



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114980894 B

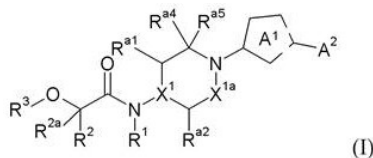
(45) 授权公告日 2024.10.18

(21) 申请号 202180011613.3	A61K 31/4545 (2006.01)
(22) 申请日 2021.01.26	A61K 31/55 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 114980894 A	A61K 45/06 (2006.01)
(43) 申请公布日 2022.08.30	A61P 1/16 (2006.01)
(30) 优先权数据 20154031.7 2020.01.28 EP	A61P 3/00 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2022.07.28	A61P 9/00 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/EP2021/051697 2021.01.26	A61P 9/06 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据 W02021/151865 EN 2021.08.05	A61P 9/10 (2006.01)
(73) 专利权人 埃沃特克国际有限责任公司 地址 德国汉堡	A61P 11/00 (2006.01)
(72) 发明人 C·J·布朗 J·L·卡尔 M·沙巴 J·M·施克瑞安茨 D·S·沃尔特	A61P 19/00 (2006.01)
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001 专利代理师 黄登高 庞立志	A61P 21/00 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61P 25/00 (2006.01)
	A61P 25/28 (2006.01)
	A61P 27/02 (2006.01)
	A61P 31/00 (2006.01)
	A61P 35/00 (2006.01)
	A61P 43/00 (2006.01)
	C07D 413/04 (2006.01)
	C07D 413/14 (2006.01)
	(56) 对比文件
	WO 2019183589 A1, 2019.09.26
	Columbus, Ohio, US, REGISTRY [Online]
	.REGISTRY. 2019, 2341632-79-7; 2338199-85-0;
	2334348-75-1; 2249353-57-7.
	审查员 于凡
	权利要求书3页 说明书47页

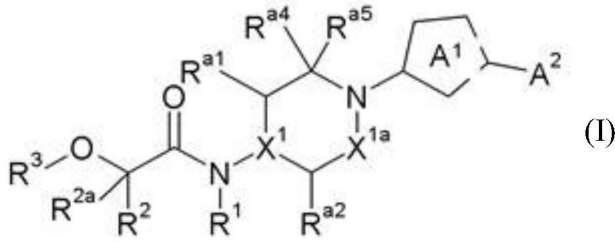
(54) 发明名称
整合应激反应途径的调节剂

(57) 摘要

本发明涉及式(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,其中R¹、R²、R^{2a}、R³、R^{a1}、R^{a2}、R^{a4}、R^{a5}、X¹、X^{1a}、A¹和A²具有如在说明书和权利要求书中指示的含义。本发明进一步涉及包含所述化合物的药物组合物、它们作为药物的用途以及在用于治疗 and 预防一种或多种与整合应激反应相关的疾病或病症的方法中的用途。



1. 式 (I) 的化合物



或所述化合物的药学上可接受的盐,其中

X¹为C(R^{a6})或N;

X^{1a}为CH(R^{a3})或CH(R^{a3})CH₂;

R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}独立地为H;或R^{a1}为OH并且R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}独立地为H;或R^{a1}和R^{a2}形成共价单键并且R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}独立地为H;

A¹为噁二唑,其中A¹未被取代;

A²为R^{6a}或A^{2a};

R^{6a}为OR^{6a1}或C₁₋₆烷基,其中C₁₋₆烷基被一个或多个选自卤素的取代基取代,其中所述取代基相同或不同;

R^{6a1}为C₁₋₆烷基,其中C₁₋₆烷基被一个或多个选自OR^{6a3}的取代基取代,其中所述取代基相同或不同;

R^{6a3}为C₁₋₄烷基,其中C₁₋₄烷基任选地被一个或多个相同或不同的卤素取代;

A^{2a}为苯基或吡啶基,其中A^{2a}任选地被一个或多个相同或不同的R⁶取代;

每个R⁶独立地为卤素;

R¹为H;

R²为H;和

R³为A³;

R^{2a}为H;

A³为苯基或吡啶基,其中A³任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

每个R¹⁰独立地为F和Cl。

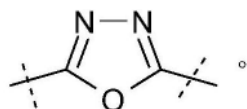
2. 权利要求1所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中X¹为CH。

3. 权利要求1-2中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中X^{1a}为CH(R^{a3})CH₂。

4. 权利要求1-2中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中X^{1a}为CH(R^{a3})。

5. 权利要求1-2中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}为H。

6. 权利要求1-2中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中A¹为



7. 权利要求1-2中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中A²为R^{6a}。

8. 权利要求7所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中R^{6a}为OR^{6a1};或R^{6a}为被一个或多个卤素取代的C₁₋₆烷基。

9. 权利要求8所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中R^{6a1}为被一个OR^{6a3}取代的C₁₋₆烷基。

10. 权利要求1-2中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中A²为A^{2a}。

11. 权利要求1-2中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中A^{2a}被一个R⁶取代。

12. 权利要求1-2中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中R⁶为F或Cl。

13. 权利要求1-2中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中A³被一个或两个相同或不同的R¹⁰取代。

14. 权利要求1-2中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐,其中所述化合物为2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{1-[5-(5-氯吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-基}乙酰胺;

2-[(6-氯-5-氟吡啶-3-基)氧基]-N-{1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-基}乙酰胺;

2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3R*,4R*)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺;

2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-4-哌啶基]乙酰胺;

2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{1-[5-(4,4,4-三氟丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-基}乙酰胺;

2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(1R,5S,6R)-3-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]乙酰胺;

2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌嗪-1-基}乙酰胺;

2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氮杂环庚烷-4-基}乙酰胺;2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3R,4R)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺;2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S,4S)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺;2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(4S)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氮杂环庚烷-4-基]乙酰胺;

2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(4R)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氮杂环庚烷-4-基]乙酰胺;或

2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(1-{5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-1,3,4-噁二唑-2-基}哌啶-4-基)乙酰胺。

15. 药物组合物,其包含至少一种如权利要求1-14中任一项所定义的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体,任选地与一种或多种其它生物活性化合物或药物组合物组合。

16. 如权利要求1-14中任一项所定义的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防一种或多种选自以下的疾病或病症的药物中的用途：脑白质营养不良、智力残疾综合征、神经变性疾病和病症、神经病性疼痛、动脉粥样硬化和前列腺癌。

病。在癌症中,ER应激调节的翻译增加对缺氧条件的耐受性并促进肿瘤生长(14,15,16),并且已经显示通过基因靶向缺失PERK而减慢源自转化的PERK^{-/-}小鼠胚胎成纤维细胞的肿瘤生长(14,17)。此外,对于eIF2B激活剂在治疗一种形式的侵袭性转移性前列腺癌中有效,最近的报道提供了使用小鼠中源自患者的异种移植建模的概念性验证(28)。总之,细胞保护性ISR信号传导的预防可以代表用于治疗至少一些形式的癌症的有效抗增殖策略。

[0010] 此外,ISR信号传导的调节可以证明在维持突触功能和减少神经元衰退中是有效的,在特征在于错误折叠蛋白和未折叠蛋白应答(UPR)激活的神经变性疾病中也是有效的,例如肌萎缩性侧索硬化(ALS)、额颞痴呆(FTD)、阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森氏病(PD)和雅各克-雅氏(朊病毒)病(18,19,20)。对于朊病毒病,存在神经变性疾病的一个实例,其中已经显示ISR信号传导的药理学以及遗传抑制可以使蛋白质翻译水平正常化,拯救突触功能并防止神经元损失(21)。具体地,通过控制磷酸化的eIF2 α 水平的磷酸酶的过表达来降低磷酸化的eIF2 α 的水平,增加了朊病毒感染小鼠的存活,而持续的eIF2 α 磷酸化降低了存活(22)。

[0011] 此外,控制蛋白表达水平对于正常脑功能的重要性的直接证据以影响eIF2和eIF2B功能的罕见遗传疾病的形式存在。破坏eIF2的复合物完整性并因此导致正常蛋白表达水平降低的eIF2 γ 中的突变与智力残疾综合征(ID)有关(23)。eIF2B亚基中部分功能丧失突变已显示是罕见脑白质营养不良,消融性白质疾病(VWMD)的原因(24,25)。具体地,已显示用与ISRIB相关的小分子稳定VWMD小鼠模型中的eIF2B部分功能丧失减少ISR标记并改进功能以及病理学终点(26,27)。

[0012] eIF2 α 途径的调节剂描述于WO 2014/144952 A2、WO 2017/193030 A1、WO 2017/193034 A1、WO 2017/193041 A1和WO 2017/193063 A1描述了整合应激途径的调节剂。WO 2017/212423 A1、WO 2017/212425 A1、WO 2018/225093 A1、WO 2019/008506 A1和WO 2019/008507 A1描述了ATF4途径的抑制剂。WO 2019/032743 A1和WO 2019/046779 A1涉及真核起始因子2B调节剂。

[0013] 描述整合应激途径的调节剂的其它文献是WO 2019/090069 A1、WO 2019/090074 A1、WO 2019/090076 A1、WO 2019/090078 A1、WO 2019/090081 A1、WO 2019/090082 A1、WO 2019/090085 A1、WO 2019/090088 A1、WO 2019/090090 A1。真核起始因子的调节剂描述于WO 2019/183589 A1。WO 2019/118785 A2描述了整合应激反应途径的抑制剂。作为ATF4抑制剂的杂芳基衍生物描述于WO 2019/193540 A1。作为ATF4抑制剂的双环芳环衍生物描述于WO 2019/193541 A1。

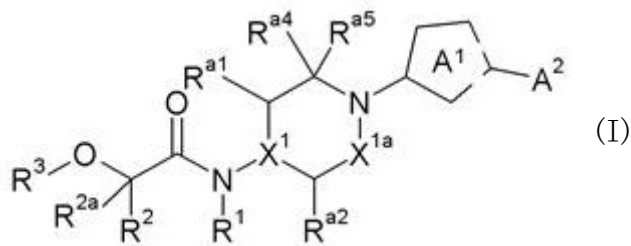
[0014] 然而,持续需要具有良好药代动力学性质的可用作整合应激反应途径的调节剂的新化合物。

发明内容

[0015] 因此,本发明的目的是提供一类新的化合物作为整合应激反应途径的调节剂,其可以有效治疗整合应激反应途径相关的疾病,并且其可以显示改进的药理学上相关的性质,包括活性、溶解性、选择性、ADMET性质和/或降低的副作用。

[0016] 因此,本发明提供了式(I)的化合物

[0017]



[0018] 或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其用作药物,其中

[0019] X^1 为C(R^{a6})或N;

[0020] X^{1a} 为共价单键、CH(R^{a3})、O、N(R^{a7})或CH(R^{a3}) CH_2 ;

[0021] R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 独立地选自H、卤素、OH、O- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基和 A^{2a} ,

[0022] 和 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 独立地选自H、卤素、 C_{1-4} 烷基和 A^{2a} ,条件是 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 中仅一个是 A^{2a} ;

[0023] 任选地 R^{a1} 和 R^{a2} 形成共价单键;

[0024] 任选地 R^{a2} 和 R^{a4} 形成亚甲基;

[0025] 任选地 R^{a4} 和 R^{a6} 形成亚乙基;

[0026] 任选地 R^{a4} 和 R^{a5} 连接以形成氧代基;

[0027] R^{a7} 为H、C(O)OC $_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 烷基,其中C(O)OC $_{1-4}$ 烷基和 C_{1-4} 烷基任选地被一个或多个选自卤素、OH和O- C_{1-3} 烷基的取代基取代,其中所述取代基相同或不同,优选 R^{a7} 为H;

[0028] A^1 为 C_5 亚环烷基、 C_5 亚环烯基、含有氮环原子的5元亚杂环基或包括含有氮环原子的5元杂环的7元至12元亚杂二环基,其中所述杂环附着于式(I)中所示的氮环原子,并且其中 A^1 任选地被一个或多个相同或不同的 R^4 取代;

[0029] 每个 R^4 独立地为其中所述环是至少部分饱和的氧代(=O)、其中所述环是至少部分饱和的硫代氧代(=S)、卤素、CN、OR 5 或 C_{1-6} 烷基,其中 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个相同或不同的卤素取代;

[0030] R^5 为H或 C_{1-6} 烷基,其中 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个相同或不同的卤素取代;

[0031] A^2 为 R^{6a} 或 A^{2a} ;

[0032] R^{6a} 为OR 6a1 、SR 6a1 、N(R^{6a1} R 6a2)、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选地被一个或多个选自卤素、CN、OR 6a3 和 A^{2a} 的取代基取代,其中所述取代基相同或不同;

[0033] R^{6a1} 、 R^{6a2} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 A^{2a} ,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选地被一个或多个选自卤素、CN、OR 6a3 和 A^{2a} 的取代基取代,其中所述取代基相同或不同;

[0034] R^{6a3} 为H或 C_{1-4} 烷基,其中 C_{1-4} 烷基任选地被一个或多个相同或不同的卤素取代;

[0035] A^{2a} 为苯基或3-7元杂环基,其中 A^{2a} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^6 取代;

[0036] 每个 R^6 独立地为 R^{6b} 、OH、OR 6b 、卤素或CN,其中 R^{6b} 为环丙基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基,并且其中 R^{6b} 任选地被一个或多个相同或不同的卤素取代;或

[0037] 两个 R^6 与它们附着的原子连接在一起以形成环 A^{2b} ;

[0038] A^{2b} 为苯基或3-7元杂环基,其中 A^{2b} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^7 取代;

[0039] 每个 R^7 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选地被一个或多个相同或不同的卤素取代;

[0040] R^1 为H或 C_{1-4} 烷基,优选H,其中 C_{1-4} 烷基任选地被一个或多个相同或不同的卤素取代;

[0041] R^2 为H、F或 C_{1-4} 烷基,其中 C_{1-4} 烷基任选地被一个或多个相同或不同的卤素取代;和

[0042] R^3 为 A^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选地被一个或多个相同或不同的 R^8 取代;或

[0043] R^2 和 R^3 与它们附着的氧原子和碳原子连接在一起以形成环 A^{3a} ,其中 A^{3a} 为7-12元杂双环基,其中7-12元杂双环基任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0044] R^{2a} 为H或F,优选H;

[0045] 每个 R^8 独立地为卤素、CN、 $C(O)OR^9$ 、 OR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)_2N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $N(R^9)S(O)_2(R^{9a}R^{9b})$ 、 SR^9 、 $N(R^9R^{9a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $N(R^9)C(O)R^{9a}$ 、 $N(R^9)SO_2R^{9a}$ 、 $N(R^9)S(O)R^{9a}$ 、 $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$ 、 $N(R^9)C(O)OR^{9a}$ 、 $OC(O)N(R^9R^{9a})$ 或 A^3 ;

[0046] R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选地被一个或多个相同或不同的卤素、或一个OH、或一个 OC_{1-4} 烷基、或一个 A^3 取代;

[0047] 每个 A^3 独立地为苯基、萘基、3-7元杂环基或7-12元杂双环基,其中 A^3 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

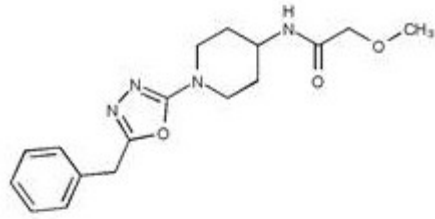
[0048] 每个 R^{10} 独立地为卤素、CN、 $C(O)OR^{11}$ 、 OR^{11} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)N(R^{11}R^{11a})$ 、 $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$ 、 $S(O)N(R^{11}R^{11a})$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)R^{11}$ 、 $N(R^{11})S(O)_2(R^{11a}R^{11b})$ 、 SR^{11} 、 $N(R^{11}R^{11a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $N(R^{11})C(O)R^{11a}$ 、 $N(R^{11})S(O)_2R^{11a}$ 、 $N(R^{11})S(O)R^{11a}$ 、 $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$ 、 $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$ 、 $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$ 、其中所述环是至少部分饱和的氧代(=O)、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选地被一个或多个相同或不同的 R^{12} 取代;

[0049] R^{11} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选地被一个或多个相同或不同的卤素取代;

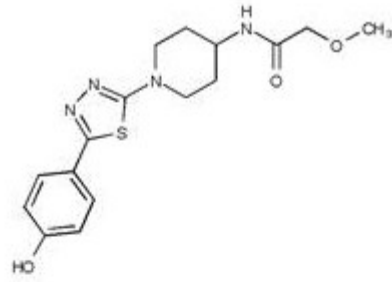
[0050] 每个 R^{12} 独立地为卤素、CN、 $C(O)OR^{13}$ 、 OR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})S(O)_2(R^{13a}R^{13b})$ 、 SR^{13} 、 $N(R^{13}R^{13a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13a}$ 、 $N(R^{13})SO_2R^{13a}$ 、 $N(R^{13})S(O)R^{13a}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ 或 $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$;

[0051] R^{13} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选地被一个或多个相同或不同的卤素取代。

[0052] 不限于如上定义的、具有如下定义的优选含义的化合物及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作为药物的用途也在本发明的范围内,条件是排除以下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:

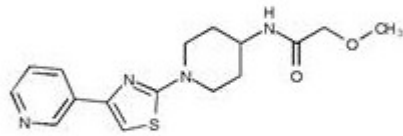


CAS 2249353-57-7,

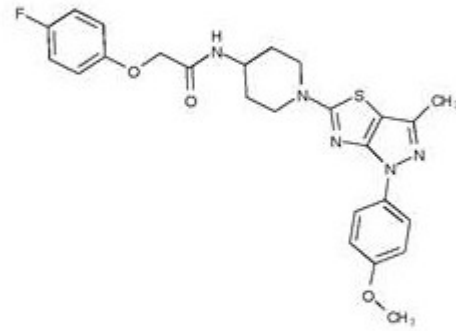


CAS 2178343-25-2,

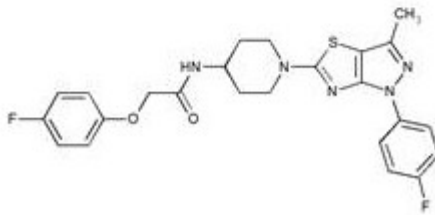
[0053]



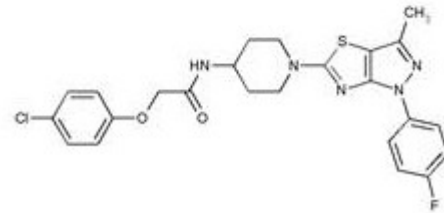
CAS 1787882-10-3,



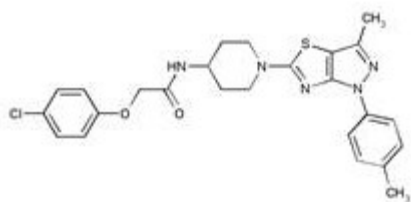
CAS 1359473-07-6,



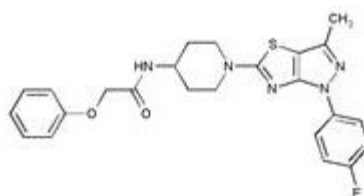
CAS 1359350-08-5,



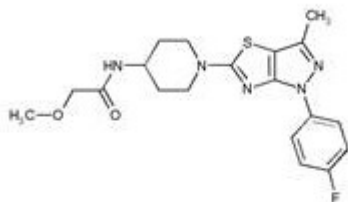
CAS 1359344-31-2,



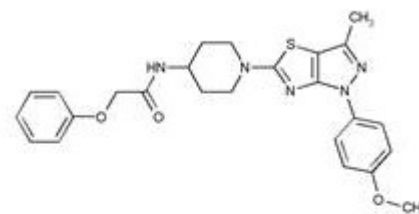
CAS 1359336-90-5,



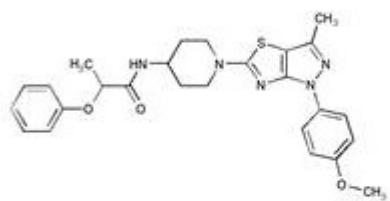
CAS 1359336-66-5,



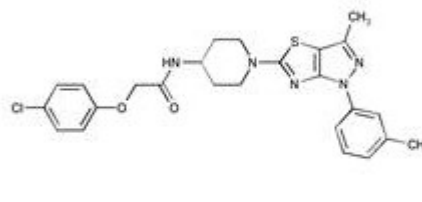
CAS 1359336-61-0,



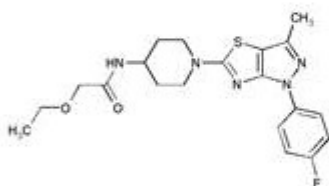
CAS 1359336-44-9,



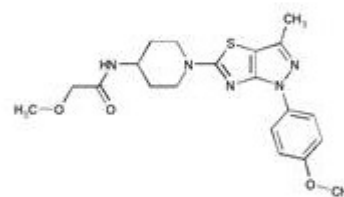
[0054] CAS 1359336-20-1,



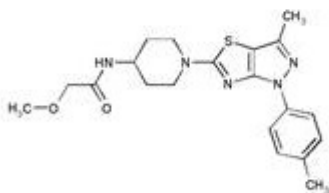
CAS 1359333-46-2,



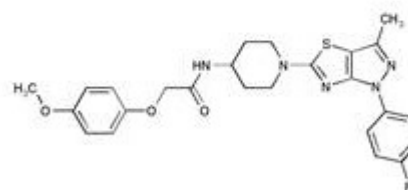
CAS 1359332-65-2,



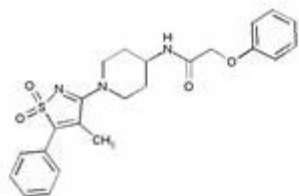
CAS 1359332-51-6



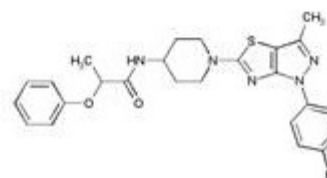
CAS 1359302-83-2,



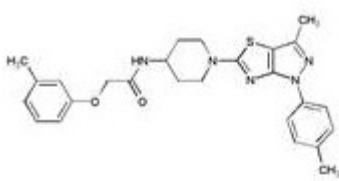
CAS 1358827-44-7,



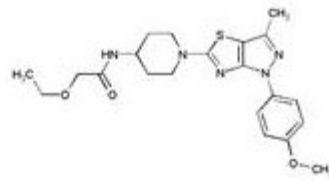
CAS 1358394-09-8,



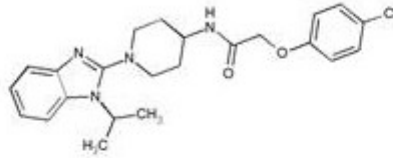
CAS 1358197-91-7,



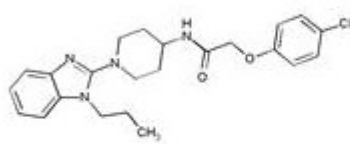
CAS 1358024-48-2,



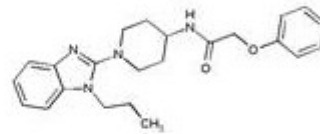
CAS 1357895-59-0,



CAS 1081373-74-1,

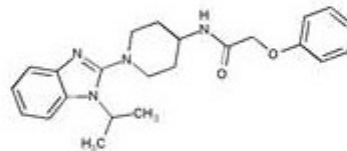


CAS 1081355-27-2,

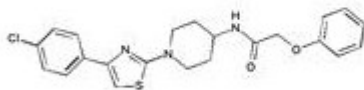


CAS 1048794-79-1,

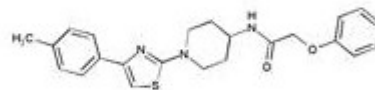
[0055]



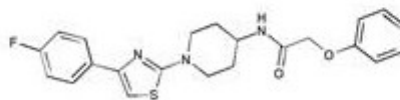
CAS 1048794-49-5,



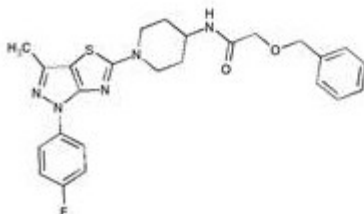
CAS 878694-03-2,



CAS 878693-99-3,

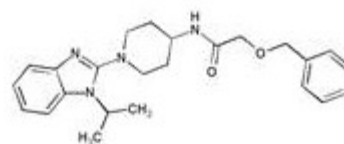


CAS 878693-72-2,



CAS 1358737-82-2

和



CAS 1047557-93-6。

[0056] 排除的化合物代表没有指示用途的商业化合物。

[0057] 在变量或取代基可以选自一组不同的变体并且这样的变量或取代基出现多于一次的情况下,各个变体可以相同或不同。

具体实施方式

[0058] 在本发明的含义内,术语使用如下:

[0059] 术语“任选取代的”是指未取代的或取代的。通常但不限于,“一个或多个取代基”是指一个、两个或三个,优选一个或两个取代基,并且更优选一个取代基。通常这些取代基可以相同或不同。

[0060] “烷基”是指直链或支链烃链。烷基碳的每个氢可以被进一步规定的取代基取代。

[0061] “烯基”是指含有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃链。烯基碳的每个氢可以被进一步规定的取代基取代。

[0062] “炔基”是指含有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃链。炔基碳的每个氢可以被进一步规定的取代基取代。

[0063] “C₁₋₄烷基”是指具有1-4个碳原子的烷基链,例如,如果在分子末端存在:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基,或者当分子的两个部分通过烷基连接时,例如-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH(C₂H₅)-、-C(CH₃)₂-。C₁₋₄烷基碳的每个氢可以被进一步规定的取代基代替。术语“C₁₋₃烷基”相应地定义。

[0064] “C₁₋₆烷基”是指具有1-6个碳原子的烷基链,例如,如果在分子末端存在:C₁₋₄烷基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基,或者当分子的两个部分通过烷基连接时,例如-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH(C₂H₅)-、-C(CH₃)₂-。C₁₋₆烷基碳的每个氢可以被进一步规定的取代基替代。

[0065] “C₂₋₆烯基”是指具有2-6个碳原子的烯基链,例如,如果在分子末端存在:-CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-CH₂-CH=CH₂、-CH=CH-CH₂-CH₃、-CH=CH-CH=CH₂,或者当分子的两个部分通过烯基连接时,例如-CH=CH-。C₂₋₆烯基碳的每个氢可以被进一步规定的取代基代替。

[0066] “C₂₋₆炔基”是指具有2-6个碳原子的炔基链,例如,如果在分子末端存在:-C≡CH、-CH₂-C≡CH、CH₂-CH₂-C≡CH、CH₂-C≡C-CH₃,或者当分子的两个部分通过炔基连接时,例如-C≡C-。C₂₋₆炔基碳的每个氢可以被进一步规定的取代基替代。

[0067] “C₃₋₇环烷基”或“C₃₋₇环烷基环”是指具有3-7个碳原子的环状烷基链,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基。优选地,环烷基是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。环烷基碳的每个氢可以被本文进一步规定的取代基替代。术语“C₃₋₅环烷基”或“C₃₋₅环烷基环”相应地定义。

[0068] “C₅亚环烷基”是指具有5个碳原子的二价环烷基,即二价环戊基环。

[0069] “C₅亚环烯基”是指二价亚环烯基,即二价环戊烯或环戊二烯。

[0070] “C₄₋₁₂双环烷基”或“C₄₋₁₂双环烷基环”是指具有4-12个碳原子的双环稠合、桥连或螺烷基链,例如六氢茚满、八氢并环戊二烯、双环[2.2.1]庚烷或螺(3.2)己烷。双环烷基碳的每个氢可以被本文进一步规定的取代基取代。

[0071] “卤素”是指氟、氯、溴或碘。通常优选卤素是氟或氯。

[0072] “3-7元杂环基”或“3-7元杂环”是指具有3、4、5、6或7个环原子的环,其可以含有至多最大数目的双键(完全、部分或不饱和的芳族或非芳族环),其中至多4个环原子中的至少一个环原子被选自硫(包括-S(O)-、-S(O)₂-)、氧和氮(包括=N(O)-)的杂原子替代,并且其中环经由碳或氮原子与分子的其余部分连接。3-7元杂环的实例为氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、咪喃、噻吩、吡咯、吡咯啉、咪唑、咪唑啉、吡唑、吡唑啉、噁唑、

噁唑啉、异噁唑、异噁唑啉、噻唑、噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、噻二唑、噻二唑啉、四氢呋喃、四氢噻吩、吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑啉、噻二唑烷、环丁砜、吡喃、二氢吡喃、四氢吡喃、咪唑烷、吡啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、哌嗪、哌啶、吗啉、四唑、三唑、三唑烷、四唑烷、二氮杂环庚烷、氮杂环庚烯或高哌嗪。术语“5-6元杂环基”或“5-6元杂环”相应地定义,并且包括5-6元芳族杂环基或杂环。术语“5元杂环基”或“5元杂环”相应地定义,并且包括5元芳族杂环基或杂环。

[0073] 术语“含有氮环原子的5元亚杂环基”是指二价5元杂环,其中五个环原子中的至少一个是氮原子,并且其中该环经由碳或氮原子与分子的其余部分连接。

[0074] “饱和的4-7元杂环基”或“饱和的4-7元杂环”是指完全饱和的“4-7元杂环基”或“4-7元杂环”。

[0075] “4-7元至少部分饱和的杂环基”或“4-7元至少部分饱和的杂环”是指至少部分饱和的“4-7元杂环基”或“4-7元杂环”。

[0076] “5-6元芳族杂环基”或“5-6元芳族杂环”是指衍生自环戊二烯基或苯的杂环,其中至少一个碳原子被选自硫(包括-S(O)-、-S(O)₂-)、氧和氮(包括=N(O)-)的杂原子替代。这样的杂环的实例是呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、三唑、四唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、三嗪。

[0077] “5元芳族杂环基”或“5元芳族杂环”是指衍生自环戊二烯基的杂环,其中至少一个碳原子被选自硫(包括-S(O)-、-S(O)₂-)、氧和氮(包括=N(O)-)的杂原子替代。这样的杂环的实例是呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、三唑、四唑。

[0078] “7-12元杂双环基”或“7-12元杂双环”是指具有7-12个环原子的两个环的杂环系统,其中至少一个环原子由两个环共享并且可以含有至多最大数目的双键(完全、部分或不饱和的芳族或非芳族环),其中至少一个环原子且至多6个环原子被选自硫(包括-S(O)-、-S(O)₂-)、氧和氮(包括=N(O)-)的杂原子替代,并且其中所述环经由碳或氮原子与分子的其余部分连接。7-12元杂双环的实例是吡啶、二氢吡啶、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并咪唑、苯并咪唑啉、喹啉、喹唑啉、二氢喹唑啉、喹啉、二氢喹啉、四氢喹啉、十氢喹啉、异喹啉、十氢异喹啉、四氢异喹啉、二氢异喹啉、苯并氮杂环庚烯、嘌呤或蝶啶。术语7-12元杂双环还包括两个环的螺结构,如6-氧杂-2-氮杂螺[3,4]辛烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基或2,6-二氮杂螺[3.3]庚-6-基或桥连杂环,如8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基或3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷。

[0079] “饱和的7-12元杂双环基”或“饱和的7-12元杂双环”是指完全饱和的7-12元杂双环基或7-12元杂双环。

[0080] “7-12元至少部分饱和的杂双环基”或“7-12元至少部分饱和的杂双环”是指至少部分饱和的“7-12元杂双环基”或“7-12元杂双环”。

[0081] “9-11元芳族杂双环基”或“9-11元芳族杂双环”是指两个环的杂环系统,其中至少一个环是芳族的,并且其中杂环系统具有9-11个环原子,其中两个环原子由两个环共享并且可以含有至多最大数目的双键(完全或部分芳族的),其中至少一个环原子且至多6个环原子被选自硫(包括-S(O)-、-S(O)₂-)、氧和氮(包括=N(O)-)的杂原子替代,并且其中所述环经由碳或氮原子与分子的其余部分连接。9-11元芳族杂双环的实例是吡啶、二氢吡啶、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并咪唑、苯并咪唑

[0098] R^{6a1} 优选为 A^{2a} 或 C_{1-6} 烷基, 任选地被一个或多个卤素和/或一个 A^{2a} 和/或一个 OR^{6a3} 取代。更优选 R^{6a1} 为 C_{1-6} 烷基, 任选地被一个或多个 F 和/或一个 OR^{6a3} 取代。

[0099] 优选地, R^{6a} 为 C_{1-6} 烷基, 任选地被一个或多个卤素和/或一个 A^{2a} 和/或 OR^{6a3} 取代。更优选地, R^{6a} 为 C_{1-6} 烷基, 任选地被一个或多个卤素和/或一个 OR^{6a3} 取代。

[0100] 在一个优选的实施方案中, R^{6a1} 为未取代的 C_{4-6} 烷基; 更优选 3-甲基丁-1-基或正丁基。在另一个优选的实施方案中, R^{6a1} 为 C_{2-6} 烷基, 被一个或多个相同或不同的卤素 (优选一个或多个氟) 取代; 更优选 R^{6a1} 为 3,3,3-三氟丙基、2-甲基-3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁-2-基、2,2,3,3,3-五氟丙基、3,3-二氟丁基或 3,3,3-三氟丁基。

[0101] 在另一个优选的实施方案中, R^{6a1} 为 A^{2a} 、 CH_2A^{2a} 、 $CH_2CH_2A^{2a}$, 其中 A^{2a} 未被取代或被一个或多个相同或不同的卤素 (优选一个或多个氟) 取代。

[0102] 优选地, R^{6a2} 为 H。

[0103] 优选地, R^{6a} 为 OC_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 烷基- OC_{1-4} 烷基 (其中每个 C_{1-4} 烷基任选地被 1-3 个 F 取代) 或 OCH_2A^{2a} 。

[0104] 在另一个实施方案中, A^2 为 A^{2a} 。

[0105] 优选地, A^{2a} 为苯基或 5 元至 6 元芳族杂环基, 优选吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基或 1,2,4-噁二唑基, 并且其中 A^{2a} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^6 取代。

[0106] 优选地, A^{2a} 被一个或两个相同或不同的 R^6 取代。

[0107] 优选地, 每个 R^6 独立地为 F、Cl、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 或环丙基。

[0108] 优选地, R^2 为 H。

[0109] 优选地, R^3 为 A^3 。

[0110] 优选地, A^3 为苯基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基, 并且其中 A^3 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代。

[0111] 优选地, A^3 被一个或两个相同或不同的 R^{10} 取代。

[0112] 优选地, R^2 和 R^3 与它们附着的氧和碳原子连接在一起以形成二氢苯并吡喃环, 其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代, 优选所述环被一个或两个 R^{10} 取代。

[0113] 优选地, R^{10} 独立地为 F、Cl、 CF_3 、 $CH=O$ 、 CH_2OH 或 CH_3 。

[0114] 其中一些或所有上述基团具有优选的或更优选的含意的式 (I) 的化合物也是本发明的目的。

[0115] 本发明的优选的具体化合物选自

[0116] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{1-[5-(5-氯吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-基}乙酰胺;

[0117] 2-[(6-氯-5-氟吡啶-3-基)氧基]-N-{1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-基}乙酰胺;

[0118] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3R*,4R*)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺;

[0119] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-4-哌啶基]乙酰胺;

[0120] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{1-[5-(4,4,4-三氟丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-基}乙酰胺;

[0121] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(1*R*,5*S*,6*R*)-3-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]乙酰胺;

[0122] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌嗪-1-基}乙酰胺;

[0123] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氮杂环庚烷-4-基}乙酰胺;

[0124] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3*R*,4*R*)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺;

[0125] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3*S*,4*S*)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺;

[0126] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(4*S*)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氮杂环庚烷-4-基]乙酰胺;

[0127] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(4*R*)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氮杂环庚烷-4-基]乙酰胺;

[0128] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(1-{5-[3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}哌啶-4-基)乙酰胺;或

[0129] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(1-{5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-1,3,4-噁二唑-2-基}哌啶-4-基)乙酰胺。

[0130] 当式(I)的化合物可能发生互变异构现象(例如酮-烯醇互变异构现象)时,单独的形式(例如酮和烯醇形式)可以单独包含和以任何比率一起作为混合物包含。这同样适用于立体异构体,例如对映异构体、顺/反异构体、构象异构体等。

[0131] 特别地,当在根据式(I)的化合物中给出对映异构体或非对映异构体形式时,每种纯的形式单独地和至少两种纯形式以任何比率的任何混合物都包含在式(I)中,并且是本发明的主题。

[0132] 同位素标记的式(I)的化合物也在本发明的范围内。用于同位素标记的方法是本领域已知的。优选的同位素是元素H、C、N、O和S的同位素。式(I)的化合物的溶剂化物和水合物也在本发明的范围内。

[0133] 如果需要,异构体可以通过本领域公知的方法(例如通过液相色谱法)分离。通过使用例如手性固定相,这同样适用于对映异构体。另外,通过对映异构体转化为非对映异构体,即与对映异构体纯的辅助化合物偶联,随后分离所得非对映异构体并裂解辅助残基,可以分离对映异构体。或者,式(I)的化合物的任何对映异构体可以使用光学纯的起始原料、试剂和/或催化剂由立体选择性合成获得。

[0134] 在根据式(I)的化合物含有一个或多个酸性或碱性基团的情况下,本发明还包含它们相应的药学上或毒理学上可接受的盐,特别是它们的药学上可用的盐。因此,含有酸性基团的式(I)的化合物可以根据本发明例如作为碱金属盐、碱土金属盐或作为铵盐使用。这样的盐的更精确的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐或与氨或有机胺(例如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺或氨基酸)形成的盐。含有一个或多个碱性基团(即可以被质子化的基团)的式(I)的化合物可以以其与无机或有机酸的加成盐形式存在,并且可以根据本发明使用。合适的酸的实例包括氯化氢、溴化氢、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、

酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、苯基丙酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、异烟酸、柠檬酸、己二酸和本领域技术人员已知的其它酸。如果式(I)的化合物在分子中同时含有酸性和碱性基团,则除了所述盐形式之外,本发明还包括内盐或内铵盐(两性离子)。根据式(I)的相应的盐可以通过本领域技术人员已知的常规方法获得,例如通过使这些盐与有机或无机酸或碱在溶剂或分散剂中接触,或通过与其它盐进行阴离子交换或阳离子交换。本发明还包括式(I)的化合物的所有盐,由于其生理相容性低,不能直接适用于药物,但可以用作例如化学反应的中间体或用于制备药学上可接受的盐。

[0135] 如下所示,本发明的化合物被认为适于调节整合应激反应途径。

[0136] 整合应激反应(ISR)是所有真核生物共同的细胞应激反应(1)。ISR信号传导的失调具有重要的病理学后果,尤其与炎症、病毒感染、糖尿病、癌症和神经变性疾病有关。

[0137] ISR是不同类型细胞应激的共同特征,导致真核翻译起始因子2的 α 亚基(eIF2 α)在丝氨酸51上的磷酸化,导致正常蛋白合成的抑制和应激反应基因的表达(2)。在哺乳动物细胞中,磷酸化通过四种eIF2 α 激酶家族进行,即:PKR样ER激酶(PERK)、双链RNA依赖性蛋白激酶(PKR)、血红素调节的eIF2 α 激酶(HRI)和一般控制不可去抑制2(general control nonderepressible 2, GCN2),各自对不同的环境和生理应激作出反应(3)。

[0138] eIF2 α 与eIF2 β 和eIF2 γ 一起形成eIF2复合物,其是正常mRNA翻译起始的关键参与者(4)。eIF2复合物结合GTP和Met-tRNA_i,形成三元复合物(eIF2-GTP-Met-tRNA_i),其由核糖体募集以启动翻译(5,6)。

[0139] eIF2B是由5个亚基(α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ)组成的杂十聚体复合物,其以一式两份形成GEF活性十聚体(7)。

[0140] 响应ISR激活,磷酸化的eIF2 α 抑制eIF2B介导的GDP与GTP的交换,导致三元复合物形成减少,并因此抑制特征在于核糖体结合5' AUG起始密码子的正常mRNA的翻译(8)。在三元复合物丰度降低的这些条件下,包括编码转录因子ATF4的mRNA的几种特定mRNA的翻译经由涉及上游ORF(uORF)翻译改变的机制而被激活(7,9,10)。这些mRNA通常含有一个或多个uORF,这些uORF通常在无应激细胞中发挥作用,以限制核糖体流向主要编码ORF。例如,在正常条件期间,ATF的5' UTR中的uORF占据核糖体,并阻止ATF4编码序列的翻译。然而,在应激条件期间,即在三元复合物形成减少的条件下,核糖体扫描经过这些上游ORF并在ATF4编码ORF处起始翻译的可能性增加。以这种方式表达的ATF4和其它应激反应因子随后控制一系列其它应激反应基因的表达。急性期在于表达目的在于恢复稳态的蛋白质,而慢性期导致表达促凋亡因子(1,11,12,13)。

[0141] ISR信号传导标记的上调已在多种病况中得到证明,其中包括癌症和神经变性疾病。在癌症中,ER应激调节的翻译增加对缺氧条件的耐受性并促进肿瘤生长(14,15,16),并且已经显示通过基因靶向缺失PERK而减慢源自转化的PERK^{-/-}小鼠胚胎成纤维细胞的肿瘤生长(14,17)。此外,对于eIF2B激活剂在治疗一种形式的侵袭性转移性前列腺癌中有效,最近的报道提供了使用小鼠中源自患者的异种移植建模的概念性验证(28)。总之,细胞保护性ISR信号传导的预防可以代表用于治疗至少一些形式的癌症的有效抗增殖策略。

[0142] 此外,ISR信号传导的调节可以证明在维持突触功能和减少神经元衰退中是有效的,其特征在于错误折叠蛋白和未折叠蛋白应答(UPR)激活的神经变性疾病中也是有效的,

例如肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、额颞痴呆 (FTD)、阿尔茨海默氏病 (AD)、帕金森氏病 (PD) 和雅各克-雅氏 (朊病毒) 病 (18, 19, 20)。对于朊病毒病, 存在神经变性疾病的一个实例, 其中已经显示 ISR 信号传导的药理学以及遗传抑制可以使蛋白质翻译水平正常化, 拯救突触功能并防止神经元损失 (21)。具体地, 通过控制磷酸化的 eIF2 α 水平的磷酸酶的过表达来降低磷酸化的 eIF2 α 的水平, 增加了朊病毒感染小鼠的存活, 而持续的 eIF2 α 磷酸化降低了存活 (22)。

[0143] 此外, 控制蛋白表达水平对于正常脑功能的重要性的直接证据以影响 eIF2 和 eIF2B 功能的罕见遗传疾病的形式存在。破坏 eIF2 的复合物完整性并因此导致正常蛋白表达水平降低的 eIF2 γ 中的突变与智力残疾综合征 (ID) 有关 (23)。eIF2B 亚基中部分功能丧失的突变已显示是罕见脑白质营养不良, 消融性白质疾病 (VWMD) 的原因 (24, 25)。具体地, 已显示用与 ISRIB 相关的小分子稳定 VWMD 小鼠模型中的 eIF2B 部分功能丧失减少 ISR 标记并改进功能以及病理学终点 (26, 27)。

[0144] 本发明提供了游离或药学上可接受的盐形式或溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体形式的本发明的化合物, 其用于治疗本文提及的疾病或病症。

[0145] 因此, 本发明的一个方面是本发明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, 其用作如上提及的药物。

[0146] 所述治疗方法可以应用于哺乳动物, 例如狗、猫、牛、马、兔、猴和人。优选地, 哺乳动物患者是人患者。

[0147] 因此, 本发明提供了本发明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, 其待用于治疗或预防一种或多种与整合应激反应相关的疾病或病症。

[0148] 本发明的另一方面是本发明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, 其用于治疗或预防一种或多种与整合应激反应相关的病症或疾病的方法中。

[0149] 本发明的另一方面是本发明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制造药物的用途, 所述药物用于治疗或预防一种或多种与整合应激反应相关的病症或疾病。

[0150] 本发明的又一方面是用于在需要治疗一种或多种与整合应激反应相关的疾病或病症的哺乳动物患者中治疗、控制、延迟或预防所述疾病或病症的方法, 其中所述方法包括给予所述患者治疗有效量的本发明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。

[0151] 本发明提供了本发明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, 其待用于治疗或预防一种或多种以下提及的疾病或病症。

[0152] 本发明的另一方面是本发明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, 其用于治疗或预防一种或多种以下提及的病症或疾病。

[0153] 本发明的另一方面是本发明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制造药物的用途, 所述药物用于治疗或预防一种或多种以下提及的病症或疾病。

[0154] 本发明的又一方面是用于在需要治疗一种或多种以下提及的疾病或病症的哺乳

动物患者中治疗、控制、延迟或预防所述疾病或病症的方法,其中所述方法包括给予所述患者治疗有效量的本发明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。

[0155] 疾病或病症包括但不限于脑白质营养不良、智力残疾综合征、神经变性疾病和病症、肿瘤疾病、感染性疾病、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代谢疾病、眼部疾病以及选自以下的疾病:器官纤维化、慢性和急性肝病、慢性和急性肺病、慢性和急性肾病、心肌梗塞、心血管疾病、心律失常、动脉粥样硬化、脊髓损伤、缺血性中风和神经病性疼痛。

[0156] 脑白质营养不良

[0157] 脑白质营养不良的实例包括但不限于消融性白质病 (VWMD) 和伴有CNS髓鞘形成减退(例如与eIF2或信号转导或信号传导途径中的组分(包括eIF2)的功能受损相关)的儿童共济失调。

[0158] 智力残疾综合征

[0159] 智力残疾特别是指其中人在智力功能如交流、照顾他自己或她自己方面具有某些限制和/或具有受损的社交技能的状况。智力残疾综合征包括但不限于与eIF2或信号转导或信号传导途径中的组分(包括eIF2)的功能受损相关的智力疾病况。

[0160] 神经变性疾病/病症

[0161] 神经变性疾病和病症的实例包括但不限于阿勒克疾病、阿尔珀疾病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、共济失调毛细血管扩张、巴特病(也称为斯皮尔梅伊尔-沃格特-肖格伦-巴特病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease))、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病、科克因综合征、皮质基底变性、克雅氏病、额颞痴呆、格-施-沙综合征(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome)、亨廷顿病、HIV相关痴呆、肯尼迪病、克氏病(Krabbe's disease)、库鲁病(Kuru)、雷维小体痴呆、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease)(脊髓小脑性共济失调3型)、多发性硬化、多发性系统萎缩、发作性睡病、神经包柔螺旋体病(neuroborreliosis)、帕金森病、佩-梅病(Pelizaeus-Merzbacher Disease)、皮克病、原发性侧索硬化、朊病毒病、进行性核上性麻痹、雷夫叙姆病(Refsum's disease)、桑霍夫病、席尔德病、恶性贫血继发的脊髓亚急性联合变性、精神分裂症、脊髓小脑性共济失调(具有不同特征的多种类型)、脊髓肌肉萎缩、Steele-Richardson-Olszewski病、脊髓痨和tau病。

[0162] 特别地,神经变性疾病或和病症选自阿尔茨海默病、帕金森病和肌萎缩性侧索硬化。

[0163] 肿瘤疾病

[0164] 肿瘤疾病可以从最广义上理解为由细胞生长失控所导致的任何组织。在许多情况下,肿瘤导致至少大体积组织块,任选地受血管支配。它可以包含或不包含一个或多个转移瘤的形成。本发明的肿瘤疾病可以是任何肿瘤,如国际疾病统计分类和相关健康问题第10次修订版(ICD-10)类C00-D48所分类的。

[0165] 示例性地,根据本发明的肿瘤疾病可以是存在一种或多种恶性肿瘤(肿瘤)(ICD-10类C00-C97),可以是存在一种或多种原位肿瘤(ICD-10类D00-D09),可以是存在一种或多种良性肿瘤(ICD-10类D10-D36),或者可以是存在一种或多种具有不确定或未知行为的肿瘤(ICD-10类D37-D48)。优选地,根据本发明的肿瘤疾病是指存在一种或多种恶性肿瘤,即恶性肿瘤(ICD-10类C00-C97)。

[0166] 在更优选的实施方案中,肿瘤疾病是癌症。

[0167] 癌症可以从最广义上理解为任何恶性肿瘤疾病,即,患者中存在一种或多种恶性肿瘤。癌症可以是实体或血液恶性肿瘤。本文考虑的是但不限于白血病、淋巴瘤、癌和肉瘤。

[0168] 特别地,本文包括特征在于上调的ISR标记的肿瘤疾病,例如癌症。

[0169] 示例性癌症包括但不限于甲状腺癌、内分泌系统的癌症、胰腺癌、脑癌(例如多形性成胶质细胞瘤、神经胶质瘤)、乳腺癌(例如ER阳性、ER阴性、化疗抗性、赫赛汀抗性、HER2阳性、阿霉素抗性、他莫昔芬抗性、导管癌、小叶癌、原发性、转移性)、宫颈癌、卵巢癌、子宫癌、结肠癌、头颈癌、肝癌(例如肝细胞癌)、肾癌、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)、结肠癌、食道癌、胃癌、膀胱癌、骨癌、胃癌、前列腺癌和皮肤癌(例如黑素瘤)。

[0170] 进一步的实例包括但不限于骨髓瘤、白血病、间皮瘤和肉瘤。

[0171] 另外的实例包括但不限于成神经管细胞瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑瘤、恶性胰腺胰岛瘤、恶性类癌、泌尿膀胱癌、恶化前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、泌尿生殖道癌、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肿瘤、甲状腺髓样癌、甲状腺髓样癌、黑素瘤、结肠直肠癌、甲状腺乳头状癌、肝细胞癌、乳头状佩吉特病、叶状瘤、小叶癌、导管癌、胰腺星状细胞癌和肝星状细胞癌。

[0172] 示例性白血病包括但不限于急性非淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、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(basophilic leukemia)、胚细胞白血病、牛白血病、慢性髓细胞白血病、表皮白血病、胚胎性白血病、嗜酸性白血病、格罗斯白血病(Gross' leukemia)、毛细胞白血病、成血性白血病、成血细胞性白血病、组织细胞白血病、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、淋巴母细胞性白血病、淋巴细胞白血病、淋巴源性白血病、淋巴样白血病、淋巴肉瘤细胞性白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞白血病、小骨髓母细胞性白血病(micromyeloblastic leukemia)、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、浆细胞白血病、前髓细胞白血病、里德尔细胞白血病、希林白血病、干细胞白血病、亚白血病性白血病和未分化的细胞白血病。

[0173] 示例性肉瘤包括但不限于软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、阿贝肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肪肉瘤、脂肉瘤、肺泡软部分肉瘤、成釉细胞肉瘤、葡萄簇状肉瘤、绿色瘤肉瘤、绒毛膜癌、胚胎肉瘤、维尔姆斯瘤肉瘤、子宫内膜肉瘤、基质肉瘤、尤因肉瘤、筋膜肉瘤、成纤维细胞肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞肉瘤、霍奇金肉瘤、特发性多发性色素沉着出血性肉瘤、B细胞免疫母细胞肉瘤、淋巴瘤、T细胞免疫母细胞肉瘤、詹森氏肉瘤、卡波西肉瘤、库菲氏细胞肉瘤、血管肉瘤、白肉瘤、恶性间质瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、网状细胞肉瘤、劳氏肉瘤、浆液性囊肿肉瘤、滑液肉瘤和毛细血管肉瘤。

[0174] 示例性黑素瘤包括但不限于肢端着色斑黑素瘤(acral-lentiginous melanoma)、无黑色素的黑素瘤、良性幼年黑素瘤、克劳德曼黑素瘤、S91黑素瘤、Harding-Passey黑素瘤、幼年黑素瘤、恶性雀斑黑素瘤、恶性黑素瘤、结节性黑素瘤、指甲下黑素瘤和浅表扩散性

黑素瘤。

[0175] 示例性癌包括但不限于甲状腺髓样癌、家族性甲状腺髓样癌、腺泡癌、腺泡状癌、腺样囊性癌、腺囊性癌、腺癌、肾上腺皮质癌、肺泡癌、肺泡细胞癌、基底细胞癌、基底细胞癌、基底细胞样癌、基底鳞状细胞癌、细支气管肺泡癌、细支气管癌、支气管源性癌、脑型癌、胆管细胞癌、绒毛膜癌、胶质癌、粉刺癌、体癌、筛状癌、护胸甲癌 (carcinoma en cuirasse)、皮肤癌、圆柱癌、圆柱细胞癌、导管癌、导管癌、硬癌、胚胎性癌、脑样癌、表皮样癌、上皮腺癌、外植癌、溃疡癌 (carcinoma ex ulcere)、纤维癌、胶样癌 (gelatiniform carcinoma)、胶状癌、巨细胞癌、巨大细胞癌、腺性癌、粒层细胞癌、毛基质癌、血样癌、肝细胞癌、Hurthle细胞癌、透明癌、肾上腺样癌、幼稚胚胎癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、Krompecher癌、库尔奇茨基细胞癌 (Kulchitzky-cell carcinoma)、大细胞癌、晶状体癌、豆状癌、脂肪瘤癌、小叶癌、淋巴上皮癌、髓质癌、髓状癌、黑变病癌、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 (mucoepidermoid carcinoma)、粘液癌 (carcinoma mucosum)、粘液癌 (mucous carcinoma)、粘液瘤样癌 (carcinoma myxomatodes)、鼻咽癌、燕麦细胞癌、骨化癌、类骨癌、乳头状癌、门静脉周癌、蔓延前癌、棘皮细胞癌、髓样癌、肾的肾细胞癌、储备细胞癌、肉瘤、schneiderian癌、硬癌、阴囊癌、印戒细胞癌、单纯癌、小细胞癌、马铃薯状癌 (solanoid carcinoma)、球状细胞癌、梭形细胞癌、海绵癌、鳞状癌、鳞状细胞癌、线癌 (string carcinoma)、毛细血管扩张癌、毛细血管扩张癌、移行细胞癌、结节性皮癌、管状癌、结节状癌、疣状癌和绒毛癌。

[0176] 感染性疾病

[0177] 实例包括但不限于由病毒引起的感染 (例如由HIV-1: 人免疫缺陷病毒1型; IAV: 甲型流感病毒; HCV: 丙型肝炎病毒; DENV: 登革病毒; ASFV: 非洲猪瘟病毒; EBV: EB病毒; HSV1: 单纯疱疹病毒1; CHIKV: 基孔肯雅病毒; HCMV: 人巨细胞病毒; SARS-CoV: 严重急性呼吸综合征冠状病毒引起的感染) 和由细菌引起的感染 (例如由军团菌、布鲁氏菌、Simkania、衣原体、螺杆菌和弯曲杆菌 (Campylobacter) 引起的感染)。

[0178] 炎性疾病

[0179] 炎性疾病的实例包括但不限于手术后认知功能障碍 (手术后认知功能下降)、创伤性脑损伤、关节炎、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、幼年特发性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮 (SLE)、重症肌无力、幼年发作型糖尿病、1型糖尿病、Guillain-Barre氏综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、银屑病、斯耶格伦综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫甲状腺炎、贝赫切特病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病、炎性肠病、艾迪生病、白癜风、哮喘、过敏性哮喘、寻常痤疮、乳糜泻病、慢性前列腺炎、炎性肠病、盆腔炎性病、再灌注损伤、结节病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化症和特应性皮炎。

[0180] 肌肉骨骼疾病

[0181] 肌肉骨骼疾病的实例包括但不限于肌营养不良、多发性硬化、弗雷德里奇共济失调、肌肉萎缩病症 (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、上踝炎、腱炎、背痛、肌肉疼痛、肌肉酸痛、重复性劳损病症和麻痹。

[0182] 代谢疾病

[0183] 代谢疾病的实例包括但不限于糖尿病(特别是II型糖尿病)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、尼曼-皮克病、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、增殖性视网膜病和克-塞病(Kearns-Sayre disease)。

[0184] 眼部疾病

[0185] 眼部疾病的实例包括但不限于任何闭塞性或炎性视网膜血管疾病的水肿或新血管形成,例如虹膜发红、新生血管性青光眼、翼状胬肉、血管化青光眼滤过泡、结膜乳头状瘤;脉络膜新血管形成,例如新生血管性年龄相关性黄斑变性(AMD)、近视、先前葡萄膜炎、创伤或特发性;黄斑水肿,例如手术后黄斑水肿、包括视网膜和/或脉络膜炎症的葡萄膜炎继发性黄斑水肿、糖尿病继发性黄斑水肿和视网膜血管闭塞病(即视网膜分支静脉和视网膜中央静脉闭塞)继发性黄斑水肿;由于糖尿病引起的视网膜新生血管形成,例如视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、颈动脉疾病引起的眼缺血综合征、眼或视网膜动脉阻塞、镰状细胞视网膜病、其它缺血性或阻塞性新生血管视网膜病、早产儿视网膜病或Eale's病;和遗传病,例如VonHippel-Lindau综合征。

[0186] 其它疾病

[0187] 其它疾病包括但不限于器官纤维化(例如肝纤维化、肺纤维化或肾纤维化)、慢性和急性肝病(例如脂肪肝病或肝脂肪变性)、慢性和急性肺病、慢性和急性肾病、心肌梗塞、心血管疾病、心律失常、动脉粥样硬化、脊髓损伤、缺血性中风和神经性疼痛。

[0188] 本发明的另一方面是药物组合物,其包含至少一种本发明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药学上可接受的载体,任选地与一种或多种其它生物活性化合物或药物组合物组合。

[0189] 优选地,一种或多种生物活性化合物是式(I)的化合物以外的整合应激反应途径的调节剂。

[0190] “药物组合物”是指一种或多种活性成分,和一种或多种构成载体的惰性成分,以及直接或间接地由任意两种或更多种成分的组合、复合或聚集,或由一种或多种成分的解离,或由一种或多种成分的其它类型的反应或相互作用产生的任何产物。因此,本发明的药物组合物包括通过将本发明的化合物与药学上可接受的载体混合而制备的任何组合物。

[0191] 本发明的药物组合物可以包含一种或多种另外的化合物作为活性成分,如组合物中式(I)的化合物或整合应激反应途径的其它调节剂的混合物。

[0192] 活性成分可以包含在一种或多种不同的药物组合物(药物组合物的组合)中。

[0193] 术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸制备的盐,所述碱或酸包括无机碱或酸和有机碱或酸。

[0194] 组合物包括适于口服、直肠、局部、肠胃外(包括皮下、肌内和静脉内)、眼部(眼)、肺部(鼻或颊吸入)或鼻给药的组合物,尽管在任何给定的情况下最合适的途径将取决于所治疗病况的性质和严重性以及活性成分的性质。它们可以方便地以单位剂型存在,并通过药学领域公知的任何方法制备。

[0195] 在实际应用中,式(I)的化合物可以作为活性成分与药物载体根据常规药物混配技术紧密混合。载体可以采用多种形式,这取决于给药所需的制剂形式,例如口服或肠胃外(包括静脉内)。在制备用于口服剂型的组合物时,可以采用任何常用的药物介质,例如在口服液体制剂(例如悬浮液、酞剂和溶液)的情况下,水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂

等;或在口服固体制剂(例如粉末、硬胶囊和软胶囊以及片剂)的情况下,例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂等,其中比起液体制剂,优选固体口服制剂。

[0196] 由于其易于给药,片剂和胶囊代表了最有利的口服剂量单位形式,在这种情况下显然采用固体药物载体。如果需要,片剂可以通过标准的水性或非水性技术进行包衣。这样的组合物和制剂应含有至少0.1%的活性化合物。当然,这些组合物中活性化合物的百分比可以变化,并且可以方便地在单位重量的约2%至约60%之间。在这样的治疗上有用的组合物中活性化合物的量使得将获得有效剂量。活性化合物还可以鼻内给药,例如作为液滴或喷雾剂。

[0197] 片剂、丸剂、胶囊等也可以含有粘结剂,例如黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,例如磷酸二钙;崩解剂,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸;润滑剂,例如硬脂酸镁;和甜味剂,例如蔗糖、乳糖或糖精。当剂量单位形式是胶囊时,除了上述类型的材料之外,它可以含有液体载体,例如脂肪油。

[0198] 各种其它材料可以作为包衣存在或用于改变剂量单位的物理形式。例如,片剂可以用虫胶、糖或两者包衣。除了活性成分之外,糖浆或酞剂还可以含有蔗糖作为甜味剂、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯作为防腐剂、染料和调味剂如樱桃或橙调味剂。

[0199] 式(I)的化合物也可以胃肠外给药。这些活性化合物的溶液或悬浮液可以在适当地混合有表面活性剂(例如羟丙基纤维素)的水中制备。分散体也可以在甘油、液体聚乙二醇及其混合物/油中制备。在普通的储存和使用条件下,这些制剂含有防腐剂以防止微生物的生长。

[0200] 适于可注射使用的药物形式包括无菌水性溶液或分散体和用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在所有情况下,该形式应该是无菌的,并且应该是流体,达到容易注射的程度。它在制造和储存条件下应该是稳定的,并且应该被保存以防止微生物(例如细菌和真菌)的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质,其含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、其合适的混合物和植物油。

[0201] 可以采用任何合适的给药途径为哺乳动物(是尤其人)提供有效剂量的本发明的化合物。例如,可以采用口服、直肠、局部、肠胃外、眼部、肺部、鼻给药等。剂型包括片剂、锭剂、分散体、悬浮液、溶液、胶囊、乳膏、软膏、气雾剂等。优选式(I)的化合物口服给药。

[0202] 采用的活性成分的有效剂量可以根据采用的具体化合物、给药方式、所治疗的病况和所治疗病况的严重性而变化。本领域技术人员可以容易地确定这样的剂量。

[0203] 用于合成本发明的优选的实施方案的起始原料可以从可商购获得的来源购买,例如Array、Sigma Aldrich、Acros、Fisher、Fluka、ABCR,或者可以由本领域技术人员使用已知的方法合成。

[0204] 通常,几种方法适用于制备本发明的化合物。在一些情况下,可以组合各种策略。可以使用顺序或汇聚途径。示例性合成路线描述如下。

实施例

[0205] I 化学合成

[0206] 实验程序:

[0207]	使用以下缩写和首字母缩写:	
[0208]	ACN	乙腈
[0209]	AgSO ₃ CF ₃	三氟甲磺酸银
[0210]	aq	水性
[0211]	BOP试剂	苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)六氟磷酸磷
[0212]	盐水	NaCl饱和水溶液
[0213]	CDI	羰二咪唑
[0214]	CV	柱体积
[0215]	δ	化学位移,以每百万份计
[0216]	DCM	二氯甲烷
[0217]	DMSO	二甲基亚砷
[0218]	DMSO- <i>d</i> ₆	氘代二甲基亚砷
[0219]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0220]	DMF	二甲基甲酰胺
[0221]	ESI+	正电离模式
[0222]	ESI-	负电离模式
[0223]	Et ₃ N	三乙胺
[0224]	EtOAc	乙酸乙酯
[0225]	Et ₂ O	乙醚
[0226]	h	小时
[0227]	H ₂	氢气氛
[0228]	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1- 鎓-3-氧化物六氟磷酸盐
[0229]	HCl	盐酸
[0230]	HPLC	高效液相色谱法
[0231]	<i>J</i>	NMR耦合常数
[0232]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0233]	KF	氟化钾
[0234]	MgSO ₄	硫酸镁
[0235]	mL	毫升
[0236]	min	分钟
[0237]	N ₂	氮气氛
[0238]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0239]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0240]	NaOH	氢氧化钠
[0241]	NMR	核磁共振
[0242]	Pd/C	钯/碳
[0243]	r. t.	室温
[0244]	RT	保留时间

[0245]	satd	饱和的
[0246]	TBAHS	四丁基硫酸氢铵
[0247]	T3P	丙基膦酸酐
[0248]	TBME	叔丁基-甲基醚
[0249]	TFA	三氟乙酸
[0250]	THF	四氢呋喃
[0251]	TMS-CF ₃	(三氟甲基)三甲基硅烷
[0252]	TsCl	甲苯磺酰氯
[0253]	Selectfluor	1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷;二四氟硼酸盐
[0254]	NMR条件	

[0255] 除非另有说明,否则¹H NMR光谱分别在Bruker Avance III HD 500 MHz或Bruker Avance III HD 400 MHz光谱仪上在500 MHz或400 MHz下记录。化学位移 δ 以每百万份(ppm)引用,并且与残留溶剂峰有关。以下缩写用于表示多重性和一般指定:s (单峰)、d (双峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、dd (双峰的双峰)、ddd (双峰的双峰的双峰)、dt (三重峰的双峰)、dq (四重峰的双峰)、hep (七重峰)、m (多重峰)、pent (五重峰)、td (双峰的重峰)、qd (双峰的四重峰)、app. (表观)和br. (宽)。偶合常数J被引述到最接近0.1 Hz。

[0256] 分析LCMS条件如下:

[0257] 系统1 (S1):酸性IPC方法

[0258] 分析S1 HPLC-MS在Shimadzu LCMS-2010EV系统上使用反相Kinetex Core shell C18柱(2.1 mm \times 50 mm,5 μ m;温度:40 $^{\circ}$ C)进行,并且梯度为5-100% B (A = 0.1%甲酸在H₂O中;B = 0.1%甲酸在ACN中)经1.2分钟,然后100% B持续0.1分钟,其中注射体积为3 μ L,流速为1.2 mL/分钟。使用SPD-M20A光电二极管阵列检测器记录在215 nm下的UV光谱。使用LCMS2010EV以2次扫描/秒的取样速率在m/z 150-850的范围内获得质谱。使用Shimadzu LCMS-Solutions和PsiPort软件整合并报告数据。

[0259] 系统2 (S2):酸性IPC方法(MSQ2和MSQ4):

[0260] 分析S2在WatersAcquity uPLC系统柱上进行:Waters UPLC[®] CSHTM C18 2.1 \times 100 mm,1.7 μ m;洗脱液A:水 + 0.1体积%甲酸,洗脱液B:乙腈 + 0.1体积%甲酸;梯度:0-1.1 min 5-100% B,1.1-1.35 min 100% B,1.35-1.4 min 100-5% B,1.4-1.5 min 5% B;流速0.9 mL/分钟;注射体积2 μ L;温度:40 $^{\circ}$ C;UV扫描:215 nm;PDA光谱范围:200-400 nm 步进:1 nm;MSD信号设置-扫描位置:150-850。使用Waters MassLynx和OpenLynx软件整合并报告数据。

[0261] 系统3 (S3):碱性IPC方法:

[0262] 柱:Waters UPLC[®] BEHTM C18 2.1 \times 30 mm,1.7 μ m;洗脱液A:2 mM碳酸氢铵,缓冲至pH10,洗脱液B:乙腈;梯度:0-0.75 min 5-100% B,0.75-0.85 min 100% B,0.85-0.9 min 100-5% B,0.9-1.0 min 5% B;流速1 mL/分钟;注射体积2 μ L;温度:40 $^{\circ}$ C;UV扫描:215 nm;PDA光谱范围:200-400nm 步进:1nm;MSD信号设置-扫描位置:100-1000。使用Waters MassLynx和OpenLynx软件整合并报告数据。

[0263] 系统4 (S4):酸性最终方法(MSQ1和MSQ2):

[0264] 分析S4在具有Waters PDA和ELS检测器的Waters Acquity uPLC系统上使用Phenomenex Kinetex-XB C18柱(2.1 mm×100 mm, 1.7 μM; 温度: 40°C)进行, 并且梯度为5-100% B (A = 0.1%甲酸在H₂O中; B = 0.1%甲酸在ACN中)经5.3分钟, 然后100% B持续0.5分钟, 其中注射溶液为3 μL, 流速为0.6 mL/分钟。使用Waters Acquity光电二极管阵列检测器记录在215 nm处的UV光谱。使用Waters SQD以5次扫描/秒的取样速率在m/z 150-850的范围内获得质谱。使用Waters MassLynx和OpenLynx软件整合并报告数据。

[0265] 系统5 (S5): 酸性最终方法 (Shimadzu)

[0266] 5%溶剂B持续1分钟, 然后以5.5分钟内5-100%溶剂B + 2.5分钟 100%溶剂B的线性梯度, 流速为1.0 mL/分钟。柱ATLANTIS dC18 (50×3.0 mm)。溶剂A = 0.1%甲酸在H₂O中, 溶剂B = 0.1%甲酸在ACN中。使用Shimadzu LCMS-Solutions和PsiPort软件整合并报告数据。

[0267] 系统6 (S6): 碱性最终方法

[0268] 分析性METCR1603 HPLC-MS在具有Waters 2996 PDA检测器和Waters 2420 ELS检测器的Agilent G1312A系统上进行, 使用Phenomenex Gemini-NX C18柱(2.0×100 mm, 3 μm柱; 温度: 40°C), 并且梯度为5-100% (A = 2 mM碳酸氢铵, 缓冲至pH 10; B = ACN)经5.5分钟, 然后100% B持续0.4分钟, 其中注射体积为3 μL, 并且流速为0.6 mL/分钟。使用Waters Acquity光电二极管阵列检测器记录在215 nm处的UV光谱。使用Waters ZQ质量检测器以5次扫描/秒的取样速率在m/z 150-850的范围内获得质谱。使用Waters MassLynx和OpenLynx软件整合并报告数据。

[0269] 纯化方法如下:

[0270] 方法1: 酸性早期方法

[0271] 在Gilson LC系统上通过制备LC (酸性pH, 早期洗脱方法)进行纯化, 使用Waters Sunfire C18柱(30 mm×100 mm, 10 μM; 温度: 室温), 并且梯度为10-95% B (A = 0.1%甲酸在H₂O中; B = 0.1%甲酸在ACN中)经14.44分钟, 然后95% B持续2.11分钟, 其中注射体积为1500 μL, 流速为40 mL/分钟。使用Gilson检测器记录在215 nm处的UV光谱。

[0272] 方法2: 酸性标准方法

[0273] 在Gilson LC系统上通过制备LC (酸性pH, 标准洗脱方法)进行纯化, 使用Waters Sunfire C18柱(30 mm×100 mm, 10 μM; 温度: 室温), 并且梯度为30-95% B (A = 0.1%甲酸在H₂O中; B = 0.1%甲酸在ACN中)经11.00分钟, 然后95% B持续2.10分钟, 其中注射体积为1500 μL, 流速为40 mL/分钟。使用Gilson检测器记录在215 nm处的UV光谱。

[0274] 方法3: 碱性早期方法

[0275] 仪器: 泵: Gilson 331 & 332; 自动注射器: Gilson GX281; UV检测器: Gilson 159; 收集器: Gilson GX281或泵: Gilson 333 & 334; 自动注射器: Gilson GX281; UV检测器: Gilson 155; 收集器: Gilson GX281; 柱: Waters Xbridge C18 30×100 mm, 10 μm; 洗脱液A: 水 + 0.2体积%氢氧化铵, 洗脱液B: 乙腈 + 0.2体积%氢氧化铵; 梯度: 0-0.8 min 10% B, 0.8-14.5 min 10-95% B, 14.5-16.7 min 95% B; 流速40 mL/分钟; 注射体积1500 μL; 温度: 25°C; UV扫描: 215 nm。

[0276] 方法4: 碱性标准方法

[0277] 仪器: 泵: Gilson 331 & 332; 自动注射器: Gilson GX281; UV检测器: Gilson 159;

收集器:Gilson GX281或泵:Gilson 333 & 334;自动注射器:Gilson GX281;UV检测器:Gilson 155;收集器:Gilson GX281;柱:Waters Xbridge C18 30×100 mm,10 μm;洗脱液A:水 + 0.2体积%氢氧化铵,洗脱液B:乙腈 + 0.2体积%氢氧化铵;梯度:0-1.1 min 30% B, 1.1-10.05 min 30-95% B,10.05-11.5 min 95% B;流速40 mL/分钟;注射体积1500 μL;温度:25℃;UV扫描:215 nm。

[0278] 方法5:使用酸性pH的反相色谱法,标准洗脱方法

[0279] 在Biotage Isolera系统上进行在反相二氧化硅上通过FCC的纯化(酸性pH,标准洗脱方法),使用合适的SNAP C18筒,并且梯度为10% B (A = 0.1%甲酸在H₂O中;B = 0.1%甲酸在ACN中)经1.7个CV,然后10-100% B经19.5个CV,以及100% B经2个CV。

[0280] 手性分离方法:

[0281] 方法C1

[0282] 纯化方法 = 15% IPA : 85%庚烷;Chiralcel OD-H,20×250 mm,5 μm,18 mL/分钟。样品稀释剂:MeOH,ACN。

[0283] 方法C2

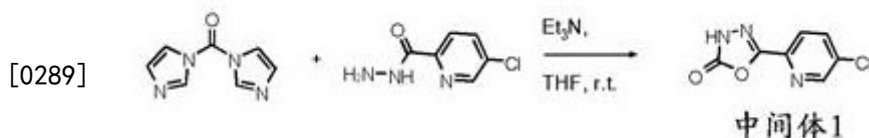
[0284] 纯化方法 = 乙醇与纤维素-4,21.2×250 mm,5 μm柱,9 mL/分钟。样品稀释剂:EtOH,MeOH。

[0285] 一般合成:

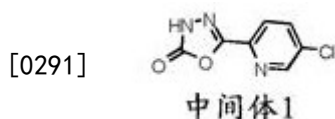
[0286] 除非另有说明,否则所有化合物以 > 95%的纯度合成。

[0287] 根据参考文献Ger. Offen. (1992), DE 4033412 A1制备2-(4-氯苯基)-5-甲磺酰基-1,3,4-噁二唑。

[0288] 路线1的方案

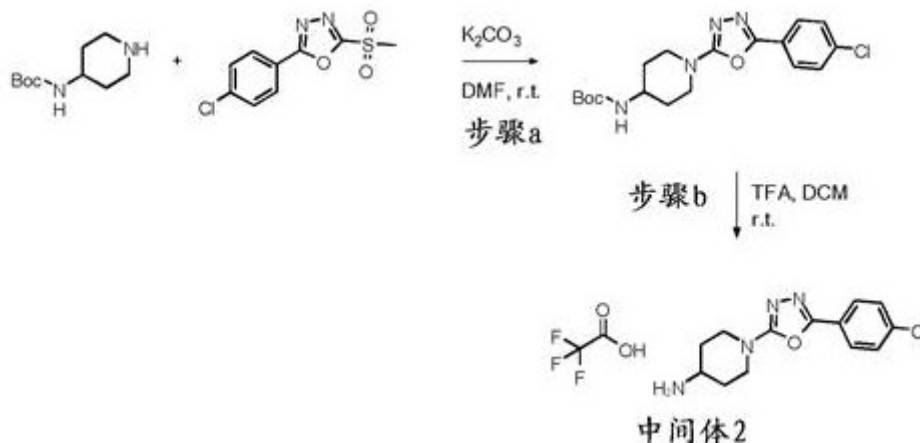


[0290] 中间体1:5-(5-氯吡啶-2-基)-2,3-二氢-1,3,4-噁二唑-2-酮



[0292] 向CDI (284 mg,1.75 mmol)和5-氯吡啶-2-碳酰肼(250 mg,1.46 mmol)在无水THF (2.5 mL)中的混合物中加入Et₃N (0.43 mL,3.06 mmol),并将所得混合物在室温下搅拌5分钟。加入另一部分CDI (284 mg,1.75 mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。加入另一部分CDI (284 mg,1.75 mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。用EtOAc (50 mL)稀释反应混合物,并用1 M HCl水溶液(25 mL)和盐水(25 mL)洗涤。有机萃取物经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,并用Et₂O研磨,以得到标题化合物(90%纯度,226 mg,1.03 mmol,71%收率),为白色固体;¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.5, 0.6 Hz, 1H); M/Z: 198, 200 [M+H]⁺, ESI+, RT = 0.87 min (S1)。

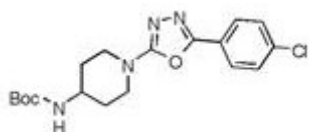
[0293] 路线2的方案



[0294]

[0295] 步骤2.a:N-{1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯

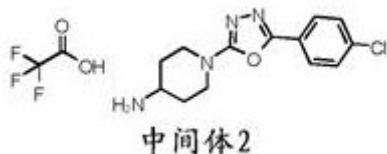
[0296]



[0297] 向2-(4-氯苯基)-5-甲磺酰基-1,3,4-噁二唑 (58%纯度, 291 mg, 0.652 mmol) 在无水DMF (2 mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (185 mg, 1.34 mmol) 和N-(4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯 (99 μ L, 0.799 mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌21小时。加入 H_2O (15 mL), 并且所得溶液用EtOAc (2×10 mL) 萃取。合并的有机萃取物用 H_2O (2×5 mL)、盐水 (5 mL) 洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用0-30% EtOAc在庚烷中洗脱, 以得到标题化合物 (85%纯度, 190 mg, 0.426 mmol, 65%收率), 为白色粉末; 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 4.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.75 - 1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); M/Z: 379, 381 $[M+H]^+$, ESI+, RT = 1.20 min (S1)。

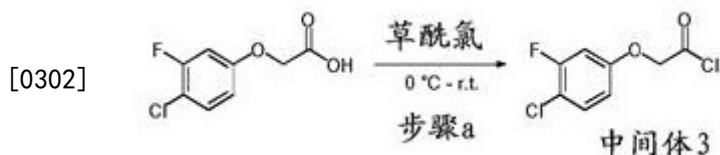
[0298] 中间体2 (步骤2.b): 1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-胺; 三氟乙酸

[0299]

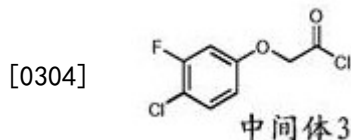


[0300] 向N-{1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯 (85%纯度, 147 mg, 0.329 mmol) 在DCM (2 mL) 中的溶液中加入TFA (0.27 mL, 3.62 mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩, 以定量收率得到210 mg标题化合物, 为橙色胶状物; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.97 - 7.87 (m, 5H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.39 - 3.24 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.58 - 1.65 (m, 2H); M/Z: 279, 281 $[M+H]^+$, ESI+, RT = 0.83 min (S1)。

[0301] 路线3的方案

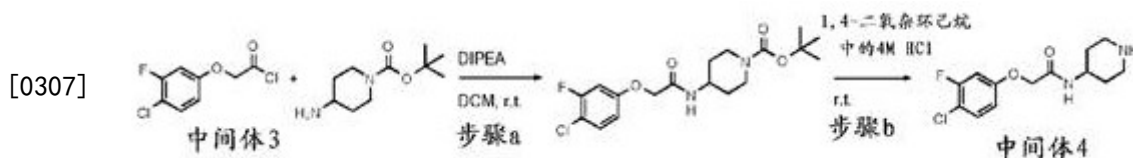


[0303] 中间体3 (步骤3.a) 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氯

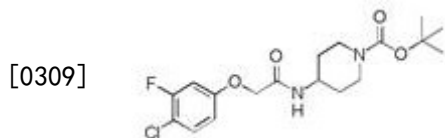


[0305] 在0°C下,向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(5.16 g,22.7 mmol)在DCM (45 mL)中的溶液中加入草酰氯(10 mL,0.115 mol),随后加入DMF (81 μL,1.11 mmol)。去除冰浴,并将反应在室温下搅拌17小时。减压去除溶剂,以得到标题化合物(90%纯度,5.30 g,21.4 mmol,94%收率),为橙色油状物;¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.31 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (dt, *J* = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H)。

[0306] 路线4的方案

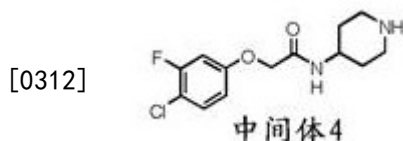


[0308] 步骤4.a:4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0310] 向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氯(500 mg,2.24 mmol,中间体3)在DCM (15 mL)中的溶液中加入4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(458 mg,2.24 mmol)和DIPEA (0.78 mL,4.48 mmol),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。加入H₂O (25 mL),并且所得溶液用DCM (2×50 mL)萃取。合并的有机萃取物经MgSO₄干燥并真空浓缩,以得到标题化合物(83%纯度,1.05 g,2.24 mmol,100%收率),为棕色油状物;¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.93 - 3.74 (m, 3H), 2.85 (d, *J* = 35.4 Hz, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.36 - 1.26 (m, 2H); M/Z: 287, 289 [M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.22 min (S1)。

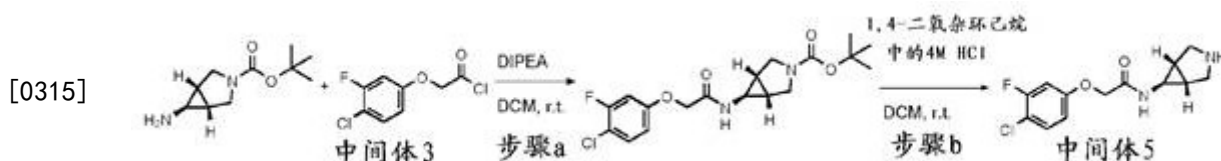
[0311] 中间体4 (步骤4.b):2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(哌啶-4-基)乙酰胺



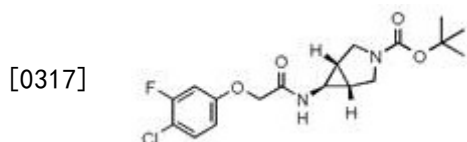
[0313] 将4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(867 mg,2.24 mmol)

溶解于4 M HCl在1,4-二氧杂环己烷(10 mL)中,并将所得混合物在室温下搅拌17小时。将反应混合物真空浓缩,并将所得残余物溶解于饱和NaHCO₃水溶液(25 mL)中,并用DCM (2×50 mL)萃取。合并的有机萃取物经MgSO₄干燥并真空浓缩,以得到标题化合物(531 mg,1.85 mmol,83%收率),为灰白色固体;¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.32 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.97 (ddp, *J* = 11.6, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 9.7 Hz, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 4H), 1.40 (td, *J* = 15.2, 7.8 Hz, 1H); M/Z: 287, 289 [M+H]⁺, ESI+, RT = 0.82 min (S1)。

[0314] 路线5的方案

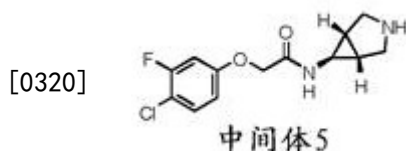


[0316] 步骤5.a: (1R,5S,6S)-6-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯



[0318] 向(1R,5S,6S)-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(699 mg,3.53 mmol)在DCM (25 mL)中的溶液中加入DIPEA (0.92 mL,5.29 mmol),随后加入2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氯(787 mg,3.53 mmol,中间体3),并将所得混合物在室温下搅拌24小时。用H₂O (20 mL)稀释反应混合物,并用DCM (2×50 mL)萃取。合并的有机萃取物经MgSO₄干燥并真空浓缩,以定量收率得到1.43 g标题化合物,为棕色粘稠油状物;¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.32 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 6.65 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); M/Z: 285, 287 [M-Boc+H]⁺, ESI+, RT = 1.18 min (S1)。

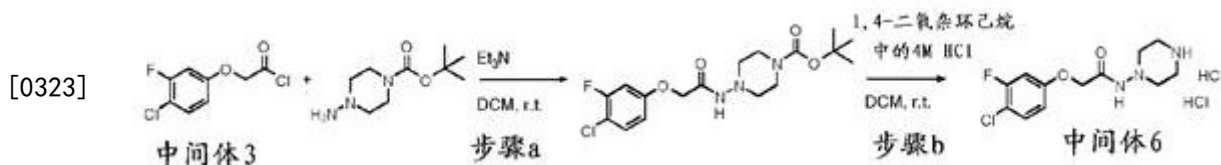
[0319] 中间体5 (步骤5.b):*N*-[(1R,5S,6S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺



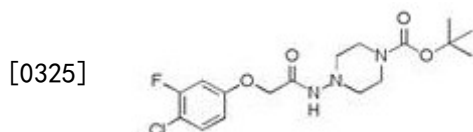
[0321] 在0℃下向(1R,5S,6S)-6-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(1.36 g,3.53 mmol)在DCM (15 mL)和1,4-二氧杂环己烷(40 mL)中的溶液中加入4 M HCl在1,4-二氧杂环己烷(25 mL)中,并将所得混合物在室温下搅拌20小时。将反应混合物真空浓缩,溶解于饱和NaHCO₃水溶液中,并用EtOAc (4×50 mL)萃取。合并的有机萃取物经MgSO₄干燥并真空浓缩,以得到标题化合物(88%纯度,713 mg,2.20

mmol, 62%收率), 为浅黄色油状物; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.32 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 10.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.65 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.20 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.56 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.71 - 1.56 (m, 2H); M/Z: 285, 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI+, RT = 0.86 min (S1)。

[0322] 路线6的方案

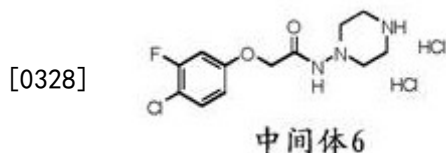


[0324] 步骤6.a: 4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯



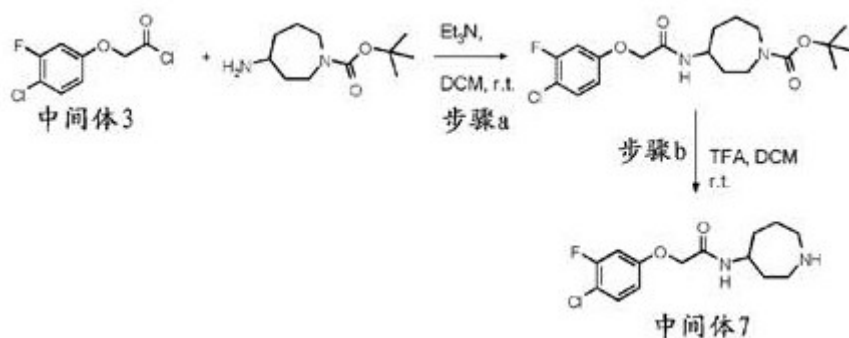
[0326] 向4-氨基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100 mg, 0.497 mmol)在DCM (10 mL)中的溶液中加入 Et_3N (0.14 mL, 0.994 mmol)和2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氯(122 mg, 0.547 mmol, 中间体3), 并将所得混合物在室温下搅拌1小时。用 H_2O (20 mL)稀释反应混合物, 并用DCM (2×25 mL)萃取。合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用0-100% EtOAc在庚烷中洗脱, 以得到标题化合物(90%纯度, 153 mg, 0.355 mmol, 71%收率), 为白色固体; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.33 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.75 (dd, $J = 10.2, 2.9$ Hz, 1H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 4H), 2.81 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 1.45 (s, 9H); M/Z: 288, 290 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$, ESI+, RT = 1.17 min (S1)。

[0327] 中间体6 (步骤6.b): 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(哌嗪-1-基)乙酰胺二盐酸盐



[0329] 向4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(90%纯度, 153 mg, 0.355 mmol)在DCM (15 mL)中的溶液中加入4 M HCl在1,4-二氧杂环己烷(1.0 mL, 4.00 mmol)中, 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩, 以得到标题化合物(90%纯度, 142 mg, 0.354 mmol, 100%收率), 为白色固体; M/Z: 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI+, RT = 0.86 min (S1)。

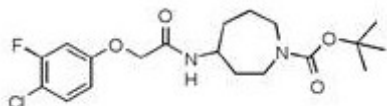
[0330] 路线7的方案



[0331]

[0332] 步骤7.a:4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基]氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

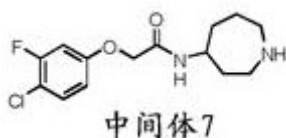
[0333]



[0334] 在0℃下向4-氨基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯(150 mg,0.700 mmol)在DCM (2 mL)中的溶液中加入Et₃N (0.20 mL,1.43 mmol)和2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氯(156 mg,0.699 mmol,中间体系3)/DCM (2 mL),并将所得混合物在室温下搅拌6小时。用DCM (30 mL)稀释反应混合物,用饱和NaHCO₃水溶液(2×20 mL)洗涤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用0-100% EtOAc在庚烷中洗脱,以得到标题化合物(84%纯度,242 mg,0.507 mmol,72%收率),为黄色油状物;¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.32 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 6.68 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.46 - 6.36 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.09 - 3.94 (m, 1H), 3.82 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.41 - 3.21 (m, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); M/Z: 423, 425 [M+Na]⁺, ESI+, RT = 1.25 min (S1)。

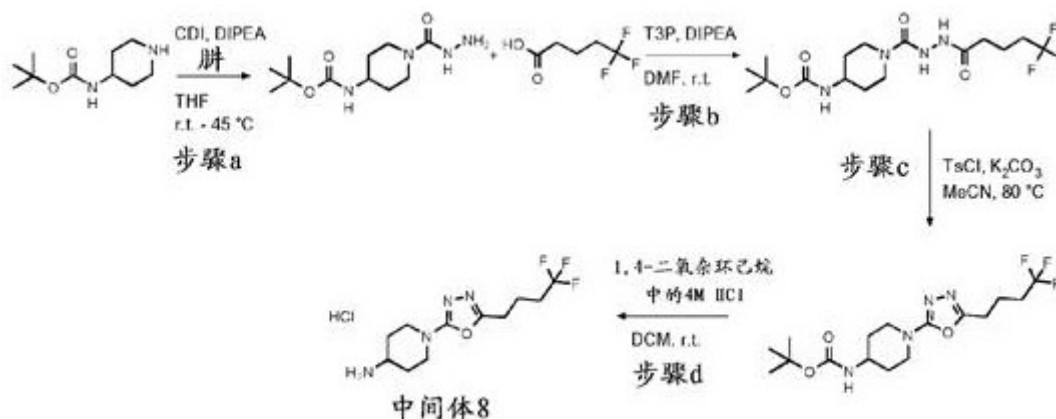
[0335] 中间体系7 (步骤7.b):N-(氮杂环庚烷-4-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0336]



[0337] 向4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氨基]氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(84%纯度,242 mg,0.507 mmol)在DCM (5 mL)中的溶液中加入TFA (0.20 mL,2.69 mmol),并将所得混合物在室温下搅拌24小时。用饱和NaHCO₃水溶液(20 mL)稀释反应混合物,并用DCM (2×25 mL)萃取。将合并的有机萃取物真空浓缩,以得到标题化合物(92%纯度,132 mg,0.404 mmol,80%收率),为黄色油状物;¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.31 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.28 - 4.34 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 1.94 (dq, J = 15.1, 4.7 Hz, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H); M/Z: 301, 303 [M+H]⁺, ESI+, RT = 0.81 min (S1)。

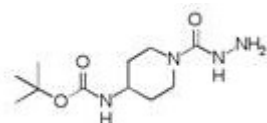
[0338] 路线8的方案



[0339]

[0340] 步骤8.a:*N*-[1-(胂羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯

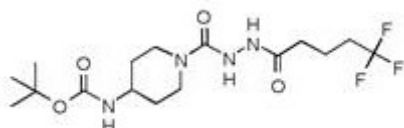
[0341]



[0342] 向*N*-(4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯(5.00 g, 25.0 mmol)在无水THF(50 mL)中的溶液中加入CDI(8.10 g, 49.9 mmol)和DIPEA(8.7 mL, 49.9 mmol),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。然后加入胂(1.86 mL, 60.0 mmol),并在45°C下搅拌24小时。将反应混合物冷却至室温,真空浓缩,并使用H₂O研磨,以得到标题化合物(94%纯度,5.28 g, 19.2 mmol, 77%收率),为白色固体;¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.59 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 4H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.19 (qd, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 2H); M/Z: 203 [M+H]⁺, ESI+, RT = 0.73 min (S1)。

[0343] 步骤8.b:*N*-{1-[*N'*-(5,5,5-三氟戊酰基)胂羰基]哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯

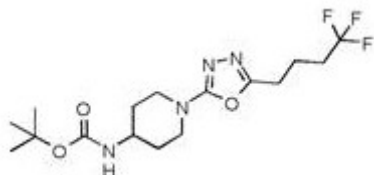
[0344]



[0345] 向5,5,5-三氟戊酸(121 mg, 0.774 mmol)在DMF(1.5 mL)中的溶液中加入DIPEA(0.54 mL, 3.10 mmol)和T3P(50%, 0.51 mL, 0.852 mmol),并将所得混合物在室温下搅拌15分钟。加入*N*-[1-(胂羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(200 mg, 0.774 mmol)在DMF(1.5 mL)中的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌45分钟。用H₂O(20 mL)稀释反应混合物,并用EtOAc(2×30 mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(10 mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并真空浓缩,以得到标题化合物(108 mg, 0.272 mmol, 35%收率),为白色固体;¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.70 (ddd, *J* = 23.3, 15.6, 8.6 Hz, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.23 (td, *J* = 13.0, 11.3, 6.4 Hz, 2H); M/Z: 419 [M+Na]⁺, ESI+, RT = 0.99 min (S1)。

[0346] 步骤8.c:*N*-{1-[5-(4,4,4-三氟丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯

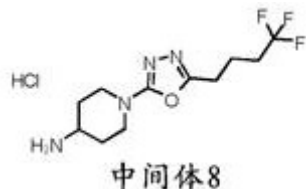
[0347]



[0348] 向N-[1-[N'-(5,5,5-三氟戊酰基)吡咯基]哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(104 mg, 0.262 mmol)在无水ACN (4 mL)中的溶液中加入TsCl (125 mg, 0.656 mmol)、3Å分子筛和K₂CO₃ (181 mg, 1.31 mmol)。将所得混合物在80°C下搅拌2.5小时,过滤,并且用ACN (20 mL)洗涤固体。用饱和NaHCO₃水溶液(2×20 mL)和盐水(20 mL)洗涤滤液,经MgSO₄干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用0-100% EtOAc在庚烷中洗脱,以得到标题化合物(44 mg, 0.115 mmol, 44%收率),为灰白色固体;¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.47 (s, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.01 (p, J = 7.2 Hz, 4H), 1.44 (s, 11H); M/Z: 379 [M+H]⁺, ESI+, RT = 1.17 min (S1)。

[0349] 中间体8 (步骤8.d):1-[5-(4,4,4-三氟丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-胺盐酸盐

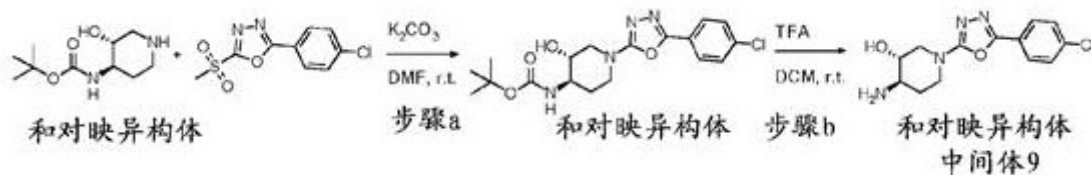
[0350]



[0351] 向N-[1-[5-(4,4,4-三氟丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(40 mg, 0.106 mmol)在无水DCM (1.36 mL)中的溶液中加入4 M HCl 在1,4-二氧杂环己烷(1.36 mL)中,并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物真空浓缩,以定量收率得到24 mg标题化合物,为灰白色固体;[M+H]⁺, ESI+, RT = 0.79 min (S1)。

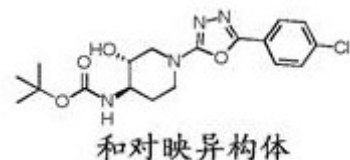
[0352] 路线9的方案

[0353]



[0354] 步骤9.a:N-[(3R*,4R*)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯

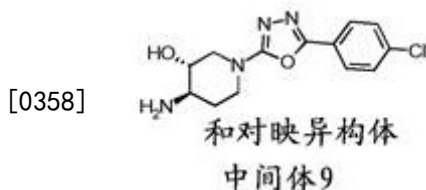
[0355]



[0356] 向2-(4-氯苯基)-5-甲磺酰基-1,3,4-噁二唑(250 mg, 0.792 mmol)在无水DMF (5 mL)中的溶液中加入N-[(3R*,4R*)-3-羟基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(206 mg, 0.952 mmol)和K₂CO₃ (222 mg, 1.61 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌17小时,用DCM (20 mL)稀释,并用H₂O (20 mL)和盐水(20 mL)洗涤。分离有机萃取物并真空浓缩。残余物通过制备

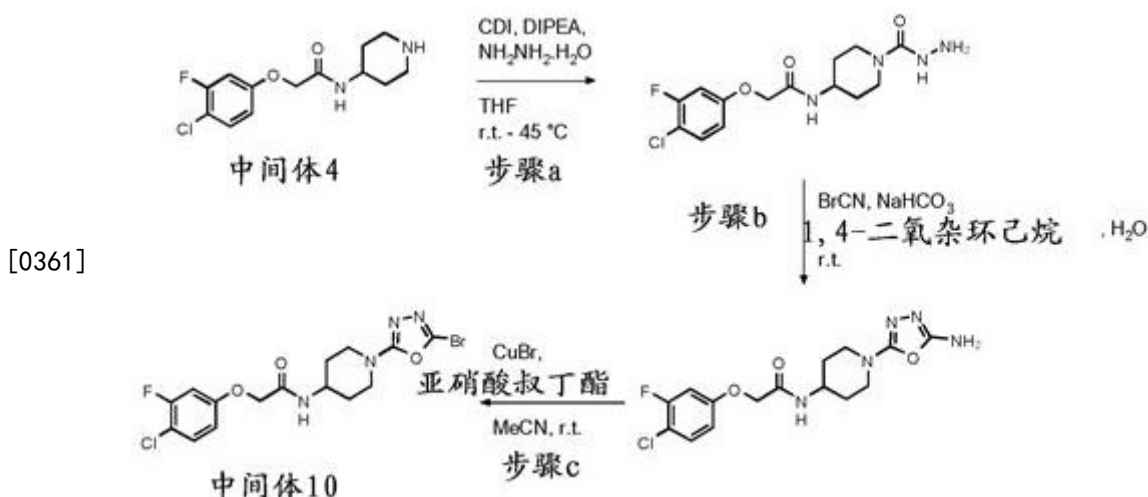
HPLC (方法1) 纯化,以得到标题化合物 (90%纯度,105 mg,0.239 mmol,30%收率),为白色粉末;¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 12.9, 3.1 Hz, 1H), 3.79 (dt, *J* = 12.9, 3.9 Hz, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.23 (ddd, *J* = 13.5, 10.7, 3.1 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 12.9, 8.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.39 (s, 9H); M/Z: 395, 397 [M+H]⁺, ESI+, RT = 1.15 min (S1)。

[0357] 中间体9 (步骤9.b): (3*R**,4*R**)-4-氨基-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-3-醇



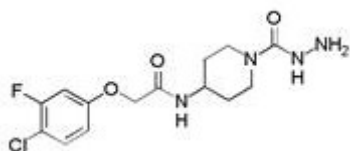
[0359] 向*N*-[(3*R**,4*R**)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯 (90%纯度,105 mg,0.239 mmol) 在DCM (1.70 mL) 中的溶液中加入TFA (85 μL,1.14 mmol),并将所得混合物在室温下搅拌6小时。将反应混合物真空浓缩,并使用SCX-2 筒纯化,首先用MeOH冲洗,然后用7 M NH₃在MeOH中洗脱,以定量收率得到81 mg标题化合物,为棕色油状物;¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.65 - 7.62 (m, 2H), 5.90 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.55 (tt, *J* = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 3.19 (td, *J* = 13.1, 2.7 Hz, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 12.6, 10.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.62 (qd, *J* = 12.6, 4.7 Hz, 1H); M/Z: 295, 297 [M+H]⁺, ESI+, RT = 0.55 min (S2)。

[0360] 路线10的方案



[0362] 步骤10.a:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[1-(肼基)哌啶-4-基]乙酰胺

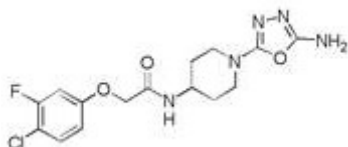
[0363]



[0364] 向2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(哌啶-4-基)乙酰胺(9.11 g, 31.1 mmol, 中间体4)在无水THF (100 mL)中的溶液中加入DIPEA (11 mL, 62.2 mmol)和CDI (100%, 10.09 g, 62.2 mmol),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。然后加入水合肼(1:1, 4.5 mL, 93.4 mmol),并将所得混合物在45°C下搅拌18小时。将反应混合物真空浓缩,并且使用H₂O研磨所得残余物,以得到标题化合物(9.41 g, 27.3 mmol, 88%收率),为米色粉末;¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.94 - 3.71 (m, 5H), 2.85 - 2.68 (m, 2H), 1.73 - 1.57 (m, 2H), 1.44 - 1.22 (m, 2H); M/Z: 345, 347 [M+H]⁺, ESI+, RT = 0.61 min (S2)。

[0365] 步骤10.b: N-[1-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

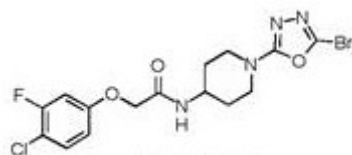
[0366]



[0367] 向2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[1-(肼羰基)哌啶-4-基]乙酰胺(2.00 g, 5.74 mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20 mL)中的溶液中加入NaHCO₃ (724 mg, 8.61 mmol)/H₂O (5 mL),随后加入BrCN (608 mg, 5.74 mmol),并将所得混合物在室温下搅拌20小时。用H₂O (30 mL)稀释反应混合物,并用EtOAc (2×70 mL)萃取。合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,以得到标题化合物(1.69 g, 4.48 mmol, 78%收率),为米色粉末;¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.94 - 3.79 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 2H); M/Z: 370, 372 [M+H]⁺, ESI+, RT = 0.68 min (S2)。

[0368] 中间体10 (步骤10.c): N-[1-(5-溴-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

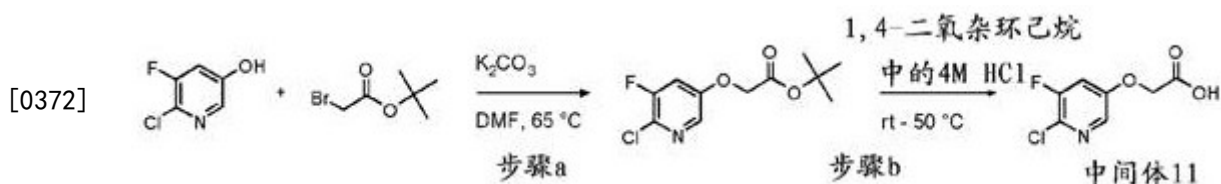
[0369]



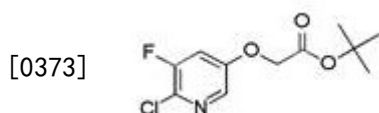
[0370] 向N-[1-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺(1.69 g, 4.48 mmol)在无水ACN (30 mL)中的溶液中加入CuBr (2.02 g, 8.96 mmol),并将所得混合物在室温下搅拌5分钟。加入亚硝酸叔丁酯(90%, 1.20 mL, 8.96 mmol),并将所得混合物在室温下搅拌8小时。将反应混合物真空浓缩,用H₂O (30 mL)和Rochelle盐(30 mL)

稀释,并用EtOAc (3×100 mL)萃取。合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,并通过硅胶色谱法纯化,用0-100% EtOAc在庚烷中洗脱,以得到标题化合物(712 mg,1.56 mmol,35%收率),为黄色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.24 - 3.10 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 2H); M/Z: 433, 435 [M+H]⁺, ESI+, RT = 0.87 min (S2)。

[0371] 路线11的方案

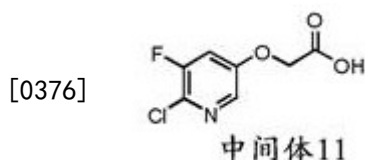


步骤11.a:2-[(6-氯-5-氟吡啶-3-基)氧基]乙酸叔丁酯



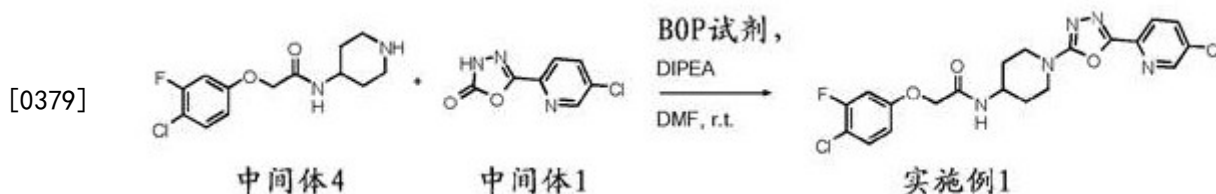
[0374] 向6-氯-5-氟吡啶-3-醇(4.90 g,33.2 mmol)在DMF (50 mL)中的溶液中加入2-溴乙酸叔丁酯(4.5 mL,34.9 mmol)和K₂CO₃ (13.8 g,0.0996 mol),并将所得混合物在65°C下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,悬浮于EtOAc (100 mL)中,并用水(2×50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,以得到标题化合物(9.00 g,32.7 mmol,98%收率),为棕色油状物;¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.91 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 1.53 - 1.39 (m, 9H); M/Z: 262, 264 [M+H]⁺, ESI+, RT = 1.00 min (S2)。

[0375] 步骤11.b:2-[(6-氯-5-氟吡啶-3-基)氧基]乙酸

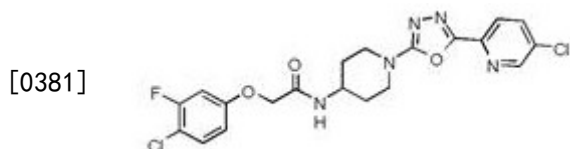


[0377] 将4 M HCl在1,4-二氧杂环己烷(25 mL,98.0 mmol)中加入到2-[(6-氯-5-氟吡啶-3-基)氧基]乙酸叔丁酯(9.00 g,32.7 mmol)中,并将所得混合物在室温下搅拌2小时。加入另一部分4 M HCl在1,4-二氧杂环己烷(25 mL,98.0 mmol)中,并将反应混合物在50°C下搅拌5小时。将反应混合物真空浓缩,然后使用Et₂O和庚烷研磨。将所得沉淀物在真空下过滤,以得到标题化合物(6.48 g,31.2 mmol,96%收率),为灰白色固体;¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.22 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H); M/Z: 206, 208 [M+H]⁺, ESI+, RT = 0.60 min (S2)。

[0378] 路线12的方案

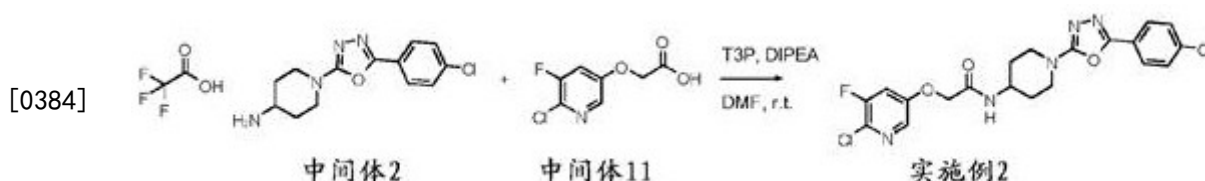


[0380] 实施例1:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{1-[5-(5-氯吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-基}乙酰胺

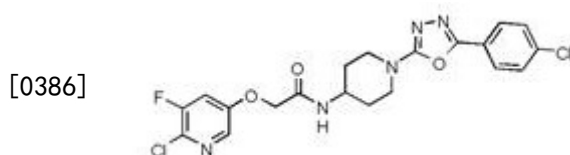


[0382] 向5-(5-氯吡啶-2-基)-2,3-二氢-1,3,4-噁二唑-2-酮 (90%纯度, 70 mg, 0.319 mmol, 中间体1) 在无水DMF (1.5 mL) 中的溶液中加入DIPEA (0.14 mL, 0.797 mmol) 和BOP试剂 (169 mg, 0.383 mmol), 并在N₂下在室温下搅拌30分钟。加入2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(哌啶-4-基)乙酰胺 (91 mg, 0.319 mmol, 中间体4), 并将反应混合物在室温下搅拌1小时。加入H₂O (25 mL), 并用EtOAc (2×50 mL) 萃取所得溶液。合并的有机萃取物用盐水 (20 mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 并真空浓缩。所得残余物通过制备HPLC (方法3) 纯化并使用Et₂O研磨, 以得到标题化合物 (59 mg, 0.123 mmol, 39%收率), 为灰白色固体; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.58 (qd, J = 12.5, 4.2 Hz, 2H); M/Z: 466, 468, 470 [M+H]⁺, ESI+, RT = 3.18 min (S4)。

[0383] 路线13的方案



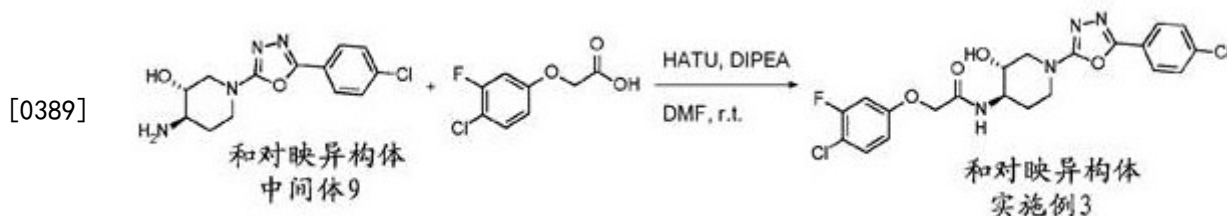
[0385] 实施例2:2-[(6-氯-5-氟吡啶-3-基)氧基]-N-{1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-基}乙酰胺



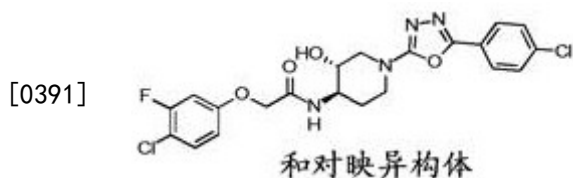
[0387] 向2-[(6-氯-5-氟吡啶-3-基)氧基]乙酸 (88 mg, 0.428 mmol, 中间体11)、T3P (50%, 0.28 mL, 0.471 mmol) 和DIPEA (0.22 mL, 1.28 mmol) 在DMF (1 mL) 中的溶液中加入1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-胺; 三氟乙酸 (80%纯度, 210 mg, 0.428 mmol, 中间体2)/DMF (1 mL), 并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。加入H₂O并在真空下过滤所得沉淀物。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用0-100% EtOAc在庚烷中洗脱, 然后用0-50% MeOH在EtOAc中洗脱, 然后使用Et₂O和EtOH研磨, 以得到标题化合物 (19 mg, 0.0399 mmol,

9.3%收率),为白色固体;¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.99 - 3.89 (m, 3H), 3.24 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.58 (qd, *J* = 12.5, 4.2 Hz, 2H); M/Z: 466, 468, 470 [M+H]⁺, ESI+, RT = 3.27 min (S4)。

[0388] 路线14的方案

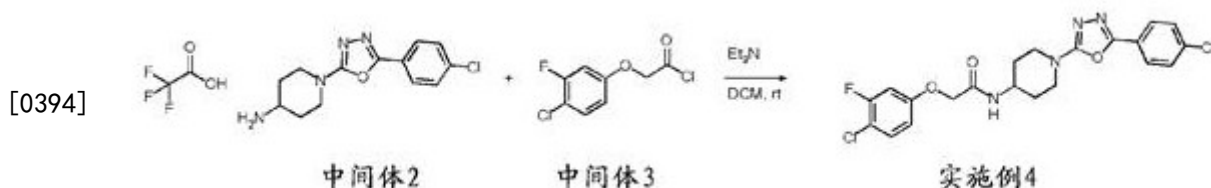


[0390] 实施例3:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*R**,4*R**)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺



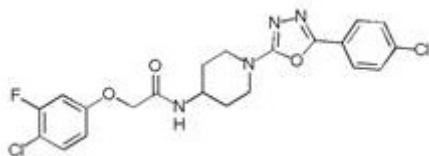
[0392] 向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸 (56 mg, 0.274 mmol) 在无水DMF (2 mL) 中的溶液中加入DIPEA (144 μL, 0.824 mmol) 和HATU (107 mg, 0.281 mmol), 并在室温下搅拌10分钟。加入(3*R**,4*R**)-4-氨基-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-3-醇 (80 mg, 0.271 mmol, 中间体9), 并将反应在室温下搅拌19小时。用HATU (50 mg) 和DIPEA (70 μL) 再处理反应混合物, 并将所得混合物在室温下搅拌5小时。将反应混合物真空浓缩, 再溶解于H₂O (20 mL) 中, 并用DCM (2×50 mL) 萃取。分离合并的有机萃取物, 真空浓缩, 并通过制备HPLC (方法1) 纯化, 以得到标题化合物 (53 mg, 0.111 mmol, 41%收率), 为白色粉末;¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.34 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 2H), 4.29 (ddd, *J* = 13.2, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.62 (m, 1H), 3.18 (td, *J* = 13.1, 2.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 13.1, 10.0 Hz, 1H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 1.76 (qd, *J* = 12.6, 4.7 Hz, 1H), 反式非对映异构体的混合物; M/Z: 481, 483, 485 [M+H]⁺, ESI+, RT = 3.26 min (S4)。

[0393] 路线15的方案



[0395] 实施例4:2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-*N*-[1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-4-哌啶基]乙酰胺

[0396]



[0397] 在0℃下向1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-胺;三氟乙酸(79%纯度,190 mg,0.382 mmol,中间体2)在DCM(4 mL)中的溶液中加入Et₃N(533 μL,3.82 mmol),随后加入2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰氯(86 mg,0.386 mmol,中间体3),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。使用饱和NaHCO₃水溶液淬灭反应混合物,并且分离有机层并真空浓缩。所得残余物通过制备HPLC(方法2)纯化,以得到标题化合物(18 mg,0.0371 mmol,9.7%收率),为白色粉末;¹H NMR(500 MHz,氯仿-*d*) δ 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.18 - 4.07 (m, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H); M/Z: 465, 467, 469 [M+H]⁺, ESI+, RT = 3.65 min (S4)。

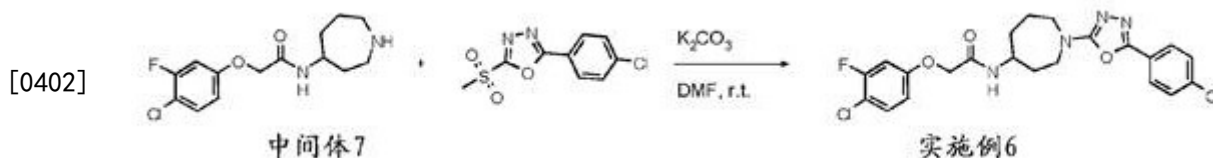
[0398] 使用相应的中间体和纯化方法,根据在实施例4中所举例说明的一般路线15合成表1中的实施例化合物5。

[0399] 表1

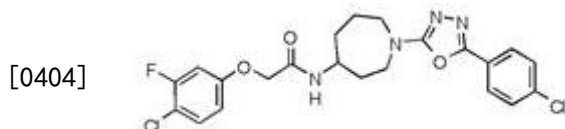
[0400]

Ex	结构	名称	中间体和 方法	LCMS 数据	¹ H NMR
E5		2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{1-[5-(4,4,4-三氟丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-胺}乙酰胺	1-[5-(4,4,4-三氟丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-4-胺盐酸盐(中间体8-方法4)	M/Z: 465, 467 [M+H] ⁺ , ESI+, RT = 3.27 min (S4)。	¹ H NMR(500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.32 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.67 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.09 (ddp, <i>J</i> = 11.7, 8.2, 4.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 4H), 1.56 (qd, <i>J</i> = 12.0, 4.3 Hz, 2H)。

[0401] 路线16的方案



[0403] 实施例6:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氮杂环庚烷-4-基]乙酰胺



[0405] 向2-(4-氯苯基)-5-甲磺酰基-1,3,4-噁二唑 (82%纯度, 88 mg, 0.279 mmol) 在DMF (1.7 mL) 中的溶液中加入N-(氮杂环庚烷-4-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺 (92%纯度, 110 mg, 0.336 mmol, 中间体7) 和 K_2CO_3 (79 mg, 0.572 mmol), 并将所得混合物在室温下在 N_2 下搅拌17小时。用EtOAc (30 mL) 稀释反应混合物, 并用盐水 (2×20 mL) 洗涤。合并的有机萃取物经 $MgSO_4$ 干燥, 真空浓缩并通过制备HPLC (方法1) 纯化, 以得到标题化合物 (21 mg, 0.0421 mmol, 15%收率), 为白色粉末; 1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.71 (dd, $J = 10.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.66 - 6.60 (m, 1H), 6.45 - 6.38 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.92 (ddd, $J = 14.7, 5.9, 4.1$ Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 1H); M/Z: 479, 481, 483 $[M+H]^+$, ESI+, RT = 3.79 min (S6)。

[0406] 使用相应的中间体和纯化方法, 根据在实施例6中所举例说明的一般路线16合成表2中的实施例化合物。

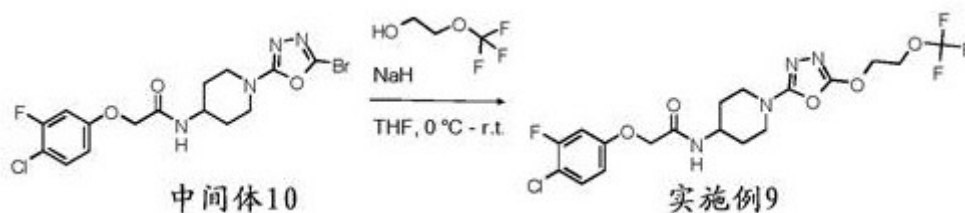
[0407] 表2

Ex	结构	名称	中间体和 方法	LCMS 数据	¹ H NMR
E7		2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(1R,5S,6R)-3-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]乙酰胺	N-[(1R,5S,6S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺 (中间体 5-方法 4)	M/Z: 463, 465, 467 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 3.52 min (S4)。	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.90 – 7.79 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.98 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 2.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.99 – 1.94 (m, 2H)。
E8		2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌嗪-1-基}乙酰胺	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(哌嗪-1-基)乙酰胺二盐酸盐(中间体 6-方法 2)	M/Z: 466, 468, 470 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 3.40 min (S4)。	含有顺式和反式酰胺构象异构体的混合物。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.97 – 7.86 (m, 2H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.56 – 7.41 (m, 1H), 7.14 – 6.98 (m, 1H), 6.93 – 6.74 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.05 – 3.83 (m, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 2H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.74 – 2.63 (m, 1H)。

[0408]

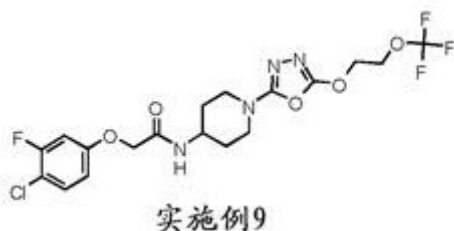
[0409] 路线17的方案

[0410]



[0411] 实施例9:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(1-(5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基)乙酰胺

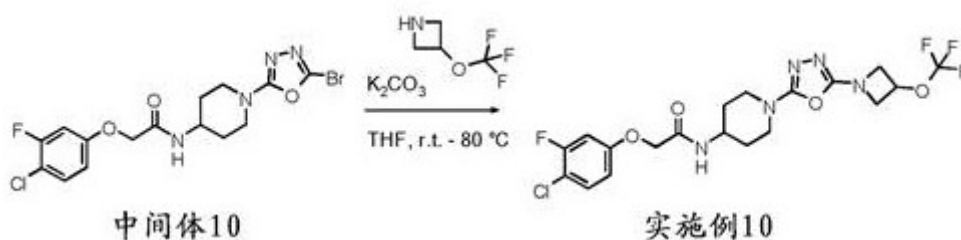
[0412]



[0413] 在0°C下向2-(三氟甲氧基)乙-1-醇(28 mg,0.219 mmol)在无水THF (1 mL)中的溶液中加入NaH (5.3 mg,0.219 mmol),并将所得混合物在0°C下搅拌10分钟。加入N-[1-(5-溴-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺(50 mg,0.110 mmol,中间体10)/无水THF (1 mL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。加入H₂O (0.5 mL),然后真空浓缩并通过制备HPLC (方法4)纯化,以得到标题化合物(22 mg,0.0456 mmol,42%收率),为白色粉末;¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 1H), 6.94 - 6.79 (m, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.48 - 4.41 (m, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 2H), 1.62 - 1.46 (m, 2H); M/Z: 483, 485 [M+H]⁺, ESI+, RT = 3.32 min (S4)。

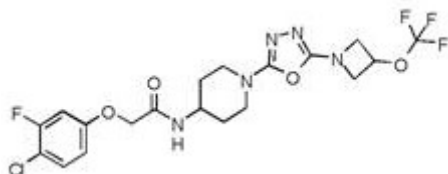
[0414] 路线18的方案

[0415]



[0416] 实施例10:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(1-(5-[3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基)乙酰胺

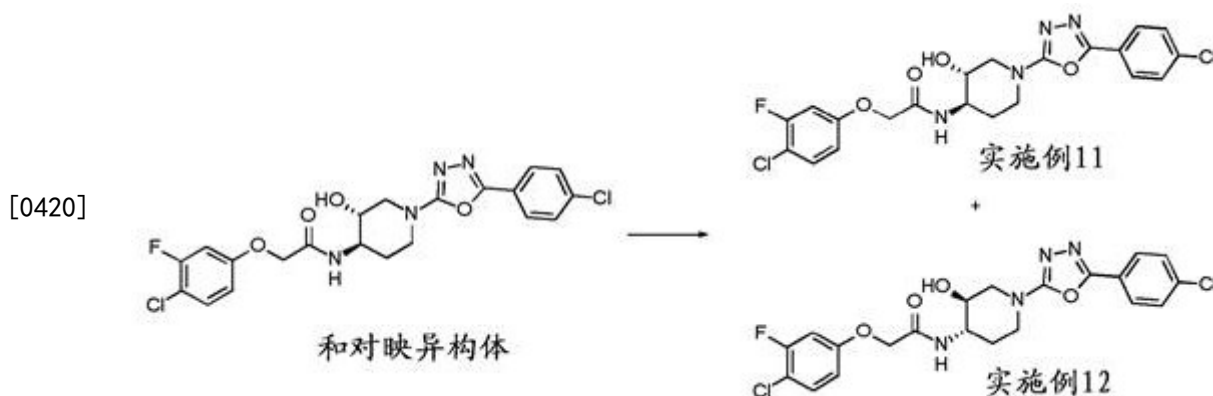
[0417]



[0418] 向N-[1-(5-溴-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺(50 mg,0.115 mmol,中间体10)在无水THF (2 mL)中的溶液中加入3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷(24 mg,0.173 mmol)和K₂CO₃ (24 mg,0.173 mmol),并将所得混合物在室温下在N₂下

搅拌2小时。将反应混合物在80℃下加热20小时。用H₂O (20 mL) 稀释反应混合物,并用EtOAc (3×50 mL) 萃取。合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,并通过制备HPLC (方法4) 纯化,以得到标题化合物(10 mg,0.0211 mmol,18%收率),为白色固体;¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 5.30 (ddd, *J* = 10.9, 6.7, 4.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.38 (dd, *J* = 9.5, 6.8 Hz, 2H), 4.11 (dd, *J* = 9.6, 4.1 Hz, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.52 (qd, *J* = 12.3, 4.1 Hz, 2H); M/Z: 494, 496 [M+H]⁺, ESI+, RT = 3.25 min (S4)。

[0419] 路线19的方案



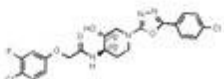
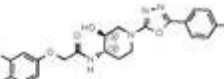
[0421] 实施例11和12:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*R**,4*R**)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺的手性分离

[0422] 使用方法C1使2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*R**,4*R**)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺(48 mg,0.0997 mmol)经受手性纯化,得到对映异构体2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*R*,4*R*)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺(100%手性纯度,18.5 mg,0.0369 mmol,37%收率)和2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*,4*S*)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺(98%手性纯度,17.5 mg,0.0345 mmol,35%收率),为白色粉末。任意指定每种对映异构体的立体化学。

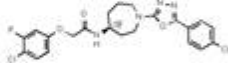
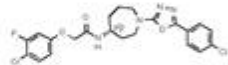
[0423] 使用相应的中间体和方案,根据在实施例11和12中所举例说明的一般路线19手性纯化表3中的实施例化合物。

[0424] 表3

[0425]

Ex	结构	名称	中间体和 方法	LCMS 数据	¹ H NMR
E11		2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺 (实施例 3-方法 C1)	M/Z: 481, 483, 485 [M+H] ⁺ , ESI+, RT = 3.27 min (S4)。	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 6.71 – 6.65 (m, 1H), 6.59 – 6.52 (m, 1H), 4.58 – 4.48 (m, 2H), 4.34 – 4.24 (m, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 3.62 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 13.1, 10.1 Hz, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.83 – 1.69 (m, 1H)。
E12		2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺 (S4)。	M/Z: 481, 483, 485 [M+H] ⁺ , ESI+, RT = 3.27 min (S4)。	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.59 – 6.54 (m, 1H), 4.59 – 4.47 (m, 2H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 4.04 –

[0426]

			基]-3-羟基哌啶-4-基]乙酰胺 (实施例 3-方法 C1)		3.93 (m, 1H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 3.18 (td, $J = 13.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 13.0, 9.9$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J = 13.2, 4.3$ Hz, 1H), 1.76 (qd, $J = 12.5, 4.8$ Hz, 1H)。
E13		2-(4-氯-3-氟苯氧基)- <i>N</i> -[(4 <i>S</i>)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-二氢-2-基]氮杂环庚烷-4-基]乙酰胺	2-(4-氯-3-氟苯氧基)- <i>N</i> -{1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-二氢-2-基]氮杂环庚烷-4-基}乙酰胺 (实施例 6-方法 C2)	M/Z: 479, 481, 483 [M+H] ⁺ , ESI+, RT = 3.77 min (S6)。	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.84 – 7.80 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.29 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 10.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.63 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 3.92 (ddd, $J = 14.8, 5.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.65 (dt, $J = 13.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.63 (q, $J = 10.4$ Hz, 1H)。
E14		2-(4-氯-3-氟苯氧基)- <i>N</i> -[(4 <i>R</i>)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-二氢-2-基]氮杂环庚烷	2-(4-氯-3-氟苯氧基)- <i>N</i> -{1-[5-(4-氯苯基)-1,3,	M/Z: 479, 481, 483 [M+H] ⁺ , ESI+, RT =	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.86 – 7.77 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 6.71 (dd, $J = 10.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.66 – 6.60 (m, 1H), 6.41 (d, $J = 8.1$ Hz,

[0427]		-4-基]乙酰 胺	4-噁二 唑-2- 基]氮 杂环庚 烷-4- 基]乙 酰胺 (实施 例 6-方 法 C2)	3.77 min (S6)。	1H), 4.42 (s, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 1H)。
--------	--	--------------	--	----------------------	--

[0428] II 生物学测定

[0429] HEK-ATF4高内涵成像测定

[0430] 在HEK-ATF4高内涵成像测定中测试实施例化合物以评估它们预防衣霉素诱导的ISR的药理学效力。将野生型HEK293细胞以12,000个细胞/孔的密度在生长培养基(含有DMEM/F12、10% FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素-100 μ g/mL链霉素)中铺板于384孔成像测定板中,并在37 $^{\circ}$ C、5% CO₂下孵育。24小时后,将培养基更换为50 μ L测定培养基/孔(DMEM/F12、0.3% FBS、2mM L-谷氨酰胺、100 U/mL青霉素-100 μ g/mL链霉素)。将实施例化合物在二甲亚砜(DMSO)中连续稀释,点样到中间板上,并用含有3.3 μ M衣霉素的测定培养基预稀释,以得到11倍过量的最终测定浓度。除了实施例化合物测试区域之外,板还含有多个用于测定标准化目的对照孔,含有衣霉素但不含实施例化合物的孔(高对照),以及既不含实施例化合物也不含衣霉素的孔(低对照)。通过将5 μ l从中间板转移到测定板中,然后在37 $^{\circ}$ C、5% CO₂下孵育6小时,开始测定。随后,固定细胞(4% PFA在PBS中,室温20分钟)并进行间接ATF4免疫荧光染色(一抗兔抗ATF4,克隆D4B8,Cell Signaling Technologies;二抗Alexa Fluor 488山羊抗兔IgG (H + L),Thermofisher Scientific)。使用Hoechst染料(Thermofisher Scientific)将细胞核染色,并在配备405nm和488nm激发的Opera Phenix高内涵成像平台上使板成像。最后,使用基于脚本的算法分析图像。主要读出HEK-ATF4监测细胞核与细胞质之间的ATF4信号比。衣霉素诱导总ATF4比率信号的增加,这通过ISR调节实施例化合物来防止。另外,HEK-CellCount读数衍生自计数对应于健康细胞的染色细胞核数目。该读数用作内部毒性对照。本文中的实施例化合物没有产生CellCount的显著降低。

[0431] 测试实施例化合物的活性提供于下表4中:

[0432] +++ = IC₅₀ 1-500nM; ++ = IC₅₀ >500-2000nM; + = IC₅₀ >2000-15000nM

[0433] 表4

实施例编号	活性
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	++
6	++
[0434] 7	++
8	+++
9	+++
10	+++
11	++
12	+++
13	++
14	+

[0435] 参考文献

[0436] (1) Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, Ljujic M, Samali A, Gorman AM. The integrated stress response. *EMBO Rep.* 2016年10月;17(10):1374-1395. 2016年9月14日电子公布。

[0437] (2) Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans.* 2006年2月;34(Pt 1):7-11。

[0438] (3) Donnelly N, Gorman AM, Gupta S, Samali A. The eIF2alpha kinases: their structures and functions. *Cell Mol Life Sci.* 2013年10月;70(19):3493-511。

[0439] (4) Jackson RJ, Hellen CU, Pestova TV. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010年2月;11(2):113-27。

[0440] (5) Lomakin IB, Steitz TA. The initiation of mammalian protein synthesis and mRNA scanning mechanism. *Nature.* 2013年8月15日;500(7462):307-11。

[0441] (6) Pain VM. Initiation of protein synthesis in eukaryotic cells. *Eur J Biochem.* 1996年3月15日;236(3):747-71。

[0442] (7) Pavitt GD. Regulation of translation initiation factor eIF2B at the hub of the integrated stress response. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2018年11月;9(6):e1491。

[0443] (8) Krishnamoorthy T, Pavitt GD, Zhang F, Dever TE, Hinnebusch AG. Tight binding of the phosphorylated alpha subunit of initiation factor 2 (eIF2alpha) to the regulatory subunits of guanine nucleotide exchange factor eIF2B is required for inhibition of translation initiation. *Mol Cell Biol.*

2001年8月;21(15):5018-30。

[0444] (9) Hinnebusch, A. G., Ivanov, I. P., & Sonenberg, N. (2016). Translational control by 5'-untranslated regions of eukaryotic mRNAs. *Science*, 352(6292), 1413 -1416。

[0445] (10) Young, S. K., & Wek, R. C. (2016). Upstream open reading frames differentially regulate gene-specific translation in the integrated stress response. *The Journal of Biological Chemistry*, 291(33), 16927 -16935。

[0446] (11) Lin JH, Li H, Zhang Y, Ron D, Walter P (2009) Divergent effects of PERK and IRE1 signaling on cell viability. *PLoS ONE* 4: e4170。

[0447] (12) Tabas I, Ron D. *Nat Cell Biol*. 2011 Mar;13(3):184-90. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress。

[0448] (13) Shore GC, Papa FR, Oakes SA. *Curr Opin Cell Biol*. 2011年4月;23(2):143-9. Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response。

[0449] (14) Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, Blais J, Hu N, Harding H, Novoa I, Varia M, Raleigh J, Scheuner D, Kaufman RJ, Bell J, Ron D, Wouters BG, Koumenis C. *EMBO J*. 2005 Oct 5;24(19):3470-81 ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth。

[0450] (15) Bobrovnikova-Marjon E, Grigoriadou C, Pytel D, Zhang F, Ye J, Koumenis C, Cavener D, Diehl JA. *Oncogene*. 2010年7月8日;29(27):3881-95 PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage。

[0451] (16) Avivar-Valderas A, Salas E, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Nagi C, Debnath J, Aguirre-Ghiso JA. *Mol Cell Biol*. 2011年9月;31(17):3616-29. PERK integrates autophagy and oxidative stress responses to promote survival during extracellular matrix detachment。

[0452] (17) Blais, J. D.; Addison, C. L.; Edge, R.; Falls, T.; Zhao, H.; Kishore, W.; Koumenis, C.; Harding, H. P.; Ron, D.; Holcik, M.; Bell, J. C. *Mol. Cell. Biol*. 2006, 26, 9517 -9532. PERK-dependent translational regulation promotes tumor cell adaptation and angiogenesis in response to hypoxic stress。

[0453] (18) Taalab YM, Ibrahim N, Maher A, Hassan M, Mohamed W, Moustafa AA, Salama M, Johar D, Bernstein L. *Rev Neurosci*. 2018年6月27日;29(4):387-415. Mechanisms of disordered neurodegenerative function: concepts and facts about the different roles of the protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK)。

[0454] (19) Remondelli P, Renna M. *Front Mol Neurosci*. 2017年6月16日;10:187. The Endoplasmic Reticulum Unfolded Protein Response in Neurodegenerative

Disorders and Its Potential Therapeutic Significance.

[0455] (20) Halliday M, Mallucci GR. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015年6月; 41(4):414-27. Review: Modulating the unfolded protein response to prevent neurodegeneration and enhance memory.

[0456] (21) Halliday M, Radford H, Sekine Y, Moreno J, Verity N, le Quesne J, Ortori CA, Barrett DA, Fromont C, Fischer PM, Harding HP, Ron D, Mallucci GR. *Cell Death Dis*. 2015年3月5日;6:e1672. Partial restoration of protein synthesis rates by the small molecule ISRIB prevents neurodegeneration without pancreatic toxicity.

[0457] (22) Moreno JA, Radford H, Peretti D, Steinert JR, Verity N, Martin MG, Halliday M, Morgan J, Dinsdale D, Ortori CA, Barrett DA, Tsaytler P, Bertolotti A, Willis AE, Bushell M, Mallucci GR. *Nature* 2012; 485: 507-11. Sustained translational repression by eIF2 α -P mediates prion neurodegeneration.

[0458] (23) Skopkova M, Hennig F, Shin BS, Turner CE, Stanikova D, Brennerova K, Stanik J, Fischer U, Henden L, Müller U, Steinberger D, Leshinsky-Silver E, Bottani A, Kurdiova T, Ukropec J, Nyitrayova O, Kolnikova M, Klimes I, Borck G, Bahlo M, Haas SA, Kim JR, Lotspeich-Cole LE, Gasperikova D, Dever TE, Kalscheuer VM.

[0459] *Hum Mutat*. 2017年4月;38(4):409-425. EIF2S3 Mutations Associated with Severe X-Linked Intellectual Disability Syndrome MEHMO.

[0460] (24) Hamilton EMC, van der Lei HDW, Vermeulen G, Gerver JAM, Lourenço CM, Naidu S, Mierzewska H, Gemke RJJ, de Vet HCW, Uitdehaag BMJ, Lissenberg-Witte BI; VWM Research Group, van der Knaap MS. *Ann Neurol*. 2018年8月;84(2): 274-288. Natural History of Vanishing White Matter.

[0461] (25) Bugiani M, Vuong C, Breur M, van der Knaap MS. *Brain Pathol*. 2018年5月;28(3):408-421. Vanishing white matter: a leukodystrophy due to astrocytic dysfunction.

[0462] (26) Wong YL, LeBon L, Edalji R, Lim HB, Sun C, Sidrauski C. *Elife*. 2018年2月28日;7. The small molecule ISRIB rescues the stability and activity of Vanishing White Matter Disease eIF2B mutant complexes.

[0463] (27) Wong YL, LeBon L, Basso AM, Kohlhaas KL, Nikkel AL, Robb HM, Donnelly-Roberts DL, Prakash J, Swensen AM, Rubinstein ND, Krishnan S, McAllister FE, Haste NV, O'Brien JJ, Roy M, Ireland A, Frost JM, Shi L, Riedmaier S, Martin K, Dart MJ, Sidrauski C. *Elife*. 2019年1月9日;8. eIF2B activator prevents neurological defects caused by a chronic integrated stress response.

[0464] (28) Nguyen HG, Conn CS, Kye Y, Xue L, Forester CM, Cowan JE, Hsieh AC, Cunningham JT, Truillet C, Tameire F, Evans MJ, Evans CP, Yang JC, Hann

B, Koumenis C, Walter P, Carroll PR, Ruggero D. *Sci Transl Med*. 2018年5月2日; 10(439). Development of a stress response therapy targeting aggressive prostate cancer.