



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109641853 A

(43)申请公布日 2019.04.16

(21)申请号 201780042067.3

(22)申请日 2017.05.05

(30)优先权数据

62/332,284 2016.05.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.01.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/031352 2017.05.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/193030 EN 2017.11.09

(71)申请人 卡里科生命科学有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 艾伯维股份有限公司

(72)发明人 C.西德劳斯基 M.普利什切夫

J.M.弗罗斯特 L.A.布莱克 X.许

R.F.斯韦斯 L.石 Q.I.张 Y.童

C.W.哈钦斯 S.郑 M.J.达特

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 刘香宜

(51)Int.Cl.

*C07D 233/64*(2006.01)

*C07D 401/12*(2006.01)

*C07D 413/12*(2006.01)

*C07D 471/04*(2006.01)

*C07D 271/06*(2006.01)

*C07D 271/10*(2006.01)

*A61K 31/4245*(2006.01)

*A61P 35/00*(2006.01)

权利要求书8页 说明书102页

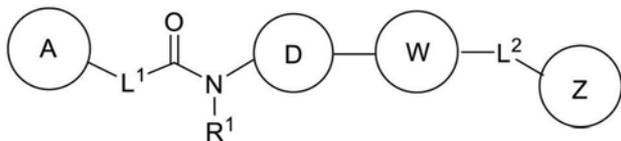
(54)发明名称

整合应激通路的调节剂

(57)摘要

本文提供适用于调节整合应激反应(ISR)并治疗相关疾病、病症和病状的化合物、组合物和方法。

1. 一种式 (I) 的化合物:



式(I)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中:

D是桥联的单环烷基、桥联的单环杂环基或立方烷基,其中每个桥联的单环烷基、桥联的单环杂环基或立方烷基任选地被1-4个 $R^X$ 取代;

$L^1$ 和 $L^2$ 各自独立地是 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基、2-7元杂亚烷基或-0-,其中每个 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基或2-7元杂亚烷基任选地被1-5个 $R^X$ 取代;

$R^1$ 是氢或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

A和W各自独立地是苯基或5-6元杂芳基,其中每个苯基或5-6元杂芳基任选地被1-5个 $R^Y$ 取代;

Z是氢、苯基或5-6元杂芳基,其中每个苯基或5-6元杂芳基任选地被1-5个 $R^Y$ 取代;

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

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

相邻原子上的2个 $R^Y$ 基团与它们所附接的原子一起形成任选地被1-5个 $R^X$ 取代的3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、芳基或5-6元稠合杂芳基;

每个 $G^1$ 独立地是3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基,其中每个3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地被1-3个 $R^Z$ 取代;

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

$R^A$ 在每次出现时独立地是氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤代基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)OR^D$ ;

$R^B$ 和 $R^C$ 中的每个独立地是氢或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;或者

$R^B$ 和 $R^C$ 与它们所附接的原子一起形成任选地被1-3个 $R^Z$ 取代的3-7元杂环基环;

每个 $R^D$ 独立地是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或卤代基- $C_1$ - $C_6$ 烷基;

每个 $R^E$ 独立地是氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或卤代基- $C_1$ - $C_6$ 烷基;

每个 $R^F$ 独立地是氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或卤代基;并且

m是1、3或5。

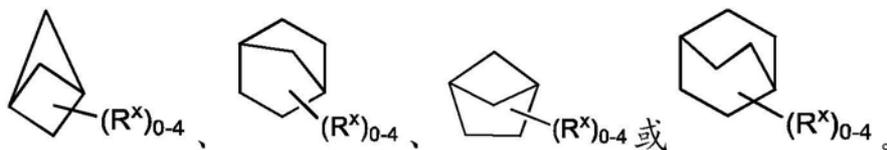
2. 如权利要求1所述的化合物,其中D是任选地被1-4个 $R^X$ 取代的桥联的单环烷基。

3. 如权利要求1-2中任一项所述的化合物,其中D是任选地被1-4个 $R^X$ 取代的桥联的4-6

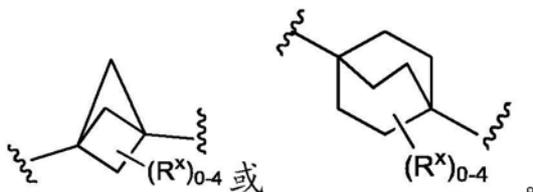
元环烷基。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中D是双环[1.1.1]戊烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.1.1]己烷或双环[2.2.2]辛烷,其中的每个任选地被1-4个 $R^X$ 基团取代。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中D是

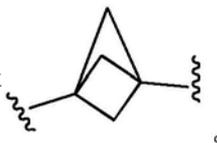


6. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中D是



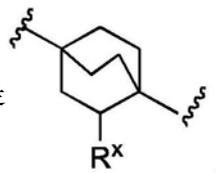
7. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中D被0个 $R^X$ 取代。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中D是



9. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中D被1个 $R^X$ 取代。

10. 如权利要求1-6和9中任一项所述的化合物,其中D是



11. 如权利要求9-10中任一项所述的化合物,其中 $R^X$ 是氧代基或 $-OR^A$  (例如,氧代基或OH)。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中 $L^1$ 和 $L^2$ 两者均独立地是2-7元杂亚烷基或 $-O-$ ,并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个 $R^X$ 取代。

13. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物,其中 $L^1$ 是2-7元杂亚烷基, $L^2$ 是2-7元杂亚烷基或 $-O-$ ,并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个 $R^X$ 取代。

14. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物,其中 $L^1$ 是2-7元杂亚烷基, $L^2$ 是2-7元杂亚烷基或 $-O-$ ,并且每个2-7元杂亚烷基被0个 $R^X$ 取代。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中 $L^1$ 和 $L^2$ 各自独立地选自 $CH_2O-*$ 、 $CH_2OCH_2-*$ 或 $-O-$ ,并且“\*”指示分别与A或Z的附接点。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物,其中 $L^1$ 是 $CH_2O-*$ 或 $CH_2OCH_2-*$ , $L^2$ 选自 $CH_2O-*$ 、 $CH_2OCH_2-*$ 或 $-O-$ ,并且“\*”指示分别与A或Z的附接点。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 是氢。

18. 如权利要求1-17中任一项所述的化合物,其中A和W各自独立地是苯基或5-6元杂芳基并且Z是氢、苯基或5-6元杂芳基,其中每个苯基或5-6元杂芳基任选地被1-5个 $R^Y$ 取代,并且每个 $R^Y$ 独立地是 $C_1-C_6$ 烷基、卤代基- $C_1-C_6$ 烷基、卤代基、氰基、 $-OR^A$ 或 $G^1$ 。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的化合物,其中A、W和Z中的每个独立地是苯基、吡啶



二唑基、咪唑基或三唑基,并且Z是苯基或吡啶基,其中苯基、吡啶基、噁二唑基、三唑基、咪唑基和异噁唑基各自任选地被1-5个 $R^Y$ 取代,并且每个 $R^Y$ 独立地是 $C_1-C_6$ 烷基、卤代基- $C_1-C_6$ 烷基、卤代基、氰基、 $-OR^A$ 或 $G^1$ 。

28. 如权利要求1-18和21-24中任一项所述的化合物,其中Z是氢。

29. 如权利要求1-27中任一项所述的化合物,其中每个 $R^Y$ 独立地是氯、氟、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $CN$ 或 $G^1$ 。

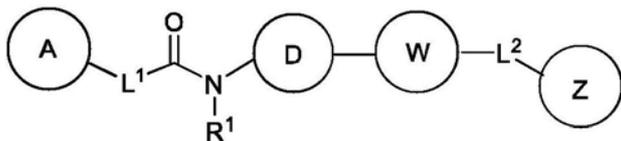
30. 如权利要求1-27中任一项所述的化合物,其中A和Z各自独立地在相邻原子上被2个 $R^Y$ 取代,并且所述2个 $R^Y$ 与它们所附接的原子一起形成任选地被1-5个 $R^X$ 取代的3-7元稠合杂环基或5-6元稠合杂芳基环。

31. 如权利要求30所述的化合物,其中所述2个 $R^Y$ 与它们所附接的原子一起形成咪喃基、吡咯基或二氧戊环基环,其中的每个任选地被1-5个 $R^X$ 取代。

32. 如权利要求31所述的化合物,其中每个 $R^X$ 独立地是氟。

33. 如权利要求1-27和29-32中任一项所述的化合物,其中 $G^1$ 是任选地被1-5个 $R^Z$ 取代的环丙基。

34. 如权利要求1-33中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-a)的化合物:



式(I-a)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中:

D是双环[1.1.1]戊烷基,其中的每个任选地被1-4个 $R^X$ 基团取代;

$L^1$ 和 $L^2$ 各自独立地是 $CH_2O^*$ 、 $CH_2OCH_2^*$ 或 $O^-$ ,并且“ $*$ ”指示分别与A或Z的附接点;

$R^1$ 是氢;

A和W各自独立地是苯基、吡啶基、噁二唑基、咪唑基、三唑基或异噁唑基,其中的每个任选地被1-5个 $R^Y$ 基团取代;

Z是氢、苯基或吡啶基,其中每个苯基或吡啶基任选地被1-5个 $R^Y$ 基团取代;

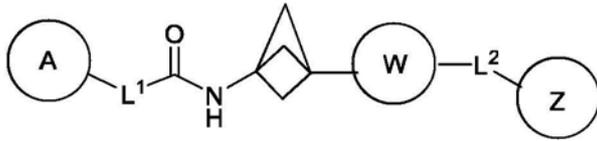
每个 $R^X$ 是氟、氧代基或OH;

每个 $R^Y$ 独立地是氯、氟、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $CN$ 或 $G^1$ ;或者

相邻原子上的2个 $R^Y$ 基团与它们所附接的原子一起形成咪喃基、吡咯基或二氧戊环基环,其中的每个任选地被1-2个 $R^X$ 取代;并且

$G^1$ 是环丙基。

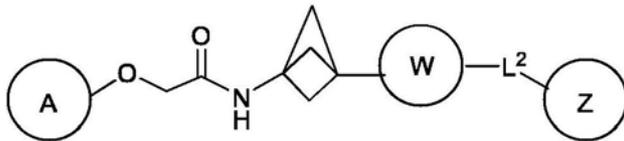
35. 如权利要求1-34中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-b)的化合物:



式(I-b)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、W、Z、L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>中的每个如针对式(I)所定义。

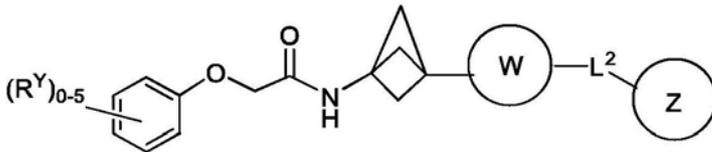
36. 如权利要求1-35中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-c)的化合物:



式(I-c)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、W、Z和L<sup>2</sup>中的每个如针对式(I)所定义。

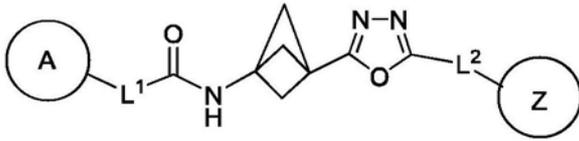
37. 如权利要求1-36中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-d)的化合物:



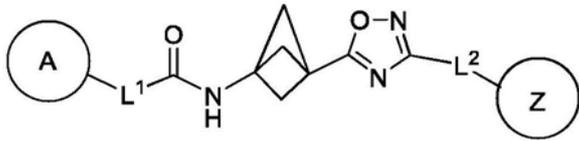
式(I-d)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中W、Z、L<sup>2</sup>和R<sup>Y</sup>中的每个如针对式(I)所定义。

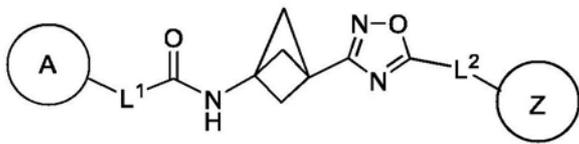
38. 如权利要求1-35中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-e-1)、式(I-e-2)、式(I-e-3)、式(I-e-4)或式(I-e-5)的化合物:



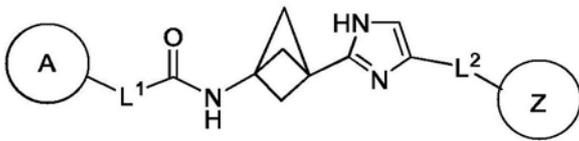
式(I-e-1)



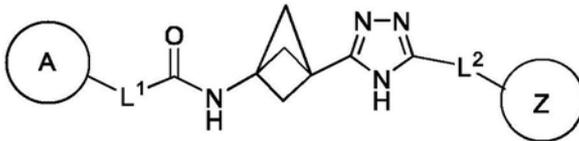
式(I-e-2)



式(I-e-3)



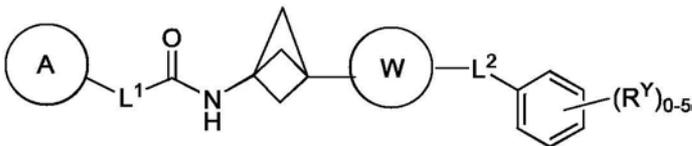
式(I-e-4)



式(I-e-5)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、Z、L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>中的每个如针对式(I)所定义。

39. 如权利要求1-35中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-f)的化合物:

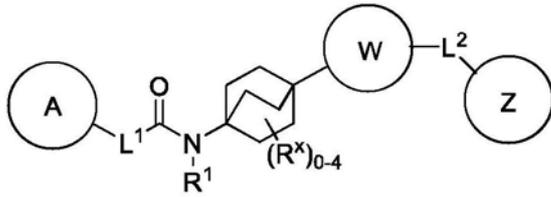


式(I-f)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、W、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>

和 $R^Y$ 中的每个如针对式(I)所定义。

40. 如权利要求1-34中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-g)的化合物:



式(I-g)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、W、Z、 $L^1$ 、 $L^2$ 和 $R^X$ 中的每个如针对式(I)所定义。

40. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自表1中列出的任何化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体。

41. 一种药学上可接受的组合物,其包含如前述权利要求中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

42. 一种用于治疗受试者的神经变性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病的组合物,其中所述组合物包含如前述权利要求中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体。

43. 如权利要求42所述的组合物,其中所述神经变性疾病包括脑白质营养不良、脑白质病、髓鞘形成不足或脱髓鞘疾病、智力障碍综合征、认知障碍、神经胶质细胞功能障碍或脑损伤(例如,创伤性脑损伤或毒素诱导的脑损伤)。

44. 如权利要求42或43中任一项所述的组合物,其中所述神经变性疾病包括白质消融性白质脑病、伴有CNS髓鞘形成不足的儿童共济失调、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、克-雅病、额颞叶痴呆、格-施-沙病、亨廷顿氏病、痴呆(例如,HIV相关痴呆或路易体痴呆)、库鲁病、多发性硬化症、帕金森氏病或朊病毒疾病。

45. 如权利要求42-44中任一项所述的组合物,其中所述神经变性疾病包括白质消融性白质脑病。

46. 如权利要求42所述的组合物,其中所述癌症包括胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤或分泌细胞癌症。

47. 如权利要求42所述的组合物,其中所述炎症性疾病包括术后认知功能障碍、关节炎(例如,类风湿性关节炎、银屑病关节炎或幼年型特发性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、糖尿病(例如,幼年型发作糖尿病或1型糖尿病)、吉-巴综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、银屑病、斯耶格伦氏综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、贝切特氏病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞病、格雷夫斯眼病、炎症肠病、艾迪生氏病、白癜风、哮喘(例如,过敏性哮喘)、寻常痤疮、腹腔疾病、慢性前列腺炎、盆腔炎、再灌注损伤、结节病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化或特异性皮炎。

48. 如权利要求42所述的组合物,其中所述肌肉骨骼疾病包括肌营养不良(例如,杜兴氏肌营养不良、贝克肌营养不良、远端肌营养不良、先天性肌营养不良、艾-德肌营养不良、

面肩胛肱型肌营养不良或肌强直性肌营养不良)、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化、原发性侧索硬化、进行性肌萎缩、进行性延髓麻痹、假性延髓麻痹、脊髓性肌萎缩、进行性脊延髓肌萎缩、脊髓强直、脊髓肌萎缩、重症肌无力、神经痛、纤维肌痛、马-约病、痉挛肌束震颤综合征、马里共济失调、肌消耗病症(例如,肌肉萎缩、少肌症、恶病质)、包涵体肌病、运动神经元病或瘫痪。

49. 如权利要求42所述的组合物,其中所述代谢性疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纤维化、肥胖症、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸病、糖尿病(例如,I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠糖尿病)、苯丙酮尿症、增生性视网膜病或卡-赛病。

50. 如权利要求42-49中任一项所述的组合物,其还包含第二药剂(例如,用于治疗癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的受损功能相关联的疾病或病症的药剂)。

51. 一种用于治疗与eIF2B活性或水平、eIF2 $\alpha$ 活性或水平或eIF2通路或ISR通路的组分的活性或水平的调节相关的疾病的组合物,其中所述组合物包含如前述权利要求中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体。

52. 如权利要求51所述的组合物,其中所述调节包括增加eIF2B活性或水平、增加eIF2 $\alpha$ 活性或水平或增加eIF2通路或ISR通路的组分的活性或水平。

53. 如权利要求51所述的组合物,其中所述疾病能够由与eIF2通路(例如,eIF2 $\alpha$ 信号传导通路)的成员相关的基因或蛋白质序列的突变引起。

## 整合应激通路的调节剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年5月5日提交的美国临时申请号62/332,284的优先权,所述申请以引用的方式整体并入本文。

### 背景技术

[0003] 在后生动物中,各种不同的应激信号在共同效应子(翻译起始因子eIF2 $\alpha$ )的丝氨酸51处的单一磷酸化事件处聚集。此步骤在哺乳动物细胞中通过四种eIF2 $\alpha$ 激酶实施:响应于内质网(ER)中的未折叠蛋白的积聚的PERK、响应于氨基酸饥饿和UV光的GCN2、响应于病毒感染和代谢应激的PKR以及响应于血红素缺乏的HRI。信号传导通路的此集合被称为“整合应激反应”(ISR),因为它们相同的分子事件上聚集。eIF2 $\alpha$ 磷酸化引起翻译的减弱,其结果是允许细胞应对变化的应激(Wek,R.C.等人,Biochem Soc Trans (2006) 34 (Pt 1):7-11)。

[0004] eIF2(其包含三种亚基 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ )结合GTP和引发剂Met-tRNA以形成三元复合物(eIF2-GTP-Met-tRNA<sub>i</sub>),其进而与40S核糖体亚基缔合,从而扫描mRNA的5' UTR以选择起始AUG密码子。在其 $\alpha$ 亚基磷酸化之后,eIF2变成其GTP交换因子(GEF) eIF2B的竞争性抑制剂(Hinnebusch,A.G.和Lorsch,J.R.Cold Spring Harbor Perspect Biol (2012) 4 (10))。磷酸化的eIF2与eIF2B的紧密和非生产性结合阻止具有GTP的eIF2复合物的加载,从而阻断三元复合物的形成并减少翻译起始(Krishnamoorthy,T.等人,Mol Cell Biol (2001) 21 (15):5018-5030)。因为eIF2B与eIF2相比较不丰富,所以总eIF2的仅一小部分的磷酸化对细胞中的eIF2B活性具有显著影响。

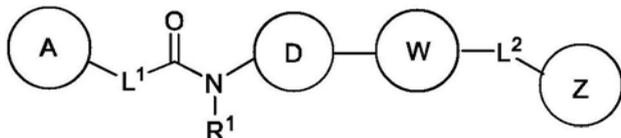
[0005] eIF2B是一种复杂的分子机器,由五种不同的亚基构成,eIF2B1到eIF2B5。eIF2B5催化GDP/GTP交换反应,并且与部分同源的亚基eIF2B3一起组成“催化核心”(Williams,D.D.等人,J Biol Chem (2001) 276:24697-24703)。剩余的三种亚基(eIF2B1、eIF2B2和eIF2B4)彼此也是高度同源的并且形成为eIF2B的底物eIF2提供结合位点的“调节亚复合物”(Dev,K.等人,Mol Cell Biol (2010) 30:5218-5233)。GDP与eIF2中的GTP的交换由其专用的鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF) eIF2B催化。eIF2B在细胞中作为十聚体(B<sub>1</sub><sub>2</sub> B<sub>2</sub><sub>2</sub> B<sub>3</sub><sub>2</sub> B<sub>4</sub><sub>2</sub> B<sub>5</sub><sub>2</sub>)或两个五聚体的二聚体存在(Gordiyenko,Y.等人,Nat Commun (2014) 5:3902;Wortham,N.C.等人,FASEB J (2014) 28:2225-2237)。分子诸如ISRIB与eIF2B二聚体相互作用并使eIF2B二聚体构象稳定化,从而增强固有的GEF活性并且使细胞对于eIF2 $\alpha$ 的磷酸化的细胞作用较不敏感(Sidrauski,C.等人,eLife (2015) e07314;Sekine,Y.等人,Science (2015) 348:1027-1030)。由此,可调节eIF2B活性的小分子治疗剂可具有减弱UPR的PERK分支和总体ISR的潜力,并且因此可用于预防和/或治疗各种疾病,诸如神经变性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病。

### 发明内容

[0006] 本发明的特征在于用于调节eIF2B(例如,eIF2B的活化)和减弱ISR信号传导通路

的化合物、组合物和方法。在一些实施方案中,本发明的特征在于一种eIF2B调节剂(例如,eIF2B活化剂),其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体。在其他实施方案中,本发明的特征在于使用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体以用于治疗疾病或病症的方法,所述疾病或病症例如神经变性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B或ISR通路(例如,eIF2通路)中的组分的受损功能相关联的疾病或病症。

[0007] 在一方面,本发明的特征在于一种式(I)的化合物:

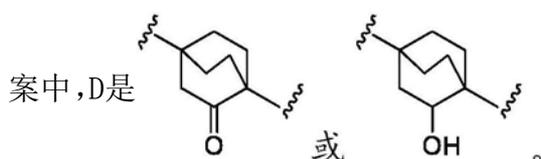
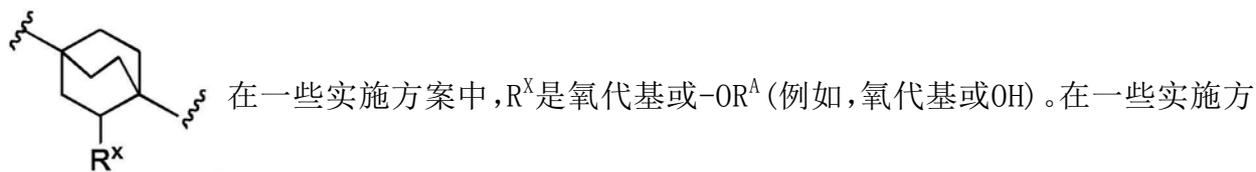
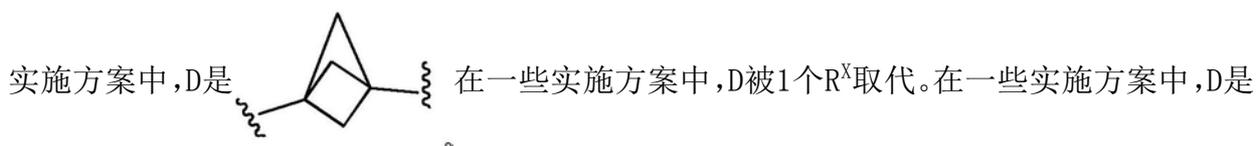
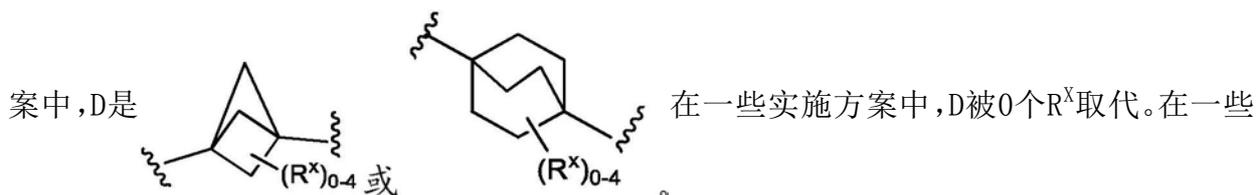
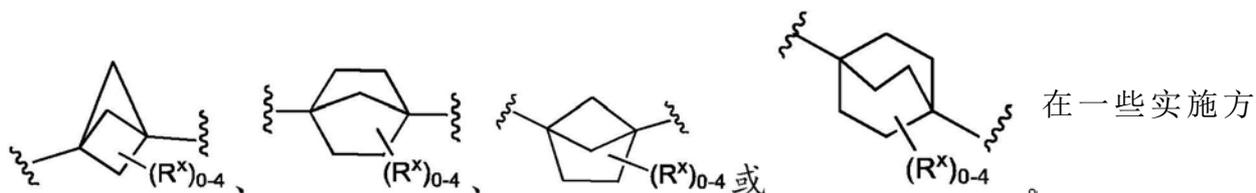
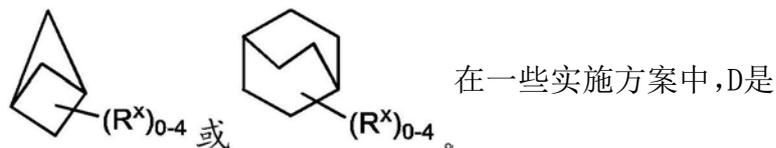
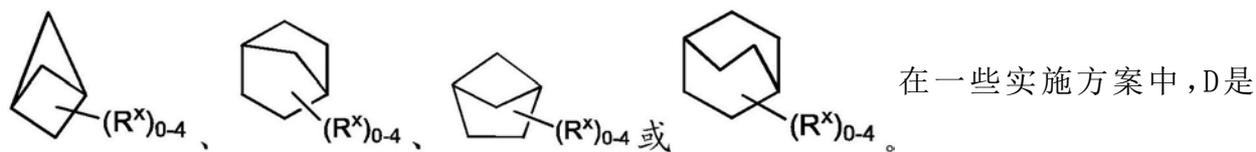


[0008]

### 式(I)

[0009] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中D是桥联的单环环烷基、桥联的单环杂环基或立方烷基,其中每个桥联的单环环烷基、桥联的单环杂环基或立方烷基任选地被1-4个 $R^X$ 取代; $L^1$ 和 $L^2$ 各自独立地是 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基、2-7元杂亚烷基或-0-,其中每个 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基或2-7元杂亚烷基任选地被1-5个 $R^X$ 取代; $R^1$ 是氢或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;A和W各自独立地是苯基或5-6元杂芳基,其中每个苯基或5-6元杂芳基任选地被1-5个 $R^Y$ 取代;Z是氢、苯基或5-6元杂芳基,其中每个苯基或5-6元杂芳基任选地被1-5个 $R^Y$ 取代;每个 $R^X$ 独立地选自由以下组成的组: $C_1$ - $C_6$ 烷基、羟基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤代基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、氨基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、氰基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、氧代基、卤代基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^{B,C}$ 、 $-NR^{B,C}(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^{B,C}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ;每个 $R^Y$ 独立地选自由以下组成的组:氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、羟基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤代基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤代基- $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、氨基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、氰基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、氧代基、卤代基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^{B,C}$ 、 $-NR^{B,C}(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^{B,C}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2R^D$ 和 $G^1$ ;或者相邻原子上的2个 $R^Y$ 基团与它们所附接的原子一起形成任选地被1-5个 $R^X$ 取代的3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、芳基或5-6元稠合杂芳基;每个 $G^1$ 独立地是3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基,其中每个3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地被1-3个 $R^Z$ 取代;每个 $R^Z$ 独立地选自由以下组成的组: $C_1$ - $C_6$ 烷基、羟基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤代基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤代基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^{B,C}$ 、 $-NR^{B,C}(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^{B,C}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ;  $R^A$ 在每次出现时独立地是氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤代基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-C(O)NR^{B,C}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)OR^D$ ;  $R^B$ 和 $R^C$ 中的每个独立地是氢或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;或者 $R^B$ 和 $R^C$ 与它们所附接的原子一起形成任选地被1-3个 $R^Z$ 取代的3-7元杂环基环;每个 $R^D$ 独立地是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或卤代基- $C_1$ - $C_6$ 烷基;每个 $R^E$ 独立地是氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或卤代基- $C_1$ - $C_6$ 烷基;每个 $R^F$ 独立地是氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或卤代基;并且m是1、3或5。

[0010] 在一些实施方案中,D是任选地被1-4个 $R^X$ 取代的桥联的单环环烷基。在一些实施方案中,D是任选地被1-4个 $R^X$ 取代的桥联的4-6元环烷基。在一些实施方案中,D是双环[1.1.1]戊烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.1.1]己烷或双环[2.2.2]辛烷,其中的每个任选地被1-4个 $R^X$ 基团取代。在一些实施方案中,D是双环[1.1.1]戊烷或双环[2.2.2]辛烷,其中的每个任选地被1-4个 $R^X$ 基团取代。在一些实施方案中,D是



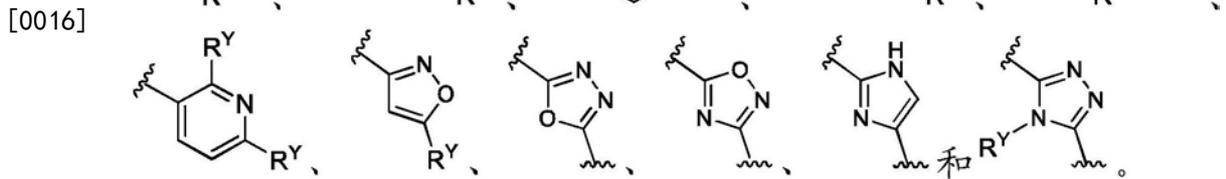
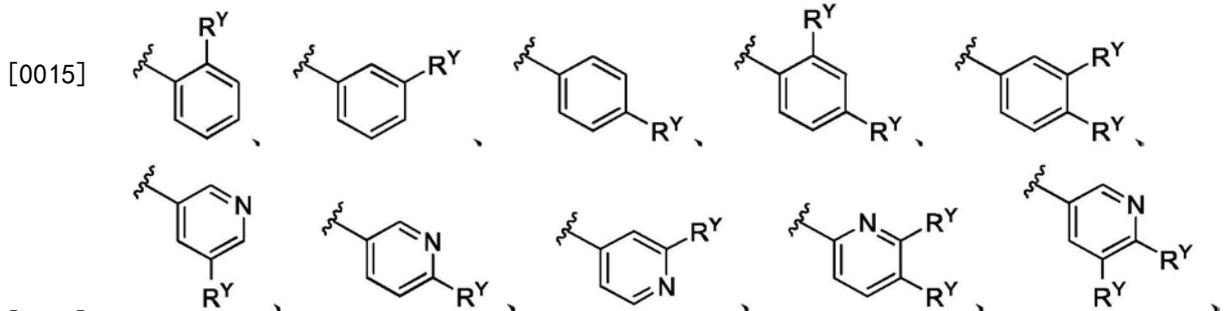
[0011] 在一些实施方案中,  $L^1$ 和 $L^2$ 两者均独立地是2-7元杂亚烷基或-0-, 并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个 $R^X$ 取代。在一些实施方案中,  $L^1$ 是2-7元杂亚烷基,  $L^2$ 是2-7元杂亚烷基或-0-, 并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个 $R^X$ 取代。在一些实施方案中,  $L^1$ 是2-7元杂亚烷基,  $L^2$ 是2-7元杂亚烷基或-0-, 并且每个2-7元杂亚烷基被0个 $R^X$ 取代。在一些实施方案中,  $L^1$ 和 $L^2$ 各自独立地选自 $CH_2O-*$ 、 $CH_2OCH_2-*$ 或-0-, 并且“-\*”指示分别与A或Z的附接点。在一些实施方案中,  $L^1$ 是 $CH_2O-*$ 或 $CH_2OCH_2-*$ ,  $L^2$ 选自 $CH_2O-*$ 、 $CH_2OCH_2-*$ 或-0-, 并且“-\*”指示分别与A或Z的附接点。在一些实施方案中,  $L^1$ 是 $CH_2O-*$ 或 $CH_2OCH_2-*$ ,  $L^2$ 选自 $CH_2O-*$ 或-0-, 并且“-\*”指示分别与A或Z的附接点。

[0012] 在一些实施方案中,  $R^1$ 是氢。

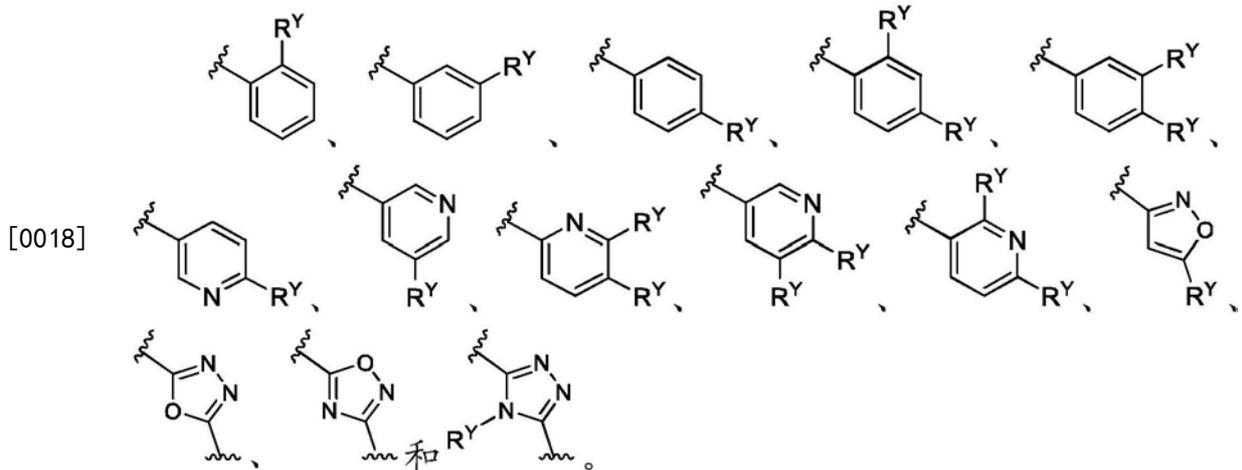
[0013] 在一些实施方案中, A和W各自独立地是苯基或5-6元杂芳基并且Z是氢、苯基或5-6元杂芳基, 其中每个苯基或5-6元杂芳基任选地被1-5个 $R^Y$ 取代, 并且每个 $R^Y$ 独立地是 $C_1-C_6$ 烷基、卤代基- $C_1-C_6$ 烷基、卤代基、氰基、 $-OR^A$ 或 $G^1$ 。在一些实施方案中, A、W和Z中的每个独立地是苯基、吡啶基、噁二唑基、咪唑基、三唑基或异噁唑基, 其中的每个任选地被1-5个 $R^Y$ 基

团取代。在一些实施方案中,A、W和Z中的每个独立地是苯基、吡啶基、噁二唑基、三唑基或异噁唑基,其中的每个任选地被1-5个R<sup>Y</sup>基团取代。

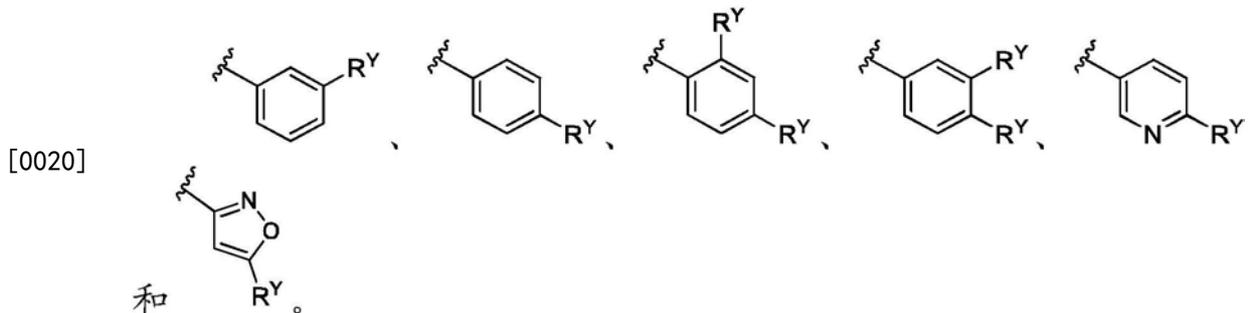
[0014] 在一些实施方案中,A、W和Z中的每个选自:



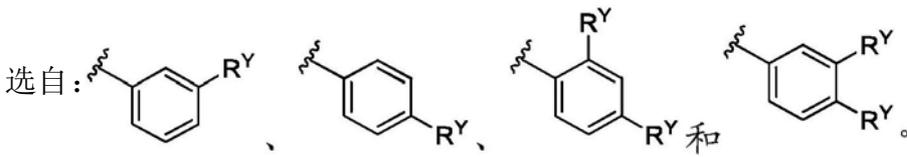
[0017] 在一些实施方案中,A、W和Z中的每个选自:



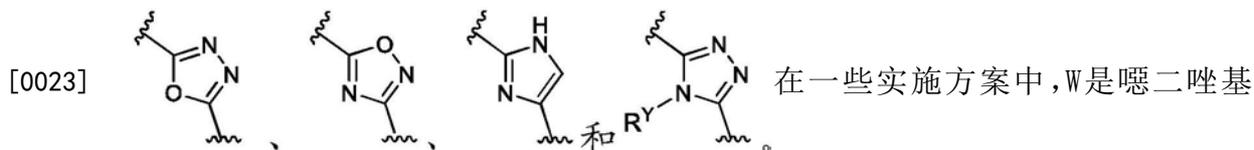
[0019] 在一些实施方案中,A是苯基、吡啶基或异噁唑基,其中的每个任选地被1-2个R<sup>Y</sup>基团取代。在一些实施方案中,A选自:



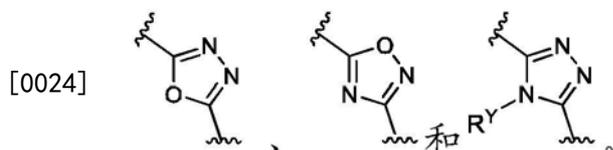
[0021] 在一些实施方案中,A是任选地被1-2个R<sup>Y</sup>基团取代的苯基。在一些实施方案中,A



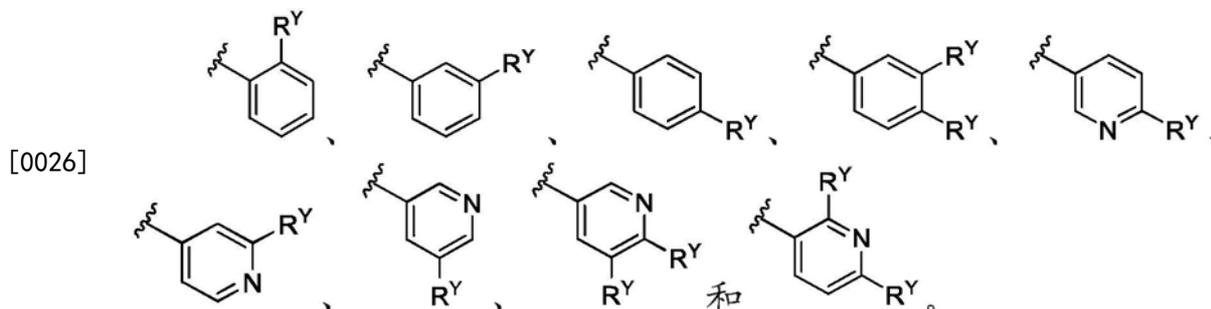
[0022] 在一些实施方案中,W是噁二唑基、咪唑基或三唑基。在一些实施方案中,W选自:



或三唑基。在一些实施方案中, W选自:



[0025] 在一些实施方案中, Z是氢、苯基或吡啶基。在一些实施方案中, Z是氢。在一些实施方案中, Z是苯基或吡啶基, 其中的每个任选地被1-2个R<sup>Y</sup>基团取代。在一些实施方案中, Z选自:



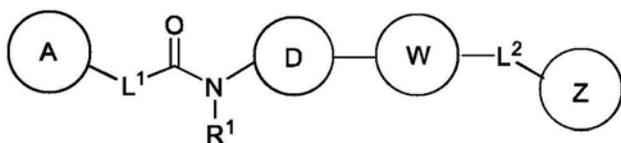
[0027] 在一些实施方案中, A是苯基、吡啶基或异噁唑基, W是噁二唑基、咪唑基或三唑基, 并且Z是苯基或吡啶基, 其中苯基、吡啶基、噁二唑基、咪唑基、三唑基和异噁唑基各自任选地被1-5个R<sup>Y</sup>取代, 并且每个R<sup>Y</sup>独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基、氰基、-OR<sup>A</sup>或G<sup>1</sup>。在一些实施方案中, A是苯基、吡啶基或异噁唑基, W是噁二唑基或三唑基, 并且Z是苯基或吡啶基, 其中苯基、吡啶基、三唑基和异噁唑基各自任选地被1-5个R<sup>Y</sup>取代, 并且每个R<sup>Y</sup>独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基、氰基、-OR<sup>A</sup>或G<sup>1</sup>。

[0028] 在一些实施方案中, 每个R<sup>Y</sup>独立地是氯、氟、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CN或G<sup>1</sup>。

[0029] 在一些实施方案中, A和Z各自独立地在相邻原子上被2个R<sup>Y</sup>取代, 并且2个R<sup>Y</sup>与它们所附接的原子一起形成任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代的3-7元稠合杂环基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中, A在相邻原子上被2个R<sup>Y</sup>取代, 并且2个R<sup>Y</sup>与它们所附接的原子一起形成任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代的3-7元稠合杂环基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中, Z在相邻原子上被2个R<sup>Y</sup>取代, 并且2个R<sup>Y</sup>与它们所附接的原子一起形成任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代的3-7元稠合杂环基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中, 2个R<sup>Y</sup>与它们所附接的原子一起形成咪喃基、吡咯基或二氧戊环基环, 其中的每个任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代。在一些实施方案中, 每个R<sup>X</sup>独立地是氟。

[0030] 在一些实施方案中, G<sup>1</sup>是任选地被1-5个R<sup>Z</sup>取代的环丙基。

[0031] 在一些实施方案中, 式(I)的化合物是式(I-a)的化合物:



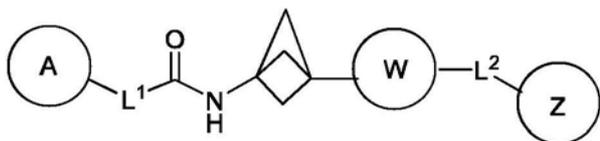
[0032]

式(I-a)

[0033] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体，

[0034] 其中D是双环[1.1.1]戊烷基，其中的每个任选地被1-4个 $R^X$ 基团取代； $L^1$ 和 $L^2$ 各自独立地是 $CH_2O^*$ 、 $CH_2OCH_2^*$ 或 $-O-$ ，并且“ $*$ ”指示分别与A或Z的附接点； $R^1$ 是氢；A和W各自独立地是苯基、吡啶基、噁二唑基、咪唑基、三唑基或异噁唑基，其中的每个任选地被1-5个 $R^Y$ 基团取代；Z是氢、苯基或吡啶基，其中每个苯基或吡啶基任选地被1-5个 $R^Y$ 基团取代；每个 $R^X$ 是氟、氧代基或OH；每个 $R^Y$ 独立地是氯、氟、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、CN或 $G^1$ ；或者相邻原子上的2个 $R^Y$ 基团与它们所附接的原子一起形成呋喃基、吡咯基或二氧戊环基环，其中的每个任选地被1-2个 $R^X$ 取代；并且 $G^1$ 是环丙基。

[0035] 在一些实施方案中，式(I)的化合物是式(I-b)的化合物：

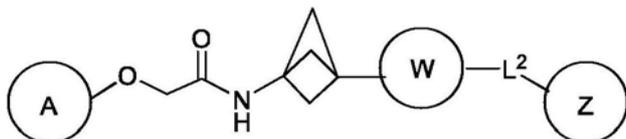


[0036]

式(I-b)

[0037] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体，其中A、W、Z、 $L^1$ 和 $L^2$ 中的每个如针对式(I)所定义。

[0038] 在一些实施方案中，式(I)的化合物是式(I-c)的化合物：

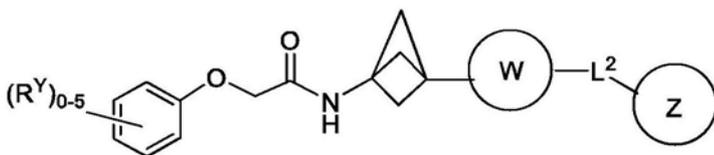


[0039]

式(I-c)

[0040] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体，其中A、W、Z和 $L^2$ 中的每个如针对式(I)所定义。

[0041] 在一些实施方案中，式(I)的化合物是式(I-d)的化合物：

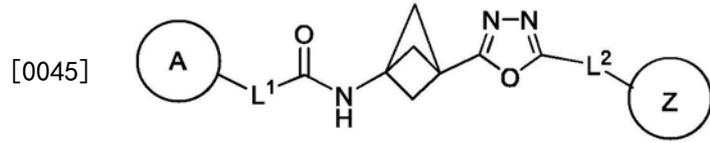


[0042]

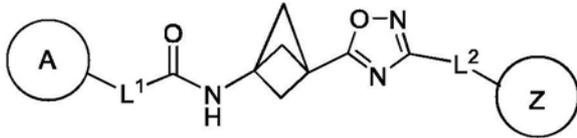
式(I-d)

[0043] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体，其中W、Z、 $L^2$ 和 $R^Y$ 中的每个如针对式(I)所定义。

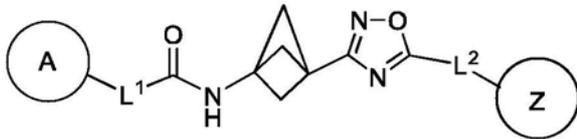
[0044] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是式(I-e-1)、式(I-e-2)、式(I-e-3)、式(I-e-4)或式(I-e-5)的化合物:



式(I-e-1)

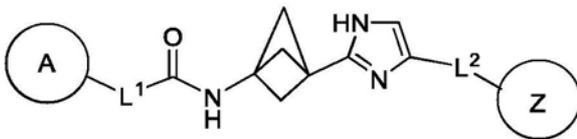


式(I-e-2)

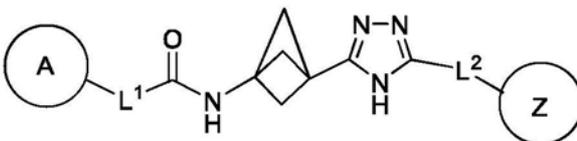


[0046]

式(I-e-3)



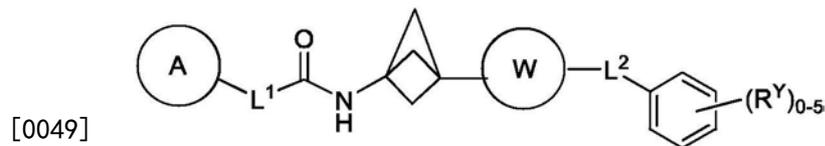
式(I-e-4)



式(I-e-5)

[0047] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、Z、L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>中的每个如针对式(I)所定义。

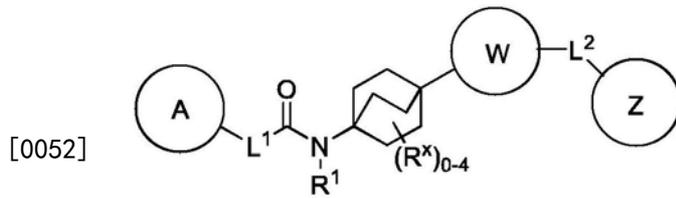
[0048] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是式(I-f)的化合物:



式(I-f)

[0050] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、W、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>和R<sup>y</sup>中的每个如针对式(I)所定义。

[0051] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是式(I-g)的化合物:



式(I-g)

[0053] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、W、Z、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>和R<sup>x</sup>中的每个如针对式(I)所定义。

[0054] 在一些实施方案中,所述化合物选自表1中列出的任何化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体。

[0055] 在一些实施方案中,式(I)的化合物(例如,式(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e-1)、(I-e-2)、(I-e-3)、(I-e-4)、(I-e-5)、(I-f)或(I-g)的化合物)或其药学上可接受的盐配制为包含如前述权利要求中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。

[0056] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的神经变性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B或ISR通路(例如,eIF2通路)中的组分的受损功能相关联的疾病或病症的方法,其中所述方法包括向受试者施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体或其组合物。

[0057] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗神经变性疾病。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包括白质消融性白质脑病、伴有CNS髓鞘形成不足的儿童共济失调、脑白质营养不良、脑白质病、髓鞘形成不足或脱髓鞘疾病、智力障碍综合征、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、克-雅病(Creutzfeldt-Jakob disease)、额颞叶痴呆、格-施-沙病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、痴呆(例如,HIV相关痴呆或路易体痴呆)、库鲁病、帕金森氏病、进行性核麻痹、 $\tau$ 蛋白病或朊病毒疾病。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包括白质消融性白质脑病。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包括精神病诸如广场恐怖症、阿尔茨海默氏病、神经性厌食症、健忘症、焦虑症、躁郁症、躯体变形性精神障碍、神经性贪食症、幽闭恐怖症、抑郁症、妄想症、第欧根尼综合征、运动障碍、失眠、孟乔森综合征、发作性睡病、自恋型人格障碍、强迫神经症、精神病、恐怖症、精神分裂症、季节性情感障碍、精神分裂样人格障碍、梦游、社交恐怖症、物质滥用、迟发性运动障碍、图雷特综合征或拔毛癖。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包括具有认知障碍或认知衰退症状的疾病或病症诸如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、精神分裂症、孤独症、额颞叶痴呆、痴呆(例如,HIV相关痴呆或路易体痴呆)、年龄相关痴呆、慢性创伤性脑病、HIV诱导的神经认知障碍、HIV相关神经认知病症、缺氧性损伤(例如,早产儿脑损伤、慢性围产期缺氧症)、创伤性脑损伤或术后认知功能障碍。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包括智力障碍综合征。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包括轻度认知障碍。

[0058] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗癌症。在一些实施方案中,所述癌症包括胰

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

[0059] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗炎症性疾病。在一些实施方案中,所述炎症性疾病包括术后认知功能障碍、创伤性脑损伤、关节炎(例如,类风湿性关节炎、银屑病关节炎或幼年型特发性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、糖尿病(例如,幼年型发作糖尿病或1型糖尿病)、吉-巴综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、银屑病、斯耶格伦氏综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、贝切特氏病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞病、格雷夫斯眼病、炎性肠病、艾迪生氏病、白癜风、哮喘(例如,过敏性哮喘)、寻常痤疮、腹腔疾病、慢性前列腺炎、盆腔炎、再灌注损伤、结节病、移植排斥、间质性膀胱炎或特应性皮炎。

[0060] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗肌肉骨骼疾病。在一些实施方案中,所述肌肉骨骼疾病包括肌营养不良、多发性硬化症、马里共济失调、肌消耗病症(例如,肌肉萎缩、少肌症、恶病质)、包涵体肌病、进行性肌萎缩、运动神经元病、腕管综合征、上髌炎、肌腱炎、背痛、肌肉疼痛、肌肉酸痛、重复性劳损症或瘫痪。

[0061] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗代谢性疾病。在一些实施方案中,所述代谢性疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纤维化、肥胖症、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸病、苯丙酮尿症、增生性视网膜病或卡-赛病。

[0062] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的与eIF2B活性或水平的调节(例如,降低)、eIF2 $\alpha$ 活性或水平的调节(例如,降低)、eIF2 $\alpha$ 磷酸化的调节(例如,增加)、磷酸化的eIF2 $\alpha$ 通路活性的调节(例如,增加)或ISR活性的调节(例如,增加)相关的疾病或病症的方法,其中所述方法包括向受试者施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体或其组合物。在一些实施方案中,所述疾病可由与eIF2通路(例如,eIF2 $\alpha$ 信号传导通路或ISR通路)的成员相关的基因或蛋白质序列的突变引起。

[0063] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗脑白质营养不良诸如白质消融性白质脑病(VWMD)或伴有中枢神经系统髓鞘形成不足的儿童共济失调的方法。在一些实施方案中,脑白质营养不良的特征在于tRNA合成酶中的氨基酸突变(例如,氨基酸缺失、氨基酸添加或氨基酸取代)。在一些实施方案中,施用式(I)的化合物增强患有脑白质营养不良诸如白质消融性白质脑病(VWMD)或伴有中枢神经系统髓鞘形成不足的儿童共济失调的受试者的eIF2B活性。

[0064] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗与调节(例如,减少)蛋白质合成的基因或基因产物(例如,RNA或蛋白质)中的氨基酸突变(例如,氨基酸缺失、氨基酸添加或氨基酸取代)相关的疾病或病症的方法。在一些实施方案中,施用式(I)的化合物增强受试者的突变体GEF复合物的残余GEF活性。

[0065] 在另一方面,本发明的特征在于一种用于治疗受试者的神经变性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病的组合物,其中所述组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体。

[0066] 在一些实施方案中,所述神经变性疾病包括白质消融性白质脑病、伴有CNS髓鞘形成不足的儿童共济失调、脑白质营养不良、脑白质病、髓鞘形成不足或脱髓鞘疾病、智力障碍综合征、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、克-雅病、额颞叶痴呆、格-施-沙病、亨廷顿

氏病、痴呆(例如,HIV相关痴呆或路易体痴呆)、库鲁病、帕金森氏病、进行性核麻痹、 $\tau$ 蛋白病或朊病毒疾病。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包括白质消融性白质脑病。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包括精神病诸如广场恐怖症、阿尔茨海默氏病、神经性厌食症、健忘症、焦虑症、躁郁症、躯体变形性精神障碍、神经性贪食症、幽闭恐怖症、抑郁症、妄想症、第欧根尼综合征、运动障碍、失眠、孟乔森综合征、发作性睡病、自恋型人格障碍、强迫神经症、精神病、恐怖症、精神分裂症、季节性情感障碍、精神分裂样人格障碍、梦游、社交恐怖症、物质滥用、迟发性运动障碍、图雷特综合征或拔毛癖。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包括具有认知障碍或认知衰退症状的疾病或病症诸如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、精神分裂症、孤独症、额颞叶痴呆、痴呆(例如,HIV相关痴呆或路易体痴呆)、年龄相关痴呆、慢性创伤性脑病、HIV诱导的神经认知障碍、HIV相关神经认知病症、缺氧性损伤(例如,早产儿脑损伤、慢性围产期缺氧症)、创伤性脑损伤或术后认知功能障碍。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包括智力障碍综合征。在一些实施方案中,所述神经变性疾病包括轻度认知障碍。

[0067] 在一些实施方案中,所述癌症包括胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤或分泌细胞癌症。在一些实施方案中,所述方法包括与用于增强记忆(例如,长期记忆)的化学治疗剂组合治疗癌症。

[0068] 在一些实施方案中,所述炎性疾病包括术后认知功能障碍、创伤性脑损伤、关节炎(例如,类风湿性关节炎、银屑病关节炎或幼年型特发性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、糖尿病(例如,幼年型发作糖尿病或1型糖尿病)、吉-巴综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、银屑病、斯耶格伦氏综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、贝切特氏病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞病、格雷夫斯眼病、炎性肠病、艾迪生氏病、白癜风、哮喘(例如,过敏性哮喘)、寻常痤疮、腹腔疾病、慢性前列腺炎、盆腔炎、再灌注损伤、结节病、移植排斥、间质性膀胱炎或特应性皮炎。

[0069] 在一些实施方案中,所述肌肉骨骼疾病包括肌营养不良、多发性硬化症、马里共济失调、肌消耗病症(例如,肌肉萎缩、少肌症、恶病质)、包涵体肌病、进行性肌萎缩、运动神经元病、腕管综合征、上髌炎、肌腱炎、背痛、肌肉疼痛、肌肉酸痛、重复性劳损症或瘫痪。

[0070] 在一些实施方案中,所述代谢性疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纤维化、肥胖症、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸病、苯丙酮尿症、增生性视网膜病或卡-赛病。

[0071] 在另一方面,本发明的特征在于一种用于治疗受试者的与eIF2B活性或水平的调节(例如,降低)、eIF2 $\alpha$ 活性或水平的调节(例如,降低)、eIF2 $\alpha$ 磷酸化的调节(例如,增加)、磷酸化的eIF2 $\alpha$ 通路活性的调节(例如,增加)或ISR活性的调节(例如,增加)相关的疾病或病症的组合物,其中所述组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体。在一些实施方案中,所述疾病可由与eIF2通路(例如,eIF2 $\alpha$ 信号传导通路或ISR通路)的成员相关的基因或蛋白质序列的突变引起。

[0072] 在另一方面,本发明的特征在于一种用于治疗脑白质营养不良诸如白质消融性白质脑病(VWMD)或伴有中枢神经系统髓鞘形成不足的儿童共济失调的组合物。在一些实施方案中,脑白质营养不良的特征在于tRNA合成酶中的氨基酸突变(例如,氨基酸缺失、氨基酸添加或氨基酸取代)。在一些实施方案中,包含式(I)的化合物的组合物增强患有脑白质营

营养不良诸如白质消融性白质脑病 (VWMD) 或伴有中枢神经系统髓鞘形成不足的儿童共济失调的受试者的eIF2B活性。

[0073] 在另一方面,本发明的特征在于一种用于治疗与调节(例如,减少)蛋白质合成的基因或基因产物(例如,RNA或蛋白质)中的氨基酸突变(例如,氨基酸缺失、氨基酸添加或氨基酸取代)相关的疾病或病症的组合物。在一些实施方案中,包含式(I)的化合物的组合物增强受试者的突变体GEF复合物的残余GEF活性。

### 具体实施方式

[0074] 本发明的特征在于化合物、组合物和方法,所述组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体以用于例如在eIF2B的调节(例如,活化)和ISR信号传导通路的减弱中使用。

[0075] 定义

[0076] 化学定义

[0077] 具体官能团和化学术语的定义在以下更详细地描述。化学元素根据Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面的CAS版元素周期表来识别并且具体官能团通常如其中所描述地来定义。另外,有机化学的一般原理以及具体官能部分和反应性描述于Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons公司,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers公司,New York,1989;以及Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0078] 本文所用的缩写具有其在化学和生物学领域中的常规含义。根据在化学领域已知的化学价的标准规则对本文列出的化学结构和化学式进行构建。

[0079] 本文所述的化合物可包括一个或多个不对称中心,并且因此可以各种异构体形式例如对映体和/或非对映体存在。例如,本文所述的化合物可呈单独对映体、非对映体或几何异构体的形式,或者可呈立体异构体的混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。可通过本领域技术人员已知的方法(包括手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐类的形成和结晶)从混合物分离异构体;或者可通过不对称合成制备优选的异构体。参见,例如Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);以及Wilens,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel编,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明另外涵盖作为基本上不含其他异构体的单独异构体以及可替代地作为各种异构体的混合物的本文所述的化合物。

[0080] 如本文所用,纯对映体化合物基本上不含化合物的其他对映体或立体异构体(即,对映体过量)。换言之,“S”形式的化合物基本上不含“R”形式的化合物,并且因此呈对映体过量的“R”形式。术语“对映体纯的”或“纯对映体”表示化合物包含多于75重量%、多于80重量%、多于85重量%、多于90重量%、多于91重量%、多于92重量%、多于93重量%、多于94重量%、多于95重量%、多于96重量%、多于97重量%、多于98重量%、多于99重量%、多于

99.5重量%或多于99.9重量%的对映体。在某些实施方案中,重量是基于化合物的所有对映体或立体异构体的总重量而言的。

[0081] 在本文提供的组合物中,对映体纯的化合物可与其他活性或非活性成分一起存在。例如,包含对映体纯的R化合物的药物组合物可包含例如约90%的赋形剂和约10%的对映体纯的R化合物。在某些实施方案中,此类组合物中的对映体纯的R化合物可例如包含按化合物的总重量计至少约95重量%的R化合物和至多约5重量%的S化合物。例如,包含对映体纯的S化合物的药物组合物可包含例如约90%的赋形剂和约10%的对映体纯的S化合物。在某些实施方案中,此类组合物中的对映体纯的S化合物可例如包含按化合物的总重量计至少约95重量%的S化合物和至多约5重量%的R化合物。在某些实施方案中,活性成分可配制有很少或没有赋形剂或载体。

[0082] 本文所述的化合物还可包含一个或多个同位素取代。例如,H可呈任何同位素形式,包括 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ (D或氘)和 $^3\text{H}$ (T或氚);C可呈任何同位素形式,包括 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ ;O可呈任何同位素形式,包括 $^{16}\text{O}$ 和 $^{18}\text{O}$ 等。

[0083] 冠词“一(a/an)”可在本文中用来指代冠词的语法对象中的一个或多于一个(即,至少一个)。通过举例的方式,“类似物”意指一种类似物或多于一种类似物。

[0084] 当列出一系列值时,它意图涵盖范围内的每个值和子范围。例如,“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”意图涵盖 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_5$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_4$ 、 $\text{C}_4\text{-C}_6$ 、 $\text{C}_4\text{-C}_5$ 和 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 烷基。

[0085] 以下术语意图具有与以下一起呈现的含义并且可用于理解本发明的描述和预期范围。

[0086] “烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团(“ $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至12个碳原子(“ $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至8个碳原子(“ $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至6个碳原子(“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至5个碳原子(“ $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至4个碳原子(“ $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至3个碳原子(“ $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至2个碳原子(“ $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1个碳原子(“ $\text{C}_1$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有2至6个碳原子(“ $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基”)。 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基基团的实例包括甲基( $\text{C}_1$ )、乙基( $\text{C}_2$ )、正丙基( $\text{C}_3$ )、异丙基( $\text{C}_3$ )、正丁基( $\text{C}_4$ )、叔丁基( $\text{C}_4$ )、仲丁基( $\text{C}_4$ )、异丁基( $\text{C}_4$ )、正戊基( $\text{C}_5$ )、3-戊烷基( $\text{C}_5$ )、戊基( $\text{C}_5$ )、新戊基( $\text{C}_5$ )、3-甲基-2-丁基( $\text{C}_5$ )、叔戊基( $\text{C}_5$ )和正己基( $\text{C}_6$ )。烷基基团的另外实例包括正庚基( $\text{C}_7$ )、正辛基( $\text{C}_8$ )等。烷基基团的每个实例可以是独立地任选地取代的,即,未取代(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烷基”);例如像被1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代。在某些实施方案中,烷基基团是未取代的 $\text{C}_1\text{-}_{10}$ 烷基(例如, $-\text{CH}_3$ )。在某些实施方案中,烷基基团是取代的 $\text{C}_1\text{-}_6$ 烷基。常见的烷基缩写包括Me( $-\text{CH}_3$ )、Et( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、iPr( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、nPr( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、n-Bu( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )或i-Bu( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )。

[0087] 术语“亚烷基”本身或作为另一个取代基的部分,除非另有说明,否则意指衍生自烷基的二价基团,如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 所例示但不限于其。通常,烷基(或亚烷基)将具有1至24个碳原子,具有10或更少碳原子的那些基团在本发明中是优选的。术语“亚烯基”本身或作为另一个取代基的部分,除非另外说明,否则意指衍生自烯烃的二价基团。亚烷基基团可描

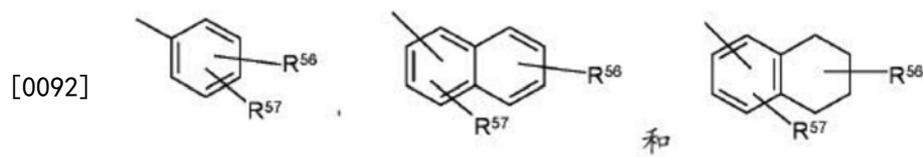
述为例如C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>元亚烷基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢原子。

[0088] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳双键并且没有三键的直链或支链烃基的基团(“C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至10个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至8个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至6个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至5个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至4个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至3个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2个碳原子(“C<sub>2</sub>烯基”)。一个或多个碳-碳双键可以是内部的(诸如在2-丁烯基中)或末端的(诸如在1-丁烯基中)。C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基基团的实例包括乙烯基(C<sub>2</sub>)、1-丙烯基(C<sub>3</sub>)、2-丙烯基(C<sub>3</sub>)、1-丁烯基(C<sub>4</sub>)、2-丁烯基(C<sub>4</sub>)、丁二烯基(C<sub>4</sub>)等。C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基基团的实例包括前述C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基基团以及戊烯基(C<sub>5</sub>)、戊二烯基(C<sub>5</sub>)、己烯基(C<sub>6</sub>)等。烯基的另外实例包括庚烯基(C<sub>7</sub>)、辛烯基(C<sub>8</sub>)、辛三烯基(C<sub>8</sub>)等。烯基基团的每个实例可以是独立地任选地取代的,即,未取代(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烯基”),例如像被1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代。在某些实施方案中,烯基基团是未取代的C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>烯基。在某些实施方案中,烯基基团是取代的C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>烯基。

[0089] “芳基”是指具有在芳族环系统中提供的6-14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环(例如,双环或三环)4n+2芳族环系统(例如,具有环阵列中共有的6个、10个或14个π电子)的基团(“C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基”)。在一些实施方案中,芳基基团具有六个环碳原子(“C<sub>6</sub>芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基基团具有十个环碳原子(“C<sub>10</sub>芳基”;例如,萘基,诸如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基基团具有十四个环碳原子(“C<sub>14</sub>芳基”;例如,蒽基)。芳基基团可描述为例如C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>元芳基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。芳基基团包括但不限于苯基、萘基、茚基和四氢萘基。芳基基团的每个实例可以是独立地任选地取代的,即,未取代(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基基团是未取代的C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基。在某些实施方案中,芳基基团是取代的C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基。

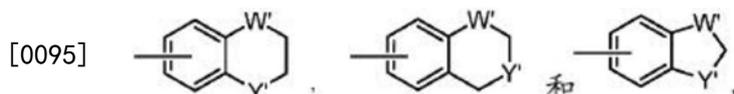
[0090] 在某些实施方案中,芳基被选自以下的一个或多个基团取代:卤代基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、卤代基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、卤氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、氰基、羟基、烷氧基C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和氨基。

[0091] 代表性的取代芳基的实例包括以下



[0093] 其中R<sup>56</sup>和R<sup>57</sup>中的一个可以是氢并且R<sup>56</sup>和R<sup>57</sup>中的至少一个各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、卤代基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、4-10元杂环基、烷酰基、烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、杂芳氧基、烷氨基、芳氨基、杂芳基氨基、NR<sup>58</sup>COR<sup>59</sup>、NR<sup>58</sup>SOR<sup>59</sup>NR<sup>58</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>59</sup>、C(O)O烷基、C(O)O芳基、CONR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>、CONR<sup>58</sup>OR<sup>59</sup>、NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>、S-烷基、S(O)-烷基、S(O)<sub>2</sub>-烷基、S-芳基、S(O)-芳基、S(O)<sub>2</sub>-芳基;或者R<sup>56</sup>和R<sup>57</sup>可连结以形成5至8个原子的环状环(饱和的或非饱和的),任选地含有选自基团N、O或S的一个或多个杂原子。

[0094] 具有稠合杂环基基团的其他代表性芳基基团包括以下:



[0096] 其中每个W'选自C(R<sup>66</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>66</sup>、O和S;并且每个Y'选自羰基、NR<sup>66</sup>、O和S;并且R<sup>66</sup>独立地是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4-10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基和5-10元杂芳基。

[0097] “亚芳基”和“亚杂芳基”独自或作为另一个取代基的部分分别意指衍生自芳基和杂芳基的二价基团。杂芳基基团的非限制性实例包括吡啶基、嘧啶基、苯硫基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、苯并噁二唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二烷基、硫代十氢化萘基、吡咯并吡啶基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、吡啶并吡嗪基、喹啉基、苯并异唑基、咪唑并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯基、萘基、联苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、异喹啉基、噻二唑基、噁二唑基、吡咯基、二唑基、三唑基、四唑基、苯并噻二唑基、异噻唑基、吡啶并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基或喹啉基。以上实例可以是取代的或未取代的,并且以上每个杂芳基实例的二价基团是亚杂芳基的非限制性实例。

[0098] “卤代基”或“卤素”独立地或作为另一个取代基的部分,除非另外说明,否则意指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)原子。术语“卤化物”本身或作为另一个取代基的部分是指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物原子。在某些实施方案中,卤代基基团是氟或氯。

[0099] 另外,术语诸如“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0100] 术语“杂烷基”本身或与另一个术语组合,除非另外说明,否则意指非环状的稳定的直链或支链或它们的组合,其包括至少一个碳原子和选自由O、N、P、Si和S组成的组的至少一个杂原子,并且其中氮和硫原子可任选地被氧化,并且氮杂原子可任选地被季胺化。一个或多个杂原子O、N、P、S和Si可置于杂烷基基团的任何内部位置或烷基基团附接到分子的其余部分所处的位置处。示例性杂烷基基团包括但不限于:-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>、-S(O)-CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH=CH-O-CH<sub>3</sub>、-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>、-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>和-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>。多至两个或三个杂原子可以是连续的,例如像-CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。在叙述“杂烷基”,后面接着具体杂烷基基团诸如-CH<sub>2</sub>O-、-NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>等的叙述的情况下,将理解,术语杂烷基和-CH<sub>2</sub>O-或-NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>并不冗余或互相排斥。相反,叙述具体杂烷基基团以增加清晰性。因此,术语“杂烷基”在本文中不应解释为排除具体杂烷基基团,诸如-CH<sub>2</sub>O-、-NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>等。

[0101] 相似地,术语“杂亚烷基”本身或作为另一个取代基的部分,除非另外说明,否则意指衍生自杂烷基的二价基团,所述杂烷基如-CH<sub>2</sub>O-和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-所例示但不限于其。杂亚烷基基团可描述为例如2-7元杂亚烷基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢原子。对于杂亚烷基基团,杂原子还可占据一个或两个链末端(例如,亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。再另外,对于亚烷基和亚杂烷基连接基团,不通过连接基团的式书写的方向暗示连接基团的取向。例如,式-C(O)<sub>2</sub>R'-可表示-C(O)<sub>2</sub>R'-和-R'C(O)<sub>2</sub>-两者。

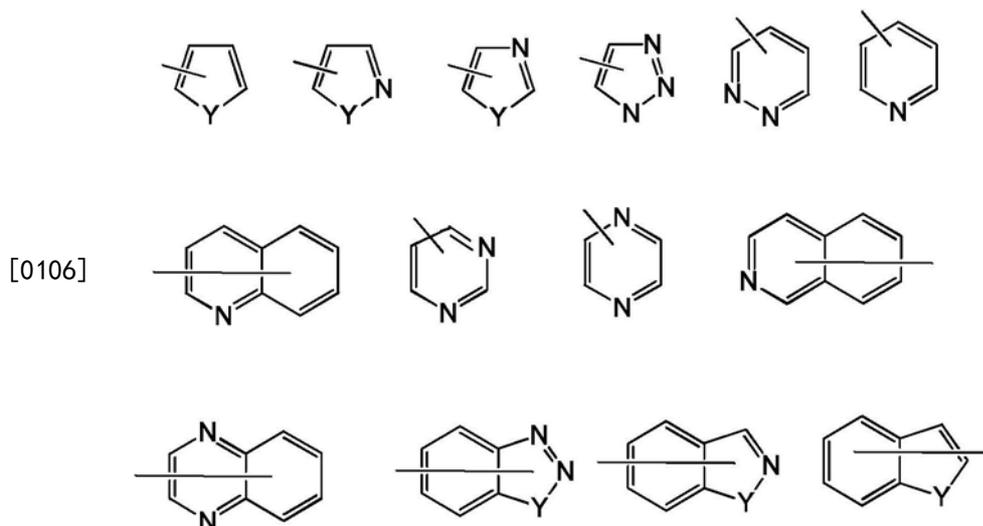
[0102] “杂芳基”是指具有在芳族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或双环4n+2芳族环系统(例如,具有环阵列中共有的6个或10个π电子)的基团,其中每个

杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基基团中,在化合价允许的情况下,附接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂芳基”还包括环系统,其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基基团稠合,其中附接点在芳基或杂芳基环上,并且在此类情况下,环成员的数目表示稠合(芳基/杂芳基)环系统中的环成员的数目。双环杂芳基基团,其中一个环不含有杂原子(例如,吡啶基、喹啉基、咪唑基等),附接点可在任一环上,即,带有杂原子的环(例如,2-吡啶基)或不含有杂原子的环(例如,5-吡啶基)。杂芳基基团可描述为例如6-10元杂芳基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。

[0103] 在一些实施方案中,杂芳基基团是具有在芳族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基基团是具有在芳族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基基团是具有在芳族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-2个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1个环杂原子。杂芳基基团的每个实例可以是独立地任选地取代的,即,未取代(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基基团是未取代的5-14元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基基团是取代的5-14元杂芳基。

[0104] 含有一个杂原子的示例性5元杂芳基基团包括但不限于吡咯基、呋喃基和苯硫基。含有两个杂原子的示例性5元杂芳基基团包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的示例性5元杂芳基基团包括但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有四个杂原子的示例性5元杂芳基基团包括但不限于四唑基。含有一个杂原子的示例性6元杂芳基基团包括但不限于吡啶基。含有两个杂原子的示例性6元杂芳基基团包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有三个或四个杂原子的示例性6元杂芳基基团分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的示例性7元杂芳基基团包括但不限于氮杂基、氧杂基和硫杂基。示例性5,6-双环杂芳基基团包括但不限于吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并苯硫基、苯并苯硫基、异苯并苯硫基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基和嘌呤基。示例性6,6-双环杂芳基基团包括但不限于萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹啉基。

[0105] 代表性杂芳基的实例包括下式:



[0107] 其中每个Y选自羰基、N、NR<sup>65</sup>、O和S；并且R<sup>65</sup>独立地是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4-10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基和5-10元杂芳基。

[0108] “环烷基”是指在非芳族环系统中具有3至10个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基”)和零个杂原子的非芳族环状烃基的基团。在一些实施方案中,环烷基基团具有3至8个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有3至6个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有3至6个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有5至10个环碳原子(“C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>环烷基”)。环烷基基团可描述为例如C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>元环烷基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。示例性C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基基团包括但不限于环丙基(C<sub>3</sub>)、环丙烯基(C<sub>3</sub>)、环丁基(C<sub>4</sub>)、环丁烯基(C<sub>4</sub>)、环戊基(C<sub>5</sub>)、环戊烯基(C<sub>5</sub>)、环己基(C<sub>6</sub>)、环己烯基(C<sub>6</sub>)、环己二烯基(C<sub>6</sub>)等。示例性C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基基团包括但不限于前述的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基基团以及环庚基(C<sub>7</sub>)、环庚烯基(C<sub>7</sub>)、环庚二烯基(C<sub>7</sub>)、环庚三烯基(C<sub>7</sub>)、环辛基(C<sub>8</sub>)、环辛烯基(C<sub>8</sub>)、立方烷基(C<sub>8</sub>)、双环[1.1.1]戊烷基(C<sub>5</sub>)、双环[2.2.2]辛基(C<sub>8</sub>)、双环[2.1.1]己基(C<sub>6</sub>)、双环[3.1.1]庚基(C<sub>7</sub>)等。示例性C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基基团包括但不限于前述的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基基团以及环壬基(C<sub>9</sub>)、环壬烯基(C<sub>9</sub>)、环癸基(C<sub>10</sub>)、环癸烯基(C<sub>10</sub>)、八氢-1H-茛基(C<sub>9</sub>)、十氢化萘基(C<sub>10</sub>)、螺[4.5]癸基(C<sub>10</sub>)等。如前述实例所示,在某些实施方案中,环烷基基团是单环的(“单环环烷基”)或者含有稠合的、桥联的或螺环系统,诸如双环系统(“双环环烷基”),并且可以是饱和的或者可以是部分非饱和的。“环烷基”还包括环系统,其中如上定义的环境基环与一个或多个芳基基团稠合,其中附接点在环烷基环上,并且在此类情况下,碳的数目继续表示环烷基环系统中的碳的数目。环烷基基团的每个实例可以是独立地任选地取代的,即,未取代(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基基团是未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基。在某些实施方案中,环烷基基团是取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基。

[0109] 在一些实施方案中,“环烷基”是具有3至10个环碳原子的单环饱和环烷基基团(“C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有3至8个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有3至6个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有5至6个环碳原子(“C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有5至10个环碳原子(“C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>环烷基”)。C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>环烷基基团的实例包括环戊基(C<sub>5</sub>)和环己基(C<sub>5</sub>)。C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基基团的实例包括前述的C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>环烷基基团以及环丙基(C<sub>3</sub>)和环丁基(C<sub>4</sub>)。C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环

基基团的实例包括前述的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基基团以及环庚基(C<sub>7</sub>)和环辛基(C<sub>8</sub>)。除非另外规定,否则环烷基基团的每个实例独立地是未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基基团是未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基。在某些实施方案中,环烷基基团是取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基。

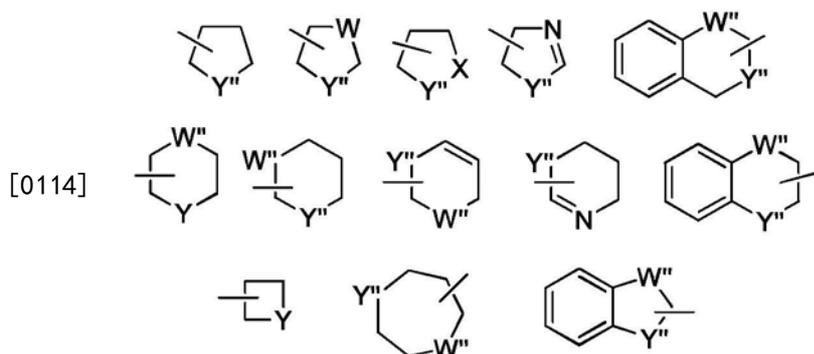
[0110] “杂环基”或“杂环状”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元非芳族环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基基团中,在化合价允许的情况下,附接点可以是碳或氮原子。杂环基基团可以是单环的(“单环杂环基”)或稠合的、桥联的或螺环系统,诸如双环系统(“双环杂环基”),并且可以是饱和的或者可以是部分非饱和的。杂环基双环系统可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括环系统,其中如上定义的杂环基环与一个或多个环烷基基团稠合,其中附接点在环烷基或杂环基环上;或者包括环系统,其中如上定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合,其中附接点在杂环基环上,并且在此类情况下,环成员的数目继续表示杂环基环系统中的环成员的数目。杂环基基团可描述为例如3-7元杂环基,其中术语“元”是指在所述部分内的非氢环原子,即,碳、氮、氧、硫、硼、磷和硅。杂环基的每个实例可以是独立地任选地取代的,即,未取代(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基基团是未取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中,杂环基基团是取代的3-10元杂环基。

[0111] 在一些实施方案中,杂环基基团是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基基团是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基基团是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的1-2个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的一个环杂原子。

[0112] 含有一个杂原子的示例性3元杂环基基团包括但不限于氮杂环丙烯基、环氧乙烷基、环硫乙烷基。含有一个杂原子的示例性4元杂环基基团包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的示例性5元杂环基基团包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢苯硫基、二氢苯硫基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性5元杂环基基团包括但不限于二氧戊环基、氧硫杂环戊基、二硫杂环戊基和噁唑烷-2-酮。含有三个杂原子的示例性5元杂环基基团包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的示例性6元杂环基基团包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和噻烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基基团包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二噁烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基基团包括但不限于三嗪烷基。含有一个杂原子的示例性7元杂环基基团包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有一个杂原子的示例性8元杂环基基团包括但不限于氮杂环辛基、氧杂环辛基和硫杂环辛基。与C<sub>6</sub>芳基环稠合的示例性5元杂环基基团(在本文中还称为5,6-双环杂环)包括但不限于二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉基等。与芳基环稠合的示例性6元杂环基基团(在本文中还称为6,6-双环杂

环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0113] 杂环基团的具体实例在以下说明性实例中示出:



[0115] 其中每个W<sup>'''</sup>选自CR<sup>67</sup>、C(R<sup>67</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>67</sup>、O和S;并且每个Y<sup>'''</sup>选自NR<sup>67</sup>、O和S;并且R<sup>67</sup>独立地是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4-10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基和5-10元杂芳基。这些杂环基环可任选地被选自由以下组成的组的一个或多个基团取代:芳基、酰胺基、酰氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、氨基、取代的氨基、氨基羰基(例如,酰氨基)、氨基羰基氨基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、芳基、芳氧基、叠氮基、羧基、氰基、环烷基、卤素、羟基、酮基、硝基、巯基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O)<sub>2</sub>-烷基和-S(O)<sub>2</sub>-芳基。取代基团包括羰基或硫代羰基,其提供例如内酰胺和脲衍生物。

[0116] “含氮杂环基”基团意指含有至少一个氮原子的4至7元非芳族环状基团,例如但不限于吗啉、哌啶(例如,2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、吡咯烷(例如,2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、氮杂环丁烷、吡咯烷酮、咪唑啉、咪唑啉酮、2-咪唑啉、咪唑啉、哌嗪和N-烷基哌嗪诸如N-甲基哌嗪。具体实例包括氮杂环丁烷、哌啶酮和哌嗪酮。

[0117] “氨基”是指基团-NR<sup>70</sup>R<sup>71</sup>,其中R<sup>70</sup>和R<sup>71</sup>各自独立地是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4-10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基和5-10元杂芳基。在一些实施方案中,氨基是指NH<sub>2</sub>。

[0118] “氰基”是指基团-CN。

[0119] “羟基”是指基团-OH。

[0120] 如本文定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基基团是任选地取代的(例如,“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”环烷基、“取代的”或“未取代的”杂环基、“取代的”或“未取代的”芳基或“取代的”或“未取代的”杂芳基基团)。一般来说,术语“取代的”,无论之前是否有“任选地”,均意指基团(例如,碳或氮原子)上存在的至少一个氢被可用取代基替换,所述可用取代基例如在取代之后产生稳定化合物的取代基,所述稳定化合物例如诸如通过重排、环化、消除或其他反应不自发地经历转化的化合物。除非另外指示,否则“取代的”基团在基团的一个或多个可取代的位置处具有取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置被取代时,取代基在每个位置处相同或不同。设想术语“取代的”包括用有机化合物的所有可用的取代基进行的取代,诸如本文所述的引起稳定化合物的形成的任何取代基。本发明设想任何和所有此类组合以得到稳定化合物。出于本发明的目的,杂原子诸如氮可具有氢取代基和/或满足杂原子的化合价并引起稳定部分的形成的如本文所述的任何合适的取代基。

[0121] 两个或更多个取代基可任选地连结以形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基基团。

据发现,此类所谓的成环取代基通常但不必须附接到环状基本结构。在一个实施方案中,成环取代基附接到基本结构的相邻成员。例如,两个成环取代基附接到环状基本结构的相邻成员形成稠环结构。在另一个实施方案中,成环取代基附接到基本结构的单个成员。例如,两个成环取代基附接到环状基本结构的单个成员形成螺环结构。在又一个实施方案中,成环取代基附接到基本结构的不相邻成员。

[0122] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”是与阳离子季氨基团缔合的带负电基团,以便维持电子中性。示例性抗衡离子包括卤离子(例如, $F^-$ 、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ )、 $NO_3^-$ 、 $ClO_4^-$ 、 $OH^-$ 、 $H_2PO_4^-$ 、 $HSO_4^-$ 、磺酸根离子(例如,甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等)和羧酸根离子(例如,醋酸根、乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根等)。

[0123] 术语“药学上可接受的盐”意在包括活性化合物的盐,所述活性化合物的盐根据本文所述的化合物上发现的特定取代基用相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物含有相对酸性的官能度时,可通过纯净地或在合适的惰性溶剂中使此类化合物的中性形式与足量的期望碱接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐,或相似的盐。当本发明的化合物含有相对碱性的官能度时,可通过纯净地或在合适的惰性溶剂中使此类化合物的中性形式与足量的期望酸接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等的那些,以及衍生自相对无毒的有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等的盐。还包括的是氨基酸诸如精氨酸等的盐以及有机酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见,例如,Berge等人, *Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19(1977))。本发明的某些特定化合物含有碱性和酸性官能度两者,其允许化合物转化成碱加成盐或酸加成盐。本领域技术人员已知的其他药学上可接受的载体适用于本发明。盐趋向于比对应的游离碱形式更易溶于水性溶剂或其他质子溶剂。在其他情况下,制剂可以是在第一缓冲液中,例如在4.5至5.5的pH范围下的1mM-50mM组氨酸、0.1%-2%蔗糖、2%-7%甘露糖醇中的冻干粉末,其在使用之前与第二缓冲液组合。

[0124] 因此,本发明的化合物可作为盐,诸如与药学上可接受的酸所成的盐存在。本发明包括此类盐。此类盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、醋酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如,(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐,或它们的混合物,包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐以及与氨基酸诸如谷氨酸所成的盐。这些盐可通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0125] 化合物的中性形式优选地通过使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物而再生。化合物的母体形式在某些物理特性诸如在极性溶剂中的溶解度上不同于各种盐形式。

[0126] 除盐形式之外,本发明提供呈前药形式的化合物。本文所述化合物的前药是在生理条件下容易经历化学变化以提供本发明的化合物的那些化合物。另外,可通过化学或生物化学方法在离体环境中将前药转化为本发明的化合物。例如,当放置在具有合适的酶或化学试剂的经皮贴剂贮库中时,前药可缓慢地转化为本发明的化合物。

[0127] 本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式,包括水合形式存在。一般来说,溶剂化形式等效于非溶剂化形式并且涵盖在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以多晶型或无定形的形式存在。一般来说,所有物理形式对于本发明所设想的用途而言都是等效的并且旨在落入本发明的范围内。

[0128] 如本文所用,术语“盐”是指本发明的方法中使用的化合物的酸盐或碱盐。可接受的盐的说明性实例是矿物酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐、有机酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐、季铵(甲基碘、乙基碘等)盐。

[0129] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;对映异构体、外消旋体、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、根据绝对立体化学将氨基酸定义为(R)-或(S)-或(D)-或(L)-的立体异构形式,并且各个异构体均涵盖在本发明的范围内。本发明的化合物不包括本领域中已知的太不稳定而无法合成和/或分离的那些。本发明意在包括呈外消旋和光学纯形式的化合物。具有光学活性的(R)-异构体和(S)-异构体或(D)-异构体和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。当本文所述的化合物含有烯烃键或其他几何不对称中心时,除非另外规定,否则预期所述化合物既包括E几何异构体又包括Z几何异构体。

[0130] 如本文所用,术语“异构体”是指具有相同的原子数目和种类并且因此分子量相同,但在原子的结构布置或构型上有所不同的化合物。

[0131] 如本文所用,术语“互变异构体”是指两种或更多种结构异构体中的一种,其以平衡形式存在并且容易从一种异构形式转化成另一种。

[0132] 将对本领域技术人员显而易见的,本发明的某些化合物可以互变异构体形式存在,化合物的所有此类互变异构体形式在本发明的范围内。

[0133] 术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指治疗或改善损伤、疾病、病变或病状的任何成功现象,包括任何客观或主观参数,诸如减轻;缓解;削弱症状或使损伤、病变或病状更可被患者耐受;减慢退化或衰退的速率;使退化终点的致虚弱性较小;改善患者的身体或心理健康。症状的治疗或改善可基于客观或主观参数;包括身体检查、神经精神病学测验和/或精神病学评估的结果。例如,本文的某些方法治疗癌症(例如,胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、分泌细胞癌症)、神经变性疾病(例如,阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、额颞叶痴呆)、脑白质营养不良(例如,白质消融性白质脑病、伴有CNS髓鞘形成不足的儿童共济失调)、术后认知功能障碍、创伤性脑损伤、智力障碍综合征、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、炎性疾病或与eIF2B或信号转导或信号传导通路包括ISR中的组分的受损功能和降低的eIF2通路活性)相关联的疾病或病症。例如,本文的某些方法通过降低或减少或预防癌症的发生、生长、转移或进展或减少癌症的症状来治疗癌症;通过改善心理健康、增加心理功能、减慢心理功能的降低、减少痴呆、延迟痴呆的发作、改善认知技能、减少认知技能的丧失、改善记忆、减少记忆的退化、减少神经变性的症状或延长存活来治疗神经变性;通过减少白质消融性白质脑病的症状或减少白质的损失或减少髓鞘的损失或增加髓鞘的量或增加白质的量来治疗白质消融性白质脑病;通过减少伴有CNS髓鞘形成不足的儿童共济失调的症状或增加髓鞘的水平或减少髓鞘的损失来治疗伴有CNS髓鞘形成不足的儿童共济失调;通过减少智力障碍综合征的症状来治疗智力障碍综合征、通过治疗炎性疾病的症状来治疗炎性疾病;通过治疗肌肉骨骼疾病的症状来治疗肌肉骨骼疾病;或通过治疗代谢性疾病的症状来

治疗代谢性疾病。本文所述的疾病、病症或病状(例如,癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B或信号转导通路包括eIF2通路、eIF2 $\alpha$ 磷酸化或ISR通路中的组分的受损功能相关联的病状或疾病)的症状是已知的,或者可通过本领域普通技术人员确定。术语“治疗”及其词形变化包括预防损伤、病变、病状或疾病(例如,预防本文所述的疾病、病症或病状的一种或多种症状的发展)。

[0134] “有效量”是足以达到说明的目的(例如,实现其施用的作用、治疗疾病、降低酶活性、增加酶活性或减少疾病或病状的一种或多种症状)的量。“有效量”的实例是足以促进疾病的一种或多种症状的治疗、预防或减少的量,其也可被称为“治疗有效量”。药物的“预防有效量”是在向受试者施用时将具有预期预防作用,例如预防或延迟损伤、疾病、病变或病状的发作(或复发)或降低损伤、疾病、病变或病状或其症状的发作(或复发)的可能性的药物的量。完全的预防性作用并不一定通过施用一次剂量而出现,而可能仅在施用一系列剂量之后才出现。因此,可以一次或多次施用来施用预防有效量。精确的量将取决于治疗目的,并且将由本领域技术人员使用已知技术来确定(参见,例如Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (1-3卷,1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); 以及 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版,2003, Gennaro编, Lippincott, Williams&Wilkins)。

[0135] 一种或多种症状的“减少”(以及此短语的语法等效物)意指一种或多种症状的严重程度或频率的降低,或一种或多种症状的消除。

[0136] 在物质或物质活性或与疾病(例如,本文所述的疾病或病症,例如癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B或信号转导通路包括eIF2通路、eIF2 $\alpha$ 磷酸化或ISR通路中的组分的受损功能相关联的疾病或病症)相关联的功能的情况下的术语“相关联的”或“与...相关联的”意指所述疾病(完全地或部分地)或所述疾病的症状(完全地或部分地)由所述物质或物质活性或功能导致。例如,与eIF2B的受损功能相关联的疾病或病状的症状可以是(完全地或部分地)由eIF2B活性的降低(例如,eIF2B活性或水平的降低、eIF2 $\alpha$ 磷酸化或磷酸化的eIF2 $\alpha$ 的活性的增加或降低的eIF2活性或磷酸化的eIF2 $\alpha$ 信号转导或ISR信号传导通路的活性的增加)导致的症状。如本文所用,如果是致病物质,则被描述为与疾病相关联的对象可以是疾病治疗的靶。例如,与eIF2活性或eIF2通路活性相关联的疾病可用有效于增加eIF2或eIF2通路的水平或活性或降低磷酸化的eIF2 $\alpha$ 活性或ISR通路的药剂(例如,如本文所述的化合物)治疗。例如,与磷酸化的eIF2 $\alpha$ 相关联的疾病可用有效于降低磷酸化的eIF2 $\alpha$ 或磷酸化的eIF2 $\alpha$ 的下游组分或效应子的活性水平的药剂(例如,如本文所述的化合物)治疗。例如,与eIF2 $\alpha$ 相关联的疾病可用有效于增加eIF2或eIF2下游组分或效应子的活性水平的药剂(例如,如本文所述的化合物)治疗。

[0137] “对照”或“对照实验”根据其简单普通的含义使用并且是指其中如平行实验中一样对实验的受试者或试剂进行处理,只是忽略实验的程序、试剂或变量的实验。在一些情况下,对照在评估实验效果时用作比较的标准。

[0138] “接触”根据其简单普通的含义使用并且是指允许至少两种不同的物质(例如,包括生物分子的化学化合物或细胞)变得足够近以反应、相互作用或物理碰触的过程。然而应认识到,所得的反应产物可由所添加的试剂之间的反应直接产生,或由来自一种或多种所

添加的试剂的中间体产生,所述中间体可在反应混合物中产生。术语“接触”可包括允许两种物质反应、相互作用或物理碰触,其中所述两种物质可以是如本文所述的化合物以及蛋白质或酶(例如,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分)。在一些实施方案中,接触包括允许本文所述的化合物与信号传导通路中涉及的蛋白质或酶(例如,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分)相互作用。

[0139] 如本文所定义,关于蛋白质-抑制剂(例如,拮抗剂)相互作用的术语“抑制(inhibition)”、“抑制(inhibit)”、“抑制(inhibiting)”等意指相对于抑制剂不存在的情况下蛋白质的活性或功能负面地影响(例如,降低)蛋白质的活性或功能。在一些实施方案中,抑制是指疾病或疾病症状的减少。在一些实施方案中,抑制是指信号转导通路或信号传导通路的活性的降低。因此,抑制至少部分地包括部分地或完全地阻断刺激、降低、预防或延迟活化、或失活、脱敏或下调信号转导或酶活性或蛋白质的量。在一些实施方案中,抑制是指信号转导通路或信号传导通路(例如,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路、由eIF2 $\alpha$ 磷酸化活化的通路或ISR通路的组分)的活性的降低。因此,抑制可至少部分地包括部分地或完全地降低刺激、降低或减少活化或失活、脱敏或下调信号转导或酶活性或在疾病中增加的蛋白质(例如,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分,其中每个与癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病相关联)的量。抑制可至少部分地包括部分地或完全地降低刺激、降低或减少活化或失活、脱敏或下调信号转导或酶活性或蛋白质(例如,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分)的量,所述蛋白质可调节另一种蛋白质的水平或增加细胞存活(例如,降低磷酸化的eIF2 $\alpha$ 通路活性可增加与非疾病对照相比可具有或可不具有磷酸化的eIF2 $\alpha$ 通路活性增加的细胞的细胞存活,或者降低eIF2 $\alpha$ 通路活性可增加与非疾病对照相比可具有或可不具有eIF2 $\alpha$ 通路活性增加的细胞的细胞存活)。

[0140] 如本文所定义,关于蛋白质-活化剂(例如,激动剂)相互作用的术语“活化(activation)”、“活化(activate)”、“活化(activating)”等意指相对于活化剂(例如,本文所述的化合物)不存在的情况下蛋白质的活性或功能积极地影响(例如,增加)蛋白质(例如,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分)的活性或功能。在一些实施方案中,活化是指信号转导通路或信号传导通路(例如,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分)的活性的增加。因此,活化可至少部分地包括部分地或完全地增加刺激、增加或允许活化或活化、敏化或上调信号转导或酶活性或在疾病中降低的蛋白质(例如,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或与癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病相关联的eIF2通路或ISR通路的组分的水平)的量。活化可至少部分地包括部分地或完全地增加刺激、增加或允许活化或活化、敏化或上调信号转导或酶活性或蛋白质(例如,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分)的量,所述蛋白质可调节另一种蛋白质的水平或增加细胞存活(例如,增加eIF2 $\alpha$ 活性可增加与非疾病对照相比可具有或可不具有eIF2 $\alpha$ 活性降低的细胞的细胞存活)。

[0141] 术语“调节”是指靶分子水平或靶分子功能的增加或降低。在一些实施方案中,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的调节可引起与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分相关联的疾病(例如,癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病)或并非由eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分导致但可受益于eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的调节(例如,降低eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路的组

分的水平或活性水平)的疾病的一种或多种症状的严重性的降低。

[0142] 如本文所用的术语“调节剂”是指调节(例如,增加或降低)靶分子的水平或靶分子的功能。在实施方案中,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的调节剂是抗癌剂。在实施方案中,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的调节剂是神经保护剂。在实施方案中,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的调节剂是记忆增强剂。在实施方案中,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的调节剂是记忆增强剂(例如,长期记忆增强剂)。在实施方案中,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的调节剂是抗炎剂。在一些实施方案中,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的调节剂是疼痛缓解剂。

[0143] “患者”或“有需要的受试者是指患有或易患可通过施用如本文提供的化合物或药物组合物来治疗的疾病或病状的活生物体。非限制性实例包括人类、其他哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、绵羊、奶牛、鹿以及其他非哺乳动物。在一些实施方案中,患者是人类。在一些实施方案中,患者是驯养的动物。在一些实施方案中,患者是狗。在一些实施方案中,患者是鹦鹉。在一些实施方案中,患者是家畜动物。在一些实施方案中,患者是哺乳动物。在一些实施方案中,患者是猫。在一些实施方案中,患者是马。在一些实施方案中,患者是牛。在一些实施方案中,患者是犬科动物。在一些实施方案中,患者是猫科动物。在一些实施方案中,患者是猿。在一些实施方案中,患者是猴。在一些实施方案中,患者是小鼠。在一些实施方案中,患者是实验动物。在一些实施方案中,患者是大鼠。在一些实施方案中,患者是仓鼠。在一些实施方案中,患者是测试动物。在一些实施方案中,患者是新生动物。在一些实施方案中,患者是新生人类。在一些实施方案中,患者是新生哺乳动物。在一些实施方案中,患者是年长动物。在一些实施方案中,患者是年长人类。在一些实施方案中,患者是年长哺乳动物。在一些实施方案中,患者是老年患者。

[0144] “疾病”、“病症”或“病状”是指能够用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的患者或受试者的所处状态或健康情况。在一些实施方案中,本文所述的化合物和方法包括例如通过施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐减少或消除疾病、病症或病状的一种或多种症状。

[0145] 如本文所用的术语“信号传导通路”是指细胞与任选地细胞外组分(例如,蛋白质、核酸、小分子、离子、脂质)之间的一系列相互作用,所述相互作用将一种组分的变化传递到一种或多种其他组分,这进而可将变化传递到另外的组分,所述事件任选地传播到其他信号传导通路组分。

[0146] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载体”是指帮助向受试者施用活性剂并帮助受试者吸收并且可包含在本发明的组合物中而不对患者造成显著的不良毒理学作用的物质。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、常规盐水溶液、乳酸化的林格溶液、正常蔗糖、正常葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、香料、盐溶液(诸如林格溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物诸如乳糖、直链淀粉或淀粉、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷以及色素等。此类制剂可予以杀菌并在需要时与助剂混合,所述助剂诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲液、着色物质和/或芳香物质等,这些助剂与本发明的化合物无有害反应。本领域普通技术人员将认识到其他药物赋形剂也可用于本发明。

[0147] 术语“制备”旨在包括配制具有包封材料作为载体的活性化合物,所述包封材料提

供胶囊,其中具有或没有其它载体的活性组分被载体包围,所述载体由此与其缔合。相似地,包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适用于口服施用的固体剂型。

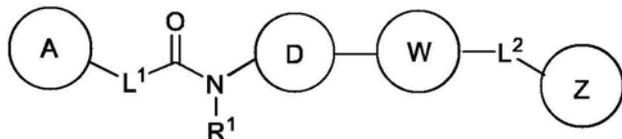
[0148] 如本文所用,术语“施用”意指向受试者口服施用、作为栓剂施用、局部接触、静脉内、肠胃外、腹膜内、肌内、病灶内、鞘内、颅内、鼻内或皮下施用,或植入缓释装置,例如,小型渗透泵。通过任何途径进行施用,包括肠胃外和经粘膜(例如,经颊、经舌下、经上腭、经牙龈、经鼻、经阴道、经直肠或经皮)。肠胃外施用包括例如静脉内、肌内、动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其他递送模式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉内输注、透皮贴剂等。“共施用”意指在一种或多种另外的疗法(例如,抗癌剂、化疗剂或神经变性疾病的治疗)的施用的同一时间处、刚好在所述施用之前或刚好在所述施用之后施用本文所述的组合物。本发明的化合物可单独施用或可共施用给患者。共施用意在包括单个地或组合地(多于一种化合物或药剂)同时或顺序地施用化合物。因此,在需要时,制剂也可与其他活性物质组合(例如,以减少代谢降解)。

[0149] 如本文所用的术语“eIF2B”是指异源五聚体真核翻译起始因子2B。eIF2B由五种亚基构成:eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4和eIF2B5。eIF2B1是指与Entrez基因1967、OMIM 606686、UniprotQ14232和/或RefSeq(蛋白质)NP\_001405相关联的蛋白质。eIF2B2是指与Entrez基因8892、OMIM 606454、Uniprot P49770和/或RefSeq(蛋白质)NP\_055054相关联的蛋白质。eIF2B3是指与Entrez基因8891、OMIM 606273、Uniprot Q9NR50和/或RefSeq(蛋白质)NP\_065098相关联的蛋白质。eIF2B4是指与Entrez基因8890、OMIM 606687、Uniprot Q9UI10和/或RefSeq(蛋白质)NP\_751945相关联的蛋白质。eIF2B5是指与Entrez基因8893、OMIM 603945、Uniprot Q13144和/或RefSeq(蛋白质)NP\_003898相关联的蛋白质。

[0150] 术语“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2 $\alpha$ ”是可互换的并且是指蛋白质“真核翻译起始因子2 $\alpha$ 亚基eIF2S1”。在实施方案中,“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2 $\alpha$ ”是指人类蛋白质。包括在术语“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2 $\alpha$ ”中的是蛋白质的野生型和突变体形式。在实施方案中,“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2 $\alpha$ ”是指与Entrez基因1965、OMIM603907、UniProt P05198和/或RefSeq(蛋白质)NP\_004085相关联的蛋白质。在实施方案中,上方紧邻的参考数字是指已知为本申请的提交日期的蛋白质和相关核酸。

[0151] 化合物

[0152] 在一方面,本发明的特征在于一种式(I)的化合物:



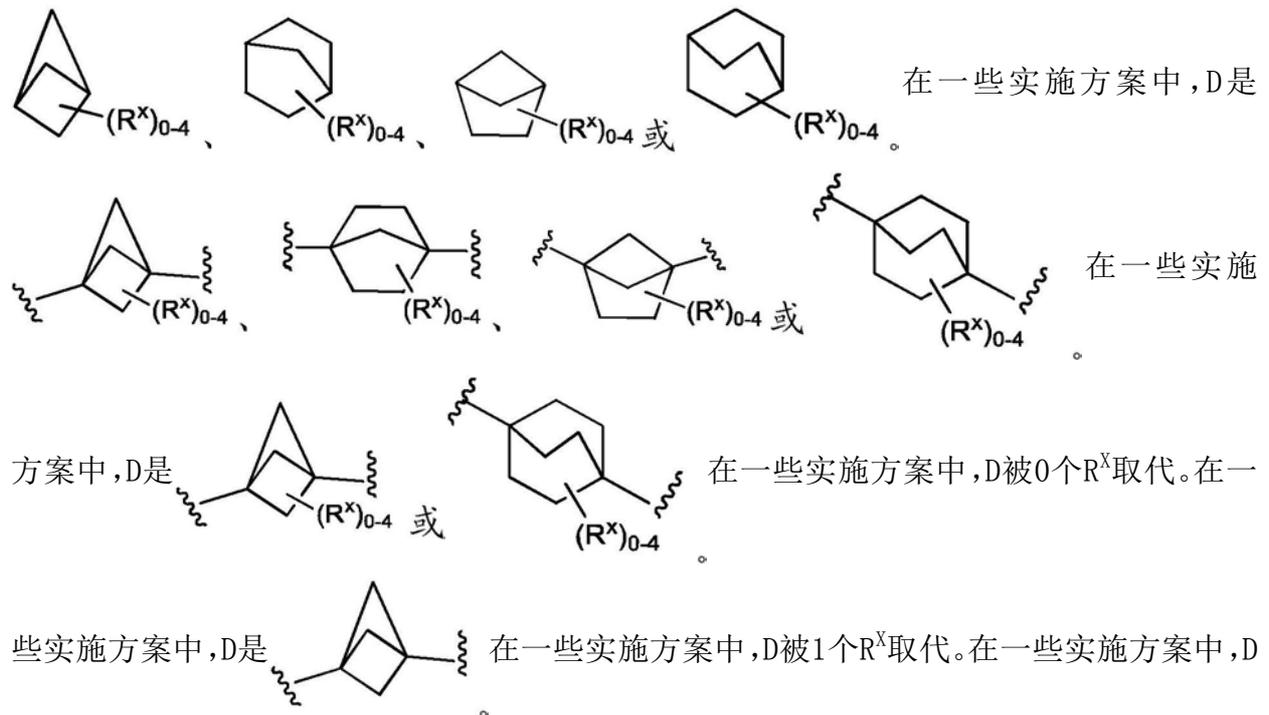
[0153]

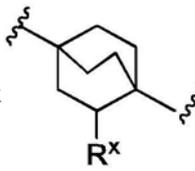
式(I)

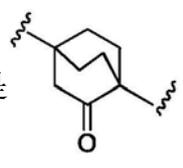
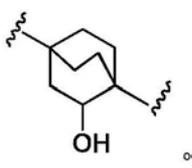
[0154] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中D是桥联的单环烷基、桥联的单环杂环基或立方烷基,其中每个桥联的单环烷基、桥联的单环杂环基或立方烷基任选地被1-4个R<sup>X</sup>取代;L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>各自独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基、2-7元杂亚烷基或-O-,其中每个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基或2-7元杂亚烷基任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代;R<sup>1</sup>是氢或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;A和W各自独立地是苯基或5-6元杂芳基,其中每个苯基或5-6元杂芳基任选地被1-5个R<sup>Y</sup>取

代;Z是氢、苯基或5-6元杂芳基,其中每个苯基或5-6元杂芳基任选地被1-5个 $R^Y$ 取代;每个 $R^X$ 独立地选自自由以下组成的组: $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_1-C_6$ 烷基、卤代基- $C_1-C_6$ 烷基、氨基- $C_1-C_6$ 烷基、氰基- $C_1-C_6$ 烷基、氧代基、卤代基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^{BC}$ 、 $-NR^{BC}(O)R^D$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ;每个 $R^Y$ 独立地选自自由以下组成的组:氢、 $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_1-C_6$ 烷基、卤代基- $C_1-C_6$ 烷基、卤代基- $C_1-C_6$ 烷氧基、氨基- $C_1-C_6$ 烷基、氰基- $C_1-C_6$ 烷基、氧代基、卤代基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^{BC}$ 、 $-NR^{BC}(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^{BC}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2R^D$ 和 $G^1$ ;或者相邻原子上的2个 $R^Y$ 基团与它们所附接的原子一起形成任选地被1-5个 $R^X$ 取代的3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、芳基或5-6元稠合杂芳基;每个 $G^1$ 独立地是3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基,其中每个3-7元环烷基、3-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地被1-3个 $R^Z$ 取代;每个 $R^Z$ 独立地选自自由以下组成的组: $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_1-C_6$ 烷基、卤代基- $C_1-C_6$ 烷基、卤代基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^{BC}$ 、 $-NR^{BC}(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^{BC}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ;  $R^A$ 在每次出现时独立地是氢、 $C_1-C_6$ 烷基、卤代基- $C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NR^{BC}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)OR^D$ ;  $R^B$ 和 $R^C$ 中的每个独立地是氢或 $C_1-C_6$ 烷基;或者 $R^B$ 和 $R^C$ 与它们所附接的原子一起形成任选地被1-3个 $R^Z$ 取代的3-7元杂环基;每个 $R^D$ 独立地是 $C_1-C_6$ 烷基或卤代基- $C_1-C_6$ 烷基;每个 $R^E$ 独立地是氢、 $C_1-C_6$ 烷基或卤代基- $C_1-C_6$ 烷基;每个 $R^F$ 独立地是氢、 $C_1-C_6$ 烷基或卤代基;并且m是1、3或5。

[0155] 在一些实施方案中,D是任选地被1-4个 $R^X$ 取代的桥联的单环环烷基。在一些实施方案中,D是任选地被1-4个 $R^X$ 取代的桥联的4-6元环烷基。在一些实施方案中,D是双环[1.1.1]戊烷、双环[2.2.2]庚烷、双环[2.1.1]己烷或双环[2.2.2]辛烷,其中的每个任选地被1-4个 $R^X$ 基团取代。在一些实施方案中,D是双环[1.1.1]戊烷或双环[2.2.2]辛烷,其中的每个任选地被1-4个 $R^X$ 基团取代。在一些实施方案中,D是



是  在一些实施方案中, R<sup>x</sup>是氧代基或-OR<sup>A</sup> (例如, 氧代基或OH)。在一些实施

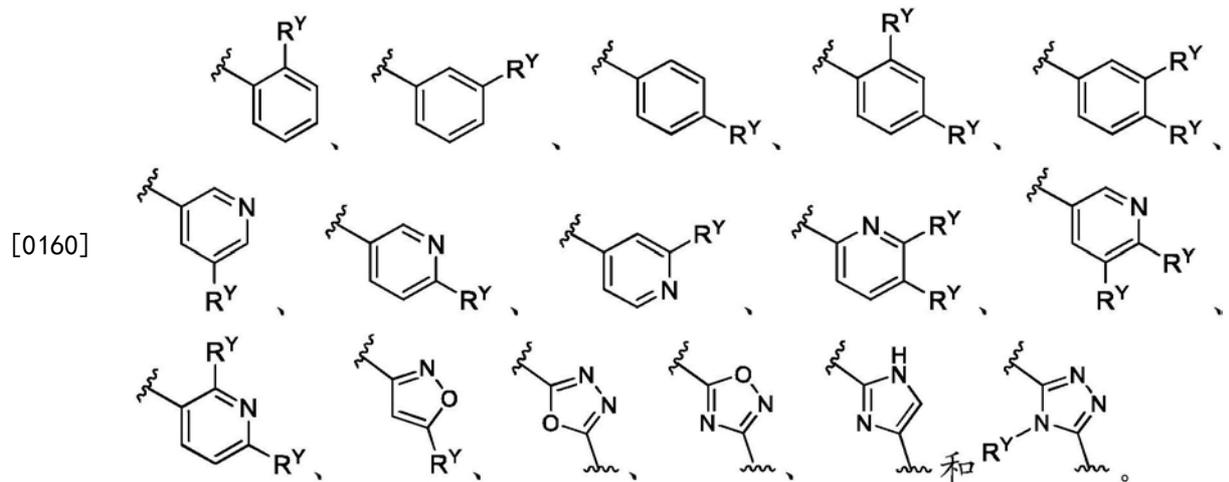
方案中, D是  或 。

[0156] 在一些实施方案中, L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>两者均独立地是2-7元杂亚烷基或-0-, 并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个R<sup>x</sup>取代。在一些实施方案中, L<sup>1</sup>是2-7元杂亚烷基, L<sup>2</sup>是2-7元杂亚烷基或-0-, 并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个R<sup>x</sup>取代。在一些实施方案中, L<sup>1</sup>是2-7元杂亚烷基, L<sup>2</sup>是2-7元杂亚烷基或-0-, 并且每个2-7元杂亚烷基被0个R<sup>x</sup>取代。在一些实施方案中, L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>各自独立地选自CH<sub>2</sub>O-\*、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*或-0-, 并且“-\*”指示分别与A或Z的附接点。在一些实施方案中, L<sup>1</sup>是CH<sub>2</sub>O-\*或CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*, L<sup>2</sup>选自CH<sub>2</sub>O-\*、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*或-0-, 并且“-\*”指示分别与A或Z的附接点。在一些实施方案中, L<sup>1</sup>是CH<sub>2</sub>O-\*或CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*, L<sup>2</sup>选自CH<sub>2</sub>O-\*或-0-, 并且“-\*”指示分别与A或Z的附接点。

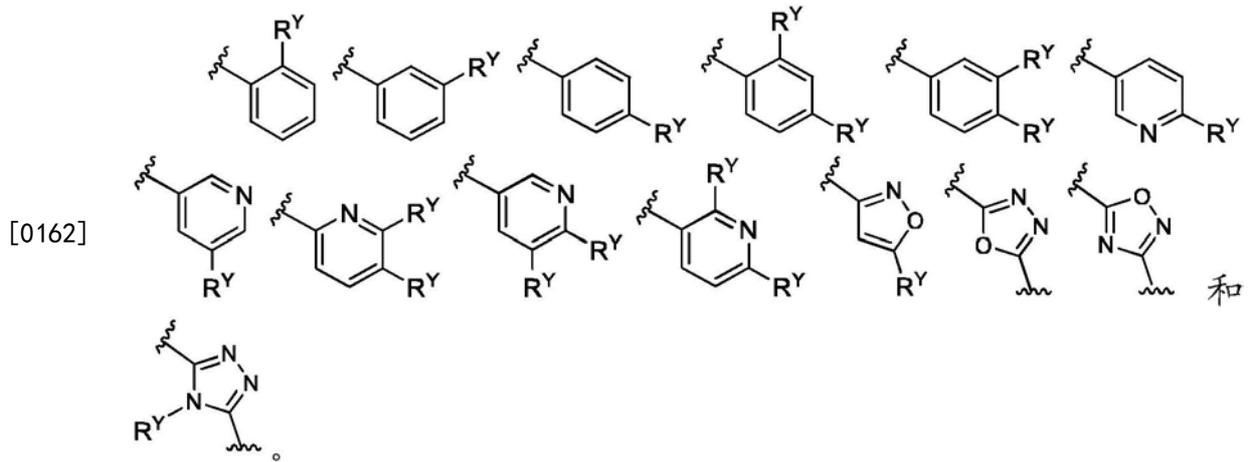
[0157] 在一些实施方案中, R<sup>1</sup>是氢。

[0158] 在一些实施方案中, A和W各自独立地是苯基或5-6元杂芳基并且Z是氢、苯基或5-6元杂芳基, 其中每个苯基或5-6元杂芳基任选地被1-5个R<sup>y</sup>取代, 并且每个R<sup>y</sup>独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基、氰基、-OR<sup>A</sup>或G<sup>1</sup>。在一些实施方案中, A、W和Z中的每个独立地是苯基、吡啶基、噁二唑基、咪唑基、三唑基或异噁唑基, 其中的每个任选地被1-5个R<sup>y</sup>基团取代。在一些实施方案中, A、W和Z中的每个独立地是苯基、吡啶基、噁二唑基、三唑基或异噁唑基, 其中的每个任选地被1-5个R<sup>y</sup>基团取代。

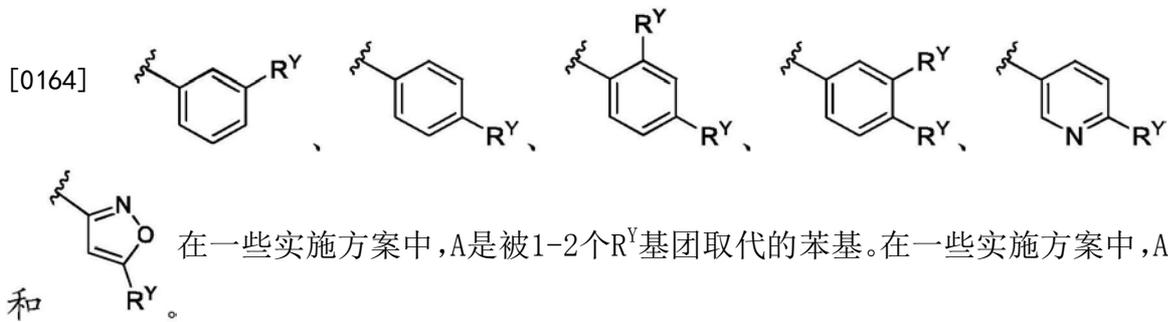
[0159] 在一些实施方案中, A、W和Z中的每个选自:



[0161] 在一些实施方案中, A、W和Z中的每个选自:

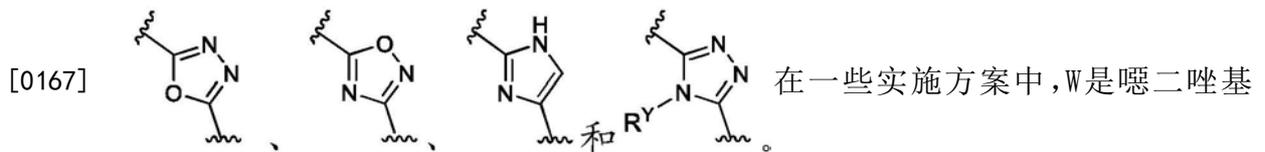


[0163] 在一些实施方案中,A是苯基、吡啶基或异噁唑基,其中的每个任选地被1-2个R<sup>Y</sup>基团取代。在一些实施方案中,A选自:

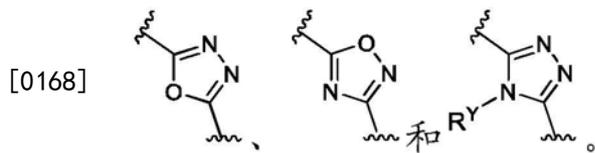


[0165] 在一些实施方案中,A是被1-2个R<sup>Y</sup>基团取代的苯基。在一些实施方案中,A选自:

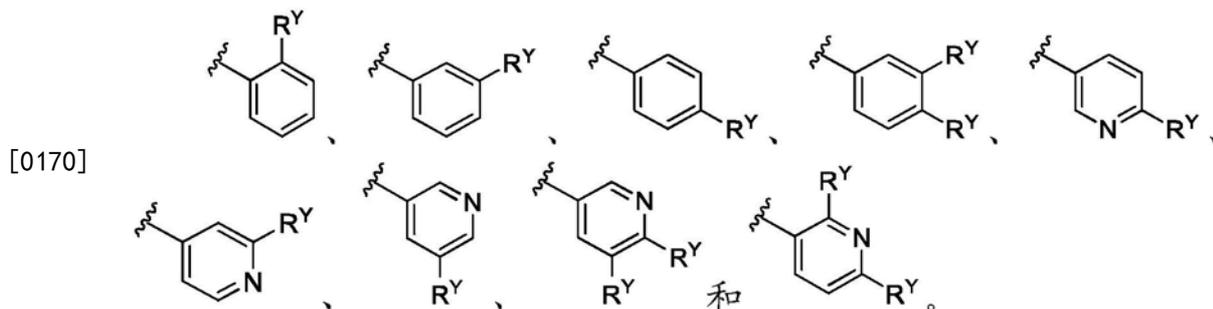
[0166] 在一些实施方案中,W是噁二唑基、咪唑基或三唑基。在一些实施方案中,W选自:



或三唑基。在一些实施方案中,W选自:



[0169] 在一些实施方案中,Z是苯基或吡啶基,其中的每个任选地被1-2个R<sup>Y</sup>基团取代。在一些实施方案中,Z选自:



[0171] 在一些实施方案中,A是苯基、吡啶基或异噁唑基,W是噁二唑基、咪唑基或三唑基,并且Z是苯基或吡啶基,其中苯基、吡啶基、噁二唑基、咪唑基、三唑基和异噁唑基各自任选地被1-5个R<sup>Y</sup>取代,并且每个R<sup>Y</sup>独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基、氰基、-OR<sup>A</sup>或G<sup>1</sup>。在一些实施方案中,A是苯基、吡啶基或异噁唑基,W是噁二唑基或三唑基,并且Z是苯基或吡啶基,其中苯基、吡啶基、三唑基和异噁唑基各自任选地被1-5个R<sup>Y</sup>取代,并且每个R<sup>Y</sup>独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基、氰基、-OR<sup>A</sup>或G<sup>1</sup>。

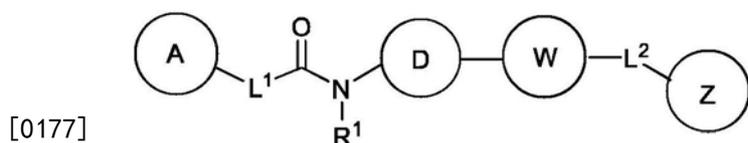
[0172] 在一些实施方案中,Z是氢。

[0173] 在一些实施方案中,每个R<sup>Y</sup>独立地是氯、氟、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CN或G<sup>1</sup>。

[0174] 在一些实施方案中,A和Z各自独立地在相邻原子上被2个R<sup>Y</sup>取代,并且2个R<sup>Y</sup>与它们所附接的原子一起形成任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代的3-7元稠合杂环基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中,2个R<sup>Y</sup>与它们所附接的原子一起形成呋喃基、吡咯基或二氧戊环基环,其中的每个任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代。在一些实施方案中,每个R<sup>X</sup>独立地是氟。

[0175] 在一些实施方案中,G<sup>1</sup>是任选地被1-5个R<sup>Z</sup>取代的环丙基。

[0176] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是式(I-a)的化合物:

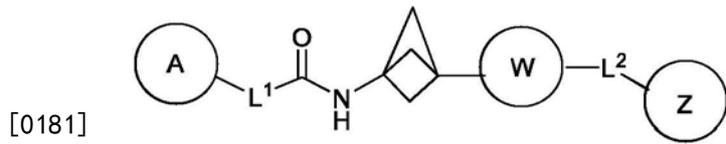


式(I-a)

[0178] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,

[0179] 其中D是双环[1.1.1]戊烷基,其中的每个任选地被1-4个R<sup>X</sup>基团取代;L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>各自独立地是CH<sub>2</sub>O-\*、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*或-O-,并且“-\*”指示分别与A或Z的附接点;R<sup>1</sup>是氢;A和W各自独立地是苯基、吡啶基、噁二唑基、咪唑基、三唑基或异噁唑基,其中的每个任选地被1-5个R<sup>Y</sup>基团取代;Z是氢、苯基或吡啶基,其中每个苯基或吡啶基任选地被1-5个R<sup>Y</sup>基团取代;每个R<sup>X</sup>是氟、氧代基或OH;每个R<sup>Y</sup>独立地是氯、氟、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CN或G<sup>1</sup>;或者相邻原子上的2个R<sup>Y</sup>基团与它们所附接的原子一起形成呋喃基、吡咯基或二氧戊环基环,其中的每个任选地被1-2个R<sup>X</sup>取代;并且G<sup>1</sup>是环丙基。

[0180] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是式(I-b)的化合物:

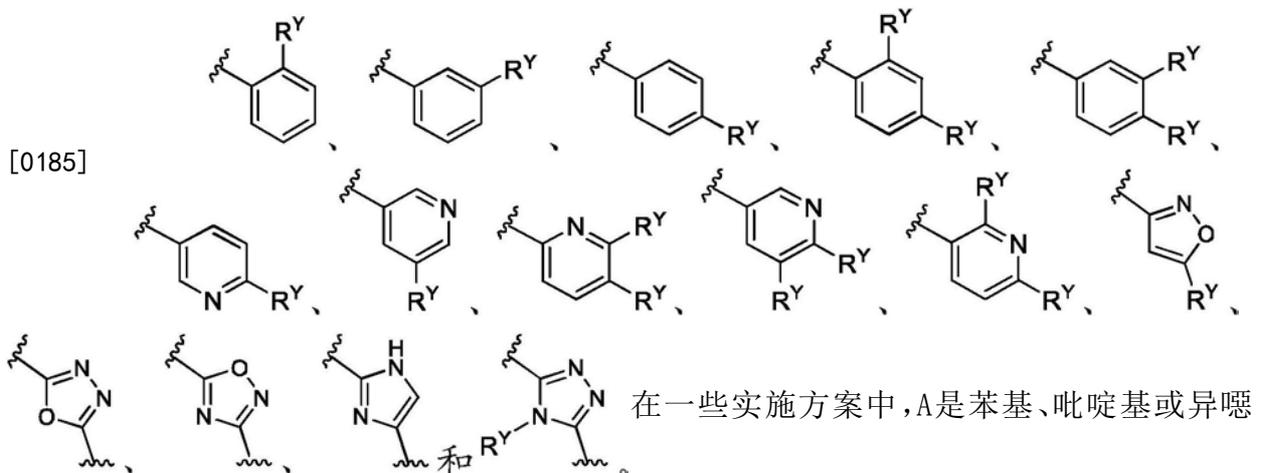


式(I-b)

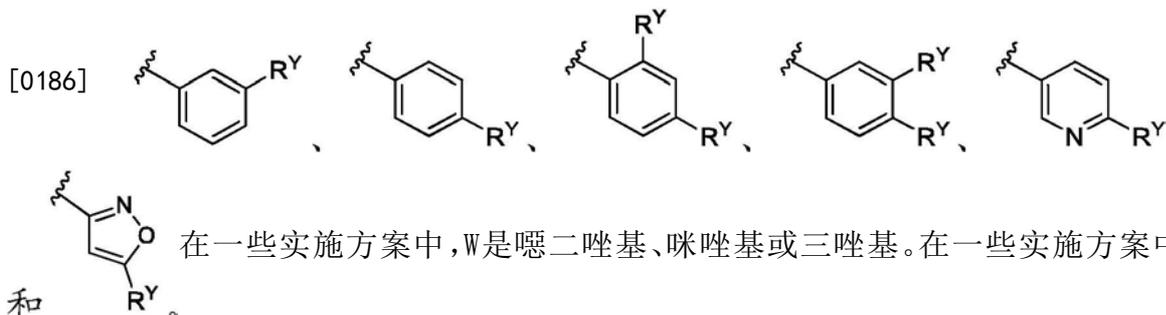
[0182] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体，其中A、W、Z、L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>中的每个如针对式(I)所定义。

[0183] 在一些实施方案中，L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>两者均独立地是2-7元杂亚烷基或-0-，并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代。在一些实施方案中，L<sup>1</sup>是2-7元杂亚烷基，L<sup>2</sup>是2-7元杂亚烷基或-0-，并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代。在一些实施方案中，L<sup>1</sup>是2-7元杂亚烷基，L<sup>2</sup>是2-7元杂亚烷基或-0-，并且每个2-7元杂亚烷基被0个R<sup>X</sup>取代。在一些实施方案中，L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>各自独立地选自CH<sub>2</sub>O-\*、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*或-0-，并且“-\*”指示分别与A或Z的附接点。在一些实施方案中，L<sup>1</sup>是CH<sub>2</sub>O-\*或CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*，L<sup>2</sup>选自CH<sub>2</sub>O-\*、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*或-0-，并且“-\*”指示分别与A或Z的附接点。

[0184] 在一些实施方案中，A和W各自独立地是苯基或5-6元杂芳基并且Z是氢、苯基或5-6元杂芳基，其中每个苯基或5-6元杂芳基任选地被1-5个R<sup>Y</sup>取代，并且每个R<sup>Y</sup>独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基、氰基、-OR<sup>A</sup>或G<sup>1</sup>。在一些实施方案中，A、W和Z中的每个独立地是苯基、吡啶基、噁二唑基、咪唑基、三唑基或异噁唑基，其中的每个任选地被1-5个R<sup>Y</sup>基团取代。在一些实施方案中，A、W和Z中的每个选自：



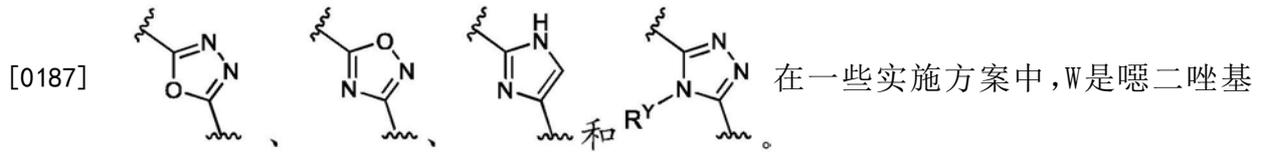
在一些实施方案中，A是苯基、吡啶基或异噁唑基，其中的每个任选地被1-2个R<sup>Y</sup>基团取代。在一些实施方案中，A选自：



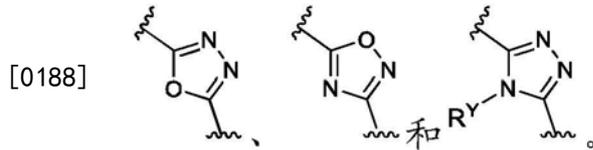
在一些实施方案中，W是噁二唑基、咪唑基或三唑基。在一些实施方案中，W选

和

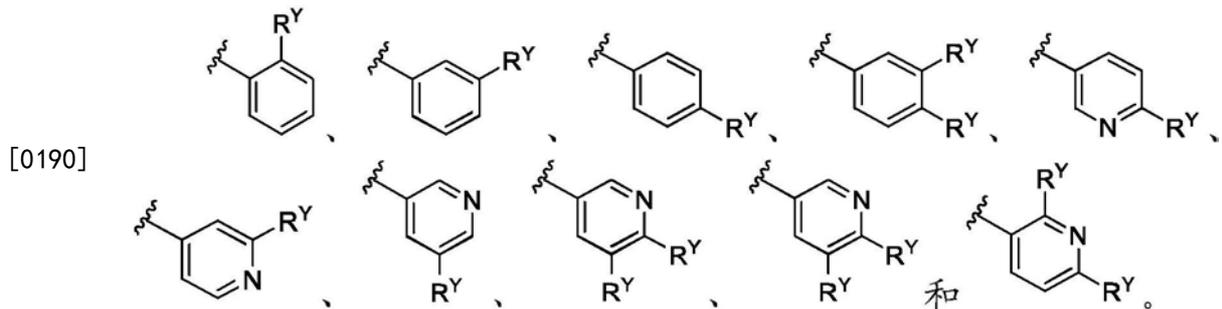
自：



或三唑基。在一些实施方案中,W选自:



[0189] 在一些实施方案中,Z是苯基或吡啶基,其中的每个任选地被1-2个R<sup>Y</sup>基团取代。在一些实施方案中,Z选自:



[0191] 在一些实施方案中,A是苯基、吡啶基或异噁唑基,W是噁二唑基、咪唑基或三唑基,并且Z是苯基或吡啶基,其中苯基、吡啶基、三唑基、咪唑基和异噁唑基各自任选地被1-5个R<sup>Y</sup>取代,并且每个R<sup>Y</sup>独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基、氰基、-OR<sup>A</sup>或G<sup>1</sup>。

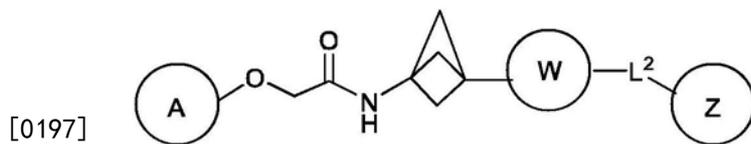
[0192] 在一些实施方案中,Z是氢。

[0193] 在一些实施方案中,每个R<sup>Y</sup>独立地是氯、氟、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CN或G<sup>1</sup>。

[0194] 在一些实施方案中,A和Z各自独立地在相邻原子上被2个R<sup>Y</sup>取代,并且2个R<sup>Y</sup>与它们所附接的原子一起形成任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代的3-7元稠合杂环基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中,2个R<sup>Y</sup>与它们所附接的原子一起形成呋喃基、吡咯基或二氧戊环基环,其中的每个任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代。在一些实施方案中,每个R<sup>X</sup>独立地是氟。

[0195] 在一些实施方案中,G<sup>1</sup>是任选地被1-5个R<sup>Z</sup>取代的环丙基。

[0196] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是式(I-c)的化合物:



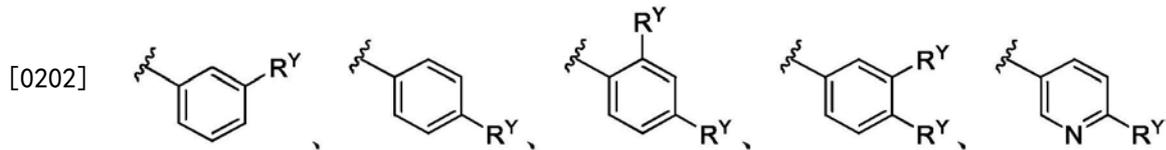
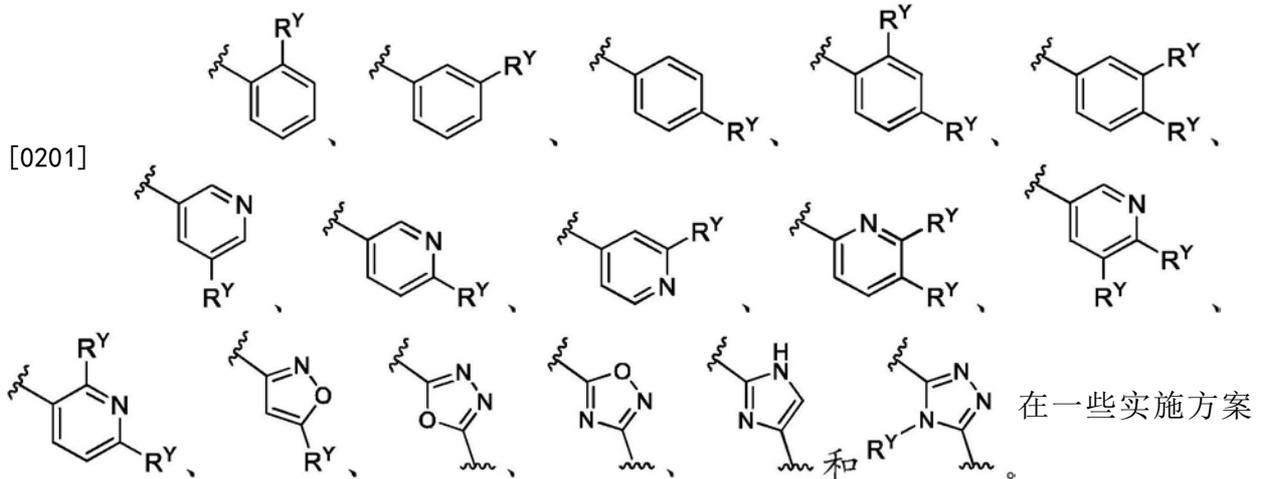
式(I-c)

[0198] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、W、Z和L<sup>2</sup>中的每个如针对式(I)所定义。

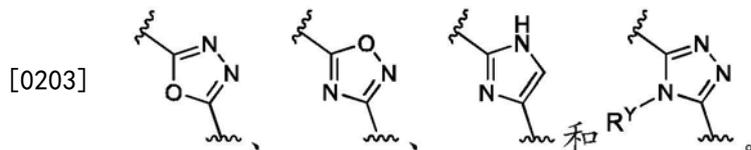
[0199] 在一些实施方案中,L<sup>2</sup>是2-7元杂亚烷基或-0-,并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代。在一些实施方案中,L<sup>2</sup>是2-7元杂亚烷基或-0-,并且每个2-7元杂亚烷基被0个R<sup>X</sup>取代。在一些实施方案中,L<sup>2</sup>选自CH<sub>2</sub>O-\*、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*或-0-,并且“-\*”指示与Z的附接点。在

一些实施方案中,  $L^2$ 选自  $CH_2O^*$ 、 $CH_2OCH_2^*$ 或  $-O-$ , 并且“ $*$ ”指示与Z的附接点。

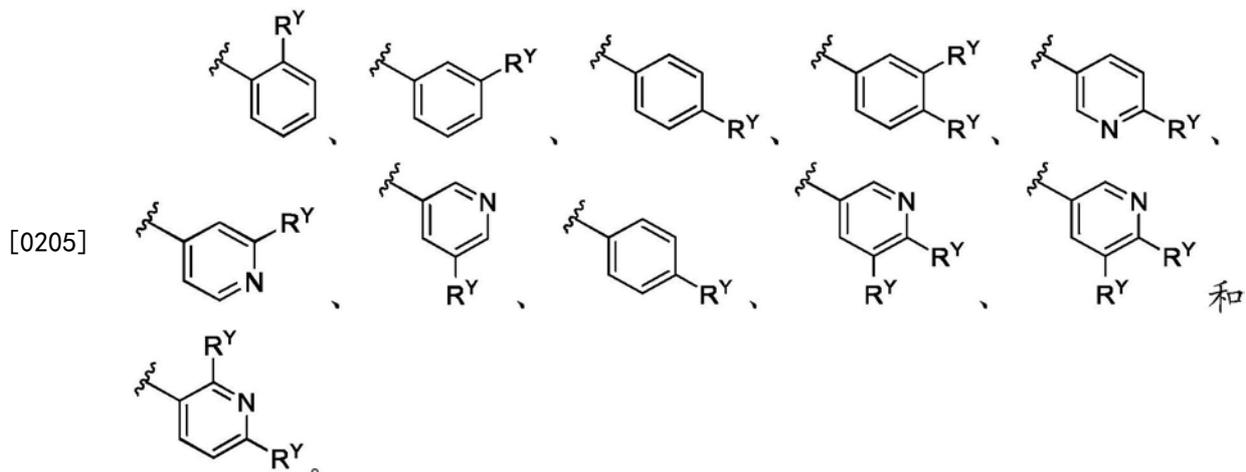
[0200] 在一些实施方案中, A和W各自独立地是苯基或5-6元杂芳基并且Z是氢、苯基或5-6元杂芳基, 其中每个苯基或5-6元杂芳基任选地被1-5个  $R^Y$ 取代, 并且每个  $R^Y$ 独立地是  $C_1-C_6$ 烷基、卤代基- $C_1-C_6$ 烷基、卤代基、氰基、 $-OR^A$ 或  $G^1$ 。在一些实施方案中, A、W和Z中的每个独立地是苯基、吡啶基、噁二唑基、咪唑基、三唑基或异噁唑基, 其中的每个任选地被1-5个  $R^Y$ 基团取代。在一些实施方案中, A、W和Z中的每个选自:



和 在一些实施方案中, W是噁二唑基、咪唑基或三唑基。在一些实施方案中, W选自:



[0204] 在一些实施方案中, Z是苯基或吡啶基, 其中的每个任选地被1-2个  $R^Y$ 基团取代。在一些实施方案中, Z选自:



[0206] 在一些实施方案中,A是苯基、吡啶基或异噁唑基,W是噁二唑基、咪唑基或三唑基,并且Z是苯基或吡啶基,其中苯基、吡啶基、三唑基、咪唑基和异噁唑基各自任选地被1-5个 $R^Y$ 取代,并且每个 $R^Y$ 独立地是 $C_1-C_6$ 烷基、卤代基- $C_1-C_6$ 烷基、卤代基、氰基、 $-OR^A$ 或 $G^1$ 。

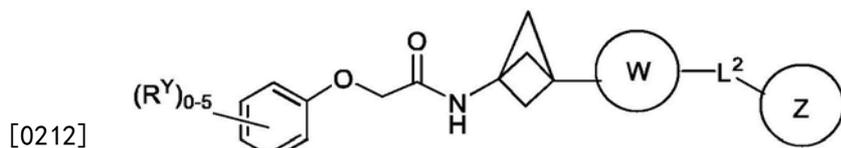
[0207] 在一些实施方案中,Z是氢。

[0208] 在一些实施方案中,每个 $R^Y$ 独立地是氯、氟、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $CN$ 或 $G^1$ 。

[0209] 在一些实施方案中,A和Z各自独立地在相邻原子上被2个 $R^Y$ 取代,并且2个 $R^Y$ 与它们所附接的原子一起形成任选地被1-5个 $R^X$ 取代的3-7元稠合杂环基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中,2个 $R^Y$ 与它们所附接的原子一起形成呋喃基、吡咯基或二氧戊环基环,其中的每个任选地被1-5个 $R^X$ 取代。在一些实施方案中,每个 $R^X$ 独立地是氟。

[0210] 在一些实施方案中, $G^1$ 是任选地被1-5个 $R^Z$ 取代的环丙基。

[0211] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是式(I-d)的化合物:

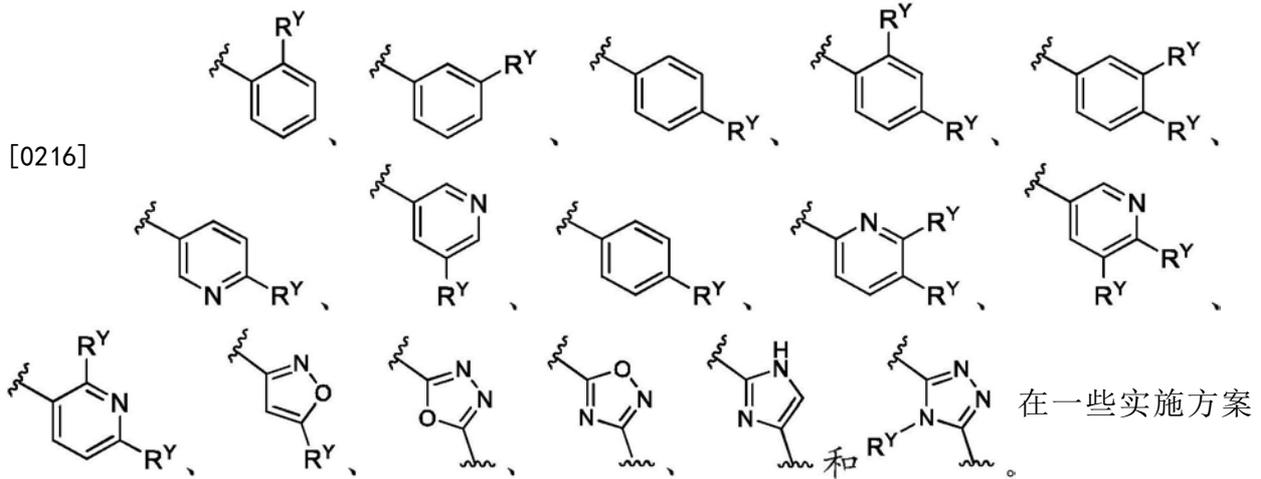


式(I-d)

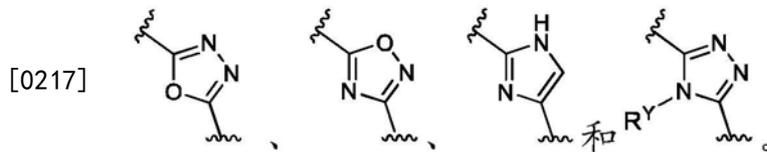
[0213] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中W、Z、 $L^2$ 和 $R^Y$ 中的每个如针对式(I)所定义。

[0214] 在一些实施方案中, $L^2$ 是2-7元杂亚烷基或-0-,并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个 $R^X$ 取代。在一些实施方案中, $L^2$ 是2-7元杂亚烷基或-0-,并且每个2-7元杂亚烷基被0个 $R^X$ 取代。在一些实施方案中, $L^2$ 选自 $CH_2O-*$ 、 $CH_2OCH_2-*$ 或-0-,并且“-\*”指示与Z的附接点。在一些实施方案中, $L^2$ 选自 $CH_2O-*$ 、 $CH_2OCH_2-*$ 或-0-,并且“-\*”指示与Z的附接点。

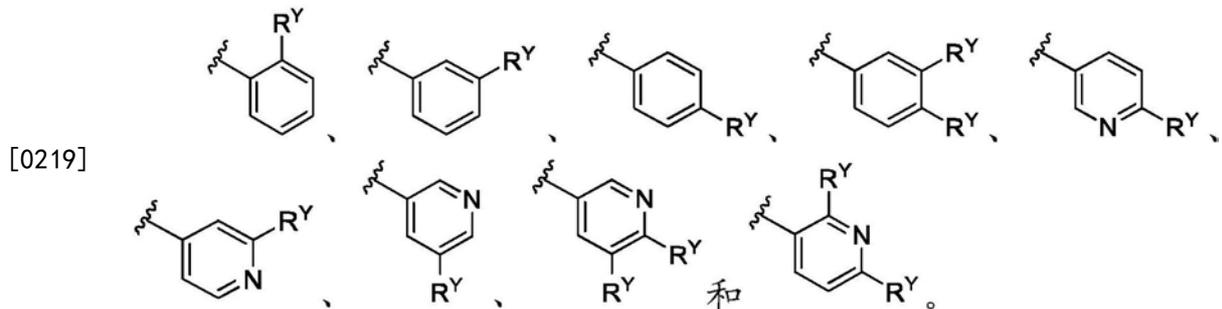
[0215] 在一些实施方案中,W是苯基或5-6元杂芳基并且Z是氢、苯基或5-6元杂芳基,其中每个苯基或5-6元杂芳基任选地被1-5个 $R^Y$ 取代,并且每个 $R^Y$ 独立地是 $C_1-C_6$ 烷基、卤代基- $C_1-C_6$ 烷基、卤代基、氰基、 $-OR^A$ 或 $G^1$ 。在一些实施方案中,W和Z中的每个独立地是苯基、吡啶基、噁二唑基、咪唑基、三唑基或异噁唑基,其中的每个任选地被1-5个 $R^Y$ 基团取代。在一些实施方案中,W和Z中的每个选自:



中,W是噁二唑基、咪唑基或三唑基。在一些实施方案中,W选自:



[0218] 在一些实施方案中,Z是苯基或吡啶基,其中的每个任选地被1-2个R<sup>Y</sup>基团取代。在一些实施方案中,Z选自:



[0220] 在一些实施方案中,W是噁二唑基、咪唑基或三唑基,并且Z是苯基或吡啶基,其中苯基、吡啶基、三唑基、咪唑基和异噁唑基各自任选地被1-5个R<sup>Y</sup>取代,并且每个R<sup>Y</sup>独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基、氰基、-OR<sup>A</sup>或G<sup>1</sup>。

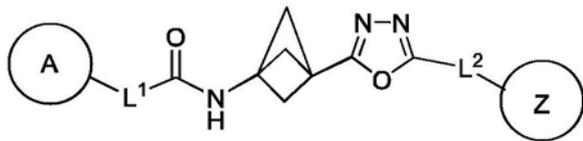
[0221] 在一些实施方案中,Z是氢。

[0222] 在一些实施方案中,每个R<sup>Y</sup>独立地是氯、氟、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CN或G<sup>1</sup>。

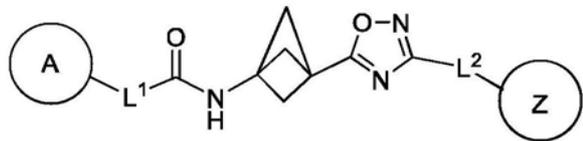
[0223] 在一些实施方案中,Z在相邻原子上被2个R<sup>Y</sup>取代,并且2个R<sup>Y</sup>与它们所附接的原子一起形成任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代的3-7元稠合杂环基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中,2个R<sup>Y</sup>与它们所附接的原子一起形成呋喃基、吡咯基或二氧戊环基环,其中的每个任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代。在一些实施方案中,每个R<sup>X</sup>独立地是氟。

[0224] 在一些实施方案中,G<sup>1</sup>是任选地被1-5个R<sup>Z</sup>取代的环丙基。

[0225] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是式(I-e-1)、式(I-e-2)、式(I-e-3)、式(I-e-4)或式(I-e-5)的化合物:

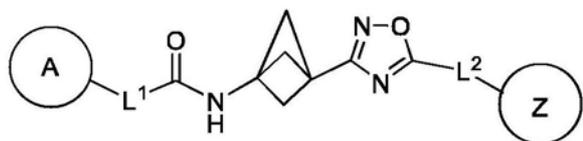


式(I-e-1)

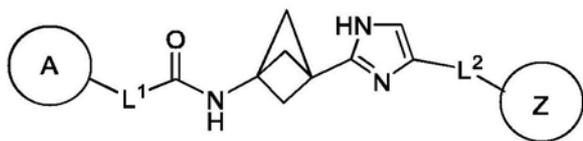


式(I-e-2)

[0226]

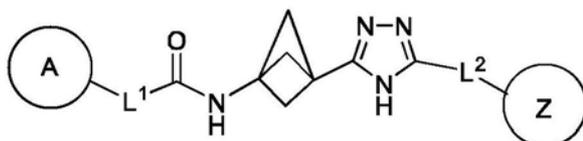


式(I-e-3)



式(I-e-4)

[0227]



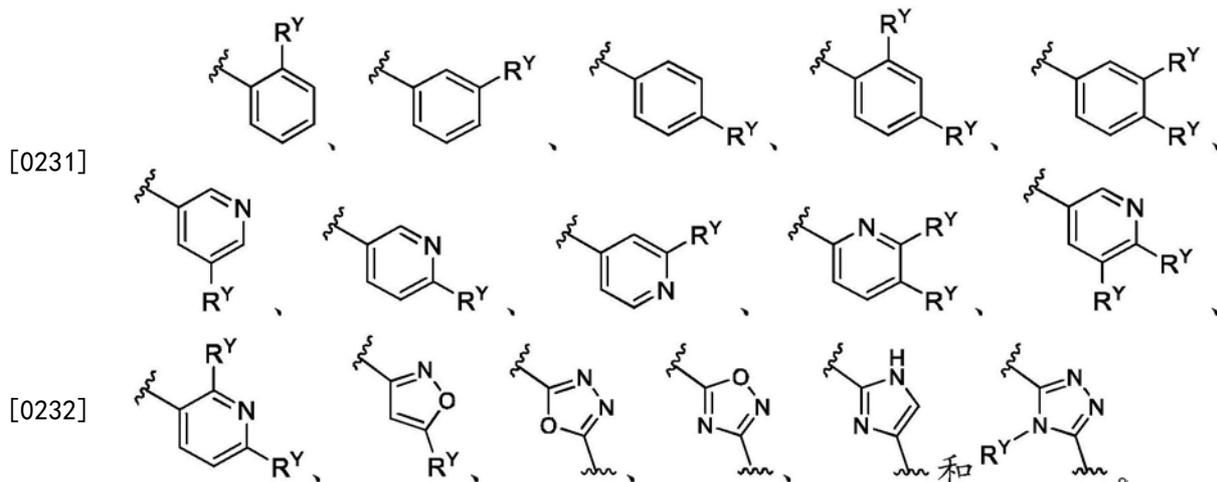
式(I-e-5)

[0228] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体，其中A、Z、L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>中的每个如针对式(I)所定义。

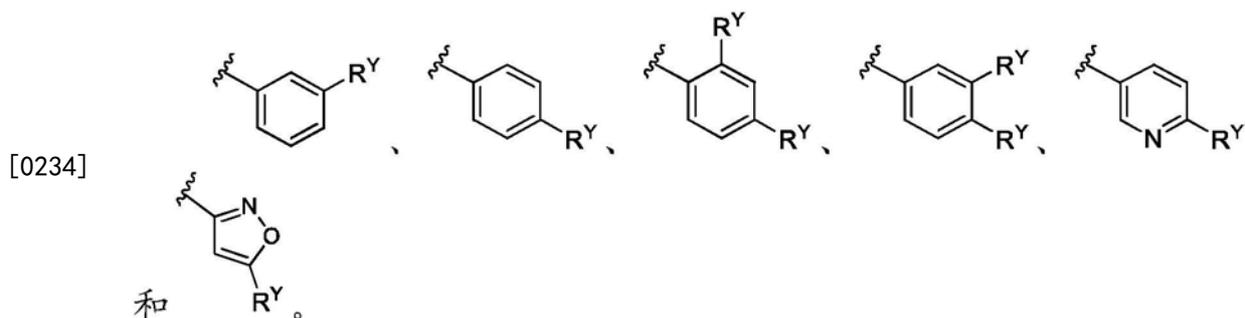
[0229] 在一些实施方案中，L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>两者均独立地是2-7元杂亚烷基或-0-，并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个R<sup>x</sup>取代。在一些实施方案中，L<sup>1</sup>是2-7元杂亚烷基，L<sup>2</sup>是2-7元杂亚烷基或-0-，并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个R<sup>x</sup>取代。在一些实施方案中，L<sup>1</sup>是2-7元杂亚烷基，L<sup>2</sup>是2-7元杂亚烷基或-0-，并且每个2-7元杂亚烷基被0个R<sup>x</sup>取代。在一些实施方案中，L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>各自独立地选自CH<sub>2</sub>O-\*、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*或-0-，并且“-\*”指示分别与A或Z的附接点。在一些实施方案中，L<sup>1</sup>是CH<sub>2</sub>O-\*或CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*，L<sup>2</sup>选自CH<sub>2</sub>O-\*、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*或-0-，并且“-\*”指示分别与A或Z的附接点。

[0230] 在一些实施方案中，A是苯基或5-6元杂芳基并且Z是氢、苯基或5-6元杂芳基，其中

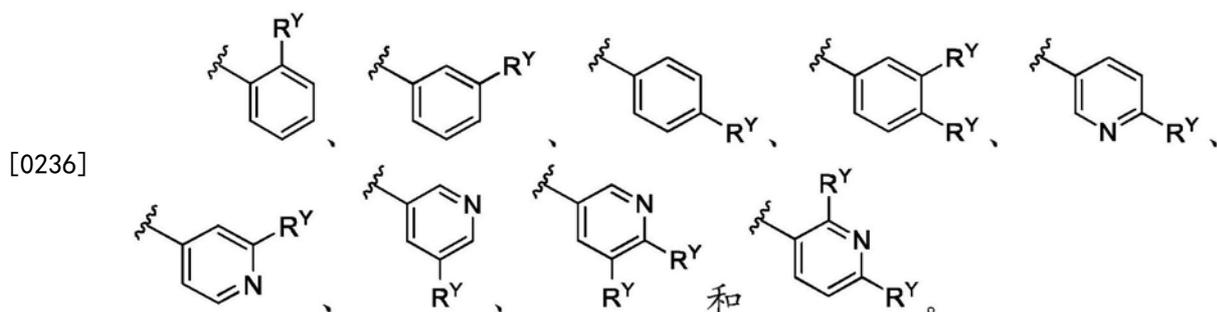
每个苯基或5-6元杂芳基任选地被1-5个R<sup>Y</sup>取代,并且每个R<sup>Y</sup>独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基、氰基、-OR<sup>A</sup>或G<sup>1</sup>。在一些实施方案中,A和Z中的每个独立地是苯基、吡啶基、噁二唑基、三唑基或异噁唑基,其中的每个任选地被1-5个R<sup>Y</sup>基团取代。在一些实施方案中,A和Z中的每个选自:



[0233] 在一些实施方案中,A是苯基、吡啶基或异噁唑基,其中的每个任选地被1-2个R<sup>Y</sup>基团取代。在一些实施方案中,A选自:



[0235] 在一些实施方案中,Z是苯基或吡啶基,其中的每个任选地被1-2个R<sup>Y</sup>基团取代。在一些实施方案中,Z选自:



[0237] 在一些实施方案中,A是苯基、吡啶基或异噁唑基,并且Z是苯基或吡啶基,其中苯基、吡啶基、三唑基和异噁唑基各自任选地被1-5个R<sup>Y</sup>取代,并且每个R<sup>Y</sup>独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基、氰基、-OR<sup>A</sup>或G<sup>1</sup>。

[0238] 在一些实施方案中,Z是氢。

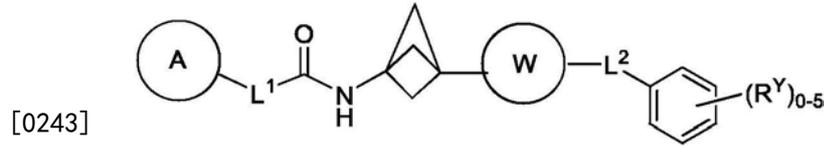
[0239] 在一些实施方案中,每个R<sup>Y</sup>独立地是氯、氟、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CN或G<sup>1</sup>。

[0240] 在一些实施方案中,A和Z各自独立地在相邻原子上被2个R<sup>Y</sup>取代,并且2个R<sup>Y</sup>与它们

所附接的原子一起形成任选地被1-5个 $R^X$ 取代的3-7元稠合杂环基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中,2个 $R^Y$ 与它们所附接的原子一起形成呋喃基、吡咯基或二氧戊环基环,其中的每个任选地被1-5个 $R^X$ 取代。在一些实施方案中,每个 $R^X$ 独立地是氟。

[0241] 在一些实施方案中, $G^1$ 是任选地被1-5个 $R^Z$ 取代的环丙基。

[0242] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是式(I-f)的化合物:

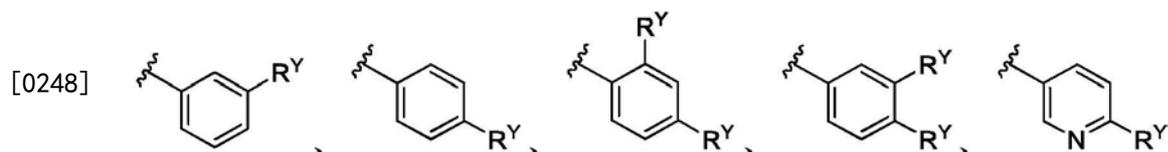
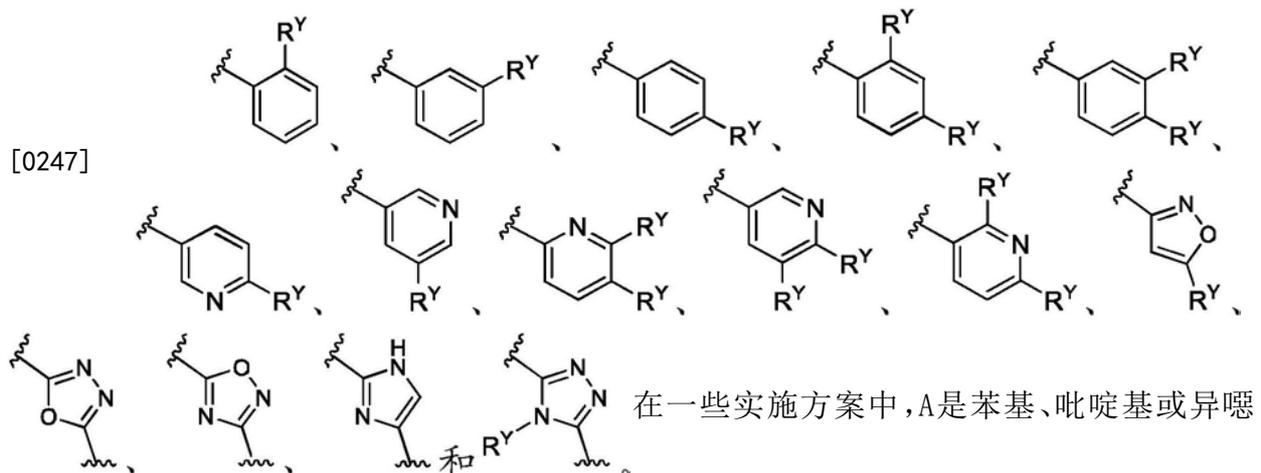


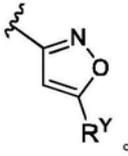
式(I-f)

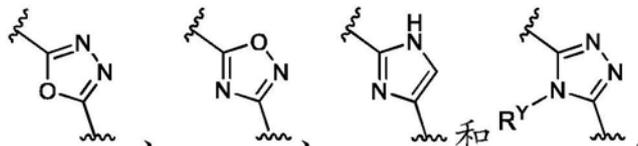
[0244] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、W、 $L^1$ 、 $L^2$ 和 $R^Y$ 中的每个如针对式(I)所定义。

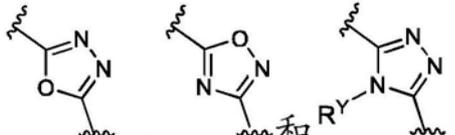
[0245] 在一些实施方案中, $L^1$ 和 $L^2$ 两者均独立地是2-7元杂亚烷基或-0-,并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个 $R^X$ 取代。在一些实施方案中, $L^1$ 是2-7元杂亚烷基, $L^2$ 是2-7元杂亚烷基或-0-,并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个 $R^X$ 取代。在一些实施方案中, $L^1$ 是2-7元杂亚烷基, $L^2$ 是2-7元杂亚烷基或-0-,并且每个2-7元杂亚烷基被0个 $R^X$ 取代。在一些实施方案中, $L^1$ 和 $L^2$ 各自独立地选自 $CH_2O^*$ 、 $CH_2OCH_2^*$ 或-0-,并且“-\*”指示分别与A或Z的附接点。在一些实施方案中, $L^1$ 是 $CH_2O^*$ 或 $CH_2OCH_2^*$ , $L^2$ 选自 $CH_2O^*$ 、 $CH_2OCH_2^*$ 或-0-,并且“-\*”指示分别与A或Z的附接点。

[0246] 在一些实施方案中,A和W各自独立地是苯基或5-6元杂芳基,其中每个苯基或5-6元杂芳基任选地被1-5个 $R^Y$ 取代,并且每个 $R^Y$ 独立地是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤代基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤代基、氰基、- $OR^A$ 或 $G^1$ 。在一些实施方案中,A和W中的每个独立地是苯基、吡啶基、噁二唑基、咪唑基、三唑基或异噁唑基,其中的每个任选地被1-5个 $R^Y$ 基团取代。在一些实施方案中,A和W中的每个选自:



和  在一些实施方案中, W是噁二唑基、咪唑基或三唑基。在一些实施方案中, W选自:

[0249]  在一些实施方案中, W是噁二唑基

或三唑基。在一些实施方案中, W选自: 

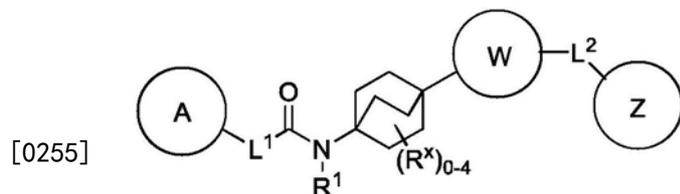
[0250] 在一些实施方案中, A是苯基、吡啶基或异噁唑基, 并且W是噁二唑基或三唑基, 其中苯基、吡啶基、三唑基和异噁唑基各自任选地被1-5个R<sup>Y</sup>取代, 并且每个R<sup>Y</sup>独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代基、氰基、-OR<sup>A</sup>或G<sup>1</sup>。

[0251] 在一些实施方案中, 每个R<sup>Y</sup>独立地是氯、氟、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CN或G<sup>1</sup>。

[0252] 在一些实施方案中, A在相邻原子上被2个R<sup>Y</sup>取代, 并且2个R<sup>Y</sup>与它们所附接的原子一起形成任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代的3-7元稠合杂环基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中, 2个R<sup>Y</sup>与它们所附接的原子一起形成呋喃基、吡咯基或二氧戊环基环, 其中的每个任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代。在一些实施方案中, 每个R<sup>X</sup>独立地是氟。

[0253] 在一些实施方案中, G<sup>1</sup>是任选地被1-5个R<sup>Z</sup>取代的环丙基。

[0254] 在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物是式 (I-g) 的化合物:



式(I-g)

[0256] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体, 其中A、W、Z、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>和R<sup>X</sup>中的每个如针对式 (I) 所定义。

[0257] 在一些实施方案中, R<sup>X</sup>是氧代基或-OR<sup>A</sup> (例如, 氧代基或OH)。

[0258] 在一些实施方案中, L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>两者均独立地是2-7元杂亚烷基或-0-, 并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代。在一些实施方案中, L<sup>1</sup>是2-7元杂亚烷基, L<sup>2</sup>是2-7元杂亚烷基或-0-, 并且每个2-7元杂亚烷基任选地被1-5个R<sup>X</sup>取代。在一些实施方案中, L<sup>1</sup>是2-7元杂亚烷基, L<sup>2</sup>是2-7元杂亚烷基或-0-, 并且每个2-7元杂亚烷基被0个R<sup>X</sup>取代。在一些实施方案中, L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>各自独立地选自CH<sub>2</sub>O-\*、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*或-0-, 并且“-\*”指示分别与A或Z的附接点。在一些实施方案中, L<sup>1</sup>是CH<sub>2</sub>O-\*或CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*, L<sup>2</sup>选自CH<sub>2</sub>O-\*、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-\*或-0-, 并且“-\*”指示分别与A或Z的附接点。



苯基或吡啶基,其中苯基、吡啶基、三唑基和异噁唑基各自任选地被1-5个 $R^Y$ 取代,并且每个 $R^Y$ 独立地是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤代基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤代基、氰基、 $-OR^A$ 或 $G^1$ 。

[0267] 在一些实施方案中,Z是氢。

[0268] 在一些实施方案中,每个 $R^Y$ 独立地是氯、氟、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $CN$ 或 $G^1$ 。

[0269] 在一些实施方案中,A和Z各自独立地在相邻原子上被2个 $R^Y$ 取代,并且2个 $R^Y$ 与它们所附接的原子一起形成任选地被1-5个 $R^X$ 取代的3-7元稠合杂环基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中,2个 $R^Y$ 与它们所附接的原子一起形成咪喃基、吡咯基或二氧戊环基环,其中的每个任选地被1-5个 $R^X$ 取代。在一些实施方案中,每个 $R^X$ 独立地是氟。

[0270] 在一些实施方案中, $G^1$ 是任选地被1-5个 $R^Z$ 取代的环丙基。

[0271] 在一些实施方案中,式(I)的化合物(例如,式(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e-1)、(I-e-2)、(I-e-3)、(I-e-4)、(I-e-5)、(I-f)或(I-g)的化合物)或其药学上可接受的盐配制为包含如前述权利要求中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。

[0272] 在一些实施方案中,所述化合物选自表1中列出的任何化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体。

[0273] 表1:本发明的示例性化合物

化合物编号	结构
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	

[0274]

化合物编号	结构
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	

[0275]

化合物编号	结构
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

[0276]

化合物编号	结构
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	

[0277]

化合物编号	结构
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	

[0278]

化合物编号	结构
149	
150	
151	
152	
153	
[0279] 154	
155	
156	
157	
158	
159	

化合物编号	结构
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	

[0280]

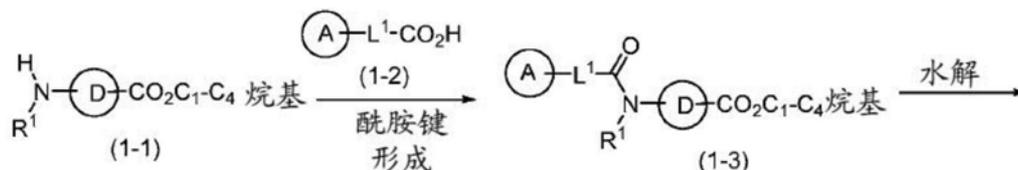
化合物编号	结构
169	
170	

[0281]

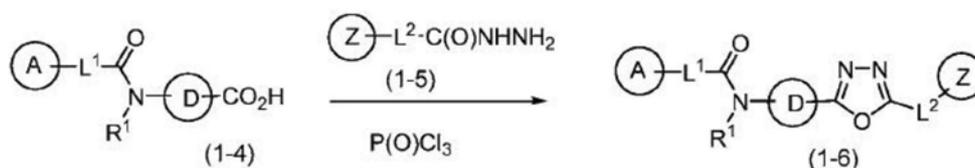
[0282] 制备示例性化合物的方法

[0283] 结合以下合成方案和示出通过其可制备化合物的方式的方法可更好地理解本发明的化合物。本发明的化合物可通过各种合成程序制备。代表性合成程序在方案1-12中示出但不限于方案1-12。变量A、D、Z、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>和R<sup>1</sup>例如在发明内容中如在本文中详细定义。

[0284] 方案1:用于合成本发明的示例性化合物的代表性方案。



[0285]



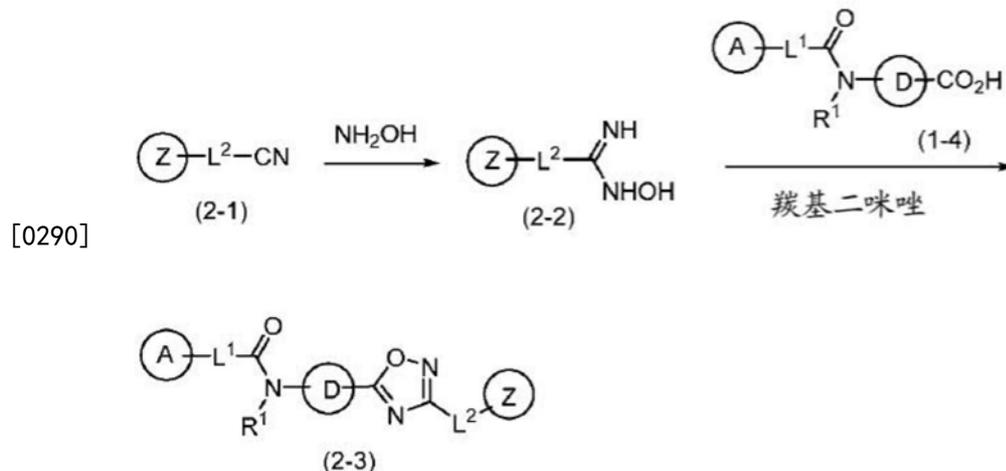
[0286] 如方案1所示,式(1-1)的化合物可转化为式(1-6)的化合物。可在酰胺键形成条件下将式(1-1)的胺与式(1-2)的羧酸偶联以得到式(1-3)的酰胺。已知由羧酸和胺的混合物生成酰胺的条件实例包括但不限于添加偶联剂诸如N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺或1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(EDC、EDAC或EDCI)、1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)、双(2-氧代基-3-噁唑烷基)次磷酰氯(BOPCI)、N-[(二甲氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲胺六氟磷酸盐N-氧化物或2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐或1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化六氟磷酸盐或2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐(V)或2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐(HATU)、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU)、2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐(V)(HBTU)、2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷2,4,6-三氧化物(T3P®)、(1-氰基-2-乙氧基-2-氧亚乙基氨基氧基)-二甲氨基-吗啉代-碳六氟磷酸盐(COMU®)以及氟-N,N,N',N'-四甲基甲酰胺六氟磷酸盐。偶联

剂可作为固体、溶液或作为与固体载体树脂结合的试剂添加。

[0287] 除偶联剂以外,辅助偶联剂可促进偶联反应。经常用于偶联反应的辅助偶联剂包括但不限于(二甲氨基)吡啶(DMAP)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)和1-羟基苯并三唑(HOBT)。反应可任选地在碱(诸如三乙胺或二异丙基乙胺)的存在下实施。偶联反应可在溶剂中实施,所述溶剂诸如但不限于四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、二氯甲烷和乙酸乙酯。

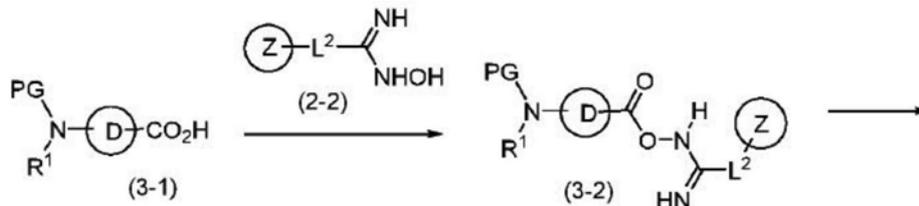
[0288] 可替代地,可通过与亚硫酰氯、PCl<sub>3</sub>、PCl<sub>5</sub>、氰尿酸氯或草酰氯反应将式(1-2)的羧酸转化为对应的酰基氯。与亚硫酰氯和草酰氯的反应可用N,N-二甲基甲酰胺在环境温度下在溶剂(诸如二氯甲烷)中催化。所得的酰基氯然后可任选地在碱(诸如叔胺碱诸如但不限于三乙胺或二异丙基乙胺或芳族碱诸如吡啶)的存在下在室温下在溶剂(诸如二氯甲烷)中与式(1-1)的胺反应以得到式(1-3)的酰胺。呈式(1-3)的化合物的酯可水解为式(1-4)的化合物。例如,式(1-3)的酯可在溶剂(诸如甲醇、乙醇、四氢呋喃)中用碱(诸如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)处理或在环境温度下用四氢呋喃和水的混合物处理或加热0.5至16小时以得到式(1-4)的化合物。式(1-4)的化合物可与式(1-5)的化合物在加热的氧氯化磷中反应以得到式(1-6)的化合物。可替代地,式(1-4)的化合物还可在所描述的酰胺键偶联条件下与式(1-5)的化合物反应以制备式(1-3)的化合物。偶联后,中间体可环化并且在叔胺碱(诸如N,N-二异丙基乙胺)的存在下在加热的乙腈中使用4-甲基苯-1-磺酰氯脱水以得到式(1-6)的化合物。式(1-6)的化合物代表式(I)的化合物。

[0289] 方案2:用于合成本发明的示例性化合物的代表性方案。

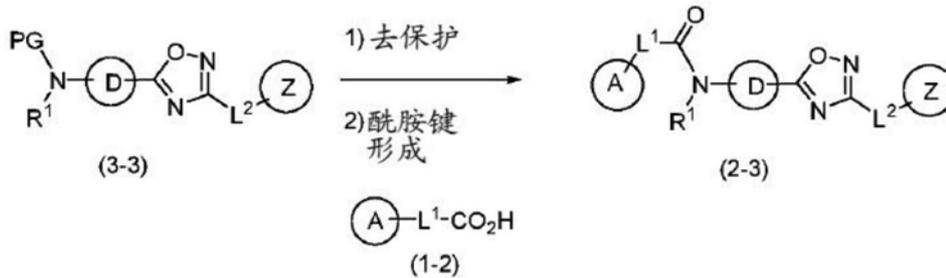


[0291] 如方案2所描绘,式(2-1)的化合物可转化为式(2-3)的化合物。式(2-1)的化合物可在碱(诸如但不限于N,N-二异丙基乙胺)的存在下在溶剂(诸如加热的乙醇)中用盐酸羟胺处理以得到式(2-2)的化合物。式(1-4)的化合物可在溶剂(诸如但不限于N,N-二甲基甲酰胺)中在环境温度下或接近环境温度下用羰基二咪唑处理。随后,可添加(2-2)的化合物,并且可将所得的混合物加热至70°C-100°C持续2-24小时以得到式(2-3)的化合物。式(2-3)的化合物代表式(I)的化合物。

[0292] 方案3:用于合成本发明的示例性化合物的代表性方案。

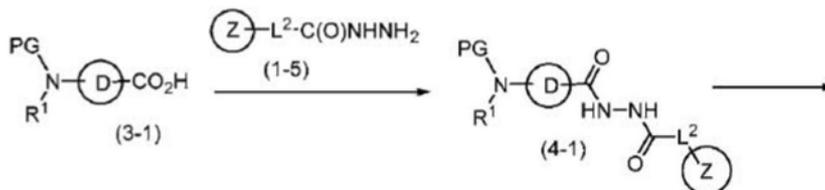


[0293]

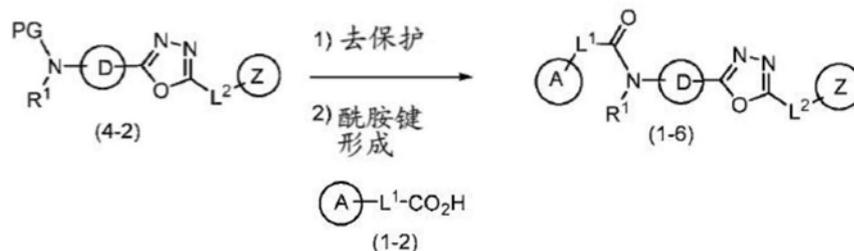


[0294] 如方案3所示,式(2-3)的化合物还可衍生自式(3-1)的化合物。式(3-1)的化合物(其中PG是本领域技术人员已知的保护基团)可使用方案1中所述的偶联条件与式(2-2)的化合物偶联以得到式(3-2)的化合物。式(3-2)的化合物还可通过将式(3-1)的化合物在溶剂(诸如N,N-二甲基甲酰胺)中在环境温度下或接近环境温度下与羰基咪唑反应并且然后与式(2-2)的化合物反应来制备。式(3-2)的化合物可在溶剂(诸如但不限于N,N-二甲基甲酰胺)中加热(80°C-130°C)以得到式(3-3)的化合物。然后可在本领域技术人员已知的条件下并且根据具体的保护基团从式(3-3)的化合物去除保护基团。随后,暴露的胺可使用方案1中所述的偶联条件与式(1-2)的羧酸偶联以得到式(2-3)的化合物。式(2-3)的化合物代表式(I)的化合物。

[0295] 方案4:用于合成本发明的示例性化合物的代表性方案。



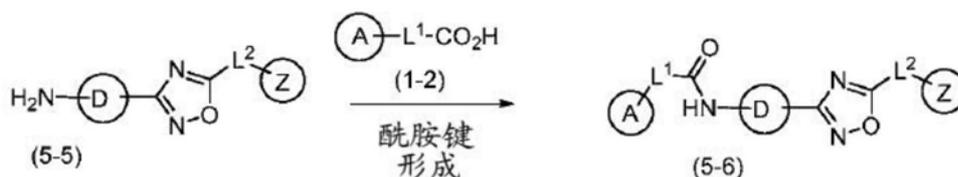
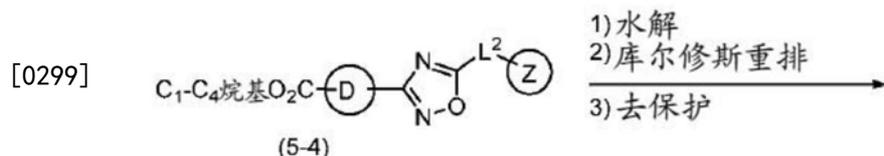
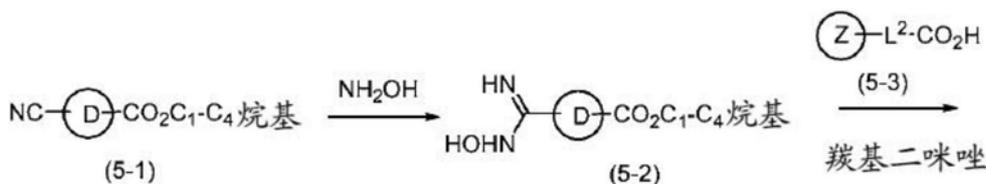
[0296]



[0297] 如方案4所示,式(3-1)的化合物还可转化为式(1-6)的化合物。式(3-1)的化合物(其中PG是胺保护基团)可使用方案1中所述的偶联条件与式(1-5)的化合物偶联以得到式(4-1)的化合物。式(4-1)的化合物可在加热的溶剂(诸如但不限于乙酸乙酯)中用2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷2,4,6-三氧化物和三甲胺处理以得到式(4-2)的化合物。然后可在本领域技术人员已知的条件下并且根据具体的保护基团从式(4-2)的化合物去除保

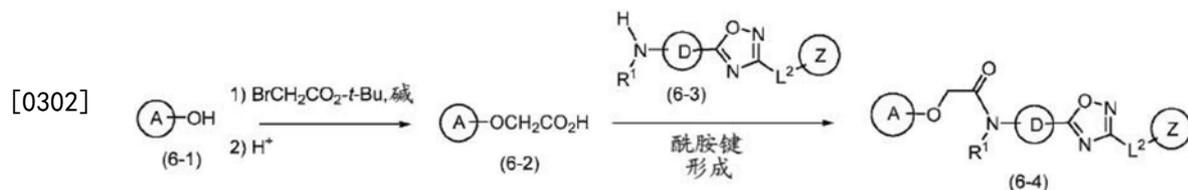
护基团。随后,暴露的胺可使用方案1中所述的偶联条件与式(1-2)的羧酸偶联以得到式(1-6)的化合物。式(1-6)的化合物代表式(I)的化合物。

[0298] 方案5:用于合成本发明的示例性化合物的代表性方案。



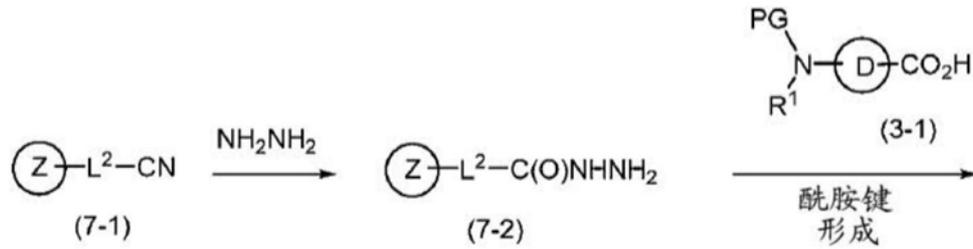
[0300] 如方案5所示,式(5-6)的化合物可衍生自式(5-1)的化合物。式(5-1)的化合物可在溶剂(诸如但不限于乙醇)中加热用羟胺水溶液处理以得到式(5-2)的化合物。式(5-3)的化合物可在溶剂(诸如但不限于N,N-二甲基甲酰胺)中用羰基二咪唑处理。随后,可添加式(5-2)的化合物并且可加热混合物以得到式(5-4)的化合物。式(5-4)的化合物可以三步法转化为式(5-5)的化合物。在第一步骤中,式(5-4)的酯可水解为对应的羧酸。例如,式(5-4)的酯可在溶剂(诸如甲醇、乙醇、四氢呋喃)中用碱(诸如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)处理或在环境温度下用四氢呋喃和水的混合物处理或加热0.5至16小时以得到对应的羧酸。然后羧酸可在库尔修斯重排反应(Curtius rearrangement reaction)条件下反应以得到保护的胺。在第三步骤中,保护基团可在本领域技术人员已知的条件下根据保护基团去除以得到式(5-5)的化合物。式(5-5)的化合物可在方案1中所述的酰胺键形成条件下与式(1-2)的化合物偶联以得到式(5-6)的化合物。式(5-6)的化合物代表式(I)的化合物。

[0301] 方案6:用于合成本发明的示例性化合物的代表性方案。

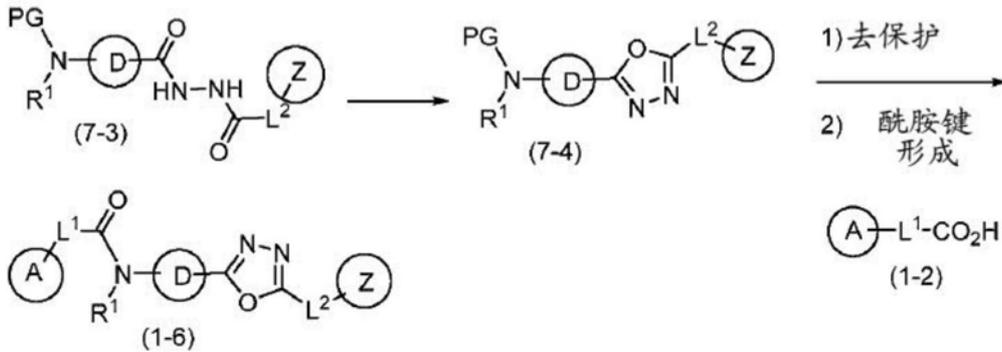


[0303] 如方案6所示,式(6-1)的化合物可转化为式(6-4)的化合物。式(6-1)的化合物可在碱(诸如但不限于碳酸钾)的存在下在溶剂(诸如但不限于任选地加热的N,N-二甲基甲酰胺)中用2-溴乙酸叔丁酯处理。随后用酸(例如,在二噁烷中的盐酸或在二氯甲烷中的三氟乙酸)进行的处理得到式(6-2)的化合物。式(6-2)的化合物可在方案1中所述的酰胺键形成反应条件下与式(6-3)的化合物偶联以得到式(6-4)的化合物。式(6-3)的化合物如方案3所示在式(3-3)的化合物的去保护的情况下获得。式(6-4)的化合物代表式(I)的化合物。

[0304] 方案7:用于合成本发明的示例性化合物的代表性方案。

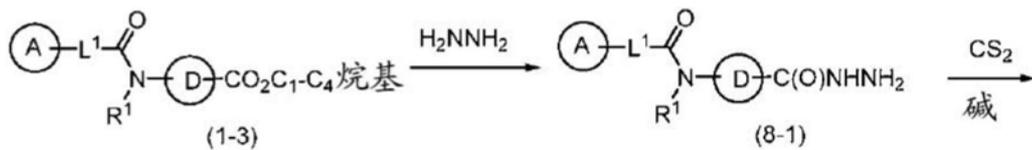


[0305]

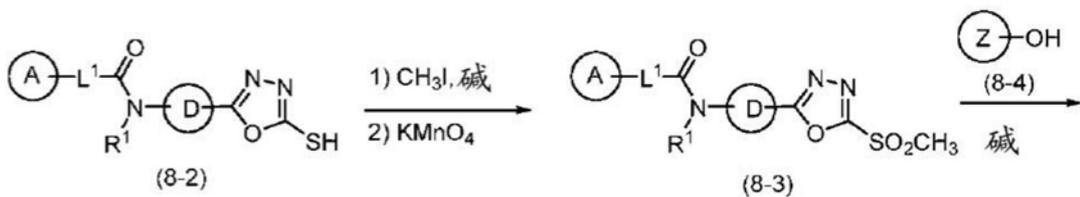


[0306] 如方案7所示,式(7-1)的化合物可转化为式(1-6)的化合物。式(7-1)的化合物可在加热的乙醇中用水合肼处理以得到式(7-2)的化合物。式(7-2)的化合物可在方案1中所述的偶联条件下与式(3-1)的羧酸(其中PG是胺保护基团)偶联以得到式(7-3)的化合物。式(7-3)的化合物可在碱(诸如但不限于N,N-二异丙基乙胺)的存在下在溶剂(诸如但不限于乙腈)中与4-甲基苯-1-磺酰氯反应以获得式(7-4)的化合物。然后可在本领域技术人员已知的条件下并且根据具体的保护基团从式(7-4)的化合物去除保护基团。随后,暴露的胺可使用方案1中所述的偶联条件与式(1-2)的羧酸偶联以得到式(1-6)的化合物。式(1-6)的化合物代表式(I)的化合物。

[0307] 方案8:用于合成本发明的示例性化合物的代表性方案。



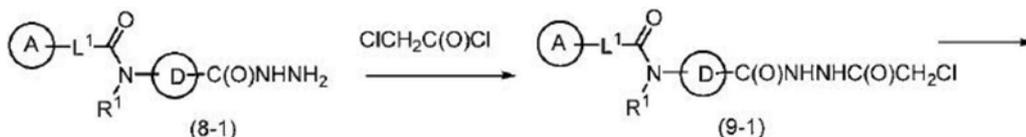
[0308]



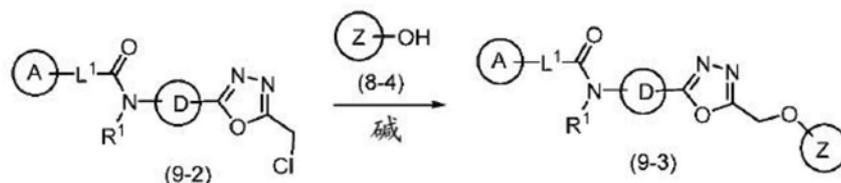
[0309] 如方案8所示,式(8-5)的化合物可衍生自式(1-3)的化合物。式(1-3)的化合物可在溶剂(诸如但不限于加热的乙醇)中用水合肼处理以得到式(8-1)的化合物。式(8-1)的化

合物可在碱(诸如氢氧化钾)的存在下在溶剂(诸如但不限于加热的乙醇)中用二硫化碳处理以得到式(8-2)的化合物。式(8-2)的化合物可在碱(诸如但不限于碳酸钾)的存在下在溶剂(诸如但不限于N,N-二甲基甲酰胺)中用甲基碘烷基化。随后在0°C下或接近0°C下在水和乙酸的混合物中用高锰酸钾进行的处理得到式(8-3)的化合物。式(8-3)的化合物可在碱(诸如碳酸钾)的存在下在加热的溶剂(诸如但不限于N,N-二甲基甲酰胺)中与式(8-4)的化合物反应以得到式(8-5)的化合物。式(8-5)的化合物代表式(I)的化合物。

[0310] 方案9:用于合成本发明的示例性化合物的代表性方案。

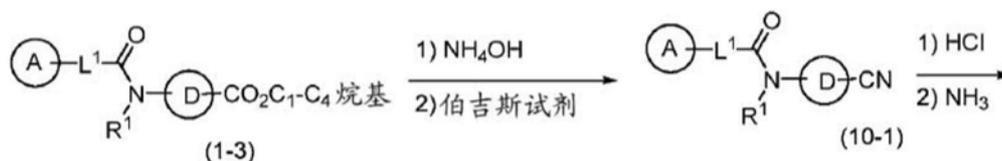


[0311]

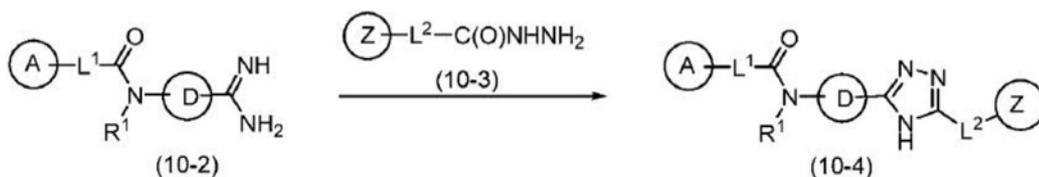


[0312] 如方案9所示,式(9-3)的化合物可衍生自式(8-1)的化合物。式(8-1)的化合物可在碱(诸如三乙胺)的存在下在溶剂(诸如但不限于四氢呋喃)中与2-氯乙酰氯反应以得到式(9-1)的化合物。式(9-1)的化合物可在碱(诸如N,N-二异丙基乙胺)的存在下在溶剂(诸如但不限于乙腈)中与4-甲基苯-1-磺酰氯反应以得到式(9-2)的化合物。式(9-2)的化合物可在碱(诸如碳酸钾)的存在下在加热的溶剂(诸如但不限于N,N-二甲基甲酰胺)中与式(8-4)的化合物反应以得到式(9-3)的化合物。式(9-3)的化合物代表式(I)的化合物。

[0313] 方案10:用于合成本发明的示例性化合物的代表性方案。

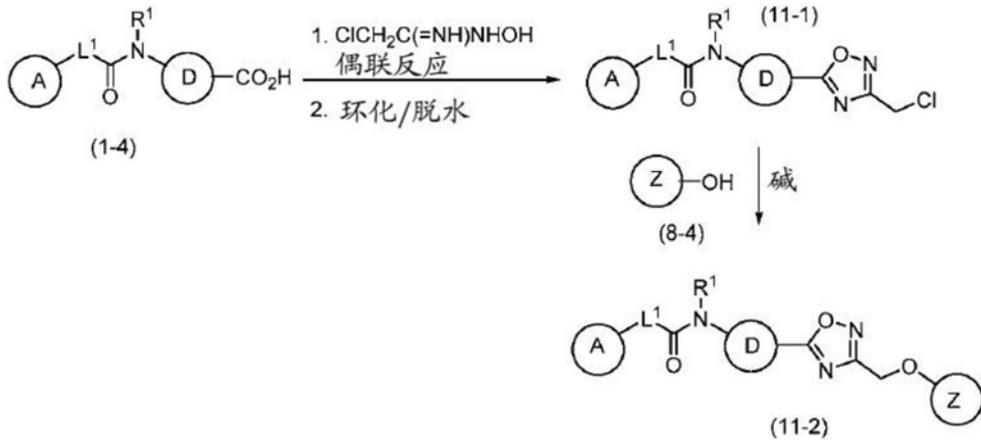


[0314]



[0315] 如方案10所示,式(10-4)的化合物可衍生自式(1-3)的化合物。式(1-3)的化合物可以两步骤转化为式(10-1)的化合物。式(1-3)的化合物可在溶剂(诸如但不限于甲醇)中用氢氧化铵处理以得到中间体伯酰胺。中间体伯酰胺然后可在溶剂(诸如四氢呋喃)中与伯吉斯试剂(Burgess reagent)反应以得到式(10-1)的化合物。式(10-1)的化合物可在溶剂(诸如乙醇)中用在二噁烷中的盐酸处理、接着用在甲醇中的氨处理以得到式(10-2)的化合物。式(10-2)的化合物可在溶剂(诸如但不限于加热至60°C-90°C的甲醇)中与式(10-3)的化合物反应以得到式(10-4)的化合物。式(10-4)的化合物代表式(I)的化合物。

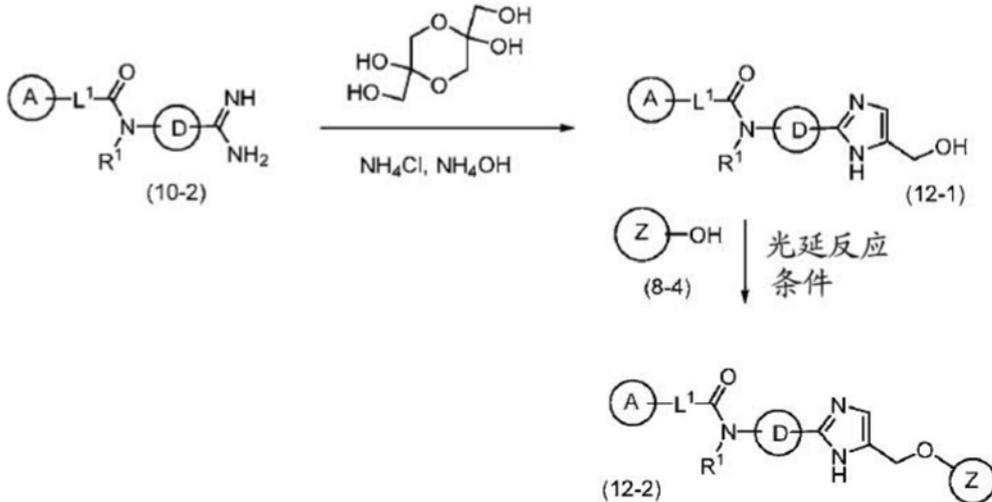
[0316] 方案11:用于合成本发明的示例性化合物的代表性方案。



[0317]

[0318] 如方案11所示,式(11-2)的化合物可衍生自式(1-4)的化合物。式(1-4)的化合物可使用试剂(诸如但不限于1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐)在溶剂(诸如N,N-二甲基甲酰胺)中与2-氯-N-羟基乙酰亚胺偶联。偶联产物然后可环化并且使用Dean-Stark设备在回流甲苯中脱水以供应式(11-1)的化合物。式(11-1)的化合物可在碱(诸如碳酸钾和任选的碘化钾)的存在下在加热的丙酮中与式(8-4)的醇反应以得到式(11-2)的化合物。加热可常规地或用微波辐射实现。式(11-2)的化合物代表式(I)的化合物。

[0319] 方案12:用于合成本发明的示例性化合物的代表性方案。



[0320]

[0321] 如方案12所示,式(10-2)的化合物可转化为式(12-2)的化合物。因此,式(10-2)的化合物可在氯化铵的存在下在加热的氢氧化铵水溶液中与1,3-二羟基丙酮二聚物反应以得到式(12-1)的化合物。式(12-1)的化合物可在光延反应条件下与式(8-4)的化合物反应以得到式(12-2)的化合物。式(12-2)的化合物代表式(I)的化合物。

[0322] 药物组合物

[0323] 本发明的特征在于包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体以有效量提供在药物组合物中。在一些实施方案中,有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,有效量是预防有效量。

[0324] 本文所述的药物组合物可通过药理学领域中已知的任何方法制备。一般来说,此

类制备方法包括以下步骤:使式(I)的化合物(“活性成分”)与载体和/或一种或多种其他辅助成分缔合,并且然后如果必要和/或希望,使产品成形和/或包装为所需的单剂量或多剂量单位。药物组合物可作为单一单位剂量和/或作为多个单一单位剂量大批量制备、包装和/或销售。如本文所用,“单位剂量”是包含预先确定的量的活性成分的药物组合物的个别量。活性成分的量通常等于将要向受试者施用的活性成分的剂量和/或这种剂量的合宜分数,例如像这种剂量的一半或三分之一。

[0325] 本发明的药物组合物中的式(I)的化合物、药学上可接受的赋形剂和/或任何另外成分的相对量将根据所治疗的受试者的身份、尺寸和/或病状并且进一步根据待施用组合物的途径而改变。通过举例的方式,组合物可包含0.1%与100% (w/w)之间的式(I)的化合物。

[0326] 术语“药学上可接受的赋形剂”是指不破坏与其配制的化合物的药理活性的无毒载体、佐剂、稀释剂或媒介物。可用于本发明的药物组合物的制造的药学上可接受的赋形剂是药物配制领域中熟知的那些赋形剂中的任一种并且包括惰性稀释剂、分散剂和/或成粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。可用于本发明的药物组合物的制造的药学上可接受的赋形剂包括但不限于:离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(诸如人类血清白蛋白)、缓冲物质(诸如磷酸盐)、甘油、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

[0327] 本发明的组合物可以口服、肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内和皮内)、通过吸入喷雾、局部、直肠、鼻、颊、阴道或经由植入贮药库的方式施用。在一些实施方案中,所提供的化合物或组合物可静脉内和/或口服施用。

[0328] 如本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、眼内、玻璃体内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、腹膜内、病灶内以及颅内注射或输注技术。优选地,所述组合物口服、皮下、腹膜内或静脉内施用。本发明的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可根据本领域中已知的技术,使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如,作为1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒介物和溶剂中,可采用水、林格溶液以及等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。

[0329] 本发明的药学上可接受的组合物可以任何口服可接受的剂型进行口服施用,包括但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于口服使用的片剂的情况下,通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂,诸如硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服施用,可用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当需要用于口服使用的水性悬浮液时,活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,还可添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。在一些实施方案中,所提供的口服制剂配制用于立即释放或持续释放/延迟释放。在一些实施方案中,组合物适用于经颊或经舌下施用,包括片剂、锭剂和软锭剂(pastilles)。式(I)的化合物还可呈微封装形式。

[0330] 本发明的组合物可通过经皮、通过局部途径递送、配制为涂药棒、溶液、悬浮液、乳

液、凝胶、膏状物、油膏、糊状物、凝胶剂、涂剂、粉剂和气溶胶。口服制剂包括适用于患者摄取的片剂、丸剂、粉剂、糖锭剂、胶囊、液体、锭剂、扁囊剂、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等。固体形式制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。液体形式制剂包括溶液、悬浮液以及乳液,例如水或水/丙二醇溶液。本发明的组合物可另外包括用以提供持续释放和/或舒适度的组分。此类组分包括高分子量的阴离子高渗透性聚合物、凝胶多糖和精细分散的药物载体基质。这些组分更详细地在美国专利号4,911,920;5,403,841;5,212,162;以及4,861,760中讨论。这些专利的全部内容出于所有目的以引用的方式整体并入本文。本发明的组合物还可作为微球递送,以便在体内缓慢释放。例如,微球可经由含有药物的微球的皮内注射施用,所述微球缓慢地皮下释放(参见Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995;作为可生物降解且可注射的凝胶制剂施用(参见,例如Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995);或作为用于口服施用的微球施用(参见,例如Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997)。在另一个实施方案中,本发明组合物的制剂可通过使用与细胞膜融合或被内吞的脂质体来递送,即,通过采用连接到脂质体的受体配体,脂质体结合到细胞的表面膜蛋白受体,从而导致内吞。通过使用脂质体,尤其是在脂质体表面携带特异于靶细胞的受体配体或以其他方式针对特定器官的情况下,可在体内将本发明组合物的递送集中到靶细胞中。(参见,例如Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989)。本发明的组合物还可作为纳米颗粒递送。

[0331] 可替代地,本发明的药学上可接受的组合物可呈用于直肠施用的栓剂形式施用。本发明的药学上可接受的组合物还可局部施用,尤其当治疗目标包括通过局部施加可容易地到达的区域或器官,包括眼、皮肤或下肠道的疾病。可易于制备用于这些区域或器官中的每一个的合适的局部制剂。

[0332] 在一些实施方案下,为了延长药物的作用,经常希望减慢皮下注射或肌肉注射的药物的吸收。这可通过使用水溶性差的晶型或无定形材料的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率则取决于其溶解速率,溶解速率进而可取决于晶体大小和晶形。可替代地,通过将药物溶解或悬浮于油媒介物中来完成肠胃外施用的药物形式的延迟吸收。

[0333] 虽然本文提供的药物组合物的描述主要涉及适用于向人类施用的药物组合物,但是熟练的业内人士将理解此类组合物通常适用于向所有种类的动物施用。改变适用于向人类施用的药物组合物以便使得组合物适用于向各种动物施用是众所周知的,并且普通兽医药理学家可通过普通实验来设计和/或进行这种改变。

[0334] 本文提供的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体)通常以剂量单位形式例如单一单位剂型配制,以用于施用的容易性和剂量的均一性。然而,将理解,本发明的组合物的总每日用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。对任何具体受试者或生物体的特定治疗有效剂量水平将取决于各种因素,所述因素包括所治疗的病症和病症的严重性;所采用的特定活性成分的活性;所采用的特定组合物;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所采用的特定活性成分的施用时间、施用途径和排泄速率;治疗持续时间;与所采用的特定活性成分组合或同步使用的药物;以及医学领域中熟知的类似因素。

[0335] 实现有效量所需的化合物的精确量将根据例如受试者的种类、年龄和总体状况、

副作用或病症的严重性、一种或多种具体化合物的身份、施用模式等而随受试者变化。可一天三次、一天两次、一天一次、每隔一天、每三天、每周、每两周、每三周或每四周递送所需的剂量。在某些实施方案中,可使用多次施用(例如,两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次施用)递送所需的剂量。

[0336] 在某些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体的用于一天施用一次或多次的有效量可包括约0.0001mg至约5000mg,例如约0.0001mg至约4000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg或约100mg至约1000mg化合物/单位剂型。

[0337] 在某些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体可在足以每天递送约0.001mg/kg至约1000mg/kg,例如约0.001mg/kg至约500mg/kg、约0.01mg/kg至约250mg/kg、约0.1mg/kg至约100mg/kg、约0.1mg/kg至约50mg/kg、约0.1mg/kg至约40mg/kg、约0.1mg/kg至约25mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg或约1mg/kg至约50mg/kg受试者体重的剂量水平下一天一次或多次施用,以获得所需的治疗效果。

[0338] 应理解,如本文所述的剂量范围为向成人施用所提供的药物组合物提供指导。例如向儿童或青少年施用的量可由医疗从业者或本领域技术人员确定,并且可低于向成年人施用的量或与向成年人施用的量相同。

[0339] 还应理解,如本文所述的化合物或组合物,例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,可与一种或多种另外的药物药剂组合施用。所述化合物或组合物可与改善其生物可利用性、减少和/或改变其代谢、抑制其排泄和/或改变其在身体内的分布的另外的药物药剂组合施用。还应理解,所采用的疗法可实现针对相同病症的所需效果,并且/或者它可实现不同的效果。

[0340] 所述化合物或组合物可与一种或多种另外的药物药剂同时施用、在一种或多种另外的药物药剂之前或之后施用,所述一种或多种另外的药物药剂可用作例如组合疗法。药物药剂包括治疗活性剂。药物药剂还包括预防活性剂。每种另外的药物药剂可在针对此药物药剂确定的剂量下和/或根据针对此药物药剂确定的时间表施用。另外的药物药剂还可与彼此和/或与本文所述的化合物或组合物一起以单一剂量施用或以不同的剂量单独施用。在方案中采用的特定组合将考虑发明性化合物与另外的药物药剂的相容性和/或待实现的所需治疗和/或预防效果。一般来说,预期组合使用的另外的药物药剂在不超过它们单独使用的水平下使用。在一些实施方案中,组合使用的水平将低于单独使用的那些水平。

[0341] 示例性的另外的药物药剂包括但不限于抗增殖剂、抗癌剂、抗糖尿病剂、抗炎剂、免疫抑制剂和疼痛缓解剂。药物药剂包括小有机分子诸如药物化合物(例如,如在美国联邦法规(CFR)中提供的由美国食品药品监督管理局批准的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、连接到蛋白质的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。

[0342] 本发明提供的药物组合物包括其中以治疗有效量(即,以对实现其预期目的有效的量)包含活性成分(例如,本文所述的化合物,包括实施方案或实例)的组合物。对于具体应用有效的实际量将尤其取决于正在治疗的病状。当在方法中施用以治疗疾病时,此类组

合物将包含有效于实现所需结果的量的活性成分,所述所需结果例如调节靶分子(例如,eIF2B、eIF2或eIF2 $\alpha$ 信号转导通路的组分或磷酸化的eIF2 $\alpha$ 通路或ISR通路的组分)和/或减少、消除或减慢疾病症状(例如,癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的受损功能相关联的疾病或病症的症状)的进展。本发明的化合物的治疗有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内,尤其是在根据本文的详细公开的情况下。

[0343] 向哺乳动物施用的剂量和频率(单剂量或多剂量)可根据各种因素而变化,所述各种因素例如哺乳动物是否患有另一种疾病,以及其施用途径;接受者的大小、年龄、性别、健康、体重、身体质量指数和饮食;正在治疗的疾病的症状(例如,癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的受损功能相关联的疾病或病症的症状)的性质和程度、同时治疗的种类、来自正在治疗的疾病的并发症或其他健康相关问题。其他治疗方案或药剂可与申请人的发明的方法和化合物结合使用。所建立剂量(例如,频率和持续时间)的调整和操纵完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0344] 对于本文所述的任何化合物,可由细胞培养测定来初始确定治疗有效量。目标浓度将是能够实现本文所述方法的一种或多种活性化合物的那些浓度,如使用本文所述或本领域已知的方法所测量的。

[0345] 如本领域中熟知的,用于人类的治疗有效量也可由动物模型确定。例如,用于人类的剂量可被配制成实现已发现在动物中有效的浓度。可通过监测化合物有效性和向上或向下调整剂量来调整对于人类的剂量,如上文所述。基于以上所述方法和其他方法调整剂量以在人类中实现最大效力完全在普通技术人员的能力范围内。

[0346] 剂量可根据患者的需要和所采用的化合物而变化。在本发明的上下文中施用至患者的剂量应足以随着时间的推移在患者中实现有益的治疗反应。剂量的大小还将通过任何不良副作用的存在、性质和程度确定。具体情况的适当剂量的确定在从业医师的技能范围之内。一般来说,治疗以低于化合物最佳剂量的较小剂量开始。此后,小幅度增加剂量,直至在环境达到最佳效果。剂量的量和间隔可逐渐调整以提供对正在治疗的特定临床指征有效的所施用化合物水平。这将提供与个体的疾病状态的严重程度相应的治疗方案。

[0347] 利用本文所提供的教义,可规划出有效的预防性或治疗性治疗方案,其不导致显著的毒性并且对治疗特定患者表现出的临床症状仍是有效的。这种规划应涉及通过考虑以下因素而对活性化合物进行谨慎选择,所述因素诸如化合物效力、相对生物可利用性、患者体重、不良副作用的存在和严重程度、所选药剂的优选施用模式和毒性特征。

[0348] 本发明还涵盖试剂盒(例如,药物包)。发明性试剂盒可用于预防和/或治疗疾病(例如,癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或本文所述的其他疾病或病症)。

[0349] 所提供的试剂盒可包括发明性药物组合物或化合物和容器(例如,小瓶、安瓿、瓶、注射器和/或分配器包装或其他合适的容器)。在一些实施方案中,所提供的试剂盒可任选地还包括第二容器,所述第二容器包含用于发明性药物组合物或化合物的稀释或悬浮的药物赋形剂。在一些实施方案中,将在所述容器和第二容器中提供的发明性药物组合物或化合物组合以形成一个单位剂型。

[0350] 因此,在一方面,提供包括第一容器的试剂盒,所述第一容器包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体或其药物组合物。在某些实施方案中,所述试剂盒可用于预防和/或治疗受试者的增殖性疾病。在某些实施方案中,所述试剂盒包括用于将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体或其药物组合物施用给受试者以预防和/或治疗本文所述的疾病的说明书。

[0351] 治疗方法

[0352] 本发明的特征在于包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体的化合物、组合物和方法。在一些实施方案中,所述化合物、组合物和方法用于预防或治疗疾病、病症或病状。示例性疾病、病症或病状包括但不限于神经变性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病。

[0353] 在一些实施方案中,所述疾病、病症或病状与eIF2B活性或水平、eIF2 $\alpha$ 活性或水平或eIF2通路或ISR通路的组分的调节(例如,降低)相关(例如,由其导致)。在一些实施方案中,所述疾病、病症或病状与调节与eIF2通路或ISR通路的组分相关的信号传导通路(例如,eIF2通路或ISR通路的组分的磷酸化)相关。在一些实施方案中,所述疾病、病症或病状与神经变性相关(例如,由其导致)。在一些实施方案中,所述疾病、病症或病状与神经细胞死亡或功能障碍相关(例如,由其导致)。在一些实施方案中,所述疾病、病症或病状与神经胶质细胞死亡或功能障碍相关(例如,由其导致)。在一些实施方案中,所述疾病、病症或病状与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的水平或活性增加相关(例如,由其导致)。在一些实施方案中,所述疾病、病症或病状与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的水平或活性降低相关(例如,由其导致)

[0354] 在一些实施方案中,所述疾病可由与eIF2通路的成员(例如,eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或其他组分)相关的疾病或蛋白质序列的突变导致。示例性突变包括eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中的氨基酸突变。在一些实施方案中,特定蛋白质中的氨基酸突变(例如,氨基酸取代、添加或缺失)可导致影响蛋白质功能的结构变化,例如构象或空间变化。例如,在一些实施方案中,活性位点中和周围或接近于结合位点(例如,磷酸化位点、小分子结合位点或蛋白质结合位点)的氨基酸可突变,使得蛋白质的活性被影响。在一些情况下,氨基酸突变(例如,氨基酸取代、添加或缺失)可以是保守的,并且可基本上不影响蛋白质的结构和功能。例如,在某些情况下,用苏氨酸残基取代丝氨酸残基可不显著影响蛋白质的功能。在其他情况下,氨基酸突变可以是更剧烈的,诸如用大的非极性氨基酸(例如,苯丙氨酸或色氨酸)取代带电荷的氨基酸(例如,天冬氨酸或赖氨酸),并且因此可对于蛋白质功能具有实质性影响。影响基因或蛋白质的功能的结构的突变的性质可易于使用本领域熟知的标准测序技术(例如,深测序技术)鉴定。在一些实施方案中,eIF2通路的成员中的突变可影响式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体的结合或活性,并且因此调节特定疾病、病症或病状或其症状的治疗。

[0355] 在一些实施方案中,eIF2蛋白可包含在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处的氨基酸突变(例如,氨基酸取代、添加或缺失)。在一些实施方案中,eIF2蛋白可包含在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半

胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处的氨基酸取代。在一些实施方案中，eIF2蛋白可包含在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处的氨基酸添加。在一些实施方案中，eIF2蛋白可包含在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处的氨基酸缺失。

[0356] 在一些实施方案中，eIF2蛋白可包含在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处的氨基酸突变(例如，氨基酸取代、添加或缺失)。在一些实施方案中，eIF2蛋白可包含在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处的氨基酸取代。在一些实施方案中，eIF2蛋白可包含在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处的氨基酸添加。在一些实施方案中，eIF2蛋白可包含在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处的氨基酸缺失。示例性突变包括V183F(eIF2B1亚基)、H341Q(eIF2B3)、I346T(eIF2B3)、R483W(eIF2B4)、R113H(eIF2B5)和R195H(eIF2B5)。

[0357] 在一些实施方案中，eIF2通路的成员(例如，eIF2B蛋白亚基)中的氨基酸突变(例如，氨基酸取代、添加或缺失)可影响式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体的结合或活性，并且因此调节特定疾病、病症或病状或其症状的治疗。

[0358] 神经变性疾病

[0359] 在一些实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于治疗神经变性疾病。如本文所用，术语“神经变性疾病”是指受试者的神经系统的功能受损的疾病或病状。可用本文所述的化合物、药物组合物或方法治疗的神经变性疾病的实例包括亚历山大氏病(Alexander's disease)、阿尔珀病(Alper's disease)、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、共济失调毛细血管扩张、巴滕病(Batten disease)(还称为斯皮尔梅伊尔-沃格特-斯耶格伦-巴滕病(Spielmeier-Vogt-Sjogren-Batten disease))、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病(Canavan disease)、科凯恩综合征(Cockayne syndrome)、皮质基底变性、克-雅病、额颞叶痴呆、格-施-沙综合征(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome)、亨廷顿氏病、HIV相关痴呆、肯尼迪氏病(Kennedy's disease)、克腊伯氏病(Krabbe's disease)、库鲁病、路易体痴呆、马-约病(Machado-Joseph disease)(3型脊髓小脑性共济失调)、多系统萎缩症、发作性睡病、神经型疏螺旋体

症 (Neuroborreliosis)、帕金森氏病、佩-迈二氏病 (Pelizaeus-Merzbacher Disease)、皮克氏病 (Pick's disease)、原发性侧索硬化、朊病毒疾病、雷夫苏姆病 (Refsum's disease)、桑德霍夫氏病 (Sandhoffs disease)、谢耳德氏病 (Schilder's disease)、继发于恶性贫血的脊髓亚急性联合变性、精神分裂症、脊髓小脑性共济失调 (具有变化特征的多种类型)、脊髓性肌萎缩、斯-理-奥病 (Steele-Richardson-Olszewski disease) 或脊髓痨。

[0360] 在一些实施方案中,所述神经变性疾病包括白质消融性白质脑病、伴有CNS髓鞘形成不足的儿童共济失调、脑白质营养不良、脑白质病、髓鞘形成不足或脱髓鞘疾病、智力障碍综合征、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、克-雅病、额颞叶痴呆、格-施-沙病、亨廷顿氏病、痴呆 (例如, HIV相关痴呆或路易体痴呆)、库鲁病、多发性硬化症、帕金森氏病或朊病毒疾病。

[0361] 在一些实施方案中,所述神经变性疾病包括白质消融性白质脑病、伴有CNS髓鞘形成不足的儿童共济失调、脑白质营养不良、脑白质病、髓鞘形成不足或脱髓鞘疾病或智力障碍综合征。

[0362] 在一些实施方案中,所述神经变性疾病包括精神病诸如广场恐怖症、阿尔茨海默氏病、神经性厌食症、健忘症、焦虑症、注意力缺陷障碍、躁郁症、躯体变形性精神障碍、神经性贪食症、幽闭恐怖症、抑郁症、妄想症、第欧根尼综合征、运动障碍、失眠、孟乔森综合征、发作性睡病、自恋型人格障碍、强迫神经症、精神病、恐怖症、精神分裂症、季节性情感障碍、精神分裂样人格障碍、梦游、社交恐怖症、物质滥用、迟发性运动障碍、图雷特综合征或拔毛癖。

[0363] 在一些实施方案中,式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于治疗白质消融性白质脑病。治疗白质消融性白质脑病的示例性方法包括但不限于在受试者中减少或消除白质消融性白质脑病的症状、减少白质的损失、减少髓鞘的损失、增加髓鞘的量或增加白质的量。

[0364] 在一些实施方案中,式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于治疗伴有CNS髓鞘形成不足的儿童共济失调。治疗伴有CNS髓鞘形成不足的儿童共济失调的示例性方法包括但不限于在受试者中减少或消除伴有CNS髓鞘形成不足的儿童共济失调的症状、增加髓鞘的水平或减少髓鞘的损失。

[0365] 在一些实施方案中,式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于治疗智力障碍综合征。治疗智力障碍综合征的示例性方法包括但不限于减少或消除智力障碍综合征的症状。

[0366] 在一些实施方案中,式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于治疗神经变性。治疗神经变性的示例性方法包括但不限于改善心理健康、增加心理功能、减慢心理功能的降低、减少痴呆、延迟痴呆的发作、改善认知技能、减少认知技能的丧失、改善记忆、减少记忆的退化或延长存活。

[0367] 在一些实施方案中,式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于治疗脑白质病或脱髓鞘疾病。示例性脑白质病包括但不限于进行性多病灶脑白质病、毒性脑白质病、伴有消融性白质的脑白质病、伴有神经轴索球形体的脑白质病、可逆性后部脑白质病综合征、高血压性脑白质病、伴有皮质下囊肿的巨脑性脑白质病、夏-马-图病 (Charcot-Marie-Tooth disorder) 和德维克氏病 (Devic's disease)。脑

白质病可包括脱髓鞘疾病,其可以是遗传性的或获得性的。在一些实施方案中,获得性脱髓鞘疾病可以是炎性脱髓鞘疾病(例如,感染性炎性脱髓鞘疾病或非感染性炎性脱髓鞘疾病)、毒性脱髓鞘疾病、代谢性脱髓鞘疾病、缺氧性脱髓鞘疾病、创伤性脱髓鞘疾病或缺血性脱髓鞘疾病(例如,宾斯万格病(Binswanger's disease))。治疗脑白质病或脱髓鞘疾病的示例性方法包括但不限于在受试者中减少或消除脑白质病或脱髓鞘疾病的症状、减少髓鞘的损失、增加髓鞘的量、减少白质的损失或在受试者中增加白质的量。

[0368] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于治疗创伤性损伤或对于神经系统(例如,大脑)的毒素诱导的损伤。示例性创伤性脑损伤包括但不限于脑脓肿、震荡、局部缺血、脑出血、颅骨骨折、弥散性轴突损伤、闭锁综合症或涉及对神经系统或大脑的创伤性力或打击的导致器官或组织损坏的损伤。示例性的毒素诱导的脑损伤包括但不限于中毒性脑病、脑膜炎(例如,细菌性脑膜炎或病毒性脑膜炎)、脑膜脑炎、脑炎(例如,日本脑炎、东方型马脑炎、西尼罗脑炎)、格林-巴利综合征(Guillan-Barre syndrome)、西登哈姆氏舞蹈病(Sydenham's chorea)、狂犬病、麻风病、神经梅毒、朊病毒疾病或暴露于化学品(例如,砷、铅、甲苯、乙醇、锰、氟化物、二氯二苯三氯乙烷(DDT)、二氯二苯二氯乙烯(DDE)、四氯乙烯、多溴化联苯醚、杀虫剂、钠通道抑制剂、钾通道抑制剂、氯通道抑制剂、钙通道抑制剂或血脑屏障抑制剂)。

[0369] 在其他实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于治疗改善受试者的记忆。已显示记忆诱导通过降低的eIF2 $\alpha$ 磷酸化而促进并且通过增加的eIF2 $\alpha$ 磷酸化而受损。翻译调节剂诸如本文公开的化合物(例如,式(I)的化合物)可充当改善与记忆丧失相关联的人类病症(诸如阿尔茨海默氏病)和活化神经元中的UPR或ISR并且因此对于记忆巩固可具有负面影响的其他神经病症(诸如帕金森氏病、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化和朊病毒疾病)中的记忆的治疗剂。此外,eIF2 $\gamma$ 中破坏复合物完整性的突变将人类中的智力障碍(智力障碍综合征或ID)与受损的翻译起始联系起来。因此,具有受损的eIF2功能的两种疾病ID和VWMD显示出不同的表型,但是两者主要影响大脑并且损害学习。在一些实施方案中,所述疾病或病症是不令人满意的记忆(例如,工作记忆、长期记忆、短期记忆或记忆巩固)

[0370] 在再其他的实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体方面用于治疗改善受试者的记忆(例如,工作记忆、长期记忆、短期记忆或记忆巩固)的方法。在一些实施方案中,所述受试者是人类。在一些实施方案中,所述受试者是非人类哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者是驯养的动物。在一些实施方案中,所述受试者是狗。在一些实施方案中,所述受试者是鸟。在一些实施方案中,所述受试者是马。在实施方案中,所述患者是牛。在一些实施方案中,所述受试者是灵长类动物。

[0371] 癌症

[0372] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于治疗癌症。如本文所用,“癌症”是指人类癌症和癌、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病、黑素瘤等,包括实体和淋巴癌、肾癌、乳腺癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、子宫癌、睾丸癌、神经胶质瘤、食道癌、肝癌,包括肝癌、淋巴瘤,包括B-急性成淋巴细胞性淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphomas)(例如,伯基特氏、小细胞和大细胞淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤、白血病(包括

AML、ALL和CML)和/或多发性骨髓瘤。在一些另外的情况下,“癌症”是指肺癌、乳腺癌、卵巢癌、白血病、淋巴瘤、黑素瘤、胰腺癌、肉瘤、膀胱癌、骨癌、脑癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、胃癌、肝癌、头颈癌、肾癌、骨髓瘤、甲状腺癌、前列腺癌、转移性癌或癌。

[0373] 如本文所用,术语“癌症”是指在哺乳动物中发现的所有类型的癌症、赘生物或恶性肿瘤,包括白血病、淋巴瘤、癌和肉瘤。可用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的示例性癌症包括淋巴瘤、肉瘤、膀胱癌、骨癌、脑癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、胃癌、头颈癌、肾癌、骨髓瘤、甲状腺癌、白血病、前列腺癌、乳腺癌(例如,ER阳性、ER阴性、化疗抗性、赫赛汀抗性、HER2阳性、多柔比星抗性、他莫昔芬抗性、导管癌、小叶癌、原发性、转移性)、卵巢癌、胰腺癌、肝癌(例如,肝细胞癌)、肺癌(例如,非小细胞肺癌、鳞状细胞肺癌、腺癌、大细胞肺癌、小细胞肺癌、类癌、肉瘤)、多形性成胶质细胞瘤、神经胶质瘤或黑素瘤。另外的实例包括甲状腺癌、内分泌系统癌症、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌或成神经管细胞瘤、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、癌症、恶性胰腺腺胰岛瘤、恶性类癌、膀胱癌、癌前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、神经母细胞瘤、食道癌、生殖泌尿道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌或外分泌胰腺赘生物、甲状腺髓样癌症、甲状腺髓样癌、黑素瘤、结肠直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞癌、佩吉特乳头病、叶状肿瘤、小叶癌、导管癌、胰腺星状细胞癌、肝星状细胞癌或前列腺癌。

[0374] 术语“白血病”是指造血器官的进行性、恶性疾病,并且通常通过白细胞及其前体在血液和骨髓中的异常增殖和生长来表征。通常根据(1)疾病的持续时间和特征-急性或慢性;(2)所涉及的细胞类型;骨髓(骨髓性)、淋巴(淋巴性)或单核细胞性;以及(3)血液中异常细胞数量的增加或非增加-白血病性或非白血病性(亚白血病性)在临床上对白血病进行分类。可用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的示例性白血病包括例如急性非淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、成人T-细胞白血病、非白血病性白血病、白血病性白血病、嗜碱性白血病、母细胞白血病、牛白血病、慢性髓细胞白血病、皮肤白血病、干细胞性白血病、嗜酸细胞性白血病、格罗斯白血病、毛细胞性白血病、成血性白血病、成血细胞性白血病、组织细胞性白血病、干细胞白血病、急性单核细胞白血病、白细胞减少白血病、淋巴性白血病、成淋巴细胞性白血病、淋巴细胞白血病、淋巴性白血病、淋巴白血病、淋巴肉瘤细胞白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞白血病、小原粒型白血病、单核细胞白血病、成髓细胞白血病、髓细胞白血病、骨髓性粒细胞性白血病、骨髓单核细胞性白血病、内格利白血病(Naegeli leukemia)、浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞性白血病、早幼粒细胞性白血病、李德尔细胞性白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏性白血病(Schilling's leukemia)、干细胞白血病、亚白血病性白血病或未分化细胞性白血病。

[0375] 术语“肉瘤”通常是指由类似胚胎结缔组织的物质组成并且通常由嵌入纤维状或同质物质中的紧密压靠的细胞构成的肿瘤。可用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的肉瘤包括软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、阿贝迈斯肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肪性肉瘤、脂肪肉瘤、肺泡软组织肉瘤、成釉细胞肉瘤、葡萄状肉瘤、绿色肉瘤、绒毛膜癌、胚胎性肉瘤、维尔姆斯氏肿瘤肉瘤、子宫内膜肉瘤、间质肉瘤、尤

文氏肉瘤、筋膜肉瘤、成纤维细胞肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞肉瘤、霍奇金氏肉瘤、自发性多发性出血肉瘤、B细胞的成免疫细胞肉瘤、淋巴瘤、T-细胞的成免疫细胞肉瘤、詹森肉瘤 (Jensen's sarcoma)、卡波西肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、肝星形细胞肉瘤、血管肉瘤、白色肉瘤、恶性间叶瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、骨网状细胞肉瘤、劳斯肉瘤 (Rous sarcoma)、浆液囊性肉瘤、滑膜肉瘤或毛细血管扩张性肉瘤。

[0376] 采用术语“黑素瘤”意指起源于皮肤和其他器官的黑色素系统的肿瘤。可用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的黑素瘤包括例如肢端-雀斑样痣性黑素瘤、无黑色素性黑素瘤、良性幼年黑素瘤、克劳德曼黑素瘤 (Cloudman's melanoma)、S91黑素瘤、哈-帕二氏黑素瘤 (Harding-Passey melanoma)、幼年黑素瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤、恶性黑素瘤、结节状黑素瘤、指甲下黑素瘤或浅表扩散性黑素瘤。

[0377] 术语“癌”是指由趋于浸润周围组织并产生转移的上皮细胞组成的恶性的新生长。可用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的示例性癌包括例如甲状腺髓样癌、家族性甲状腺髓样癌、腺泡细胞癌、腺泡癌、腺样囊性癌、腺囊癌、腺癌、肾上腺皮质癌、肺泡癌、肺泡细胞癌、基底细胞癌 (basal cell carcinoma)、基底细胞癌 (carcinoma basocellulare)、基底细胞样癌、鳞状基底细胞癌、细支气管肺泡癌、细支气管癌、支气管癌、脑状癌、胆管细胞癌、绒毛膜癌、胶质性癌 (colloid carcinoma)、粉刺状癌、子宫体癌、筛状癌、铠甲状癌、皮肤癌、圆柱细胞癌 (cylindrical carcinoma)、柱状细胞癌 (cylindrical cell carcinoma)、导管癌 (duct carcinoma)、导管癌 (ductal carcinoma)、硬癌 (carcinoma durum)、胚胎性癌、髓样癌 (encephaloid carcinoma)、表皮样癌、腺样上皮细胞癌、外植癌、溃疡性癌、纤维癌、胶样癌 (gelatiniform carcinoma)、胶状癌 (gelatinous carcinoma)、巨大细胞癌 (giant cell carcinoma)、巨细胞癌 (carcinoma gigantocellulare)、腺癌 (glandular carcinoma)、粒层细胞癌、发母质癌、多血癌、肝细胞癌、许特耳细胞癌 (Hurthle cell carcinoma)、透明细胞癌、肾上腺样癌、幼稚型胚胎性癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、侵蚀性溃疡、库尔契茨基细胞癌、大细胞癌、透镜状癌、豆状癌、脂瘤样癌、小叶癌、淋巴上皮癌 (lymphoepithelial carcinoma)、髓样癌 (carcinoma medullare)、髓样癌 (medullary carcinoma)、黑色素癌、软癌、粘液癌 (mucinous carcinoma)、粘液癌 (carcinoma muciparum)、粘液细胞癌 (carcinoma mucocellulare)、粘液表皮样癌、粘液癌 (carcinoma mucosum)、粘液癌 (mucous carcinoma)、粘液瘤样癌、鼻咽癌、燕麦细胞癌、骨化性癌、骨样癌、乳头状癌、门静脉周癌、浸润前期癌、棘细胞癌、软糊状癌、肾脏的肾细胞癌、储备细胞癌、肉瘤样癌、施耐德氏癌、硬癌 (scirrhous carcinoma)、阴囊癌、印戒细胞癌、单纯癌、小细胞癌、马铃薯状癌、球状细胞癌、梭形细胞癌、髓样癌 (carcinoma spongiosum)、鳞癌、鳞状细胞癌、串癌 (string carcinoma)、毛细管扩张性癌 (carcinoma telangiectaticum)、毛细管扩张性癌 (carcinoma telangiectode)、移行细胞癌、结节性皮癌 (carcinoma tuberosum)、管状癌、结节性皮癌 (tuberous carcinoma)、疣状癌或绒毛状癌。

[0378] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于治疗胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、分泌细胞癌。例如,本文中的某些方法通过降低或减少或预防癌症的发生、生长、转移或进展来治疗癌症。在一些实施方案中,本文所述的方法可用于通过减少或消除癌症的症状来治疗癌症。在一些实施方

案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体可用作组合物中的单一药剂或与组合物中的另一种药剂组合以治疗本文所述的癌症(例如,胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、分泌细胞癌症)。

#### [0379] 炎性疾病

[0380] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于治疗炎性疾病。如本文所用,术语“炎性疾病”是指特征在于异常炎症(例如,与对照诸如未患有疾病的健康人相比增加的炎症水平)的疾病或病状。炎性疾病的实例包括术后认知功能障碍、关节炎(例如,类风湿性关节炎、银屑病关节炎、幼年型特发性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、幼年型发作糖尿病、1型糖尿病、吉-巴综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、银屑病、斯耶格伦氏综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、贝切特氏病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞病、格雷夫斯眼病、炎性肠病、艾迪生氏病、白癜风、哮喘(例如,过敏性哮喘)、寻常痤疮、腹腔疾病、慢性前列腺炎、炎性肠病、盆腔炎、再灌注损伤、结节病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化和特应性皮炎。与炎症和炎性疾病(例如,异常表达是所述疾病的症状或病因或标记物)相关联的蛋白质包括白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、白介素-18(IL-18)、TNF- $\alpha$ (肿瘤坏死因子- $\alpha$ )和C-反应性蛋白(CRP)。

[0381] 在一些实施方案中,所述炎性疾病包括术后认知功能障碍、关节炎(例如,类风湿性关节炎、银屑病关节炎或幼年型特发性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、糖尿病(例如,幼年型发作糖尿病或1型糖尿病)、吉-巴综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、银屑病、斯耶格伦氏综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、贝切特氏病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞病、格雷夫斯眼病、炎性肠病、艾迪生氏病、白癜风、哮喘(例如,过敏性哮喘)、寻常痤疮、腹腔疾病、慢性前列腺炎、盆腔炎、再灌注损伤、结节病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化或特应性皮炎。

[0382] 在一些实施方案中,所述炎性疾病包括术后认知功能障碍,其是指在手术之后认知功能(例如,记忆或执行功能(例如,工作记忆、推理、任务灵活性、处理速度或问题解决))的衰退。

[0383] 在其他实施方案中,所述治疗方法是一种预防方法。例如,治疗术后认知障碍的方法可包括通过在手术之前施用本文所述的化合物来预防术后认知功能障碍或术后认知功能障碍的症状或降低术后认知功能障碍的症状的严重性。

[0384] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于通过减少或消除疾病的症状来治疗炎性疾病(例如,本文所述的炎性疾病)。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体可用作组合物中的单一药剂或与组合物中的另一种药剂组合以治疗炎性疾病(例如,本文所述的炎性疾病)。

#### [0385] 肌肉骨骼疾病

[0386] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于治疗肌肉骨骼疾病。如本文所用,术语“肌肉骨骼疾病”是指受试者的肌肉骨骼系统(例如,肌肉、韧带、肌腱、软骨或骨)的功能受损的疾病或病状。可用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体治疗的

示例性肌肉骨骼疾病包括肌营养不良(例如,杜兴氏肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy)、贝克肌营养不良(Becker muscular dystrophy)、远端肌营养不良、先天性肌营养不良、艾-德肌营养不良(Emery-Dreifuss muscular dystrophy)、面肩胛肱型肌营养不良或肌强直性肌营养不良)、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化、原发性侧索硬化、进行性肌萎缩、进行性延髓麻痹、假性延髓麻痹、脊髓性肌萎缩、进行性脊延髓肌萎缩、脊髓强直、脊髓肌萎缩、重症肌无力、神经痛、纤维肌痛、马-约病、痉挛肌束震颤综合征、马里共济失调、肌消耗病症(例如,肌肉萎缩、少肌症、恶病质)、包涵体肌病、运动神经元病或瘫痪。

[0387] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于通过减少或消除疾病的症状来治疗肌肉骨骼疾病(例如,本文所述的肌肉骨骼疾病)。在一些实施方案中,所述治疗方法包括治疗与肌肉骨骼疾病相关联的肌肉疼痛或肌肉僵硬。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体可用作组合物中的单一药剂或与组合物中的另一种药剂组合以治疗肌肉骨骼疾病(例如,本文所述的肌肉骨骼疾病)。

[0388] 代谢性疾病

[0389] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于治疗代谢性疾病。如本文所用,术语“代谢性疾病”是指影响受试者的代谢过程的疾病或病状。可用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体治疗的示例性代谢性疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纤维化、肥胖症、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸病、糖尿病(例如,I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠糖尿病)、苯丙酮尿症、增生性视网膜病或卡-赛病。

[0390] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体用于通过减少或消除疾病的症状来治疗代谢性疾病(例如,本文所述的代谢性疾病)。在一些实施方案中,所述治疗方法包括减少或消除包括以下的症状:高血压、高血糖水平、体重增加、疲劳、视力模糊、腹痛、胃肠胀气、便秘、腹泻、黄疸等。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体可用作组合物中的单一药剂或与组合物中的另一种药剂组合以治疗代谢性疾病(例如,本文所述的肌肉骨骼疾病)。

[0391] 增加蛋白质产生的方法

[0392] 在另一方面,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体可用于希望增加蛋白质产生输出的应用,诸如用于蛋白质产生的体外无细胞系统。

[0393] 在一些实施方案中,本发明的特征在于一种增加细胞或体外表达细胞的蛋白质表达的方法,所述方法包括向所述细胞或表达系统施用有效量的化合物,其中所述化合物是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体。在一些实施方案中,所述方法是一种增加由细胞进行的蛋白质表达的方法,并且包括向所述细胞施用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体)。在其他实施方案中,所述方法是一种增加由体外蛋白质表达系统进行的蛋白质表达的方法,并且包括向所述体外(例如,无细胞)蛋白质表达

系统施用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体)。

[0394] 在一些实施方案中,本发明的特征在于一种增加特征在于异常或降低水平的蛋白质产生的疾病、病症或病状(例如,脑白质营养不良、脑白质病、髓鞘形成不足或脱髓鞘疾病、肌消耗疾病或少肌症)中的蛋白质表达的方法。

[0395] 在一些实施方案中,本文列出的化合物提供为包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在所述方法的实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体与第二药剂(例如,治疗剂)共施用。在所述方法的其他实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体与第二药剂(例如,治疗剂)共施用,其以治疗有效量施用。在实施方案中,所述第二药剂是用于改善记忆的药剂。

[0396] 组合疗法

[0397] 在一方面,本发明的特征在于一种包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体以及第二药剂(例如,第二治疗剂)的药物组合物。在一些实施方案中,所述药物组合物包含治疗有效量的第二药剂(例如,第二治疗剂)。在一些实施方案中,所述第二药剂是用于治疗癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的受损功能相关联的疾病或病症的药剂。

[0398] 本文所述的化合物可用于与彼此、与已知可用于治疗癌症、神经变性疾病、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的受损功能相关联的疾病或病症的其他活性剂或与单独可无效但是可有助于活性剂的效力的辅助剂组合使用。

[0399] 在一些实施方案中,共施用包括在第二活性剂的0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时内施用一种活性剂。共施用包括同时、大约同时(例如,在彼此的约1、5、10、15、20或30分钟内)或以任何顺序依次施用两种活性剂。在一些实施方案中,共施用可通过共制剂(co-formulation)实现,即,制备一种包含两种活性剂的药物组合物。在其他实施方案中,活性剂可单独配制。在另一个实施方案中,活性剂和/或辅助剂可彼此连接或缀合。在一些实施方案中,本文所述的化合物可与针对以下的治疗组合:癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢性疾病或与eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2通路或ISR通路的组分的受损功能相关联的疾病或病症。

[0400] 在实施方案中,所述第二药剂是抗癌剂。在实施方案中,所述第二药剂是化疗剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于改善记忆的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于治疗神经变性疾病的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于治疗脑白质营养不良的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于治疗白质消融性白质脑病的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于治疗伴有CNS髓鞘形成不足的儿童共济失调的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于治疗智力障碍综合征的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于治疗胰腺癌的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于治疗乳腺癌的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于治疗多发性骨髓瘤的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于治疗骨

髓瘤的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于治疗分泌细胞癌症的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于减少eIF2 $\alpha$ 磷酸化的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于抑制由eIF2 $\alpha$ 磷酸化活化的通路的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于抑制由eIF2 $\alpha$ 活化的通路的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于抑制整合应激反应的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是抗炎剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于治疗术后认知功能障碍的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于治疗创伤性脑损伤的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于治疗肌肉骨骼疾病的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是用于治疗代谢性疾病的药剂。在实施方案中,所述第二药剂是抗糖尿病剂。

#### [0401] 抗癌剂

[0402] “抗癌剂”根据其简单普通的含义使用,并且是指具有抗肿瘤特性或抑制细胞生长或增殖的能力的组合物(例如,化合物、药物、拮抗剂、抑制剂、调节剂)。在一些实施方案中,抗癌剂是化疗剂。在一些实施方案中,抗癌剂是在治疗癌症的方法中具有用途的本文鉴定的药剂。在一些实施方案中,抗癌剂是由FDA或除USA之外的国家的相似管制机构所批准的用于治疗癌症的药剂。抗癌剂的实例包括但不限于MEK(例如,MEK1、MEK2或MEK1和MEK2)抑制剂(例如,XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼/AZD6244、GSK1120212/曲美替尼、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766)、烷基化剂(例如,环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、白消安、美法仑、二氯甲基二乙胺、乌拉莫司汀、噻替派、亚硝基脲、氮芥(例如,氮芥(mechloroethamine)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑)、乙烯亚胺和甲基蜜胺(例如,六甲蜜胺、噻替派)、烷基磺酸酯(例如,白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链脲霉素)、三氮烯(达卡巴嗪)、抗代谢物(例如,5-硫唑嘌呤、甲酰四氢叶酸、卡培他滨、氟达拉滨、吉西他滨、培美曲塞、雷替曲塞、叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤)或嘧啶类似物(例如,氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如,巯基嘌呤、硫代鸟嘌呤、喷司他丁)等)、植物生物碱(例如,长春新碱、长春碱、长春瑞滨、长春地辛、足叶草毒素、紫杉醇、多西他赛等)、拓扑异构酶抑制剂(例如,伊立替康、拓扑替康、安吡啶、依托泊苷(VP 16)、依托泊苷磷酸酯、替尼泊苷等)、抗肿瘤抗生素(例如,多柔比星、阿霉素、柔红霉素、表柔比星、放线菌素、博来霉素、丝裂霉素、米托蒽醌、普卡霉素等)、铂基化合物(例如,顺铂、奥沙利铂、卡铂)、葱二酮(例如,米托蒽醌)、取代脲(例如,羟基脲)、甲基胍衍生物(例如,甲基胍)、肾上腺皮质抑制剂(例如,米托坦、氨鲁米特)、表鬼臼毒素(例如,依托泊苷)、抗生素(例如,柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如,左天冬酰胺酶)、丝裂原活化蛋白激酶信号传导的抑制剂(例如,U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、渥曼青霉素或LY294002、Syk抑制剂、mTOR抑制剂、抗体(例如,美罗华)、棉子酚、genasense、多酚E、Chlorofusin、全反式视黄酸(ATRA)、苔藓抑素、肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式视黄酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(Gleevec.RTM.)、格尔德霉素、17-N-烯丙基氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、夫拉平度、LY294002、硼替佐米、曲妥珠单抗、BAY 1 1-7082、PKC412、PD184352、20-epi-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯;腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;安巴司丁;amidox;氨基汀;氨基果糖酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;

拮抗剂G;安雷利克斯;抗背侧化形态形成蛋白-1;抗雄激素,前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮;反义寡核苷酸;阿非迪霉素甘氨酸盐;凋亡基因调节剂;凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;阿糖腺苷-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;奥沙那宁;阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin 1; axinastatin 2;axinastatin 3;阿扎司琼;阿扎毒素;氮杂酪氨酸;浆果赤霉素III衍生物; balanol;巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟吩;苯甲酰基星状孢子碱; $\beta$ 内酰胺衍生物; $\beta$ -阿立新(beta-alethine); $\beta$ 棒状霉素B;桦木酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双吡丙啶基精胺;双奈法德;bistratene A;比折来新;breflate;溴匹立明;布多替钛;丁硫氨酸亚砷胺;卡泊三醇;钙感光蛋白C;喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧胺三唑;CaRest M3;CARN 700;软骨衍生的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS); 澳粟精胺;天蚕抗菌肽B;西曲瑞克;二氢卟吩;氯代喹啉啉磺胺;西卡前列素;顺-吡啶;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;克立霉素A;克立霉素B;考布他汀A4;考布他汀类似物;康纳京尼;卡那贝西汀816;克立那托;隐藻素8;隐藻素A衍生物;卡拉新A;环戊萘醌;环普兰姆;西匹霉素;阿糖胞苷烷磷酸酯;溶细胞因子;磷酸己烷雌酚;达昔单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素B;地落瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吡酮;代代宁B;地多西;二乙基降精胺;二氢-5-氮杂胞苷;9-二噁霉素;二苯基螺莫司汀;二十二烷醇;多拉司琼;多西沙星;屈洛昔芬;屈大麻酚;多卡霉素SA;依布硒啉;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯;乙嘧替氟;表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀;类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;依托泊苷磷酸酯;依西美坦;法曲唑;法扎拉滨;芬维A胺;非格司亭;非那雄胺;夫拉平度;氟卓斯汀;fluasterone;氟达拉滨;盐酸氟代柔红霉素;福酚美克;福美司坦;福司曲星;福莫司汀;钆替沙林;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;调节蛋白;六亚甲基二乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑并吡啶酮;咪喹莫特;免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白介素;碘苄胍;碘阿霉素;甘薯黑斑霉醇,4-;伊罗普拉;伊索格拉定;异苯加唑;异高软海绵素B;伊他司琼; jasplakinolide;kahalalide F;片螺素-N三乙酸酯;兰乐肽;雷拉霉素;雷诺司替;硫酸香菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 $\alpha$ 干扰素;亮丙瑞林+雌激素+孕酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性多胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物; lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索萘醌;洛伐他汀;洛索利滨; 勒托替康;镧替沙林;lysofylline;裂解肽;美坦辛;制甘糖酶素A;马立马司他;马丙考;乳腺丝氨酸蛋白酶抑制剂;基质溶解因子抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;美巴龙;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;错配双链RNA;米托唑酮;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托萘胺;丝裂霉素成纤维细胞生长因子-皂草素;米托萘醌;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体;人类绒毛膜促性腺激素;单磷酸脂质A+分枝杆菌细胞壁sk;莫哌达醇;多重耐药基因抑制剂;基于多肿瘤抑制剂1的疗法;芥末抗癌剂;印度洋海绵B;分枝杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰基地那林;N-取代的苯酰胺;那法瑞林;那瑞替喷;纳洛酮+喷他佐辛;napavin;naphterpin;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;中性肽链内切酶;尼鲁米特;纳他霉素;一氧化氮调节剂;氮氧化物抗氧化剂;nitrullyn;06-苯甲基鸟嘌呤;奥曲肽;奥克恩;寡核苷酸;奥那司酮;奥坦西隆;奥坦西隆;oracin;口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;厄诺霉素;帕诺明;棕榈

酰根霉素;帕米磷酸;人参三醇;帕诺米芬;parabactin;帕折普汀;培门冬酶;培得星;戊聚糖多硫酸钠;喷司他丁;喷卓唑;全氟溴烷;过磷酸胺;紫苏子醇;苯连氮霉素;乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;溶血性链球菌制剂;盐酸毛果芸香碱;吡柔比星;吡曲克辛;普来司汀A;普来司汀B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂络合物;铂化合物;铂-三胺络合物;吡吩姆钠;甲基丝裂霉素;强的松;丙基双吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白质A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C抑制剂,微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素;吡唑啉吡啶;吡啶氧化血红蛋白聚氧乙烯缀合物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法尼基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;脱甲基化瑞替普汀;依替膦酸铈186;根霉素;核酶;RII视黄酰胺;洛太米特;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;鲁滨吉隆B1;鲁泊塞;沙芬戈;saintopin;SarCNU;肌肉叶绿醇A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老衍生抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;索佛罗;生长调节素结合蛋白;索纳明;麟门冬酸;穗霉素D;螺莫司汀;斯耐潘定;海绵抑制素1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;斯替皮米德;溶基质素抑制剂;sulfinosine;超活性血管活性肠肽拮抗剂;suradista;苏拉明;苦马豆素;合成糖胺聚糖;他莫司汀;他莫昔芬甲碘化物;牛碘莫司汀;他佐罗汀;替可加兰钠;替加氟;特洛拉吡啶;端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊昔;四氯十氧化物;四唑胺;噻立拉斯汀;噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;乙基初紫红素锡;替拉扎明;二氯二茂钛;托普升替;托瑞米芬;全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰基尿苷;曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂;UBC抑制剂;乌苯美司;尿生殖窦衍生的生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;变曲霉素B;载体系统,红细胞基因疗法;维拉雷琐;藜芦明;verdins;维替泊芬;长春瑞滨;维萨汀;vitaxin;伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苳维C;净司他丁斯酯,阿霉素,放线菌素,博来霉素,长春花碱,顺铂,阿西维辛;阿柔比星;盐酸阿克达唑;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;二霉素;阿美葱醌乙酸酯;氨鲁米特;安吡啶;阿那曲唑;氨茴霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸比生群;双奈法德二甲磺酸酯;比折来新;硫酸博来霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素C;卡普唑酮;卡醋胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星;卡折来新;西地芬戈;苯丁酸氮芥;西罗霉素;克拉屈滨;克立那托甲磺酸酯;环磷酸胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;地扎呱宁;地扎呱宁甲磺酸酯;地吡醌;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;屈洛昔芬柠檬酸酯;丙酸甲雄烷酮;偶氮霉素;依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;盐酸依索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;依托泊苷磷酸酯;氯苯乙嘧啶;盐酸法曲唑;法扎拉滨;芬维A胺;氟尿苷;氟达拉滨磷酸酯;氟尿嘧啶;fluorocitabine;磷喹酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基豚;盐酸伊达比星;异环磷酸胺;伊莫福新;白介素II(包括重组白介素II或r1L.sub.2)、干扰素 $\alpha$ -2a;干扰素 $\alpha$ -2b;干扰素 $\alpha$ -n1;干扰素 $\alpha$ -n3;干扰素 $\beta$ -1a;干扰素 $\gamma$ -1b;异丙铂;盐酸伊立替康;醋酸兰乐肽;来曲唑;醋酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索葱醌;马丙考;美登素;盐酸氮芥;乙酸甲地孕酮;乙酸美仑孕酮;美法仑;美诺立尔;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啶;美乌替派;米丁度胺;米托克星;丝裂红素;丝林霉

素;丝裂马菌素;丝裂霉素;丝裂帕菌素;米托坦;盐酸米托蒽醌;霉酚酸;诺考达唑;诺加霉素;奥马铂;亚磺酰吡啶;培门冬酶;佩里霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;过磷酸胺;哌血生;哌泊舒凡;盐酸吡罗蒽醌;普卡霉素;普洛美坦;吡吩姆钠;甲基丝裂霉素;松龙苯芥;盐酸甲基苄胍;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑咪喃菌素;利波腺苷;洛太米特;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦;磷乙酰天冬氨酸钠;稀疏霉素;盐酸螺旋锗;螺莫司汀;螺铂;链黑菌素;链脲霉素;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;替加氟;盐酸替洛蒽醌;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;鞣内脂;硫咪嘌呤;硫代鸟嘌呤;噻替派;噻唑咪啉;替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;醋酸曲螺酮;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;葡萄糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;尿嘧啶氮芥;尿烷亚胺;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗新;酒石酸长春瑞滨;硫酸异长春碱;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星;使细胞在G2-M期停止和/或调解微管的形成或稳定性的药剂(例如,紫杉酚,即,紫杉醇)、泰索帝、包含紫杉烷骨架的化合物、厄布洛唑(即,R-55104)、多拉司它汀10(即,DLS-10和NSC-376128)、米伏布林羟乙基磺酸酯(即,作为CI-980)、长春新碱、NSC-639829、海绵内酯(即,作为NVP-XX-A-296)、ABT-751(Abbott,即E-7010)、Altorhyrtins(例如,Altorhyrtin A和Altorhyrtin C)、海绵抑制素(例如,海绵抑制素1、海绵抑制素2、海绵抑制素3、海绵抑制素4、海绵抑制素5、海绵抑制素6、海绵抑制素7、海绵抑制素8和海绵抑制素9)、盐酸西马多丁(即,LU-103793和SC-D-669356)、埃博霉素(例如,埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C(即,脱氧埃博霉素A或dEpoA)、埃博霉素D(即,KOS-862、dEpoB和脱氧埃博霉素B)、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素BN-氧化物、埃博霉素A N-氧化物、16-氮杂-埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B(即,BMS-310705)、21-羟基埃博霉素D(即,脱氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟埃博霉素、奥瑞斯他汀PE(即,NSC-654663)、Soblidotin(即,TZT-1027)、LS-4559-P(Pharmacia,即LS-4577)、LS-4578(Pharmacia,即LS-477-P)、LS-4477(Pharmacia)、LS-4559(Pharmacia)、RPR-112378(Aventis)、硫酸长春新碱、DZ-3358(Daiichi)、FR-182877(Fujisawa,即WS-9885B)、GS-164(Takeda)、GS-198(Takeda)、KAR-2(匈牙利科学院)、BSF-223651(BASF,即ILX-651和LU-223651)、SAH-49960(Lilly/Novartis)、SDZ-268970(Lilly/Novartis)、AM-97(Armad/Kyowa Hakko)、AM-132(Armad)、AM-138(Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005(Indena)、隐藻素52(即,LY-355703)、AC-7739(Ajinomoto,即AVE-8063A和CS-39.HCl)、AC-7700(Ajinomoto,即AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl,和RPR-258062A)、Vitilevuamide、微管溶素A、Canadensol、矢车菊黄素(即,NSC-106969)、T-138067(Tularik,即T-67、TL-138067和TI-138067)、COBRA-1(帕克休斯研究院,即DDE-261和WHI-261)、H10(堪萨斯州立大学)、H16(堪萨斯州立大学)、Oncocidin A1(即,BTO-956和DIME)、DDE-313(帕克休斯研究院)、Fijianolide B、络厘麦莱蒂、SPA-2(帕克休斯研究院)、SPA-1(帕克休斯研究院,即SPIKET-P)、3-IAABU(细胞骨架/西奈山医学院,即MF-569)、那可丁(还称为NSC-5366)、诺斯卡品、D-24851(Asta Medica)、A-105972(Abbott)、哈密特林、3-BAABU(细胞骨架/西奈山医学院,即MF-191)、TMPN(亚利桑那州立大学)、乙酰丙酮二茂钒、T-138026(Tularik)、Monsatrol、Inanocine(即,NSC-698666)、3-IAABE(细胞骨架/西奈山医学院)、A-204197(Abbott)、T-607(Tularik,即T-900607)、RPR-115781(Aventis)、软珊瑚醇(诸如去甲基软珊瑚醇、去乙酰软珊瑚醇、异软珊瑚醇A和Z-软珊瑚醇)、Caribaeoside、Caribaeolin、软海绵素B、D-64131(Asta Medica)、D-

68144 (Asta Medica)、含氯环肽A、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、根薯酮内酯A、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、戴佐斯他汀、(-)-苯基阿夕斯丁(即, NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、肌割蛋白B、D-43411 (Zentaris, 即D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (即, SPA-110, 三氟乙酸盐) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、瑞伐斯他汀磷酸钠、BPR-0Y-007 (国家卫生研究院) 以及SSR-25041 1 (Sanofi)、类固醇(例如, 地塞米松)、非那雄胺、芳香酶抑制剂、促性腺激素释放激素激动剂(GnRH) 诸如戈舍瑞林或亮丙瑞林、肾上腺皮质类固醇(例如, 强的松)、孕激素(例如, 己酸羟基孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羟孕酮)、雌激素(例如, 二乙基己烯雌酚、乙炔雌二醇)、抗雌激素(例如, 他莫昔芬)、雄激素(例如, 丙酸睾酮、氟甲睾酮)、抗雄激素(例如, 氟他胺)、免疫刺激剂(例如, 卡介苗 (BCG)、左旋咪唑、白介素-2、 $\alpha$ -干扰素等)、单克隆抗体(例如, 抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、免疫毒素(例如, 抗CD33单克隆抗体-加利车霉素缀合物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌外毒素缀合物等)、放射免疫疗法(例如, 缀合到<sup>111</sup>In、<sup>90</sup>Y或<sup>131</sup>I等的抗CD20单克隆抗体)、雷公藤内酯醇、高三尖杉酯碱、放线菌素、多柔比星、表柔比星、拓扑替康、伊曲康唑、长春地辛、西立伐他汀、长春新碱、脱氧腺苷、舍曲林、匹伐他汀、伊立替康、氯苯吩嗪、5-壬氧基色胺、维莫非尼、达拉菲尼、埃罗替尼、吉非替尼、EGFR抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR) 靶向疗法或治疗剂(例如, 吉非替尼 (Iressa™)、埃罗替尼 (Tarceva™)、西妥昔单抗 (Erbix™)、拉帕替尼 (Tykerb™)、帕尼单抗 (Vectibix™)、凡德他尼 (Caprelsa™)、阿法替尼/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼、来那替尼/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、达克替尼/PF299804、OSI-420/脱甲基埃罗替尼、AZD8931、AEE788、培利替尼/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉非尼、伊马替尼、舒尼替尼、达沙替尼等。

[0403] “化疗剂 (Chemotherapeutic)” 或“化疗剂 (chemotherapeutic agent)” 根据其简单普通的含义使用, 并且是指具有抗肿瘤特性或抑制细胞生长或增殖的能力的化学组合物或化合物。

[0404] 另外, 本文所述的化合物可与常规的免疫治疗剂共施用, 所述免疫治疗剂包括但不限于免疫刺激剂(例如, 卡介苗 (BCG)、左旋咪唑、白介素-2、 $\alpha$ -干扰素等)、单克隆抗体(例如, 抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、免疫毒素(例如, 抗CD33单克隆抗体-加利车霉素缀合物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌外毒素缀合物等) 以及放射免疫疗法(例如, 缀合到<sup>m</sup>In、<sup>90</sup>Y或<sup>131</sup>I等的抗CD20单克隆抗体)。

[0405] 在另一个实施方案中, 本文所述的化合物可与常规放射治疗剂共施用, 所述常规放射治疗剂包括但不限于放射性核素, 诸如<sup>47</sup>Sc、<sup>64</sup>Cu、<sup>67</sup>Cu、<sup>89</sup>Sr、<sup>86</sup>Y、<sup>87</sup>Y、<sup>90</sup>Y、<sup>105</sup>Rh、<sup>m</sup>Ag、<sup>m</sup>In、<sup>117m</sup>Sn、<sup>149</sup>Pm、<sup>153</sup>Sm、<sup>166</sup>Ho、<sup>177</sup>Lu、<sup>186</sup>Re、<sup>188</sup>Re、<sup>211</sup>At和<sup>212</sup>Bi, 任选地缀合到针对肿瘤抗原的抗体。

[0406] 另外的药剂

[0407] 在一些实施方案中, 用于与本文所述的化合物(例如, 式(I)的化合物)或其组合物组合使用的第二药剂是用于治疗神经变性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病的药剂。在一些实施方案中, 用于与本文所述的化合物(例如, 式(I)的化合物)或其组合物组合使用的第二药剂是由FDA或除USA之外的国家的相似管制机构所批准的

用于治疗本文所述的疾病、病症或病状的药剂。

[0408] 在一些实施方案中,用于治疗神经变性疾病、脑白质营养不良、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾病的第二药剂包括但不限于抗精神病药物、抗抑郁药物、抗焦虑药物、镇痛剂、刺激剂、镇静剂、疼痛缓解剂、抗炎剂、苯并二氮杂、胆碱酯酶抑制剂、非类固醇抗炎药(NSAID)、皮质类固醇、MAO抑制剂、 $\beta$ -阻断剂、钙通道阻断剂、抗酸剂或其他药剂。示例性第二药剂可包括多奈哌齐、加兰他敏、雷司替明、美金刚胺、左旋多巴、多巴胺、普拉克索、罗匹尼洛、罗替戈汀、多沙普仑、奥沙西洋、喹硫平、司来吉兰、雷沙吉兰、恩他卡朋、苯扎托品、苯海索、利鲁唑、地西洋、利眠宁、劳拉西洋、阿普唑仑、丁螺环酮、吉吡隆、伊沙匹隆、羟嗪、普萘洛尔、羟嗪、咪达唑仑、三氟拉嗪、哌醋甲酯、阿托西汀、哌醋甲酯、佩默林、奋乃静、双丙戊酸钠、丙戊酸、舍曲林、氟西汀、西酞普兰、依地普仑、帕罗西汀、氟伏沙明、曲唑酮、去甲文拉法辛、度洛西汀、文拉法辛、阿米替林、阿莫沙平、氯米帕明、去甲丙咪嗪、丙米嗪、去甲替林、普罗替林、三甲丙咪嗪、马普替林、安非他酮、奈法唑酮、沃替西汀、锂、氯氮平、氟非那嗪、氟哌啶醇、帕潘立酮、洛沙平、替沃噻吨、匹莫齐特、硫利达嗪、利培酮、阿司匹林、布洛芬、萘普生、对乙酰氨基酚、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸、来氟米特、二苯甲酰基甲烷、西洛他唑、己酮可可碱、度洛西汀、大麻素(例如,大麻隆)、二甲硅油、氢氧化镁铝、铝盐、钙盐、钠盐、镁盐、藻酸、阿卡波糖、阿必鲁泰、阿格列汀、二甲双胍、胰岛素、赖诺普利、阿替洛尔、阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀等。

[0409] 天然得到的药剂或补充剂也可与式(I)的化合物或其组合物结合使用,以治疗神经变性疾病、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代谢性疾。示例性的天然得到的药剂或补充剂包括 $\omega$ -3脂肪酸、肉毒碱、胞磷胆碱、姜黄素、银杏、维生素E、维生素B(例如,维生素B5、维生素B6或维生素B12)、石杉碱甲、磷脂酰丝氨酸、迷迭香、咖啡因、褪黑激素、黄春菊、圣约翰草(St. John's wort)、色氨酸等。

[0410] 实施例

[0411] 为了更充分地理解本文所述的发明,列出以下实施例。提供本申请中描述的合成和生物实施例以说明本文提供的化合物、药物组合物和方法,并且不以任何方式解释为限制其范围。

[0412] 合成方案

[0413] 本文提供的化合物可使用对于以下列出的特定合成方案的本领域技术人员熟知的修改由易于获得的起始材料制备。将了解到在给定典型或优选的方法条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,也可使用其他方法条件,除非另外说明。最佳反应条件可根据所使用的特定反应物或溶剂变化,但此类条件可由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。涉及制备本发明的示例性化合物的方法的一般方案另外在题为制备化合物的方法的部分中描述。

[0414] 另外,如对本领域技术人员将显而易见的,可能需要常规保护基团以防止某些官能团进行不希望反应。特定官能团的合适的保护基团以及用于保护和去保护的合适的条件的选择是本领域熟知的。例如,许多保护基团及其引入和去除描述于Greene等人,Protecting Groups in Organic Synthesis,第二版,Wiley,New York,1991和其中引用的参考文献中。

[0415] 缩写

[0416] APCI对应大气压化学电离;DMSO对应二甲基亚砷;HPLC对应高效液相色谱法;MS对应质谱法;并且NMR对应核磁共振。

[0417] 实施例1:2-(4-氯苯氧基)-N-(3-{5-[(4-氯苯氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物100)

[0418] 实施例1A:3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯

[0419] 向2-(4-氯苯氧基)乙酸(10.88g,58.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中的溶液添加3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(Pharmablock,10.5g,53.2mmol)、N,N-二异丙基乙基胺(27.5g,213mmol)和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐(V)(30.3g,80mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌3小时,并且然后在乙酸乙酯(250mL)与水(250mL)之间分配。将水层用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5x 300mL)洗涤、干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过快速色谱法(硅胶,10%-20%乙酸乙酯/庚烷)纯化以获得15.4g(94%)的作为浅黄色固体的标题化合物。MS(APCI)m/z 310(M+H)<sup>+</sup>。

[0420] 实施例1B:3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸

[0421] 将实施例1A(0.52g,0.169mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液用1 N LiOH溶液(3.34mL)处理并在环境温度下搅拌0.5小时。将反应混合物浓缩并用6N HCl中和。通过过滤采集所得的沉淀物、用水洗涤并在真空烘箱中干燥以获得标题化合物。MS(APCI)m/z 296(M+H)<sup>+</sup>。

[0422] 实施例1C:2-(4-氯苯氧基)-N-(3-{5-[(4-氯苯氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0423] 将实施例1B(0.050g,0.169mmol)和2-(4-氯苯氧基)乙酰肼(0.034g,0.169mmol)在氧氯化磷(Aldrich,0.5mL)中的溶液在90°C下加热6小时。将混合物冷却至约25°C并浓缩。将残余物倒入冰中,然后将其用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液稀释并用二氯甲烷萃取。将有机萃取物干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤并浓缩。将残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2) 5 $\mu\text{m}$  100 Å AXIA™柱,250mm×21.2mm,流速25mL/分钟,乙腈在缓冲液(0.1%三氟乙酸水溶液)中10%-80%的梯度)纯化。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta_{\text{ppm}}$  8.91(s,1H),7.44-7.29(m,4H),7.16-7.05(m,2H),7.05-6.93(m,2H),5.38(s,2H),4.46(s,2H),2.20(s,6H)。MS(APCI)m/z 461(M+H)<sup>+</sup>。

[0424] 实施例2:2-(4-氯苯氧基)-N-(3-{3-[(4-氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物101)

[0425] 实施例2A:2-(4-氯苯氧基)-N-羟基乙酰亚胺

[0426] 在环境温度下向盐酸羟胺(12.44g,179mmol)在乙醇(600mL)中的搅拌溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(31.3mL,179mmol)。在10分钟之后,将2-(4-氯苯氧基)乙腈(30g,179mmol)添加到混合物。将反应混合物在80°C下搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以获得30g(84%)的作为白色固体的标题化合物。MS(APCI)m/z 201(M+H)<sup>+</sup>。

[0427] 实施例2B:2-(4-氯苯氧基)-N-(3-{3-[(4-氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0428] 将实施例1B(0.050g,0.169mmol)和羰基二咪唑(0.030g,0.186mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液在环境温度下搅拌3小时。添加实施例2A(0.034g,0.169mmol)在N,

N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 中的溶液, 并且将反应在90°C下加热16小时。将反应混合物浓缩并且通过HPLC (Phenomenex® Luna® C18 (2) 5 $\mu$ m 100Å AXIA™柱, 250mm×21.2mm, 流速25mL/分钟, 乙腈在缓冲液 (0.1% 三氟乙酸水溶液) 中10%-80%的梯度) 纯化。<sup>1</sup>H NMR (501MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.90 (s, 1H), 7.34 (dd, J=9.0, 5.5Hz, 4H), 7.05 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.97 (d, J=9.0Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.51 (s, 6H)。MS (APCI) m/z 461 (M+H)<sup>+</sup>。

[0429] 实施例3 N-(3-{3-[ (4-氯苯氧基) 甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基} 双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3-甲基苯氧基) 乙酰胺 (化合物102)

[0430] 实施例3A: (3-((2-(4-氯苯氧基) 乙酰亚胺) 氧基)-羰基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0431] 在环境温度下向实施例2A (6g, 25.9mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (120mL) 中的溶液添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (13.56mL, 78mmol)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐 (10.00g, 31.0mmol) 和1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物 (0.792g, 5.17mmol)。然后在0°C下将3-((叔丁氧基羰基) 氨基) 双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸 (Pharmablock, 12.98g, 25.9mmol) 添加到此混合物。将混合物在环境下搅拌2小时, 然后用水 (1000mL) 稀释, 并且将所得的混合物用乙酸乙酯 (3x350mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (3x200mL) 洗涤、干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并在减压下浓缩, 以获得13g (98%) 的作为白色固体的标题化合物。MS (APCI) m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>。

[0432] 实施例3B: (3-(3-((4-氯苯氧基) 甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0433] 将实施例3A (13g, 25.4mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (200mL) 中的溶液在120°C下搅拌2小时。然后将混合物用水 (1000mL) 稀释, 并且将所得的混合物用乙酸乙酯 (3x300mL) 萃取。将合并的有机层用HCl (350mL, 1N) 和盐水 (3x250mL) 洗涤、干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并在减压下浓缩, 以获得15g (94%) 的作为棕色固体的标题化合物。MS (APCI) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>。

[0434] 实施例3C: 3-(3-((4-氯苯氧基) 甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 双环[1.1.1]戊烷-1-胺

[0435] 在0°C下向实施例3B (14g, 26.8mmol) 在二氯甲烷 (200mL) 中的溶液逐滴添加三氟乙酸 (40mL, 519mmol)。然后将混合物在25°C下搅拌2小时。然后将混合物在减压下浓缩。将残余物用水 (500mL) 稀释, 并且将混合物用二氯甲烷 (2x 300mL) 洗涤。然后将水相用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 调整至pH=8并且用乙酸乙酯 (4x 300mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤、干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并在减压下浓缩, 以获得7.9g (95%) 的作为灰白色固体的标题化合物。MS (APCI) m/z 292 (M+H)

[0436] 实施例3D: N-(3-{3-[ (4-氯苯氧基) 甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基} 双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3-甲基苯氧基) 乙酰胺

[0437] 向2-(间-甲苯氧基) 乙酸 (16.7mg, 0.101mmol) 在N,N-二甲基乙酰胺 (0.5mL) 中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺 (0.064mL, 0.366mmol)、1-[双(二甲氨基) 亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化六氟磷酸盐 (104mg, 0.274mmol) 和实施例3C (30.1mg, 0.091mmol)。将反应物在室温下搅拌18小时。将粗反应通过HPLC (2个联合的C85 $\mu$ m 100Å柱, 每个30mm×75mm, 50mL/分钟的流速, 乙腈在缓冲液 (0.1% 三氟乙酸水溶液) 中5%-90%的梯度) 纯化。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.94 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.17 (t, J=

8.0Hz, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.83-6.70 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.27 (s, 3H)。MS (APCI) m/z 440.300 (M+H)<sup>+</sup>。

[0438] 实施例4 N-(3-{3-[(4-氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-甲基苯氧基)乙酰胺(化合物103)

[0439] 通过用2-(对-甲苯氧基)乙酸(16.7mg, 0.101mmol)替换2-(间-甲苯氧基)乙酸,使用实施例3D中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>ppm</sub> 7.39-7.30 (m, 2H), 7.14-7.01 (m, 4H), 6.90-6.80 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.22 (s, 3H)。MS (APCI) m/z 440.310 (M+H)<sup>+</sup>。

[0440] 实施例5 2-(4-氯-3-甲基苯氧基)-N-(3-{3-[(4-氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物104)

[0441] 通过用2-(4-氯-3-甲基苯氧基)乙酸(20.2mg, 0.101mmol)替换2-(间-甲苯氧基)乙酸,使用实施例3D中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>ppm</sub> 7.40-7.25 (m, 3H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.97 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.8, 3.1Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.28 (s, 3H)。MS (APCI) m/z 474.270 (M+H)<sup>+</sup>。

[0442] 实施例6 N-(3-{3-[(4-氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺(化合物105)

[0443] 通过用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(22.2mg, 0.101mmol)替换2-(间-甲苯氧基)乙酸,使用实施例3D中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>ppm</sub> 7.53 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.26 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.99 (dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.53 (s, 6H)。MS (APCI) m/z 496.210 (M+H)<sup>+</sup>。

[0444] 实施例7 2-(3-氯苯氧基)-N-(3-{3-[(4-氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物106)

[0445] 通过用2-(3-氯苯氧基)乙酸(18.8mg, 0.101mmol)替换2-(间-甲苯氧基)乙酸,使用实施例3D中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>ppm</sub> 7.39-7.28 (m, 3H), 7.09-7.00 (m, 4H), 6.94 (ddd, J=8.4, 2.4, 0.9Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.53 (s, 6H)。MS (APCI) m/z 460.260 (M+H)<sup>+</sup>。

[0446] 实施例8 N-(3-{3-[(4-氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3-氟苯氧基)乙酰胺(化合物107)

[0447] 通过用2-(3-氟苯氧基)乙酸(17.1mg, 0.101mmol)替换2-(间-甲苯氧基)乙酸,使用实施例3D中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>ppm</sub> 8.99 (s, 1H), 7.41-7.25 (m, 3H), 7.12-6.97 (m, 2H), 6.89-6.72 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.53 (s, 6H)。MS (APCI) m/z 444.280 (M+H)<sup>+</sup>。

[0448] 实施例9 N-(3-{3-[(4-氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺(化合物108)

[0449] 通过用2-(4-氟苯氧基)乙酸(17.1mg, 0.101mmol)替换2-(间-甲苯氧基)乙酸,使用实施例3D中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>ppm</sub> 8.96 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.19-7.03 (m, 4H), 7.02-6.93 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.53 (s, 6H)。MS (APCI) m/z 444.280 (M+H)<sup>+</sup>。

[0450] 实施例10 N-(3-{5-[(4-氯苯氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}双环[1.1.1]戊

烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺(化合物109)

[0451] 实施例10A (3-(2-(2-(4-氯苯氧基)乙酰基)肼-1-羰基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0452] 向3-((叔-丁氧基羰基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(Pharmablock, 0.844g, 3.71 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(1.3mL, 7.43mmol)、1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化六氟磷酸盐(1.55g, 4.09mmol)和2-(4-氯苯氧基)乙酰肼(0.82g, 4.09mmol)。将反应在室温下搅拌18小时并且倒入水(200mL)中。通过过滤采集沉淀物、用水洗涤并在真空烘箱中干燥以获得1.491 g (98%)的标题化合物。MS (APCI) m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>。

[0453] 实施例10B: (3-(5-((4-氯苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0454] 将实施例73A (0.45g, 1.1mmol)在乙酸乙酯(3mL)中的溶液用2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷2,4,6-三氧化物(Sigma-Aldrich, 2.10g, 3.29mmol)和三甲胺(0.6mL, 3.9mmol)处理并且在85°C下加热24小时。将反应用水淬灭,并且将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机萃取物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩。将残余物在用在二氯甲烷中的0%-15%甲醇洗脱的硅胶上纯化以获得0.13g (30%)的标题化合物。MS (APCI) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>。

[0455] 实施例10C: (3-(5-((4-氯苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)

[0456] 向实施例10B (0.13g, 0.33mmol)在二噁烷(1mL)中的溶液添加在二噁烷(0.8mL, 3.3mmol)中的4N HCl。将混合物在25°C下搅拌2小时并且在减压下浓缩以获得作为盐酸盐的标题化合物(0.096g, 99%)。MS (APCI) m/z 292 (M+H)<sup>+</sup>。

[0457] 实施例10D: N-(3-{5-[ (4-氯苯氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺

[0458] 向2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(0.036g, 0.161mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.064mL, 0.366mmol)、1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化六氟磷酸盐(0.061g, 0.161mmol)和实施例10C (0.048g, 0.146mmol)。将反应在室温下搅拌18小时并浓缩。HPLC纯化(Phenomenex® Luna® C18 (2) 5µm 100 Å AXIATM柱, 250mm × 21.2mm, 流速25mL/分钟, 乙腈在缓冲液(0.1%三氟乙酸水溶液)中10%-80%的梯度)得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.92 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.28 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.10 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.48 (s, 6H)。MS (APCI) m/z 496 (M+H)<sup>+</sup>。

[0459] 实施例11 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{3-[ (4-氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物110)

[0460] 通过用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(17.1mg, 0.101mmol)替换2-(间-甲苯氧基)乙酸,使用实施例3D中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.94 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.44-7.31 (m, 2H), 7.19-7.01 (m, 3H), 6.87 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.54 (s, 6H)。MS (APCI) m/z 479 (M+H)<sup>+</sup>。

[0461] 实施例12 2-(4-氯-2-氟苯氧基)-N-(3-{3-[ (4-氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物111)

[0462] 通过用2-(4-氯-2-氟苯氧基)乙酸(17.1mg,0.101mmol)替换2-(间-甲苯氧基)乙酸,使用实施例3D中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.93(s,1H),7.46(dd,J=11.2,2.5Hz,1H),7.40-7.33(m,2H),7.24-7.18(m,1H),7.11(d,J=9.0Hz,1H),7.09-7.04(m,2H),5.26(s,2H),4.58(s,2H),2.52(s,6H)。MS(APCI)m/z 479(M+H)<sup>+</sup>。

[0463] 实施例13 N-(3-{3-[ (4-氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-[ (5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲氧基]乙酰胺(化合物112)

[0464] 通过用2-((5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基)乙酸(11.78mg,0.07mmol)替换2-(间-甲苯氧基)乙酸,使用实施例3D中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(501 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.41-7.33(m,2H),7.10-7.05(m,2H),6.32(d,J=1.0 Hz,1H),5.25(s,2H),4.57(s,2H),3.91(s,2H),2.52(s,6H),2.41(d,J=0.9Hz,3H)。MS(APCI+)m/z 445.3(M+H)<sup>+</sup>。

[0465] 实施例14 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{5-[ (4-氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-3-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物113)

[0466] 实施例14A:3-(N-羟基脒基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯

[0467] 将3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(0.5g,3.31mmol)在乙醇(10mL)中的溶液用在70℃下加热1小时的50%羟胺水溶液(0.66mL,9.92mmol)处理。将反应混合物浓缩以获得标题化合物(0.6g,98%)。

[0468] 实施例14B:3-(5-((4-氯苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯

[0469] 将在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的2-(4-氯苯氧基)乙酸(0.61g,3.26mmol)和羰基二咪唑(0.58g,3.58mmol)在25℃下搅拌1小时,然后添加实施例14A在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液,并且将反应在90℃下加热3小时。将反应混合物冷却、倒入冰中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤、干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在减压下浓缩,以获得作为灰白色固体的标题化合物(0.7g,64.2%)。

[0470] 实施例14C:3-(5-((4-氯苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸

[0471] 将实施例14B(0.70g,2.09mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液用1N LiOH溶液(10.46mL)处理,在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物浓缩并用6N HCl中和。通过过滤采集沉淀物、用水洗涤并在真空烘箱中干燥以获得标题化合物。

[0472] 实施例14D:3-(5-((4-氯苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0473] 将实施例14C(0.2g,0.624mmol)在叔丁醇(3mL)中的溶液用二苯基磷酰叠氮化物(0.189g,0.686mmol)和三甲胺(0.113mL,0.811mmol)处理并在60℃下加热18小时。将反应混合物过滤,并且将滤液浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0%-10%甲醇/二氯甲烷)纯化以获得0.027g(11%)的标题化合物。

[0474] 实施例14E:3-(5-((4-氯苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺

[0475] 将实施例14D(0.027g,0.069mmol)在二噁烷(0.2mL)中的溶液用在二噁烷(0.2mL)中的4N HCl处理并在环境温度下搅拌4小时。将反应混合物浓缩以获得0.022g(97%)标题化合物

[0476] 实施例14F:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{5-[4-氯苯氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-3-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0477] 在氮气下向实施例14E(0.022g,0.069mmol)和2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.015g,0.076mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.03mL,0.173mmol)和2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(0.029g,0.076mmol)。将所得的混合物在环境温度下搅拌18小时并浓缩。将残余物在HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2) 5 $\mu$ m 100 Å AXIATM柱250mm $\times$ 21.2mm,流速25mL/分钟,乙腈在缓冲液(0.1%三氟乙酸水溶液)中10%-80%的梯度)纯化以获得0.028g(85%)的作为白色固体的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.89(s,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.43-7.35(m,2H),7.08(dd,J=8.9,2.5Hz,2H),6.92-6.82(m,2H),5.49(s,2H),4.50(s,2H),2.42(s,6H)。MS(APCI)m/z 479(M+H)<sup>+</sup>。

[0478] 实施例15 N-(3-{3-[4-氯苯氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基]乙酰胺(化合物114)

[0479] 实施例15A:2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸叔丁酯

[0480] 将6-(三氟甲基)吡啶-3-醇(0.8g,4.91mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液用2-溴乙酸叔丁酯(0.797mL,5.40mmol)和碳酸钾(1.356g,9.81mmol)处理并且在65°C下加热2小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤两次。将有机级分干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩以获得1.32g(97%)的标题化合物。MS(APCI)m/z 278(M+H)<sup>+</sup>。

[0481] 实施例15B:2-((6-(三氧甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸

[0482] 将实施例15A(1.32g,4.76mmol)在二噁烷(6mL)中的溶液用在二噁烷(6mL)中的4N HCl处理并在25°C下搅拌4小时。将反应混合物浓缩以获得标题化合物(1.05g,100%)。MS(APCI)m/z 222(M+H)<sup>+</sup>。

[0483] 实施例15C:N-(3-{3-[4-氯苯氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基]乙酰胺

[0484] 通过用实施例15B(20mg,0.091mmol)替换2-(间-甲苯氧基)乙酸,使用实施例3D中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.03(s,1H),8.48(d,J=2.8Hz,1H),7.87(d,J=8.8Hz,1H),7.59(dd,J=8.8,2.9Hz,1H),7.42-7.33(m,2H),7.13-7.03(m,2H),5.27(s,2H),4.70(s,2H),2.54(s,6H)。MS(APCI)m/z 496(M+H)<sup>+</sup>。

[0485] 实施例16 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{5-[4-氯-3-氟苯氧基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物115)

[0486] 实施例16A:2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0487] 在N<sub>2</sub>下向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸乙酯(38g,155mmol)在乙醇(200mL)中的溶液添加水合肼(29.3g,776mmol)。将反应混合物在80°C搅拌1小时。在冷却至环境温度之后,将白色沉淀物过滤,并且将滤饼用冷乙醇(80mL)处理并在高真空下干燥以获得31.7g(93%)的作为白色固体的标题化合物。MS(APCI)m/z 219(M+H)<sup>+</sup>。

[0488] 实施例16B:3-(2-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰基)肼-1-羰基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0489] 在0°C下向3-((叔-丁氧基羰基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(Pharmablock,2.5g,11.00mmol)和实施例16A(2.66g,11.55mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液添

加N,N-二异丙基乙基胺(4.27g,33.0mmol)和2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(6.27g,16.50mmol),并且将所得的混合物在环境温度下搅拌2小时。将混合物用水(250mL)稀释,并且将所得的混合物用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤、干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在减压下浓缩,以获得6g(89%)的作为棕色油状物的标题化合物。MS (APCI) m/z 428 (M+H)<sup>+</sup>。

[0490] 实施例16C: 3-(5-((4-氯-3-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0491] 在0℃下向实施例16B(6g,9,79mmol)在乙腈(100mL)中的悬浮液添加N,N-二异丙基乙基胺(7.61g,58.9mmol)和4-甲基苯-1-磺酰氯(7.49g,39.3mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12小时并且然后用乙酸乙酯(300mL)稀释。将所得的混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x 50mL)、水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机相干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在减压下浓缩。将残余物在硅胶(石油醚:乙酸乙酯=5:1)上通过柱色谱法纯化以获得3.2g(73.9%)作为白色固体的标题化合物。MS (APCI) m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>。

[0492] 实施例16D: 3-(5-((4-氯-3-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)胺

[0493] 在0℃下向实施例16C(3.2g,6.64mmol)在二氯甲烷(50mL)中的悬浮液逐滴添加三氟乙酸(15mL,195mmol)。然后将混合物在环境温度下搅拌2小时并浓缩。将残余物用水(300mL)稀释,并且将含水混合物用二氯甲烷(2x 150mL)洗涤。将水层的pH用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液调整至8,并且然后将含水混合物用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤、干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在减压下浓缩。将残余物用2-甲氧基-2-甲基丙烷(20mL)处理,并且通过过滤采集所得的固体并在高真空下干燥以获得2g(76%)的作为灰白色固体的标题化合物。MS (APCI) m/z 310 (M+H)<sup>+</sup>。

[0494] 实施例16E: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{5-[(4-氯-3-氟苯氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0495] 标题化合物根据实施例14F中所述的方法制备,用实施例16D(0.03g,0.097mmol)替换实施例14E。<sup>1</sup>H NMR(501MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.93(s,1H),7.52(dt,J=13.6,8.8Hz,2H),7.25(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),7.09(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.97(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.87(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),5.43(s,2H),4.51(s,2H),2.50(s,6H)。MS (APCI) m/z 497 (M+H)<sup>+</sup>。

[0496] 实施例17 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物116)

[0497] 实施例17A: 3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯

[0498] 向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(18g,88mmol)和3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(15.63g,88mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(300mL)中的溶液分次添加N,N-二异丙基乙基胺(77mL,440mmol)和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐(V)(50.2g,132mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌1小时。将混合物用水(1200mL)稀释并且用乙酸乙酯(3x500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x300mL)洗涤、干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在减压下浓缩。将残余物在硅胶(石油醚/乙酸乙酯5/1)上通过柱色谱法纯化以获得28g(87%)的作为黄色固体的标题化合物。

[0499] 实施例17B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(胍羰基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0500] 在N<sub>2</sub>下向实施例17A (10.5g, 30.4mmol) 在乙醇(100mL)中的溶液添加水合胍(7.77g, 152mmol)。然后将混合物在80℃下搅拌1小时。在冷却至25℃之后,将混合物在减压下浓缩,并且通过过滤采集所得的白色沉淀物。将滤饼用冷乙醇(50mL)处理、通过过滤采集并且在高真空下干燥以获得作为白色固体的标题化合物(10.2g, 产率97%)。

[0501] 实施例17C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(5-巯基-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0502] 在N<sub>2</sub>下在20℃下向实施例17B(9.2g, 26.7mmol)在甲醇(200mL)中的溶液添加氢氧化钾(2.112g, 32.0mmol)。在30分钟之后,将二硫化碳(4.06g, 53.3mmol)添加到混合物。将混合物在80℃浴中搅拌12小时。然后将混合物在减压下浓缩,并且将残余物用水(150mL)稀释。将混合物用HCl(1N)调整至pH=3,并且通过过滤采集所得的沉淀物并在高真空下干燥以获得作为白色固体的标题化合物(10g, 产率91%)。

[0503] 实施例17D:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(5-(甲硫基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0504] 在N<sub>2</sub>下在20℃下向实施例17C(11g, 26.8mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.40g, 53.5mmol)和甲基碘(3.35mL, 53.5mmol)。将混合物在20℃下搅拌12小时。然后将混合物用水(1000mL)稀释并且用乙酸乙酯(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 250mL)洗涤、干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在减压下浓缩,以获得作为白色固体的标题化合物(10.4g, 产率96%)。

[0505] 实施例17E:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-[5-(甲磺酰基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺

[0506] 在N<sub>2</sub>下在0℃下向实施例17D(3.5g, 8.66mmol)在乙酸(60mL)和水(20mL)中的溶液逐滴添加KMnO<sub>4</sub>(1.780g, 11.26mmol)在水(40mL)中的溶液,并且将混合物在0℃下搅拌2小时。然后添加亚硫酸钠,直至反应混合物的颜色从紫色变为白色。将混合物浓缩。将残余物用水(100mL)处理、过滤并用二氯甲烷:甲醇(3:1, 50mL)洗涤。将滤饼在高真空下干燥以获得作为白色固体的标题化合物(5.4g, 产率82%)。

[0507] 实施例17F:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{[6-(三氟甲基)吡定3-基]氧基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺

[0508] 将6-(三氟甲基)吡啶-3-醇(42.4mg, 0.260mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液用碳酸钾(69.1mg, 0.500mmol)和实施例17E(83mg, 0.2mmol)处理。将反应混合物在40℃下搅拌2小时、浓缩并且在HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2) 5μm 100Å AXIATM柱, 250mm×21.2mm, 流速25mL/分钟, 乙腈在缓冲液(0.1%三氟乙酸水溶液)中10%-80%的梯度)上纯化以获得标题化合物(50mg, 50%)。<sup>1</sup>HNMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.98(d, J=2.7Hz, 1H), 8.92(s, 1H), 8.35(dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 8.13(dd, J=8.8, 0.6Hz, 1H), 7.51(t, J=8.9Hz, 1H), 7.09(dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.87(ddd, J=8.9, 2.8, 1.2Hz, 1H), 4.52(s, 2H), 2.49(s, 6H)。MS(APCI) m/z 500(M+H)<sup>+</sup>。

[0509] 实施例18 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物117)

[0510] 通过用5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(0.021g,0.130mmol)替换6-(三氟甲基)吡啶-3-醇,使用实施例17F中所述的方法制备标题化合物(0.027g,54%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.11(d,J=2.5Hz,1H),9.01(d,J=1.7Hz,1H),8.93(s,1H),8.59(t,J=2.3Hz,1H),7.51(t,J=8.9Hz,1H),7.09(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.87(ddd,J=8.9,3.0,1.2Hz,1H),4.52(s,2H),2.49(s,6H)。MS(APCI)m/z 500(M+H)<sup>+</sup>。

[0511] 实施例19 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{5-[6-氰基-5-甲基吡啶-3-基]氧基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物118)

[0512] 通过用5-羟基-3-甲基吡啶甲腈(0.017g,0.130mmol)替换6-(三氟甲基)吡啶-3-醇,使用实施例17F中所述的方法制备标题化合物(0.030g,62%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.92(s,1H),8.81(d,J=2.6Hz,1H),8.22(d,J=2.6Hz,1H),7.51(t,J=8.9Hz,1H),7.09(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.87(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.51(s,2H),2.56(s,3H),2.49(s,6H)。MS(APCI)m/z 471(M+H)<sup>+</sup>。

[0513] 实施例20 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{5-[6-氰基吡啶-3-基]氧基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物119)

[0514] 通过用5-羟基吡啶甲腈(0.016g,0.130mmol)替换6-(三氟甲基)吡啶-3-醇,使用实施例17F中所述的方法制备标题化合物(0.009g,20%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.98(d,J=2.8Hz,1H),8.92(s,1H),8.33(dd,J=8.7,2.7Hz,1H),8.25(d,J=8.7Hz,1H),7.51(t,J=8.9Hz,1H),7.09(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.92-6.85(m,1H),4.51(s,2H),2.49(s,6H)。MS(APCI)m/z 457(M+H)<sup>+</sup>。

[0515] 实施例21 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{5-[6-甲氧基吡啶-3-基]氧基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物120)

[0516] 通过用6-甲氧基吡啶-3-醇(0.016g,0.130mmol)替换6-(三氟甲基)吡啶-3-醇,使用实施例17F中所述的方法制备标题化合物(0.026g,56%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.91(s,1H),8.33(d,J=3.0 Hz,1H),7.91(dd,J=9.1,3.0 Hz,1H),7.51(t,J=8.9Hz,1H),7.09(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.95(d,J=9.0Hz,1H),6.87(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.51(s,2H),3.88(s,3H),2.47(s,6H)。MS(APCI)m/z 462(M+H)<sup>+</sup>。

[0517] 实施例22 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{5-[6-环丙基吡啶-3-基]氧基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物121)

[0518] 通过用6-环丙基吡啶-3-醇(0.018g,0.130mmol)替换6-(三氟甲基)吡啶-3-醇,使用实施例17F中所述的方法制备标题化合物(0.027g,56%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.91(s,1H),8.54(d,J=2.9Hz,1H),7.83(dd,J=8.6,2.9Hz,1H),7.51(t,J=8.8Hz,1H),7.44(d,J=8.6Hz,1H),7.09(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.87(dd,J=9.1,2.8Hz,1H),4.51(s,2H),2.47(s,6H),2.17(ddd,J=12.7,8.2,4.8Hz,1H),0.98(dt,J=8.1,2.8Hz,2H),0.92(dt,J=5.0,2.7Hz,2H)。MS(APCI)m/z 472(M+H)<sup>+</sup>。

[0519] 实施例23 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-({5-(三氟甲基)吡啶-3-基}氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物122)

[0520] 实施例23A:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-(2-氯乙酰基)肼-1-羰基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0521] 在N<sub>2</sub>下在0℃下向实施例17B(4g,11.59mmol)和三乙胺(3.23mL,23.19mmol)在四

氢呋喃(100mL)中的溶液逐滴添加2-氯乙酰氯(1.571g,13.91mmol)。将混合物在环境温度下搅拌1小时、用水(500mL)稀释并且用乙酸乙酯(3x 300mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>(250mL)和盐水(200mL)洗涤、干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在减压下浓缩,以获得5.67g(97%)的作为土黄色固体的标题化合物。

[0522] 实施例23B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(5-(氯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0523] 在N<sub>2</sub>下在0℃下向实施例23A(6.5g,12.86mmol)在乙腈(150mL)中的溶液分次添加N,N-二异丙基乙基胺(6.12mL,38.6mmol)和4-甲基苯-1-磺酰氯(4.91g,25.7mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12小时并且在30℃下在减压下浓缩。将残余物在硅胶(石油醚/乙酸乙酯5/1)上通过柱色谱法纯化以得到粗产物。将残余物用甲基叔丁基醚(20mL)处理,并且采集固体并在高真空下干燥以获得4.05g(78%)的作为土黄色固体的标题化合物。

[0524] 实施例23C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-({[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺

[0525] 将实施例23B(50mg,0.13mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.25mL)中的溶液用5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(29.3mg,0.26mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.15mL)中的溶液和研磨的碳酸钾(53.68mg,0.39mmol)处理。将反应混合物在40℃下搅拌18小时并浓缩。HPLC纯化(2个联合的C85μm 100Å柱,每个30mm×75mm,50mL/分钟的流速,乙腈在缓冲液(10mM乙酸铵水溶液)中5%-100%的梯度)获得29.1mg(43.8%)的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.89(s,1H),8.67(d,J=2.8Hz,1H),8.61-8.59(m,1H),7.97-7.95(m,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),5.59(s,2H),4.48(s,2H),2.46(s,6H)。MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 513.3(M+H)<sup>+</sup>。

[0526] 实施例24 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(4-甲基苯氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物123)

[0527] 将实施例17E(25mg,0.06mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.25mL)中的溶液用对-甲酚(9.75mg,0.09mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.15mL)中的溶液和研磨的碳酸钾(24.9mg,0.18mmol)处理。将反应混合物在40℃下搅拌18小时并浓缩。HPLC纯化(2个联合的C85μm 100Å柱,每个30mm×75mm,50mL/分钟的流速,乙腈在缓冲液(10mM乙酸铵水溶液)中5%-100%的梯度)获得17.4mg(65.2%)的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(501 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.50(t,J=8.8Hz,1H),7.34-7.28(m,4H),7.07(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.88(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.50(s,2H),2.47(s,6H),2.33(s,3H)。MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 444.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0528] 实施例25 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(2-甲氧基苯氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物124)

[0529] 通过用2-甲氧基苯酚(11.20mg,0.09mmol)替换对-甲酚,使用实施例24中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(501 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.52-7.47(m,1H),7.42(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.38-7.34(m,1H),7.24(dd,J=8.3,1.4Hz,1H),7.10-7.02(m,3H),6.88(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.50(s,2H),3.79(s,3H),2.48(s,6H)。MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 460.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0530] 实施例26 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(4-甲氧基苯氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物125)

[0531] 通过用4-甲氧基苯酚(11.20mg,0.09mmol)替换对-甲酚,使用实施例24中所述的

方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.08 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.88 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.47 (s, 6H)。MS (APCI+) m/z 460.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0532] 实施例27 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(4-氟苯氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物126)

[0533] 通过用4-氟苯酚(10.11mg, 0.09mmol) 替换对-甲酚, 使用实施例24中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (501MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.53-7.47 (m, 3H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.08 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.48 (s, 6H)。MS (APCI+) m/z 448.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0534] 实施例28 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(2-氯苯氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物127)

[0535] 通过用2-氯苯酚(59mg, 0.09mmol) 替换对-甲酚, 使用实施例24中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.68 (ddd, J=7.8, 1.6, 0.8Hz, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.08 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.88 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.50 (s, 6H)。MS (APCI+) m/z 464.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0536] 实施例29 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(4-氯苯氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物128)

[0537] 通过用4-氯苯酚(11.59mg, 0.09mmol) 替换对-甲酚, 使用实施例24中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.58-7.55 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.08 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.88 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.48 (s, 6H)。MS (APCI+) m/z 464.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0538] 实施例30 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(3-氰基苯氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物129)

[0539] 通过用3-羟基苯基氰(10.74mg, 0.09mmol) 替换对-甲酚, 使用实施例24中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.88-7.81 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.50 (td, J=8.9, 4.0 Hz, 2H), 7.08 (dt, J=11.7, 4.2Hz, 1H), 6.88 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.49 (s, 6H)。MS (APCI+) m/z 455.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0540] 实施例31 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(3,4-二甲基苯氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物130)

[0541] 通过用3,4-二甲基苯酚(11.02mg, 0.09mmol) 替换对-甲酚, 使用实施例24中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.14 (dd, J=8.3, 2.8Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.88 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.25 (t, J=7.5Hz, 7H)。MS (APCI+) m/z 458.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0542] 实施例32 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{5-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1,3,4-噁二唑-2-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物131)

[0543] 通过用4-(三氟甲基)苯酚(14.62mg, 0.09mmol) 替换对-甲酚, 使用实施例24中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (501MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.93-7.89 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.88 (ddd, J=8.9, 2.8, 1.2Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.49 (s, 6H)。MS (APCI+) m/z 498.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0544] 实施例33: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{5-[(4-氯苯氧基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物132)

[0545] 实施例33A: 3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[0546] 在N<sub>2</sub>下在环境温度下向实施例17A(9g, 26.1mmol)在甲醇(200mL)中的溶液添加氢氧化铵(100mL, 770mmol)。将反应混合物搅拌12小时并且在减压下浓缩。将所得的残余物用甲基叔丁基醚(30mL)处理,并且通过过滤采集固体,并且将滤饼在高真空下干燥以获得7g(82%)的作为白色固体的标题化合物。

[0547] 实施例33B: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0548] 在0℃下向实施例33A(7g, 21.26mmol)在四氢呋喃(200mL)中的溶液添加伯吉斯试剂(10.13g, 42.5mmol),并且将所得的混合物在环境温度下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,并且将残余物在具有二氯甲烷/甲醇50/1的硅胶上通过柱色谱法纯化以获得粗标题化合物。将粗标题化合物用水(150mL)处理,并且通过过滤采集固体并在高真空下干燥以获得6g(92%)的作为白色固体的标题化合物。

[0549] 实施例33C: N-(3-脒基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0550] 将实施例33B(0.1g, 0.339mmol)在乙醇(1mL)中的悬浮液用在二噁烷(4.07mL, 16.29mmol)中的4N盐酸处理并在环境温度下搅拌30分钟。将反应混合物浓缩、置于甲醇中、冷却至0℃并用7N在甲醇(2.91mL, 20.36mmol)中的氨处理。将反应混合物在环境温度下搅拌18小时并浓缩以获得粗标题化合物。

[0551] 实施例33D: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{5-[(4-氯苯氧基)甲基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0552] 将2-(4-氯苯氧基)乙酰胺(63.7mg, 0.318mmol)和实施例33C(99mg, 0.318mmol)在甲醇(1mL)中的悬浮液在75℃下在密封小瓶中搅拌72小时。将反应混合物浓缩并且在HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2) 5μm 100Å AXIA™柱250mm×21.2mm, 流速25mL/分钟, 乙腈在缓冲液(0.1%三氟乙酸水溶液)中10%-80%的梯度)纯化以获得0.042g(28%)的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.82(s, 1H), 7.50(t, J=8.9Hz, 1H), 7.42-7.29(m, 2H), 7.15-7.00(m, 3H), 6.87(ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.03(s, 2H), 4.50(s, 2H), 2.38(s, 6H)。MS(APCI) m/z 478.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0553] 实施例34: N-(3-{5-[(4-氯-3-氟苯氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺(化合物133)

[0554] 实施例34A: 2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-醇

[0555] 在5-10分钟内向5-溴-2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯(5.75mL, 42.2mmol)在四氢呋喃(80mL)中的冷溶液添加2.0M的异丙基氯化镁在四氢呋喃(28.1mL, 56.1mmol)中的溶液,同时将温度维持在10℃-20℃的范围内。将反应混合物在同一温度下再搅拌15分钟,并且然后使其保持室温,继续过夜搅拌。将反应混合物用冰浴冷却,在2分钟内逐滴添加硼酸三异丙基酯(12.74mL, 54.9mmol),并且继续在室温下搅拌30分钟。将反应混合物冷却至10℃并且缓慢添加10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液(50mL),这引起轻微放热至20℃。在搅拌15分钟之后,将混合物在水与乙酸乙酯之间分配,并且将合并的有机提取物用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤。将有机层分离、经硫酸镁干燥、过滤并浓缩。将残余物溶解在100mL的叔丁基甲基醚

中并冷却至0℃。缓慢添加在水中的30%过氧化氢溶液(5.39mL, 52.7mmol), 接着添加水(60mL), 并且过夜搅拌混合物, 同时升温至环境温度。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用硫代硫酸钠溶液和盐水洗涤两次。将有机层用硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩, 并且将残余物在硅胶(在庚烷中的0%~50%乙酸乙酯)上纯化以得到6.43g的作为琥珀色油状物的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.75 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.52 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H)。MS (ESI-) m/z 173.1 (M-H)<sup>-</sup>。

[0556] 实施例34B: 2-((2,2-二氧苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸

[0557] 标题化合物以如在实施例15A和15B中所述的两个步骤制备, 不同的是用实施例34A替换6-(三氟甲基)吡啶-3-醇。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 13.10 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.73 (dd, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 4.69 (s, 2H)。

[0558] 实施例34C: N-(3-{5-[4-氯-3-氟苯氧基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺

[0559] 在氮气下向实施例16D (0.04g, 0.129mmol) 和实施例34B (0.03g, 0.129mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.056mL, 0.323mmol) 和2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(0.054g, 0.142mmol)。将所得的混合物搅拌18小时并浓缩。将残余物在HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5μm 100 Å AXIA™柱250mm×21.2mm, 流速25mL/分钟, 乙腈在缓冲液(0.1%三氟乙酸水溶液)中10%-80%的梯度)纯化以获得0.046g (68%)的作为白色固体的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.90 (s, 1H), 7.53 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.25 (dd, J=11.2, 2.9Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.97 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 6.78 (dd, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.48 (s, 6H)。MS (APCI) m/z 524.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0560] 实施例35 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(2-甲基苯氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物134)

[0561] 通过用邻-甲酚(9.75mg, 0.09mmol) 替换对-甲酚, 使用实施例24中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.38 (td, J=7.7, 7.3, 1.6Hz, 2H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.21 (s, 3H)。MS (APCI) m/z 444.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0562] 实施例36 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(3-甲基苯氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物135)

[0563] 通过用间-甲酚(9.75mg, 0.09mmol) 替换对-甲酚, 使用实施例24中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.50 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.87 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.34 (s, 3H)。MS (APCI) m/z 444.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0564] 实施例37 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(3-甲氧基苯氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物136)

[0565] 通过用3-甲氧基苯酚(11.20mg, 0.09mmol) 替换对-甲酚, 使用实施例24中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.40 (t, J=8.3Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 7.00 (ddd, J=8.3, 2.4, 0.9Hz, 1H), 6.92 (ddd, J=8.4, 2.4, 0.9Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=8.9, 2.8, 1.2Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.46 (s, 6H)。MS

(APCI+)  $m/z$  460.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0566] 实施例38 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(2-氟苯氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物137)

[0567] 通过用2-氟苯酚(10.11 mg, 0.09mmol) 替换对-甲酚, 使用实施例24中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 7.65 (td, J=8.1, 1.6Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.33 (ddt, J=8.2, 7.5, 1.3Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.48 (s, 6H)。MS (APCI+)  $m/z$  448.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0568] 实施例39 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-(3-氟苯氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物138)

[0569] 通过用3-氟苯酚(10.11mg, 0.09mmol) 替换对-甲酚, 使用实施例24中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 7.65 (td, J=8.1, 1.6Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.33 (ddt, J=8.2, 7.5, 1.3Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.48 (s, 6H)。MS (APCI+)  $m/z$  448.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0570] 实施例40 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1,3,4-噁二唑-2-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物139)

[0571] 通过用3-(三氟甲基)苯酚(14.62mg, 0.09mmol) 替换对-甲酚, 使用实施例24中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 7.95 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.49 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.48 (s, 6H)。MS (APCI+)  $m/z$  513.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0572] 实施例41 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{[(5-氟吡啶-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物140)

[0573] 通过用5-氟吡啶-3-醇(29.28mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.29 (dd, J=2.5, 1.2Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.59 (dt, J=10.8, 2.4Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.50 (s, 6H)。MS (APCI+)  $m/z$  463.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0574] 实施例42 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-({[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物141)

[0575] 通过用6-(三氟甲基)吡啶-3-醇(42.23mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.54 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.48 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.50 (s, 6H)。MS (APCI+)  $m/z$  513.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0576] 实施例43 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{[(6-甲氧基吡啶-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物142)

[0577] 通过用6-甲氧基吡啶-3-醇(34.20mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 7.94 (dd, J=3.1, 0.6Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 6.80 (dd, J=9.0, 0.6Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.49 (s,

6H)。MS (APCI+)  $m/z$  475.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0578] 实施例44 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{[(5-甲基吡啶-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物143)

[0579] 通过用5-甲基吡啶-3-醇(28.26mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.17 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.08 (dd, J=1.7, 0.8Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.38 (ddd, J=2.6, 1.7, 0.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.29 (s, 4H)。MS (APCI+)  $m/z$  459.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0580] 实施例45 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{[(5-氟基吡啶-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物144)

[0581] 通过用5-羟基烟腈(31.10mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.67 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.66 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.08 (dd, J=3.0, 1.6Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=9.1, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.50 (s, 6H)。MS (APCI+)  $m/z$  470.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0582] 实施例46 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{[(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物145)

[0583] 通过用5-氯-6-甲基吡啶-3-醇(31.17mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.23 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.46 (s, 3H)。MS (APCI+)  $m/z$  493.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0584] 实施例47 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物146)

[0585] 通过用6-甲基吡啶-3-醇(28.26mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.21 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.6, 3.1Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.40 (s, 3H)。MS (APCI+)  $m/z$  459.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0586] 实施例48 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{5-[(6-[(丙-2-基)氧基]吡啶-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物147)

[0587] 通过用6-异丙氧基吡啶-3-醇(39.66mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 7.93-7.89 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 6.71 (dd, J=9.0, 0.6Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.10 (hept, J=6.2Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 1.25 (d, J=6.2Hz, 6H)。MS (APCI+)  $m/z$  503.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0588] 实施例49 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{[(5-氯吡啶-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物148)

[0589] 通过用5-氯吡啶-3-醇(33.54mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实

施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.36 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.76 (t, J=2.3Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=8.9, 2.8, 1.2Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.50 (s, 6H)。MS (APCI+) m/z 479.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0590] 实施例50 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)氧基}甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物149)

[0591] 通过用1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-醇(34.73mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.14 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J=2.6, 0.9Hz, 1H), 7.52 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 6.50 (dd, J=3.3, 0.9Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.49 (s, 6H)。MS (APCI+) m/z 484.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0592] 实施例51 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{(6-环丙基吡啶-3-基)氧基}甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物150)

[0593] 通过用6-环丙基吡啶-3-醇(35.0mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.17 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.6, 3.0Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.6, 0.7Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.08-2.00 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.82-0.77 (m, 2H)。MS (APCI+) m/z 485.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0594] 实施例52 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)氧基}甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物151)

[0595] 通过用6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-醇(36.03mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.55-7.45 (m, 2H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 6.62 (dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.49 (s, 6H), 2.26 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 489.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0596] 实施例53 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)氧基}甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物152)

[0597] 通过用呋喃并[3,2-b]吡啶-6-醇(34.99mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.36 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.91 (dd, J=2.6, 1.0Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.06 (ddd, J=6.2, 5.4, 2.9Hz, 2H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.8, 1.2Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.50 (s, 6H)。MS (APCI+) m/z 485.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0598] 实施例54 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{(2-乙基-6-甲基吡啶-3-基)氧基}甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物153)

[0599] 通过用2-乙基-6-甲基吡啶-3-醇盐酸盐(44.96mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.86 (ddd, J=8.9, 2.8, 1.2Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.67 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.36 (s, 3H),

1.10 (t, J=7.5Hz, 3H)。MS (APCI+) m/z 487.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0600] 实施例55 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[5-({[6-(丙-2-基)吡啶-3-基]氧基}甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物154)

[0601] 通过用6-异丙基吡啶-3-醇(35.52mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.27-8.23 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.25 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.97 (hept, J=6.9Hz, 1H), 2.49 (s, 6H), 1.19 (d, J=6.9Hz, 6H)。MS (APCI+) m/z 487.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0602] 实施例56 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{{[6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基]氧基}甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物155)

[0603] 通过用6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-醇(36.03mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.75 (dd, J=2.9, 0.8Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.38 (dd, J=3.1, 1.1Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=8.9, 2.8, 1.2Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.49 (s, 6H), 2.12 (d, J=0.8Hz, 3H)。MS (APCI+) m/z 489.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0604] 实施例57 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{{[6-氰基-5-甲基吡啶-3-基]氧基}甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物156)

[0605] 通过用5-羟基-3-甲基吡啶甲腈(34.73mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.36 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.65 (dd, J=2.9, 0.8Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.48 (s, 3H)。MS (APCI+) m/z 484.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0606] 实施例58 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(5-{{[6-氰基吡啶-3-基]氧基}甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基]乙酰胺(化合物157)

[0607] 通过用5-羟基吡啶甲腈(31.10mg, 0.26mmol) 替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇, 使用实施例23C中所述的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.54 (dd, J=3.0, 0.6Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.7, 0.6Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.8, 3.0Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 2.9Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.50 (s, 6H)。MS (APCI+) m/z 470.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0608] 实施例59 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-{3-[(3,4-二氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物158)

[0609] 实施例59A: 2-(3,4-二氯苯氧基)乙腈

[0610] 向3,4-二氯苯酚(3.26g, 20mmol) 和碳酸钾(1.94g, 14mmol) 在丙酮(10mL) 中的混合物添加溴乙腈(3.12g, 26mmol)。将混合物在回流下搅拌3小时并且然后在室温下搅拌过夜。添加水(10mL)。将混合物搅拌1小时并且然后浓缩。采集所得的固体, 用水(30mL x 3) 洗涤并且然后干燥以得到4.06g的作为白色固体的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.42 (d, J=8, 1H), 7.11 (d, J=2, 1H), 6.86 (dd, J=8, 2, 1H), 4.76 (s, 2H)。MS (ESI+) m/z 203 (M+H)<sup>+</sup>。

[0611] 实施例59B: 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-羟基乙酰亚胺

[0612] 将2-(3,4-二氯苯氧基)乙腈(1.455g,7.2mmol,实施例59A)和羟胺(7.13g,50%,108mmol)在乙醇(10mL)中的混合物在回流下加热1.5小时。然后将混合物浓缩以得到1.7g的标题化合物。LC/MS (ESI+) m/z 235 (M+H)<sup>+</sup>。

[0613] 实施例59C: 3-(3-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0614] 将3-((叔-丁氧基羰基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(1.557g,6.85mmol)和1,1'-羰基二咪唑(1.21g,7.47mol)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的混合物在室温下搅拌1小时,并且然后添加在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的2-(3,4-二氯苯氧基)-N-羟基乙酰亚胺(1.69g,7.19mmol,实施例59B)。将混合物在90℃下搅拌过夜。然后将N,N-二甲基甲酰胺在真空下去除并且添加乙酸乙酯(100mL)。将有机相用水(100mL x3)洗涤、经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩以得到3g的固体。将固体溶解在乙酸乙酯(8mL)中并且在用乙酸乙酯洗脱的硅胶(80g)上通过快速柱色谱法纯化以得到1.99g的作为白色固体的标题化合物(68%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.80 (brs, 1H), 7.56 (d, J=8, 1H), 7.39 (d, J=2, 1H), 7.07 (dd, J=8, 2, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.40 (s, 9H)。MS (ESI-) m/z 424 (M-H)<sup>-</sup>。

[0615] 实施例59D: 3-(3-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐

[0616] 向在二氯甲烷(3mL)中的(3-(3-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.98g,2.3mmol,实施例59C)添加在二噁烷(17.3mL,69mmol)中的4N HCl。将混合物在室温下搅拌2小时,并且然后浓缩以得到0.838g的作为白色固体的标题化合物(100%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.08 (br s, 3H), 7.57 (d, J=8, 1H), 7.39 (d, J=2, 1H), 7.07 (dd, J=8, 2, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.49 (s, 6H)。MS (ESI+) m/z 327 (M+H)<sup>+</sup>。

[0617] 实施例59E: 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-{3-[(3,4-二氯苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0618] 向在二氯甲烷(4mL)中的3-(3-((3,4-二氯苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.138g,0.38mmol,实施例59D)添加N,N-二异丙基乙基胺(0.147g,1.14mmol),接着添加在二氯甲烷(2mL)中的2-(4-氯苯氧基)乙酰氯(0.078g,0.38mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后浓缩以得到0.2g的固体。将固体溶解在乙酸乙酯(1mL)中并且在用庚烷/乙酸乙酯(10%至50%)洗脱的硅胶(40g)上通过快速柱色谱法纯化以得到0.122g的作为白色固体的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.93 (s, 1H), 7.56 (d, J=8, 1H), 7.39 (d, J=2, 1H), 7.35 (d, J=8, 2H), 7.07 (dd, J=8, 2, 1H), 6.99 (d, J=8H, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.50 (s, 6H)。MS (ESI+) m/z 494 (M+H)<sup>+</sup>。

[0619] 实施例602- (4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[3-({[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物159)

[0620] 实施例60A: 2-氯-N-羟基乙酰亚胺

[0621] 在0℃下将乙醇钠(2.94g,43.2mmol)添加到盐酸羟胺(3.0g,43.2mmol)在乙醇(100mL)中的悬浮液。在搅拌10分钟之后,逐滴添加2-氯乙腈(3.26g,43.2mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时并过滤。将滤液在减压下浓缩以获得标题化合物(3g,60.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 4.00 (s, 2H), 5.62 (br. s., 2H), 9.43 (s, 1H)。

[0622] 实施例60B:3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯

[0623] 向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(18g,88mmol)和3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(15.63g,88mmol)在二甲基甲酰胺(300mL)中的溶液分次添加二异丙基乙基胺(77mL,440mmol)和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐(V)(50.2g,132mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(1200mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×300mL)洗涤、经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩。将残余物在硅胶(石油醚:乙酸乙酯=5:1)上通过柱色谱法纯化以获得标题化合物(28g,87%产率)。<sup>1</sup>H NMR:(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 2.44(s,6H),3.70(s,3H),4.39(s,2H),6.68(dd,1H),6.76(dd,1H),6.87(br.s.,1H),7.29-7.37(m,1H)。

[0624] 实施例60C:3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸

[0625] 在20℃下向实施例60B的产物(5g,13.7mmol)在四氢呋喃(50mL)、乙醇(15mL)和水(15mL)中的溶液添加氢氧化锂水合物(1.15g,27.5mmol)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将所得的溶液在减压下浓缩,并且将残余物用水(200mL)稀释。通过添加HCl(1M)将混合物调整至pH=3并且用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将合并的有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在减压下浓缩以获得标题化合物(4.5g,99%产率)。<sup>1</sup>H NMR:(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ ppm 2.18(s,6H),4.44(s,2H),6.81(dd,J=9.04,1.98Hz,1H),7.04(dd,J=11.25,2.87Hz,1H),7.42-7.50(m,1H),8.75(s,1H),12.44(br.s.,1H)。

[0626] 实施例60D:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-((2-氯乙酰亚胺)-氧基)羰基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0627] 在25℃下向实施例60C的产物(3.0g,9.08mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中的溶液添加1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(0.556g,3.63mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(4.76mL,27.3mmol)和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐(3.51g,10.90mmol)。在0℃下将实施例60A(1.038g,9.08mmol)添加到以上混合物。将混合物在25℃下搅拌6小时、用乙酸乙酯(500mL)稀释并用水(3×250mL)洗涤。将有机层用盐水(3×250mL)洗涤、经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚洗涤以获得标题化合物(2.75g,70%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.33(s,3H),4.08(s,1H),4.48(s,1H),6.70(br.s.,1H),6.85(dd,J=1.8,8.8Hz,1H),7.07(dd,J=2.6,11.5Hz,1H),7.50(t,J=8.8Hz,1H),8.79(s,1H)。

[0628] 实施例60E:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(3-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0629] 将在配备有Dean-Stark分水器的烧瓶中的实施例60D的产物(5.5g,12.8mmol)在甲苯(2000mL)中的溶液加热至110℃,持续48小时。将溶液在减压下浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚洗涤并过滤。将滤液在减压下浓缩,并且将残余物在硅胶(石油醚/乙酸乙酯)上通过柱色谱法纯化以获得标题化合物(2.59g,52%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 2.70(s,6H),4.43(s,2H),4.59(s,2H),6.69(td,J=1.2,9.0Hz,1H),6.77(dd,J=3.1,10.1Hz,1H),6.96(br.s.,1H),7.34(t,J=8.6Hz,1H)。

[0630] 实施例60F:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[3-([5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0631] 将实施例60E的产物(60.0mg,0.155mmol)、5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(38.0mg,

0.233mmol)、碘化钾(1.289mg,7.77 $\mu$ mol)和碳酸钾(42.9mg,0.311mmol)在丙酮(2.5mL)中的混合物在Biotage<sup>®</sup> Initiator微波反应器中在140 $^{\circ}$ C下加热30分钟。将反应混合物在减压下浓缩,并且将残余物用盐水处理并乙酸乙酯萃取。将有机层在减压下浓缩,并且将残余物使用10%至95%乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液的梯度在30分钟内在18mL/分钟的流速下通过在Zorbax Rx-C18柱(250 $\times$ 21.2mm,7 $\mu$ m粒度)上执行的反相HPLC纯化以获得标题化合物(15.7mg,20%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 8.90(s,1H),8.66(d,J=2.8Hz,1H),8.61-8.54(m,1H),7.92(t,J=2.2Hz,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.47(s,2H),4.48(s,2H),2.51(s,6H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 513.0(M+H)<sup>+</sup>。

[0632] 实施例61 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[3-({2-(三氟甲基)吡啶-4-基}氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物160)

[0633] 反应在实施例60F中描述,用2-(三氟甲基)吡啶-4-醇替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇,以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 8.94(s,1H),8.61(d,J=5.8Hz,1H),7.59(d,J=2.4Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.38(dd,J=5.7,2.5Hz,1H),7.08(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.86(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.52(s,2H),4.50(s,2H),2.53(s,6H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 513.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0634] 实施例62 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[3-({6-(三氟甲基)吡啶-3-基}氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物161)

[0635] 反应在实施例60F中描述,用6-(三氟甲基)吡啶-3-醇替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇,以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 8.94(s,1H),8.54(d,J=2.9Hz,1H),7.89(d,J=8.7Hz,1H),7.78-7.71(m,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.08(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),5.49(s,2H),4.50(s,2H),2.53(s,6H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 513.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0636] 实施例63 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[3-({5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基}氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物162)

[0637] 反应在实施例60F中描述,用5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-醇替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇,以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 8.90(s,1H),8.46(d,J=2.5Hz,1H),8.03(d,J=2.5Hz,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),5.50(s,2H),4.48(s,2H),2.51(s,6H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 547.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0638] 实施例64 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(3-{{6-环丙基吡啶-3-基}氧基}甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺(化合物163)

[0639] 反应在实施例60F中描述,用6-环丙基吡啶-3-醇替换5-(三氟甲基)吡啶-3-醇,以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 8.90(s,1H),8.23(d,J=3.0Hz,1H),7.55-7.42(m,2H),7.27(d,J=8.7Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.83(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),5.30(s,2H),4.48(s,2H),2.50(s,6H),2.06(tt,J=8.2,4.9Hz,1H),0.95-0.81(m,4H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 485.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0640] 实施例65 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧代双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物164)

[0641] 实施例65A:1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯

[0642] 将4-氧代环己烷羧酸乙酯(11.70mL,73.4mmol)、乙烷-1,2-二醇(12.29mL,220mmol)和对甲苯磺酸一水合物(1.397g,7.34mmol)在甲苯(200mL)中的混合物在120°C下用Dean-Stark分水器设备搅拌180分钟。将反应混合物用N-乙基-N-异丙基丙-2-胺中和并且然后浓缩。将残余物在硅胶(在庚烷中的0%-30%乙酸乙酯)上纯化以得到12.77g的作为透明油状物的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.81(s,4H),2.32(tt,J=10.4,3.8Hz,1H),1.83-1.71(m,2H),1.66-1.57(m,1H),1.62-1.38(m,5H),1.13(t,J=7.1Hz,3H)。

[0643] 实施例65B:8-乙酰基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯

[0644] 在低于5°C下向在0°C下的二异丙基胺(5.19mL,36.4mmol)在四氢呋喃(25mL)中的溶液缓慢添加正丁基锂。在搅拌30分钟之后,在氮下将溶液冷却至-78°C,并且缓慢添加实施例65A(6.0g,28.0mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液,并且将所得的混合物在同一温度下搅拌30分钟。然后缓慢添加乙酰氯(2.59mL,36.4mmol)以将温度维持在低于-60°C下,并且将混合物在-70°C下搅拌2小时。将反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭,并且将水相用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩,并且将残余物在硅胶(在庚烷中的0%-70%乙酸乙酯)上纯化以得到6.78g的作为透明油状物的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.19-4.11(m,2H),3.85(s,4H),2.13(s,3H),2.10-2.01(m,2H),1.90(ddd,J=13.9,9.6,4.6Hz,2H),1.54(th,J=13.6,4.7Hz,4H),1.18(dd,J=7.6,6.5Hz,3H)。

[0645] 实施例65C:1-乙酰基-4-氧代环己烷-1-羧酸乙酯

[0646] 将实施例65B(6.5g,25.4mmol)和HCl(21.13mL,127mmol)在丙酮(60mL)中的混合物在环境温度下搅拌过夜。将挥发物在减压下去除,并且将残余物在水与二氯甲烷之间分配。将有机层用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩以得到5.46g的作为透明油状物的标题化合物,所述标题化合物不经进一步纯化使用。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.16(q,J=7.1Hz,2H),2.17(s,3H),2.352.07(m,8H),1.17(t,J=7.1Hz,3H)。

[0647] 实施例65D:4-(节基氨基)-2-氧代双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸乙酯

[0648] 将实施例65C(9.7g,45.7mmol)、苄基胺(14.98mL,137mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.087g,0.457mmol)在甲苯(100mL)中的混合物在130°C下用Dean-Stark分水器设备搅拌过夜。将混合物浓缩,并且将残余物与乙酸乙酯(50mL)和3N HCl(100mL)的混合物一起搅拌30分钟。通过过滤采集沉淀物,用乙酸乙酯/庚烷的混合物洗涤并且进行空气干燥以得到11.3g的作为HCl盐的标题化合物。将滤液用6N NaOH中和并且用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将有机层用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并过滤。将残余物在硅胶(在庚烷中的0%-70%乙酸乙酯)上纯化以得到另外0.77g的作为黄色固体的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.73(t,J=6.2Hz,2H),7.87-7.12(m,5H),4.09(m,4H),2.88(s,2H),2.08(dt,J=20.7,13.4Hz,6H),1.16(t,J=7.1Hz,3H);MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 302.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0649] 实施例65E:4-氨基-2-氧代双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸乙酯,盐酸

[0650] 向在50mL压力瓶中的实施例65D(11.2g,33.2mmol)在四氢呋喃(110 mL)中的混合物添加湿的20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(2.2g,1.598mmol),并且将反应在50psi氢气下在50°C下振荡22小时。将反应混合物冷却至环境温度,将固体通过过滤去除并用甲醇(1L)洗涤。将滤液和洗

漆液浓缩以得到7.9g的作为浅黄色固体的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.46 (s, 3H), 4.07 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 6H), 1.14 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0651] 实施例65F: 4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基]-2-氧代双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸乙酯

[0652] 向实施例65E (7.8g, 31.5mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (22.00mL, 126mmol) 和 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸 (7.41g, 36.2mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (200mL) 中的悬浮液添加 2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐 (V) (14.97g, 39.4mmol), 并且将所得的棕色溶液在环境温度下搅拌16小时。添加水, 并且将混合物搅拌15分钟。通过过滤采集沉淀物, 用水洗涤并且进行空气干燥以得到12.1g的作为灰白色固体的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.45 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.00 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.79 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.06 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 6H), 1.14 (t, J=7.1Hz, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 398.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0653] 实施例65G: 4-[2-(4-氯-3-氯苯氧基)乙酰氨基]-2-氧代双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸

[0654] 将实施例65F (11.37g, 28.6mmol) 和氢氧化钠 (7.15mL, 57.2mmol, 8M溶液) 在甲醇 (100mL) 中的悬浮液在环境温度下搅拌16小时。去除挥发物, 并且将残余物用1 N HCl酸化。通过过滤采集沉淀物并在真空烘箱中干燥以得到9.9g的作为白色固体的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.00 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.83-6.74 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.01-1.81 (m, 7H); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 368.1 (M-H)<sup>-</sup>。

[0655] 实施例65H: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[2-(甲氧基乙酰基)胍羰基]-3-氧代双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺

[0656] 向实施例65G (0.25g, 0.676mmol)、2-甲氧基乙酰胍 (0.077g, 0.744mmol) 和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.236mL, 1.352mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (5.0mL) 中的混合物添加 2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐 (V) (0.283g, 0.744mmol), 并且将黄色溶液在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物在水与乙酸乙酯之间分配。将有机层经硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩, 并且将残余物在硅胶 (0%-10% 甲醇/二氯甲烷) 上纯化以得到0.25g的作为白色固体的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.76 (d, J=1.7Hz, 1H), 9.44 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.45 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.01 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.79 (ddd, J=8.9, 2.8, 1.2Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 1.84-2.12 (m, 6H)。

[0657] 实施例65I: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧代双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺

[0658] 在0°C下向实施例65H (0.24g, 0.526mmol) 和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.276mL, 1.579mmol) 在乙腈 (5.0mL) 中的混合物添加4-甲基苯-1-磺酰氯 (0.201g, 1.053mmol), 并且将悬浮液在50°C下加热过夜。去除挥发物, 并且将残余物通过HPLC (在 Phenomenex® Luna® C18 (2) 5µm 100Å AXIATM柱 (250mm×21.2mm) 上执行) 纯化。在

25mL/分钟的流速下使用乙腈(A)和0.1%三氟乙酸水溶液(B)的梯度。在约10分钟内使用约10%A至约95%A的线性梯度。检测方法是在218nm和254nm的波长下的UV)以得到135mg的作为浅黄色固体的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.98 (s, 1H), 7.44 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.99 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.79 (ddd, J=9.0, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.85 (t, J=1.3Hz, 2H), 2.28 (ddd, J=15.0, 8.2, 3.9Hz, 2H), 2.21-1.94 (m, 6H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 438.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0659] 实施例66 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-羟基-4-[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物165)

[0660] 将实施例65(0.1g, 0.228mmol)和硼氢化钠(0.043g, 1.142mmol)在甲醇/二氯甲烷(1:1, 3mL)的混合物中的混合物在环境温度下搅拌16小时。去除挥发物,并且将残余物通过HPLC(在0.1%三氟乙酸/水中的20%-95%乙腈,在25mL/分钟的流速下,在Phenomenex® C185μm, 250mm×21.2mm柱上)纯化以得到78mg的作为固体的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.57 (s, 1H), 7.45 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.00 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 1H), 6.78 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.06 (dd, J=9.6, 3.2Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.34 (ddd, J=7.5, 5.5, 2.2Hz, 1H), 1.98-1.68 (m, 9H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 440.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0661] 实施例67 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-羟基-4-[3-({[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基]甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物166)

[0662] 实施例67A:2-(4-氯-3-氯苯氧基)-N-(4-((2-氯乙酰亚胺)氧基)羰基)-3-氧代双环[2.2.2]辛烷-1-基)乙酰胺

[0663] 在0℃下向实施例65G的产物(1.40g, 3.79mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(HOBT, 0.232g, 1.51mmol)、三乙胺(1.58mL, 11.4mmol)和2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU, 1.46g, 4.54mmol)在二甲基甲酰胺(30mL)添加实施例60A(0.411g, 3.79mmol)。使反应混合物升温至环境温度并搅拌16小时。将反应应用盐水淬灭并用乙酸乙酯萃取(2×)。将合并的有机层用水洗涤(2×)、经无水MgSO<sub>4</sub>干燥、在减压下浓缩并且使用以乙酸乙酯/庚烷(80%-100%)洗脱的Biotage® Isolera™ One快速系统在80μm硅胶柱上纯化以获得标题化合物(1.04g, 60%产率)。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 460.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0664] 实施例67B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-(3-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧代双环[2.2.2]辛烷-1-基)乙酰胺

[0665] 将实施例67A的产物(0.345g, 0.750mmol)在乙酸(8mL)中的混合物在115℃下加热3小时。将反应混合物减压浓缩。将残余物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液处理并用乙酸乙酯萃取(2×)。将合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤、在减压下浓缩,直至去除大部分溶剂。将悬浮液冷却并过滤,并且将固体用庚烷/乙酸乙酯(1:1)洗涤。将滤液另外两次经受以上的研磨过程以获得标题化合物(0.191g, 58%产率)。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 442.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0666] 实施例67C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-(3-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基)乙酰胺

[0667] 向实施例67B的产物(170mg, 0.384mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3.5mL)和甲醇(3.5mL)中的溶液添加硼氢化钠(18.9mg, 0.500mmol)。将反应混合物搅拌1.5小时。将溶液用盐水和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液处理并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。将有机层在减压下浓缩,并且将残余物使用以庚烷/乙

酸乙酯(3:7至2:8)洗脱的Biotage® Isolera™ One快速系统在12g硅胶柱上纯化以获得标题化合物(0.118g,69%产率)。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 444.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0668] 实施例67D:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-羟基-4-[3-({[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺

[0669] 将实施例67C的产物(13.0mg,0.029mmol)、6-(三氟甲基)吡啶-3-醇(7.16mg,0.044mmol)、碘化钾(0.243mg,1.463μmol)和碳酸钾(8.09mg,0.059mmol)在丙酮(2.5mL)中的混合物在Biotage® Initiator微波反应器中在140℃下加热30分钟。将反应混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例60F中的方案)以获得标题化合物(9.3mg,56%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.44(d,J=2.8Hz,1H),7.75(d,J=8.7Hz,1H),7.66(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),7.35(t,J=8.7Hz,1H),6.89(dd,J=11.0,2.8Hz,1H),6.78(ddd,J=9.0,2.9,1.3Hz,1H),5.36(s,2H),4.42(s,2H),4.34(ddd,J=9.5,3.2,1.4Hz,1H),2.64-2.46(m,2H),2.15-1.81(m,8H);MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 571.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0670] 实施例682-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-羟基-4-[3-({[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺(化合物167)

[0671] 反应在实施例67D中描述,用2-(三氟甲基)吡啶-4-醇替换6-(三氟甲基)吡啶-3-醇,以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(501 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.60(d,J=5.7Hz,1H),7.68-7.55(m,2H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.37(dd,J=5.7,2.5Hz,1H),7.01(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.80(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.48(s,2H),4.45(s,2H),4.16(ddd,J=9.4,3.2,1.3Hz,1H),2.45-2.28(m,2H),2.01-1.69(m,8H);MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 571.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0672] 实施例69 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{4-[4-氯-3-氟苯氧基]甲基}-1H-咪唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(化合物168)

[0673] 实施例69A:3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[0674] 在N<sub>2</sub>下在20℃下向实施例60B的产物(9.0g,26.1mmol)在甲醇(200mL)中的溶液添加氢氧化铵溶液(100mL,770mmol)。将混合物在20℃下搅拌12小时并且在减压下浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚(30mL)处理并过滤。将滤饼在高真空下干燥以获得标题化合物(7.0g,82%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.15(s,6H),4.46(s,2H),6.85(d,1H),6.98(br.s.,1H),7.03-7.13(m,1H),7.29(br.s.,1H),7.50(t,1H),8.72(s,1H)。

[0675] 实施例69B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-氧基双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0676] 在0℃下向实施例69A的产物(7.0g,21.3mmol)在四氢呋喃(200mL)中的溶液添加伯吉斯试剂(10.1g,42.5mmol),并且将所得的混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩,并且将残余物在硅胶(二氯甲烷:甲醇=50:1)上通过柱色谱法纯化以得到粗标题化合物。将粗标题化合物用水(150mL)处理并且通过过滤采集固体。将采集的固体在高真空下干燥以获得标题化合物(6.0g,92%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.64(s,6H),4.40(s,2H),6.67(dd,1H),6.75(dd,1H),6.89(br.s.,1H),7.34(t,1H)。

[0677] 实施例69C:N-(3-脒基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0678] 将乙酰氯(8.44mL,119mmol)在乙醇(20mL)和氯仿(15mL)中的混合物在0℃下搅拌30分钟。将实施例69B的产物(1.00g,3.39mmol)在氯仿(50mL)中的溶液添加到以上混合物,并且将反应升温至环境温度并且搅拌24小时。将反应混合物在减压下浓缩,并且将残余物

溶解在乙醇 (25mL) 中并用7N在甲醇 (19.39mL, 136mmol) 中的氨处理。将在封盖的烧瓶中的混合物搅拌7小时并且然后在减压下浓缩。将浓缩物用盐水、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和乙酸乙酯处理。通过过滤采集有机层中的悬浮液,用乙酸乙酯和水洗涤并进行真空烘箱干燥以获得标题化合物 (0.60g, 57%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 312.2 (M+H)<sup>+</sup>。实施例69D: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(4-(羟基甲基)-1H-咪唑-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0679] 将实施例69C的产物 (0.590g, 1.89mmol)、1,3-二羟基丙酮二聚物 (0.511g, 2.84mmol) 和氯化铵 (0.405g, 7.57mmol) 在氢氧化铵水溶液 (10mL, 257mmol) 中的混合物在 100°C 下在封盖小瓶中加热45分钟。在冷却至环境温度之后,将水添加到混合物。将悬浮液搅拌15分钟,并且通过过滤采集固体并用水洗涤。对所得的固体进行真空烘箱干燥。所述固体含有大部分标题化合物。将固体悬浮在乙酸乙酯 (10mL) 中并且在60°C下搅拌1小时。在冷却之后,通过过滤采集固体、用乙酸乙酯洗涤并进行真空烘箱干燥以获得0.120g的标题化合物。将滤液浓缩,并且将残余物使用以甲醇/乙酸乙酯 (1:9) 洗脱的Biotage® Isolera™ One快速系统在25g柱上纯化以获得额外的0.189g的标题化合物 (0.309g, 45%产率)。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 366.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0680] 实施例69E: 2-(4-氯-3-氯苯氧基)-N-(3-{4-[(4-氯-3-氟苯氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺

[0681] 将实施例69D的产物 (80.0mg, 0.219mmol)、4-氯-3-氟苯酚 (80mg, 0.547mmol)、偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD, 155mg, 0.765mmol) 和在固体支撑物上的三苯基膦 (255mg, 3mmol/g, 0.972mmol) 在四氢呋喃 (7mL) 中的混合物搅拌2天。通过硅藻土过滤反应混合物并用乙酸乙酯和甲醇洗涤。将滤液在减压下浓缩,并且将残余物通过反相HPLC纯化 (参见实施例60F中的方案)。将所需的级分在减压下浓缩,并且进一步使用以乙酸乙酯至甲醇/乙酸乙酯 (5:95) 洗脱的Biotage® Isolera™ One快速系统在12g硅胶柱上纯化以获得标题化合物 (23.2mg, 21%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.23 (s, 0.25H), 11.97 (s, 0.75H), 8.78 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.26-7.00 (m, 2.85H), 6.89-6.85 (m, 2.15H), 5.00 (s, 0.15H), 4.88 (s, 1.85H), 4.49 (s, 2H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 494.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0682] 实施例70 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[4-({6-(三氟甲基)吡啶-3-基}氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基}双环[1.1.1]戊烷-1-基}乙酰胺 (化合物169)

[0683] 将实施例69D的产物 (40.0mg, 0.109mmol)、6-(三氟甲基)吡啶-3-醇 (44.6mg, 0.273mmol)、偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD, 77mg, 0.383mmol) 和在固体支撑物上的三苯基膦 (128mg, 3mmol/g, 0.488mmol) 在四氢呋喃 (3.5mL) 中的混合物搅拌2天。通过硅藻土过滤反应混合物并用乙酸乙酯和甲醇洗涤。将滤液在减压下浓缩,并且使用以乙酸乙酯至甲醇/乙酸乙酯 (5:95) 洗脱的Biotage® Isolera™ One快速系统在12g硅胶柱上纯化以获得标题化合物 (2.7mg, 5%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.20 (s, 0.2H), 12.01 (s, 0.8H), 8.78 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 6.87 (dd, J=9.1, 2.8Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 511.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0684] 实施例71 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[5-(4-氯-3-氟苯氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺 (化合物170)

[0685] 实施,例71A:4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基]-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸乙酯

[0686] 在0℃下向实施例65F (7.51g, 18.87mmol) 在乙醇 (800mL) 中的溶液添加NaBH<sub>4</sub> (0.5g, 13.21mmol), 并且将溶液在0℃下搅拌3小时。将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液 (500mL) 中, 并且通过过滤采集沉淀物并在高真空下干燥以得到作为白色固体的标题化合物 (6.5g, 产率73.2%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.55 (s, 1H), 7.48 (t, J=8.77Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (dd, J=11.62, 2.85Hz, 1H), 6.80 (br d, J=9.21Hz, 1H), 4.89 (d, J=4.82Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.81-4.16 (m, 3H), 1.46-2.32 (m, 10H), 1.14 (t, J=7.02Hz, 3H)。

[0687] 实施例71B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[4-(胍羰基)-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基]乙酰胺

[0688] 将实施例71A (4g, 8.50mmol) 在水合胍 (100mL, 1999mmol) 中的溶液在50℃下搅拌3小时。将溶液冷却至环境温度, 并且通过过滤采集所得的沉淀物并在高真空下干燥以得到作为白色固体的标题化合物 (3.5g, 产率91%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.65 (br s, 1H), 7.61-7.36 (m, 2H), 7.03 (dd, J=11.43, 2.51 Hz, 1H), 6.81 (br d, J=8.80Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.03 (br d, J=8.44Hz, 1H), 4.09-3.93 (m, 1H), 2.21 (br t, J=10.15Hz, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.79-1.45 (m, 8H)。

[0689] 实施例71C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-羟基-4-(5-硫烷基-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1-基]乙酰胺

[0690] 在环境温度下向实施例71B (5g, 12.31mmol) 在甲醇 (200mL) 中的溶液依次添加KOH (1.036g, 18.47mmol) 和CS<sub>2</sub> (1.484mL, 24.62mmol)。然后将所得的混合物在80℃下搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩, 并且将残余物用水 (200mL) 稀释。将混合物用HCl (1N) 水溶液调整至pH=1, 并且通过过滤采集沉淀物并在高真空下干燥以得到作为白色固体的标题化合物 (4.5g, 产率77%), 所述标题化合物不经进一步纯化而在下一步骤中使用。<sup>1</sup>H NMR 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 14.27 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (t, J=8.99Hz, 1H), 7.01 (dd, J=11.62, 2.41 Hz, 1H), 6.85-6.74 (m, 1H), 5.14 (d, J=4.82Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.07-3.94 (m, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.36-2.15 (m, 2H), 1.97-1.62 (m, 8H)。

[0691] 实施例71D:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-羟基-4-[5-(甲基硫烷基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺

[0692] 在环境温度下向实施例71C (5.5g, 11.83mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液依次添加碳酸钾 (3.27g, 23.65mmol) 和碘甲烷 (1.104mL, 17.74mmol), 并且将混合物在同一温度下搅拌12小时。将反应混合物倒入水 (500mL) 中, 并且通过过滤采集沉淀物并在高真空下干燥以得到作为白色固体的标题化合物 (4.8g, 产率87%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.65 (s, 1H), 7.49 (br t, J=8.77Hz, 1H), 7.03 (br d, J=10.96Hz, 1H), 6.81 (br d, J=8.77Hz, 1H), 5.06 (br d, J=4.82Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.06 (br s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.02-1.66 (m, 8H)。

[0693] 实施例71E:2-(4-氯-3-氯苯氧基)-N-{3-羟基-4-[5-(甲磺酰基)-1,3,4-噁二唑-2-基]双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺

[0694] 在0℃下向实施例71D (0.2g, 0.416mmol) 在水 (5mL) 和乙酸 (10mL) 中的溶液添加KMnO<sub>4</sub> (0.079g, 0.500mmol), 并且将混合物在0℃下搅拌2小时。然后添加亚硫酸钠, 直至反

应混合物的颜色从紫色变为无色。然后将混合物在减压下浓缩,并且将残余物用水(20mL)稀释并且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤、经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(在0.075%三氟乙酸/水中的25%-100%乙腈,在Phenomenex® Luna® C185μm柱(100mm×30mm)上在25mL/分钟下)纯化以得到作为白色固体的标题化合物(72mg,产率36.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.67(s,1H) 7.49(t,J=8.99Hz,1H),7.04(dd,J=11.40,2.63Hz,1H),6.82(dd,J=8.77,1.75Hz,1H),5.14(d,J=4.82Hz,1H),4.47(s,2H),4.19-4.07(m,1H),3.63(s,3H),2.45-2.26(m,2H),2.04-1.72(m,8H);MS(ESI+)m/z 474.0(M+H)<sup>+</sup>。

[0695] 实施例71F:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[5-(4-氯-3-氟苯氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-基}乙酰胺

[0696] 在环境温度下向4-氯-3-氟苯酚(14.07mg,0.096mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)中的溶液添加碳酸钾(25.5mg,0.185mmol),接着添加实施例71E(35mg,0.074mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌16小时。将溶剂在高真空下去除,并且将残余物通过HPLC(在Phenomenex® C18 10μm(250mm×50mm)柱上的在0.1%三氟乙酸/水中的30%~100%乙腈,在50mL/分钟的流速下)纯化以得到15mg的作为浅黄色固体的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.80-7.70(m,2H),7.61(s,1H),7.54-7.39(m,2H),7.03(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.82(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.03(d,J=4.7Hz,1H),4.46(s,2H),4.11-4.02(m,1H),2.32(qd,J=11.5,10.3,2.7Hz,2H),1.99-1.71(m,8H);MS(ESI+)m/z 540.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0697] 实施例72:示例性化合物在白质消融性白质脑病(VWMD)的体外模型中的活性

[0698] 为了在细胞环境中测试本发明的示例性化合物,首先构建稳定的VWMD细胞系。如Sidrauski等人(eLife 2013)所述,通过将人类全长ATF45'-UTR(NCBI登录号BC022088.2)融合在缺乏起始甲硫氨酸的萤火虫荧光素酶(FLuc)编码序列前部来制备ATF4报道基因。使用标准方法将构建体用于产生重组逆转录病毒,并且将所得的病毒上清液用于转导HEK293T细胞,然后随后用嘌呤霉素选择所述HEK293T细胞以生成稳定的细胞系。

[0699] 将携带ATF4荧光素酶报道基因的HEK293T细胞以30,000个细胞/孔铺板在聚赖氨酸涂覆的384孔板(Greiner Bio-one)上。第二天用1μg/mL衣霉素和200nM的式(I)的化合物处理细胞7小时。使用如制造商指定的One Glo(Promega)测量发光。将细胞维持在具有L-谷氨酰胺的DMEM中,所述DMEM增补有10%热灭活的FBS(Gibco)和抗生素-抗真菌溶液(Gibco)。

[0700] 以下表2概述使用ATF4-Luc测定获得的本发明的示例性化合物的EC<sub>50</sub>数据。在此表中,“A”表示小于50nM的EC<sub>50</sub>;“B”表示在50nM与250nM之间的EC<sub>50</sub>;“C”表示在250nM与1μM之间的EC<sub>50</sub>;“D”表示在1μM与2μM之间的EC<sub>50</sub>;并且“E”表示大于2μM的EC<sub>50</sub>。

[0701] 表2:ATF4-Luc测定中的本发明的示例性化合物的EC<sub>50</sub>值。

[0702]

化合物编号	ATF4-Luc EC <sub>50</sub>
100	B
101	A
102	D
103	B
104	C
105	A
106	C
107	C
108	C
109	A
110	B
111	B
112	E
113	A
114	C
115	A
116	B
117	B
118	C
119	C
120	B
121	B
122	B
123	B
124	E
125	C
126	A
127	C
128	A
129	B
130	B
131	A
132	A
133	A
134	C
135	B

化合物编号	ATF4-Luc EC <sub>50</sub>
136	B
137	C
138	B
139	A
140	B
141	B
142	A
143	C
144	E
145	B
146	C
147	D
148	B
149	D
150	D
151	D
152	D
153	E
154	E
155	C
156	D
157	C
158	A
159	B
160	B
161	B
162	B
163	C
164	C
165	C
166	C
167	B
168	A
169	E
170	A

[0703] 通过使用具有OFP报道基因试剂盒的Gene Art CRISPR核酸酶载体 (ThermoFisher; 参见以下表3) 将VWMD突变引入到HEK293T ATF4-Fluc稳定细胞系的基因组中。使用CRISPR设计工具 (<http://crispr.mit.edu>) 设计指导RNA并连接到CRISPR OFP核酸酶载体中。为了获得在基因组中并入VWMD点突变的同源定向修复 (HDR), 通过含有感兴趣的特定突变的整合DNA技术合成150bp ssDNA超寡聚物。除VWMD突变之外, ssDNA HDR模板还包含对CRISPR gRNA序列的PAM位点的沉默突变 (以避免进一步的Cas9切割) 和突变的每一侧上的75bp的同源性。

[0704] 根据制造商的说明书, 使用脂质转染胺3000 (ThermoFisher) 或SF细胞系4D-

nucleofector X试剂盒 (Lonza), 用500ng的CRISPR OFP核酸酶载体和1 uL的10 $\mu$ M ssDNA HDR模板转染HEK293TATF4-Fluc细胞。在恢复2-3天之后, 针对FACS Aria II (BDBiosciences) 上的阳性OFP表达将单细胞分选到96孔板的孔中并且使其恢复1-2周。

[0705] 通过用PureLink基因组DNA试剂盒 (ThermoFisher) 收获基因组DNA、在编辑位点附近扩增约500bp的基因座并且对扩增子进行测序, 针对CRISPR编辑和HDR测量所得的克隆。通过TA克隆 (Invitrogen) 和扩增子的测序进一步检查在预期的CRISPR编辑位点附近显示模糊色谱信号的克隆, 从而在克隆中产生每个等位基因的序列。获得的典型克隆对于VWMD点突变是半合子的, 其中一个或两个等位基因携带所需的突变, 并且剩余的等位基因被敲除(被编辑以产生提前终止密码子)。

[0706] 表3: 引入到eIF2B中的示例性VWMD点突变

	<b>eIF2B 亚基</b>	<b>突变</b>
	<b>eIF2B1</b>	V183F
[0707]	<b>eIF2B3</b>	H341Q
	<b>eIF2B3</b>	I346T
	<b>eIF2B4</b>	R483W
	<b>eIF2B5</b>	R113H
[0708]	<b>eIF2B5</b>	R195H

[0709] 等效物和范围

[0710] 在权利要求中, 除非相反指示或另外从上下文明显看出, 否则冠词诸如“一个(a)”、“一种(an)”以及“所述(the)”可意指一个或多个。除非相反指示或另外从上下文明显看出, 否则如果一个、多于一个或所有组成员出现于、被用于或以其他方式关联于给定的产品或过程, 那么认为包括在组的一个或多个成员之间的“或”的权利要求或描述得到了满足。本发明包括其中恰有组中的一个成员出现于、被用于或以其他方式关联于给定的产品或过程的实施方案。本发明包括其中多于一个或所有的组成员存在于、被用于或以其他方式关联于给定的产品或过程的实施方案。

[0711] 此外, 本发明包括所有的变化、组合和排列, 其中一个或多个限制、要素、条款以及描述性术语, 从所列出的权利要求中的一个或多个被引入到另一权利要求。例如, 任何附属在另一权利要求的权利要求可被修改以包括在任一其他属于同一基本权利要求的权利要求中所见的一个或多个限制。在要素被呈现为列表例如以Markush组格式时, 所述要素的每个子组也被公开, 并且任何一个或多个要素可从所述组移除。应理解, 一般来说, 在本发明或本发明的方面被称作包含特定要素和/或特征的情况下, 本发明或本发明方面的某些实施方案由此类要素和/或特征组成或者基本上由此类要素和/或特征组成。为简单起见, 那些实施方案在本文中并非都具体陈述。还应注意, 术语“包含”和“含有”旨在为开放的并且容许包括另外的要素或步骤。在给出范围时, 端点被包括在内。此外, 除非另外指示或另外从上下文和本领域普通技术人员的理解显而易见, 否则在本发明的不同实施方案中, 表述为范围的值可假定为任何特定值或所述范围内的子范围, 到所述范围的下限的单位的十分之一, 除非在上下文中另有明确规定。

[0712] 本申请涉及各个授权的专利、公布的专利申请、期刊文章和其他公布, 所有这些以引用的方式并入本文。如果并入的参考文献中的任一个与本说明书之间存在冲突, 则以本

说明书为准。另外,在现有技术内的本发明的任何具体实施方案可从任何一个或多个权利要求中明确排除。因为认为此类实施方案为本领域普通技术人员所已知的,即使本文没有明确阐述排除,也可排除它们。无论是否与现有技术存在相关,本发明的任何具体实施方案都可出于任何原因从任何权利要求中排除。

[0713] 本领域技术人员将认识到或仅仅使用常规实验即能够确定本文所描述的具体实施方案的许多等同形式。本文所述的本发明的实施方案的范围并不旨在限于以上描述,而是如所附权利要求书所阐述。本领域普通技术人员将理解,在不偏离如以下权利要求书中定义的本发明的精神或范围的情况下,可对本说明书做出各种改变和修改。