (2- (4-氯苯氧基) 乙酰氨基) 味啶-1-基) -4- (3,4-二氯苯氧基) 丁酸；
[0208] N- (1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) 味啶-4-基) -2- (4- (二氟甲氧基) 苯氧基) 乙酰胺；
[0209] N- (1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) 味啶-4-基) -2- (4-环丙基苯氧基) 乙酰胺；
[0210] 2- (4-氯苯氧基) -N- (1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) 味啶-4-基) -N- 甲基乙酰胺；
[0211] 4- (2- (4-氯苯氧基) 乙酰氨基) -1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) 味啶-2-甲酸；和
[0212] 4- (2- (4-氯苯氧基) 乙酰氨基) -1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) 味啶-2-甲酸；
[0213] 及其盐，包括其药学上可接受的盐。

[0214] L^1 可为键或取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基。 L^1 可为取代或未取代的 C_1-C_5 亚烷基。 L^1 可为取代或未取代的 C_1-C_3 亚烷基。 L^1 可为取代或未取代的亚甲基。 L^1 可为键。 L^1 可为未取代的亚烷基。 L^1 可为未取代的亚甲基。 L^1 可为未取代的亚乙基。 L^1 可为被未取代的烷基取代的亚甲基。 L^1 可为被未取代的 C_1-C_4 烷基取代的亚甲基。 L^1 可为被未取代的 C_1-C_3 烷基取代的亚甲基。

[0215] 适当地, R^3 为氢。适当地, R^3 为 $-CH_2CCH$ 。

[0216] 适当地, R^3 为取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。适当地, R^3 为取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基。适当地, R^3 为取代或未取代的 C_1-C_5 烷基。适当地, R^3 为取代或未取代的 C_1-C_4 烷基。适当地, R^3 为取代或未取代的 C_1-C_3 烷基。适当地, R^3 为未取代的 C_{1-6} 亚烷基。适当地, R^3 为未取代的 C_1-C_5 烷基。适当地, R^3 为未取代的 C_1-C_4 烷基。适当地, R^3 为未取代的 C_1-C_3 烷基。适当地, R^3 为取代或未取代的杂烷基。适当地, R^3 为取代或未取代的2至8元杂烷基。适当地, R^3 为未取代的2至8元杂烷基。

[0217] 在实施方案中, R^5 独立地为氢、氟、氯、溴、碘、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CCH$ 、 $-CH_2CCH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。在实施方案中, R^5 独立地为氢、氟、氯、溴、碘、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、或 $-CCH$ 。在实施方案中, R^5 为 $-F$ 。在实施方案中, R^5 为 $-Cl$ 。在实施方案中, R^5 为 $-Br$ 。在实施方案中, R^5 为 $-I$ 。在实施方案中, R^5 为取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。在实施方案中, R^5 为未取代的 C_{1-6} 亚烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、或未取代的杂芳基。在实施方案中, R^5 为 $-OCH_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-OCH_2Ph$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CH_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-OH$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CF_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CN$ 。在实施方案中, R^5 为 $-S(O)CH_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-NO_2$ 。在实施方案中, R^5 为 $-C(O)CH_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-C(O)Ph$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CH(CH_3)_2$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CCH$ 。在实施方案中, R^5 为 $-CH_2CCH$ 。在实施方案中, R^5 为 $-SO_3H$ 。在实施方案中, R^5 为 $-SO_2NH_2$ 。在实施方案中, R^5 为 $-NHC(O)NH_2$ 。在实施方案中, R^5 为 $-NHC(O)H$ 。在实施方案中, R^5 为 $-NHOH$ 。在实施方案中, R^5 为 $-OCH_3$ 。在实施方案中, R 为 $-OCF_3$ 。在实施方案中, R^5 为 $-OCHF_2$ 。

[0218] 在实施方案中, R^6 独立地为氢、氟、氯、溴、碘、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CCH$ 、 $-CH_2CCH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。在实施方案中, R^6 独立地为氢、氟、氯、溴、碘、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、或 $-CCH$ 。在实施方案中, R^6 为 $-F$ 。在实施方案中, R^6 为 $-Cl$ 。在实施方案中, R^6 为 $-Br$ 。在实施方案中, R^6 为 $-I$ 。在实施方案中, R^6 为取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。在实施

方案中, R^6 为未取代的 C_{1-6} 亚烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、或未取代的杂芳基。在实施方案中, R^6 为 $-OCH_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-OCH_2Ph$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CH_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-OH$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CF_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CN$ 。在实施方案中, R^6 为 $-S(O)CH_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-NO_2$ 。在实施方案中, R^6 为 $-C(O)CH_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-C(O)Ph$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CH(CH_3)_2$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CCH$ 。在实施方案中, R^6 为 $-CH_2CCH$ 。在实施方案中, R^6 为 $-SO_3H$ 。在实施方案中, R^6 为 $-SO_2NH_2$ 。在实施方案中, R^6 为 $-NHC(O)NH_2$ 。在实施方案中, R^6 为 $-NHC(O)H$ 。在实施方案中, R^6 为 $-NHOH$ 。在实施方案中, R^6 为 $-OCH_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-OCF_3$ 。在实施方案中, R^6 为 $-OCHF_2$ 。

[0219] 在实施方案中, R^2 为 NR^8 。在实施方案中, R^2 为 NH 。在实施方案中, R^2 为 O 。在实施方案中, R^2 为 S 。在实施方案中, R^4 为 NR^8 。在实施方案中, R^4 为 NH 。在实施方案中, R^4 为 O 。在实施方案中, R^4 为 S 。在实施方案中, R^2 和 R^4 为 NH 。在实施方案中, R^2 和 R^4 为 O 。在实施方案中, R^2 和 R^4 为 S 。在实施方案中, R^2 和 R^4 为 NR^8 。

[0220] 在实施方案中, L^2 为键。在实施方案中, L^2 为取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基。在实施方案中, L^2 为取代或未取代的 C_{1-6} 亚杂烷基。在实施方案中, L^2 为 $L^{2A}-L^{2B}-L^{2C}$ 且 L^{2A} 键合至取代或未取代的苯基, 其可取代有 R^5 。 L^{2A} 为键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-S(O)-$, 或 $-S(O)_2-$ 。 L^{2B} 为键或取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基。 L^{2C} 为键、 $-O-$, 或 $-NH-$ 。在实施方案中, L^{2A} 为键。在实施方案中, L^{2A} 为 $-O-$ 。在实施方案中, L^{2A} 为 $-S-$ 。在实施方案中, L^{2A} 为 $-NH-$ 。在实施方案中, L^{2A} 为 $-S(O)-$ 。在实施方案中, L^{2A} 为 $-S(O)_2-$ 。在实施方案中, L^{2B} 为键。在实施方案中, L^{2B} 为取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基。在实施方案中, L^{2B} 为未取代的 C_{1-6} 亚烷基。在实施方案中, L^{2B} 为取代或未取代的 C_1-C_5 亚烷基。在实施方案中, L^{2B} 为未取代的 C_1-C_5 亚烷基。在实施方案中, L^{2B} 为取代或未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施方案中, L^{2B} 为未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施方案中, L^{2B} 为取代或未取代的 C_1-C_3 亚烷基。在实施方案中, L^{2B} 为未取代的 C_1-C_3 亚烷基。在实施方案中, L^{2B} 为取代的 C_1-C_5 亚烷基。在实施方案中, L^{2B} 为取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施方案中, L^{2B} 为取代的 C_1-C_5 亚烷基。在实施方案中, L^{2B} 为取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施方案中, L^{2B} 为被 $-CF_3$ 取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施方案中, L^{2C} 为键。在实施方案中, L^{2C} 为 $-O-$ 。在实施方案中, L^{2C} 为 $-NH-$ 。在实施方案中, L^{2A} 为键; L^{2B} 为未取代的亚甲基; 且 L^{2C} 为 $-O-$ 。

[0221] 在实施方案中, L^3 为键。在实施方案中, L^3 为取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基。在实施方案中, L^3 为取代或未取代的 C_{1-6} 亚杂烷基。在实施方案中, L^3 为 $L^{3A}-L^{3B}-L^{3C}$ 且 L^{3A} 键合至取代或未取代的苯基, 其可取代有 R^5 。 L^{3A} 为键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-S(O)-$, 或 $-S(O)_2-$ 。 L^{3B} 为键或取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基。 L^{3C} 为键、 $-O-$, 或 $-NH-$ 。在实施方案中, L^{3A} 为键。在实施方案中, L^{3A} 为 $-O-$ 。在实施方案中, L^{3A} 为 $-S-$ 。在实施方案中, L^{3A} 为 $-NH-$ 。在实施方案中, L^{3A} 为 $-S(O)-$ 。在实施方案中, L^{3A} 为 $-S(O)_2-$ 。在实施方案中, L^{3B} 为键。在实施方案中, L^{3B} 为取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基。在实施方案中, L^{3B} 为未取代的 C_{1-6} 亚烷基。在实施方案中, L^{3B} 为取代或未取代的 C_1-C_5 亚烷基。在实施方案中, L^{3B} 为未取代的 C_1-C_5 亚烷基。在实施方案中, L^{3B} 为取代或未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施方案中, L^{3B} 为未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施方案中, L^{3B} 为取代或未取代的 C_1-C_3 亚烷基。在实施方案中, L^{3B} 为未取代的 C_1-C_3 亚烷基。在实施方案中, L^{3B} 为取代的 C_1-C_5 亚烷基。在实施方案中, L^{3B} 为取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施方案中, L^{3B} 为取代的 C_1-C_5 亚烷基。在实施方案中, L^{3B} 为取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施方案中, L^{3B} 为被 $-CF_3$ 取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施方案中, L^{3C} 为键。在实施方案中, L^{3C} 为 $-O-$ 。在实施方案中, L^{3C} 为 $-NH-$ 。在实施方案

中,L^{3A}为键;L^{3B}为未取代的亚甲基;且L^{3C}为-O-。

[0222] 在实施方案中,符号z²为0。在实施方案中,符号z²为1。在实施方案中,符号z⁴为0。在实施方案中,符号z⁴为1。在实施方案中,符号z²和z⁴为0。在实施方案中,符号z²和z⁴为1。在实施方案中,符号z⁵为0。在实施方案中,符号z⁵为1。在实施方案中,符号z⁵为2。在实施方案中,符号z⁵为3。在实施方案中,符号z⁵为4。在实施方案中,符号z⁶为0。在实施方案中,符号z⁶为1。在实施方案中,符号z⁶为2。在实施方案中,符号z⁶为3。在实施方案中,符号z⁶为4。

[0223] 本领域技术人员将理解可制备根据式(III)的化合物的盐,包括药学上可接受的盐。事实上,在本发明一些实施方案中,根据式(III)的化合物的盐,包括药学上可接受的盐可优于各自游离或未成盐的化合物。因此,本发明进一步涉及根据式(III)的化合物的盐,包括药学上可接受的盐。

[0224] 本发明的化合物的盐,包括药学上可接受的盐,可容易地由本领域技术人员制备。

[0225] 通常,本发明的盐为药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”包括的盐是指本发明的化合物的无毒盐。

[0226] 代表性药学上可接受的酸加成盐包括,但不限于,4-乙酰氨基苯甲酸盐、乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐(besylate)、苯甲酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、丁酸盐、依地酸钙、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐(camsylate)、癸酸盐(caprate)、己酸盐(caproate)、辛酸盐(caprylate)、肉桂酸盐、柠檬酸盐、环己胺磺酸盐、二葡萄糖酸盐、2,5-二羟基苯甲酸盐、二琥珀酸盐、十二烷基硫酸盐(依托酸盐)、依地酸盐(乙二胺四乙酸盐)、依托酸盐(月桂基硫酸盐)、乙烷-1,2-二磺酸盐(edisylate)、乙磺酸盐(esylate)、甲酸盐、富马酸盐、半乳糖酸盐(粘酸盐)、龙胆酸盐(2,5-二羟基苯甲酸盐)、葡萄糖酸盐(gluceptate)、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷胱酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、己基间苯二酚酸盐(hexylresorcinate)、马尿酸盐、海巴明(N,N'-二(脱氢枞基)-乙二胺)、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、羟基萘甲酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐(mesylate)、甲基硫酸盐、粘酸盐(mucate)、萘-1,5-二磺酸盐(napadisylate)、萘-2-磺酸盐(napsylate)、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、对氨基苯磺酸盐、对氨基水杨酸盐、扑酸盐(双羟萘酸盐)、泛酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基乙酸盐、苯基乙基巴比妥酸盐、磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐(tosylate)、焦谷氨酸盐、丙酮酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、氨基磺酸盐、硫酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoelate)(8-氯茶碱)、硫代氰酸盐、三乙碘化物(triethiodide)、十一烷酸盐、十一碳烯酸盐和戊酸盐。

[0227] 代表性药学上可接受的碱加成盐包括,但不限于,铝、2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇(TRIS,氨基丁三醇)、精氨酸、苯乙苄胺(N-苄基苯乙基胺)、苄星(N,N'-二苄基乙二胺)、双-(2-羟基乙基)胺、铋、钙、氯普鲁卡因、胆碱、克立咪唑(1-对氯苄基-2-吡咯烷-1'-基甲基苯并咪唑)、环己基胺、二苄基乙二胺、二乙基胺、二乙基三胺、二甲基胺、二甲基乙醇胺、多巴胺、乙醇胺、乙二胺、L-组氨酸、铁、异喹啉、勒皮啶(lepidine)、锂、赖氨酸、镁、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)、哌嗪、哌啶、钾、普鲁卡因、奎宁、喹啉、钠、锶、叔丁基胺和锌。

[0228] 式(III)化合物可包含一或多个不对称中心(也称为手性中心)且因此可以单独的对映异构体、非对映异构体、或其他立体异构形式或它们的混合物存在。在取代基(如烷基)上可存在手性中心,如手性碳原子。其中当没有指明存在于式(III)化合物中或本文所示任

何化学结构中的手性中心的立体化学时,其将包括所有单独的立体异构体及其所有混合物。因此,包含一或多个手性中心的式(III)化合物可以外消旋混合物、富集对映异构体或非对映异构体的混合物或对映异构体纯或非对映异构体纯的单独立体异构体形式使用。

[0229] 式(III)化合物及其药学上可接受的盐可以含有同位素标记的化合物,其与式(III)及类似通式中描述的化合物相同,但是一个或多个原子所具有的原子质量或质量数不同于通常在自然界中发现的原子质量或质量数的原子所替代。这种同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素,例如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷⁰、¹⁸⁰、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I和¹²⁵I。

[0230] 同位素标记的化合物,例如掺入放射性同位素如³H或¹⁴C的化合物,可用于药物和/或底物组织分布测定。氚(即³H)和碳-14(即¹⁴C)同位素因其易于制备和易检测性而特别优选。¹¹C和¹⁸F同位素在PET(正电子发射断层扫描)中特别有用,并且¹²⁵I同位素在SPECT(单光子发射计算机断层扫描)中特别有用,两者都可用于脑成像。此外,用较重的同位素例如氘(即²H)取代可以提供某些治疗优势,这是由于更高的代谢稳定性,例如体内半衰期延长或剂量需求减少,因此在某些情况下可能是优选的。同位素标记的化合物通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

[0231] 式(III)化合物也可能包含双键或其他几何不对称中心。其中当没有指明存在于式(III)化合物中或本文所示任何化学结构中的几何不对称中心的立体化学时,将包括反式(E)几何异构物、顺式(Z)几何异构物、及其所有混合物。同样地,式(III)中也包括所有互变异构形式,不论这些互变异构物是否呈平衡或主要以一种形式存在。

[0232] 式(III)化合物或其盐,包括药学上可接受的盐,可以固体或液体形式存在。当以固态存在时,本发明化合物可能呈结晶或非结晶型或以其混合物形式存在。本领域技术人员将理解,呈晶型的本发明化合物可形成药学上可接受的溶剂合物,其中溶剂分子在结晶期间掺入晶格中。其中水是结合到晶格中的溶剂的溶剂化物通常被称为“水合物”。水合物包括化学计量的水合物以及含有可变量水的组合物。

[0233] 本领域技术人员将进一步理解,一些呈晶型的式(III)化合物或其盐(包括其药学上可接受的盐),包括其各种不同溶剂合物,可存在多晶型(也即有能力发生不同结晶结构)。这些不同晶型通常称为“多晶型物”。多晶型物具有相同化学组成,但不同的堆叠、几何排列、及其他结晶固态特性,因此多晶型物可具有不同物理性质,如形状、密度、硬度、变形性、稳定性与溶出性质。多晶型物通常具有不同熔点、IR光谱、和X-射线粉末衍射图形,其可用于鉴别。本领域技术人员将理解,可在制备化合物时,通过例如改变或调整所采用的反应条件或试剂来产生不同多晶型物。例如,改变温度、压力或溶剂可产生多晶型物。此外,一种多晶型物可在一些条件下自发性地转换成另一种多晶型物。

[0234] 虽然针对每个变量的定义已如上面所述就每个变量单独列出,但本发明包括这样的化合物,其中式(III)中的几个或每个定义是选自上面列出的每个定义。因此,本发明旨在包括每个变量的定义的所有组合。

[0235] 定义

[0236] “烷基”和“亚烷基”及其衍生词,是指具有指定数量的“成员原子”的烃链。烷基为一价且亚烷基为二价。例如,₁-C₆烷基是指具有1至6个成员原子的烷基。烷基可为饱和、不饱和、直链或支链的。代表性的支链烷基具有1、2或3个分支。烷基和亚烷基包括甲基、乙基、

亚乙基、丙基(正丙基和异丙基)、丁烯、丁基(正丁基、异丁基和叔丁基)、戊基、甲基环丙烷基和己基。

[0237] 在一个实施方案中，“烷基”和“亚烷基”在碳链中进一步包括环烷基，例如-CH₃环丙烷-。

[0238] “烷氧基”是指-O-烷基，其中“烷基”如本文定义。例如，C₁-C₄烷氧基是指具有1至4个成员原子的烷氧基。代表性的支链烷氧基具有1、2或3个分支。这些基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

[0239] “芳基”是指芳香烃环。芳基为具有总共5至14个环成员原子的单环、双环和三环环体系，其中至少一个环体系为芳族且其中体系中的各环包含3至7个成员原子，如苯基、萘、四氢萘和联苯。适当地，芳基为苯基。

[0240] “环烷基”，除非另有定义，是指具有3至7个碳原子的饱和或不饱和的非芳香烃环。环烷基为单环环系。例如，C₃-C₇环烷基是指具有3至7个成员原子的环烷基。本文使用的环烷基的实例包括：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和环庚基。

[0241] “卤素”是指卤素基团氟、氯、溴和碘。

[0242] “杂芳基”是指包含1至7个碳原子和1至4个杂原子的单环芳族4至8元环，条件是当碳原子数为3时，则芳环包含至少2个杂原子，或该芳环稠合至一个或多个环，如稠合至杂芳环、芳基环、杂环、环烷基环。包含多于一个杂原子的杂芳基可包含不同杂原子。杂芳基包括但不限于：苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并吡嗪基、苯并三唑基、苯并三嗪基、苯并[1,4]二氧杂环己烷基、苯并呋喃基、9H-a-咔啉基、噌啉基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、萘啶基、噁唑基、氧代噻二唑基、噁二唑基、酞嗪基、吡啶基、吡咯基、嘌呤基、蝶啶基、吩嗪基、吡唑并嘧啶基、吡唑并吡啶基、吡咯嗪基(pyrroliziny1)、嘧啶基、异噻唑基、呋咱基、嘧啶基、四嗪基、异噁唑基、喹喔啉基、喹唑啉基、喹嗪基、噻吩基、硫苯基(thiophenyl)、三唑基、三嗪基、四唑并嘧啶基、三唑并嘧啶基、四唑基、噻唑基和噻唑烷基。适当地，杂芳基选自：吡唑基、咪唑基、噁唑基和噻吩基。适当地，杂芳基为吡啶基或咪唑基。适当地，杂芳基为吡啶基。

[0243] “杂环烷基”是指包含4至12个成员原子的饱和或不饱和的非芳环，其中1至11个为碳原子且1至6个为杂原子。包含多于一个杂原子的杂环烷基可包含不同杂原子。杂环烷基为单环环系或与具有3至6个成员原子的芳环或杂芳环稠合的单环。杂环烷基包括：吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、吡喃基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻吩基、吡唑烷基、噁唑烷基、氧杂环丁烷基、噻唑烷基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环己烷基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-氧杂硫杂环戊烷基、1,3-噁唑烷基、1,3-二噁烷基、1,3-噁唑烷-2-酮、六氢-1H-氮杂环庚三烯、4,5,6,7,四氢-1H-苯并咪唑基、哌啶基、1,2,3,6-四氢-吡啶基和氮杂环丁烷基。适当地，“杂环烷基”包括：哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃和吡咯烷。

[0244] “杂原子”是指氮、硫或氧原子。

[0245] “杂烷基”和“亚杂烷基”本身或与另一术语组合，除非另有所述，是指非环状稳定的直链或支链的链或其组合，其包含至少一个碳原子和至少一个选自O、N、P、Si和S的杂原子，且其中所述氮和硫原子可任选被氧化，且氮杂原子可任选被季铵化。杂烷基为一价且亚杂烷基为二价。杂烷基和亚杂烷基可与另一取代基一起形成杂环烷基。杂原子O、N、P、S和Si

可置于杂烷基或亚杂烷基的任何内部位置或置于烷基与分子其余部分连接的位置。实例包括,但不限于: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S(O)}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S(O)}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CN}$ 。实例包括,但不限于: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S(O)}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S(O)}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHN}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。多达2个或3个的杂原子可为相连的,例如, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

[0246] 如本文所用的“取代的”,除非另有定义,是指主体化学部分具有1至9个取代基,适当地具有1至5个取代基,所述取代基选自:

[0247] 氟,

[0248] 氯,

[0249] 溴,

[0250] 碘,

[0251] C_{1-6} 烷基,

[0252] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{CN}$,

[0253] $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基,

[0254] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基:氟、氧代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{CN}$,

[0255] 硫基,

[0256] $-\text{SR}^x$,

[0257] 其中 R^x 选自 C_{1-6} 烷基、和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{CN}$,

[0258] $-\text{S(O)R}^x$,

[0259] 其中 R^x 选自 C_{1-6} 烷基和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{CN}$,

[0260] $-\text{S(O)}_2\text{H}$,

[0261] $-\text{S(O)}_2\text{R}^x$,

[0262] 其中 R^x 选自 C_{1-6} 烷基和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{CN}$,

[0263] 氧代,

[0264] 羟基,

[0265] 氨基,

[0266] $-\text{NHR}^x$,

[0267] 其中 R^x 选自 C_{1-6} 烷基和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{CN}$,

[0268] $-\text{NR}^{x1}\text{R}^{x2}$,

[0269] 其中 R^{x1} 和 R^{x2} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和取代有1至6个独立选自以下的取代基的

C_{1-6} -烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,胍基,

[0270] -C(O)OH,

[0271] -C(O)OR^x,

[0272] 其中R^x选自 C_{1-6} 烷基和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0273] -C(O)NH₂,

[0274] -C(O)NHR^x,

[0275] 其中R^x选自 C_{1-6} 烷基和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0276] -C(O)NR^{x1}R^{x2},

[0277] 其中R^{x1}和R^{x2}各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0278] -S(O)₂NH₂,

[0279] -S(O)₂NHR^x,

[0280] 其中R^x选自 C_{1-6} 烷基和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0281] -S(O)₂NR^{x1}R^{x2},

[0282] 其中R^{x1}和R^{x2}各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和取代有1至6个独立选

[0283] 自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0284] -NHS(O)₂H,

[0285] -NHS(O)₂R^x,

[0286] 其中R^x选自 C_{1-6} 烷基和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0287] -NHC(O)H,

[0288] -NHC(O)R^x,

[0289] 其中R^x选自 C_{1-6} 烷基和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0290] -NHC(O)NH₂,

[0291] -NHC(O)NHR^x,

[0292] 其中R^x选自 C_{1-6} 烷基和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,

[0293] -NHC(O)NR^{x1}R^{x2},

[0294] 其中R^{x1}和R^{x2}各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基:氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN,硝基,和氰基。

[0295] 适当地,“取代的”是指主体化学部分具有1至4个选自以下的取代基:

[0296] 氟,

[0297] 氯,

[0298] 溴,

[0299] 碘,

- [0300] C_{1-4} 烷基，
- [0301] 取代有1至4个独立选自以下的取代基的 C_{1-4} 烷基：氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN，
- [0302] -OC₁₋₄ 烷基，
- [0303] 取代有1至4个独立选自以下的取代基的-OC₁₋₄ 烷基：氟、氧代、-OH、-COOH、-NH₂和-CN，
- [0304] -SH，
- [0305] -S(O)₂H，
- [0306] 氧代，
- [0307] 羟基，
- [0308] 氨基，
- [0309] -NHR^x，
- [0310] 其中R^x选自C₁₋₄ 烷基和被氟取代1至4次的C₁₋₆ 烷基，
- [0311] -NR^{x1}R^{x2}，
- [0312] 其中R^{x1}和R^{x2}各自独立地选自C₁₋₄ 烷基和被氟取代1至4次的C₁₋₄ 烷基，
- [0313] 脂基，
- [0314] -C(O)OH，
- [0315] -C(O)OR^x，
- [0316] 其中R^x选自C₁₋₄ 烷基和被氟取代1至4次的C₁₋₄ 烷基，
- [0317] -C(O)NH₂，
- [0318] -C(O)NHR^x，
- [0319] 其中R^x选自C₁₋₄ 烷基和被氟取代1至4次的C₁₋₄ 烷基，
- [0320] -C(O)NR^{x1}R^{x2}，
- [0321] 其中R^{x1}和R^{x2}各自独立地选自C₁₋₄ 烷基和被氟取代1至4次的C₁₋₄ 烷基，
- [0322] -S(O)₂NH₂，
- [0323] -NHS(O)₂H，
- [0324] -NHC(O)H，
- [0325] -NHC(O)NH₂，
- [0326] 硝基，和
- [0327] 氰基。
- [0328] 如本文所用，这些方法、方案和实施例中使用的符号和习惯用语与当代科学文献中例如the Journal of the American Chemical Society或the Journal of Biological Chemistry使用的那些一致。标准单字母或三字母缩写通常用于指定氨基酸残基，除非另有说明，否则假定它们为L-构型。除非另有说明，所有起始原料均从商业供应商处获得，并且不经进一步纯化即使用。具体地，以下缩写可以用于实施例和整个说明书中：
- [0329] Ac(乙酰基)；
- [0330] Ac₂O(乙酸酐)；
- [0331] ACN(乙腈)；
- [0332] AIBN(偶氮二(异丁腈))；

- [0333] BINAP (2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘)；
- [0334] BMS (硼烷-二甲基硫复合物)；
- [0335] Bn (苄基)；
- [0336] Boc (叔丁氧基羰基)；
- [0337] Boc₂O (一缩二碳酸二叔丁基酯)；
- [0338] BOP (苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-𬭸六氟磷酸盐)；
- [0339] CAN (硝酸铈铵)；
- [0340] Cbz (苄基氧基羰基)；
- [0341] CSI (异氰酸氯磺酰基酯)；
- [0342] CSF (氟化铯)；
- [0343] DABCO (1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷)；
- [0344] DAST (二乙基氨基)三氟化硫)；
- [0345] DBU (1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯)；
- [0346] DCC (二环己基碳化二亚胺)；
- [0347] DCE (1,2-二氯乙烷)；
- [0348] DCM (二氯甲烷)；
- [0349] DDQ (2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌)；
- [0350] ATP (三磷酸腺苷)；
- [0351] 双-频哪醇合二硼烷 (4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)；
- [0352] BSA (牛血清白蛋白)；
- [0353] C18 (是指HPLC固定相中硅上的18-碳烷基)；
- [0354] CH₃CN (乙腈)；
- [0355] Cy (环己基)；
- [0356] DCM (二氯甲烷)；
- [0357] DIPEA (Hünig碱, N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺)；
- [0358] 二噁烷 (1,4-二噁烷)；
- [0359] DMAP (4-二甲基氨基吡啶)；
- [0360] DME (1,2-二甲氧基乙烷)；
- [0361] DMEDA (N,N'-二甲基乙二胺)；
- [0362] DMF (N,N-二甲基甲酰胺)；
- [0363] DMSO (二甲基亚砜)；
- [0364] DPPA (二苯基磷酰基叠氮化物)；
- [0365] EDC (N-(3-二甲基氨基丙基)-N'乙基碳化二亚胺)；
- [0366] EDTA (乙二胺四乙酸)；
- [0367] EtOAc (乙酸乙酯)；
- [0368] EtOH (乙醇)；
- [0369] Et₂O (乙醚)；
- [0370] HEPES (4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸)；

- [0371] HATU (O- (7- 氮杂苯并三唑-1- 基) -N,N,N',N'- 四甲基脲鎓六氟磷酸盐) ;
[0372] HOAt (1- 羟基-7- 氮杂苯并三唑) ;
[0373] HOBt (1- 羟基苯并三唑) ;
[0374] HOAc (乙酸) ;
[0375] HPLC (高压液相色谱法) ;
[0376] HMDS (六甲基二硅基氨基化物) ;
[0377] Hunig碱 (N,N- 二异丙基乙基胺) ;
[0378] IPA (异丙醇) ;
[0379] 二氢吲哚 (2,3- 二氢-1H- 吲哚) ;
[0380] KHMDS (六甲基二硅基氨基钾) ;
[0381] LAH (氢化铝锂) ;
[0382] LDA (二异丙基氨基锂) ;
[0383] LHMDs (六甲基二硅基氨基锂) ;
[0384] MeOH (甲醇) ;
[0385] MTBE (甲基叔丁基醚) ;
[0386] mCPBA (间氯过苯甲酸) ;
[0387] NaHMDS (六甲基二硅基胺基钠) ;
[0388] NBS (N- 溴代琥珀酰亚胺) ;
[0389] PE (石油醚) ;
[0390] Pd₂(dba)₃ (三(二亚苄基丙酮) 二钯(0) ;
[0391] Pd(dppf)Cl₂.DCM复合物 ([1,1'-二(二苯基膦基) 二茂铁] 二氯钯(II). 二氯甲烷复合物) ;
[0392] PyBOP (苯并三唑-1- 基- 氧基三吡咯烷并鳞六氟磷酸盐) ;
[0393] PyBrOP (溴代三吡咯烷并鳞六氟磷酸盐) ;
[0394] RP-HPLC (反相高压液相色谱法) ;
[0395] RT (室温) ;
[0396] Sat. (饱和)
[0397] SFC (超临界流体色谱法) ;
[0398] SGC (硅胶色谱法) ;
[0399] SM (起始原料) ;
[0400] TLC (薄层色谱法) ;
[0401] TEA (三乙胺) ;
[0402] TEMPO (2,2,6,6- 四甲基哌啶1- 氧基, 自由基) ;
[0403] TFA (三氟乙酸) ; 和
[0404] THF (四氢呋喃) 。
[0405] 所有提及醚是指乙醚且盐水是指饱和NaCl水溶液。
[0406] 使用方法
[0407] 根据式 (III) 的化合物及其药学上可接受的盐为ATF4途径的抑制剂。通过在下面的基于ATF4细胞的测定中显示活性, 可以容易地鉴定作为ATF4途径抑制剂的化合物。这些

化合物可用于治疗其中潜在病理可归因于(但不限于) eIF2 α 途径调节的病症,例如神经退行性变性疾病、癌症、心血管和代谢疾病。因此,在另一方面,本发明涉及治疗这些病症的方法。

[0408] 整合应激反应(ISR)是细胞应激反应途径的集合,其在翻译起始因子eIF2 α 的磷酸化中会聚,导致细胞中总翻译的减少。哺乳动物细胞有四种eIF2 α 激酶,它们在同一残基(丝氨酸51)中磷酸化这种起始因子;PERK由内质网(ER)中未折叠蛋白的积累激活,GCN2通过氨基酸饥饿激活,PKR通过病毒感染激活,HRI通过血红素缺乏激活。这些激酶的激活减少了大量蛋白质的合成,但最终也增加了含有uORF的特定mRNA的表达。这些mRNA的两个例子是转录因子ATF4和促凋亡基因CHOP。取决于细胞环境和应激的持续时间以及严重程度,已显示应激时eIF2 α 的磷酸化和伴随的蛋白质翻译减少既具有细胞保护作用又具有细胞毒性作用。整合应激反应相关疾病是一种疾病,其特征在于整合应激反应的活性增加(例如,与对照(例如没有患病的受试者)相比,eIF2 α 激酶对eIF2 α 的磷酸化增加)。与eIF2 α 的磷酸化相关的疾病是相对于对照(例如没有患该疾病的受试者)以eIF2 α 的磷酸化增加为特征的疾病。

[0409] 在ER应激和缺氧条件下发生PERK的激活,并且其对翻译的激活和作用已被证明对肿瘤细胞具有细胞保护作用[17]。适应肿瘤微环境中的缺氧对于存活和转移潜力是至关重要的。PERK还被证明可以通过限制氧化性DNA损伤和死亡来促进癌症增殖[18,19]。此外,新发现的PERK抑制剂已被证明在人胰腺肿瘤异种移植物模型中具有抗肿瘤活性[20]。本文公开的化合物降低了经受ER应激的细胞的活力。因此,用本文公开的化合物对PERK分支的药理学和急性抑制导致细胞适应性降低。在肿瘤生长期,本文公开的化合物阻断应激后eIF2 α 磷酸化的细胞保护作用,因此被证明是有效的抗增殖剂。

[0410] 已知在某些应激条件下可以同时激活几种eIF2 α 激酶。例如,在肿瘤生长期,已知缺乏营养和缺氧条件既激活GCN2又激活PERK。与PERK一样,GCN2及其共同靶点ATF4也被认为具有细胞保护作用[21]。通过阻断两种激酶的信号传导,ISR具有保护癌细胞免受肿瘤生长期遇到的低营养和氧水平影响的能力,本文公开的化合物可以绕过ISR的这种能力。

[0411] 延长的ER应激导致促凋亡分子CHOP的积累。在朊病毒小鼠模型中,eIF2 α 磷酸酶的过表达增加了朊病毒感染的小鼠的存活率,而持续的eIF2 α 磷酸化降低了存活率[22]。朊病毒疾病期间蛋白质翻译率的恢复被证明可以挽救突触缺陷和神经元丢失。本文公开的化合物使细胞对eIF2 α 磷酸化不敏感,从而维持蛋白质翻译。通过阻断延长的eIF2 α 磷酸化的有害作用,本文公开的化合物被证明为朊病毒病中神经元细胞死亡的有效抑制剂。鉴于在几种神经退行性疾病(例如阿尔茨海默氏症(AD)和帕金森氏症(PD))中蛋白质错误折叠和激活UPR的普遍性,对PERK-eIF2 α 分支的操控可以防止这些疾病谱中普遍存在的突触衰竭和神经元死亡。

[0412] 与升高的eIF2 α 磷酸化相关的组织特异性病理的另一个例子是致命的脑病,消融性白质病(VWM)或儿童期共济失调伴随CNS髓鞘形成减少(CACH)。这种疾病与eIF2B的突变有关,eIF2B是翻译中eIF2功能所必需的GTP交换因子[23]。eIF2 α 磷酸化抑制eIF2B的活性,并且该交换因子中的突变降低其交换活性,这加剧了eIF2 α 磷酸化的影响。CACH突变的严重后果揭示了UPR过度激活的危险,特别是因为它与产生髓磷脂的少突胶质细胞有关。小分子(例如本文公开的化合物)阻断经eIF2 α 磷酸化进行的信号传导,从而可以减少其在VWM中的

过度活化的有害作用。

[0413] 在另一方面提供改善患者长期记忆的方法,该方法包括向该患者给药治疗有效量的式(III)的化合物。在实施方案中,所述患者为人。在实施方案中,所述患者为哺乳动物。

[0414] 在实施方案中,本文所述的化合物作为包含该化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物提供。在该方法的实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐与第二试剂(例如治疗剂)共同给药。在该方法的实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐与第二试剂(例如治疗剂)共同给药,它们以治疗有效量给药。在实施方案中,第二药剂为用于改善记忆的药剂。

[0415] 经证明,长期记忆(LTM)的诱导由于增加的eIF2 α 磷酸化而被减少和受损。该数据强烈支持这样一种观点,即在生理条件下,eIF2 α 磷酸化的减少是记忆形成所需的长期突触变化的关键步骤,且ATF4已被证明是这些过程的重要调节因子[24][25][26]。目前尚不清楚不同的eIF2 α 激酶对学习的贡献是什么,或者每个激酶是否在大脑的不同部分发挥不同的作用。无论负责脑中eIF2 α 磷酸化的eIF2 α 激酶如何,本文公开的阻断翻译和ATF4产生的化合物使它们成为阻断该磷酸化事件对记忆的影响的理想分子。用本文公开的化合物进行的药理学治疗增加了空间记忆并增强了听觉和情境恐惧条件反射。

[0416] 翻译调节剂,例如式(III)化合物,可以作为治疗剂,改善与记忆丧失相关的人类疾病例如阿尔茨海默病和激活神经元中的UPR且因此可能对记忆巩固具有负面影响的其他神经疾病如帕金森病、肌萎缩侧索硬化症和朊病毒病中的记忆。此外,eIF2 γ 中的突变破坏了复杂的完整性,这将智力残疾(智力障碍综合征或ID)与人类的翻译起始受损联系起来[27]。因此,两种具有受损的eIF2功能、ID和VWM的疾病显示出不同的表型,但两者主要影响大脑并且损害学习能力。

[0417] 式(III)化合物还可用于其中需要增加蛋白质产量的应用中,例如用于蛋白质生产的体外无细胞系统。体外系统具有基础水平的eIF2 α 磷酸化,其降低翻译产量[28,29]。类似地,通过添加本文公开的化合物也可以提高杂交瘤的抗体产生。

[0418] 在另一方面提供增加细胞或体外表达体系的蛋白质表达的方法,该方法包括向细胞或表达体系给药有效量的式(III)的化合物。在实施方案中,该方法为增加细胞蛋白表达的方法,且包括向细胞给药有效量的式(III)的化合物。在实施方案中,该方法为增加体外蛋白质表达体系的蛋白表达的方法,且包括向体外(例如无细胞)蛋白质表达体系给药有效量的式(III)的化合物。

[0419] 在实施方案中,本文所述的化合物作为包含该化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物提供。在该方法的实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐与第二药剂共同给药。在该方法的实施方案中,该化合物或其药学上可接受的盐与第二药剂共同给药,其以治疗有效量给药。在实施方案中,第二药剂为用于改善蛋白表达的药剂。

[0420] 适当地,本发明涉及治疗乳腺癌,包括炎性乳腺癌、导管癌和小叶癌或减轻其严重性的方法。

[0421] 适当地,本发明涉及治疗结肠癌或减轻其严重性的方法。

[0422] 适当地,本发明涉及治疗胰腺癌,包括胰岛素瘤、腺癌、导管腺癌、腺鳞癌、腺泡细胞癌和胰高血糖素瘤或减轻其严重性的方法。

[0423] 适当地,本发明涉及治疗皮肤癌,包括黑素瘤,包括转移性黑素瘤或减轻其严重性

的方法。

[0424] 适当地,本发明涉及治疗肺癌,包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌或减轻其严重性的方法。

[0425] 适当地,本发明涉及治疗选自以下的癌症或减轻其严重性的方法:脑癌(神经胶质瘤)、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、考登病、莱-杜病(Lhermitte-Duclos disease)、威尔姆斯肿瘤、尤因肉瘤、横纹肌肉瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、头颈癌、肾癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、腺癌、导管腺癌、腺鳞癌、腺泡细胞癌、胰高血糖素瘤、胰岛素瘤、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨细胞肿瘤、甲状腺癌、成淋巴细胞性T细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性中性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性T细胞白血病、浆细胞瘤、成免疫细胞性大细胞白血病、套细胞白血病、多发性骨髓瘤、巨核母细胞性白血病、多发性骨髓瘤、急性巨核细胞性白血病、前髓细胞性白血病、红白血病、恶性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、成淋巴细胞性T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、成神经细胞瘤、膀胱癌、尿路上皮癌、外阴癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、肾癌、间皮瘤、食管癌、唾液腺癌、肝细胞癌,胃癌,鼻咽癌,颊癌,口腔癌,GIST(胃肠道间质瘤),神经内分泌癌和睾丸癌。

[0426] 适当地,本发明涉及治疗哺乳动物包括人的癌前综合征或减轻其严重性的方法,其中所述癌前综合征选自:宫颈上皮内瘤、意义不明的单克隆丙种球蛋白(MGUS)、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血、宫颈病变、皮肤痣(前黑素瘤)、前列腺上皮内(管内)瘤形成(PIN)、原位导管癌(DCIS)、结肠息肉和严重肝炎或肝硬化。

[0427] 适当地,本发明涉及治疗以下疾病或减轻其严重性的方法:神经退行性疾病/损伤,如阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕金森病、亨廷顿疾病、克-雅二氏病、和相关的朊病毒病、进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急性肾疾病、慢性创伤性脑病(CTE)、神经变性、痴呆、认知缺损、动脉粥样硬化、眼病、心律失常、用于器官移植和用于运输移植用器官。

[0428] 适当地,本发明涉及在器官移植之中和之后以及在运输移植用器官的过程中防止器官损伤的方法。在器官移植之中和之后防止器官损伤的方法将包括体内给药式(III)的化合物。在运输移植用器官的过程中防止器官损伤的方法将包括在运输过程中向容纳器官的溶液添加式(III)的化合物。

[0429] 适当地,本发明涉及治疗眼病/血管发生或减轻其严重性的方法。治疗眼病/血管发生或减轻其严重性的方法将包括体内给药式(III)的化合物。在根据本发明方法的实施方案中,眼病障碍,包括血管渗漏,可为:任何闭塞性或炎性视网膜血管疾病的水肿或新血管形成,如虹膜发红、新生血管性青光眼、翼状胬肉、血管化青光眼滤过性水泡、结膜乳头状瘤;脉络膜新血管形成、如新生血管性年龄相关的黄斑变性(AMD)、近视、前葡萄膜炎、创伤或特发性眼病;黄斑水肿、如手术后黄斑水肿、继发于葡萄膜炎的黄斑水肿,包括视网膜和/或脉络膜炎症、继发于糖尿病的黄斑水肿、和继发于视网膜血管闭塞性疾病(即分支和中央视网膜静脉闭塞)的黄斑水肿;糖尿病引起的视网膜新生血管形成,如视网膜静脉闭塞、葡萄膜炎、源自颈动脉疾病的眼部缺血综合征、眼部或视网膜动脉闭塞、镰状细胞视网膜病、

其它缺血性或闭塞性新生血管性视网膜病、早产儿视网膜病或伊尔斯病 (Eale's disease)；和遗传病，如希佩尔-林道综合征 (VonHippel-Lindau syndrome)。

[0430] 在一些实施方案中，所述新生血管性年龄相关的黄斑变性为湿性年龄相关的黄斑变性。在其它实施方案中，所述新生血管性年龄相关的黄斑变性为干性年龄相关的黄斑变性且所述患者的特征为发展成湿性年龄相关的黄斑变性的风险增加。

[0431] 本发明的治疗方法包括向需要的患者给药有效量的根据式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0432] 本发明还提供根据式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐，其用于医学治疗，特别是治疗：癌症、癌前综合征、阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕金森病、亨廷顿疾病、克-雅二氏病和相关的朊病毒病、进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急性肾疾病、慢性创伤性脑病 (CTE)、神经变性、痴呆、认知缺损、动脉粥样硬化、眼病、用于器官移植中和心律失常。本发明还提供根据式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐，其用于在运输移植用器官的过程中防止器官损伤。因此，在其他方面，本发明涉及根据式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗以活化UPR为特征的疾病如癌症的药物中的用途。

[0433] 本发明的治疗方法包括向需要的哺乳动物，适当地是人给药安全且有效量的式 (III) 的化合物，或其药学上可接受的盐。

[0434] 如本文所述，“治疗”及其衍生词涉及病症时是指：(1) 改善或预防所述病症并该病症的一种或多种生物学表现，(2) 干扰 (a) 导致所述病症或为所述病症原因的生物学级联中的一个或多个点，或 (b) 所述病症的一种或多种生物学表现，(3) 减轻与所述病症相关的一种或多种症状或影响，或 (4) 减慢所述病症的进展或所述病症的一种或多种生物学表现。

[0435] 术语“治疗”及其衍生词是指治疗性治疗。治疗性治疗适于缓解症状或在疾病或其进展出现早期征兆时进行治疗。当受试者具有例如神经退行性疾病的强家族史时，预防性治疗是合适的。当受试者具有例如强癌症家族史或被认为具有患癌症的高风险或受试者已经暴露于致癌物时，预防性治疗是合适的。

[0436] 本领域技术人员将理解，“预防”不是一个绝对的术语。在医学上，“预防”被理解为是指预防性给予药物以基本上减小病症或其生物学表现的可能性或严重度，或延迟所述病症或其生物学表现的发作。

[0437] 针对式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐所用的“安全且有效量”指的是所述化合物的量，该量在合理的医学判断范围内足够治疗所述患者的病症，但足够低以避免严重副作用 (以合理的收益/风险比)。化合物的安全且有效量随着所选择的具体给药途径；所治疗的病症；所治疗的病症的严重性；所治疗的患者的年龄、体型、体重和身体条件；所治疗的患者的病史；所述治疗的持续时间；并存治疗的性质；预期的治疗效果等可能的因素而变化，但仍可以由本领域技术人员按常规来确定。

[0438] 如本文所述，“患者”及其衍生词是指人或其它哺乳动物，适当地是人。

[0439] 式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐可通过任何合适的给药途径给药，包括全身给药。全身给药包括口服给药和肠胃外给药。肠胃外给药是指除了肠内、经皮或吸入给药之外的途径，且通常通过注射或输注。肠胃外给药包括静脉内、肌内和皮下注射或输注。

[0440] 式(III)的化合物或其药学上可接受的盐可被给药一次或根据在给定的时间段内以不同的时间间隔给药一定剂量的给药方案进行给药。例如，剂量可按照每天一次、两次、三次或四次进行给药。给药剂量可持续至达到所需的治疗效果为止，或无限期地给药维持所需的治疗效果。本发明化合物的合适的给药方案根据本领域技术人员可确定的所述化合物的药物代谢动力学性质来确定，例如吸收、分布和半衰期。此外，本发明化合物的适合的给药方案，包括给予所述方案的持续时间，取决于所治疗的病症、所治疗的病症的严重性、所治疗的患者的年龄和身体状况、所治疗的患者的病史、并存治疗的性质、预期的治疗效果和本领域技术人员知识和经验范围内可能的因素。本领域技术人员还将理解，根据适合的给药方案可能需要根据个体患者对给药方案给出的反应进行调整，或根据个体患者需求的变化随时间进行调整。

[0441] 此外，式(III)的化合物或其药学上可接受的盐可作为前药进行给药。本文所用的本发明化合物的“前药”是所述化合物的功能性衍生物，将其给药至患者后最终在体内释放本发明化合物。以前药形式来给药本发明化合物可以使本领域技术人员能够做到以下一种或多种：(a)改变所述化合物在体内的释放；(b)改变所述化合物在体内作用的持续时间；(c)改变所述化合物在体内的输送或分布；(d)改变所述化合物在体内的溶解度；和(e)克服化合物的副作用或遇到的其它问题。当存在-COOH或-OH基团时，针对-COOH可使用药学上可接受的酯，例如甲基酯、乙基酯等，且针对-OH可使用乙酸酯、马来酸酯等，和本领域已知用于改善溶解性或水解特征的那些酯。

[0442] 式(III)的化合物及其药学上可接受的盐可与至少一种已知可用于治疗癌症或癌前综合征的其它活性剂共同给药。

[0443] 如本文所用，术语“共同施用”是指同时施用或以任何方式单独按顺序施用如本文所述的ATF4途径抑制性化合物和已知可用于治疗癌症(包括化疗和放疗)的另外一种或多种活性剂。如本文所用，术语“另外一种或多种活性剂”包括其在向需要治疗癌症的患者给药时已知或表现出有利特性的任何化合物或治疗剂。优选地，如果不是同时施用的，则化合物在彼此接近的时间施用。此外，这些化合物是否以相同的剂型给药也没关系，例如，一种化合物可以通过注射给药，另一种化合物可以口服给药。

[0444] 通常，在本发明的癌症治疗中可以共同施用任何对待治疗的易感肿瘤具有活性的抗肿瘤剂。这些药剂的实例可参见Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T.Devita and S.Hellman(编辑)，第6版(2001年2月15日)，Lippincott Williams&Wilkins Publishers。基于药物的特定特征和所涉及的癌症，本领域普通技术人员将能够辨别哪种药剂组合是有用的。可用于本发明的典型抗肿瘤剂包括，但不限于，抗微管剂如二萜类化合物和长春花生物碱；铂配位络合物；烷化剂如氮芥，氧氮磷杂环己烷(oxazaphosphorine)，烷基磺酸酯，亚硝基脲，和三氮烯；抗生素药物如蒽环类抗生素、放线菌素和博来霉素；拓扑异构酶II抑制剂如表鬼臼毒素；抗代谢药如嘌呤和嘧啶类似物和抗叶酸化合物；拓扑异构酶I抑制剂如喜树碱；激素和激素类似物；信号转导途径抑制剂；非受体酪氨酸激酶血管发生抑制剂；免疫治疗剂；促凋亡剂；细胞周期信号传导抑制剂；蛋白酶体抑制剂；和癌症代谢抑制剂。

[0445] 用于与本发明ATF4途径抑制化合物组合或共同给药的其他活性成分(抗肿瘤剂)的实例是化疗剂。

[0446] 适当地,本发明的药物活性化合物用于与VEGFR抑制剂组合使用,该VEGFR抑制剂适当地为5-[[4-[(2,3-二甲基-2H-吲唑-6-基)甲基氨基]-2-嘧啶基]氨基]-2-甲基苯磺酰胺,或其药学上可接受的盐(适当地为单盐酸盐),该VEGFR抑制剂在国际申请号PCT/US01/49367中公开且保护,其国际申请日为2001年12月19日,国际公开号为W002/059110且国际公开日为2002年8月1日,其该申请的整个内容在此引入作为参考,且其为实施例69的化合物。5-[[4-[(2,3-二甲基-2H-吲唑-6-基)甲基氨基]-2-嘧啶基]氨基]-2-甲基苯磺酰胺可按照国际申请号PCT/US01/49367中所述制备。

[0447] 在一个实施方案中,本发明的癌症治疗方法包括共同给药式(III)的化合物和/或其药学上可接受的盐和至少一种抗肿瘤剂,如选自以下的一种抗肿瘤剂:抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素药物、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢药、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管发生抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、细胞周期信号传导抑制剂;蛋白酶体抑制剂;和癌症代谢抑制剂。

[0448] “化疗”或“化疗剂”根据其普通含义使用且是指具有抗肿瘤性质或抑制细胞生长或增殖能力的化学组合物或化合物。

[0449] 此外,本文所述的化合物可与常规免疫治疗剂共同给药,包括,但不限于,免疫刺激剂(例如,Bacillus Calmette-Guerin(BCG)、左旋咪唑、白介素-2、 α -干扰素等)、单克隆抗体(例如,抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、免疫毒素(例如,抗CD33单克隆抗体-刺孢霉素缀合物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌属外毒素缀合物等)和放射免疫治疗(例如,缀合至 ^{111}In 、 ^{90}Y 或 ^{131}I 的抗CD20单克隆抗体等)。

[0450] 在另一实施方案中,本文所述的化合物可与常规放射治疗剂共同给药,包括,但不限于放射性核素如 ^{47}Sc 、 ^{64}C 、 ^{67}C 、 ^{89}Sr 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 和 ^{212}Bi ,任选缀合至针对肿瘤抗原的抗体。

[0451] 用于与本发明ATF4途径抑制化合物组合或共同给药的其他活性成分(抗肿瘤剂)的其他实例为抗PD-L1剂。

[0452] 抗PD-L1抗体和其制备方法是本领域已知的。

[0453] 该PD-L1的抗体可为多克隆或单克隆,和/或为重组的和/或人源化的。

[0454] 示例性PD-L1抗体公开于:

[0455] 美国专利号8,217,149;12/633,339;

[0456] 美国专利号8,383,796;13/091,936;

[0457] 美国专利号8,552,154;13/120,406;

[0458] 美国专利公开号20110280877;13/068337;

[0459] 美国专利公开号20130309250;13/892671;

[0460] W02013019906;

[0461] W02013079174;

[0462] 美国申请号13/511,538(2012年8月7日提交),其为国际申请号PCT/US10/58007(2010年提交)的美国国家阶段;

[0463] 和

[0464] 美国申请号13/478,511(2012年5月23日提交)。

[0465] PD-L1(也称为CD274或B7-H1)的其他示例性抗体和使用方法公开于美国专利号7,943,743;US20130034559,W02014055897,美国专利号8,168,179;和美国专利号7,595,048。

PD-L1抗体作为用于治疗癌症的免疫调节剂处于开发中。

[0466] 在一个实施方案中,PD-L1的抗体为美国专利号8,217,149公开的抗体。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含美国专利号8,217,149公开的抗体的CDR。

[0467] 在另一实施方案中,PD-L1的抗体为美国申请号13/511,538公开的抗体。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含美国申请号13/511,538公开的抗体的CDR。

[0468] 在另一实施方案中,PD-L1的抗体为申请号13/478,511公开的抗体。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含美国申请号13/478,511公开的抗体的CDR。

[0469] 在一个实施方案中,所述抗PD-L1抗体为BMS-936559 (MDX-1105)。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体为MPDL3280A (RG7446)。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体为MEDI4736。

[0470] 用于与本发明ATF4途径抑制化合物组合或共同给药的其他活性成分(抗肿瘤剂)的其他实例为PD-1拮抗剂。

[0471] “PD-1拮抗剂”是指阻断癌细胞上表达的PD-L1与免疫细胞(T细胞、B细胞或NKT细胞)上表达的PD-1结合,并且优选还阻断在癌细胞上表达的PD-L2与免疫细胞表达的PD-1结合的任何化合物或生物分子。PD-1及其配体的替代名称或同义词包括:用于PD-1的PDCD1、PD1、CD279和SLEB2;用于PD-L1的PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274和B7-H;和用于PD-L2的PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc和CD273。在其中人为待治疗的个体的本发明方面或实施方案的任何实施方案中,PD-1拮抗剂阻断人PD-L1与人PD-1的结合,并且优选阻断人PD-L1和PD-L2与人PD-1的结合。人PD-1氨基酸序列可以在NCBI基因座编号:NP_005009中找到。人PD-L1和PD-L2氨基酸序列可分别在NCBI基因座编号:NP_054862和NP_079515中找到。

[0472] 可用于本发明任何方面的PD-1拮抗剂包括单克隆抗体(mAb)或其抗原结合片段,其特异性结合PD-1或PD-L1,并且优选特异性结合人PD-1或人PD-L1。mAb可以是人抗体、人源化抗体或嵌合抗体,并且可以包括人恒定区。在一些实施方案中,人恒定区选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恒定区,并且在优选的实施方案中,人恒定区是IgG1或IgG4恒定区。在一些实施方案中,抗原结合片段选自Fab、Fab'-SH、F(ab')2、scFv和Fv片段。

[0473] 结合至人PD-1且可用于本发明各种方面和实施方案的mAb实例描述于US7488802、US7521051、US8008449、US8354509、US8168757、W02004/004771、W02004/072286、W02004/056875和US2011/0271358。

[0474] 在本发明的任何方面和实施方案中用作PD-1拮抗剂的特异性抗人PD-1mAb包括:MK-3475,其为具有WHO Drug Information,Vol.27,No.2,161-162页(2013)中描述的结构的人源化IgG4mAb,且其包含图6中所示的重链和轻链氨基酸序列;纳武单抗,一种人IgG4mAb,具有WHO Drug Information,Vol.27,No.1,68-69页(2013)中描述的结构,且其包含图7中所示的重链和轻链氨基酸序列;人源化抗体h409A11、h409A16和h409A17(描述于W02008/156712中)和AMP-514,其正由Medimmune开发。

[0475] 可用于本发明任何方面和实施方案的其他PD-1拮抗剂包括特异性结合PD-1,并且优选特异性结合人PD-1的免疫粘附素,例如,包含PD-L1或PD-L2的细胞外或PD-1结合部分(融合至免疫球蛋白分子的恒定区如Fc区)的融合蛋白。在W02010/027827和W02011/066342中描述了特异性结合PD-1的免疫粘附分子的实例。在本发明的治疗方法、药物和用途中用作PD-1拮抗剂的特异性融合蛋白包括AMP-224(也称为B7-DCIg),其是PD-L2-FC融合蛋白并

且与人PD-1结合。

[0476] 结合至人PD-L1且可用于本发明的治疗方法、药物和用途的mAb的其它实例描述于 WO2013/019906、W02010/077634A1 和 US8383796。可用作本发明治疗方法、药物和用途中的 PD-1拮抗剂的具体抗人PD-L1mAb包括 MPDL3280A、BMS-936559、MEDI4736、MSB0010718C。

[0477] KEYTRUDA/派姆单抗为 Merck 销售用于治疗肺癌的抗PD-1抗体。派姆单抗的氨基酸序列和使用方法公开于 美国专利号 8,168,757。

[0478] Opdivo/纳武单抗是由 Bristol Myers Squibb 销售的针对具有免疫增强活性的负免疫调节性人细胞表面受体 PD-1 (程序性死亡-1 或程序性细胞死亡-1/PCD-1) 的完全人单克隆抗体。纳武单抗通过其配体 PD-L1 和 PD-L2 结合并阻断 PD-1 (Ig 超家族跨膜蛋白) 的活化，导致 T 细胞的活化和抗肿瘤细胞或病原体的细胞介导的免疫应答。活化的 PD-1 通过抑制 P13k/Akt 途径激活负性调节 T 细胞活化和效应功能。纳武单抗的其他名称包括：BMS-936558、MDX-1106 和 ONO-4538。纳武单抗的氨基酸序列以及使用和制备方法公开于美国专利 US8,008,449 中。

[0479] 用于与本发明 ATF4 途径抑制化合物组合或共同给药的其他活性成分 (抗肿瘤剂) 的其它实例为免疫调节剂。

[0480] 如本文所用，“免疫调节剂”是指影响免疫系统的任何物质，包括单克隆抗体。本发明的 ICOS 结合蛋白可认为是免疫调节剂。免疫调节剂可用作治疗癌症的抗肿瘤剂。例如，免疫调节剂包括，但不限于，抗 CTLA-4 抗体如易普利单抗 (YERVOY) 和抗 PD-1 抗体 (Opdivo/纳武单抗和 Keytruda/派姆单抗)。其它免疫调节剂包括，但不限于，OX-40 抗体、PD-L1 抗体、LAG3 抗体、TIM-3 抗体、41BB 抗体和 GITR 抗体。

[0481] Yervoy (易普利单抗) 为 Bristol Myers Squibb 销售的完全人 CTLA-4 抗体。易普利单抗的蛋白质结构和使用方法描述于美国专利 Nos. 6,984,720 和 7,605,238。

[0482] 适当地，本发明的化合物与蛋白激酶 R (PKR)-样 ER 激酶 (PERK) 活性的抑制剂组合。

[0483] 适当地，式 (III) 的化合物及其药学上可接受的盐可与至少一种已知用于治疗神经退行性疾病/损伤的其它活性剂共同给药。

[0484] 适当地，式 (III) 的化合物及其药学上可接受的盐可与至少一种已知用于治疗糖尿病的其它活性剂共同给药。

[0485] 适当地，式 (III) 的化合物及其药学上可接受的盐可与至少一种已知用于治疗心血管疾病的其它活性剂共同给药。

[0486] 适当地，式 (III) 的化合物及其药学上可接受的盐可与至少一种已知用于治疗眼病的其它活性剂共同给药。

[0487] 本文所述的化合物可以彼此组合使用，与已知可用于治疗癌症 (例如胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤或分泌细胞癌)，神经退行性疾病，消融性白质病，儿童共济失调伴 CNS 髓鞘形成减少和/或智力障碍综合征 (例如与 eIF2 或信号转导途径的成分包括 eIF2 的功能受损相关) 的其它活性剂组合使用，或与单独使用可能无效但可能有助于活性剂的疗效的辅助试剂组合使用。

[0488] 在实施方案中，本文所述的化合物作为包含该化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物提供。在该方法的实施方案中，该化合物或其药学上可接受的盐与第二药剂 (例如治疗剂) 共同给药。在该方法的实施方案中，该化合物或其药学上可接受的盐与第二药剂

(例如治疗剂)共同给药,其以治疗有效量给药。在该方法的实施方案中,第二药剂为用于治疗癌症(例如胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤或分泌细胞癌)、神经退行性疾病、消融性白质病、儿童期共济失调伴随CNS髓鞘形成减少、和/或智力障碍综合征(例如与eIF2或信号转导途径的成分包括eIF2的功能受损相关)或炎性疾病(例如POCD或TBI)的药剂。在实施方案中,第二药剂为抗癌剂。在实施方案中,第二药剂为化疗剂。在实施方案中,第二药剂为用于改善记忆的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗神经退行性疾病的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗消融性白质病的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗儿童期共济失调伴随CNS髓鞘形成减少的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗智力障碍综合征的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗胰腺癌的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗乳腺癌的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗多发性骨髓瘤的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗骨髓瘤的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于治疗分泌细胞癌的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于减少eIF2a磷酸化的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于抑制eIF2a磷酸化激活的途径的药剂。在实施方案中,第二药剂为用于抑制整合应激反应的药剂。在实施方案中,第二药剂为抗炎剂。

[0489] 术语“eIF2 α ”或“eIF2 α ”是指蛋白质“真核翻译起始因子2A”。在实施方案中,“eIF2alpha”或“eIF2 α ”是指人蛋白质。术语“eIF2alpha”或“eIF2 α ”包括蛋白质的野生型和突变形式。在实施方案中,“eIF2alpha”或“eIF2 α ”是指与EntrezGene 83939、OMIM 609234、UniProt Q9BY44、和/或RefSeq(蛋白质)NP 114414相关的蛋白质。

[0490] 适当地,本发明涉及在需要该治疗的患者中治疗整合应激反应相关的疾病的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的式(III)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0491] 适当地,所述整合应激反应-相关的疾病为癌症。适当地,整合应激反应-相关的疾病为神经退行性疾病。适当地,所述整合应激反应-相关的疾病为消融性白质病。适当地,所述整合应激反应-相关的疾病为儿童期共济失调伴随CNS髓鞘形成减少。适当地,整合应激反应-相关的疾病为智力障碍综合征。

[0492] 适当地,本发明涉及在需要该治疗的患者中治疗与eIF2 α 磷酸化相关的疾病的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的式(III)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0493] 适当地,与eIF2 α 磷酸化相关的疾病为癌症。适当地,与eIF2 α 磷酸化相关的疾病为神经退行性疾病。适当地,与eIF2 α 磷酸化相关的疾病为消融性白质病。适当地,与eIF2 α 磷酸化相关的疾病为儿童期共济失调伴随CNS髓鞘形成减少。适当地,与eIF2 α 磷酸化相关的疾病为智力障碍综合征。

[0494] 适当地,本发明涉及治疗选自以下的疾病的方法:癌症,神经退行性疾病,消融性白质病,儿童期共济失调伴随CNS髓鞘形成减少和智力障碍综合征。

[0495] 适当地,本发明涉及在需要该治疗的患者中治疗炎性疾病的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的式(III)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0496] 适当地,所述炎性疾病与神经性炎症相关。适当地,所述炎性疾病为术后认知功能障碍。适当地,所述炎性疾病为创伤性脑损伤或慢性创伤性脑病(CTE)。

[0497] 在治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病选自癌症,神经退行性疾病,消融性白质病,儿童期共济失调伴随CNS髓鞘形成减少和智力障碍综合征。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为癌症。在该治疗疾病的方法的实施方案中,所述疾病为神经退行性疾

病。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为消融性白质病。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为儿童期共济失调伴随CNS髓鞘形成减少。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为智力障碍综合征。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病与eIF2 α 的磷酸化相关。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病与eIF2 α 信号传导途径相关。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为分泌细胞型癌症。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为胰腺癌。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为乳腺癌。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为多发性骨髓瘤。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为淋巴瘤。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为白血病。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为造血细胞癌症。

[0498] 在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为阿尔茨海默病。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为肌萎缩侧索硬化。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为克-雅二氏病。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为额颞痴呆。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为格-施-沙综合征 (Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome)。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为亨廷顿疾病。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为HIV-相关的痴呆。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为库鲁病 (Kuru)。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为路易体痴呆。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为多发性硬化。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为帕金森疾病。在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为朊病毒病。

[0499] 在该治疗疾病的方法的实施方案中，所述疾病为炎性疾病。在实施方案中，所述炎性疾病为术后认知功能障碍。在实施方案中，所述炎性疾病为创伤性脑损伤。在实施方案中，所述炎性疾病为关节炎。在实施方案中，所述炎性疾病为类风湿性关节炎。在实施方案中，所述炎性疾病为牛皮癣性关节炎。在实施方案中，所述炎性疾病为幼年特发性关节炎。在实施方案中，所述炎性疾病为多发性硬化。在实施方案中，所述炎性疾病为系统性红斑狼疮 (SLE)。在实施方案中，所述炎性疾病为重症肌无力。在实施方案中，所述炎性疾病为青少年型糖尿病。在实施方案中，所述炎性疾病为1型糖尿病。在实施方案中，所述炎性疾病为格林巴利综合征 (Guillain-Barre syndrome)。在实施方案中，所述炎性疾病为桥本脑炎 (Hashimoto encephalitis)。在实施方案中，所述炎性疾病为桥本甲状腺炎 (Hashimoto thyroiditis)。在实施方案中，所述炎性疾病为强直性脊柱炎。在实施方案中，所述炎性疾病为牛皮癣。在实施方案中，所述炎性疾病为舍格伦综合征 (Sjogren's syndrome)。在实施方案中，所述炎性疾病为血管炎。在实施方案中，所述炎性疾病为肾小球性肾炎。在实施方案中，所述炎性疾病为自体免疫甲状腺炎。在实施方案中，所述炎性疾病为贝切特病 (Behcet's disease)。在实施方案中，所述炎性疾病为克罗恩病。在实施方案中，所述炎性疾病为溃疡性结肠炎。在实施方案中，所述炎性疾病为大疱性类天疱疮。在实施方案中，所述炎性疾病为结节病。在实施方案中，所述炎性疾病为鱼鳞病。在实施方案中，所述炎性疾病为格雷夫斯眼病 (Graves ophthalmopathy)。在实施方案中，所述炎性疾病为炎性肠病。在实施方案中，所述炎性疾病为阿狄森病 (Addison disease)。在实施方案中，所述炎性疾病为白斑病。在实施方案中，所述炎性疾病为哮喘。在实施方案中，所述炎性疾病为过敏哮喘。在实施方案中，所述炎性疾病为寻常痤疮。在实施方案中，所述炎性疾病为腹部疾病。在实

施方案中,所述炎性疾病为慢性前列腺炎。在实施方案中,所述炎性疾病为炎性肠病。在实施方案中,所述炎性疾病为盆腔炎性疾病。在实施方案中,所述炎性疾病为再灌注损伤。在实施方案中,所述炎性疾病为结节病。在实施方案中,所述炎性疾病为移植排斥。在实施方案中,所述炎性疾病为间质性膀胱炎。在实施方案中,所述炎性疾病为动脉粥样硬化。在实施方案中,所述炎性疾病为特应性皮炎。

[0500] 在实施方案中,所述治疗方法为预防方法。例如,治疗术后认知功能障碍的方法可包括防止术后认知功能障碍或术后认知功能障碍的症状或减少术后认知功能障碍的症状的严重性,其通过在手术前给药本文所述的化合物。

[0501] 在一个实施方案中,本发明提供式(III)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗选自以下的疾病:癌症,神经退行性疾病,消融性白质病,儿童期共济失调伴随CNS髓鞘形成减少和智力障碍综合征。

[0502] 在一个实施方案中,本发明提供式(III)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗整合应激反应相关的疾病。

[0503] 在一个实施方案中,本发明提供式(III)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗与eIF2 α 磷酸化相关的疾病。

[0504] 在一个实施方案中,本发明提供式(III)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗选自以下的疾病的药物中的用途:癌症,神经退行性疾病,消融性白质病,儿童期共济失调伴随CNS髓鞘形成减少和智力障碍综合征。

[0505] 在一个实施方案中,本发明提供式(III)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗整合应激反应相关的疾病的药物中的用途。

[0506] 在一个实施方案中,本发明提供式(III)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与eIF2 α 磷酸化相关的疾病的药物中的用途。

[0507] 组合物

[0508] 本发明范围内的药物活性化合物可用作需要其的哺乳动物,特别是人的ATF4途径抑制剂。

[0509] 因此,本发明提供了治疗癌症、神经变性和其他需要ATF4途径抑制的病症的方法,其包括施用有效量的式(III)化合物或其药学上可接受的盐。式(III)化合物还提供了治疗上述病症的方法,因为它们表现出作为ATF4途径抑制剂的能力。该药物可以通过任何常规给药途径给予至有需要的患者,包括但不限于静脉内、肌内、口服、局部、皮下、皮内、眼内和肠胃外。合适地,可以通过鞘内或心室内途径将ATF4途径抑制剂直接递送至脑,或者将H-PGDS抑制剂置于连续释放ATF4途径抑制药物的装置或泵内并植入至适当的解剖位置。

[0510] 可将本发明的药物活性化合物结合到方便的剂型如胶囊,片剂,或可注射的制剂中。使用固体或液体药物载体。固体载体包括淀粉、乳糖、硫酸钙二水合物、白土、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、盐水和水。类似的,载体或稀释剂可包括任何延长释放材料,如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯,它们单独或与蜡混合在一起。固体载体的量在大范围内改变,但优选地,为每剂量单元约25mg至约1g。当使用液体载体时,该制剂为糖浆、酏剂、乳剂、软明胶胶囊、无菌可注射的液体如安瓿,或水性或非水性液体悬浮液的形式。

[0511] 药物组合物可按照药物化学家掌握的常规技术制备,包括在必要时混合、制粒和

压制成片剂形式,或者按需要混合、填充和溶解成分,以提供所需的口服或肠胃外产品。

[0512] 本发明的药物活性化合物在如上所述的药物剂量单元中的剂量将是有效无毒量,优选选自0.001-100mg/kg活性化合物,优选0.001-50mg/kg的范围。当治疗需要ATF4途径抑制剂的人患者时,选择的剂量优选以每日1-6次口服或肠胃外给予。肠胃外给药的优选形式包括局部、直肠、透皮、注射和连续输注。用于人给药的口服剂量单元优选含有0.05至3500mg活性化合物。使用较低的剂量的口服给药是优选的。然而,高剂量的肠胃外给药也可以在对患者安全方便的情况下使用。

[0513] 本领域技术人员可以容易地确定待施用的最佳剂量,并且将随所使用的具体ATF4途径抑制剂、制剂的强度、施用模式和疾病状况的进展而变化。取决于正在治疗的特定患者的其他因素将导致需要调整剂量,包括患者年龄、体重、饮食和给药时间。

[0514] 当在运输移植用器官中给药以防止器官损伤时,在运输过程中将式(III)的化合物添加至容纳器官的溶液,适当地为缓冲溶液。

[0515] 在包括人在内的哺乳动物中诱导ATF4途径抑制活性的本发明的方法包括给需要这种活性的受试者施用有效ATF4途径抑制量的本发明的药学活性化合物。

[0516] 本发明还提供式(III)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用作ATF4途径抑制剂的药物中的用途。

[0517] 本发明还提供式(III)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗的药物中的用途。

[0518] 本发明还提供式(III)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于以下方面的药物中的用途:治疗癌症、癌前综合征、阿尔茨海默病、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、糖尿病、帕金森病、亨廷顿疾病、克-雅二氏病和相关的朊病毒病、进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、纤维化、慢性和急性肝疾病、慢性和急性肺疾病、慢性和急性肾疾病、慢性创伤性脑病(CTE)、神经变性、痴呆、认知缺损、动脉粥样硬化、眼病、心律失常;用于器官移植和用于运输移植用器官。

[0519] 本发明还提供式(III)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在运输移植用器官的过程中预防器官损伤的药物中的用途。

[0520] 本发明还提供用作ATF4途径抑制剂的药物组合物,其包含式(III)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0521] 本发明还提供用于治疗癌症的药物组合物,其包含式(III)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0522] 另外,本发明的药物活性化合物可以与另外的活性成分共同给药,例如已知治疗癌症的其它化合物,或已知与ATF4途径抑制剂组合使用时具有效力的化合物。

[0523] 本发明还提供可用于制备本发明化合物的新方法和新中间体。

[0524] 本发明还提供药物组合物,其包含0.5mg至1,000mg式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和0.5mg至1,000mg药学上可接受的赋形剂。

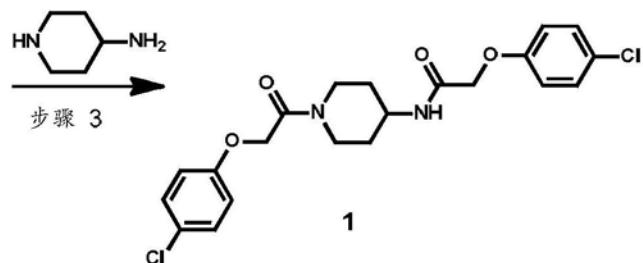
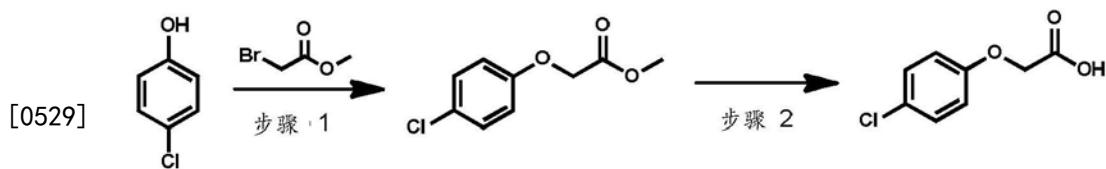
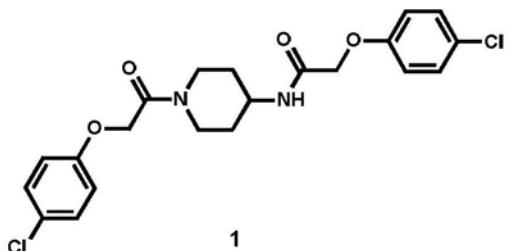
[0525] 无需进一步详述,相信本领域技术人员可以通过前面的描述最大限度地利用本发明。因此,以下实施例仅被解释为说明性的,并不以任何方式限制本发明的范围。

实施例

[0526] 以下实施例说明了本发明。这些实施例不是为了限制本发明的范围，而是为本领域技术人员制备和使用本发明的化合物、组合物和方法提供指导。虽然描述了本发明具体实施方案，但本领域技术人员将理解可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行各种改变和修改。

[0527] 实施例1

[0528] 2- (4-氯苯氧基) -N- (1- (2- (4-氯苯氧基) 乙酰基) 味啶-4-基) 乙酰胺



[0530] 步骤1：在室温向4-氯苯酚（15g, 116.67mmol, 1当量）在DMF（100mL）中的溶液中分批添加无水碳酸钾（24.15g, 175.01mmol, 1.5当量）。搅拌2分钟后，添加2-溴乙酸甲酯（13.3mL, 140.01mmol, 1.2当量）。反应混合物在80℃加热4h。起始原料消耗后（TLC, 5% EtOAc在己烷中），将反应混合物冷却至室温，用水（100mL）稀释且用EtOAc（2x 100mL）萃取。合并的有机层用盐水溶液（50mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化（Combiflash）且产物以己烷中的15%乙酸乙酯洗脱。将包含产物的级分浓缩以得到2- (4-氯苯氧基) 乙酸甲酯（22.5g, 96.5%产率），其为淡黄色液体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 3.67 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 6.91-6.95 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H)。

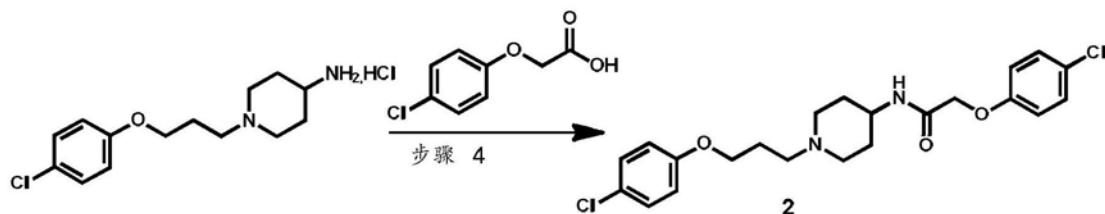
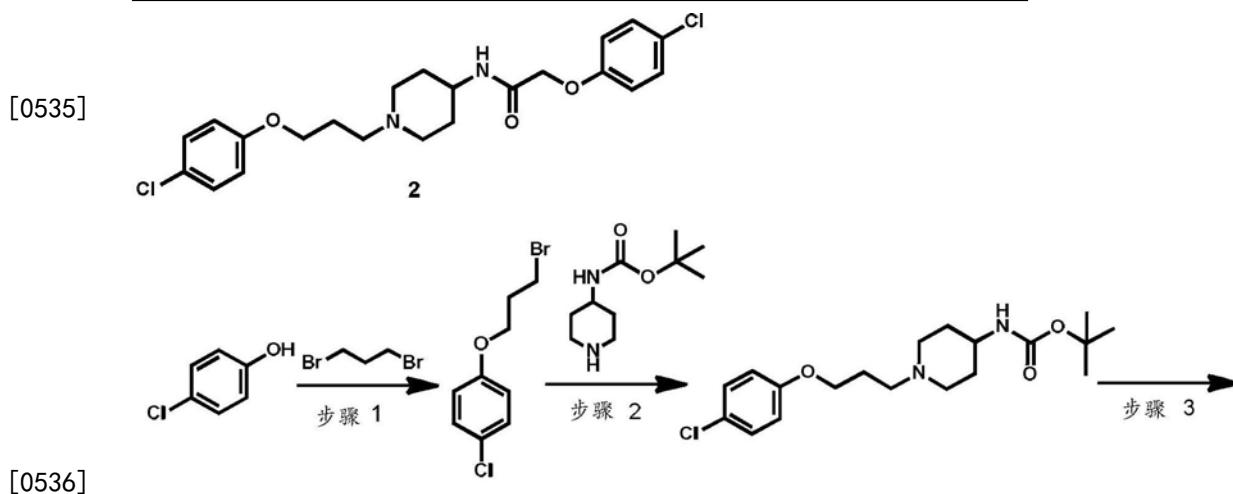
[0531] 步骤2：在0℃向2- (4-氯苯氧基) 乙酸甲酯（22.5g, 112.15mmol, 1当量）在乙醇（100mL）中的溶液中添加氢氧化钠（5.38g, 134.58mmol）在水（10mL）中的溶液。在0℃搅拌5分钟后，将反应混合物温热至室温，然后回流2.5h。此时，起始原料完全消耗。移除加热将反应混合物冷却至室温。真空蒸发去除乙醇且反应混合物用水（50mL）稀释，然后用Et₂O（50mL）萃取。水层用1N HCl酸化至pH 3且沉淀的产物通过烧结漏斗过滤，用冰冷的水

(10mL)洗涤且在高真空干燥以得到2-(4-氯苯氧基)乙酸(20g,95.6%产率),其为白色固体。LCMS (ES) $m/z=186.1 [M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.65 (s, 2H), 6.91 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 12.98 (bs, 1H)。

[0532] 步骤3:在0℃向哌啶-4-胺(0.075g,0.74mmol,1当量)在DCM(7.0mL)中的溶液中添加三乙胺(0.52mL,3.74mmol,5当量)和2-(4-氯苯氧基)乙酸(0.3g,1.64mmol,2.2当量)。搅拌5分钟后,将T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(2.84mL,4.48mmol,6当量)添加至反应混合物。然后反应混合物在室温搅拌16h。哌啶-4-胺消耗后,反应混合物用水(5mL)稀释且用DCM(2x15mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃水溶液(8.0mL)、水(5.0mL)洗涤且用无水硫酸钠干燥。将有机层过滤且在旋转蒸发器浓缩以得到2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-4-基)乙酰胺(0.18g,55.04%产率),其为白色固体。LCMS (ES) $m/z=437.1 [M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30-1.33 (m, 1H), 1.43-1.46 (m, 1H), 1.71-1.74 (m, 2H), 2.70-2.79 (m, 1H), 3.09-3.16 (m, 1H), 3.76-3.79 (m, 1H), 3.88-3.90 (m, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.80-4.83 (m, 2H), 6.95 (dd, J=9.2Hz, 4H), 7.32 (t, J=9.2Hz, 4H), 8.02 (d, J=7.6Hz, 1H)。

[0533] 实施例2

[0534] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)乙酰胺



[0537] 步骤1:向4-氯苯酚(5g,38.89mmol,1当量)在DMF(60mL)中的溶液中添加无水碳酸钾(6.44g,46.67mmol,1.2当量)和1,3-二溴丙烷(5.94mL,58.34mmol,1.5当量)。将反应混合物在室温搅拌16h。反应混合物用水(20mL)稀释且用EtOAc(2x150mL)萃取。合并的有机萃取物用冷水(100mL)洗涤,然后用饱和盐水溶液(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化,且乙酸乙酯和己烷的混合物作为洗脱液,且产物以己烷中的2-3%EtOAc洗脱。将包含产物的级分浓缩以得到1-(3-溴丙氧基)-4-氯苯(3.8g,39.25%产率),其为无色液体。LCMS (ES) $m/z=248.0,250.0$

$[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.27-2.33 (m, 2H), 3.59 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.07 (t, J=5.6Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.22-7.24 (m, 2H)。

[0538] 步骤2: 向哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(0.5g, 2.49mmol, 1当量)在DMF(10mL)中的溶液中添加碳酸铯(0.976g, 2.99mmol, 1.2当量)和1-(3-溴丙氧基)-4-氯苯(0.747g, 2.99mmol, 1.2当量)。将反应混合物在室温搅拌13h。反应混合物用水(10mL)稀释且用EtOAc(2x25mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和盐水溶液(10mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化且用乙酸乙酯在己烷中的混合物作为洗脱液。产物以己烷中的58-62%乙酸乙酯洗脱。包含产物的级分在减压下浓缩以得到(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.510g, 55.43%产率), 其为无色液体。LCMS (ES) m/z = 369.2 [M+H]⁺. 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31-1.34 (m, 11H), 1.62-1.65 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 4H), 2.34 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.75-2.78 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.94 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.73 (d, 7.6Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.8Hz, 2H)。

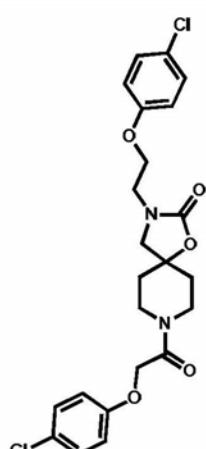
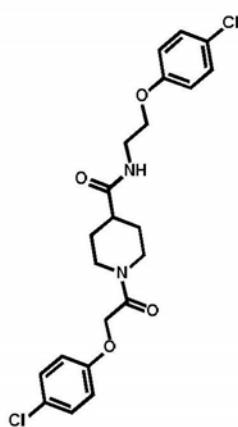
[0539] 步骤3: 在0℃向(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.510g, 1.38mmol, 1当量)在DCM(12mL)中的溶液中添加二噁烷中的4M HCl(8mL)且将反应混合物在室温搅拌12h。起始原料消耗后, 溶剂在减压下蒸发。所得固体用Et₂O(10mL)研磨。将醚层倾析且固体在高真空干燥以得到1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-胺盐酸盐(0.380g, 89.8%产率), 其为白色固体。LCMS (ES) m/z = 269.3 [M+H]⁺.

[0540] 步骤4: 在0℃向1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-胺盐酸盐(0.120g, 0.393mmol, 1当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加三乙胺(0.165mL, 1.179mmol, 3当量)和2-(4-氯苯氧基)乙酸(0.088g, 0.471mmol, 1.2当量)。在0℃将反应混合物搅拌5分钟后, 添加T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(0.374mL, 0.587mmol, 1.5当量)且将反应混合物在室温搅拌14h。然后将反应混合物用水(8mL)稀释且用DCM(2x10mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)和水(10mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩以得到粗产物, 其通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化且用DCM中的甲醇作为洗脱液。产物以DCM中的3-4%甲醇洗脱。包含产物的级分在减压下浓缩且在高真空干燥以得到2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)乙酰胺(0.072g, 42.1%产率), 其为灰白色固体。LCMS (ES) m/z = 437.0 [M+H]⁺. 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41-1.48 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.79-1.83 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 2.36 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.76-2.79 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.95 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.91-6.95 (m, 4H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.93 (d, J=8.0Hz, 1H)。

[0541] 实施例3至8

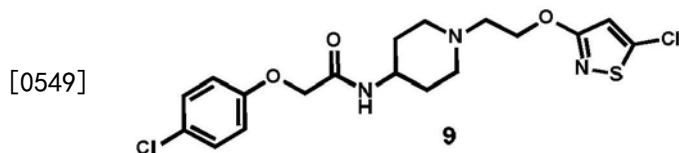
[0542] 实施例3至8的化合物大体根据上述实施例1和2的步骤制备。

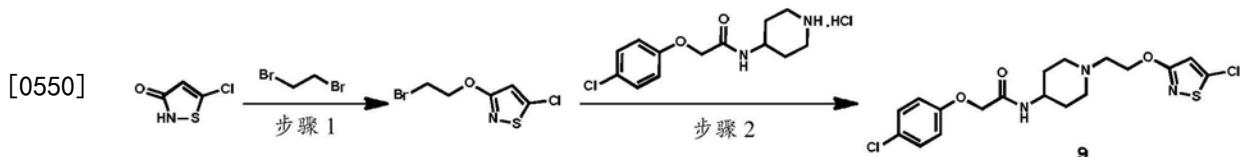
[0543] 表1

化合物#	结构	名称	LCMS <i>m/z</i> [M+H] +	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0544]		8-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)-3-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮	479.1	1.64 – 1.70 (m, 2H), 1.74 – 1.79 (m, 2H), 3.21 – 3.26 (m, 1H), 3.38 – 3.39 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.50 – 3.53 (m, 3H), 3.77 – 3.80 (m, 1H), 4.11 (t, J = 10 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.92 – 6.98 (m, 4H), 7.28 – 7.33 (m, 4H)。
		<i>N</i> -(2-(4-氯苯氧基)乙基)-1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-4-甲酰胺	451.0	1.31 – 1.37 (m, 1H), 1.52 – 1.55 (m, 1H), 1.66 (bs, 2H), 2.30 – 2.38 (m, 1H), 2.58 – 2.64 (m, 1H), 2.98 – 3.04 (m, 1H), 3.37 – 3.39 (m, 2H), 3.77 – 3.80 (m, 1H), 3.94 – 3.97 (m, 2H), 4.22 – 4.26 (m, 1H), 4.75 – 4.84 (m, 2H), 6.90 – 6.95 (m, 4H), 7.28 – 7.30 (m, 4H), 8.02 (s, 1H)。

[0545]	<p>5</p>	<p><i>N</i>-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙酰基)哌啶-4-甲酰胺</p>	465.3	<p>1.33 – 1.39 (m, 1H), 1.48 – 1.54 (m, 1H), 1.63 – 1.66 m, 2H), 2.37 – 2.48 (m, 1H), 2.54 – 2.64 (m, 1H), 2.71 – 2.81 (m, 2H), 2.97 – 3.00 (m, 1H), 3.37 – 3.39 (m, 2H), 3.87 – 3.96 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.31 – 4.36 (m, 1H), 6.91 – 6.94 (m, 4H), 7.27 – 7.30 (m, 4H), 8.01 (s, 1H)。</p>
	<p>6</p>	<p>2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙酰基)哌啶-4-基)乙酰胺</p>	451.1	<p>1.28 – 1.34 (m, 1H), 1.38 – 1.41 (m, 1H), 1.68 – 1.76 (m, 2H), 2.65 – 2.70 (m, 1H), 2.73 – 2.78 (m, 2H), 3.07 – 3.13 (m, 1H), 3.84 – 3.87 (m, 2H), 4.15 – 4.17 (m, 2H), 4.26 – 4.27 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.93 (t, J = 9.2 Hz, 4H), 7.30 (t, J = 12 Hz, 4H), 7.98 – 8.0 (m, 1H)。</p>

7		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(4-氯苯氧基)乙基)哌啶-4-基乙酰胺	423.3	1.42 - 1.50 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.07 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.63 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.83 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.57 (br. s., 1H), 4.02 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 7.27 - 7.32 (m, 4H), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)。
[0546]				
8		2-(4-氯苯氧基)-N-((1-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-4-基)甲基乙酰胺	451.1	0.90 - 0.93 (m, 1H), 1.06 - 1.09 (m, 1H), 1.55 - 1.67 (m, 3H), 2.47 - 2.52 (m, 1H), 2.91 - 3.01 (m, 3H), 3.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.77 (q, $J = 11.4$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 4H), 8.09 (br. s., 1H)。

[0547] 实施例9[0548] N- (1- (2- ((5- 氯异噻唑-3- 基) 氧基) 乙基) 哌啶-4- 基) -2- (4- 氯苯氧基) 乙酰胺

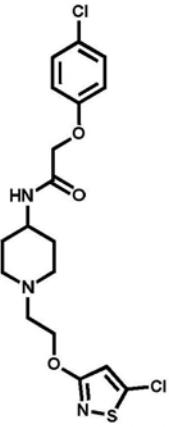
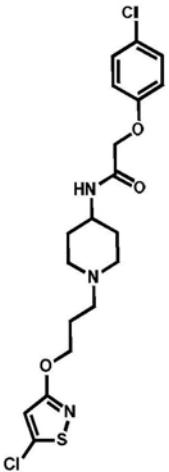


[0551] 步骤1:在冷却条件下向5-氯异噻唑-3(2H)-酮(0.3g,2.21mmol,1当量)在THF中的搅拌溶液中滴加DBU(0.6mL,4.42mmol,2当量),将其在0℃搅拌5分钟,然后在冷却条件下滴加1,2-二溴乙烷(0.4mL,4.42mmol,2当量),反应混合物在室温搅拌3小时,反应混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭,水层用(2X15mL)乙酸乙酯萃取,合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物,粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用己烷中的7-8%乙酸乙酯作为洗脱液以得到标题化合物3-(2-溴乙氧基)-5-氯异噻唑(0.06g,11.21%,棕色固体)。
¹H NMR (400MHz,CDCl₃-d6): δ 3.63-3.66 (m, 2H), 4.61-4.64 (m, 2H), 6.56 (s, 1H)。

[0552] 步骤2: 在0℃向3- (2- 溴乙氧基) -5- 氯异噻唑 (0.059g, 0.24mmol, 1.5当量) 在ACN (10mL) 中的搅拌溶液中分批添加碳酸铯 (0.13g, 0.4mmol, 2.5当量) 、TEA (0.06mL, 0.40, 2.5当量) 和2- (4- 氯苯氧基) -N- (哌啶-4- 基) 乙酰胺盐酸盐 (0.05g, 0.16mmol, 2.5当量) 。然后反应混合物在85℃搅拌4小时。反应混合物用冰冷水 (20mL) 稀释, 用 (2X 25mL) 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩, 粗产物通过制备型TLC纯化, 使用DCM中的5% MeOH作为洗脱液以得到标题化合物N- (1- (2- ((5- 氯异噻唑-3- 基) 氧基) 乙基) 哌啶-4- 基) -2- (4- 氯苯氧基) 乙酰胺 (0.0051g, 7.2%, 淡黄色固体), LCMS (ES) $m/z = 430$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ 1.40-1.48 (m, 2H), 1.63-1.66 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 2.64-2.65 (m, 2H), 2.81-2.84 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 1H), 4.32-4.35 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)。

[0553] 实施例10的化合物大体感觉上述实施例的9步骤制备。

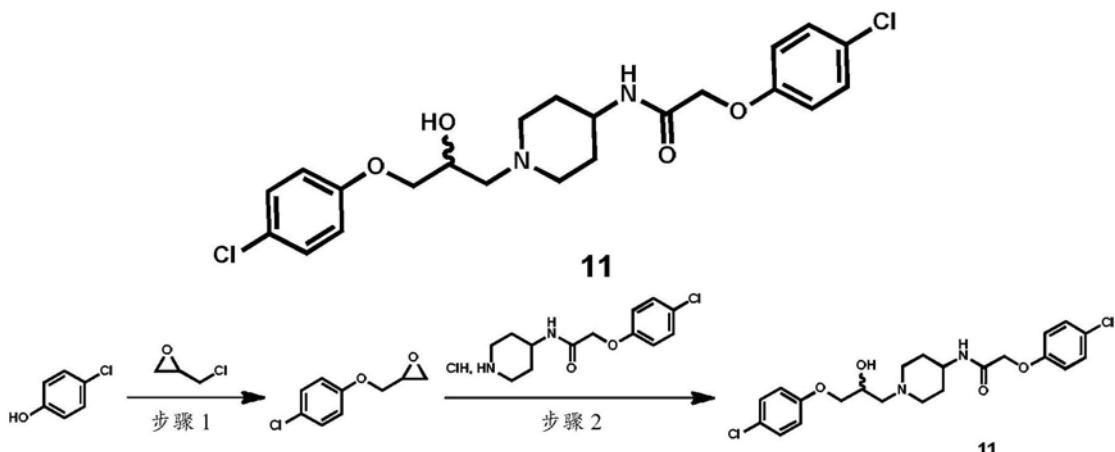
[0554] 表2

化合物 #	结构	名称	LCM S m/z [M+H]] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0555]		N-(1-(2-((5-氯异噻唑-3-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺	430	1.40 – 1.48 (m, 2 H), 1.63 – 1.66 (m, 2 H), 2.02 – 2.08 (m, 2 H), 2.64 – 2.65 (m, 2 H), 2.81 – 2.84 (m, 2 H), 3.57 – 3.59 (m, 1 H), 4.32 – 4.35 (m, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H)。
[0556]		N-(1-(3-((5-氯异噻唑-3-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺	441.1	1.44 – 1.46 (m, 2 H), 1.65 – 1.67 (m, 2 H), 1.78 – 1.85 (m, 2 H), 1.93 (bs, 2 H), 2.30 – 2.40 (m, 2 H), 2.77 (bs, 2 H), 3.58 (bs, 1 H), 4.28 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H)。

[0556] 实施例11

[0557] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)哌啶-4-基)乙酰胺

[0558]

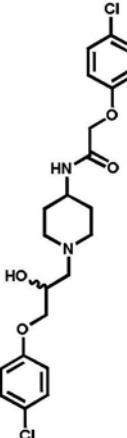
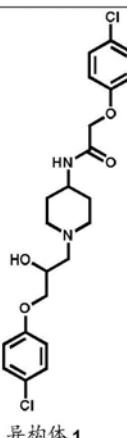
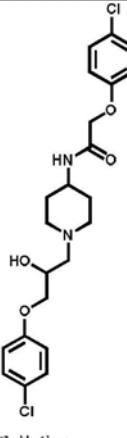


[0559] 步骤1: 向4-氯苯酚(1.0g, 7.78mmol)在丙酮(50mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(3.2g, 23.33mmol), 然后滴加2-(氯甲基)氧杂环丙烷(2.4mL, 31.11mmol), 且将反应混合物回流16h。反应完成后, 反应混合物通过烧结过滤漏斗且在减压下浓缩, 且粗物质通过硅胶柱色谱法使用8%EA:Hex纯化, 产量:1.3g (85.71%), 其为淡黄色液体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.74-2.75 (m, 1H), 2.89-2.91 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.9-3.94 (m, 1H), 4.21 (dd, J1=10.8Hz, J2=2.8Hz, 1H), 6.83-6.87 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H)。

[0560] 步骤2: 向2-(4-氯苯氧基)-N-(哌啶-4-基)乙酰胺盐酸盐(1.0g, 3.27mmol)在乙醇(20mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.91mL, 6.55mmol), 然后添加2-((4-氯苯氧基)甲基)氧杂环丙烷(0.91g, 4.91mmol)且将反应混合物在室温(29℃)搅拌16h。反应完成后, 反应混合物在减压下浓缩且粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 使用4%MeOH:DCM作为洗脱液以得到产物, 且羟基的位置通过¹³NMR、COSY、HSQC和HMBC NMR证实。产量:0.9g (60.8%), 其为白色固体。LC-MS (ES) m/z: 453.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 1.42-1.5 (m, 2H), 1.63-1.66 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 2H), 2.29-2.48 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.88-3.89 (m, 1H), 3.94-3.96 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.78 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.0Hz, 4H), 7.30 (t, J=8.8Hz, 4H), 7.89 (d, J=8.0Hz, 1H)。

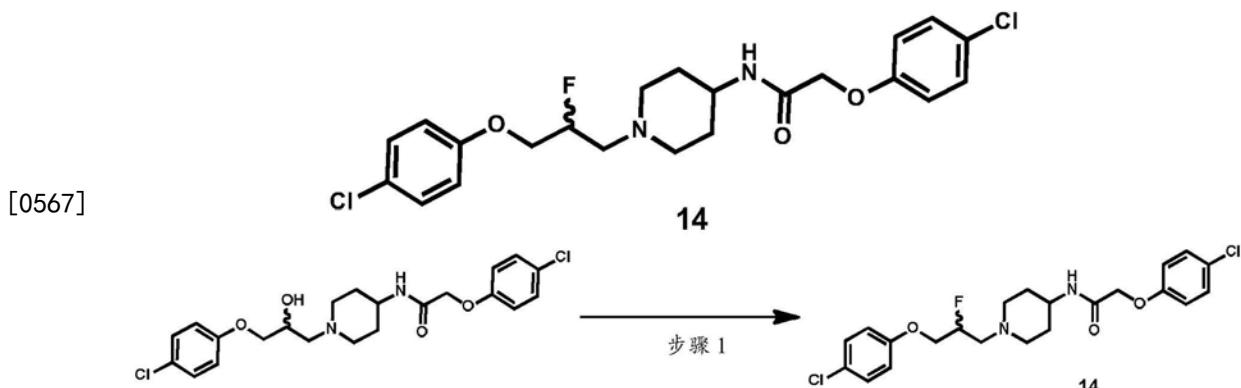
[0561] 实施例12和13的化合物大体根据上述实施例11的步骤制备。

[0562] 表3

化合物 #	结构	名称	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0563]		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)哌啶-4-基)乙酰胺	453.6	1.42 – 1.50 (m, 2 H), 1.63 – 1.66 (m, 2 H), 2.01 – 2.09 (m, 2 H), 2.29 – 2.48 (m, 2 H), 2.77 – 2.85 (m, 2 H), 3.57 – 3.59 (m, 1 H), 3.81 – 3.85 (m, 1 H), 3.88 – 3.89 (m, 1 H), 3.94 – 3.96 (m, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 4.78 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4 H), 7.30 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H)。
		(R)-2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)哌啶-4-基)乙酰胺	453.1	1.42 – 1.49 (m, 2 H), 1.63 (bs, 2 H), 2.09 – 2.01 (m, 2 H), 2.31 – 2.42 (m, 2 H), 2.77 – 2.85 (m, 2 H), 3.57 – 3.59 (m, 1 H), 3.81 – 3.96 (m, 3 H), 4.43 (s, 2 H), 4.78 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4 H), 7.3 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H)。
[0564]		(S)-2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)哌啶-4-基)乙酰胺	453.1	1.42 – 1.49 (m, 2 H), 1.63 (bs, 2 H), 2.09 – 2.01 (m, 2 H), 2.31 – 2.42 (m, 2 H), 2.77 – 2.85 (m, 2 H), 3.57 – 3.59 (m, 1 H), 3.81 – 3.96 (m, 3 H), 4.43 (s, 2 H), 4.78 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4 H), 7.32 – 7.28 (m, 4 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H)。

[0565] 实施例14

[0566] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-氟丙基)哌啶-4-基)乙酰胺



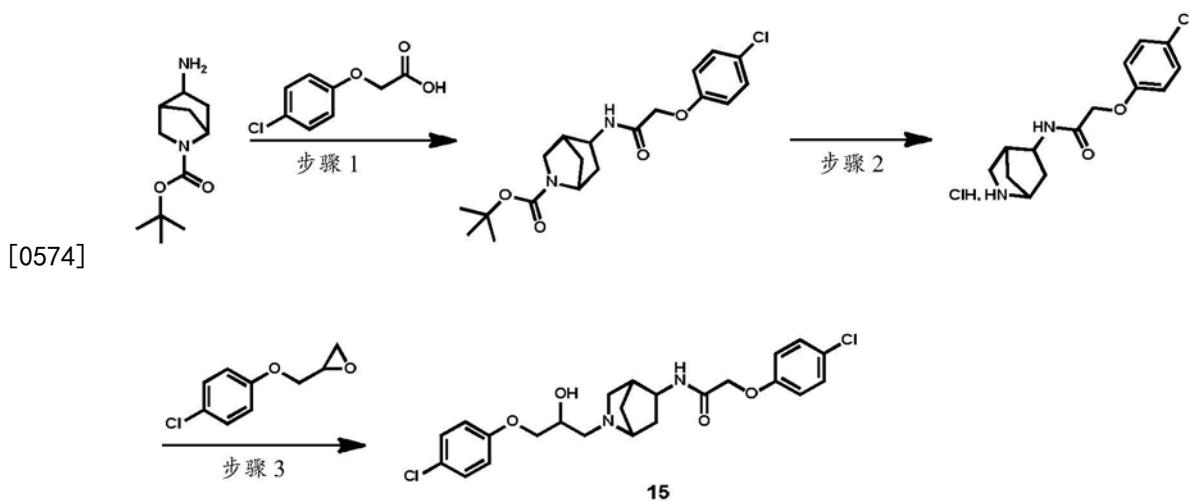
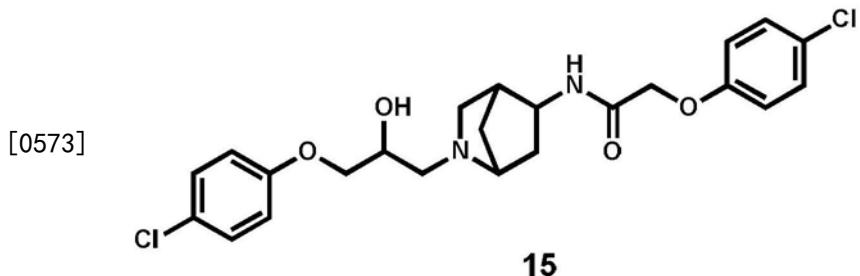
[0568] 步骤1:在0℃向2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)哌啶-4-基)乙酰胺(0.05g,0.11mmol)在DCM中的搅拌溶液中添加DAST(0.03mL,0.22mmol),然后添加乙醇0.1mL且将反应混合物在室温(29°)搅拌16h。反应完成后,反应混合物用5mL DCM淬灭,且用50mL水稀释且用50mL X 2的DCM萃取,合并的有机层用碳酸氢钠溶液洗涤且用无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩且粗产物通过制备型TLC纯化,使用50%EA:Hex作为洗脱液以得到产物。产量:0.0119g(11.9%),其为白色固体。LC-MS (ES) m/z:455.1 [M+H]⁺.¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆):δ ppm 1.43-1.51 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 2H), 2.11-2.13 (m, 2H), 2.58-2.58 (m, 2H), 2.81-2.84 (m, 2H), 3.58-3.6 (m, 1H), 4.06-4.23 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.88-5.0 (m, 1H), 6.96 (t, J=10.0Hz, 4H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 4H), 7.90 (d, J=7.2Hz, 1H)。

[0569] 表4

化 合 物#	结构	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0570]		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-氟丙基)哌啶-4-基)乙酰胺	455.1	1.43 – 1.51 (m, 2 H), 1.64 – 1.67 (m, 2 H), 2.11 – 2.13 (m, 2 H), 2.58 – 2.58 (m, 2 H), 2.81 – 2.84 (m, 2 H), 3.58 – 3.6(m, 1H), 4.06 – 4.23 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.88 – 5.0 (m, 1H), 6.96 (t, J=10.0 Hz, 4H), 7.31 (d, J=8.8 Hz, 4H), 7.90 (d, J=7.2 Hz, 1H)。

[0571] 实施例15

[0572] 2-(4-氯苯氧基)-N-(2-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)乙酰胺



[0575] 步骤1:在0℃向2- (4-氯苯氧基) 乙酸 (0.52g, 1.81mmol, 2.83当量) 在DCM (15mL) 中的溶液中添加三乙胺 (0.78mL, 5.66mmol, 3.0当量) 且在0℃搅拌5分钟, 添加T3P (50wt % 在乙酸乙酯中) (2.4mL, 3.77mmol, 2当量) 且将反应混合物在0°搅拌10分钟, 然后将5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-甲酸叔丁酯 (0.4g, 1.88mmol, 1.0当量) 添加至反应混合物, 反应混合物在室温搅拌12小时。然后将反应混合物用水 (15mL) 稀释且用DCM (2x10mL) 萃取。合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃水溶液 (10mL) 和水 (15mL) 洗涤, 有固体沉淀出来, 沉淀物通过烧结漏斗过滤, 用冰冷的水 (10mL) 洗涤, 最后用正戊烷 (100mL) 洗涤, 在高真空干燥以得到5-(2- (4-氯苯氧基) 乙酰氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-甲酸叔丁酯 (0.7g, 98%, 其为棕色液体) LC-MS: 381 [M+H]⁺, 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ 1.30-1.36 (m, 9H), 1.50-1.51 (m, 2H), 1.52-1.53 (m, 1H), 1.96-2.10 (m, 2H), 3.00-3.32 (m, 2H), 4.00-4.03 (m, 2H), 4.45-4.50 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.32 (d, J=6.4Hz, 2H), 8.03-8.21 (m, 1H)。

[0576] 步骤2:向5- (2- (4-氯苯氧基) 乙酰氨基) -2- 氮杂双环[2.2.1]庚-2-甲酸叔丁酯(0.7g, 1.84mmol, 1.0当量)在DCM(15mL)中的溶液中添加4.0M HCl的二噁烷溶液(10mL)且将其搅拌12h。起始原料消耗后(TLC, 5%甲醇在DCM中), 在减压下蒸发DCM。所得固体用正戊烷(10mL)、乙醚(10mL)研磨, 在高真空干燥以得到N- (2- 氮杂双环[2.2.1]庚-5-基) -2- (4-氯苯氧基) 乙酰胺盐酸盐(0.55g, 粗物质)。LC-MS: 281 [M+H]⁺ (游离碱) 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.53-1.61 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.78-1.83 (m, 1H), 2.03-2.17 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.00-3.19 (m, 0.5H), 3.20-3.32 (m, 0.5H), 3.81-3.90 (m, 0.5H), 3.94-4.00 (m, 1H), 4.15-4.16 (m, 0.5H), 4.47-4.51 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.79 (bs, 1H)。

[0577] 步骤3:在冷却条件下向化合物N-(2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-2-(4-氯苯氧基)

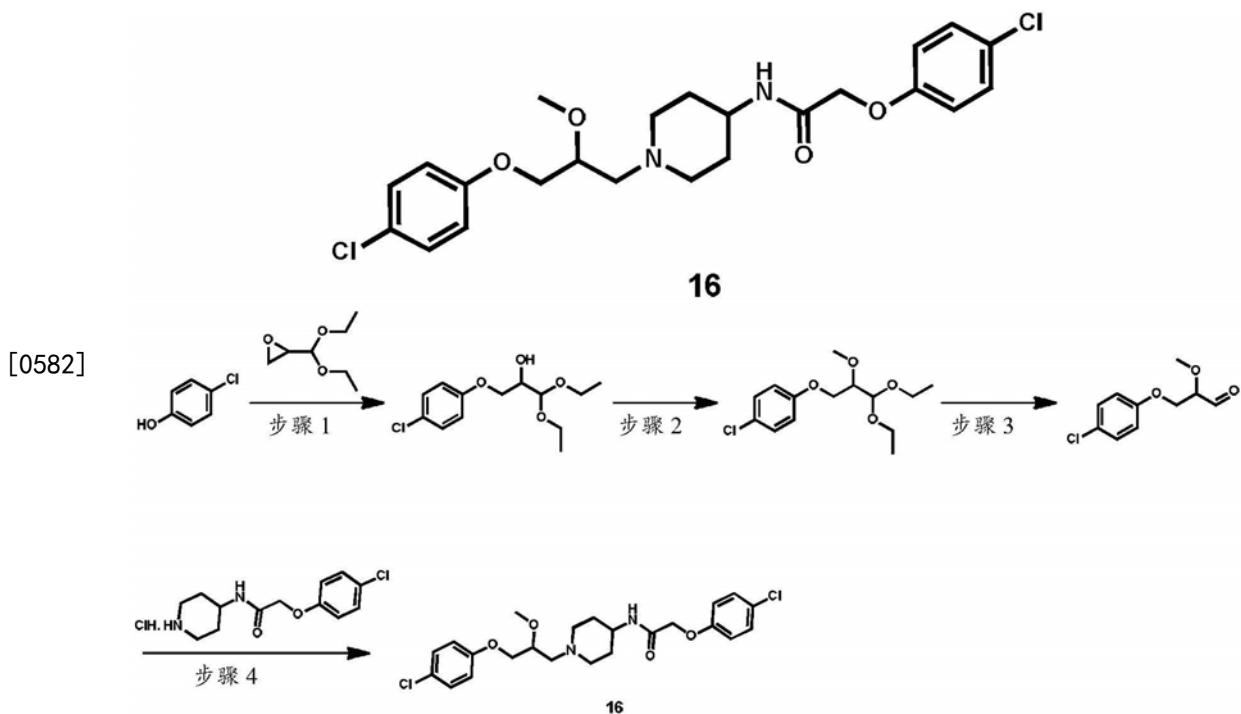
乙酰胺盐酸盐(0.15g, 0.47mmol, 1当量)在乙醇中的搅拌溶液中滴加TEA(0.2mL, 1.41mmol, 3当量), 反应混合物搅拌5分钟, 然后在冷却条件下将2-((4-氯苯氧基)甲基)氧杂环丙烷(0.10g, 0.56mmol, 1.2当量)滴加至反应混合物, 将反应混合物在室温(29°C)搅拌12小时, 反应完成后, 反应物质在减压下蒸发以得到粗产物, 所得粗物质用10mL水淬灭, 用(2X15mL) DCM萃取, 合并的有机层用10mL盐水洗涤, 有机层用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且减压浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 使用DCM中的5%MeOH作为洗脱液以得到2-(4-氯苯氧基)-N-(2-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)乙酰胺, 0.05g (22.72%, 作为粘性固体), LC-MS: 465.1 [M+H]⁺, 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.27-1.30 (m, 0.5H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 1H), 1.79-1.88 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.65 (s, 0.5H), 2.20-2.30 (m, 0.5H), 3.12-3.32 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 0.5H), 3.80-3.86 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 4.43-4.49 (m, 2H), 4.60-4.90 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 4H), 7.28-7.32 (m, 4H), 7.91-8.04 (m, 1H)。

[0578] 表5

化合物 #	结构	名称	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0579]		2-(4-氯苯氧基)-N-(2-(3-(4-氯苯氧基)-2-羟基丙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)乙酰胺	465.1	1.27 – 1.30 (m, 0.5 H), 1.40 – 1.47 (m, 2 H), 1.62 – 1.64 (m, 1 H), 1.79 – 1.88 (m, 1 H), 2.07 – 2.17 (m, 1 H), 2.47 (s, 1 H), 2.48 (s, 1 H), 2.65 (s, 0.5 H), 2.20 – 2.30 (m, 0.5 H), 3.12 – 3.32 (m, 1 H), 3.60 – 3.70 (m, 0.5 H), 3.80 – 3.86 (m, 2 H), 3.94 – 4.00 (m, 2 H), 4.43 – 4.49 (m, 2 H), 4.60 – 4.90 (m, 1 H), 6.92 – 6.95 (m, 4 H), 7.28 – 7.32 (m, 4 H), 7.91 – 8.04 (m, 1 H)。

[0580] 实施例16

[0581] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)哌啶-4-基)乙酰胺



[0583] 步骤1: 向4-氯苯酚(2.0g, 15.56mmol, 1当量)在水(20mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(6.5mL, 46.67mmol, 3当量), 将反应混合物在室温(27°)搅拌16h。反应完成后, 反应混合物用DCM(50mL x 2)萃取, 合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法使用8%EA:Hex纯化。产量: 1.5g (34.88%), 其为无色液体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1.21 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.75-3.84 (m, 2H), 3.96 (bs, 1H), 4.00-4.04 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 4.60 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.87 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.8Hz, 2H)。

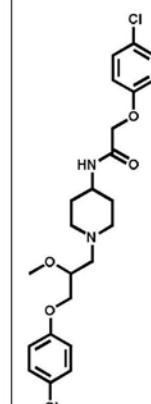
[0584] 步骤2: 在0°C向3-(4-氯苯氧基)-1,1-二乙氧基丙-2-醇(1.5g, 5.45mmol, 1当量)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加60%NaH(0.44g, 21.82mmol, 4当量), 且反应混合物在室温(27°)搅拌30分钟。最后在0°C将碘甲烷添加至反应混合物且将反应混合物在室温(27°C)搅拌2h。反应完成后, 反应混合物用冰淬灭且用100mL乙酸乙酯萃取, 分离有机层且用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法使用9%EA;Hex纯化。产量: 1.3g (82.80%), 其为无色液体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.25 (t, J=6.8Hz, 3H), 3.53-3.55 (m, 5H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 2H), 4.02-4.06 (m, 1H), 4.19 (dd, J=2.4, 10.4Hz, 1H), 4.57 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.8Hz, 2H)。

[0585] 步骤3: 在室温(27°C)向1-氯-4-(3,3-二乙氧基-2-甲氧基丙氧基)苯(1.0g, 3.46mmol, 1.0当量)在丙酮(10mL)中的搅拌溶液中滴加2N HCl(10mL), 且将反应混合物在50°C加热16h。反应完成后, 反应混合物在减压下浓缩且将粗物质用10mL水稀释且用DCM(50mL x 2)萃取, 合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以得到粗产物且将粗产物运至下一步而不用任何纯化。重量: 0.7g粗物质, 为棕色液体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.59 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 4.17-4.26 (m, 1H), 4.26-4.29 (m, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 2H), 9.81 (s, 1H)。

[0586] 步骤4: 将2-(4-氯苯氧基)-N-(哌啶-4-基)乙酰胺盐酸盐溶于20mL DCM且冷却至0

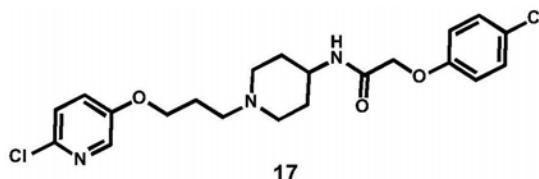
℃,且添加饱和碳酸氢钠溶液至pH=7,然后用DCM萃取,有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩以得到游离碱形式的胺。向2-(4-氯苯氧基)-N-(哌啶-4-基)乙酰胺(0.15g,0.491mmol,1当量)在二氯乙烷中的溶液中添加3-(4-氯苯氧基)-2-甲氧基丙醛(0.21g,0.982mmol,2当量),然后添加3滴乙酸且在室温(27℃)搅拌30分钟。最后向悬浮液添加氰基硼氢化钠且将反应混合物在室温(27℃)搅拌16h。反应完成后,反应混合物用50mL水稀释且用DCM(50mL × 2)萃取,合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩以得到粗产物。粗产物通过制备型TLC纯化,使用5%MeOH:DCM作为洗脱液以得到纯的产物。产量:0.021g(9.5%),为白色固体。LC-MS (ES) m/z: 467.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 1.41-1.49 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H), 2.42-2.43 (m, 2H), 2.81 (t, J=10.8Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.6-3.59 (m, 2H), 3.96-3.92 (m, 1H), 4.07 (dd, J=3.2, 10.4Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 6.94-6.97 (m, 4H), 7.29-7.33 (m, 4H), 7.88 (d, J=7.6Hz, 1H)。

[0587] 表6

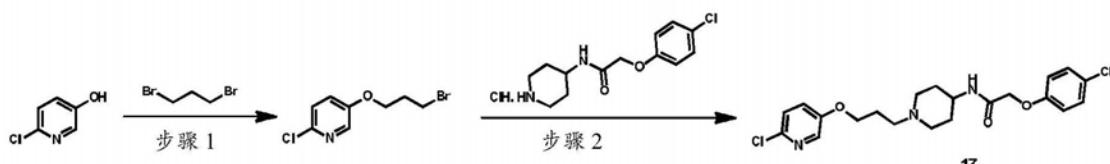
化合物 #	结构	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0588]		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)-2-甲氧基丙基)哌啶-4-基)乙酰胺	467.1	1.41 – 1.49 (m, 2 H), 1.63 – 1.70 (m, 2 H), 2.42 – 2.43 (m, 2 H), 2.81 (t, J = 10.8 Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.60 – 3.59 (m, 2 H), 3.96 – 3.92 (m, 1 H), 4.07 (dd, J = 3.2, 10.4 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 6.94 – 6.97 (m, 4 H), 7.29 – 7.33 (m, 4 H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)。

[0589] 实施例17

[0590] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-((6-氯吡啶-3-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)乙酰胺



[0591]



[0592] 步骤1:在27℃向6-氯吡啶-3-醇(0.3g,2.315mmol,1.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(0.48g,3.473mmol,1.5当量)和1,3-二溴丙烷(0.48g,3.473mmol,1.5当量)。所得混合物在27℃搅拌16h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成

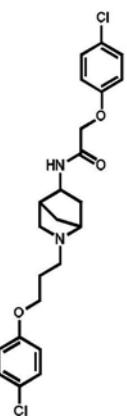
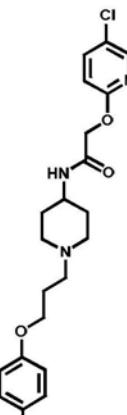
后,反应混合物用水(50mL)稀释,用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的有机层用冷水(50mL)、盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用己烷中的10%乙酸乙酯作为洗脱液以得到标题化合物5-(3-溴丙氧基)-2-氯吡啶(0.3g,粗物质),其为白色固体。LCMS (ES) $m/z = 250 [M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 2.30-2.36 (m, 2H), 3.59 (t, $J=1.7\text{Hz}$, 2H), 4.14 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 8.07 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H)。

[0593] 步骤2: 在27℃向2-(4-氯苯氧基)-N-(哌啶-4-基)乙酰胺盐酸盐(0.1g, 0.327mmol, 1.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(0.16g, 0.491mmol, 1.5当量)、三乙胺(0.09mL, 0.655mmol, 2.0当量)和5-(3-溴丙氧基)-2-氯吡啶(0.098g, 0.393mmol, 1.2当量)。所得混合物在27℃搅拌16h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,反应混合物用水(50mL)稀释,产物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的有机层用冷水(25mL)、盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用二氯甲烷中的5%甲醇作为洗脱液以得到标题化合物2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-((6-氯吡啶-3-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)乙酰胺(0.07g, 48.9%产率),其为白色固体。LCMS (ES) $m/z = 438.3 [M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 1.41-1.49 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.38 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.78 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 3.58-3.59 (m, 1H), 4.06 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.95 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.90 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)。

[0594] 实施例18和19的化合物大体根据上述实施例17的步骤制备。

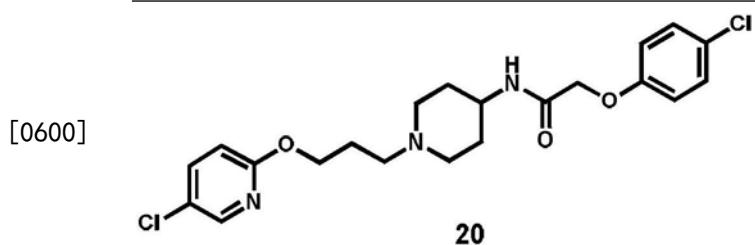
[0595] 表7

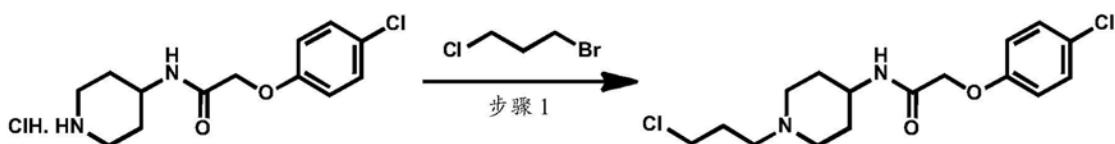
	化合物 #	结构	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0596]	17		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-((6-氯吡啶-3-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)乙酰胺	438.3	1.41 – 1.49 (m, 2 H), 1.65 – 1.67 (m, 2 H), 1.82 – 1.85 (m, 2 H), 1.91 – 1.97 (m, 2 H), 2.38 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2 H), 2.78 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 2 H), 3.58 – 3.59 (m, 1 H), 4.06 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 6.95 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2 H), 7.31 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2 H), 7.39 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1 H), 7.44 – 7.47 (m, 1 H), 7.90 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1 H), 8.08 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1 H)。

18		2-(4-氯苯氧基)-N-(2-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)乙酰胺	449.1	1.23 - 1.54 (m, 2 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.65 - 1.90 (m, 3 H), 1.92 - 2.15 (m, 2 H), 2.34 - 2.42 (m, 2 H), 2.50 - 2.62 (m, 1 H), 2.90 - 3.12 (m, 1 H), 3.60 - 3.70 (m, 0.5 H), 3.88 - 3.95 (m, 0.5 H), 3.98 (d, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 4.47 (d, $J = 22.8$ Hz, 2 H), 6.92 - 6.94 (m, 4 H), 7.28 - 7.32 (m, 4 H), 7.97 (bs, 1 H), 8.82 (bs, 0.2 H)。
[0597]				
19		N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-哌啶-4-基)-2-((5-氯吡啶-2-基)氨基)乙酰胺	438.1	1.36 - 1.44 (m, 2 H), 1.63 - 1.66 (m, 2 H), 1.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 1.92 (t, $J = 11.2$ Hz, 2 H), 2.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.75 - 2.78 (m, 2 H), 3.53 - 3.55 (m, 1 H), 3.96 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 6.91 - 6.94 (m, 3 H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.79 - 7.85 (m, 2 H), 8.14 (s, 1 H)。

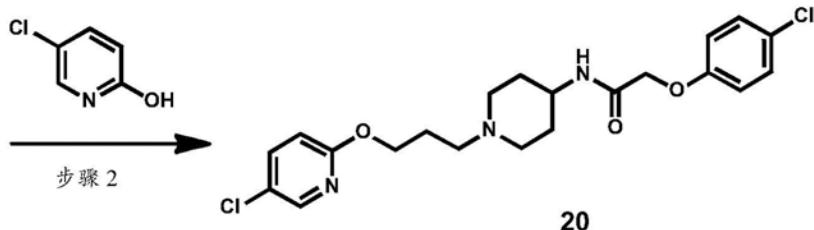
[0598] 实施例20

[0599] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丙基)-4-甲基哌啶-4-基)乙酰胺





[0601]



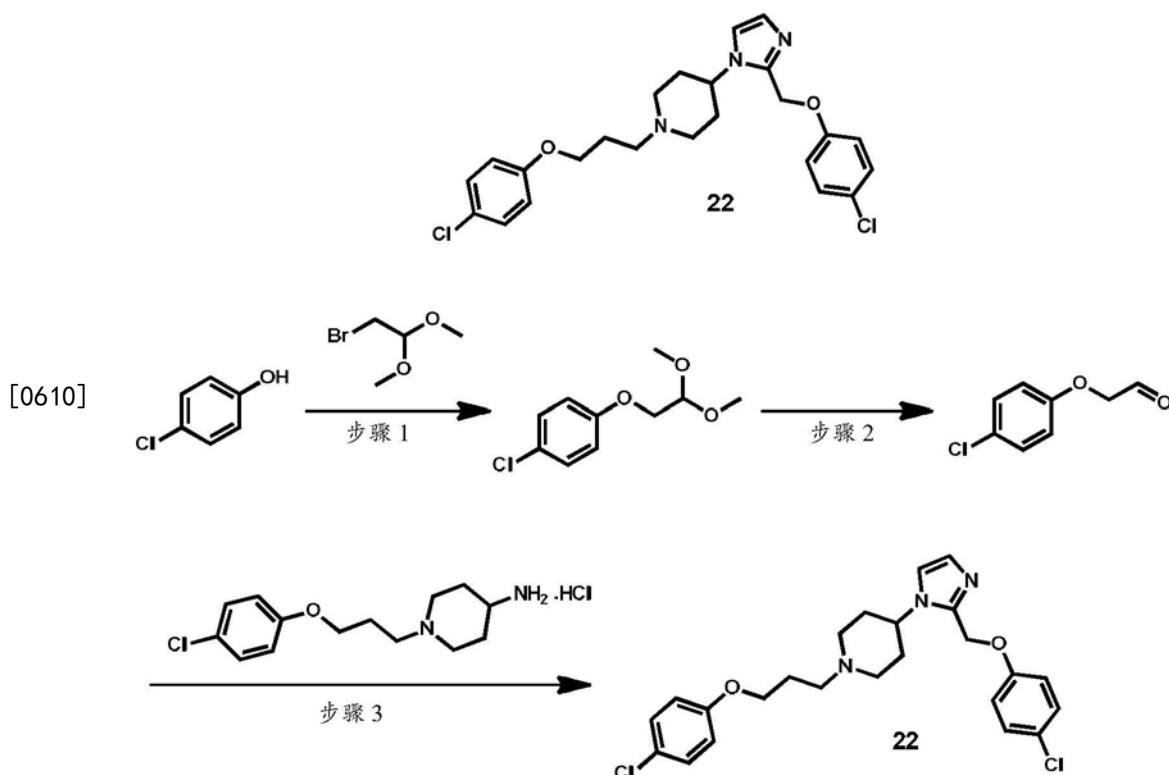
[0602] 步骤1：在27℃向2-(4-氯苯氧基)-N-(哌啶-4-基)乙酰胺盐酸盐(0.5g, 1.638mmol, 1.0当量)在二氯甲烷(20mL)中的混合物中添加碳酸钾(0.45g, 3.276mmol, 2.0当量)和1-溴-3-氯丙烷(0.51g, 3.276mmol, 2.0当量),所得混合物搅拌24h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,反应混合物用水(50mL)稀释,产物用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用二氯甲烷中的4%甲醇作为洗脱液以得到标题化合物2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-氯丙基)哌啶-4-基)乙酰胺(0.21g, 37%产率),其为灰白色固体。LCMS (ES) $m/z = 345.1 [M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 1.41-1.48 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.65-2.73 (m, 2H), 3.61-3.64 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.95 (d, $J=8.8Hz$, 2H), 7.32 (d, $J=8.8Hz$, 2H), 7.90 (d, $J=8.0Hz$, 1H)。

[0603] 步骤2:在微波瓶中,在27℃向2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-氯丙基)哌啶-4-基)乙酰胺(0.15g, 0.434mmol, 1.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的搅拌溶液中添加碳酸银(0.24g, 0.868mmol, 2.0当量)和5-氯吡啶-2-醇(0.056g, 0.434mmol, 1.0当量)。所得混合物在80℃经受微波照射1h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(20mL)洗涤硅藻土垫。滤液用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用二氯甲烷中的6%甲醇作为洗脱液以得到标题化合物2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(5-氯吡啶-2-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)乙酰胺(0.02g, 10%产率),其为白色固体。LCMS (ES) $m/z = 438.1 [M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 1.43-1.49 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 2.36 (bs, 2H), 2.78 (d, $J=10.0Hz$, 2H), 3.57 (bs, 1H), 4.23 (t, $J=6.0Hz$, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.83 (d, $J=8.8Hz$, 1H), 6.94 (d, $J=8.8Hz$, 2H), 7.31 (d, $J=8.4Hz$, 2H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.90 (d, $J=7.6Hz$, 1H), 8.16 (s, 1H)。

[0604] 实施例21的化合物大体根据上述实施例20的步骤制备。

[0605] 表8

化合物#	结构	名称	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0606]		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(5-氯吡啶-2-基)氧基)丙基)哌啶-4-基乙酰胺	438.1	1.43 – 1.49 (m, 2 H), 1.64 – 1.67 (m, 2 H), 1.81 – 1.84 (m, 2 H), 1.90 – 1.95 (m, 2 H), 2.36 (bs, 2 H), 2.78 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2 H), 3.57 (bs, 1 H), 4.23 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.74 – 7.77 (m, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H)。
[0607]		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(3,4-二氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基乙酰胺	471.1	1.41 – 1.49 (m, 2 H), 1.66 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2 H), 1.80 – 1.84 (m, 2 H), 1.94 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2 H), 2.36 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 2.78 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2 H), 3.58 – 3.59 (m, 1 H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 6.91 – 6.96 (m, 3 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), δ 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H)。
[0608]	<u>实施例22</u>			
[0609]	<u>4-((2-((4-氯苯氧基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶</u>			



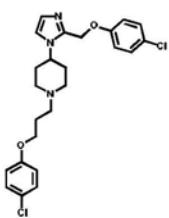
[0611] 步骤1: 在27℃向4-氯苯酚(5.0g, 38.892mmol, 1.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物中添加碳酸钾(10.74g, 138.2mmol, 3.5当量)、碘化钠(0.58g, 3.889mmol, 0.1当量)和2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(6.8mL, 58.338mmol, 1.5当量)。所得混合物加热至120℃且搅拌40h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,反应混合物用水(100mL)稀释,产物用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。合并的有机层用冷水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用己烷中的20%乙酸乙酯作为洗脱液以得到标题化合物1-氯-4-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯(3.2g, 38%产率),其为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 3.45 (s, 6H), 3.97 (d, J=5.2Hz, 2H), 4.69 (t, J=4.8Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 2H)。

[0612] 步骤2: 向1-氯-4-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯(3.2g, 14.81mmol, 1.0当量)在丙酮(40mL)中的搅拌溶液中添加2M盐酸(4mL)。所得混合物加热至60℃且搅拌6h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,反应混合物在减压下浓缩,残余物用水(100mL)稀释,产物用乙酸乙酯(3x 75mL)萃取,且合并的有机物用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用己烷中的20%乙酸乙酯作为洗脱液以得到标题化合物2-(4-氯苯氧基)乙醛(1.8g, 粗物质),其为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 4.55 (s, 2H), 6.76-6.88 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 2H), 9.84 (s, 1H)。

[0613] 步骤3: 向1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-胺盐酸盐(0.3g, 0.982mmol, 1.0当量)、2-(4-氯苯氧基)乙醛(0.25g, 1.474mmol, 1.5当量)和乙二醛(40%于水中)(0.21g, 1.474mmol, 1.5当量)在甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加乙酸铵(0.12g, 1.474mmol, 1.5当量)。所得混合物加热至80℃且搅拌24h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,反应混合物在减压下浓缩。所得残余物用乙酸乙酯(250mL)溶解,用水(100mL)、盐水(30mL)洗涤,经

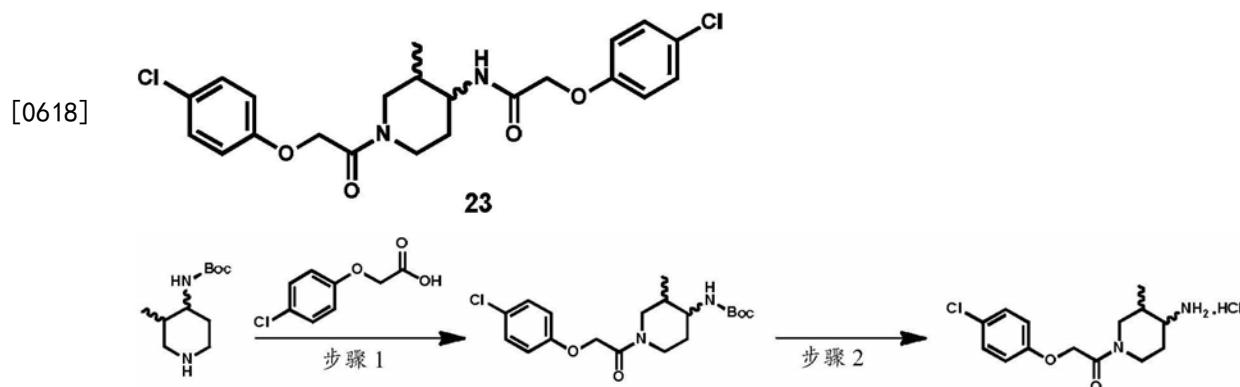
无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用二氯甲烷中的6%甲醇作为洗脱液以得到不纯的化合物,且将其通过制备型HPLC纯化[HPLC方法:柱:Inertsil ODS 3V (250mmX4.6mm X 5mic),流动相(A):水中0.1%NH₃,流动相(B):乙腈,流速:1.0mL/min,T/%B:0/20,10/80,25/90,27/20,30/20]以得到标题化合物4-(2-((4-氯苯氧基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶(0.035g,7.7%产率),其为白色固体。LCMS (ES) m/z = 460.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.96 (bs, 6H), 2.09-2.12 (m, 2H), 2.54-2.57 (m, 2H), 3.07 (d, J=10.4Hz, 2H), 3.99 (bs, 2H), 4.12-4.14 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.35 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 4H)。

[0614] 表9

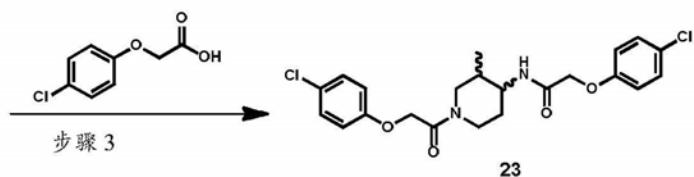
	化合物 #	结构	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃)
[0615]	22		4-(2-((4-氯苯氧基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶	460.1	1.96 (bs, 6 H), 2.09 – 2.12 (m, 2 H), 2.54 – 2.57 (m, 2 H), 3.07 (d, J = 10.4 Hz, 2 H), 3.99 (bs, 2 H), 4.12 – 4.14 (m, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 7.21 – 7.25 (m, 4 H)。

[0616] 实施例23

[0617] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酰胺



[0619]



[0620] 步骤1:在0℃向(3-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g,0.933mmol,1.0当量)、2-(4-氯苯氧基)乙酸(0.2g,1.119mmol,1.2当量)和三乙胺(1.04mL,7.466mmol,8.0当量)

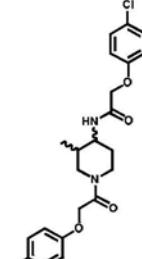
在二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中添加丙基膦酸酐溶液($\geq 50\text{wt.\%}$ 在乙酸乙酯中)(1.18g,1.866mmol,2.0当量)。所得混合物温热至25℃且搅拌3h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,反应混合物用二氯甲烷(100mL)稀释,用水(2x 30mL)、盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用二氯甲烷中的5%甲醇作为洗脱液以得到标题化合物(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)-3-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.21g,80%产率),其为灰白色固体。LCMS (ES) $m/z=327.0[(M+H)^+-\text{(叔丁基基团)}]$ 。

[0621] 步骤2:在0℃向(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)-3-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.21g,0.548mmol,1.0当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加1,4-二噁烷中的4M盐酸(5mL)。将反应混合物温热至27℃且搅拌4h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,反应混合物在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物用正戊烷研磨以得到标题化合物1-(4-氨基-3-甲基哌啶-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙-1-酮盐酸盐(0.23g,粗物质),其为灰白色胶状物,将其不经进一步纯化即原样用于下一步骤。LCMS (ES) $m/z=283.1[M+H]^+$ 。

[0622] 步骤3:在0℃向1-(4-氨基-3-甲基哌啶-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙-1-酮盐酸盐(0.12g,0.375mmol,1.0当量)、2-(4-氯苯氧基)乙酸(0.084g,0.451mmol,1.2当量)和三乙胺(0.42mL,3.006mmol,8.0当量)在二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中添加丙基膦酸酐溶液($\geq 50\text{wt.\%}$ 在乙酸乙酯中)(0.5g,0.751mmol,2.0当量)。所得混合物温热至25℃且搅拌3h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,反应混合物用二氯甲烷(50mL)稀释,用水(2x30mL)、盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用二氯甲烷中的6%甲醇作为洗脱液以得到标题化合物2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酰胺(0.095g,59%产率),其为浅绿色固体。LCMS (ES) $m/z=451.1[M+H]^+$.¹H NMR (400MHz,,DMSO-d₆): δ ppm 0.68-0.70,0.77,1.31-1.33(m,3H),1.57-1.69,1.89-1.97(m,3H),2.48,2.65-2.74(m,1H),3.06-3.09,3.28(m,1H),3.49-3.59,3.73-3.81(m,2H),4.02,4.48-4.52(m,1H),4.48-4.52(m,2H),4.78-4.89(m,2H),6.90-6.96(m,4H),7.28-7.32(m,4H),7.92(bs,1H)。(由于是非对映体混合物,所述峰裂分)。VT NMR在90℃¹H NMR (400MHz,,DMSO-d₆): δ ppm 0.75-0.81(m,3H),1.59-1.73(m,2H),1.97(bs,1H),3.33-3.42(m,3H),3.59-3.62(m,1H),4.04-4.06(m,1H),4.47-4.51(m,2H),4.72-4.77(m,2H),6.92-6.97(m,4H),7.27-7.31(m,4H),7.60-7.67(m,1H)。

[0623] 实施例24至37的化合物大体根据上述实施例23的步骤制备。

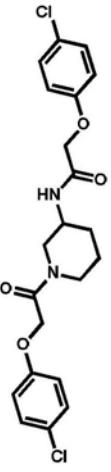
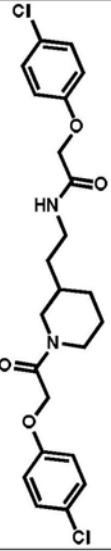
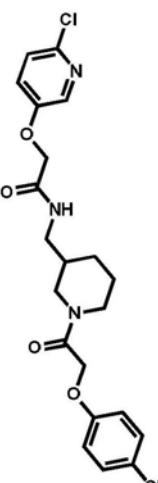
[0624] 表10

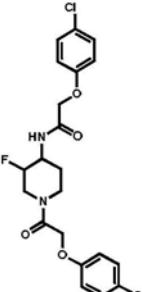
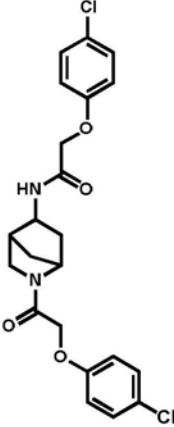
化合物 #	结构	名称	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0625]		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酰胺	451.1	0.75 – 0.81 (m, 3 H), 1.59 – 1.73 (m, 2 H), 1.97 (bs, 1 H), 3.33 – 3.42 (m, 3 H), 3.59 – 3.62 (m, 1 H), 4.04 – 4.06 (m, 1 H), 4.47 – 4.51 (m, 2 H), 4.72 – 4.77 (m, 2 H), 6.92 – 6.97 (m, 4 H), 7.27 – 7.31 (m, 4 H), 7.60 – 7.67 (m, 1 H)。

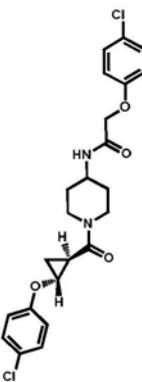
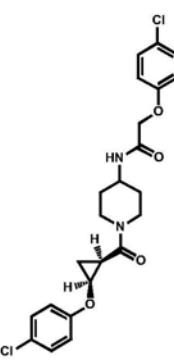
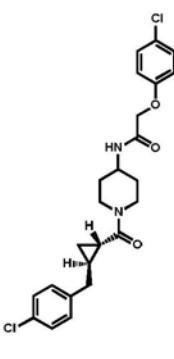
[0626]

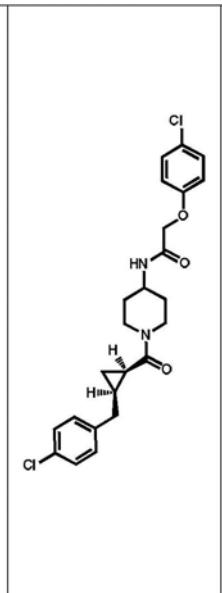
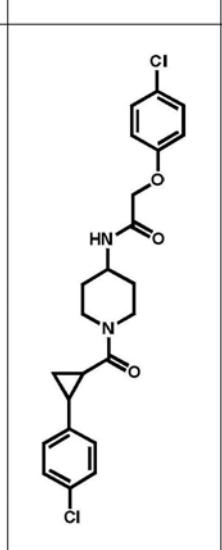
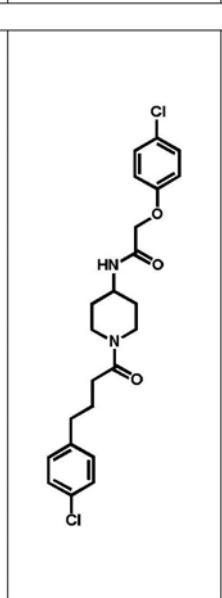
	24		N-(4-氯苯乙基)-1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-4-甲酰胺	435.1	1.31 – 1.33 (m, 1 H), 1.49 – 1.54 (m, 1 H), 1.61 (bs, 2 H), 2.27 – 2.33 (m, 1 H), 2.57 – 2.60 (m, 1 H), 2.66 – 2.69 (m, 2 H), 2.96 – 3.02 (m, 1 H), 3.21 – 3.24 (m, 2 H), 3.76 – 3.79 (m, 1 H), 4.21 – 4.24 (m, 1 H), 4.74 – 4.84 (m, 2 H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 4 H), 7.78 – 7.86 (m, 1 H)。
[0626]	25		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙酰基)哌啶-4-基)乙酰胺	451	1.28 – 1.34 (m, 1 H), 1.38 – 1.41 (m, 1 H), 1.68 – 1.76 (m, 2 H), 2.65 – 2.78 (m, 3 H), 3.07 – 3.13 (m, 1 H), 3.84 – 3.87 (m, 2 H), 4.15 – 4.17 (m, 2 H), 4.26 – 4.27 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 6.93 (t, $J = 9.2$ Hz, 4 H), 7.30 (t, $J = 12$ Hz, 4 H), 7.98 – 8.00 (m, 1 H)。
	26		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(4-(4-氯苯基)丁酰基)哌啶-4-基)乙酰胺	467.3	1.33 - 1.50 (m, 1 H), 1.72 - 1.78 (m, 3 H), 2.31 - 2.33 (m, 2 H), 2.56 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.85 - 2.95 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 0.6 H), 3.20 - 3.25 (m, 0.4 H), 3.65 - 3.72 (m, 0.5 H), 3.91 - 4.12 (m, 2 H), 4.26 - 4.33 (m, 0.3 H), 4.40 (brs, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 4 H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H)。

[0627]

		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-3-基)乙酰胺	437.4	1.33 – 1.37 (m, 0.5 H), 1.50 (s, 1.5 H), 1.69 (s, 1 H), 1.79 (s, 1 H), 2.73 – 2.78 (m, 0.5 H), 2.98 – 3.12 (m, 1.5 H), 3.58 – 3.62 (m, 1.5 H), 3.76 (s, 1 H), 4.00 – 4.02 (m, 0.5 H), 4.41 – 4.48 (m, 2 H), 4.73 – 4.85 (m, 2 H), 6.92 (s, 4 H), 7.26 – 7.30 (m, 4 H), 7.95 – 7.99 (m, 0.5 H), 8.10 – 8.12 (m, 0.46 H)。
		2-(4-氯苯氧基)-N-(2-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-3-基)乙基)乙酰胺	465.1	1.10 – 1.24 (m, 2 H), 1.26 – 1.35 (m, 4 H), 1.57 – 1.60 (m, 1 H), 1.71 – 1.79 (m, 1 H), 2.58 – 2.69 (m, 1 H), 2.99 – 3.12 (2 H), 3.61 – 3.64 (m, 0.5 H), 3.72 – 3.75 (m, 0.5 H), 3.98 – 4.02 (m, 0.5 H), 4.11 – 4.15 (m, 0.5 H), 4.43 – 4.46 (m, 2 H), 4.76 – 4.87 (m, 2 H), 6.90 – 6.95 (m, 4 H), 7.26 – 7.31 (m, 4 H), 8.04 – 8.09 (m, 1 H)。
		N-((1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-3-基)甲基)-2-((6-氯吡啶-3-基)氧基)乙酰胺	452.1	1.21 – 1.26 (m, 1 H), 1.36 – 1.39 (m, 0.5 H), 1.52 – 1.58 (m, 0.5 H), 1.70 – 1.81 (m, 2 H), 2.38 – 2.44 (m, 1 H), 2.69 – 2.80 (m, 1 H), 2.95 – 3.10 (m, 3 H), 3.62 – 3.68 (m, 1 H), 3.98 – 4.01 (m, 0.5 H), 4.11 – 4.14 (m, 0.5 H), 4.56 – 4.58 (m, 2 H), 4.68 – 4.84 (m, 2 H), 6.90 – 6.91 (m, 2 H), 7.24 – 7.29 (m, 2 H), 7.39 – 7.45 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.18 (s,

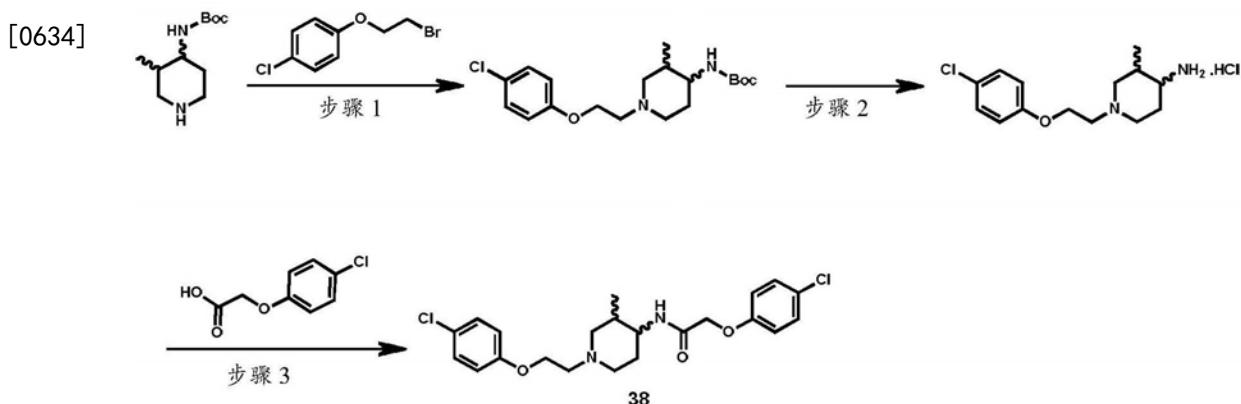
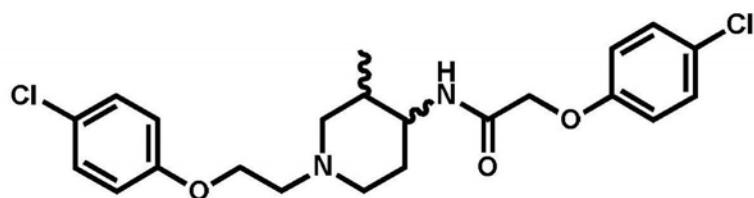
				1 H)。
[0628]	30	 <p>2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酰胺</p>	455.0	1.40 – 1.43 (m, 0.5 H), 1.54 – 1.56 (m, 0.5 H), 1.75 – 1.88 (m, 1 H), 2.90 – 2.99 (m, 0.5 H), 3.01 (bs, 0.5 H), 3.20 – 3.37 (m, 1 H), 3.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.5 H), 4.01 – 4.09 (m, 2 H), 4.31 (bs, 0.7 H), 4.50 – 4.58 (m, 2.5 H), 4.63 (bs, 0.3 H), 4.79 – 4.96 (m, 2 H), 6.91 – 6.97 (m, 4 H), 7.29 – 7.34 (m, 4 H), 8.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H)。
	31	 <p>2-(4-氯苯氧基)-N-(2-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)乙酰胺</p>	449.0	1.40 – 1.58 (m, 2 H), 1.65 – 1.72 (m, 1 H), 1.88 – 2.10 (m, 1 H), 2.41 – 2.48 (m, 0.5 H), 2.67 (d, $J = 12.8$ Hz, 0.5 H), 2.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 0.25 H), 3.09 – 3.11 (m, 0.25 H), 3.17 – 3.27 (m, 1 H), 3.31 – 3.36 (m, 0.5 H), 3.76 (bs, 0.25 H), 3.89 (bs, 0.25 H), 4.10 – 4.20 (m, 0.5 H), 4.26 – 4.38 (m, 1 H), 4.42 – 4.67 (m, 3.5 H), 4.72 – 4.79 (m, 0.5 H), 6.88 – 6.95 (m, 4 H), 7.27 – 7.33 (m, 4 H), 8.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 0.5 H), 8.23 – 8.28 (m, 0.5 H)。

	32	 <p>2-(4-氯苯氧基)-N-((1R,2R)-2-(4-氯苯氧基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基乙酰胺 (外消旋体)</p>	463.4	1.29 – 1.37 (m, 4 H), 1.72 (bs, 2 H), 2.31 – 2.33 (m, 1 H), 2.65 – 2.73 (m, 1 H), 3.15 – 3.19 (m, 1 H), 3.95 (bs, 2 H), 4.09 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 4.26 (bs, 1 H), 4.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 6.96 – 6.98 (m, 4 H), 7.31 – 7.33 (m, 4 H), 8.01 (bs, 1 H)。
[0629]	33	 <p>2-(4-氯苯氧基)-N-((1R,2S)-2-(4-氯苯氧基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基乙酰胺 (外消旋体)</p>	463.1	1.11 – 1.17 (m, 1 H), 1.27 – 1.46 (m, 3 H), 1.61 – 1.76 (m, 2 H), 2.22 – 2.28 (m, 1 H), 2.48 (bs, 0.5 H), 2.73 (t, $J = 9.0$ Hz, 0.5 H) 2.97 (t, $J = 9.0$ Hz, 0.5 H) 3.22 – 3.27 (m, 0.5 H), 3.82 (bs, 1 H), 4.08 – 4.19 (m, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 6.94 – 7.02 (m, 4 H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 4 H), 7.95 – 8.01 (m, 1 H)。
	34	 <p>N-((1S,2R)-2-(4-氯苯基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺 (外消旋体)</p>	461.1	0.71 (bs, 1 H), 0.98 (bs, 1 H), 1.32 (bs, 3 H), 1.65 (bs, 2 H), 1.94 (bs, 1 H), 2.48 (bs, 1 H), 2.65 – 2.67 (m, 2 H), 3.08 – 3.11 (m, 1 H), 3.86 (bs, 1 H), 4.06 (bs, 1 H), 4.18 (bs, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 4 H), 7.97 (bs, 1 H)。

[0630]	35		N-(1-((1R,2R)-2-(4-氯苯基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺 (外消旋体)	461.4	0.85 (bs, 1 H), 0.95 (bs, 1 H), 1.09 (bs, 0.5 H), 1.28 – 1.47 (m, 3 H), 1.60 – 1.69 (m, 2.5 H), 2.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 2.60 – 2.65 (m, 2 H), 3.16 – 3.20 (m, 1 H), 3.82 (bs, 1 H), 3.92 – 3.96 (m, 1 H), 4.22 – 4.31 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 6.96 (bs, 2 H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 4 H), 7.89 – 7.98 (m, 1 H)。
	36		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)乙酰胺	447.1	1.14 – 1.19 (m, 1 H), 1.29 – 1.39 (m, 3 H), 1.69 – 1.72 (m, 2 H), 2.24 – 2.31 (m, 2 H), 2.72 (bs, 1 H), 3.10 – 3.19 (m, 1 H), 3.88 – 3.90 (m, 1 H), 4.10 (bs, 1 H), 4.25 (bs, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.31 (t, $J = 8.4$ Hz, 4 H), 7.95 – 8.01 (m, 1 H)。
[0631]	37		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(4-(4-氯苯基)丁酰基)哌啶-4-基)乙酰胺	449.1	1.26 – 1.34 (m, 2 H), 1.66 – 1.78 (m, 4 H), 2.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.67-2.54 (m, 3H), 3.04 (t, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 3.75 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 3.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.26 (d, $J = 12.8$ Hz, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.2 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.3 – 7.33 (m, 4 H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H)。

[0632] 实施例38

[0633] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酰胺



[0635] 步骤1: 在25℃向(3-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g, 0.933mmol, 1.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(0.45g, 1.399mmol, 1.5当量)、三乙胺(0.26mL, 1.866mmol, 2.0当量)和1-(3-溴丙氧基)-4-氯苯(0.33g, 1.399mmol, 1.5当量)。所得混合物在25℃搅拌16h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后, 反应混合物用水(50mL)稀释, 产物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。合并的有机层用冷水(50mL)、盐水(20mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 使用二氯甲烷中的4%甲醇作为洗脱液以得到标题化合物(1-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-3-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.21g, 61%产率), 其为灰白色胶状物。LCMS (ES) m/z = 369.2 [M+H]⁺。

[0636] 步骤2: 在0℃向(1-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-3-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.21g, 0.569mmol, 1.0当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加1,4-二噁烷中的4M盐酸(5mL)。将反应混合物温热至25℃且搅拌4h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后, 反应混合物在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物用正戊烷研磨以得到标题化合物1-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-3-甲基哌啶-4-胺盐酸盐(0.2g, 粗物质), 其为灰白色胶状物, 将其不经进一步纯化即原样用于下一步骤。LCMS (ES) m/z = 269.2 [M+H]⁺。

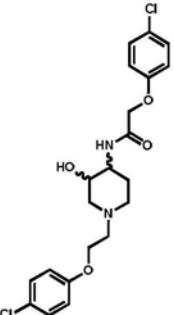
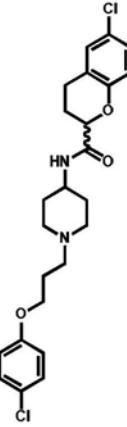
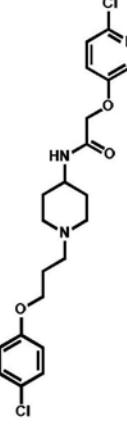
[0637] 步骤3: 在0℃向1-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-3-甲基哌啶-4-胺盐酸盐(0.15g, 0.491mmol, 1.0当量)、2-(4-氯苯氧基)乙酸(0.11g, 0.589mmol, 1.2当量)和三乙胺(0.55mL, 3.931mmol, 8.0当量)在二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中添加丙基膦酸酐溶液(≥ 50wt.%在乙酸乙酯中)(0.62g, 0.982mmol, 2.0当量)。所得混合物温热至25℃且搅拌6h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后, 反应混合物用二氯甲烷(70mL)稀释, 用水(2x30mL)、盐水(30mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 使用二氯甲烷中的4%甲醇作为洗脱液以得到标题化合物2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酰胺(0.11g, 21%粗产率), 其为无色胶

状物。LCMS (ES) $m/z = 437.1 [M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 0.71 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 0.78 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.59, 1.71-1.76 (m, 2.5H, 0.41H), 1.89, 1.99-2.04 (m, 0.75H, 0.45H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.64-2.65 (m, 2H), 2.88 (bs, 1H), 3.84 (bs, 1H), 4.03 (bs, 2H), 4.46-4.56 (m, 2H), 6.92-6.96 (m, 4H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.66-7.68, 7.83-7.85 (m, 0.63H, 0.32H)。

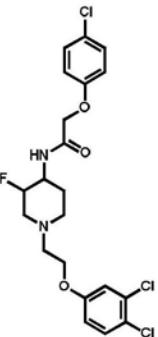
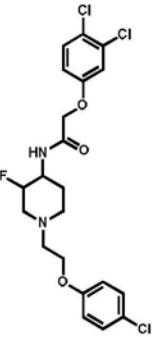
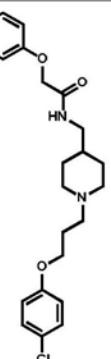
[0638] 实施例39至50的化合物大体根据上述实施例38的步骤制备。

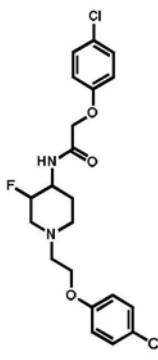
[0639] 表11

化合物 #	结构	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆)
38		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酰胺	437.1	0.71 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 0.78 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 1.59, 1.71 – 1.76, (m, 2.5 H, 0.41 H), 1.89, 1.99 – 2.04 (m, 0.75 H, 0.45 H), 2.30 – 2.36 (m, 2 H), 2.64 – 2.65 (m, 2 H), 2.88 (bs, 1 H), 3.84 (bs, 1 H), 4.03 (bs, 2 H), 4.46 – 4.56 (m, 2 H), 6.92 – 6.96 (m, 4 H), 7.27 – 7.32 (m, 4 H), 7.66 – 7.68, 7.83 – 7.85 (m, 0.63 H, 0.32 H)。
[0640]		N,1-二(2-(4-氯苯氧基)乙基)哌啶-4-甲酰胺	437.1	1.49 – 1.58 (m, 4 H), 1.97 (t, $J=10.6\text{ Hz}$, 2 H), 2.04 – 2.09 (m, 1 H), 2.62 – 2.64 (m, 2 H), 2.88 – 2.90 (m, 2 H), 3.34 – 3.38 (m, 2 H), 3.94 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 2 H), 4.02 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 2 H), 6.93 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 4 H), 7.27 – 7.30 (m, 4 H), 7.92 (bs, 1 H)。
		N-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-甲酰胺	451.1	1.51 – 1.61 (m, 4 H), 1.80 – 1.83 (m, 4 H), 2.04 – 2.07 (m, 1 H), 2.30 – 2.35 (m, 2 H), 2.82 – 2.84 (m, 2 H), 3.36 – 3.37 (m, 2 H), 3.92 – 3.95 (m, 4 H), 6.91 – 6.94 (m, 4 H), 7.27 – 7.30 (m, 4 H), 7.92 (bs, 1 H)。

	41		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-3-羟基哌啶-4-基)乙酰胺	439	1.39 – 1.41 (m, 1 H), 1.68 – 1.71 (m, 1 H), 1.86 – 1.91 (m, 1 H), 1.98 – 2.04 (m, 1 H), 2.69 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 2.80 – 2.82 (m, 1 H), 2.98 – 3.00 (m, 1 H), 3.43 (bs, 2H), 4.03 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.71 – 4.72 (m, 1 H), 6.95 (t, $J = 9.4$ Hz, 4 H), 7.30 (t, $J = 9.0$ Hz, 4 H), 7.82 – 7.83 (m, 1 H)。
[0641]	42		6-氯-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)色满-2-甲酰胺	463.1	1.43 – 1.52 (m, 2 H), 1.68 – 1.72 (m, 2 H), 1.78 – 1.88 (m, 3 H), 1.90 – 1.99 (m, 2 H), 2.07 – 2.15 (m, 1 H), 2.33 – 2.41 (m, 2 H), 2.67 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 2.71 – 2.82 (m, 3 H), 3.57 (bs, 1 H), 3.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H)。
	43		N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-2-((6-氯吡啶-3-基)氧基)乙酰胺	440.0	1.40 – 1.52 (m, 2 H), 1.64 – 1.72 (m, 2 H), 1.79 – 1.88 (m, 2 H), 1.90 – 2.00 (m, 2 H), 2.35 – 2.42 (m, 2 H), 2.79 (bs, 2 H), 3.60 (bs, 1 H), 3.97 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.43 (s, 2 H), 7.98 (bs, 1 H), 8.11 (bs, 1 H)。

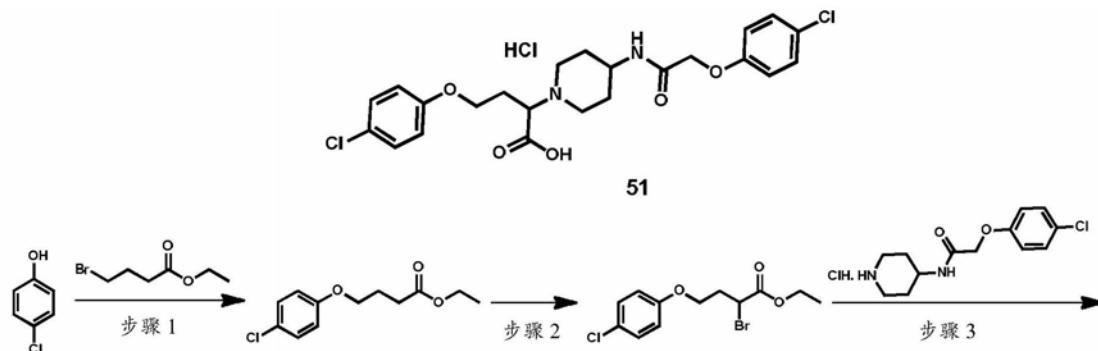
	44		N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺	473.1	1.41 – 1.49 (m, 2 H), 1.65 – 1.68 (m, 2 H), 1.82 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 1.94 (t, $J = 10.6$ Hz, 2 H), 2.36 – 2.37 (m, 2 H), 2.78 (d, $J = 10.8$ Hz, 2 H), 3.58 – 3.60 (m, 1 H), 3.96 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 6.91 – 6.97 (m, 3 H), 7.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H)。
[0642]	45		N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-2-(2,4-二氯苯氧基)乙酰胺	473.1	1.38 – 1.45 (m, 2 H), 1.69 – 1.71 (m, 2 H), 1.81 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 1.97 (t, $J = 10.2$ Hz, 2 H), 2.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 2.73 – 2.76 (m, 2 H), 3.57 – 3.59 (m, 1 H), 3.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.33 – 7.35 (m, 1 H), 7.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H)。
	46		2-(4-氯苯氧基)-N-((1R,5S)-8-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺	463.3	1.49 - 1.58 (m, 6 H), 1.77 - 1.83 (m, 4 H), 2.42 - 2.48 (m, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 4.01 (t, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 4.39 (s, 2 H), 6.91 - 6.94 (m, 4 H), 7.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 4 H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H)。

		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙基)-3-氟哌啶-4-基)乙酰胺	475.1	1.45 – 1.53 (m, 1 H), 1.70 (bs, 1 H), 2.11 – 2.19 (m, 2 H), 2.75 (bs, 2 H), 2.81 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 3.20 – 3.25 (m, 1 H), 3.72 – 3.85 (m, 1 H), 4.09 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 4.38 – 4.43 (m, 0.5 H), 4.47 (s, 2 H), 4.52 – 4.57 (m, 0.5 H), 6.93 – 6.97 (m, 3 H), 7.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H)。
[0643]		N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-3-氟哌啶-4-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺	477.1	1.45 – 1.53 (m, 1 H), 1.71 (bs, 1 H), 2.11 – 2.17 (m, 2 H), 2.75 (s, 2 H), 2.82 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 3.20 – 3.25 (m, 1 H), 3.78 (bs, 1 H), 4.05 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.40 – 4.41 (m, 0.5 H), 4.53 (s, 2.5 H), 6.93 – 6.99 (m, 3 H), 7.23 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H)。
		2-(4-氯苯氧基)-N-((1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-4-基)哌啶-4-基)甲基)乙酰胺	451.1	1.11 – 1.20 (m, 2 H), 1.31 (bs, 1 H), 1.55 (bs, 2 H), 1.83 – 2.15 (m, 4 H), 2.35 – 2.48 (m, 2 H), 2.75 – 2.81 (m, 2 H), 2.99 (bs, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 4.46 (s, 2H), 6.93 (t, $J = 10$ Hz, 4 H), 7.30 (t, $J = 9.2$ Hz, 4 H), 8.06 (bs, 1 H)。

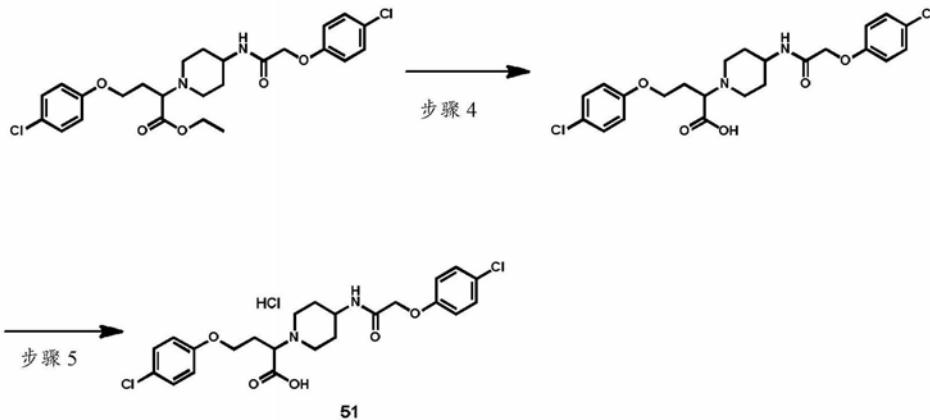
[0644]	50	 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(4-氯苯氧基)乙基)-3-氟哌啶-4-基乙酰胺	442.1	1.45 – 1.54 (m, 1 H), 1.65 – 1.75 (m, 1 H), 2.11 – 2.19 (m, 2 H), 2.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 2.81 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 3.21 – 3.27 (m, 1 H), 3.75 – 3.85 (m, 1 H), 4.05 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 4.39 – 4.44 (m, 0.5 H), 4.47 (s, 2 H), 4.51 – 4.57 (m, 0.5 H), 6.95 (t, $J = 8.4$ Hz, 4 H), 7.28 – 7.33 (m, 4 H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H)。
--------	-----------	---	-------	--

[0645] 实施例51

[0646] 4-(4-氯苯氧基)-2-(4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸盐酸盐



[0647]



[0648] 步骤1:向4-氯苯酚(2.0g, 15.556mmol, 1当量)在乙腈(60mL)中的溶液中添加无水碳酸钾(4.3g, 31.113mmol, 2当量)和4-溴丁酸乙酯(3.56mL, 24.891mmol, 1.6当量)。将反应混合物加热至回流且搅拌8h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,反应混合物冷却至27℃,过滤固体且用乙酸乙酯(100mL)洗涤。滤液在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用己烷中的10%乙酸乙酯作为洗脱液以得到标题化合物4-(4-氯苯氧基)丁酸乙酯(3.5g, 92%产率),其为无色液体。LCMS (ES) $m/z = 242.9 [M+H]^+$. 1H NMR

(400MHz,CDCl₃) :δ ppm 1.25 (t, J=6.8Hz, 3H), 2.06-2.06 (m, 2H), 2.49 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.97 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.11-4.17 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.8Hz, 2H)。

[0649] 步骤2:在-78℃向4-(4-氯苯氧基)丁酸乙酯(1.0g, 4.120mmol, 1.0当量)在无水四氢呋喃(10mL)中的溶液中缓慢添加二异丙基氨基锂溶液(2.0M在THF/庚烷/乙基苯中)(2.47mL, 4.944mmol, 1.2当量)。将反应混合物在-78℃再搅拌1h。1h后,在-78℃添加四溴化碳(2.0g, 6.198mmol, 1.5当量)在无水四氢呋喃(15mL)中的溶液,将混合物逐渐温热至27℃且溶液搅拌2h。将混合物用氯化铵饱和水溶液(20mL)淬灭且用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用己烷中的10%乙酸乙酯作为洗脱液以得到标题化合物2-溴-4-(4-氯苯氧基)丁酸乙酯(0.45g,粗物质),其为浅棕色液体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :δ ppm 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 1H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.22-4.27 (m, 2H), 4.52-4.55 (m, 1H), 6.81 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 2H)。

[0650] 步骤3:向2-溴-4-(4-氯苯氧基)丁酸乙酯(0.16g, 0.491mmol, 1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中添加2-(4-氯苯氧基)-N-(哌啶-4-基)乙酰胺盐酸盐(0.15g, 0.491mmol, 1当量)、碳酸铯(0.32g, 0.982mmol, 2.0当量)和三乙胺(0.14mL, 0.982mmol, 2.0当量)。所得混合物在27℃搅拌16h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,反应混合物用水(50mL)淬灭且用乙酸乙酯(3x30mL)萃取,合并的有机物用水(30mL)、盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(Combiflash),使用己烷中的50%乙酸乙酯作为洗脱液。产物再次用制备型HPLC纯化(分析条件:柱:inertsil ODS3V(250mm X 4.6mm X 5mic),流动相(A):0.1%氨水,流动相(B):乙腈,流速:1.0mL/min, T/%B:0/20, 10/80, 25/90, 27/20, 30/20)以得到标题化合物4-(4-氯苯氧基)-2-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸乙酯(0.08g, 40%产率),其为灰白色固体。LCMS (ES) m/z = 509.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) :δ ppm 1.21-1.31 (m, 3H), 1.31-1.47 (m, 3H), 1.66 (bs, 2H), 1.96-2.18 (m, 2H), 2.24-2.28 (m, 1H), 2.73 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.82 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.38 (t, J=6.8Hz, 1H) 3.55-3.57 (m, 1H), 3.93-4.13 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 6.90-6.95 (m, 4H), 7.28-7.32 (m, 4H), 7.90 (d, J=8.0Hz, 1H)。

[0651] 步骤4:向4-(4-氯苯氧基)-2-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸乙酯(0.04g, 0.078mmol, 1当量)在乙醇(5mL)中的溶液中添加氢氧化钠(0.3g, 0.785mmol, 10当量)在1mL水中的溶液,所得混合物加热至50℃且搅拌4h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,通过蒸去去除乙醇,残余物用水(2mL)稀释,用1.5M盐酸酸化至pH~3至4。水溶液用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。合并的有机层用水洗涤(10mL),用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物用正戊烷研磨且干燥以得到标题化合物4-(4-氯苯氧基)-2-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸(0.025g, 67%产率),其为灰白色固体。LCMS (ES) m/z = 481.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) :δ ppm 1.41-1.47 (m, 2H), 1.94 (bs, 2H), 2.05-2.19 (m, 2H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.56-2.59 (m, 1H), 2.75-2.78 (m, 1H), 2.83-2.86 (m, 1H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 4.02-4.05 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 6.91-6.95 (m, 4H), 7.28-7.32 (m, 4H), 7.93 (d, J=8.0Hz, 1H)。

[0652] 步骤5:在27℃向4-(4-氯苯氧基)-2-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸(0.02g, 0.041mmol, 1当量)在四氢呋喃(1mL)中的混合物中添加1M盐酸水溶液(2mL)且

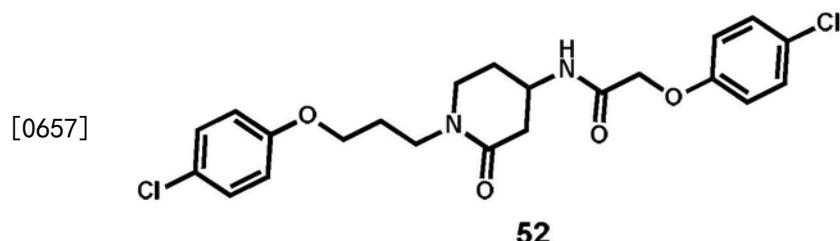
所得混合物搅拌10分钟(直到溶液澄清)。反应混合物在减压下浓缩以得到粗产物,将其用正戊烷研磨且干燥以得到标题化合物4-(4-氯苯氧基)-2-(4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸盐酸盐(0.015g,71%产率),其为灰白色固体。LCMS (ES) $m/z=481.1 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.79 (bs, 2H), 1.91 (bs, 2H), 2.25 (bs, 1H), 3.20 (bs, 2H), 3.86 (bs, 1H), 4.04-4.12 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 6.92-6.96 (m, 4H), 7.32 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 4H), 8.19 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 10.2 (bs, 1H)。(注:质子与水残余峰合并)。 1H NMR-D20 (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.76-1.84 (m, 2H), 1.94 (bs, 2H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.39 (bs, 1H), 3.09-3.14 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 3.84-3.86 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.90-6.95 (m, 4H), 7.29 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 4H)。

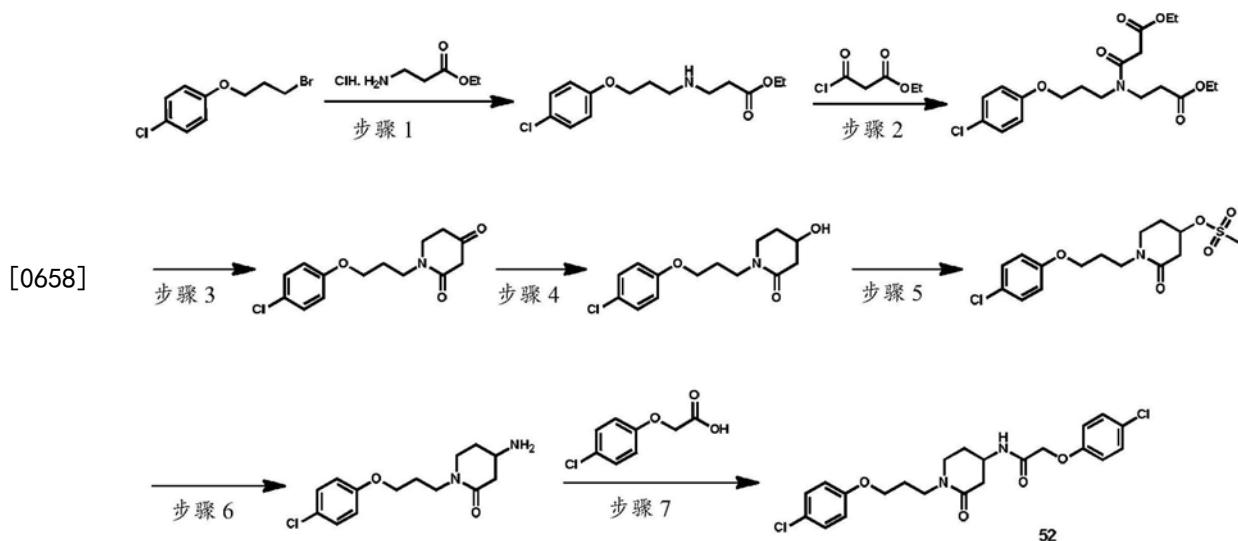
[0653] 表12

化合物 #	结构	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0654]		4-(4-氯苯氧基)-2-(4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸盐酸盐	481.1	1.76 - 1.84 (m, 2 H), 1.94 (bs, 2 H), 2.23 - 2.30 (m, 1 H), 2.39 (bs, 1 H), 3.09 - 3.14 (m, 1 H), 3.20 - 3.25 (m, 1 H), 3.35 - 3.38 (m, 1 H), 3.49 - 3.52 (m, 1 H), 3.84 - 3.86 (m, 1 H), 4.00 - 4.10 (m, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 6.90 - 6.95 (m, 4 H), 7.29 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 4 H)。

[0655] 实施例52

[0656] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-2-氧代哌啶-4-基)乙酰胺





[0659] 步骤1: 向1- (3-溴丙氧基) -4-氯苯(1.0g, 6.509mmol, 1当量) 在二氯甲烷(15mL) 中的溶液中添加3-氨基丙酸乙酯盐酸盐(1.62g, 6.509mmol, 1.0当量) 和三乙胺(1.82mL, 13.019mmol, 2.0当量) 。所得混合物在80℃经受微波照射1h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后, 反应混合物用二氯甲烷(100mL) 稀释, 用水(2x30mL) 、盐水(30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 使用二氯甲烷中的4% 甲醇作为洗脱液以得到标题化合物3- ((3- (4-氯苯氧基) 丙基) 氨基) 丙酸乙酯(0.3g, 粗物质) , 其为浅棕色胶状物。LCMS (ES) $m/z=286.1 [M+H]^+$

[0660] 步骤2: 在0℃向3- ((3- (4-氯苯氧基) 丙基) 氨基) 丙酸乙酯(0.8g, 2.799mmol, 1.0当量) 在二氯甲烷(20mL) 中的溶液中添加3-氯-3-氧化丙酸乙酯(0.36mL, 2.799mmol, 1.0当量) 和三乙胺(0.78mL, 5.598mmol, 2.0当量) 。所得混合物温热至27℃且搅拌2h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后, 反应混合物用二氯甲烷(100mL) 稀释, 用水(2x30mL) 、盐水(30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 使用己烷中的70% 乙酸乙酯作为洗脱液以得到标题化合物3- ((3- (4-氯苯氧基) 丙基) (3-乙氧基-3-氧化丙基) 氨基) -3-氧化丙酸乙酯(1.1g, 粗物质) , 其为浅棕色液体。LCMS (ES) $m/z=400.1 [M+H]^+$

[0661] 步骤3: 在0℃向3- ((3- (4-氯苯氧基) 丙基) (3-乙氧基-3-氧化丙基) 氨基) -3-氧化丙酸乙酯(1.1g粗物质, 2.750mmol, 1.1当量) 的搅拌溶液中添加乙醇钠溶液(21% 在乙醇中)(1.016mL, 3.301mmol, 1.2当量) 。将反应混合物温热至27℃且搅拌16h。反应混合物在减压下浓缩; 残余物用正戊烷和乙醚研磨以得到固体粗中间体。所得固体用二氯甲烷(10mL) 和2M盐酸(20mL) 溶解且在27℃搅拌30分钟。分离出有机相且水层用二氯甲烷(20mL) 萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩以得到粗中间体。粗中间体用乙腈(10mL) 和水(0.5mL) 溶解且将混合物加热至70℃且搅拌1h。1h后, 反应混合物在减压下浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 使用己烷中的50% 乙酸乙酯作为洗脱液以得到标题化合物1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) 喹啶-2,4-二酮(0.2g) , 其为灰白色胶状物。LCMS (ES) $m/z=282.1 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 2.04-2.11 (m, 2H) , 2.60-2.65 (m, 2H) , 3.34 (s, 2H) , 3.58-3.63 (m, 2H) , 3.65-3.70 (m, 2H) , 3.98 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H) , 6.79-6.82 (m, 2H) , 7.23 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H) 。

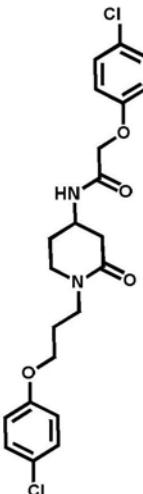
[0662] 步骤4:在26℃向1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-2,4-二酮(0.09g,0.319,1.0当量)在甲醇(5mL)中的搅拌溶液中添加硼氢化钠(0.12g,3.194mmol,10当量)。该反应的进程通过TLC监测。该反应用冷水(10mL)淬灭,产物通过乙酸乙酯(3x30mL)萃取。合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用二氯甲烷中的5%甲醇作为洗脱液以得到标题化合物1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-4-羟基哌啶-2-酮(0.08g,粗物质),其为浅棕色胶状物。LCMS (ES) m/z=284.1 [M+H]⁺

[0663] 步骤5:在0℃向1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-4-羟基哌啶-2-酮(0.085g粗物质,0.299mmol,1.0当量)、4-二甲基氨基吡啶(0.11g,0.898mmol,3.0当量)在二氯甲烷(5mL)中的搅拌混合物中添加甲磺酰氯(0.07mL,0.898mmol,3.0当量)。反应混合物缓慢加热至50℃且搅拌12h。该反应的进程通过TLC监测。反应混合物冷却至26℃,用二氯甲烷(50mL)稀释,用水(2x 30mL)、盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用二氯甲烷中的10%甲醇作为洗脱液以得到标题化合物甲磺酸1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-2-氧代哌啶-4-基酯(0.08g,粗物质),其为浅棕色油状物。LCMS (ES) m/z=362.1 [M+H]⁺

[0664] 步骤6:在高压釜中,将甲磺酸1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-2-氧代哌啶-4-基酯(0.085g粗物质,0.234mmol,1.0当量)和氨的甲醇溶液(10mL)的混合物加热至65℃且搅拌12h。12h后,将反应冷却至27℃且反应混合物在减压下浓缩以得到粗产物4-氨基-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-2-酮(0.1g,粗物质),其为棕色油状物。粗产物不经纯化原样用于下一步骤。LCMS (ES) m/z=283.1 [M+H]⁺

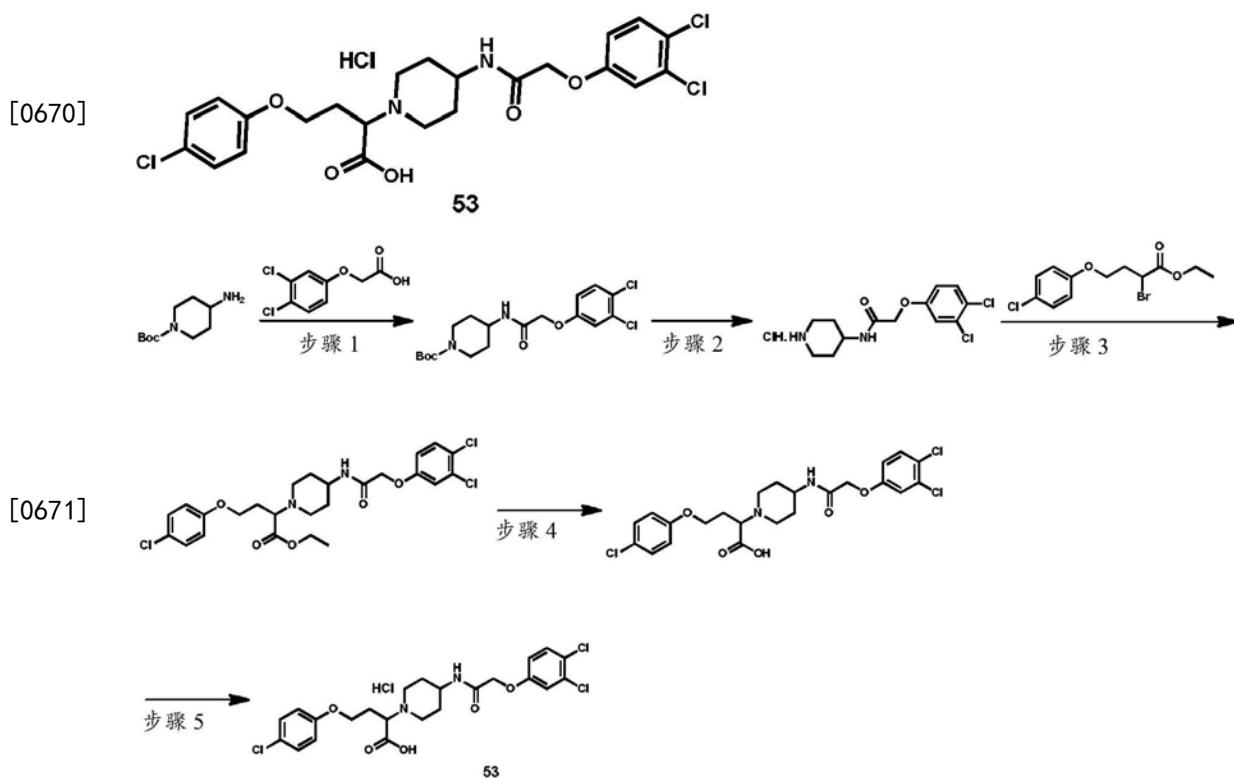
[0665] 步骤7:在0℃向4-氨基-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-2-酮(0.1g粗物质,0.353mmol,1.0当量)、2-(4-氯苯氧基)乙酸(0.065g,0.353mmol,1.0当量)和三乙胺(0.25mL,1.768mmol,5.0当量)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中添加T3P(50wt.%在乙酸乙酯中)(0.44mL,0.707mmol,2.0当量)。将反应混合物温热至27℃,搅拌16h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,反应混合物用二氯甲烷(30mL)稀释,用水(30mL)、盐水(25mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(CombiFlash),使用二氯甲烷中的6%甲醇作为洗脱液以得到标题化合物2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-2-氧代哌啶-4-基)乙酰胺(0.0031g),其为浅棕色胶状物。LCMS (ES) m/z=451.1 [M+H]⁺.¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.64 (m, 1H), 1.80-2.03 (m, 2H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.73-2.78 (m, 1H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.55 (t, J=14.4Hz, 2H), 3.98 (t, J=12Hz, 2H), 4.32 (bs, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.43 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.79-6.85 (m, 4H), 7.20-7.28 (m, 4H)。

[0666] 表13

化合物 #	结构	名称	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃)
[0667]	52	 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-2-氧化代哌啶-4-基)乙酰胺	451.1	1.64 (m, 1 H), 1.80 – 2.03 (m, 2 H), 2.16 – 2.23 (m, 1 H), 2.27 – 2.33 (m, 1 H), 2.73 – 2.78 (m, 1 H), 3.30 – 3.38 (m, 1 H), 3.40 – 3.45 (m, 1 H), 3.55 (t, <i>J</i> = 14.4 Hz, 2 H), 3.98 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 2 H), 4.32 (bs, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 6.43 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 6.79 – 6.85 (m, 4 H), 7.20 – 7.28 (m, 4 H)。

[0668] 实施例53

[0669] 4-(4-氯苯氧基)-2-(4-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸盐酸盐



[0672] 步骤1: 在0℃向4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.25g, 1.248mmol, 1当量)、2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(0.3g, 1.373mmol, 1.1当量)和三乙胺(1.4mL, 9.986mmol, 8.0当量)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中添加T3P(50wt.%在乙酸乙酯中)(1.58mL, 2.496mmol, 2.0当量)。将反应混合物温热至27℃且搅拌12h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后, 反应混合物用二氯甲烷(50mL)稀释, 用水(2x30mL)、盐水(30mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(CombiFlash), 使用二氯甲烷中的

5%甲醇作为洗脱液以得到标题化合物4-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.42g,84%产率),其为灰白色胶状物。LCMS (ES) $m/z = 303.1 [M+H]^-$ (Boc group)⁺⁻¹H NMR (400MHz,CDCl₃): δ ppm 1.35-1.38 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.87 (bs, 2H), 4.03-4.04 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.30 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 7.04 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.8Hz, 1H)。

[0673] 步骤2:在0℃向4-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.42g, 1.044mmol, 1当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加在1,4-二噁烷中的4M盐酸溶液(5mL)。所得混合物温热至27℃且搅拌4h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,混合物在减压下浓缩以得到标题化合物2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(哌啶-4-基)乙酰胺盐酸盐(0.38g,粗物质),其为灰白色固体。LCMS (ES) $m/z = 303.1 [M+H]^-$ ⁺¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ ppm 1.63-1.66 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H), 2.94 (bs, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.89 (bs, 1H), 4.53 (s, 2H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.22 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.62-8.70 (m, 2H), 11.0 (bs 1H)。粗产物不经纯化原样用于下一步骤。

[0674] 步骤3:向2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(哌啶-4-基)乙酰胺盐酸盐(0.2g, 0.588mmol, 1当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加2-溴-4-(4-氯苯氧基)丁酸乙酯(0.22g, 0.706mmol, 1.2当量)和三乙胺(0.25mL, 1.766mmol, 3.0当量)。所得混合物在80℃经受微波照射2h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(2x 30mL)、盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过快速柱色谱法使用硅胶柱纯化(CombiFlash)且产物以二氯甲烷中的5%甲醇洗脱作为洗脱液以得到标题化合物4-(4-氯苯氧基)-2-(4-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸乙酯(0.07g),其为浅棕色胶状物。LCMS (ES) $m/z = 543.1 [M+H]^-$ ⁺¹H NMR (400MHz,CDCl₃): δ ppm 1.25-1.29 (m, 3H), 1.42 (bs, 2H), 1.92 (bs, 2H), 2.06 (bs, 1H), 2.16 (bs, 1H), 2.34 (bs, 1H), 2.69-2.89 (m, 3H), 3.47 (bs, 1H), 3.88-3.96 (m, 2H), 4.04 (bs, 1H), 4.18 (bs, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.30 (bs, 1H), 6.76-6.81 (m, 3H), 7.04 (bs, 1H), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H)。

[0675] 步骤4:向4-(4-氯苯氧基)-2-(4-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸乙酯(0.07g, 0.128mmol, 1当量)在乙醇(5mL)中的溶液中添加氢氧化钠(0.05g, 1.287mmol, 10当量)在2ml水中的溶液,且将混合物搅拌4h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,通过蒸发去除乙醇,残余物用水(5mL)稀释,用1.5M盐酸酸化至pH~2至3。水层用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。合并的有机层用水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。将其用乙醚和正戊烷研磨以得到标题化合物4-(4-氯苯氧基)-2-(4-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸(0.048g, 72%产率),其为灰白色固体。LCMS (ES) $m/z = 515.1 [M+H]^-$ ⁺¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ ppm 1.68 (bs, 2H), 1.84 (bs, 2H), 2.20 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 3.77 (bs, 2H), 4.03 (bs, 1H), 4.08 (bs, 1H), 4.52 (s, 2H), 6.92-6.97 (m, 3H), 7.22 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.49-7.52 (m, 1H), 8.14 (bs, 1H)。(两个质子被水的峰淹没。¹H NMR-D2O (400MHz,DMSO-d₆): δ ppm 1.76-1.79 (m, 2H), 1.93-1.97 (m, 2H), 2.24-2.32 (m, 2H), 3.01-3.11 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.83 (bs, 2H), 4.08-4.12 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.95-7.00 (m, 3H), 7.24 (bs, 1H), 7.34 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.8Hz, 1H)。

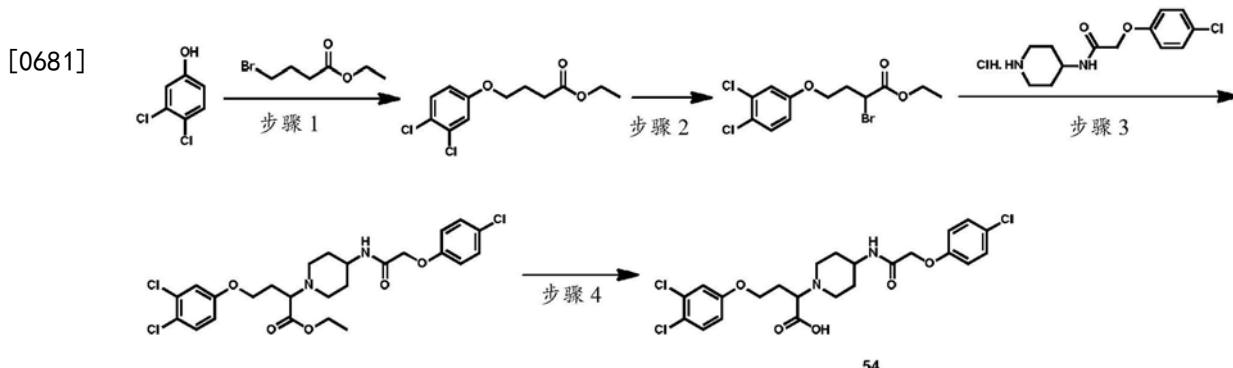
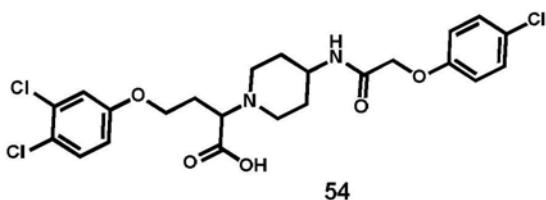
[0676] 步骤5:在27℃向4-(4-氯苯氧基)-2-(4-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸(0.045g,0.087mmol,1当量)在四氢呋喃(2mL)中的混合物中添加1M盐酸水溶液(2mL)且所得混合物搅拌10分钟(直到溶液澄清)。反应混合物在减压下浓缩以得到粗产物,将其用正戊烷研磨且干燥以得到标题化合物4-(4-氯苯氧基)-2-(4-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸盐酸盐(0.045g,95%产率),其为灰白色固体。LCMS (ES) $m/z = 515.0 [M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.81-1.83 (m, 2H), 1.93 (bs, 2H), 2.26-2.27 (m, 1H), 3.13 (bs, 2H), 3.50 (bs, 2H), 3.87 (bs, 1H), 4.05 (bs, 2H), 4.10-4.14 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.93-6.97 (m, 3H), 7.22 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.52 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H). 8.27 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H). 10.3 (bs, 1H)。(注:质子被水残余峰淹没)。 1H NMR-D20 (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.76-1.81 (m, 2H), 1.93 (bs, 2H), 2.23-2.27 (m, 1H), 2.36 (bs, 1H), 3.06-3.12 (m, 1H), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.49-3.71 (m, 1H), 3.82 (bs, 1H), 3.95-3.97 (m, 1H), 4.02-4.10 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.90-6.95 (m, 3H), 7.19 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.49 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H)。

[0677] 表14

化合物 #	结构	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
53		4-(4-氯苯氧基)-2-(4-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)丁酸盐酸盐	515.0	1.81 – 1.83 (m, 2 H), 1.93 (bs, 2 H), 2.26 – 2.27 (m, 1 H), 3.13 (bs, 2 H), 3.50 (bs, 2 H), 3.87 (bs, 1 H), 4.05 (bs, 2 H), 4.10 – 4.14 (m, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 6.93 – 6.97 (m, 3 H), 7.22 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1 H), 7.33 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2 H), 7.52 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1 H). 8.27 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1 H). 10.3 (bs, 1 H)。

[0678] [0679] 实施例54

[0680] 2-(4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)-4-(3,4-二氯苯氧基)丁酸



[0682] 步骤1:向3,4-二氯苯酚(1.0g,6.134mmol,1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中添加无水碳酸钾(1.69g,12.269mmol,2.0当量)和4-溴丁酸乙酯(1.31mL,9.202mmol,1.5当量)。将反应混合物加热至140℃且搅拌3h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,反应混合物冷却至27℃,反应混合物用水(50mL)稀释,用乙酸乙酯(3x50mL)萃取,合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用己烷中的10%乙酸乙酯作为洗脱液以得到标题化合物4-(3,4-二氯苯氧基)丁酸乙酯(1.5g,89%产率),其为无色液体。LCMS (ES) m/z = 277.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.06-2.13 (m, 2H), 2.49 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.97 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.12-4.17 (m, 2H), 6.73 (dd, J=8.8Hz, 2.8Hz, 1H), 6.97 (d, J=2.8Hz, 1H). 7.30 (d, J=8.8Hz, 1H)。

[0683] 步骤2:在-78℃向4-(3,4-二氯苯氧基)丁酸乙酯(0.5g,1.804mmol,1.0当量)在无水四氢呋喃(20mL)中的溶液中缓慢添加二异丙基氨基锂溶液(2.0M在THF/庚烷/乙基苯中)(1.35mL,2.706mmol,1.5当量)。将反应混合物在-78℃再搅拌1h。1h后,在-78℃添加四溴化碳(0.89g,2.706mmol,1.5当量)在无水四氢呋喃(15mL)中的溶液,将混合物逐渐温热至27℃且搅拌2h。反应混合物用氯化铵饱和水溶液(20mL)淬灭且用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,使用己烷中的7%乙酸乙酯作为洗脱液以得到标题化合物2-溴-4-(3,4-二氯苯氧基)丁酸乙酯(0.15g,粗物质),其为浅棕色液体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.30 (t, J=6.8Hz, 3H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 1H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.20-4.28 (m, 2H), 4.50-4.53 (m, 1H), 6.74 (dd, J=9.2Hz, 3.2Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 1H)。

[0684] 步骤3:向2-溴-4-(3,4-二氯苯氧基)丁酸乙酯(0.28g,0.786mmol,1.2当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌溶液中添加2-(4-氯苯氧基)-N-(哌啶-4-基)乙酰胺盐酸盐(0.2g,0.655mmol,1当量)和三乙胺(0.27mL,1.965mmol,3.0当量)。所得混合物在27℃搅拌16h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后,反应混合物用水(50mL)淬灭且用乙酸乙酯

(3x 50mL) 萃取, 合并的有机物用水(30mL)、盐水(20mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(CombiFlash), 使用二氯甲烷中的3%甲醇作为洗脱液以得到标题化合物2-(4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)-4-(3,4-二氯苯氧基)丁酸乙酯(0.18g, 51%产率), 其为浅棕色胶状物。LCMS(ES) $m/z=543.1$ [$M+H$]⁺. 1H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.18(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.37-1.44(m, 3H), 1.66(bs, 2H), 1.95-2.06(m, 2H), 2.11-2.17(m, 1H), 2.65-2.72(m, 1H), 2.83-2.84(m, 1H), 3.39(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.55(bs, 1H), 3.98-4.14(m, 4H), 4.42(s, 2H), 6.91-6.95(m, 3H), 7.19(d, $J=2.8$ Hz, 1H) 7.31(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.49(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.90(d, $J=8.0$ Hz, 1H)。

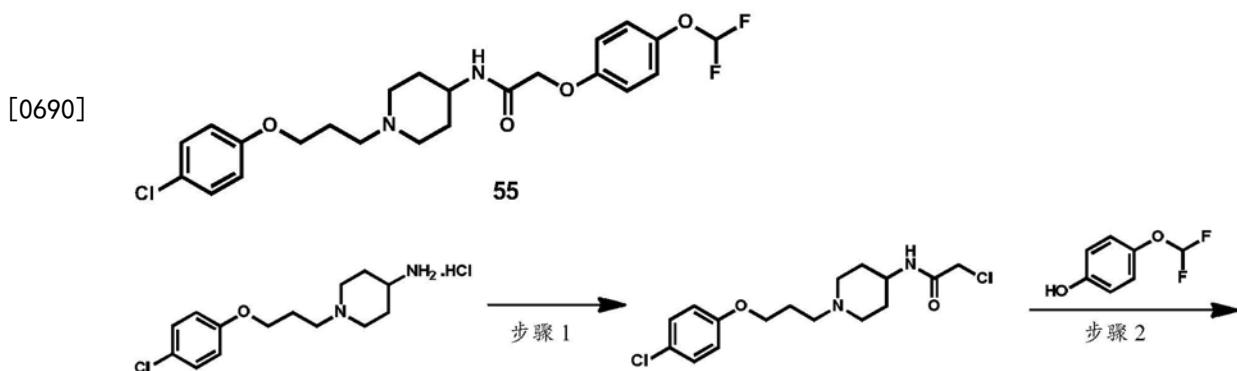
[0685] 步骤4: 向2-(4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)-4-(3,4-二氯苯氧基)丁酸乙酯(0.17g, 0.312mmol, 1当量)在乙醇(5mL)中的溶液中添加氢氧化钠(0.12g, 0.3125mmol, 10当量)在2mL水中的溶液, 将混合物加热至50℃且搅拌3h。该反应的进程通过TLC监测。反应完成后, 通过蒸发去除乙醇, 残余物用水(5mL)稀释, 用1.5M盐酸酸化至pH~2至3。水层用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。合并的有机层用水(2x30mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩以得到粗产物。粗产物用正戊烷研磨且干燥以得到标题化合物2-(4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)-4-(3,4-二氯苯氧基)丁酸(0.085g, 53%产率), 其为灰白色固体。LCMS(ES) $m/z=515.1$ [$M+H$]⁺. 1H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.41-1.50(m, 2H), 1.69(bs, 2H), 1.94-2.05(m, 2H), 2.29(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.60(bs, 1H), 2.77(d, $J=10.8$ Hz, 1H), 2.85(d, $J=11.2$ Hz, 1H) 3.38(bs, 1H), 3.58(bs, 1H), 4.01-4.09(m, 2H), 4.43(s, 2H), 6.94(d, $J=8.8$ Hz, 3H), 7.20(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.31(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.49(d, $J=8.8$ Hz, 1H) 7.93(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 12.0(bs, 1H)。

[0686] 表15

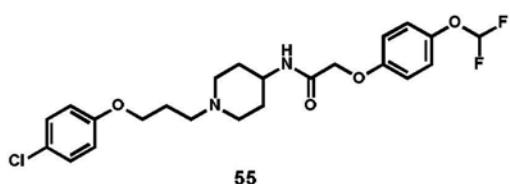
	化合物#	结构	名称	LCMS m/z [$M+H$] ⁺	1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0687]	54		2-(4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1-基)-4-(3,4-二氯苯氧基)丁酸	515.1	1.41 - 1.50 (m, 2 H), 1.69 (bs, 2 H), 1.94 - 2.05 (m, 2 H), 2.29 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 2.60 (bs, 1 H), 2.77 (d, $J=10.8$ Hz, 1 H), 2.85 (d, $J=11.2$ Hz, 1 H) 3.38 (bs, 1 H), 3.58 (bs, 1 H), 4.01 - 4.09 (m, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 3 H), 7.20 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.49 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 12.00 (bs, 1 H)。

[0688] 实施例55

[0689] N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯氧基)乙酰胺



[0691]



[0692] 步骤1: 在0℃向1- (3- (4-氯苯氧基)丙基) 呻啶-4-胺盐酸盐(0.5g, 1.64mmol, 1.0当量) 在DCM(70mL) 中的搅拌溶液中滴加三乙胺(0.81mL, 5.74mmol, 3.5当量) 且搅拌30min。然后在0℃滴加化合物氯乙酰氯(0.15mL, 1.96mmol, 1.2当量)。然后反应混合物在室温搅拌16h。起始原料消耗后(TLC, DCM中的5%MeOH), 反应混合物用DCM(100mL)稀释, 用冰冷水(2×50mL)、饱和氯化铵溶液(50mL)和水(50mL)洗涤。合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩。粗物质通过快速柱色谱法使用二氯甲烷中的6%甲醇纯化以得到2-氯-N-(1- (3- (4-氯苯氧基)丙基) 呻啶-4-基) 乙酰胺(0.15g, 26.5%产率), 其为灰白色固体。LCMS (ES) m/z = 345.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35-1.43 (m, 2H), 1.68-1.71 (m, 2H), 1.82 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.96 (t, J=11.0Hz, 2H), 2.38 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.77 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.50 (bs, 1H), 3.95-3.98 (m, 4H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.07 (d, J=7.2Hz, 1H)。

[0693] 步骤2: 在室温向2-氯-N- (1- (3- (4-氯苯氧基)丙基) 呻啶-4-基) 乙酰胺(0.15g, 0.43mmol, 1.0当量) 在乙腈(20mL) 中的搅拌溶液中添加碳酸铯(0.35g, 1.08mmol, 2.5当量) 和化合物4- (二氟甲氧基) 苯酚(0.08mL, 0.65mmol, 1.5当量), 然后反应混合物在80℃搅拌16h。起始原料消耗后(TLC, DCM中的5%MeOH), 反应混合物在减压下浓缩且向所得残余物添加水(5mL), 搅拌15-20min且通过烧结漏斗过滤。所得固体用水(10mL)、乙醚(3×10mL)和正戊烷(2×10mL)洗涤, 在高真空下干燥以得到N- (1- (3- (4-氯苯氧基)丙基) 呻啶-4-基) -2- (4- (二氟甲氧基) 苯氧基) 乙酰胺(0.136g, 66.9%产率), 其为灰白色固体。LCMS (ES) m/z = 469.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42-1.50 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 2H), 1.82 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.94 (t, J=11.0Hz, 2H), 2.37 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.77-2.80 (m, 2H), 3.59-3.60 (m, 1H), 3.97 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.88 (s, 0.25H), 6.92-6.97 (m, 4H), 7.07 (s, 0.25H), 7.10 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.25 (s, 0.25H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.0Hz, 1H)。

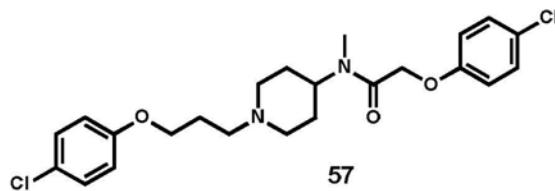
[0694] 实施例56的化合物大体根据上述实施例55的步骤制备。

[0695] 表16

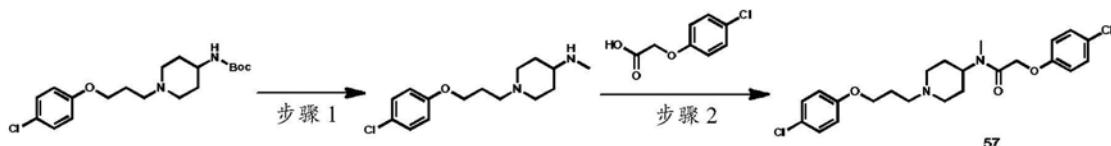
化合物 #	结构	名称	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0696]		N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯氧基)乙酰胺	469.1	1.42 – 1.50 (m, 2 H), 1.65 – 1.68 (m, 2 H), 1.82 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2 H), 1.94 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2 H), 2.37 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 2.77 – 2.80 (m, 2 H), 3.59 – 3.60 (m, 1 H), 3.97 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 6.88 (s, 0.25 H), 6.92 – 6.97 (m, 4 H), 7.07 (s, 0.25 H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 7.25 (s, 0.25 H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H)。
		N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-2-(4-环丙基苯氧基)乙酰胺	443.2	0.55 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 0.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 1.42 – 1.50 (m, 2 H), 1.64 – 1.67 (m, 2 H), 1.82 – 1.83 (m, 3 H), 1.94 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2 H), 2.37 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 2.76 – 2.79 (m, 2 H), 3.58 – 3.60 (m, 1 H), 3.96 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H)。

[0697] 实施例57

[0698] 2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-N-甲基乙酰胺



[0699]



[0700] 步骤1：在0℃向(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g,

0.27mmol, 1.0当量)在THF(10.0mL)中的搅拌溶液中添加氢化铝锂(1.0M于THF中)(0.81g, 0.81mmol, 3.0当量)。将反应在70℃搅拌3h。起始原料消耗后(TLC, 70% EtOAc在己烷中), 在0℃将反应混合物通过冰冷水(3mL)淬灭且浓缩以得到1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-N-甲基哌啶-4-胺(0.08g, 粗物质), 其为淡黄色液体。LCMS (ES) m/z = 283.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm-粗物质

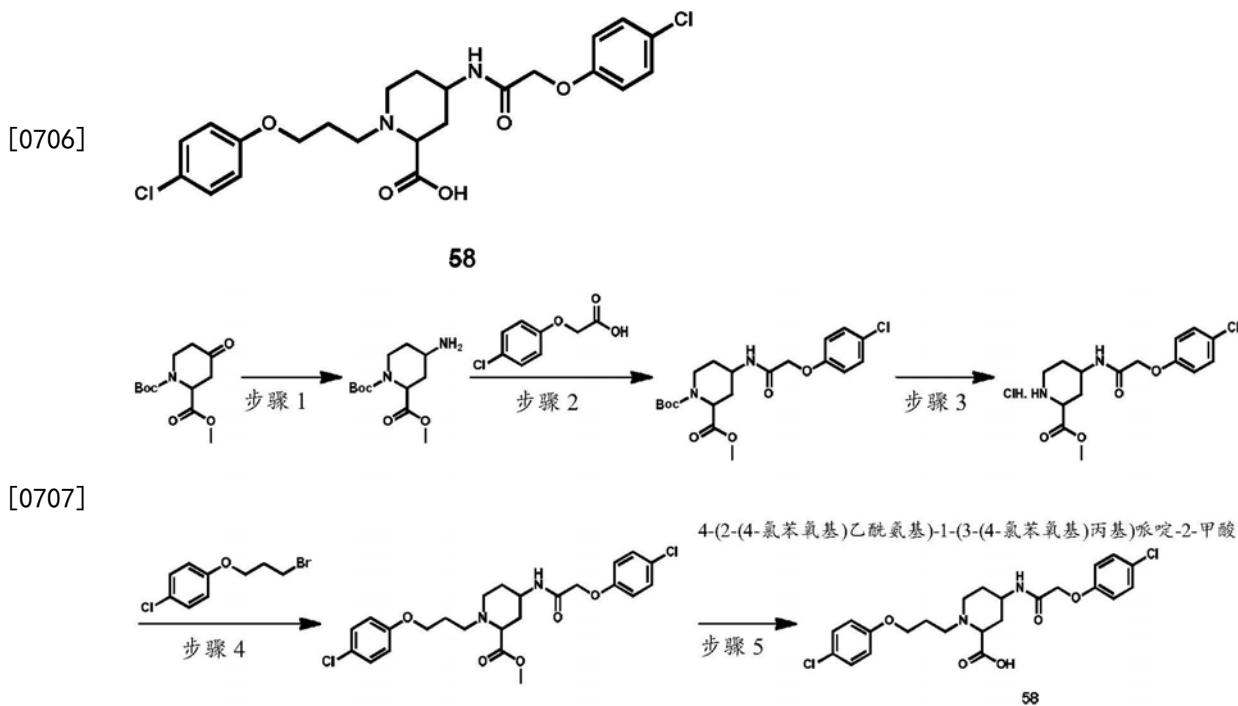
[0701] 步骤2: 向1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-N-甲基哌啶-4-胺(0.08g, 0.28mmol, 1.0当量)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.12mL, 0.84mmol, 3.0当量)和化合物2-(4-氯苯氧基)乙酸(0.063g, 0.34mmol, 1.2当量)且在0℃滴加T₃P(50% wt. 在乙酸乙酯中)(0.42mL, 0.70mmol, 2.5当量)。将反应在室温搅拌16h。起始原料消耗后(TLC, DCM中的5% MeOH), 反应混合物用DCM(50mL)稀释, 且用饱和碳酸氢钠溶液(2×10mL)和水(2×10mL)洗涤。合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以得到粗物质。粗物质通过快速柱色谱法使用二氯甲烷中的3-4%甲醇纯化, 将其再次通过制备型HPLC纯化(分析条件: 柱: Inertsil ODS 3V (50mm×2.1mm×3mic), 流动相(A): 0.1%氨水, 流动相(B): 乙腈, 流速: 0.7mL/min, 化合物RT: 4.89)以得到2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-N-甲基乙酰胺(0.014g, 11.0%产率), 其为灰白色固体。LCMS (ES) m/z = 451.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 (d, J=10.8Hz, 1H), 1.61-1.75 (m, 3H), 1.82 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.89-1.96 (m, 2H), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.90 (d, J=10.8Hz, 2H), 3.50-3.60 (m, 0.5H), 3.96 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.10-4.20 (m, 0.6H), 4.81 (d, J=22.4Hz, 2H), 6.88-6.93 (m, 4H), 7.28 (d, J=8.8Hz, 4H)。

[0702] 表17

化合物#	结构	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0703]		2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)-N-甲基乙酰胺	451.1	1.41 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 1.61 - 1.75 (m, 3 H), 1.82 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 1.89 - 1.96 (m, 2 H), 2.38 - 2.40 (m, 2 H), 2.69 (s, 1 H), 2.81 (s, 2 H), 2.90 (d, J=10.8 Hz, 2 H), 3.50 - 3.60 (m, 0.5 H), 3.96 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 4.10 - 4.20 (m, 0.6 H), 4.81 (d, J=22.4 Hz, 2 H), 6.88 - 6.93 (m, 4 H), 7.28 (d, J=8.8 Hz, 4 H)。

[0704] 实施例58

[0705] 4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-2-甲酸



[0708] 步骤1：在0℃向4-氧化哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁基)·2-甲基酯(0.6g,2.3mmol,1当量)在甲醇(60mL)中的溶液中分批添加乙酸铵(1.79g,23.3mmol,10当量)且在室温保持1h。然后添加氰基硼氢化钠(0.57g,9.2mmol,4当量)和乙酸(2滴,催化用)且在室温保持48h。起始原料消耗后(TLC,50%EtOAc在己烷中),将反应混合物浓缩,用DCM(150mL)中的10%甲醇稀释且用10%NaHCO₃水溶液(20mL)、冷水(20mL)洗涤,有机层用无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩以得到4-氨基哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁基)·2-甲基酯(0.5g,粗物质,99.6%产率),其为灰白色固体。LCMS (ES) m/z=259.3[M+H]⁺.¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ ppm-粗物质。

[0709] 步骤2：在0℃向4-氨基哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁基)·2-甲基酯(0.5g,1.90mmol,1当量)在DCM(100.0mL)中的溶液中添加三乙胺(0.66mL,4.7mmol,2.5当量)和2-(4-氯苯氧基)乙酸(0.43g,2.30mmol,1.2当量)。搅拌5分钟后,将T₃P(50wt.%在乙酸乙酯中)(2.85mL,4.70mmol,2.5当量)添加至反应混合物。然后反应混合物在室温搅拌18h。4-氨基哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁基)·2-甲基酯消耗后,反应混合物用DCM(150mL)稀释且用冷水(50mL)洗涤。合并的有机萃取物用10%NaHCO₃水溶液(2×50mL)、水(50mL)洗涤且用无水硫酸钠干燥。将有机层过滤且在旋转蒸发器浓缩以得到4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁基)·2-甲基酯(0.70g,粗物质),其为粘性液体。LCMS (ES) m/z=327.2[M+H]⁺(观察到脱BOC的质量)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ ppm-粗物质。

[0710] 步骤3：在0℃向4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁基)·2-甲基酯(0.7g,1.6mmol,1当量)在DCM(7.0mL)中的溶液中添加二噁烷中的4M HCl(7.0mL)。然后反应混合物在室温搅拌16h。4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁基)·2-甲基酯消耗后,将反应混合物在旋转蒸发器浓缩且用正戊烷(2×10mL)洗涤以得到4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-2-甲酸甲酯盐酸盐(0.55g,粗物质,86.41%产率),其为灰白色固体。LCMS (ES) m/z=327.0[M+H]⁺,观察到游离胺物质。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ ppm-粗物质。

[0711] 步骤4: 在0℃向4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-2-甲酸甲酯盐酸盐(0.55g, 1.5mmol, 1当量)在三乙胺(0.84mL, 6.0mmol, 4.0当量)中的溶液中添加1-(3-溴丙氧基)-4-氯苯(0.45g, 1.8mmol, 1.2当量)。然后反应混合物在100℃搅拌4h。4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)哌啶-2-甲酸甲酯盐酸盐消耗后, 反应混合物用DCM中的10%甲醇(150mL)稀释且用冷水(2×20mL)洗涤。合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥。将有机层过滤且在旋转蒸发器浓缩以得到粗物质, 其通过快速色谱法纯化, 使用己烷中的1%至50%乙酸乙酯作为洗脱液以得到4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-2-甲酸甲酯(0.15g, 20%产率), 其为灰白色固体。LCMS (ES) $m/z = 495.1 [M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44-1.59 (m, 2H), 1.66-1.72 (m, 2H), 1.79-1.96 (m, 2.5H), 2.02-2.20 (m, 1H), 2.21-2.30 (m, 0.5H), 2.58-2.64 (m, 1.5H), 2.84-2.89 (m, 0.5H), 2.97-3.02 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.59-3.68 (m, 0.5H), 3.80-3.82 (m, 0.5H), 3.95-4.01 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.89-6.95 (m, 4H), 7.30 (t, $J = 9.4\text{Hz}$, 4H), 7.91 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 0.5H), 7.97 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 0.5H)。

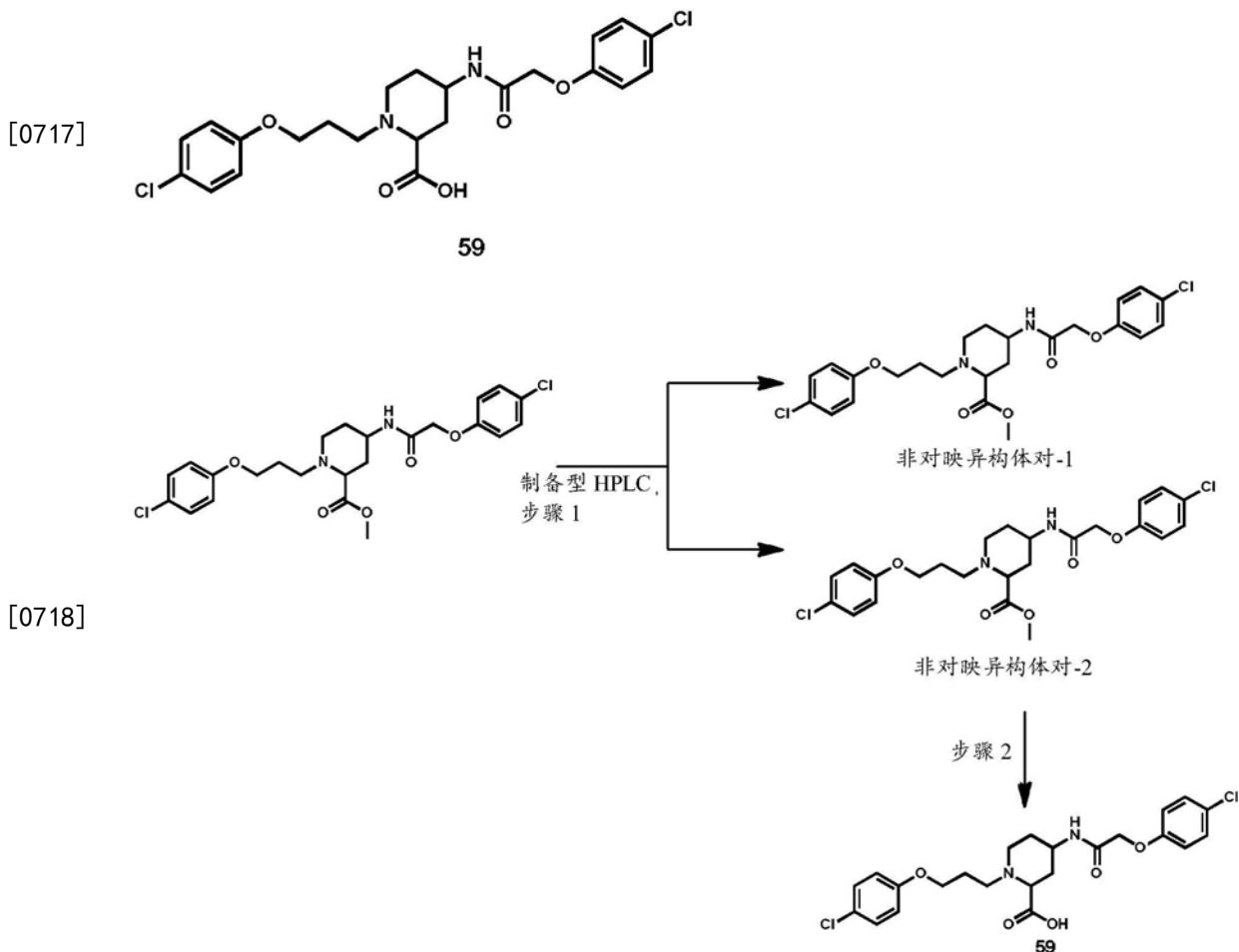
[0712] 步骤5: 在室温向4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-2-甲酸甲酯(0.15g, 0.3mmol, 1.0当量)在四氢呋喃(3mL)中的搅拌溶液中添加水(0.75mL)和氢氧化锂一水合物(0.05g, 1.2mmol, 4当量)且搅拌36h。将反应混合物蒸发, 所得水层在0℃用2N HCl溶液酸化且pH保持在5-6, 所得沉淀过滤, 用冷水(2×5mL)、乙醚(2×10mL)、戊烷(2×10mL)洗涤且真空干燥以得到4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-2-甲酸(0.04g, 27.58%产率), 其为灰白色固体。LCMS (ES) $m/z = 481.4 [M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49-1.54 (m, 0.5H), 1.57-1.60 (m, 0.5H), 1.68-1.77 (m, 1.5H), 1.84-1.94 (m, 3H), 2.65-2.71 (m, 1H), 2.80 (bs, 0.5H), 2.90 (bs, 0.5H), 3.02 (bs, 1H), 3.16-3.19 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.77-3.83 (m, 1.5H), 3.97 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.90-6.95 (m, 4H), 7.30 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 4H), 7.95 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 0.6H), 8.08 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 0.4H)。

[0713] 表18

化合物 #	结构	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0714]	58 	4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-2-甲酸	481.4	1.49 – 1.54 (m, 0.5 H), 1.57 – 1.60 (m, 0.5 H), 1.68 – 1.77 (m, 1.5 H), 1.84 – 1.94 (m, 3 H), 2.65 – 2.71 (m, 1 H), 2.80 (bs, 0.5 H), 2.90 (bs, 0.5 H), 3.02 (bs, 1 H), 3.16 – 3.19 (m, 1 H), 3.53 (s, 1 H), 3.77 – 3.83 (m, 1.5 H), 3.97 (s, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 6.90 – 6.95 (m, 4 H), 7.30 (t, $J = 9.0\text{ Hz}$, 4 H), 7.95 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 0.6 H), 8.08 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 0.4 H)。

[0715] 实施例59

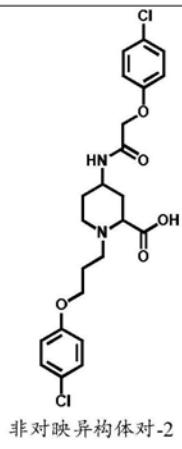
[0716] 4- (2- (4-氯苯氧基) 乙酰氨基) -1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) 味啶-2-甲酸



[0719] 步骤1:4- (2- (4-氯苯氧基) 乙酰氨基) -1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) 味啶-2-甲酸甲酯通过制备型HPLC纯化(分析条件:柱:Inertsil ODS 3V (250mm×4.6mm×5mic),流动相(A):0.1%氨水,流动相(B):乙腈,流速:1.0mL/min,化合物保留时间(对-1):14.108分钟,化合物保留时间(对-2):17.987分钟)以得到Z14(对-1)和Z15(对-2)。Z15用于下一步(甲基酯水解)。

[0720] 步骤2:化合物6的步骤参照实施例5。(4- (2- (4-氯苯氧基) 乙酰氨基) -1- (3- (4-氯苯氧基) 丙基) 味啶-2-甲酸)(0.08g,83.33%产率),其为白色固体。LCMS (ES) m/z=481.1 [M +H]⁺.¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.53 (d, J=9.2Hz, 1H), 1.70-1.77 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 3H), 2.63-2.70 (m, 2H), 2.85 (bs, 1H), 3.05-3.09 (m, 1H), 3.60 (bs, 1H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.98 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.93 (t, J=8.2Hz, 4H), 7.30 (t, J=8.8Hz, 4H), 7.98 (d, J=7.6Hz, 1H)。

[0721] 表19

化合物 #	结构	名称	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
[0722]		4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)-1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-2-甲酸 非对映异构体对-2	481.1	1.53 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1 H), 1.70 – 1.77 (m, 2 H), 1.86 – 1.95 (m, 3 H), 2.63 – 2.70 (m, 2 H), 2.85 (bs, 1 H), 3.05 – 3.09 (m, 1 H), 3.60 (bs, 1 H), 3.82 – 3.86 (m, 1 H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.93 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 4 H), 7.30 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H)。

[0723] 实施例60: 基于ATF4细胞的测试

[0724] ATF4报告测定法测量毒胡萝卜素(Thapsigargin)诱导的细胞应激对ATF4表达的影响。对于该报告测定,通过在CMV启动子的控制下,用含有与ATF4的5'-UTR融合的NanoLuc®荧光素酶基因的质粒转染SH-SY5Y细胞,产生稳定的细胞系。ATF4 5'-UTR含有两个开放可读框,其介导报告基因的细胞应激依赖性翻译。分离稳定表达报道构建体的克隆并基于对毒胡萝卜素的发光响应和测试化合物对该信号的抑制进行选择。简而言之,用毒胡萝卜素攻击SH-SY5Y-ATF4-NanoLuc细胞14-18小时,以确定有或没有测试化合物情况下的应激效应。

[0725] 细胞在由90%DMEM F12 (InVitrogen#11320-033)、10%胎牛血清(Gibco#10438-026)、5mM Glutamax (Gibco#35050-061)、5mM Hepes (Gibco#15630-080) 和0.5mg/ml遗传霉素(Gibco#10131-027)组成的生长培养基中繁殖。通过如下方式制备用于测定的细胞:从细胞中除去所有培养基,用磷酸盐缓冲盐水洗涤铺板的细胞,并通过添加包含10%Tryple表达溶液(InVitrogen12604-021)和90%无酶细胞解离缓冲液HANKS碱(Gibco13150-016)的溶液分离。通过添加包含90%无酚红DMEM F12 (InVitrogen, 11039)、10%胎牛血清(Gibco#10438-026)、5mM Glutamax (Gibco#35050-061)、5mM Hepes (Gibco#15630-080) 和0.5mg/ml遗传霉素(Gibco#10131-027)的测定培养基使胰蛋白酶失活。将悬浮的细胞以300g快速离心5分钟,除去上清液,将细胞沉淀物悬浮在温热的(30-37°C)包含上述物质的培养基中(1e6细胞/ml)。

[0726] 通过向每个孔中加入250μL在100%DMSO中的化合物储备溶液制备测定板,然后分配20微升/孔细胞悬浮液以递送15-20k细胞/孔。将细胞在37°C下孵育1小时。然后,向细胞的每个孔中加入5μL的1.5μM或1μM的毒胡萝卜素(终浓度:200-300nM)。将含有细胞的测定板在37°C下孵育14-18小时。

[0727] 如下测量由ATF4构建体产生的荧光素酶。将Nano-Glo试剂的等分试样(Nano-Glo®荧光素酶测定底物, Promega, N113, Nano-Glo®荧光素酶测定缓冲液, Promega, N112 (Nano-Glo®荧光素酶测定系统的部分, N1150))调至室温,根据制造商的说明混合底物和缓冲液。将细胞平板平衡至室温。将25微升/孔的混合Nano-Glo试剂分配到测定孔中并脉冲

旋转以沉淀内容物，并用薄膜密封平板。将板在室温下温育1小时，然后在Envision读板仪上检测发光。

[0728] 实施例61-胶囊组合物

[0729] 用于施用本发明化合物的口服剂型通过填充标准的两段式硬明胶胶囊来制备，其中所述成分的比例如下表2所示。

[0730] 表20

<u>成分</u>	<u>量</u>
2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)哌啶-4-基)乙酰胺 (实施例1的化合物)	7 mg
乳糖	53 mg
滑石	16 mg
硬脂酸镁	4 mg

[0732] 实施例62-可注射肠胃外组合物

[0733] 用于施用本发明化合物的可注射形式通过将1.7%重量的2-(4-氯苯氧基)-N-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)哌啶-4-基)乙酰胺(实施例2的化合物)在10体积%丙二醇水溶液中搅拌而制备。

[0734] 实施例63片剂组合物

[0735] 将如下表4中所示的蔗糖、硫酸钙二水合物和PERK抑制剂以所示的比例与10%明胶溶液混合并造粒。将湿颗粒过筛、干燥、与淀粉、滑石和硬脂酸混合，过筛并压制为片剂。

[0736] 表21

<u>成分</u>	<u>量</u>
8-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)-3-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-酮 (实施例3的化合物)	12 mg
硫酸钙二水合物	30 mg
蔗糖	4 mg
淀粉	2 mg
滑石	1 mg
硬脂酸	0.5 mg

[0738] 生物活性

[0739] 在上述试验中测试本发明化合物抗ATF4翻译的活性。

[0740] 实施例1和3-8的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示，平均ATF4途径抑制活性(IC_{50})<300nM。

[0741] 实施例1的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试且以两次或更多次实验

为一组进行的实验显示,平均ATF4途径抑制活性(IC_{50})为75.86nM。

[0742] 实施例2的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4途径抑制活性(IC_{50})<4000nM。

[0743] 实施例9-26、28、30-38、41-48、50-55和57-59的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4途径抑制活性(IC_{50})<1,000nM。

[0744] 实施例27、29、39、40、49和56的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4途径抑制活性(IC_{50})>1,000nM。

[0745] 实施例11的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4途径抑制活性(IC_{50})为32nM。

[0746] 实施例17的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4途径抑制活性(IC_{50})为76.8nM。

[0747] 实施例24的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4途径抑制活性(IC_{50})为200.6nM。

[0748] 实施例30的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4途径抑制活性(IC_{50})为110.5nM。

[0749] 实施例37的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4途径抑制活性(IC_{50})为98.7nM。

[0750] 实施例43的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4途径抑制活性(IC_{50})为58.4nM。

[0751] 实施例50的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4途径抑制活性(IC_{50})为93.9nM。

[0752] 实施例57的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4途径抑制活性(IC_{50})为61.2nM。

[0753] 实施例59的化合物大体根据上述基于ATF4细胞的测定测试且以两次或更多次实验为一组进行的实验显示,平均ATF4途径抑制活性(IC_{50})为172.5nM。

[0754] 参考文献

[0755] 1.Wek RC,Jiang H-Y,Anthony TG.Coping with stress:eIF2 kinases and translational control.Biochem.Soc.Trans.2006 Feb;34 (Pt I) :7-11.

[0756] 2.Hinnebusch AG,Lorsch JR.The mechanism of eukaryotic translation initiation:new insights and challenges.Cold Spring Harb Perspect Biol.2012;4 (10) .

[0757] 3.Krishnamoorthy T,Pavitt GD,Zhang F,DeverTE,Hinnebusch AG.Tight binding of the phosphorylated alpha subunit of initiation factor 2(eIF2alpha) to the regulatory subunits of guanine nucleotide exchange factor eIF2B is required for inhibition of translation initiation.Mol Cell Biol.2001 Aug;21 (15) :5018-30.

[0758] 4.Hinnebusch AG.Translational regulation of GCN4 and the general amino acid control of yeast.Annu.Rev.Microbiol.2005;59:407-50.

- [0759] 5.Jackson RJ,Hellen CUT,Pestova TV.The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation.Nat Rev Mol Cell Biol.2010Feb 1;I (2) :113-27.
- [0760] 6.Harding HP,Novoa I,Zhang Y,Zeng H,Wek R,Schapira M,et al.Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells.Mol.Cell.2000 Nov;6 (5) :1099-108.
- [0761] 7.PalamLR,Baird TD,Wek RC.Phosphorylation of eIF2 facilitates ribosomal bypass of an inhibitory upstream ORF to enhance CHOP translation.Journal of Biological Chemistry.2011 Apr 1;286 (13) :10939-49.
- [0762] 8.VattemKM,Wek RC.Reinitiation involving upstreamORFs regulates ATF4 mRNA translation inmammalian cells.Proc Natl Acad Sci USA.2004 Aug 3;101 (31) :11269-74.
- [0763] 9.Ma Y,Brewer JW,Diehl JA,Hendershot LM.Two distinct stress signaling pathways converge upon the CHOP promoter during the mammalian unfolded protein response.J.Mol.Biol.2002 May 17;318 (5) :1351-65.
- [0764] 10.Pavitt GD,Ron D.New insights into translational regulation in the endoplasmic reticulumun folded protein response.Cold Spring Harb Perspect Biol.2012 Jun;4 (6) .
- [0765] 11.Ron D,Walter P.Signal integration inthe endoplasmic reticulum unfolded protein response.Nat Rev Mol CellBiol.2007 Jul;8 (7) :519—29.
- [0766] 12.Gardner BM,Walter P.Unfolded proteins are Ire1-activating ligands that directly induce the unfolded protein response.Science.2011 Sep30;333 (6051) :1891-4.
- [0767] 13.Harding HP,Zhang Y,Bertolotti A,Zeng H,Ron D.Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response.Mol Cell.2000May;5 (5) :897-904.
- [0768] 14.Walter P,Ron D.The unfolded protein response:from stress pathway to homeostatic regulation.Science.2011Nov 25;334 (6059) :1081-6.
- [0769] 15.Tabas I,RonD.Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress.Nat CellBiol.2011Mar 1;13 (3) :184-90.
- [0770] 16.Shore GCG,Papa FRF,Oakes SAS.Signaling cell deathfrom the endoplasmic reticulum stress response.Current Opinion in Cell Biology.2011 Apr 1;23 (2) :143-9.
- [0771] 17.Bi M,Naczki C,Koritzinsky M,Fels D,174W0 2014/144952PC T/US2014/029568Blais J,Hu N,Harking H,Novoa I,Varia M,Raleigh J,Scheuner D,Kaufman RJ,Bell J,Ron D,Wouters BG,Koumenis C.2005.ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth.EMBO J.24:3470-3481.
- [0772] 18.Bobrovnikova-Marjon E,Pytel D,Vaites LP,Singh N,Koretzky GA,Diehl

JA.2010.PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage.Oncogene 29:3881-3895.

[0773] 19.Avivar-Valderas A,Bobrovnikova-Marjon E,Diehl A,Nagi C,Debnath J,Aguirre-Guiso JA2011.PERK integrates autophagy and oxidative stress responses to promote survival during extracellular matrix detachment.Mol Cel Biol 31:3616-3629.

[0774] 20.Axten JM.,Medina J.R.,Feng Y.,Shu A.,Romeril S.P.等人2012.Discovery of 7-methy-5(I-([3-10(trifluoromethyl)phenyl]acetyl)-2,3-dihydro-IH-indol-5yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4amine (GSK2606414), a potent and selective first-in class inhibitor of protein kinase R (PKR)-like endoplasmic reticulum kinase (PERK).J.Med.Chem.55(16):7193-7207

[0775] 21.Ye J.Kumanova M.,Hart L.S.,Sloane K.,Zhang H.等人2010.The GCN2-ATF4pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation.EMBO J.29:2082-2096.

[0776] 22.Moreno JA,Radford H,Peretti D,Steinert JR,Verity N,Martin MG,Halliday M,Morgan J,Dinsdale D,Ortori CA,Barrett DA,Tsaytler P,Bertolotti A,Willis AE,Bushell M,Mallucci GR.2012.Sustained translational repression by eIF2n-P mediates prion neurode generation.Nature 485:507-511.

[0777] 23.Pavitt GD and Proud CG.2009.Protein synthesis and its control inneuronal cells with a focus on vanishing white matter disease.Biochem Soc Trans 37:1298-20 1310.

[0778] 24.Costa-Mattioli M.Gobert D.,Harding H.,Herdy B.Azzi M.,Bruno M.et al,2005.Translational control of hippocampal synaptic plasticity and memory by the eIF2n kinase GCN2.Nature 436:1166-1173.

[0779] 25.Costa-Mattioli M.,Gobert D.,Stern E.,Garnache K.,Colina Rl,Cuello C.,Sossin W.,Kaufman R.,Pelletier J.,Rosenblum等人2007.eIF2n phosphorylation bidirectionally regulates the switch from short to long term synaptic plasticity and memory.Cell 125 129:195-206.

[0780] 26.Zhu P.J,Huan W.,Kalikulov D.,Yoo J.W.,Placzek A.N.,Stoica L,ZhouH.,Bell J.C.,Frilander M.J.,Krnjevic K.,Noebels J.L.,Costa-Mattioli M.2011.Suppressionof PKR promotes network excitability and enhanced cognition by interferon-7-mediateddisinhibition.Cell 147:1384-1396.

[0781] 27.Borck G.,Shin B.S.,Stiller B.,et al 2012.eIF2ymutation that disrupts eIF2complex integrity links intellectual disability to impaired translation30initiation.Mol Cell 48:1-6.

[0782] 28.Zeenko V.V.,Wang C,Majumder M,Komar A.A.,Snider M.D.,Merrick W.C.,Kaufman R.J.and Hatzoglou M.(2008).An efficient in vitro translationsystem from mammalian cell lacking translational inhibition caused by eIF2phosphorylation.RNA 14:593-602.

[0783] 29.Mikami S.,Masutani M.,Sonenber N.,Yokoyama S.And Imataka H.175 WO 2014/144952 PC T/US2014/029568 2006.An efficient mammalian cell-free translation system supplemented with translation factors.Protein Expr.Purif.46:348-357.

[0784] 虽然通过上文说明了本发明的优选实施方案,但是应该理解,本发明不限于这里公开的精确说明,并且保留落入所附权利要求范围内的所有修改的权利。