(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112189008 A
(43)申请公布日 2021.01.05

(21)申请号 201880085029.0

(22)申请日 2018.11.02

(30)优先权数据
62/580,726 2017.11.02 US
62/643,059 2018.03.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.06.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/058949 2018.11.02

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/090069 EN 2019.05.09

(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 K.A.马丁 C.西德劳斯基
M.A.普利乌什切夫 J.M.弗罗斯特
Y.童 L.A.布莱克 X.许 L.史
Q.I.张 S.钟 Z.熊 R.F.斯维斯
M.J.达特 B.S.布朗 K.穆劳斯基

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 何伟

(51)Int.Cl.
C07D 213/73(2006.01)
C07D 317/64(2006.01)
C07D 231/56(2006.01)
C07C 311/13(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 237/14(2006.01)
C07D 237/16(2006.01)
C07D 405/08(2006.01)
C07D 241/18(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 261/08(2006.01)
C07D 261/20(2006.01)
C07C 235/22(2006.01)
C07D 271/113(2006.01)
C07D 213/30(2006.01)
C07D 213/66(2006.01)
A61K 31/44(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书20页 说明书446页

(54)发明名称

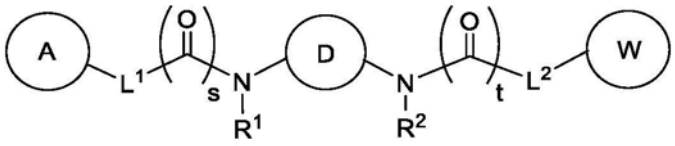
整合应激通路的调节剂

(57)摘要

本文提供了可用于调节e1F2B、可用于调节整合应激反应(ISR)和用于治疗相关疾病、病症和疾患的化合物、组合物和方法。

CN 112189008 A

1.一种式(I)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、酯、N-氧化物或立体异构体，其中：

D为桥连双环环烷基、桥连双环杂环基、桥连双环环烯基或立方烷基，其中各桥连双环环烷基、桥连双环杂环基、桥连双环环烯基或立方烷基任选地经1-4个R^X基团取代；且其中如果所述桥连双环杂环基含有可取代氮部分，那么所述可取代氮部分可任选地经R^{N1}取代；

L^1和L^2各自独立地为C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基、2-7元亚杂烷基、O或NR^C，其中各C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或2-7元亚杂烷基任选地经1-5个R^L取代；

R^1和R^2各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_2-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基、硅烷氧基-C_2-C_6烷基、G^1-O-C_2-C_6烷基、HO_2C-C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷基-$C(O)_2$-C_1-C_6烷基；

各R^L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、羟基-C_1-C_6烷氧基、卤基-C_1-C_6烷基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、HO_2C-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-$C(O)_2$-C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BR^{CC}$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-SR^E$、$-S(O)R^D$、$-S(O)_2R^D$、$-OS(O)R^D$、$-OS(O)_2R^D$和G^2；或

2个偕位R^L基团连同其所连接的碳一起形成环丙基部分；

R^{N1}选自由以下组成的组：氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基、卤基-C_2-C_6烷基、氨基-C_2-C_6烷基、氰基-C_2-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、HO_2C-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-$C(O)_2$-C_1-C_6烷基、苯氧基-C_1-C_6烷基(其中苯氧基任选地经1-3个卤素取代)、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OR^D$和$-S(O)_2R^D$；

A和W各自独立地为苯基或5-6元杂芳基，其中各苯基或5-6元杂芳基任选地经1-5个R^Y取代；

各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、卤基-C_1-C_6烷基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷氧基、氧代基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BR^{CC}$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$=CHC(O)OR^D$、$=CHC(O)OH$、$-SR^E$、$-S(O)R^D$、$-S(O)_2R^D$、$-OS(O)R^D$、$-OS(O)_2R^D$和G^2；或

2个偕位R^X基团连同其所连接的碳一起形成氧杂环丙烷部分；

各R^Y独立地选自由以下组成的组：氢、C_1-C_6烷基、O-C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷氧基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BR^{CC}$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)R^D$、$-S(O)_2R^D$和G^1；或

相邻原子上的2个R^Y基团连同其所连接的原子一起形成任选地经1-5个R^X取代的3-7元稠合环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环；

各G^1和G^2独立地为C_3-C_6环烷基、4-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基，其中各C_3-C_6环烷基、4-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地经1-3个R^Z取代；

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

各R^A独立地为氢、C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$或$-C(O)OR^D$；

R^B和R^C各自独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；

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

各R^{CC}独立地选自由以下组成的组：羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、HO_2C-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-$C(O)_2$-C_1-C_6烷基、(CO)-C_1-C_6烷基-OH、(CO)-C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基和4-6元杂环基；其中所述杂环基可任选地经1-3个R^Z取代；

各R^D独立地为C_1-C_6烷基、2-7元杂烷基、羟基-C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基，其中各C_1-C_6烷基、2-7元杂烷基、羟基-C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基任选地经1-5个R^G取代；

各R^E独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；

各R^F独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基；

各R^G独立地为芳基或5-6元杂芳基，其中各芳基或5-6元杂芳基任选地经1-5个R^H取代；

各R^H独立地为C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；

m在R^F为氢或C_1-C_6烷基时为1，在R^F为C_1-C_6烷基时为3，或在R^F为卤基时为5；

t为0或1；且

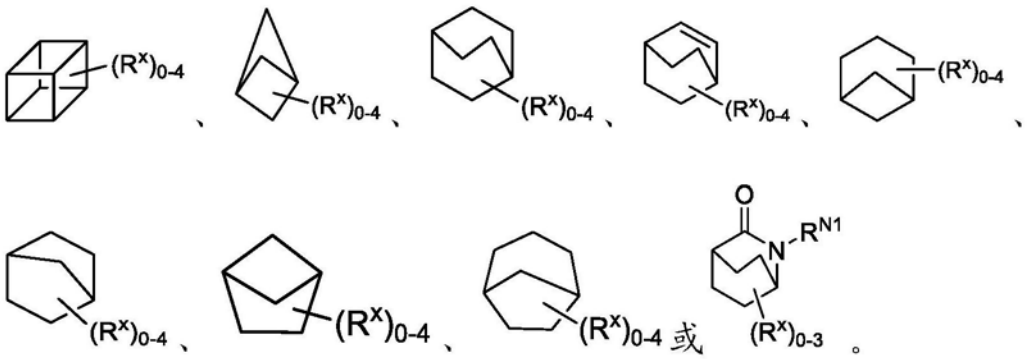
s为0或1。

2.如权利要求1所述的化合物，其中D为桥连双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基，各自任选地经1-4个R^X基团取代。

3.如权利要求1-2中任一项所述的化合物，其中D为桥连5-8元双环环烷基或杂环基、或立方烷基，各自任选地经1-4个R^X基团取代。

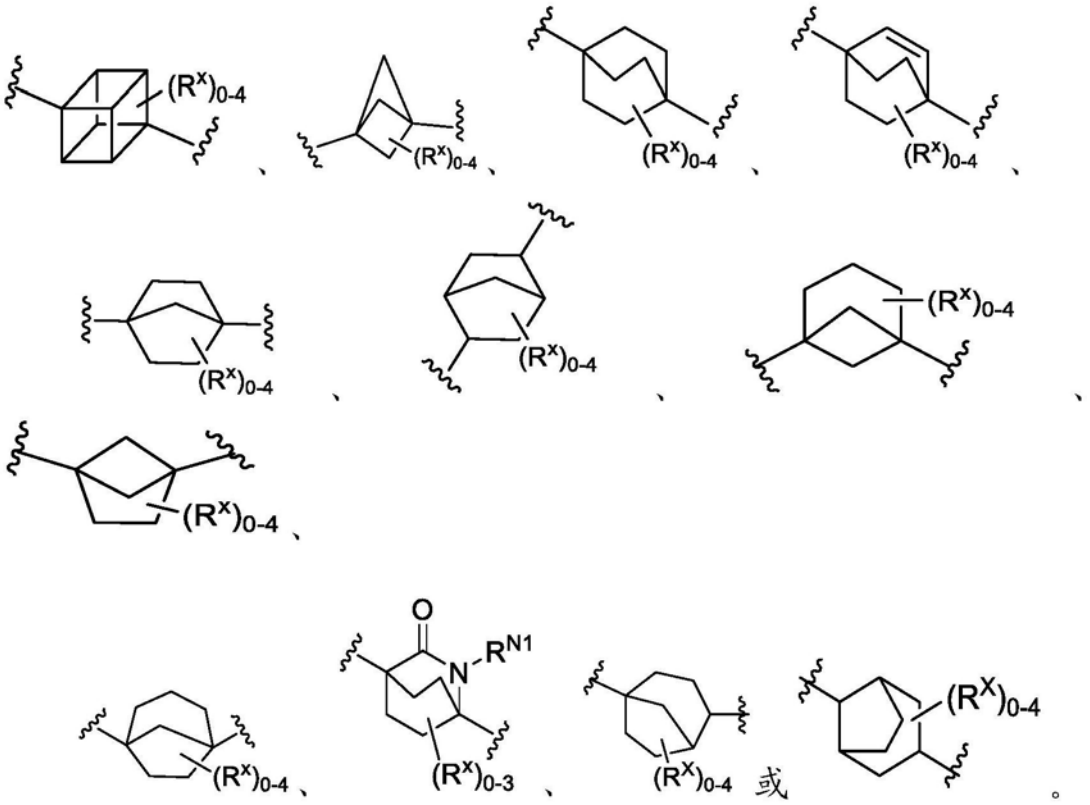
4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中D选自立方烷、双环[1.1.1]戊烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[2.2.2]辛-2-烯、双环[2.1.1]己烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[3.2.1]辛烷或2-氮杂双环[2.2.2]辛烷，各自任选地经1-4个R^X基团取代。

5.如权利要求1-4中任一项所述的化合物，其中D选自：



或。

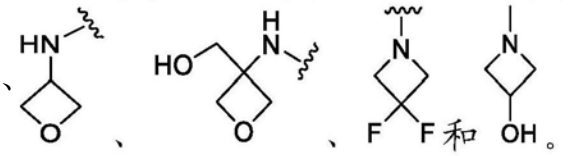
6.如权利要求1-5中任一项所述的化合物，其中D选自：



7.如权利要求1-6中任一项所述的化合物，其中D经1个或2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R^X独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷氧基、氧代基、卤基、氰基、-OR^A、-$OS(O)_2R^D$、-$S(O)_2R^D$、-SR^E、$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-$C(O)OH$、-$C(O)OR^D$、=$CHC(O)OH$、=$CHC(O)OR^D$、NR^BR^C、NR^BR^{CC}或G^2；或2个偕位R^X基团连同其所连接的碳一起形成氧杂环丙烷部分。

9.如权利要求8所述的化合物，其中R^X独立地为CH_3、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$C(CH_3)_2OH$、-O-CH_2-O-CH_3、CH_2CH_2OH、氧代基、氟、溴、OH、氰基、OCH_3、NH_2、$N(H)CH_2CF_3$、$N(H)CH_2CH_2OH$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2OH$、$N(CH_3)CH_2CO_2H$、$N(CH_3)CH_2CH_2CO_2H$、$NHC(O)CH_3$、$OC(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、$OS(O)_2CH_3$、-$S(O)_2CH_3$、-$S(O)_2$、CH_2CH_3、$C(O)OH$、$C(O)OCH_3$、$OC(O)R^D$、-$C(O)CH_3$、=$CHC(O)OH$、=$CHC(O)OCH_2CH_3$、-SCH_3、

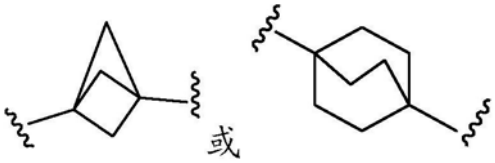


10.如权利要求8所述的化合物，其中G^2为芳基或5-6元杂芳基。

11.如权利要求8所述的化合物，其中G^2为噁二唑基或四唑基。

12.如权利要求1-6中任一项所述的化合物，其中D经0个R^X取代。

13.如权利要求1-6和12中任一项所述的化合物，其中D为



14.如权利要求1-13中任一项所述的化合物，其中L^1和L^2中的至少一个独立地为任选地

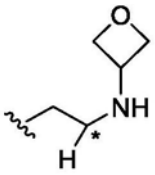
经1-5个R^L取代的2-7元亚杂烷基。

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中的一个独立地为C_1-C_6亚烷基或C_2-C_6亚烯基且L^1和L^2中的另一个独立地为2-7元亚杂烷基，且其中各C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基和2-7元亚杂烷基任选地经1-5个R^L取代。

16.如权利要求14-15中任一项所述的化合物，其中各R^L独立地为C_1-C_6烷基、OH、氧代基、-C(O)R^D、氰基、HO_2C-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-C(O)$_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)OH、-NR^BR^C、-NR^BR^{CC}、-NR^BC(O)R^D、羟基-C_1-C_6烷基或羟基-C_1-C_6烷氧基。

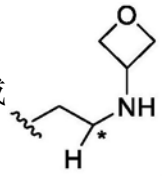
17.如权利要求14至16中任一项所述的化合物，其中各R^L独立地为CH_3、氧代基或C(O)CH_3。

18.如权利要求1-17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_2CH_2-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、CH_2-*、CH_2C(O)-*、CH=CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$NHCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)$C(O)-*、CH_2N(C(O)CH_3)-*、CH_2CH(OH)-*、CH(OH)-*、CH(OH)CH_2CH_2-*、CH_2CH(OH)-*、CH_2NHC(O)-*、NHC(O)OCH_2-*、O-*、NH-*、S(O)$_2$CH-*、S(O)$_2CH_2CH_2$-*、S(O)$_2CH_2CH_2O$-*、CH_2C(O)-*、O-CH_2CH_2*、CH_2N(CH_2CO_2H)-*、CH(CO_2H)CH_2CH_2O-*、CH_2N($CH_2CO_2C(CH_3)_3$)-*、CH(CN)CH_2O-*、CH_2CH(NH(CH_3))-*、CH(OCH_2CH_2OH)-*、CH_2CH(NH(C(O)CH_2OH))-*、$CH_2CH(NH_2)CH_2$*、CH(CH_2CH_2OH)O-*或



且“-*”指示分别与A和W的连接点。

19.如权利要求1-18中任一项所述的化合物，其中L^1独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2O-*或CH=CH-*，L^2独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、CH_2-*、CH_2C(O)-*、CH=CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$NHCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)$C(O)-*、CH_2N(C(O)CH_3)-*、CH_2CH(OH)-*、CH(OH)-*、CH(OH)CH_2CH_2-*、CH_2CH(OH)-*、CH_2NHC(O)-*、NHC(O)OCH_2-*、O-*、NH-*、S(O)$_2$CH-*、S(O)$_2CH_2CH_2$-*、S(O)$_2CH_2CH_2O$-*、CH_2C(O)-*、CH_2N(CH_2CO_2H)-*、CH(CO_2H)CH_2CH_2O-*、CH_2N($CH_2CO_2C(CH_3)_3$)-*、CH(CN)CH_2O-*、CH_2CH(NH(CH_3))-*、CH(OCH_2CH_2OH)-*、CH_2CH(NH(C(O)CH_2OH))-*、$CH_2CH(NH_2)CH_2$*、CH(CH_2CH_2OH)O-*、$CH_2C(CH_3)_2$O*-或



且“-*”指示分别与A和W的连接点。

20.如权利要求1-19中任一项所述的化合物，其中t为1且s为1。

21.如权利要求1-19中任一项所述的化合物，其中s为1且t为0。

22.如权利要求1-19中任一项所述的化合物，其中s为0且t为0。

23.如权利要求1-22中任一项所述的化合物，其中R^1和R^2各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基或硅烷氧基-C_2-C_6烷基。

24.如权利要求1-23中任一项所述的化合物，其中R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6羟基-C_2-C_6烷基、硅烷氧基-C_2-C_6烷基、HO_2C-C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷基-C(O)$_2$-C_1-C_6烷基。

25.如权利要求1-24中任一项所述的化合物，其中R^1和R^2各自独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH、*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$、*-$CH_2CO_2H$或*-$CH_2C(O)_2C(CH_3)$，且“*-”指示与氮原子的连接点。

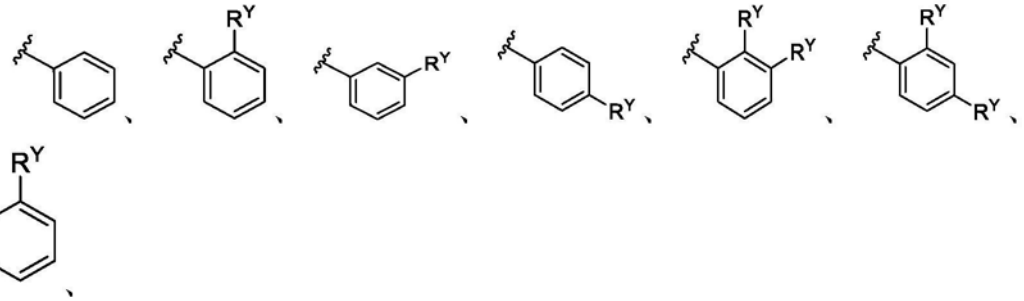
26.如权利要求1-25中任一项所述的化合物，其中R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH、*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$、*-$CH_2CO_2H$或*-$CH_2C(O)_2C(CH_3)$，且“*-”指示与氮原子的连接点。

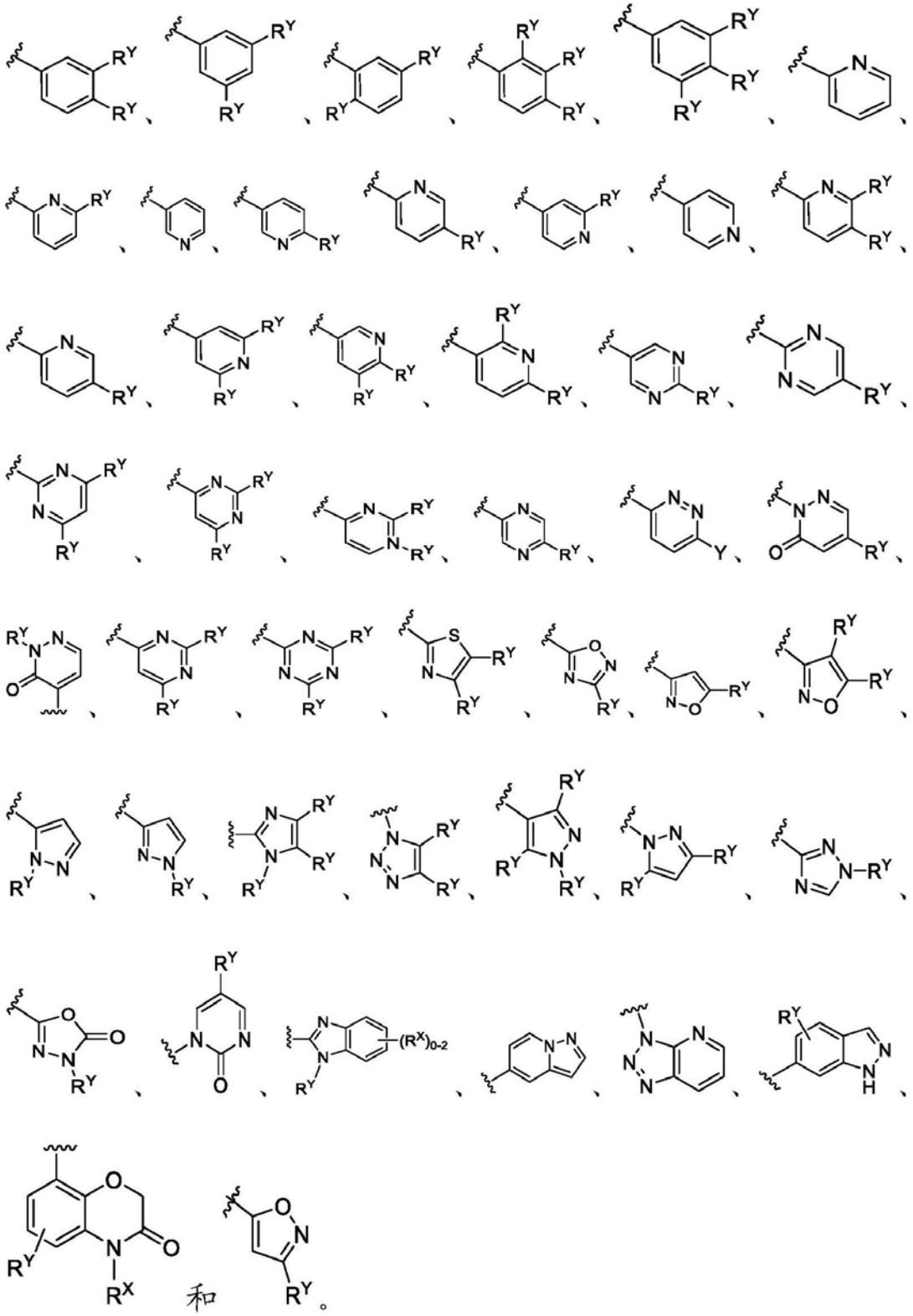
27.如权利要求1-26中任一项所述的化合物，其中R^1和R^2各自独立地为氢。

28.如权利要求1-27中任一项所述的化合物，其中各A和W独立地为任选地经1-5个R^Y基团取代的苯基或5-6元杂芳基。

29.如权利要求1-27中任一项所述的化合物，其中A和W各自独立地为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、三嗪基、吡唑基、嘧啶基、三唑基、噁二唑基、噁二唑酮基、噻唑基、咪唑基、嘧啶-2(1H)-酮基、1H-苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶、1H-吲唑基或异噁唑基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。

30.如权利要求1-28中任一项所述的化合物，其中A和W各自独立地选自：

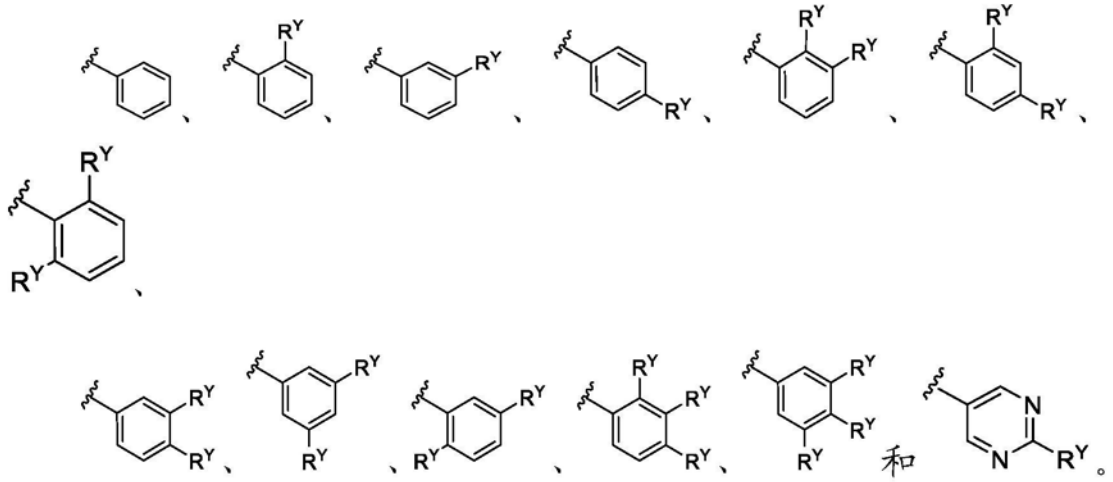




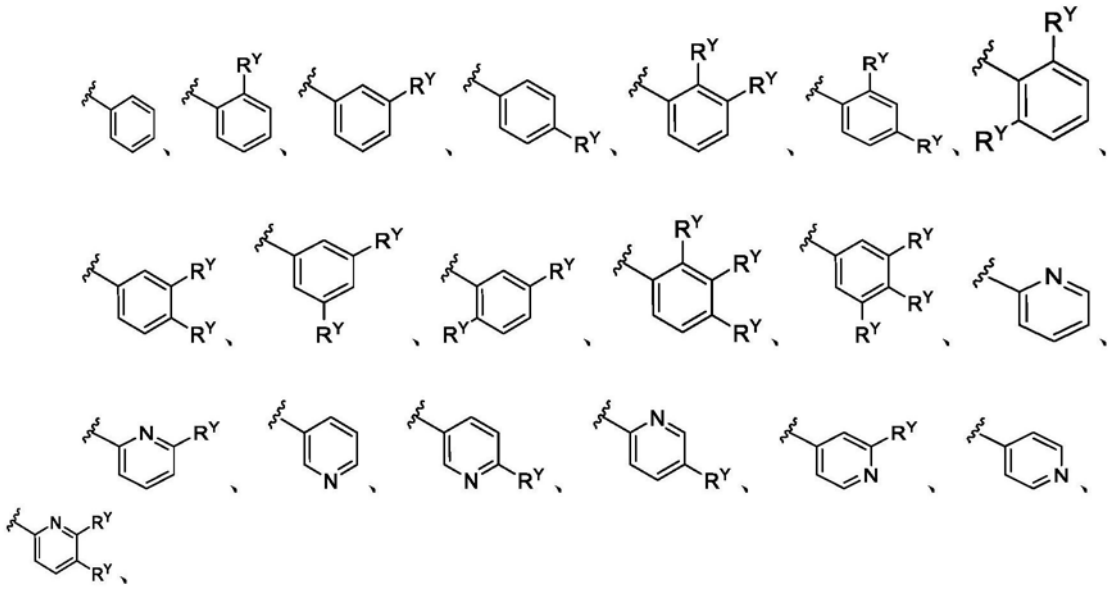
31.如权利要求1-30中任一项所述的化合物，其中A为苯基且W为苯基或5-6元杂芳基，A和W各自任选地经1-5个R^Y取代，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、O-C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、羟基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BR^{CC}、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)R^D$、-$C(O)OH$、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)_2R^D$或G^1。

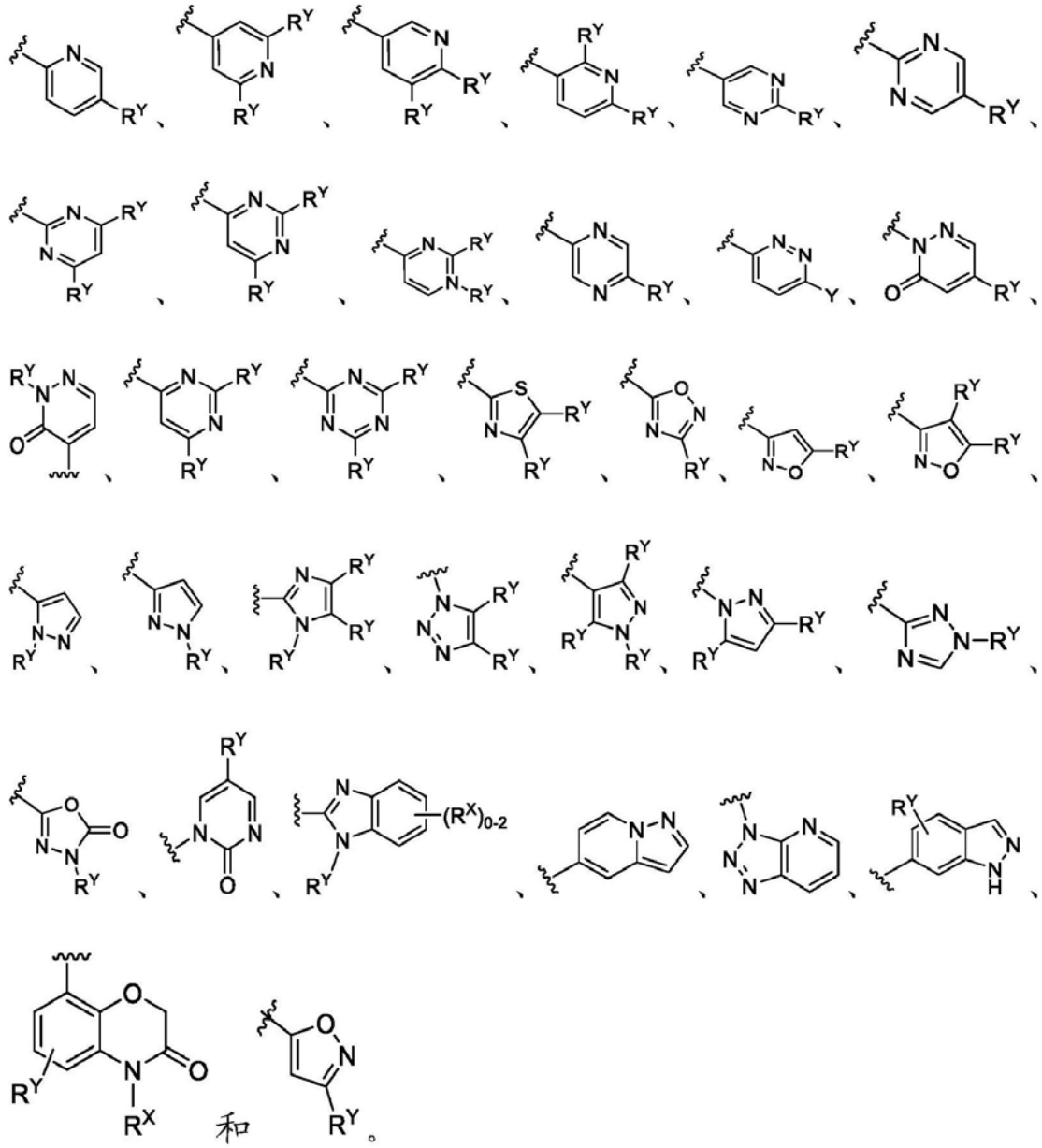
32.如权利要求1-31中任一项所述的化合物，其中A为苯基且W为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、嘧啶基、三嗪基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噁二唑酮基、噻唑基、咪唑基或异噁唑基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。

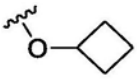
33.如权利要求1-32中任一项所述的化合物，其中A选自：



34.如权利要求1-33中任一项所述的化合物，其中W选自：





35.如权利要求1-34中任一项所述的化合物，其中各R^Y独立地为氢、溴、氯、氟、碘、氰基、CF_3、CHF_2、CH_2CF_3、CH_3、CH_2CH_3、OH、CH_2OH、$C(CH_3)_2OH$、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_2CF_3、OCH_2CH_2OH、CH_2OCH_3、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、SCH_3、NH_2、$NH(C(O)CH_2OH)$、$NH(CH_2CH_2OH)$、$NH(CO)CH_2OCH_3$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$、G^1或  。

36.如权利要求1-35中任一项所述的化合物，其中各A和W独立地经相邻原子上的2个R^Y取代，且所述2个R^Y连同其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基环，所述环任选地经1-5个R^X取代。

37.如权利要求36所述的化合物，其中所述2个R^Y连同其所连接的原子一起形成苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、异噁唑基、噻吩基、呋喃基、二噁烷基、二氧杂环戊烷基、吡咯烷-2-酮基或吗啉-3-酮基环，各自任选地经1-5个R^X取代。

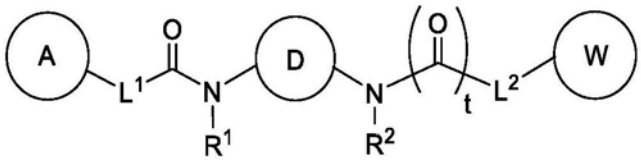
38.如权利要求36-37中任一项所述的化合物，其中各R^X独立地为C_1-C_6烷基、OR^A或卤基。

39.如权利要求36-38中任一项所述的化合物，其中各R^X独立地为CH_3、OH或氟。

40.如权利要求1-39中任一项所述的化合物，其中G^1为环丙基、异噁唑基、哌啶基、苯基或吡唑基，各自任选地经1-5个R^Z取代。

41.如权利要求40所述的化合物，其中各R^Z独立地为C_1-C_6烷基或卤基。

42.如权利要求1-41中任一项所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(I-b)化合物：



式(I-b)

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

其中：

D为(1,2,3,4,6,7)-立方烷、双环[1.1.1]戊烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[3.2.1]辛烷或2-氮杂双环[2.2.2]辛烷，各自任选地经1-4个R^X基团取代；且其中2-氮杂双环[2.2.2]辛烷在氮上经氢或CH_3取代；

L^1和L^2各自独立地为CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$NHCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH(OH)$-*、$CH(OH)CH_2CH_2$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH_2NHC(O)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、O-*、NH-*、$S(O)_2CH$-*、$S(O)_2CH_2CH_2$-*、$S(O)_2CH_2CH_2O$-*或$CH_2C(O)$-*，且“-*”指示分别与A和W的连接点；

R^1和R^2各自独立地为氢、CH_3、CH_2CH_2OH或$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$；

A和W各自独立地为异噁唑基、苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、嘧啶基、三嗪基、噻唑基、三唑基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代；

各R^X独立地选自CH_3、$-CH_2OH$、$-C(CH_3)_2OH$、氧代基、氟、溴、OH、氰基、OCH_3、NH_2、$N(CH_3)_2$、$NHC(O)CH_3$、$OC(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、$OS(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CH_3$、$C(O)OH$、$OC(O)R^D$、$-C(O)CH_3$、$-SCH_3$或G^2；

各R^Y独立地为溴、氯、氟、碘、CF_3、CHF_2、CH_2CF_3、CH_3、CH_2CH_3、OH、CH_2OH、$C(CH_3)_2OH$、OCH_3、OCH_2CH_3、OCF_3、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、SCH_3、NH_2、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$或G^1；或

相邻原子上的2个R^Y基团连同其所连接的原子一起形成吡唑基、吡咯基、异噁唑基、噻吩基、呋喃基或二氧杂环戊烷基环，各自任选地经1-2个R^X取代；

G^1和G^2为环丙基、异噁唑基、苯基、哌啶基、噁二唑基或四唑基或吡唑基，各自任选地经1-2个R^Z取代；

各R^D为任选地经1-5个R^G取代的CH_2O；

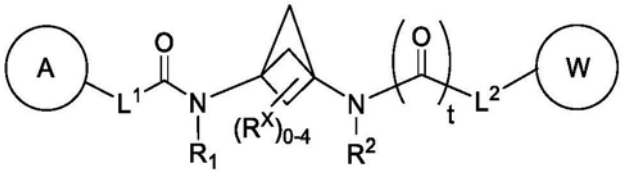
各R^G独立地为任选地经1-5个R^H取代的吡啶基；

各R^H独立地为CF_3；

各R^Z独立地为CH_3；且

t为0或1。

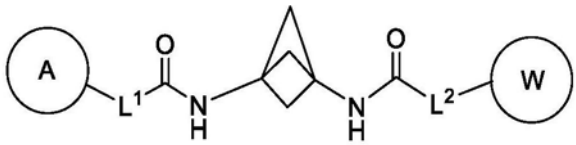
43.如权利要求1-42中任一项所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(I-c)化合物：



式(I-c)

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

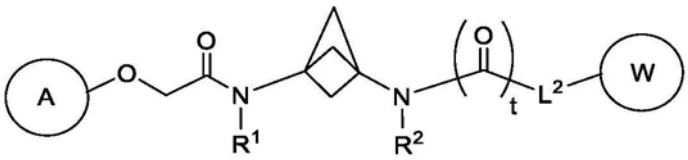
44.如权利要求1-43中任一项所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(I-d)化合物：



式(I-d)

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

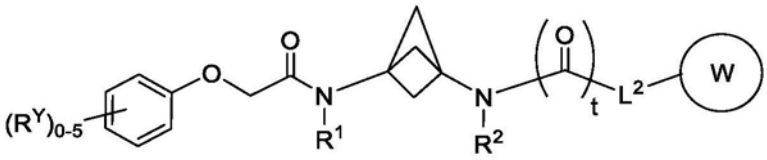
45.如权利要求1-43中任一项所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(I-e)化合物：



式(I-e)

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

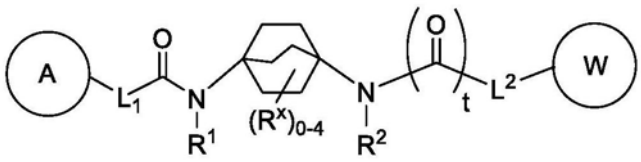
46.如权利要求1-43和45中任一项所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(I-f)化合物：



式(I-f)

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

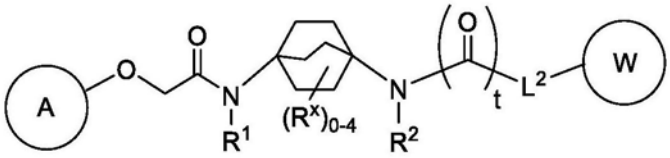
47.如权利要求1-42中任一项所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(I-g)化合物：



式(I-g)

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

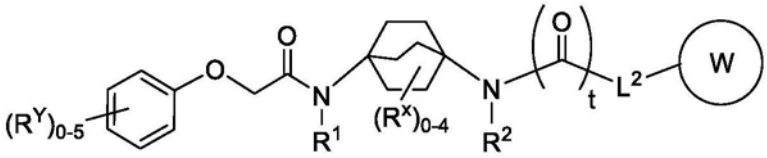
48.如权利要求1-42和47中任一项所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(I-h)化合物：



式(I-h)

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

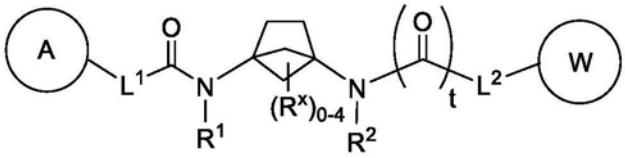
49.如权利要求1-42和47-48中任一项所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(I-i)化合物：



式(I-i)

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

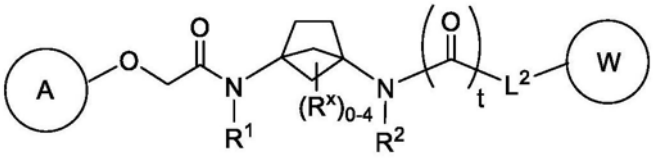
50.如权利要求1-42中任一项所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(I-j)化合物：



式(I-j)

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

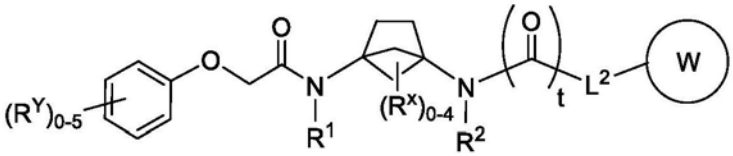
51.如权利要求1-42和50中任一项所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(I-k)化合物：



式(I-k)

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

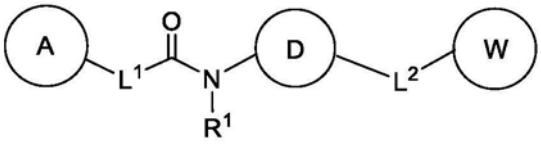
52.如权利要求1-42和50-51中任一项所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(I-l)化合物：



式(I-l)

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

53.一种式(II)化合物，



式(II)

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

D为桥连双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基，其中各桥连双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基任选地经1-4个R^X基团取代；且其中如果所述桥连双环杂环基含有可取代氮部分，那么所述可取代氮部分可任选地经R^{N1}取代；

L^1为C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基、2-7元亚杂烷基、O或NR^C，其中C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或2-7元亚杂烷基任选地经1-5个R^X取代；

L^2为-(C_0-C_2亚烷基)-O-(C_0-C_2亚烷基)-；

R^1为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_2-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基和硅烷氧基-C_2-C_6烷基；

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

A和W各自独立地为苯基或5-6元杂芳基，其中各苯基或5-6元杂芳基任选地经1-5个R^Y取代；

各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、卤基-C_1-C_6烷基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-SR^E、-S(O)R^D、-S(O)$_2R^D$、-OS(O)R^D、-OS(O)$_2R^D$和G^2；

各R^Y独立地选自由以下组成的组：氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^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

相邻原子上的2个R^Y基团连同其所连接的原子一起形成任选地经1-5个R^X取代的3-7元稠合环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环；

各G^1和G^2独立地为C_3-C_6环烷基、4-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基，其中各C_3-C_6环烷基、4-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地经1-3个R^Z取代；

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

各R^A独立地为氢、C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D或-C(O)OR^D；

R^B和R^C各自独立地为氢或C_1-C_6烷基；或

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

各R^D独立地为C_1-C_6烷基、2-7元杂烷基或卤基-C_1-C_6烷基，其中各C_1-C_6烷基、2-7元杂烷基或卤基-C_1-C_6烷基任选地经1-5个R^G取代；

各R^E独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；

各R^F独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基；

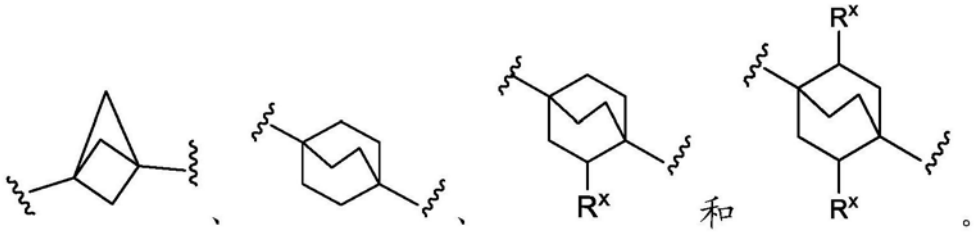
各R^G独立地为芳基或5-6元杂芳基，其中各芳基或5-6元杂芳基任选地经1-5个R^H取代；

各R^H独立地为C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；

m在R^F为氢或C_1-C_6烷基时为1，在R^F为C_1-C_6烷基时为3，或在R^F为卤基时为5；且

t为0或1。

54.如权利要求53所述的化合物，其中D选自由以下组成的组：



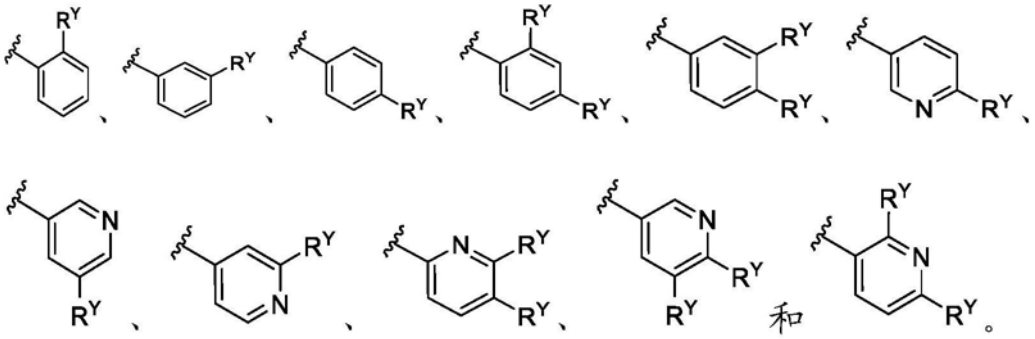
55.如权利要求53或54所述的化合物，其中各R^X独立地选自由以下组成的组：氧代基、-OR^A(例如OH或OCH_3)、-C(O)OH、-C(O)OR^D(例如-C(O)OCH_3)、卤基和羟基-C_1-C_6烷基。

56.如权利要求53-55中任一项所述的化合物，其中L^1为CH_2O-*或CH_2OCH_2-*；其中“-*”指示与A的连接点。

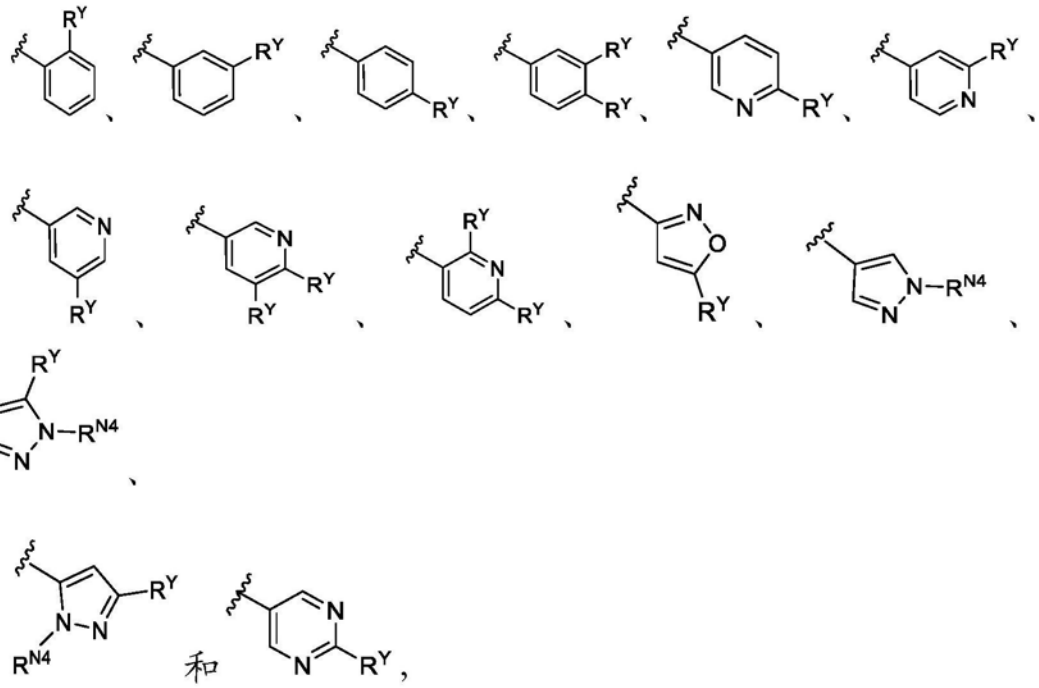
57.如权利要求53-56中任一项所述的化合物，其中L^2选自由以下组成的组：O-*、OCH_2-*、CH_2O-*、OCH_2CH_2-*、CH_2OCH_2-*和CH_2CH_2O-*；其中“-*”指示与W的连接点。

58.如权利要求53-57中任一项所述的化合物，其中R^1为氢或CH_3。

59.如权利要求53-58中任一项所述的化合物，其中A选自由以下组成的组：



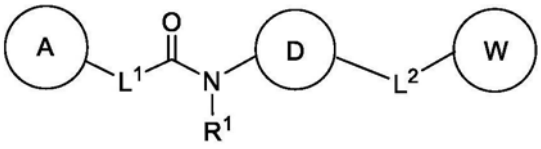
60.如权利要求53-59中任一项所述的化合物，其中W选自由以下组成的组：



其中R^{N4}为氢或CH_3。

61.如权利要求53-60中任一项所述的化合物，其中各R^Y独立地为氢、氯、氟、CF_3、CHF_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、OCH_3、OCF_3、$OCH(CH_3)_2$或CN。

62.如权利要求53-61中任一项所述的化合物，其中所述式(II)化合物为式(II-a)化合物：



式(II-a)

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

D为双环[1.1.1]戊基或双环[2.2.2]辛基，各自任选地经1-4个R^X基团取代；

L^1为CH_2O-*或CH_2OCH_2-*，其中“-*”指示与A的连接点；

L^2选自由以下组成的组：O-*、OCH_2-*、CH_2O-*、OCH_2CH_2-*、CH_2OCH_2-*和CH_2CH_2O-*；其中“-*”指示与W的连接点；

A为苯基或吡啶基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代；

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

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

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

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

R^1为氢。

63.如权利要求1-62中任一项所述的化合物，其中所述化合物选自表1中所述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、酯、N-氧化物或立体异构体。

64.一种药学上可接受的组合物，所述组合物包含如权利要求1-63所述的化合物和药学上可接受的载体。

65.一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、自身免疫性疾病、病毒感染、皮肤病、纤维化疾病、血红蛋白疾病、肾病、听力损失疾患、眼部疾病、肌肉骨胳疾病、代谢疾病或线粒体疾病的组合物，其中所述组合物包含如权利要求1-63中任一项所述的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体。

66.如权利要求65所述的组合物，其中所述神经变性疾病包含脑白质营养不良、脑白质病变、髓鞘发育不良或脱髓鞘疾病、智力残疾综合征、认知功能障碍、神经胶质细胞功能异常或脑损伤(例如外伤性脑损伤或毒素诱发的脑损伤)。

67.如权利要求65或66中任一项所述的组合物，其中所述神经变性疾病包含白质消融性脑病、儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、克-雅二氏病、额颞叶痴呆、格-施-沙三氏病、亨廷顿氏病、痴呆(例如HIV相关痴呆或路易体痴呆)、库鲁病(kuru)、多发性硬化症、帕金森病或朊病毒病。

68.如权利要求65-67中任一项所述的组合物，其中所述神经变性疾病包含白质消融性脑病。

69.如权利要求65所述的组合物，其中所述癌症包含胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤或分泌细胞癌。

70.如权利要求65所述的组合物，其中所述炎症性疾病包含术后认知功能异常、关节炎(例如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎或幼年型特发性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、糖尿病(例如青少年发作型糖尿病或1型糖尿病)、格-巴二氏综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、斯耶格伦氏综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、肉样瘤病、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病、炎症性肠病、爱迪生氏病、白斑病、哮喘(例如过敏性哮喘)、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、盆腔炎症性疾病、再灌注损伤、肉样瘤病、移植排斥反应、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化或特应性皮炎。

71.如权利要求65所述的组合物，其中所述肌肉骨胳疾病包含肌营养不良(例如杜兴氏肌营养不良、贝克氏肌营养不良、远端肌营养不良、先天性肌营养不良、埃-德二氏肌营养不良、面肩肱型肌营养不良或强直性肌营养不良)、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化、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、进行性脊髓延髓肌萎缩、脊髓性痉挛、脊髓性肌萎缩、重症肌无力、神经痛、纤维肌痛、马-约二氏病、痉挛肌束震颤综合征、弗里德里希氏共济失调、肌消耗病症(例如肌萎缩、少肌症、恶病质)、包涵体肌病、运动神经元疾病或麻痹。

72.如权利要求65所述的组合物，其中所述代谢疾病包含非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纤维化、肥胖症、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸病、糖尿病(例如I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠性糖尿病)、苯酮尿酸症、增生性视网膜病变或克-萨二氏病。

73.如权利要求65所述的组合物，其中所述线粒体疾病与线粒体功能异常、一个或多个线粒体蛋白质突变或者一个或多个线粒体DNA突变有关或由其引起。

74.如权利要求65或73所述的组合物，其中所述线粒体疾病为线粒体肌病。

75.如权利要求65和73-74中任一项所述的组合物，其中所述线粒体疾病选自由以下组成的组：巴氏综合征、慢性进行性眼外肌麻痹(cPEO)、克-萨二氏综合征(KSS)、莱氏综合征(例如MILS或母系遗传性莱氏综合征)、线粒体DNA耗竭综合征(MDDS，例如阿尔珀斯综合征)、线粒体脑肌病(例如线粒体脑肌病、乳酸性酸中毒和卒中样发作(MELAS))、线粒体神经胃肠型脑肌病(MNGIE)、肌阵挛性癫痫伴破碎样红纤维(MERRF)、神经病、共济失调、色素性视网膜炎(NARP)、莱伯遗传性视神经病变(LHON)和皮尔逊综合征。

76.如权利要求65所述的组合物，其中所述自身免疫性疾病选自由以下组成的组：贲门失弛缓症、爱迪生氏病、成人斯蒂尔病、无丙种球蛋白血症、斑秃、淀粉样变性病、强直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂综合征、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性自主神经异常、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳疾病(AIED)、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病变、自身免疫性荨麻疹、轴突和神经元神经病(AMAN)、巴洛病、白塞病、良性粘膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、卡斯尔门病(CD)、乳糜泻、恰加斯氏病、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、慢性复发性多灶性骨髓炎(CRMO)、丘-施二氏综合征(CSS)或嗜酸性肉芽肿(EGPA)、瘢痕性类天疱疮、柯根综合征、冷凝集素病、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇心肌炎、CREST综合征、克罗恩病、疱疹样皮炎、皮肌炎、德维克氏病(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德雷斯勒综合征、子宫内膜异位症、嗜酸性食管炎(EoE)、嗜酸性筋膜炎、结节性红斑、特发性混合型冷球蛋白血症、伊文氏综合征、纤维肌痛、纤维性肺泡炎、巨细胞动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞性心肌炎、肾小球肾炎、古德帕斯彻综合征、肉芽肿性多血管炎、格雷夫斯病、格-巴二氏综合征、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、亨-舍二氏紫癜(HSP)、妊娠疱疹或妊娠性类天疱疮(PG)、化脓性汗腺炎(HS)(反常性痤疮)、低丙种球蛋白血症、IgA肾病、IgG4相关性硬化性疾病、免疫性血小板减少性紫癜(ITP)、包涵体肌炎(IBM)、间质性膀胱炎(IC)、幼年型关节炎、幼年型糖尿病(1型糖尿病)、幼年型肌炎(JM)、川崎病、兰伯特-伊顿综合征、白细胞破裂性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔藓、木样结膜炎、线状IgA病(LAD)、狼疮、慢性莱姆病、梅尼埃病、显微镜下多血管炎(MPA)、混合型结缔组织病(MCTD)、莫伦氏溃疡、穆-哈二氏病、多灶性运动神经病(MMN)或MMNCB、多发性硬化症、重症肌无力、肌炎、发作性睡病、新生儿狼疮、视神经脊髓炎、中性粒细胞减少症、眼瘢痕性类天疱疮、视神经炎、复发性风湿病(PR)、PANDAS、副肿瘤性小脑变性(PCD)、夜间阵发性血红蛋白尿症(PNH)、帕-罗二氏综合征、睫状体平坦部炎(周边葡萄膜炎)、帕-特二氏综合征、天疱疮、周围神经病、静脉周围脑脊髓炎、恶性贫血(PA)、POEMS综合征、结节性多动脉炎、I型多腺体综合征、II型多腺体综合征、III型多腺体综合征、风湿性多肌痛、多发性肌炎、心肌梗塞后综合征、心包切开术后综合征、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、孕酮性皮炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、单纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)、坏疽性脓皮病、雷诺氏现象、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、复发性多软骨炎、不宁腿综合征(RLS)、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿性关节炎、肉样瘤病、施密特氏综合征、巩膜炎、硬皮病、斯耶格伦氏综合征、精子与睾丸自身免疫性、僵人综合征(SPS)、亚急性细菌性心内膜炎(SBE)、苏萨克氏综合征、交感性眼炎(SO)、高安氏动脉炎、颞

动脉炎/巨细胞动脉炎、血小板减少性紫癜(TTP)、托-亨二氏综合征(THS)、横贯性脊髓炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎(UC)、未分化性结缔组织病(UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、白斑病、伏格特-小柳-原田三氏综合征和韦格纳氏肉芽肿病(或肉芽肿性多血管炎(GPA))。

77.如权利要求65所述的组合物,其中所述病毒感染选自由流感、人类免疫缺陷病毒(HIV)和疱疹组成的组。

78.如权利要求65所述的组合物,其中所述皮肤病选自由以下组成的组:痤疮、斑秃、基底细胞癌、鲍温病、先天性红细胞生成性卟啉病、接触性皮炎、达利尔氏病、播散性浅表光化性汗孔角化症、营养不良性大疱性表皮松解症、湿疹(特应性湿疹)、乳腺外佩吉特氏病、单纯型大疱性表皮松解症、红细胞生成性原卟啉症、指甲真菌感染、黑利-黑利病、单纯性疱疹、化脓性汗腺炎、多毛症、多汗症、鱼鳞癣、脓疱病、瘢痕疙瘩、毛囊角化症、扁平苔藓、硬化性苔藓、黑素瘤、黑斑病、粘膜类天疱疮、类天疱疮、寻常型天疱疮、苔癣样糠疹、毛发红糠疹、足底疣(疣)、多形性日光疹、牛皮癣、斑块状银屑病、坏疽性脓皮病、红斑痤疮、疥疮、硬皮病、带状疱疹、鳞状细胞癌、斯维特综合征、风疹和血管性水肿,以及白斑病。

79.如权利要求65所述的组合物,其中所述纤维化疾病选自由以下组成的组:粘连性关节囊炎、动脉僵硬、关节纤维化、心房纤维化、心肌纤维化、硬化、先天性肝纤维化、克罗恩病、囊性纤维化、杜普伊特伦挛缩、心内膜心肌纤维化、胶质瘢痕、C型肝炎、肥厚型心肌病、过敏性肺炎、特发性肺纤维化、特发性间质性肺炎、间质性肺病、瘢痕疙瘩、纵隔纤维化、骨髓纤维化、肾源性系统性纤维化、非酒精性脂肪肝病、陈旧性心肌梗塞、佩罗尼氏病、尘肺病、肺炎、进行性大块纤维化、肺纤维化、放射性肺损伤、腹膜后纤维化、硬皮病/系统性硬化、硅肺病和心室重构。

80.如权利要求65所述的组合物,其中所述血红蛋白疾病选自由以下组成的组:“显性”β型地中海贫血、获得性(中毒性)高铁血红蛋白血症、碳氧血红蛋白血症、先天性亨氏小体溶血性贫血、HbH病、HbS/β型地中海贫血、HbE/β型地中海贫血、HbSC疾病、纯合性α^{+}型地中海贫血(α^{0}型地中海贫血的表型)、巴氏血红素胎儿水肿、镰状细胞性贫血/疾病、镰状细胞性状、镰刀型β型地中海贫血疾病、α^{+}型地中海贫血、α^{0}型地中海贫血、与骨髓增生异常综合征相关的α型地中海贫血、α型地中海贫血伴精神发育迟滞综合征(ATR)、β^{0}型地中海贫血、β^{+}型地中海贫血、δ型地中海贫血、γ型地中海贫血、重度β型地中海贫血、中间型β型地中海贫血、δβ型地中海贫血和εγδβ型地中海贫血。

81.如权利要求65所述的组合物,其中所述肾病选自由以下组成的组:阿-考-利三氏综合征(肾病性胱氨酸病)、腹腔间室综合征、对乙酰氨基酚诱发的肾毒性、急性肾衰竭/急性肾损伤、急性叶性肾炎、急性磷酸盐肾病变、急性肾小管坏死、腺嘌呤磷酸核糖基转移酶缺乏、腺病毒性肾炎、艾欧吉勒综合征、奥尔波特综合征、淀粉样变性病、与心内膜炎和其它感染相关的ANCA血管炎、血管平滑肌脂肪瘤、止痛剂性肾病、神经性厌食症和肾病、血管紧张素抗体和局灶性节段性肾小球硬化、抗磷脂综合征、抗TNF-α疗法相关性肾小球肾炎、APOL1突变、表观盐皮质类固醇激素过多综合征、马兜铃酸肾病、中草药肾病、巴尔干半岛地方性肾病、泌尿道动静脉畸形和瘘管、常染色体显性低钙血症、巴-比二氏综合征、巴特氏综合征、浴盐和急性肾损伤、啤酒过量、甜菜尿、β型地中海贫血性肾病、胆汁管型肾病、原有肾的BK多瘤病毒肾病、膀胱破裂、膀胱括约肌协同失调、膀胱填塞、博德-克瑟氏肾病、波本病毒和急性肾损伤、燃烧甘蔗收获和急性肾功能异常、百泌达和肾衰竭、C1q肾病、C3肾小球病、

C3肾小球病伴单克隆丙种球蛋白病、C4肾小球病、钙调磷酸酶抑制剂肾毒性、月桂美鳞菊中毒、大麻素剧吐急性肾衰竭、心肾综合征、卡非佐米诱发的肾损伤、CFHR5肾病、夏-马-图三氏病伴肾小球病、中草药和肾毒性、樱桃浓缩物和急性肾损伤、胆固醇血栓、丘-施二氏综合征、乳糜尿、纤毛病、可卡因和肾损伤、冷利尿、多粘菌素肾毒性、胶原纤维性肾小球病、塌陷性肾小球病、与CMV相关的塌陷性肾小球病、组合抗逆转录病毒(cART)相关性肾病、先天性肾脏和泌尿道畸形(CAKUT)、先天性肾病综合征、充血性肾衰竭、冠状动脉肾综合征(梅-塞二氏综合征或塞-梅二氏病)、造影剂肾病、硫酸铜中毒、皮质坏死、克唑替尼相关急性肾损伤、晶体型冷球蛋白血症、冷球蛋白血症、晶体型球蛋白诱发的肾病、晶体诱发的急性肾损伤、晶体储备性组织细胞增多病、获得性囊性肾病、胱氨酸尿、达沙替尼诱发的肾病范围蛋白尿、致密物沉积病(2型MPGN)、登特氏病(X连锁隐性肾结石)、DHA结晶性肾病、透析失衡综合征、糖尿病和糖尿病性肾病、尿崩症、膳食补充和肾衰竭、弥漫性系膜硬化、多尿病、实黎豆中毒(臭豆毒症)、唐氏综合征和肾病、滥用药物和肾病、双输尿管、EAST综合征、埃博拉和肾病、异位肾、异位输尿管、水肿、肿胀、艾-查二氏病、法布里病、家族性低尿钙高血钙症、范可尼氏综合征、法瑟氏综合征、纤粘蛋白肾小球病、纤维样肾小球肾炎和免疫触须样肾小球病、法雷氏综合征、体液过多、血容量过多、局灶性节段性肾小球硬化、局灶性硬化、局灶性肾小球硬化、加洛韦莫瓦特氏综合征、巨细胞(颞)动脉炎伴肾受累、妊娠性高血压、吉特曼氏综合征、肾小球疾病、肾小球肾小管返流、糖尿、古德帕斯彻综合征、绿色思慕雪排毒性肾病、HANAC综合征、哈瓦尼(雷迪帕维和索非布维)诱发的肾损伤、染发剂摄入和急性肾损伤、汉坦病毒感染足细胞病、热应激性肾病、血尿(尿中有血)、尿毒溶血综合征(HUS)、非典型性尿毒溶血综合征(aHUS)、嗜血细胞综合征、出血性膀胱炎、肾综合征出血热(HFRS、汉坦病毒肾病、朝鲜出血热、流行性出血热、流行性肾病)、含血铁黄素尿症、与阵发性睡眠性血红蛋白尿症和溶血性贫血有关的含血铁黄素沉着症、肝性肾小球病、肝静脉闭塞病、肝窦阻塞综合征、C型肝炎相关肾病、肝细胞核因子1β相关性肾病、肝肾综合征、草药补充剂和肾病、高海拔肾综合征、高血压和肾病、HIV相关免疫复合物肾病(HIVICK)、HIV相关肾病(HIVAN)、HNF1B相关常染色体显性肾小管间质性肾病、马蹄肾(肾脏融合)、杭纳氏溃疡、羟基氯喹诱发的肾脏磷脂沉积、醛固酮增多症、高钙血症、高钾血症、高镁血症、高钠血症、高草酸尿症、高磷血症、低钙血症、低补体血症性荨麻疹性血管炎综合征、低钾血症、低钾血症诱发的肾脏功能异常、低血钾型周期性麻痹、低镁血症、低钠血症、低磷血症、大麻使用者的低磷血症、高血压、单基因遗传性高血压、冰茶相关性肾病、异环磷酰胺肾毒性、IgA肾病、IgG4肾病、浸泡尿感、免疫检查点疗法相关间质性肾炎、英夫利昔单抗相关性肾病、间质性膀胱炎、膀胱疼痛综合征(调查问卷)、间质性肾炎、巨核间质性肾炎、艾维马克综合征、JC病毒肾病、朱伯特氏综合征、氯胺酮相关膀胱功能异常、肾结石、肾石病、康普茶中毒、铅性肾病和铅相关肾毒性、卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺乏(LCAT缺乏)、钩端螺旋体病肾病、轻链沉积病、单克隆免疫球蛋白沉积病、轻链近端肾小管病、李德尔氏综合征、莱-奥二氏综合征、脂蛋白肾小球病、锂肾毒性、LMX1B突变引起的遗传性FSGS、腰疼血尿、狼疮、系统性红斑狼疮、狼疮性肾病、狼疮性肾炎、抗中性粒细胞胞浆抗体血清阳性狼疮性肾炎、狼疮足细胞病、莱姆病相关肾小球肾炎、赖氨酸尿蛋白不耐症、溶菌酶肾病、疟疾肾病、恶性肿瘤相关肾病、恶性高血压、软化斑、麦-维二氏综合征、MDMA(狂喜丸;摇头丸;3,4-亚甲基二氧安非他命)和肾衰竭、尿道口狭窄、髓质囊性肾病、尿调节蛋白相关性肾病、1型幼年性高尿酸血症肾病、髓质海绵

肾、巨输尿管症、三聚氰胺毒性和肾损伤、MELAS综合征、膜增生性肾小球肾炎、膜性肾病、伴隐蔽性IgGκ沉积的膜性肾小球病、中美洲肾病、代谢性酸中毒、代谢性碱中毒、甲氨蝶呤相关肾衰竭、显微镜下多血管炎、乳-碱综合征、微小变化疾病、对肾脏有影响的单克隆丙种球蛋白病、血内蛋白异常、漱口水中毒、MUC1肾病、多囊性肾发育不良、多发性骨髓瘤、骨髓增生性肿瘤和肾小球病、指甲髌骨综合征、NARP综合征、肾钙质沉着、肾源性系统性纤维化、异位肾(游走肾、肾下垂)、肾病综合征、神经原性膀胱、9/11和肾病、结节性肾小球硬化、非淋菌性尿道炎、胡桃夹综合征、肾小球巨大稀少症、口面指综合征、乳清酸尿症、直立性低血压、直立性蛋白尿、渗透性利尿、渗透性肾病、卵巢过度刺激综合征、草酸盐肾病、佩吉氏肾、肾乳头坏死、肾-视神经盘综合征(肾缺损综合征、孤立性肾发育不良)、PARN突变和肾病、细小病毒B19和肾病、腹膜-肾综合征、POEMS综合征、后尿道瓣膜、足细胞折叠性肾小球病、感染后肾小球肾炎、链球菌感染后肾小球肾炎、非典型性感染后肾小球肾炎、感染后肾小球肾炎(IgA显性)、模拟IgA肾病、结节性多动脉炎、多囊性肾病、后尿道瓣膜、阻塞后多尿、子痫前症、丙泊酚输注综合征、伴单克隆IgG沉积的增生性肾小球肾炎(那萨氏病)、蜂胶(蜂蜜树脂)相关肾衰竭、蛋白尿(尿中有蛋白质)、假性醛固酮增多症、假性低碳酸氢盐血症、假性甲状旁腺功能减退、肺-肾综合征、肾盂肾炎(肾感染)、脓性肾病、吡啶鎓盐和肾衰竭、放射性肾病、雷诺嗪性肾损伤、再喂养综合征、返流性肾病、急进性肾小球肾炎、肾脓肿、肾周脓肿、肾缺如、肾弓状静脉微血栓相关急性肾损伤、肾动脉瘤、自发性肾动脉夹层、肾动脉狭窄、肾细胞癌、肾囊肿、肾低尿酸血症伴锻炼诱发的急性肾衰竭、肾梗死、肾性骨营养不良、肾小管性酸中毒、肾素突变和常染色体显性肾小管间质性肾病、肾素瘤(邻肾小球细胞肿瘤)、重建渗透稳态、下腔静脉后输尿管、腹膜后纤维化、横纹肌溶解、与减肥手术有关的横纹肌溶解、类风湿性关节炎相关肾病、肉样瘤病肾脏疾病、肾性和脑性失盐症、血吸虫病和肾小球疾病、施密克氏型免疫-骨发育不良、硬皮病肾危象、蛇形腓骨多囊肾综合征、埃克斯纳氏综合征、镰刀形细胞肾病、二氧化硅暴露和慢性肾病、斯里兰卡农民肾病、斯耶格伦氏综合征和肾病、合成大麻素使用和急性肾损伤、造血细胞移植后肾病、干细胞移植相关肾病、TAFRO综合征、茶和吐司低钠血症、替诺福韦诱发的肾毒性、薄基底膜肾病、良性家族性血尿、与单克隆丙种球蛋白病相关的血栓性微血管病、战壕肾炎、膀胱三角区炎、泌尿系结核病、结节性硬化、肾小管发育不良、由针对近端小管刷状缘的自体抗体引起的免疫复合物肾小管间质性肾炎、肿瘤溶解综合征、尿毒症、尿毒症性视神经病、囊性输尿管炎、输尿管囊肿、尿道肉阜、尿道狭窄、尿失禁、尿道感染、尿道阻塞、泌尿生殖瘘、尿调节蛋白相关性肾病、万古霉素相关性囊性肾病、血管运动性肾病、膀胱肠瘘、膀胱输尿管返流、VGEF抑制和肾脏血栓微血管病、挥发性麻醉药和急性肾损伤、希佩尔-林道综合征、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血性肾小球肾炎、华法林相关性肾病、黄蜂螫伤和急性肾损伤、韦格纳氏肉芽肿病、肉芽肿性多血管炎、西尼罗河病毒和慢性肾病、伍德里奇氏综合征、泽尔韦格氏综合征或脑肝肾综合征。

82.如权利要求65所述的组合物,其中所述听力损失疾患选自由以下组成的组:线粒体非综合征性听力损失和耳聋、毛细胞死亡、年龄相关听力损失、噪声诱发的听力损失、基因或遗传性听力损失、因耳毒性暴露引起的听力损失、疾病引起的听力损失和外伤引起的听力损失。

83.如权利要求65所述的组合物,其中所述眼部疾病为白内障、青光眼、内质网(ER)应激、自噬缺陷、年龄相关黄斑变性(AMD)或糖尿病性视网膜病变。

84.如权利要求65-83中任一项所述的组合物，所述组合物包含向受试者施用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体或它们的组合物，与第二剂(例如用于治疗神经变性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎症性疾病、自身免疫性疾病、病毒感染、皮肤病、纤维化疾病、血红蛋白疾病、肾病、听力损失疾患、眼部疾病、肌肉骨胳疾病、代谢疾病、线粒体疾病或者与eIF2B、eIF2α或者eIF2通路或ISR通路的成分功能减退相关的疾病或病症的剂)的组合。

85.一种用于治疗与eIF2B活性或水平、eIF2α活性或水平或者eIF2通路或ISR通路的成分的活性或水平的调节有关的疾病的组合物，其中所述组合物包含如权利要求1-63中任一项所述的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体。

86.如权利要求85所述的组合物，其中所述调节包含eIF2B活性或水平增加、eIF2α活性或水平增加、或eIF2通路或ISR通路的成分的活性或水平增加。

87.如权利要求85所述的组合物，其中所述疾病可由与eIF2通路(例如eIF2α信号传导通路)的成员相关的基因或蛋白质序列突变引起。

88.一种治疗受试者的癌症的方法，所述方法包括向所述受试者施用式(I)或式(II)的化合物与免疫治疗剂的组合。

整合应激通路的调节剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年11月2日提交的美国临时申请No.62/580,726和2018年3月14日提交的美国临时申请No.62/643,059的优先权,所述临时申请以全文引用的方式并入本文中。

背景技术

[0003] 在后生动物中,各种应激信号在共同效应子,即翻译起始因子eIF2α的丝氨酸51处会聚于单一磷酸化事件。这个步骤在哺乳动物细胞中利用四种eIF2α激酶进行:响应于内质网(ER)中未折叠蛋白质的积累的PERK、响应于氨基酸饥饿和紫外光的GCN2、响应于病毒感染和代谢应激的PKR和响应于血色素缺乏的HRI。这样的信号传导通路集合被称为"整合应激反应"(integrated stress response,ISR),因为所述通路会聚于同一分子事件。eIF2α磷酸化使翻译减弱,且使得细胞能对抗不同应激(Wek,R.C.等人Biochem Soc Trans(2006)34(Pt 1):7-11)。

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

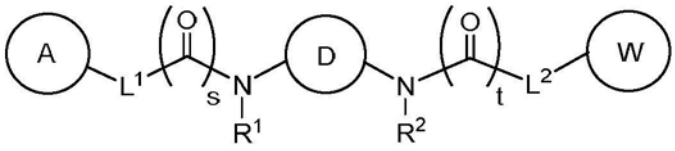
[0005] eIF2B是一个复杂的分子机器,由eIF2B1至eIF2B5五个不同亚基组成。eIF2B5催化GDP/GTP交换反应且连同部分同源的亚基eIF2B3一起构成"催化核心"(Williams,D.D.等人,J Biol Chem(2001)276:24697-24703)。其余三个亚基(eIF2B1、eIF2B2和eIF2B4)也彼此高度同源且形成"调控性次复合物",为eIF2B的底物eIF2提供了结合位点(Dev,K.等人,Mol Cell Biol(2010)30:5218-5233)。eIF2中GDP与GTP交换是被其专用的鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)eIF2B催化的。eIF2B在细胞中以八聚体($B1_2B2_2B3_2B4_2B5_2$)或以两个五聚体的二聚体形式存在(Gordiyenko,Y.等人,Nat Commun(2014)5:3902;Wortham,N.C.等人,FASEB J(2014)28:2225-2237)。分子如ISRIB与eIF2B二聚体相互作用并使所述二聚体构形稳定,由此增强了固有GEF活性且使细胞对eIF2α的细胞磷酸化作用不敏感(Sidrauski,C.等人,eLife(2015)e07314;Sekine,Y.等人,Science(2015)348:1027-1030)。因此,可调节eIF2B活性的小分子治疗剂可能使UPR的PERK分支以及整个ISR衰减,因此可用于预防和/或治疗各种疾病,例如神经变性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病或代谢疾病。

发明内容

[0006] 本发明的特征在于用于调节eIF2B(例如激活eIF2B)和使ISR信号传导通路衰减的化合物、组合物和方法。在一些实施方案中,本发明的特征在于一种eIF2B调节剂(例如eIF2B激活剂),所述eIF2B调节剂包含式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体。在其它实施方案中,本发明的特征在于使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗疾病或病症,例如神经变性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病、代谢疾病或与eIF2B或ISR通路(例如eIF2通路)中的成分的功能减退相关的疾病或病症的方法。

[0007] 在一个方面,本发明的特征在于一种式(I)化合物:

[0008]

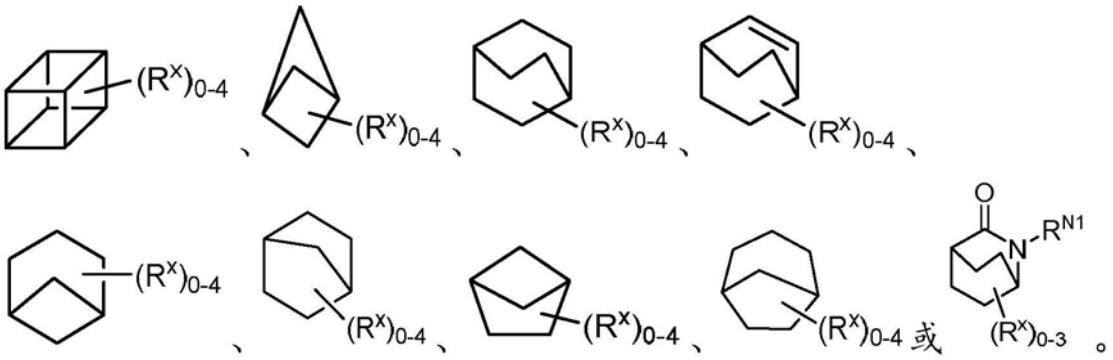


式(I)

[0009] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体,其中D为桥连双环环烷基、桥连双环杂环基、桥连双环环烯基或立方烷基,其中各桥连双环环烷基、桥连双环杂环基、桥连双环环烯基或立方烷基任选地经1-4个R^X基团取代;且其中如果所述桥连双环杂环基含有可取代氮部分,那么所述可取代氮部分可任选地经R^{N1}取代;L^1和L^2各自独立地为C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基、2-7元亚杂烷基、O或NR^C,其中各C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或2-7元亚杂烷基任选地经1-5个R^L取代;R^1和R^2各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_2-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基、硅烷氧基-C_2-C_6烷基、G^1-O-C_2-C_6烷基、HO_2C-C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷基-C(O)$_2$-C_1-C_6烷基;各R^L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、羟基-C_1-C_6烷氧基、卤基-C_1-C_6烷基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、HO_2C-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-C(O)$_2$-C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BR^{CC}、-$NR^BC(O)R^D$、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-SR^E、-S(O)R^D、-S(O)$_2R^D$、-OS(O)R^D、-OS(O)$_2R^D$和G^2;或2个偕位R^L基团连同其所连接的碳一起形成环丙基部分;R^{N1}选自由以下组成的组:氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基、卤基-C_2-C_6烷基、氨基-C_2-C_6烷基、氰基-C_2-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基HO_2C-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-C(O)$_2$-C_1-C_6烷基、苯氧基-C_1-C_6烷基(其中苯氧基任选地经1-3个卤素取代)、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OR^D和-S(O)$_2R^D$;A和W各自独立地为芳基或5-6元杂芳基,其中各苯基或5-6元杂芳基任选地经1-5个R^Y取代;各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、卤基-C_1-C_6烷基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷氧基、氧代基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BR^{CC}、-$NR^BC(O)R^D$、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、=CHC(O)OR^D、=CHC(O)OH、-SR^E、-S(O)R^D、-S(O)$_2R^D$、-OS(O)R^D、-OS(O)$_2R^D$和G^2;或2个偕位R^X基团连同其所连接的碳一起形成氧杂环丙烷部分;各R^Y独立地选自由以下组成的组:氢、C_1-C_6烷基、O-C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷氧基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、

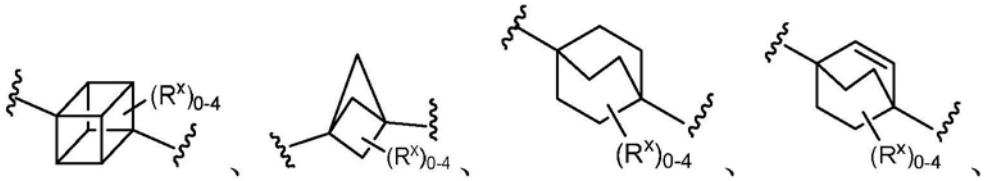
氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BR^{CC}、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-$C(O)OH$、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)R^D$、-$S(O)_2R^D$和G^1；或相邻原子上的2个R^Y基团连同其所连接的原子一起形成任选地经1-5个R^X取代的3-7元稠合环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环；各G^1和G^2独立地为C_3-C_6环烷基、4-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基，其中各C_3-C_6环烷基、4-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地经1-3个R^Z取代；各R^Z独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-$C(O)OH$、-$C(O)OR^D$和-$S(O)_2R^D$；各R^A独立地为氢、C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$或-$C(O)OR^D$；R^B和R^C各自独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；R^B和R^C连同其所连接的原子一起形成任选地经1-3个R^Z取代的3-7元杂环基环；各R^{CC}独立地选自由以下组成的组：羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、HO_2C-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-$C(O)_2$-C_1-C_6烷基、(CO)-C_1-C_6烷基-OH、(CO)-C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基和4-6元杂环基；其中所述杂环基可任选地经1-3个R^Z取代；各R^D独立地为C_1-C_6烷基、2-7元杂烷基、羟基-C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基，其中各C_1-C_6烷基、2-7元杂烷基、羟基-C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基任选地经1-5个R^G取代；各R^E独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；各R^F独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基；各R^G独立地为芳基或5-6元杂芳基，其中各芳基或5-6元杂芳基任选地经1-5个R^H取代；各R^H独立地为C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；m在R^F为氢或C_1-C_6烷基时为1，在R^F为C_1-C_6烷基时为3，或在R^F为卤基时为5；t为0或1；且s为0或1。

[0010] 在一些实施方案中，D为桥连双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基，各自任选地经1-4个R^X基团取代。在一些实施方案中，D为桥连5-8元双环环烷基或杂环基、或立方烷基，各自任选地经1-4个R^X基团取代。在一些实施方案中，D选自立方烷、双环[1.1.1]戊烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[2.2.2]辛-2-烯、双环[2.1.1]己烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[3.2.1]辛烷或2-氮杂双环[2.2.2]辛烷，各自任选地经1-4个R^X基团取代。在一些实施方案中，D选自立方烷、双环[1.1.1]戊烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[2.1.1]己烷或双环[3.1.1]庚烷，各自任选地经1-4个R^X基团取代。在一些实施方案中，D选自：

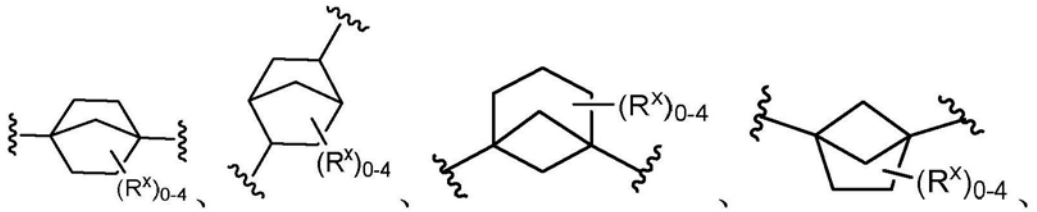


。

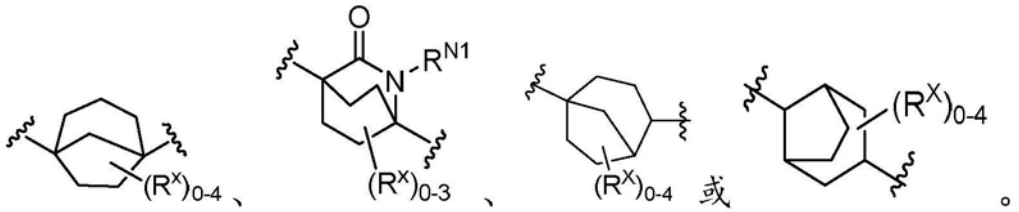
[0011] 在一些实施方案中，D选自：

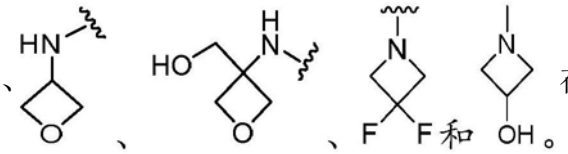


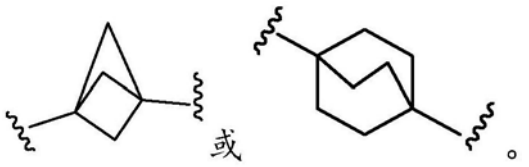
[0012]



[0013]

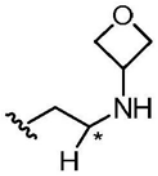
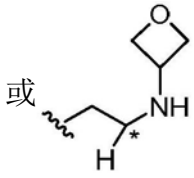


[0014] 在一些实施方案中，D经1个或2个R^X取代。在一些实施方案中，R^X独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷氧基、氧代基、卤基、氰基、-OR^A、-OS(O)$_2R^D$、-S(O)$_2R^D$、-SR^E、$NR^BC(O)R^D$、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、=CHC(O)OH、=CHC(O)OR^D、NR^BR^C、NR^BR^{CC}或G^2；或2个偕位R^X基团连同其所连接的碳一起形成氧杂环丙烷部分。在一些实施方案中，R^X独立地为CH_3、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-C$(CH_3)_2$OH、-O-CH_2-O-CH_3、CH_2CH_2OH、氧代基、氟、溴、OH、氰基、OCH_3、NH_2、N(H)CH_2CF_3、N(H)CH_2CH_2OH、N$(CH_3)_2$、N$(CH_3)CH_2CH_2OH$、N$(CH_3)CH_2CO_2H$、N$(CH_3)CH_2CH_2CO_2H$、NHC(O)CH_3、OC(O)CH_3、C(O)NH_2、OS(O)$_2CH_3$、-S(O)$_2CH_3$、-S(O)$_2CH_2CH_3$、C(O)OH、C(O)OCH_3、OC(O)R^D、-C(O)CH_3、=CHC(O)OH、=CHC(O)OCH_2CH_3、-SCH_3、  在一些实施方案中，G^2为芳基或5-6元杂芳基。在一些实施方案中，G^2为噁二唑基或四唑基。

[0015] 在一些实施方案中，D经0个R^X取代。在一些实施方案中，D为  。

[0016] 在一些实施方案中，L^1和L^2中的至少一个独立地为任选地经1-5个R^L取代的2-7元亚杂烷基。在一些实施方案中，L^1和L^2中的一个独立地为C_1-C_6亚烷基或C_2-C_6亚烯基且L^1和L^2中的另一个独立地为2-7元亚杂烷基，且其中各C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基和2-7元亚杂烷基任选地经1-5个R^L取代。

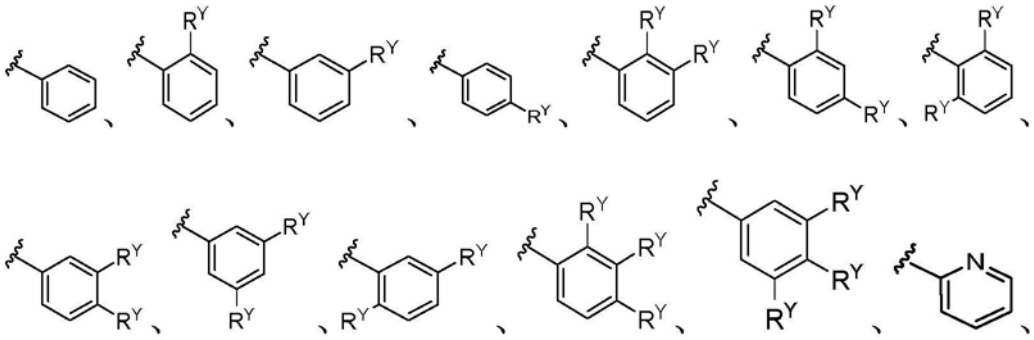
[0017] 在一些实施方案中，各R^L独立地为C_1-C_6烷基、OH、氧代基、-C(O)R^D、氰基、HO_2C-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-C(O)$_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)OH、-NR^BR^C、-NR^BR^{CC}、-$NR^BC(O)R^D$、羟基-C_1-C_6烷基或羟基-C_1-C_6烷氧基。各R^L独立地为CH_3、氧代基或C(O)CH_3。

[0018] 在一些实施方案中，L^1和L^2各自独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$NHCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、CH(OH)-*、$CH(OH)CH_2CH_2$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH_2NHC(O)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、O-*、NH-*、$S(O)_2CH$-*、$S(O)_2CH_2CH_2$-*、$S(O)_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2C(O)$-*、$O-CH_2CH_2$*、$CH_2N(CH_2CO_2H)$-*、$CH(CO_2H)CH_2CH_2O$-*、$CH_2N(CH_2CO_2C(CH_3)_3)$-*、$CH(CN)CH_2O$-*、$CH_2CH(NH(CH_3))$-*、$CH(OCH_2CH_2OH)$-*、$CH_2CH(NH(C(O)CH_2OH))$-*、$CH_2CH(NH_2)CH_2$*、$CH(CH_2CH_2OH)O$-*或  且“-*”指示分别与A和W的连接点。在一些实施方案中，L^1独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2O-*或CH＝CH-*，L^2独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$NHCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、CH(OH)-*、$CH(OH)CH_2CH_2$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH_2NHC(O)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、O-*、NH-*、$S(O)_2CH$-*、$S(O)_2CH_2CH_2$-*、$S(O)_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2C(O)$-*、$CH_2N(CH_2CO_2H)$-*、$CH(CO_2H)CH_2CH_2O$-*、$CH_2N(CH_2CO_2C(CH_3)_3)$-*、$CH(CN)CH_2O$-*、$CH_2CH(NH(CH_3))$-*、$CH(OCH_2CH_2OH)$-*、$CH_2CH(NH(C(O)CH_2OH))$-*、$CH_2CH(NH_2)CH_2$*，$CH(CH_2CH_2OH)O$-*、$CH_2C(CH_3)_2O$*-或  且“-*”指示分别与A和W的连接点。

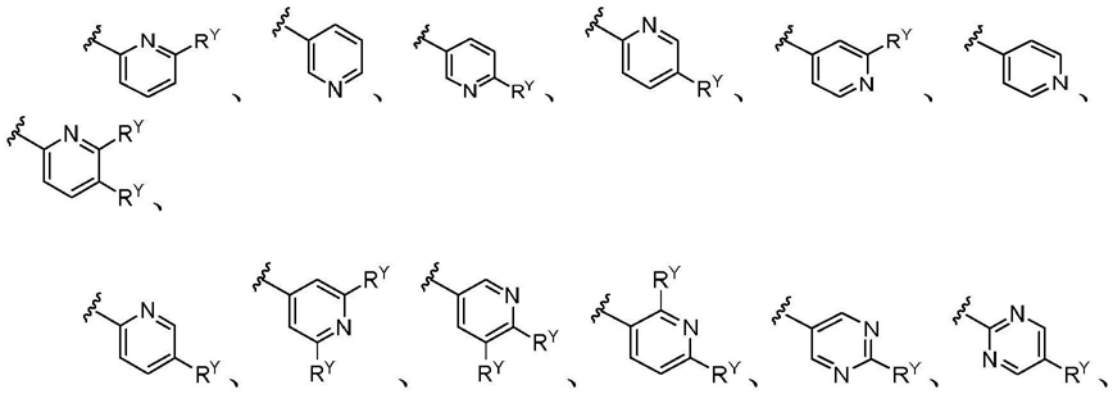
[0019] 在一些实施方案中，t为1且s为1。在一些实施方案中，s为1且t为0。在一些实施方案中，s为1且t为0。

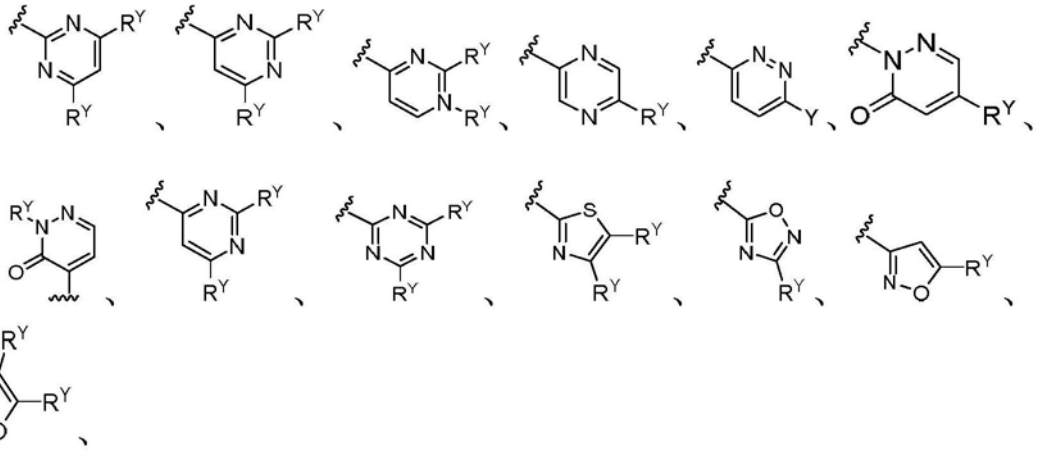
[0020] 在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基或硅烷氧基-C_2-C_6烷基。R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6羟基-C_2-C_6烷基、硅烷氧基-C_2-C_6烷基、HO_2C-C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷基-$C(O)_2$-C_1-C_6烷基。其中R^1和R^2各自独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH、*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$、*-$CH_2CO_2H$或*-$CH_2C(O)_2C(CH_3)$，且“*-”指示与氮原子的连接点。$R^1$和$R^2$中的一个独立地为氢且$R^1$和$R^2$中的另一个独立地为氢、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$、*-$CH_2CO_2H$或*-$CH_2C(O)_2C(CH_3)$，且“*-”指示与氮原子的连接点。在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢。

[0021] 在一些实施方案中，各A和W独立地为任选地经1-5个R^Y取代的苯基或5-6元杂芳基。在一些实施方案中，A和W各自独立地为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、三嗪基、吡唑基、嘧啶基、三唑基、噁二唑基、噁二唑酮基、噻唑基、咪唑基、嘧啶-2(1H)-酮基、1H-苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶、1H-吲唑基或异噁唑基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。在一些实施方案中，A和W各自独立地选自：

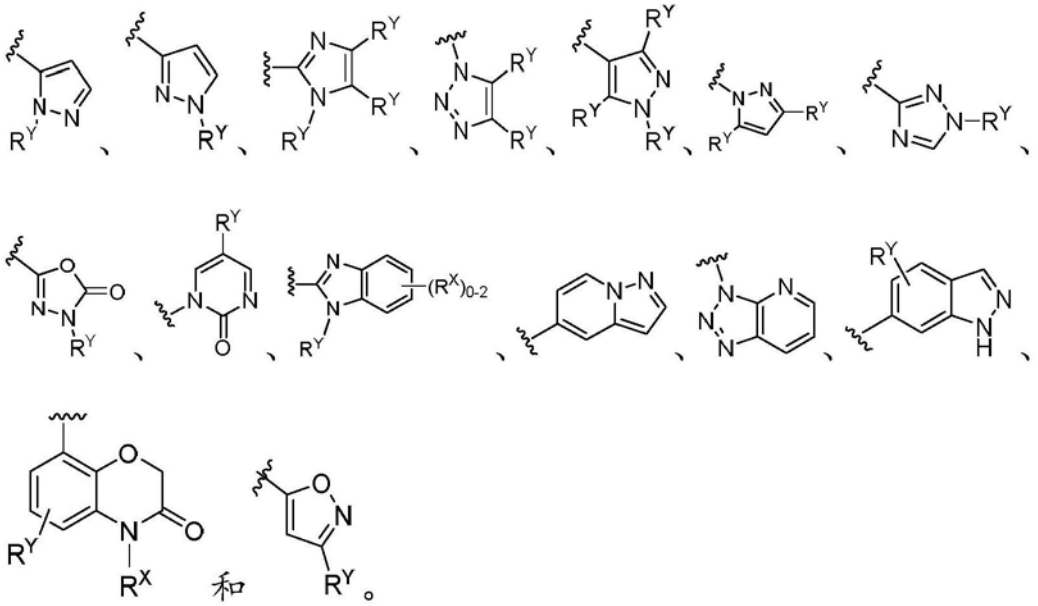


[0022]

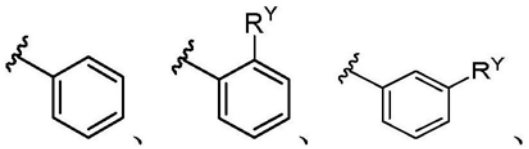


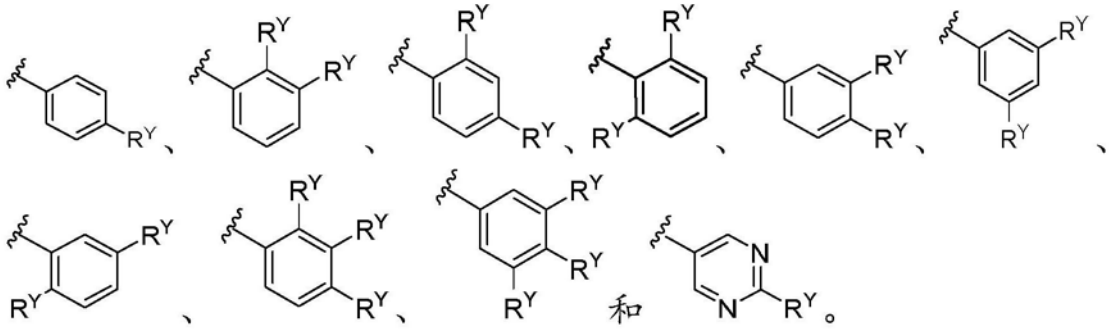


[0023]

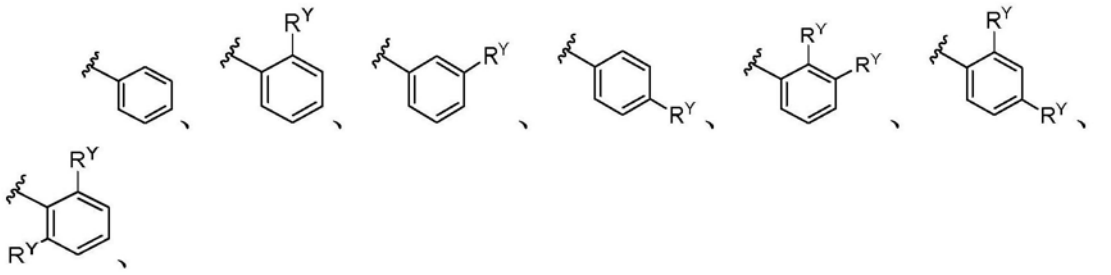


[0024] 在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基或5-6元杂芳基，A和W各自任选地经1-5个R^Y取代，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、O-C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、羟基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BR^{CC}$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$或G^1。在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、嘧啶基、三嗪基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噁二唑酮基、噻唑基、咪唑基或异噁唑基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。

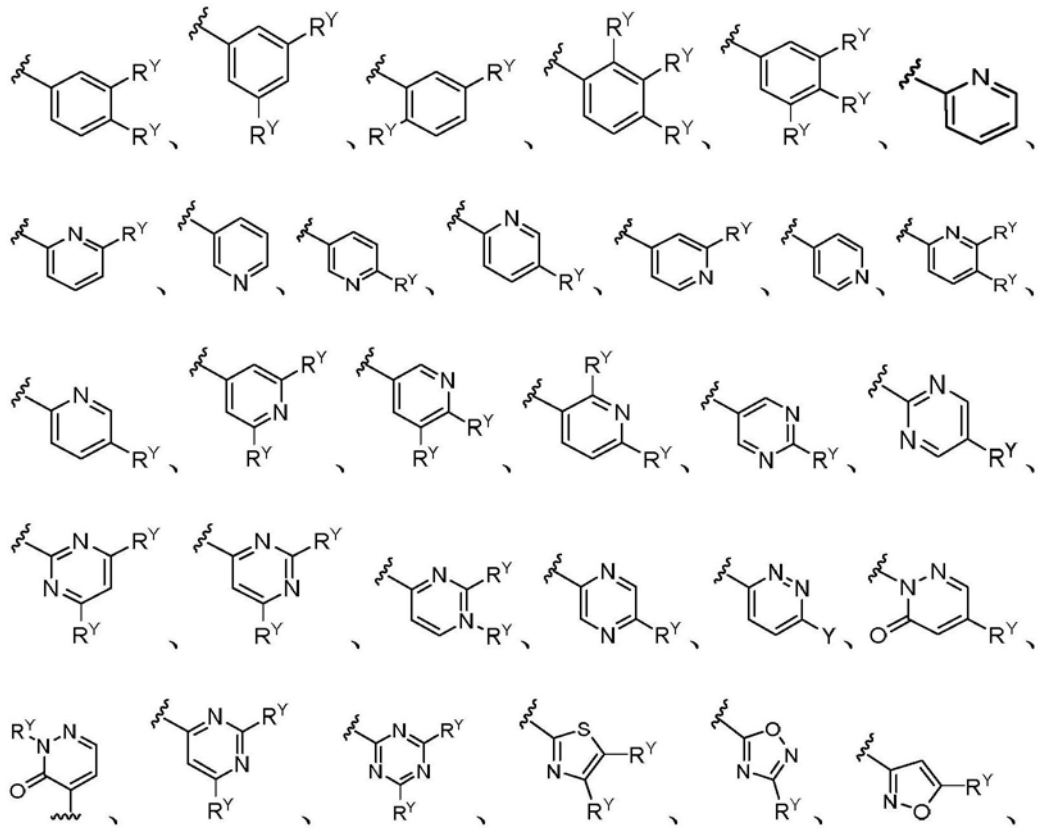
[0025] 在一些实施方案中，A选自： 

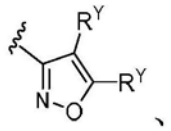


[0026] 在一些实施方案中,W选自:

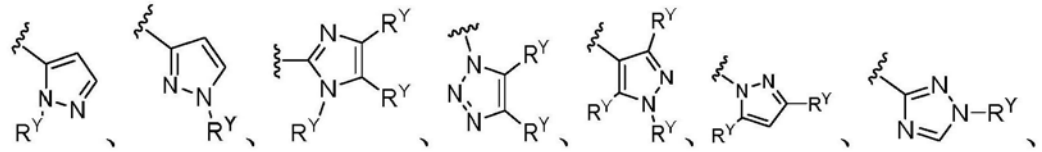


[0027]

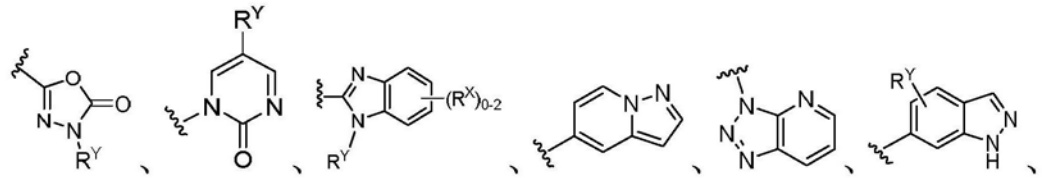


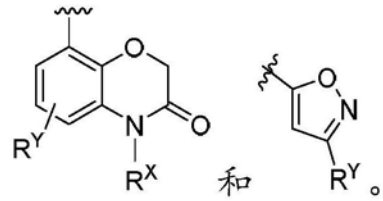


、



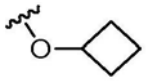
[0028]





和

。

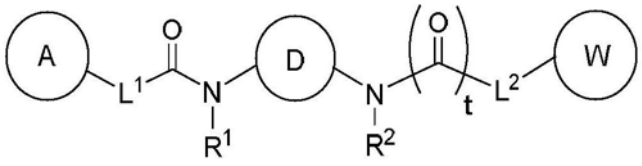
[0029] 在一些实施方案中，各R^Y独立地为氢、溴、氯、氟、碘、氰基、CF_3、CHF_2、CH_2CF_3、CH_3、CH_2CH_3、OH、CH_2OH、$C(CH_3)_2OH$、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_2CF_3、OCH_2CH_2OH、CH_2OCH_3、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、SCH_3、NH_2、$NH(C(O)CH_2OH)$、$NH(CH_2CH_2OH)$、$NH(CO)CH_2OCH_3$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$、G^1或  。

[0030] 在一些实施方案中，各A和W独立地经相邻原子上的2个R^Y取代，且所述2个R^Y连同其所连接的原子一起形成任选地经1-5个R^X取代的3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中，所述2个R^Y连同其所连接的原子一起形成苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、异噁唑基、噻吩基、呋喃基、二噁烷基、二氧杂环戊烷基、吡咯烷-2-酮基或吗啉-3-酮基环，各自任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中，各R^X独立地为C_1-C_6烷基、OR^A或卤基。在一些实施方案中，各R^X独立地为CH_3OR^A或氟。

[0031] 在一些实施方案中，G^1为环丙基、异噁唑基、哌啶基、苯基或吡唑基，各自任选地经1-5个R^Z取代。在一些实施方案中，各R^Z独立地为C_1-C_6烷基或卤基。

[0032] 在一个方面，本发明的特征在于一种式(I-b)化合物：

[0033]

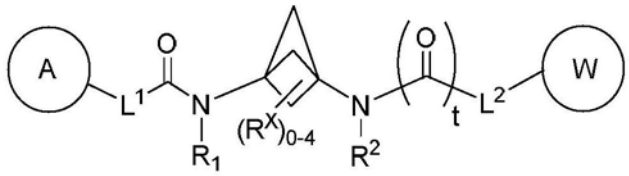


式(I-b)

[0034] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构

体，其中D为(1,2,3,4,6,7)-立方烷、双环[1.1.1]戊烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[3.2.1]辛烷或2-氮杂双环[2.2.2]辛烷，各自任选地经1-4个R^X基团取代；且其中2-氮杂双环[2.2.2]辛烷在氮上经氢或CH_3取代；L^1和L^2各自独立地为CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$NHCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH(OH)$-*、$CH(OH)CH_2CH_2$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH_2NHC(O)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、O-*、NH-*、$S(O)_2CH$-*、$S(O)_2CH_2CH_2$-*、$S(O)_2CH_2CH_2O$-*或$CH_2C(O)$-*，且“-*”指示分别与A和W的连接点；R^1和R^2各自独立地为氢、CH_3、CH_2CH_2OH或$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$；A和W各自独立地为异噁唑基、苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、嘧啶基、三嗪基、噻唑基、三唑基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代；各R^X独立地选自CH_3、$-CH_2OH$、$-C(CH_3)_2OH$、氧代基、氟、溴、OH、氰基、OCH_3、NH_2、$N(CH_3)_2$、$NHC(O)CH_3$、$OC(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、$OS(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CH_3$、$C(O)OH$、$OC(O)R^D$、$-C(O)CH_3$、$-SCH_3$或G^2；各R^Y独立地为溴、氯、氟、碘、CF_3、CHF_2、CH_2CF_3、CH_3、CH_2CH_3、OH、CH_2OH、$C(CH_3)_2OH$、OCH_3、OCH_2CH_3、OCF_3、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、SCH_3、NH_2、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$或G^1；或相邻原子上的2个R^Y基团连同其所连接的原子一起形成吡唑基、吡咯基、异噁唑基、噻吩基、呋喃基或二氧杂环戊烷基环，各自任选地经1-2个R^X取代；G^1和G^2为环丙基、异噁唑基、苯基、哌啶基、噁二唑基或四唑基或吡唑基，各自任选地经1-2个R^Z取代；各R^D为任选地经1-5个R^G取代的CH_2O；各R^G独立地为任选地经1-5个R^H取代的吡啶基；各R^H独立地为CF_3；各R^Z独立地为CH_3；且t为0或1。

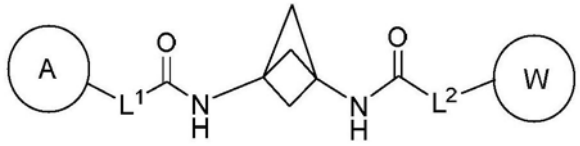
[0035] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-c)化合物：

[0036] 

式(I-c)

[0037] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体。

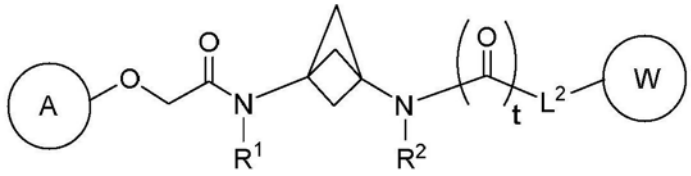
[0038] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-d)化合物：

[0039] 

式(I-d)

[0040] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体。

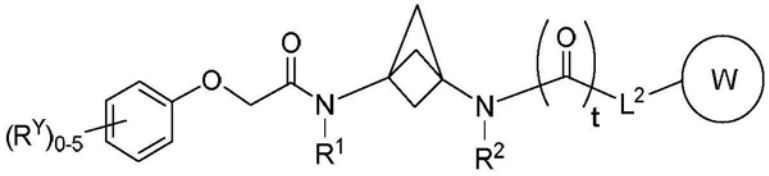
[0041] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-e)化合物：

[0042] 

式(I-e)

[0043] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体。

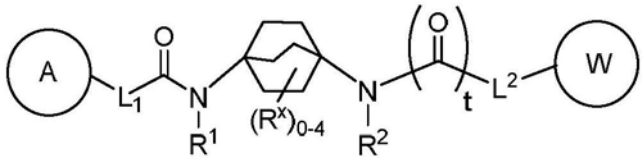
[0044] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-f)化合物：

[0045] 

式(I-f)

[0046] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体。

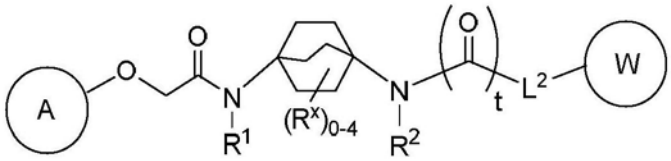
[0047] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-g)化合物：

[0048] 

式(I-g)

[0049] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体。

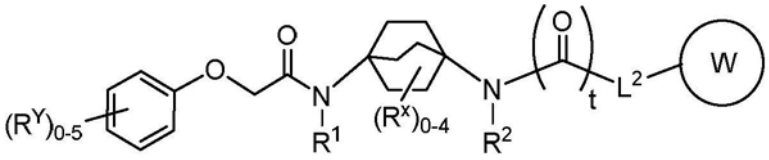
[0050] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-h)化合物：

[0051] 

式(I-h)

[0052] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体。

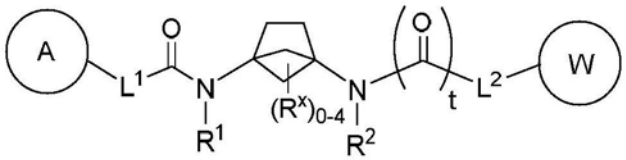
[0053] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-i)化合物：

[0054] 

式(I-i)

[0055] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体。

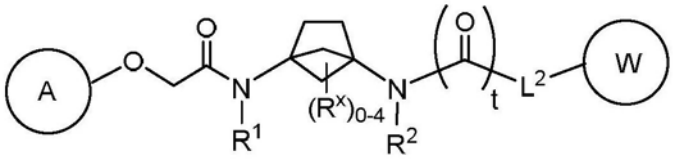
[0056] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-j)化合物：

[0057] 

式(I-j)

[0058] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体。

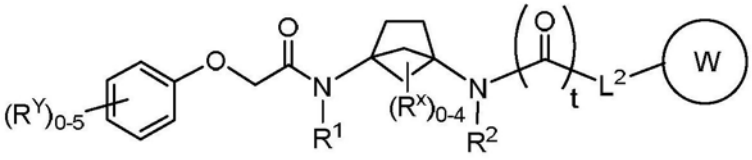
[0059] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-k)化合物：

[0060] 

[0061] 式(I-k)

[0062] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体。

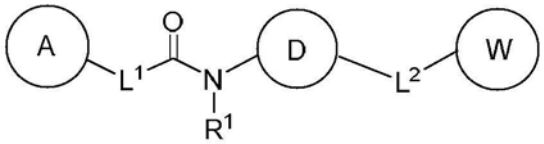
[0063] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-l)化合物：

[0064] 

式(I-l)

[0065] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体。

[0066] 本文还公开了式(II)化合物：

[0067] 

式(II)

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

[0069] D为桥连双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基，其中各桥连双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基任选地经1-4个R^X基团取代；且其中如果所述桥连双环杂环基含有可取代氮部分，那么所述可取代氮部分可任选地经R^{N1}取代；

[0070] L^1为C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基、2-7元亚杂烷基、O或NR^C，其中C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或2-7元亚杂烷基任选地经1-5个R^X取代；

[0071] L^2为-(C0-C2亚烷基)-O-(C0-C2亚烷基)-；

[0072] R^1为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_2-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基和硅烷氧基-C_2-C_6烷基；

[0073] R^{N1}选自由以下组成的组：氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基、卤基-C_2-C_6烷基、氨基-C_2-C_6烷基、氰基-C_2-C_6烷基、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OR^D和-S(O)$_2R^D$；

[0074] A和W各自独立地为苯基或5-6元杂芳基，其中各苯基或5-6元杂芳基任选地经1-5个R^Y取代；

[0075] 各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、卤基-C_1-C_6烷基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-SR^E、-S(O)R^D、-S(O)$_2R^D$、-OS(O)R^D、-OS(O)$_2R^D$和G^2；

[0076] 各R^Y独立地选自由以下组成的组：氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^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

[0077] 相邻原子上的2个R^Y基团连同其所连接的原子一起形成任选地经1-5个R^X取代的3-7元稠合环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环；

[0078] 各G^1和G^2独立地为C_3-C_6环烷基、4-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基，其中各C_3-C_6环烷基、4-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地经1-3个R^Z取代；

[0079] 各R^Z独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D和-S(O)$_2R^D$；

[0080] 各R^A独立地为氢、C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D或-C(O)OR^D；

[0081] R^B和R^C各自独立地为氢或C_1-C_6烷基；或

[0082] R^B和R^C连同其所连接的原子一起形成任选地经1-3个R^Z取代的3-7元杂环基环；

[0083] 各R^D独立地为C_1-C_6烷基、2-7元杂烷基或卤基-C_1-C_6烷基，其中各C_1-C_6烷基、2-7元杂烷基或卤基-C_1-C_6烷基任选地经1-5个R^G取代；

[0084] 各R^E独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；

[0085] 各R^F独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基；

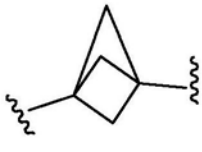
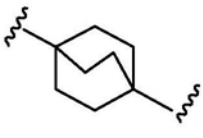
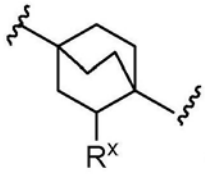
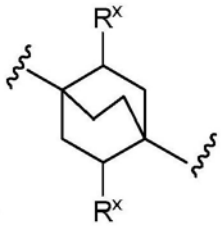
[0086] 各R^G独立地为芳基或5-6元杂芳基，其中各芳基或5-6元杂芳基任选地经1-5个R^H取代；

[0087] 各R^H独立地为C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；

[0088] m在R^F为氢或C_1-C_6烷基时为1，在R^F为C_1-C_6烷基时为3，或在R^F为卤基时为5；且

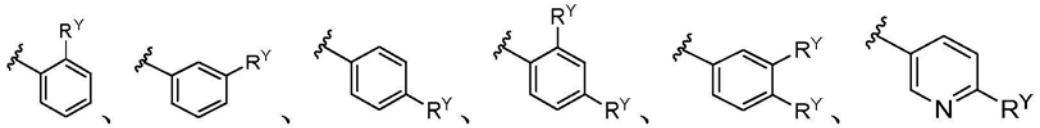
[0089] t为0或1。

[0090] 在一些实施方案中，D选自由以下组成的组：

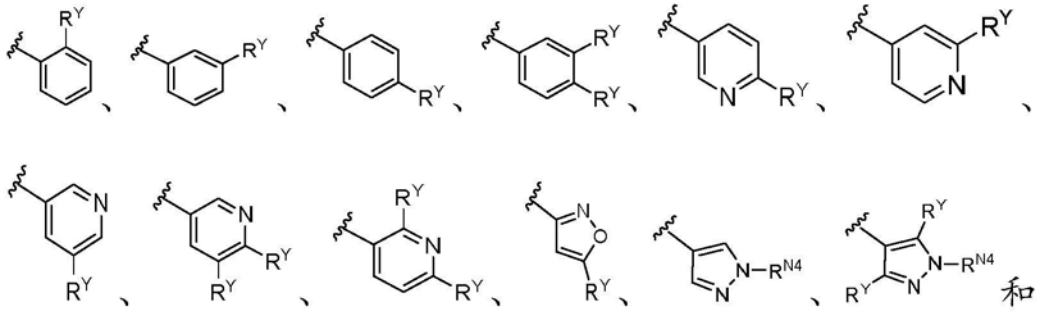
[0091]  、  、  和  。在一些实施方案中，各R^X独立地选自由以下组成的组：氧代基、-OR^A(例如OH或OCH_3)、-C(O)OH、-C(O)OR^D(例如-C(O)OCH_3)、卤基和羟基-C_1-C_6烷基。

[0092] 在一些实施方案中，L^1为CH_2O-*或CH_2OCH_2-*；其中“-*”指示与A的连接点。在一些实施方案中，L^2选自由以下组成的组：O-*、OCH_2-*、CH_2O-*、OCH_2CH_2-*、CH_2OCH_2-*和CH_2CH_2O-*；其中“-*”指示与W的连接点。在一些实施方案中，R^1为氢或CH_3。

[0093] 在一些实施方案中，A选自由以下组成的组：

[0094] 

[0095] 在一些实施方案中，W选自由以下组成的组：

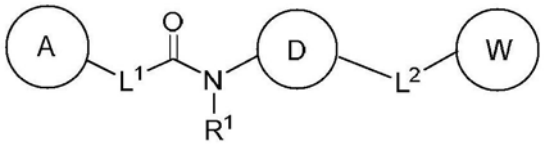
[0096] 

[0097] 其中R^{N4}为氢或CH_3。

[0098] 在一些实施方案中，其中各R^Y独立地为氢、氯、氟、CF_3、CHF_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、

OCH_3、OCF_3、$OCH(CH_3)_2$或CN。

[0099] 在一些实施方案中，所述式(II)化合物为式(II-a)化合物：

[0100] 

式(II-a)

[0101] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体，其中：

[0102] D为双环[1.1.1]戊基或双环[2.2.2]辛基，各自任选地经1-4个R^X基团取代；

[0103] L^1为CH_2O-*或CH_2OCH_2-*，其中“-*”指示与A的连接点；

[0104] L^2选自由以下组成的组：O-*、OCH_2-*、CH_2O-*、OCH_2CH_2-*、CH_2OCH_2-*和CH_2CH_2O-*；其中“-*”指示与W的连接点；

[0105] A为苯基或吡啶基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代；

[0106] W为苯基、吡啶基、异噁唑基或吡唑基，各自任选地在一个或多个可用碳上经1-5个R^Y基团取代；且其中吡唑基可任选地在可用氮上经氢或CH_3取代；

[0107] 各R^X独立地为氟、氧代基、OH、OCH_3、C(O)OH或C(O)OCH_3；

[0108] 各R^Y独立地为氯、氟、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$或CN；或

[0109] 相邻原子上的2个R^Y基团连同其所连接的原子一起形成呋喃基、吡咯基或二氧杂环戊烷基环，各自任选地经1-2个R^X取代；且

[0110] R^1为氢。

[0111] 在一些实施方案中，所述式(I)或(II)的化合物选自表1中所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体。

[0112] 在一些实施方案中，所述式(I)或(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体被配制成包含所公开的化合物和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。

[0113] 在另一方面，本发明的特征在于一种治疗受试者的神经变性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎症性疾病、自身免疫性疾病、病毒感染、皮肤病、纤维化疾病、血红蛋白疾病、肾病、听力损失疾患、眼部疾病、肌肉骨胳疾病、代谢疾病或线粒体疾病，或者与eIF2B或ISR通路(例如eIF2通路)中成分的功能减退有关的疾病或病症的方法，其中所述方法包括向受试者施用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体，或它们的组合物。

[0114] 在一些实施方案中，所述方法包括治疗神经变性疾病。在一些实施方案中，所述神经变性疾病包含脑白质营养不良、脑白质病变、髓鞘发育不良或脱髓鞘疾病、智力残疾综合征、认知功能障碍、神经胶质细胞功能异常或脑损伤(例如外伤性脑损伤或毒素诱发的脑损伤)。在一些实施方案中，所述神经变性疾病包含白质消融性脑病、儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、肌萎缩侧索硬化、克-雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、额颞叶痴呆、格-施-沙三氏病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、痴呆(例如HIV相关痴呆或路

易体痴呆)、库鲁病(kuru)、多发性硬化症、帕金森病(Parkinson's disease)或朊病毒病。

[0115] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗癌症。在一些实施方案中,所述癌症包含胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤或分泌细胞癌。

[0116] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗炎症性疾病。在一些实施方案中,所述炎症性疾病包含术后认知功能异常、关节炎(例如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎或幼年型特发性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、糖尿病(例如青少年发作型糖尿病或1型糖尿病)、格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)、桥本氏脑炎(Hashimoto's encephalitis)、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、斯耶格伦氏综合征(Sjogren's syndrome)、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞病(Behcet's disease)、克罗恩病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、肉样瘤病、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病(Graves' ophthalmopathy)、炎症性肠病、爱迪生氏病(Addison's disease)、白斑病、哮喘(例如过敏性哮喘)、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、盆腔炎症性疾病、再灌注损伤、肉样瘤病、移植排斥反应、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化或特应性皮炎。

[0117] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗肌肉骨胳疾病。在一些实施方案中,所述肌肉骨胳疾病包含肌营养不良(例如杜兴氏肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy)、贝克氏肌营养不良(Becker muscular dystrophy)、远端肌营养不良、先天性肌营养不良、埃-德二氏肌营养不良(Emery-Dreifuss muscular dystrophy)、面肩肱型肌营养不良或强直性肌营养不良)、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化、原发性侧索硬化、进行性肌萎缩、进行性延髓麻痹、假延髓病性麻痹、脊髓性肌萎缩、进行性脊髓延髓肌萎缩、脊髓性痉挛、脊髓性肌萎缩、重症肌无力、神经痛、纤维肌痛、马-约二氏病(Machado-Joseph disease)、痉挛肌束震颤综合征、弗里德里希氏共济失调(Freidrich's ataxia)、肌消耗病症(例如肌萎缩、少肌症、恶病质)、包涵体肌病、运动神经元疾病或麻痹。

[0118] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗代谢疾病。在一些实施方案中,所述代谢疾病包含非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纤维化、肥胖症、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸病、糖尿病(例如I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠性糖尿病)、苯酮尿酸症、增生性视网膜病变或克-萨二氏病(Kearns-Sayre disease)。

[0119] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗线粒体疾病。在一些实施方案中,所述线粒体疾病与线粒体功能异常、一个或多个线粒体蛋白质突变或者一个或多个线粒体DNA突变有关或由其引起。在一些实施方案中,所述线粒体疾病为线粒体肌病。在一些实施方案中,所述线粒体疾病选自由以下组成的组:巴氏综合征(Barth syndrome)、慢性进行性眼外肌麻痹(cPEO)、克-萨二氏综合征(KSS)、莱氏综合征(Leigh syndrome)(例如MILS或母系遗传性莱氏综合征)、线粒体DNA耗竭综合征(MDDS,例如阿尔珀斯综合征(Alpers syndrome))、线粒体脑肌病(例如线粒体脑肌病、乳酸性酸中毒和卒中样发作(MELAS))、线粒体神经胃肠型脑肌病(MNGIE)、肌阵挛性癫痫伴破碎样红纤维(MERRF)、神经病、共济失调、色素性视网膜炎(NARP)、莱伯遗传性视神经病变(Leber′s hereditary optic neuropathy,LHON)和皮尔逊综合征(Pearson syndrome)。

[0120] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的与eIF2B活性或水平调节(例如降低)、eIF2α活性或水平调节(例如降低)、eIF2α磷酸化调节(例如增加)、磷酸化eIF2α通路活性的调节(例如增加)或ISR活性调节(例如增加)相关的疾病或病症的方法,其中所述方

法包括向受试者施用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体,或其组合物。在一些实施方案中,所述疾病可由与eIF2通路(例如eIF2α信号传导通路或ISR通路)的成员相关的基因或蛋白质序列突变引起。

[0121] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用式(I)或式(II)的化合物与免疫治疗剂的组合。

具体实施方式

[0122] 本发明的特征在于用于例如调节(例如激活)eIF2B和减弱ISR信号传导通路的化合物、组合物和方法,所述化合物、组合物和方法包含式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体。

[0123] 定义

[0124] 化学定义

[0125] 以下更详细地描述了具体官能团和化学术语的定义。化学元素是根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版封面内页标识,且特定官能团一般为如其中所述来定义。另外地,有机化学的一般原理以及特定官能部分和反应性描述于以下文献中:Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons公司,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers公司,New York,1989;和Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0126] 本文使用的缩写具有其在化学和生物领域内的常规含义。本文陈述的化学结构和化学式是根据化学领域中已知的标准化学价规则构建。

[0127] 本文所述的化合物可包含一个或多个不对称中心,并因此可以各种异构体形式,例如以对映异构体和/或非对映异构体存在。举例来说,本文所述的化合物可呈个别对映异构体、非对映异构体或几何异构体形式,或可呈立体异构体混合物形式,包括外消旋混合物和富集一种或多种立体异构体的混合物形式。异构体可通过本领域的技术人员已知的方法,包括手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶从混合物分离;或优选异构体可通过不对称合成法制备。参见例如Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);以及Wilen,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.Eliel编,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明还涵盖呈基本上不含其它异构体的个别异构体形式和替代地,呈多种异构体的混合物形式的本文所述的化合物。

[0128] 如本文所使用,纯对映异构体化合物基本上不含所述化合物的其它对映异构体或立体异构体(即,对映异构体过量)。换句话说,所述化合物的"S"形式基本上不含所述化合物的"R"形式且因此,呈"R"形式的对映异构体过量。术语"对映异构纯"或"纯对映异构体"表示,所述化合物包含超过75重量%、超过80重量%、超过85重量%、超过90重量%、超过91重量%、超过92重量%、超过93重量%、超过94重量%、超过95重量%、超过96重量%、超过

97重量%、超过98重量%、超过99重量%、超过99.5重量%或超过99.9重量%的对映异构体。在某些实施方案中，所述重量是以所述化合物的所有对映异构体或立体异构体的总重量计。

[0129] 在本文所提供的组合物中，对映异构纯化合物可存在其它活性或无活性成分。举例来说，包含对映异构纯R-化合物的药物组合物可包含例如约90%赋形剂和约10%对映异构纯R-化合物。在某些实施方案中，所述组合物中的对映异构纯R-化合物可例如包含以所述化合物的总重量计至少约95重量%R-化合物和至多约5重量%S-化合物。举例来说，包含对映异构纯S-化合物的药物组合物可包含例如约90%赋形剂和约10%对映异构纯S-化合物。在某些实施方案中，所述组合物中的对映异构纯S-化合物可例如包含以所述化合物的总重量计至少约95重量%S-化合物和至多约5重量%R-化合物。在某些实施方案中，活性成分可利用极少或不利用赋形剂或载体配制。

[0130] 本文所述的化合物还可包含一个或多个同位素取代。举例来说，H可呈任何同位素形式，包括^{1}H、^{2}H(D或氘)和^{3}H(T或氚)；C可呈任何同位素形式，包括^{12}C、^{13}C和^{14}C；O可呈任何同位素形式，包括^{16}O和^{18}O等等。

[0131] 冠词“一个(种)”在本文中用于指一个(种)或超过一个(种)(即，至少一个(种))所述冠词的语法宾语。举例来说，“一种类似物”意思指一种类似物或超过一种类似物。

[0132] 在列出值的范围时，预期涵盖在所述范围内的每个值和子范围。举例来说，“C_1-C_6烷基”意图涵盖C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6烷基。

[0133] 以下术语意图具有以下所呈现的含义且可用于理解本发明的描述和预定范围。

[0134] “烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基(“C_1-C_{20}烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1至12个碳原子(“C_1-C_{12}烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1至8个碳原子(“C_1-C_8烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1至6个碳原子(“C_1-C_6烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1至5个碳原子(“C_1-C_5烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1至4个碳原子(“C_1-C_4烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1至3个碳原子(“C_1-C_3烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1至2个碳原子(“C_1-C_2烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1个碳原子(“C_1烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有2至6个碳原子(“C_2-C_6烷基”)。C_1-C_6烷基的实例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、叔戊基(C_5)和正己基(C_6)。烷基的其它实例包括正庚基(C_7)、正辛基(C_8)等等。烷基在每种情况下可独立地任选地经取代，即未经取代(“未经取代的烷基”)或经一个或多个取代基，例如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代(“经取代烷基”)。在某些实施方案中，烷基为未经取代的C_{1-10}烷基(例如$-CH_3$)。在某些实施方案中，烷基为经取代的C_{1-6}烷基。常用烷基缩写包括Me($-CH_3$)、Et($-CH_2CH_3$)、iPr($-CH(CH_3)_2$)、nPr($-CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)或i-Bu($-CH_2CH(CH_3)_2$)。

[0135] 除非另外规定，否则单独或作为另一取代基的一部分的术语“亚烷基”意思指衍生自烷基的二价基团，例如但不限于$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$。典型地，烷基(或亚烷基)将具有1至24个碳原子，且在本发明中所述基团优选具有10个或更少碳原子。除非另外规定，否则单独或作为另一取代基的一部分的术语“亚烯基”意思指衍生自烯烃的二价基团。亚烷基可描述为例

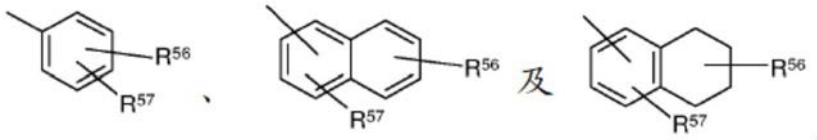
如C_1-C_6元亚烷基，其中术语“元”是指所述部分内的非氢原子。

[0136] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳双键且不含三键的直链或支链烃基(“C_2-C_{20}烯基”)。在一些实施方案中，烯基具有2至10个碳原子(“C_2-C_{10}烯基”)。在一些实施方案中，烯基具有2至8个碳原子(“C_2-C_8烯基”)。在一些实施方案中，烯基具有2至6个碳原子(“C_2-C_6烯基”)。在一些实施方案中，烯基具有2至5个碳原子(“C_2-C_5烯基”)。在一些实施方案中，烯基具有2至4个碳原子(“C_2-C_4烯基”)。在一些实施方案中，烯基具有2至3个碳原子(“C_2-C_3烯基”)。在一些实施方案中，烯基具有2个碳原子(“C_2烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可在内部(例如在2-丁烯基中)或在末端(例如在1-丁烯中)。C_2-C_4烯基的实例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等等。C_2-C_6烯基的实例包括前述C_{2-4}烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)等等。烯基的其它实例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)等等。烯基在每种情况下可独立地任选地经取代，即未经取代(“未经取代的烯基”)或经一个或多个取代基，例如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代(“经取代烯基”)。在某些实施方案中，烯基为未经取代的C_{2-10}烯基。在某些实施方案中，烯基为经取代的C_{2-6}烯基。

[0137] “芳基”是指具有6-14个环碳原子和零个杂原子提供于芳族环系统中的单环或多环(例如双环或三环)4n+2芳族环系统(例如在环阵列中共用6、10或14个π电子)的基团(“C_6-C_{14}芳基”)。在一些实施方案中，芳基具有六个环碳原子(“C_6芳基”；例如苯基)。在一些实施方案中，芳基具有十个环碳原子(“C_{10}芳基”；例如萘基，例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中，芳基具有十四个环碳原子(“C_{14}芳基”；例如蒽基)。芳基可描述为例如C_6-C_{10}元芳基，其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。芳基部分包括但不限于苯基、萘基、茚基和四氢萘基。芳基在每种情况下可独立地任选地经取代，即未经取代(“未经取代的芳基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代芳基”)。在某些实施方案中，芳基为未经取代的C_6-C_{14}芳基。在某些实施方案中，芳基为经取代的C_6-C_{14}芳基。

[0138] 在某些实施方案中，芳基经一个或多个选自以下的基团取代：卤基、C_1-C_8烷基、卤基-C_1-C_8烷基、卤氧基-C_1-C_8烷基、氰基、羟基、烷氧基C_1-C_8烷基和氨基。

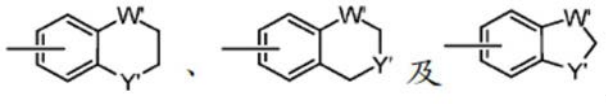
[0139] 代表性的经取代芳基的实例包括以下

[0140] 

。

[0141] 其中R^{56}和R^{57}之一可为氢且R^{56}和R^{57}中至少一个各自独立地选自C_1-C_8烷基、卤基-C_1-C_8烷基、4-10元杂环基、烷酰基、烷氧基-C_1-C_8烷基、杂芳基氧基、烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、$NR^{58}COR^{59}$、$NR^{58}SOR^{59}$$NR^{58}SO_2R^{59}$、C(O)O烷基、C(O)O芳基、$CONR^{58}R^{59}$、$CONR^{58}OR^{59}$、$NR^{58}R^{59}$、$SO_2NR^{58}R^{59}$、S-烷基、S(O)-烷基、$S(O)_2$-烷基、S-芳基、S(O)-芳基、$S(O_2)$-芳基；或$R^{56}$和$R^{57}$可接合形成具有5至8个原子的环状环(饱和或不饱和)，任选地含有一个或多个选自N、O或S的组的杂原子。

[0142] 具有稠合杂环基的其它代表性芳基包括以下：

[0143] 

，

[0144] 其中各W'选自$C(R^{66})_2$、NR^{66}、O和S;且各Y'选自羰基、NR^{66}、O和S;且R^{66}独立地为氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5-10元杂芳基。

[0145] 单独或作为另一取代基的一部分的"亚芳基"和"亚杂芳基"意思指分别衍生自芳基和杂芳基的二价基团。杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、嘧啶基、噻吩基(thiophenyl)、噻吩基(thienyl)、呋喃基、吲哚基、苯并噁二唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、硫杂萘基、吡咯并吡啶基、吲唑基、喹啉基、喹喔啉基、吡啶并吡嗪基、喹唑啉酮基、苯并异噁唑基、咪唑并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothienyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯基、萘基、联苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃并噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、异喹啉基、噻二唑基、噁二唑基、吡咯基、二唑基、三唑基、四唑基、苯并噻二唑基、异噻唑基、吡唑并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基或喹啉基。以上实例可经取代或未经取代且以上各杂芳基实例的二价基团为亚杂芳基的非限制性实例。

[0146] 除非另外规定,否则单独或作为另一取代基的一部分的"卤基"或"卤素"意思指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)原子。单独或作为另一取代基的一部分的术语"卤基"是指氟、氯、溴或碘原子。在某些实施方案中,卤基为氟或氯。

[0147] 另外,术语例如"卤烷基"意图包括单卤烷基和多卤烷基。举例来说,术语"卤基-C_1-C_6烷基"包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等等。

[0148] 除非另外规定,否则单独或与另一术语组合的术语"杂烷基"意思指包括至少一个碳原子和至少一个选自由O、N、P、Si和S组成的组的杂原子的非环状稳定直链或支链,或其组合,且其中氮和硫原子可任选地被氧化,且氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子O、N、P、S和Si可位于杂烷基的任何内部位置处或烷基与分子其余部分连接的位置处。例示性杂烷基包括但不限于:$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2$、$-S(O)_2$、$-S(O)-CH_3$、$-S(O)_2-CH_2$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$、$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$、$-O-CH_3$和$-O-CH_2-CH_3$。至多两个或三个杂原子可为连续的,例如$-CH_2-NH-OCH_3$和$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$。当陈述"杂烷基",随后陈述特定杂烷基,例如$-CH_2O$、$-NR^BR^C$等等时,应理解,术语杂烷基和$-CH_2O$或$-NR^BR^C$并非冗余的或互相排斥的。实际上,陈述特定杂烷基是为了更加清晰。因此,术语"杂烷基"在本文中不应解释为排除特定杂烷基,例如$-CH_2O$、$-NR^BR^C$等等。

[0149] 类似地,除非另外规定,否则单独或作为另一取代基的一部分的术语"亚杂烷基"意思指衍生自杂烷基的二价基团,例如但不限于$-CH_2O-$和$-CH_2CH_2O-$。亚杂烷基可描述为例如2-7元亚杂烷基,其中术语"元"是指所述部分内的非氢原子。对于亚杂烷基,杂原子也可占据任一个或两个链末端(例如亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等等)。又另外,对于亚烷基和亚杂烷基连接基团,连接基团的化学式的书写方向不表明连接基团的取向。举例来说,式$-C(O)_2R'-$可表示$-C(O)_2R'-$和$-R'C(O)_2-$。

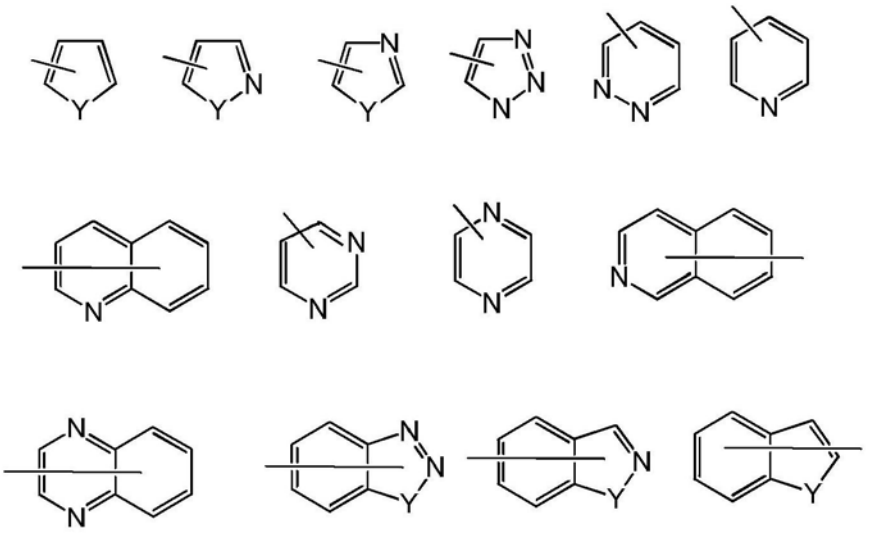
[0150] "杂芳基"是指具有环碳原子和1-4个环杂原子提供于芳族环系统中的5-10元单环或双环4n+2芳族环系统(例如环阵列中共有6或10个π电子)的基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫("5-10元杂芳基")。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,如果价态允许,那么连接点可为碳原子或氮原子。杂芳基双环系统可在一个或两个环中包括一个或多个杂原

子。“杂芳基”还包括如以上所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系统，其中连接点在芳基或杂芳基环上，且在这类情况下，环成员的数量指定稠合(芳基/杂芳基)环系统中环成员的数量。对于一个环不含杂原子的双环杂芳基(例如吲哚基、喹啉基、呋唑基等等)，连接点可在任一个环上，即，带有杂原子的环(例如2-吲哚基)或不含杂原子的环(例如5-吲哚基)。杂芳基可描述为例如6-10元杂芳基，其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。

[0151] 在一些实施方案中，杂芳基为具有环碳原子和1-4个环杂原子提供于芳族环系统中的5-10元芳族环系统，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中，杂芳基为具有环碳原子和1-4个环杂原子提供于芳族环系统中的5-8元芳族环系统，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中，杂芳基为具有环碳原子和1-4个环杂原子提供于芳族环系统中的5-6元芳族环系统，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中，5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中，5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中，5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。杂芳基在每种情况下可独立地任选地经取代，即未经取代(“未经取代的杂芳基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代杂芳基”)。在某些实施方案中，杂芳基为未经取代的5-14员杂芳基。在某些实施方案中，杂芳基为经取代的5-14员杂芳基。

[0152] 含有一个杂原子的例示性5元杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有两个杂原子的例示性5元杂芳基包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的例示性5元杂芳基包括但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有四个杂原子的例示性5元杂芳基包括但不限于四唑基。含有一个杂原子的例示性6元杂芳基包括但不限于吡啶基。含有两个杂原子的例示性6元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有三个或四个杂原子的例示性6元杂芳基分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的例示性7元杂芳基包括但不限于氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。例示性5,6-双环杂芳基包括但不限于吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚嗪基和嘌呤基。例示性6,6-双环杂芳基包括但不限于萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0153] 代表性杂芳基的实例包括下式：

[0154] 

[0155] 其中各Y选自羰基、N、NR^{65}、O和S；且R^{65}独立地为氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5-10元杂芳基。

[0156] “环烷基”是指在非芳族环系统中具有3至10个环碳原子和零个杂原子的非芳族环状烃基(“C_3-C_{10}环烷基”)。在一些实施方案中，环烷基具有3至8个环碳原子(“C_3-C_8环烷基”)。在一些实施方案中，环烷基具有3至6个环碳原子(“C_3-C_6环烷基”)。在一些实施方案中，环烷基具有3至6个环碳原子(“C_3-C_6环烷基”)。在一些实施方案中，环烷基具有5至10个环碳原子(“C_5-C_{10}环烷基”)。环烷基可描述为例如C_4-C_7元环烷基，其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。例示性C_3-C_6环烷基包括但不限于环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等等。例示性C_3-C_8环烷基包括但不限于前述C_3-C_6环烷基，以及环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、立方烷基(C_8)、双环[1.1.1]戊基(C_5)、双环[2.2.2]辛基(C_8)、双环[2.1.1]己基(C_6)、双环[3.1.1]庚基(C_7)等等。例示性C_3-C_{10}环烷基包括但不限于前述C_3-C_8环烷基以及环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})等等。如前述实例说明，在某些实施方案中，环烷基为单环(“单环的环烷基”)或含有稠合、桥连或螺环系统，例如双环系统(“双环的环烷基”)且可为饱和的或可为部分不饱和的。“环烷基”还包括如上文所定义的环烷基环与一个或多个芳基稠合的环系统，其中连接点是在环烷基环上且在这类情况下，碳原子的数量仍指定环烷基环系统中碳原子的数量。环烷基在每种情况下可独立地任选地经取代，即未经取代(“未经取代的环烷基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代环烷基”)。在某些实施方案中，环烷基为未经取代的C_3-C_{10}环烷基。在某些实施方案中，环烷基为经取代的C_3-C_{10}环烷基。

[0157] 在一些实施方案中，“环烷基”为具有3至10个环碳原子的单环饱和环烷基(“C_3-C_{10}环烷基”)。在一些实施方案中，环烷基具有3至8个环碳原子(“C_3-C_8环烷基”)。在一些实施方案中，环烷基具有3至6个环碳原子(“C_3-C_6环烷基”)。在一些实施方案中，环烷基具有5至6个环碳原子(“C_5-C_6环烷基”)。在一些实施方案中，环烷基具有5至10个环碳原子(“C_5-C_{10}环烷基”)。C_5-C_6环烷基的实例包括环戊基(C_5)和环己基(C_5)。C_3-C_6环烷基的实例包括前述C_5-C_6环烷基以及环丙基(C_3)和环丁基(C_4)。C_3-C_8环烷基的实例包括前述C_3-C_6环烷基以及环庚基

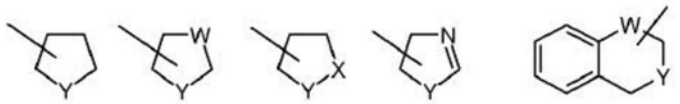
(C_7)和环辛基(C_8)。除非另外说明，否则环烷基在每种情况下独立地未经取代(“未经取代的环烷基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代环烷基”)。在某些实施方案中，环烷基为未经取代的C_3-C_{10}环烷基。在某些实施方案中，环烷基为经取代的C_3-C_{10}环烷基。

[0158] “杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元非芳族环系统基团，其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中，如果价态允许，那么连接点可为碳原子或氮原子。杂环基可为单环(“单环杂环基”)或稠合、桥连或螺环系统，例如双环系统(“双环杂环基”)，且可为饱和或可为部分不饱和的。杂环基双环系统可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括如以上所定义的杂环基环与一个或多个环烷基稠合的环系统，其中连接点是在环烷基或杂环基环上；或如以上所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系统，其中连接点是在杂环基环上，且在这类情况下，环成员的数量也指定杂环基环系统中环成员的数量。杂环基可描述为例如3-7元杂环基，其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子，即碳、氮、氧、硫、硼、磷和硅。杂环基在每种情况下可独立地任选地经取代，即未经取代(“未经取代的杂环基”)或经一个或多个取代基取代(“经取代杂环基”)。在某些实施方案中，杂环基为未经取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中，杂环基为经取代的3-10元杂环基。

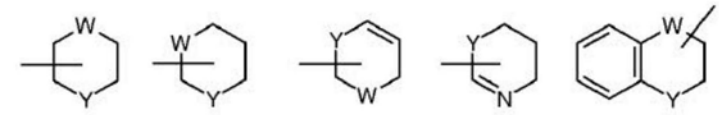
[0159] 在一些实施方案中，杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环系统，其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中，杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环系统，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中，杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环系统，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中，5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中，5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中，5-6元杂环基具有一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0160] 含有一个杂原子的例示性3元杂环基包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基。含有一个杂原子的例示性4元杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的例示性5元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的例示性5元杂环基包括但不限于二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷、二硫杂环戊烷和噁唑烷-2-酮。含有三个杂原子的例示性5元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的例示性6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和噻烷基。含有两个杂原子的例示性6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二噁烷基。含有两个杂原子的例示性6元杂环基包括但不限于三嗪烷基。含有一个杂原子的例示性7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有一个杂原子的例示性8元杂环基包括但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。与C_6芳基环稠合的例示性5元杂环基(在本文中又称为5,6-双环杂环)包括但不限于吲哚啉基、异吲哚啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等等。与芳基环稠合的例示性6元杂环基(在本文中又称为6,6-双环杂环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等等。

[0161] 杂环基的具体实例显示于以下说明性实例中：



[0162]



[0163] 其中各W选自CR^{67}、$C(R^{67})_2$、NR^{67}、O和S；且各Y选自NR^{67}、O和S；且R^{67}独立地为氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5-10元杂芳基。这些杂环基环可任选地经一个或多个选自由以下组成的组的基团取代：酰基、酰基氨基、酰氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、氨基、经取代氨基、氨基羰基(例如酰胺基)、氨基羰基氨基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、芳基、芳氧基、叠氮基、羧基、氰基、环烷基、卤素、羟基、酮基、硝基、硫醇基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、$-S(O)_2$-烷基和$-S(O)_2$-芳基。取代基团包括提供例如内酰胺和脲衍生物的羰基或硫羰基。

[0164] “含氮杂环基”意思指含有至少一个氮原子的4至7元非芳族环状基团，例如但不限于吗啉、哌啶(例如2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、吡咯烷(例如2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、氮杂环丁烷、吡咯烷酮、咪唑啉、咪唑烷酮、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪和N-烷基哌嗪，例如N-甲基哌嗪。具体实例包括氮杂环丁烷、哌啶酮和哌嗪酮。

[0165] “氨基”是指基团$-NR^{70}R^{71}$，其中R^{70}和R^{71}各自独立地为氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5-10元杂芳基。在一些实施方案中，胺基是指NH_2。

[0166] “氰基”是指基团-CN。

[0167] “羟基”是指基团-OH。

[0168] 本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地经取代(例如“经取代”或“未经取代”的烷基、“经取代”或“未经取代”的烯基、“经取代”或“未经取代”的炔基、“经取代”或“未经取代”的环烷基、“经取代”或“未经取代”的杂环基、“经取代”或“未经取代”的芳基，或者“经取代”或“未经取代”的杂芳基)。一般来说，术语“经取代”无论前面是否有术语“任选地”均意指，一个基团(例如碳原子或氮原子)上存在的至少一个氢经可容许的取代基，例如在取代后产生稳定化合物，例如不会例如通过重排反应、环化反应、消除反应或其它反应而自发地发生转化的化合物的取代基置换。除非另外指示，否则“经取代”基团在所述基团的一个或多个可取代位置处具有取代基，且当任何给定结构中超过一个位置经取代时，所述取代基在每个位置处为相同或不同的。术语“经取代”拟包括用所有可容许的有机化合物取代基，例如本文所描述的将形成稳定化合物的任何取代基进行的取代。本发明涵盖任何和所有这类组合，以便获得稳定化合物。出于本发明的目的，杂原子如氮可具有氢取代基和/或如本文所描述的任何适合取代基，所述取代基满足杂原子的价态且使得形成稳定部分。

[0169] 两个或更多个取代基可任选地接合形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。这类所

谓的成环取代基典型地但非必需地连接至环状基础结构。在一个实施方案中，成环取代基连接至基础结构的相邻成员。举例来说，连接至环状基础结构的相邻成员的两个成环取代基产生稠合环结构。在另一个实施方案中，成环取代基连接至基础结构的单一成员。举例来说，连接至环状基础结构的单一成员的两个成环取代基产生螺环结构。在又另一个实施方案中，成环取代基连接至基础结构的不相邻成员。

[0170] “抗衡离子”或“阴离子性抗衡离子”为与阳离子性季氨基缔合的带负电基团，以便维持电中性。例示性抗衡离子包括卤离子(例如F^-、Cl^-、Br^-、I^-)、NO_3^-、ClO_4^-、OH^-、$H_2PO_4^-$、HSO_4^-、磺酸根离子(例如甲烷磺酸根、三氟甲烷磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等等)和羧酸根离子(例如醋酸根、乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根等等)。

[0171] 术语“药学上可接受的盐”意图包括根据在本文所述化合物上所发现的特定取代基，利用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明化合物含有相对呈酸性的官能团时，可通过使这类化合物的中性形式与足量所需碱以纯净形式或在适合惰性溶剂中接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐，或类似盐。当本发明化合物含有相对呈碱性的官能团时，可通过使这类化合物的中性形式与足量所需酸以纯净形式或在适合惰性溶剂中接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、单氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等无机酸的盐，以及衍生自如乙酸、丙酸、异丁酸、顺丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲烷磺酸等相对无毒的有机酸的盐。还包括如精氨酸等氨基酸的盐，以及如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等有机酸的盐(参见例如Berge等人，Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19(1977))。本发明的某些特定化合物含有碱性和酸性官能团，所述官能团使化合物能够转化成碱加成盐或酸加成盐。本领域的技术人员已知的其它药学上可接受的载体适用于本发明。盐往往会更易溶于作为相应游离碱形式的水性或其它质子性溶剂中。在其它情况下，制剂可为在第一缓冲液中，例如在pH值范围为4.5至5.5的1mM-50mM组氨酸、0.1％-2％蔗糖、2％-7％甘露糖醇中的冻干粉末，所述第一缓冲液在使用前与第二缓冲液组合。

[0172] 因此，本发明化合物可呈盐形式，例如与药学上可接受的酸形成的盐形式存在。本发明包括这类盐。这类盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲烷磺酸盐、硝酸盐、顺丁烯二酸盐、醋酸盐、柠檬酸盐、反丁烯二酸盐、酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物，包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐和与氨基酸如谷氨酸形成的盐。这些盐可通过本领域的技术人员已知的方法制备。

[0173] 所述化合物的中性形式优选通过使盐与碱或酸接触且以常规方式分离母体化合物再生。化合物的母体形式的某些物理特性，例如在极性溶剂中的溶解性，不同于各种盐形式。

[0174] 除盐形式外，本发明提供呈前药形式的化合物。本文所述化合物的前药是在生理条件下易于发生化学变化以提供本发明化合物的化合物。另外，可在离体环境中通过化学或生物化学方法将前药转化成本发明的化合物。举例来说，前药当放于含适合酶或化学试剂的经皮贴片储集器中时可缓慢转化成本发明化合物。

[0175] 某些本发明化合物可以未溶剂化形式以及溶剂化形式，包括水合形式存在。一般来说，溶剂化形式等效于未溶剂化形式且涵盖在本发明的范围内。某些本发明化合物可以多种结晶或非晶形式存在。一般来说，所有物理形式对于本发明所涵盖的用途来说都是等效的且意图在本发明的范围内。

[0176] 如本文所使用，术语“盐”是指用于本发明方法中的化合物的酸或碱盐。可接受的盐的示例性实例为矿物酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等等)盐、有机酸(醋酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等等)盐、季铵(碘甲烷、碘乙烷等等)盐。

[0177] 某些本发明化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键；对映异构体、外消旋物、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、可根据绝对立体化学定义的立体异构形式，如(R)-或(S)-，或如针对氨基酸的(D)-或(L)-，和个别异构体均涵盖在本发明的范围内。本发明化合物不包括本领域中已知太不稳定而无法合成和/或分离的化合物。本发明意图包括呈外消旋和光学纯形式的化合物。光学活性(R)-和(S)-，或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备，或者使用常规技术拆分。当本文所描述的化合物含有烯系键或其它几何不对称中心时，且除非另作说明，否则预期所述化合物包括E和Z几何异构体。

[0178] 如本文所使用，术语“异构体”是指具有相同原子序数和种类且因此具有相同分子量，但所述原子的结构布置或构型不同的化合物。

[0179] 如本文所使用，术语“互变异构体”是指平衡存在且易于从一种异构形式转化成另一种异构形式的两种或更多种结构异构体之一。

[0180] 本领域的技术人员应显而易见，某些本发明化合物可以互变异构形式存在，所述化合物的所有这类互变异构形式均在本发明的范围内。

[0181] 术语“治疗(treating/treatment)”是指成功治疗或改善损伤、疾病、病变或疾患的任何指征，包括任何客观或主观参数，例如症状的消除、缓解、减轻，或使患者更能忍受损伤、病变或疾患；减慢退化或恶化的速率；使变性的最终结果不易造成虚弱；改善患者的身体或心理健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数；包括体检、神经精神检查和/或精神评价的结果。举例来说，本文中的某些方法治疗癌症(例如胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、分泌细胞癌)、神经变性疾病(例如阿尔茨海默病、帕金森病、额颞叶痴呆)、脑白质营养不良(例如白质消融性脑病、儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良)、术后认知功能障碍、外伤性脑损伤、中风、脊髓损伤、智力残疾综合征、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病、代谢疾病或者与eIF2B或信号转导或信号传导通路中的成分(包括ISR)的功能减退以及eIF2通路活性降低相关的疾病或病症)。举例来说，本文中的某些方法通过降低或减少或防止癌症的发生、生长、转移或进展，或减轻癌症的症状来治疗癌症；通过改善精神健康、增加精神功能、减慢精神功能的减退、减少痴呆症、延缓痴呆症的发作、改善认知技能、减少认知技能的丧失、改善记忆、减小记忆退化、减少神经退化的症状或延长存活期来治疗神经退化；通过减少白质消融性脑病的症状，或减少白质损失，或减少髓磷脂损失，或增加髓磷脂的量，或增加白质的量来治疗白质消融性脑病；通过减少儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良的症状，或增加髓磷脂含量，或减少髓磷脂损失来治疗儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良；通过减少智力残疾综合征的症状来治疗智力残疾综合征；通过治疗炎症性疾病的症状来治疗炎症性疾病；通过治疗肌肉骨胳疾病的症状来治疗肌肉骨胳疾病；或通过治疗代谢疾病的症状来治疗代谢

疾病。本文所述的疾病、病症或疾患(例如癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病、代谢疾病或者与eIF2B或信号转导通路,包括eIF2通路、eIF2α磷酸化或ISR通路中的成分的功能减退相关的疾患或疾病)的症状将为已知的或可由本领域的普通技术人员确定。术语“治疗”和其相关表述包括预防疾病、病变、疾患或疾病(例如预防本文所述疾病、病症或疾患的一种或多种症状的发展)。

[0182] “有效量”为足以实现指定目的(例如实现施用其的作用、治疗疾病、降低酶活性、增加酶活性或减少疾病或疾患的一种或多种症状)的量。“有效量”的实例为足以促成疾病一种或多种症状的治疗、预防或减少的量,也可称为“治疗有效量”。药物的“预防有效量”为当施用于受试者时将具有预期的预防作用,例如预防或延迟损伤、疾病、病变或疾患的发作(或再发生),或降低损伤、疾病、病变或疾患,或其症状发作(或再发生)的可能性的药物的量。施用一次剂量未必会出现完全预防作用,且可能仅在施用一系列剂量后才发生。因此,预防有效量可以一次或多次施用进行施用。确切剂量将取决于治疗目的,且可以由本领域的技术人员使用已知技术确定(参见例如Lieberman,Pharmaceutical Dosage Forms(第1-3卷,1992);Lloyd,The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding(1999);Pickar,Dosage Calculations(1999);和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,2003,Gennaro编,Lippincott,Williams&Wilkins)。

[0183] 一种或多种症状的“减少”(和所述短语的语法等效表示)意思指降低症状的严重程度或频率,或消除症状。

[0184] 在与疾病(例如本文所述的疾病或病症,例如癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病、代谢疾病或者与eIF2B或信号转导通路,包括eIF2通路、eIF2α磷酸化或ISR通路中的成分的功能减退相关的疾病或病症)相关的物质或物质活性或功能情况下,术语“相关(associated)”或“与……相关(associated with)”意思指,所述疾病是(完全或部分地)由,或所述疾病的症状是(完全或部分地)由所述物质或物质活性或功能引起。举例来说,与eIF2B功能减退相关的疾病或疾患的症状可为(完全或部分地)由eIF2B活性降低(例如eIF2B活性或水平降低、eIF2α磷酸化或磷酸化eIF2α活性增加,或eIF2活性降低,或磷酸化eIF2α信号转导或ISR信号传导通路的活性增加)引起的症状。如本文所使用,如果一种致病因素被描述为与疾病相关,那么其可作为治疗所述疾病的靶。举例来说,与eIF2活性或eIF2通路活性降低有关的疾病可用有效增加eIF2或eIF2通路的水平或活性,或降低磷酸化eIF2α活性或ISR通路的剂(例如本文所述的化合物)治疗。举例来说,与磷酸化eIF2α有关的疾病可用有效降低磷酸化eIF2α或磷酸化eIF2α的下游成分或效应子的活性水平的剂(例如本文所述的化合物)治疗。举例来说,与eIF2α有关的疾病可用有效增加eIF2或eIF2的下游成分或效应子的活性水平的剂(例如本文所述的化合物)治疗。

[0185] “对照”或“对照实验”是根据其普通意义使用且指如平行实验中一般来处理实验受试者或试剂,但省略实验程序、试剂或变量的实验。在一些情况下,对照是用作评价实验效果的比较标准。

[0186] “接触”是根据其普通意义使用且指使至少两个不同物种(例如化合物,包括生物分子或细胞在内)变得足够接近以发生反应、相互作用或物理接触的程序。不过,应理解,由此得到的反应产物可由加入的试剂之间的反应或由从一种或多种所加入的可产生反应混合物的试剂得到的中间体直接产生。术语“接触”可包括使两个物种反应、相互作用或物理

触碰，其中所述两个物种可为如本文所述的化合物和蛋白质或酶(例如eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分)。在一些实施方案中，接触包括使本文所述的化合物与参与信号传导通路的蛋白质或酶(例如eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分)相互作用。

[0187] 如本文所定义，有关蛋白质-抑制剂(例如拮抗剂)的术语“抑制(inhibition/inhibit/inhibiting)”等意指相对于在无抑制剂存在下蛋白质的活性或功能，不利地影响(例如降低)蛋白质的活性或功能。在一些实施方案中，抑制是指减少疾病或疾病症状。在一些实施方案中，抑制是指降低信号转导通路或信号传导通路的活性。因此，抑制至少部分包括部分或完全地阻断刺激作用；降低、防止或延迟激活；或使信号转导或酶活性或蛋白质的量失活、脱敏或下调。在一些实施方案中，抑制是指降低信号转导通路或信号传导通路(例如eIF2B、eIF2α或eIF2通路、eIF2α磷酸化所激活的通路、或ISR通路的成分)的活性。因此，抑制可以至少部分包括部分或完全地降低刺激作用；降低或减少激活作用；或使疾病中增加的信号转导或酶活性或蛋白质的量(例如eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分，其中其各自与癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病或代谢疾病相关)失活、脱敏或下调。抑制可以至少部分包括部分或完全地降低刺激作用；降低或减少激活作用；或使可以调节另一蛋白质的水平或增加细胞存活的信号转导或酶活性或蛋白质的量(例如eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分)失活、脱敏或下调(例如相对于无病对照，磷酸化eIF2α通路活性降低可增加可出现或可不出现磷酸化eIF2α通路活性增加的细胞的细胞存活，或相对于无病对照，eIF2α通路活性降低可增加可出现或可不出现eIF2α通路活性增加的细胞的细胞存活)。

[0188] 如本文所定义，关于蛋白质-激活剂(例如激动剂)相互作用的术语“激活(activation/activate/activating)”等意指相对于在无激活剂(例如本文所述的化合物)存在下蛋白质的活性或功能，有利地影响(例如增加)蛋白质(例如eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分)的活性或功能。在一些实施方案中，激活是指增加信号转导通路或信号传导通路(例如eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分)的活性。因此，激活可以至少部分包括部分或完全地增加刺激作用；增加或实现激活作用；或使疾病中降低的信号转导或酶活性或蛋白质的量(例如与癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病或代谢疾病相关的eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分的水平)激活、敏感或上调。激活可以至少部分包括部分或完全地增加刺激作用；增加或实现激活作用；或使可调节另一蛋白质水平或增加细胞存活的信号转导或酶活性或蛋白质的量(例如eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分)激活、敏感或上调(例如相对于无病对照，eIF2α活性增加可增加可出现或可不出现eIF2α活性降低的细胞的细胞存活)。

[0189] 术语“调节”是指靶分子水平或靶分子功能的增加或降低。在一些实施方案中，调节eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分可减轻与eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分相关的疾病(例如癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病或代谢疾病)或并非由eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分引起但可能得益于eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分调节(例如降低eIF2B、eIF2α或eIF2通路成分的水平或活性水平)的疾病的一种或多种症状的严重程度。

[0190] 如本文所使用，术语“调节剂”是指调节(例如增加或降低)靶分子的水平或靶分子的功能。在实施方案中，eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分的调节剂为抗癌剂。在实

施方案中，eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分的调节剂为神经保护剂。在实施方案中，eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分的调节剂为记忆增强剂。在实施方案中，eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分的调节剂为记忆增强剂(例如长期记忆增强剂)。在实施方案中，eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分的调节剂为消炎剂。在实施方案中，eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分的调节剂为疼痛减轻剂。

[0191] 有需要的“患者”或“受试者”是指罹患或易患上可通过施用本文所提供的化合物或药物组合物治疗的疾病或疾患的活生物体。非限制性实例包括人、其它哺乳动物、牛科动物、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、绵羊、牛、鹿和其它非哺乳动物类动物。在一些实施方案中，患者为人。在一些实施方案中，患者为家养动物。在一些实施方案中，患者为狗。在一些实施方案中，患者为鹦鹉。在一些实施方案中，患者为家畜。在一些实施方案中，患者为哺乳动物。在一些实施方案中，患者为猫。在一些实施方案中，患者为马。在一些实施方案中，患者为牛科动物。在一些实施方案中，患者为犬科动物。在一些实施方案中，患者为猫科动物。在一些实施方案中，患者为猿。在一些实施方案中，患者为猴。在一些实施方案中，患者为小鼠。在一些实施方案中，患者为实验动物。在一些实施方案中，患者为大鼠。在一些实施方案中，患者为仓鼠。在一些实施方案中，患者为测试动物。在一些实施方案中，患者为新生动物。在一些实施方案中，患者为新生儿。在一些实施方案中，患者为新生哺乳动物。在一些实施方案中，患者为老年动物。在一些实施方案中，患者为老年人。在一些实施方案中，患者为老年哺乳动物。在一些实施方案中，患者为老年患者。

[0192] “疾病”、“病症”或“疾患”是指能够用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的患者或受试者的状态或健康状况。在一些实施方案中，本文所述的化合物和方法包含例如通过施用式(I)或式(II)化合物或其药学上可接受的盐减少或消除所述疾病、病症或疾患的一种或多种症状。

[0193] 如本文所使用，术语“信号传导通路”是指细胞与任选地细胞外成分(例如蛋白质、核酸、小分子、离子、脂质)之间的一系列相互作用，所述相互作用将一种成分的变化转移至一种或多种其它成分，所述一种或多种其它成分又将变化转移至另外的成分，变化任选地被传播至其它信号传导通路成分。

[0194] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载体”是指有助于向受试者施用活性剂和受试者吸收活性剂的物质且可包括在本发明的组合物中，而不会对患者造成显著不良毒理学作用。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸化林格氏溶液(lactated Ringer's)、标准蔗糖、标准葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣剂、甜味剂、调味剂、盐溶液(例如林格氏溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物(例如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和着色剂等等。这类制剂可经灭菌且必要时，与不会与本发明化合物发生有害反应的助剂，例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂和/或芳香族物质等混合。本领域的技术人员将认识到，其它药用赋形剂也能用于本发明中。

[0195] 术语“制剂”意图包括活性化合物用作为提供胶囊的载体的囊封材料来配制，其中活性成分在其它载体存在或不存在下被载体包围，由此与其缔合。类似地，包括扁囊剂和口含锭。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和口含锭可用作适合经口施用的固体剂型。

[0196] 如本文所使用，术语“施用”意指向受试者经口施用、以栓剂形式施用、表面接触、

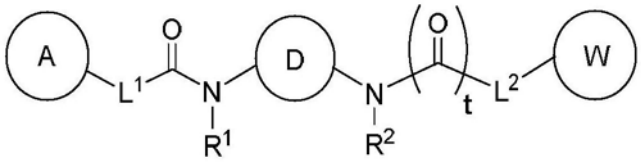
静脉内、不经肠、腹膜内、肌肉内、病变内、鞘内、颅内、鼻内或皮下施用，或植入缓慢释放装置，例如微型渗透泵。施用通过任何途径，包括不经肠和经粘膜(例如经颊、舌下、颚、齿龈、鼻、阴道、直肠或经皮)施用。不经肠施用包括例如静脉内、肌肉内、动脉内、皮内、皮下、腹膜内、室内和颅内施用。其它递送模式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉内输注、经皮贴片等。“共施用”意思指，本文所述的组合物是在施用一种或多种另外的疗法(例如抗癌剂、化学治疗剂或神经变性疾病的治疗)的同时、即将施用所述一种或多种另外的疗法前或在施用所述一种或多种另外的疗法后立即施用。本发明的化合物可单独施用或可共施用于者。共施用意图包括同时或依序施用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

[0197] 如本文所使用，术语“eIF2B”是指异五聚真核翻译起始因子2B。eIF2B是由五个亚基构成：eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4和eIF2B5。eIF2B1是指与Entrez基因1967、OMIM 606686、Uniprot Q14232和/或RefSeq(蛋白质)NP_001405相关的蛋白质。eIF2B2是指与Entrez基因8892、OMIM 606454、Uniprot P49770和/或RefSeq(蛋白质)NP_055054相关的蛋白质。eIF2B3是指与Entrez基因8891、OMIM 606273、Uniprot Q9NR50和/或RefSeq(蛋白质)NP_065098相关的蛋白质。eIF2B4是指与Entrez基因8890、OMIM 606687、Uniprot Q9UI10和/或RefSeq(蛋白质)NP_751945相关的蛋白质。eIF2B5是指与Entrez基因8893、OMIM 603945、Uniprot Q13144和/或RefSeq(蛋白质)NP_003898相关的蛋白质。

[0198] 术语“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2α”可互换且指蛋白质“真核翻译起始因子2α亚基eIF2S1”。在实施方案中，“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2α”是指人类蛋白质。术语“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2α”中包括所述蛋白质的野生型和突变形式。在实施方案中，“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2α”是指与Entrez基因1965、OMIM 603907、UniProt P05198和/或RefSeq(蛋白质)NP_004085相关的蛋白质。在实施方案中，以上刚刚提到的参考编号是指在本申请提交日所知道的蛋白质和相关核酸。

[0199] 化合物

[0200] 在一个方面，本发明的特征在于一种式(I)化合物：

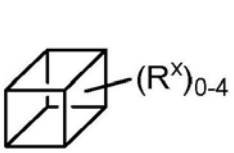
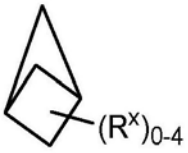
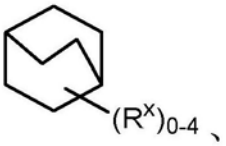
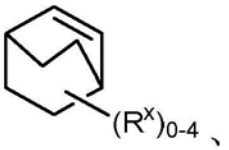
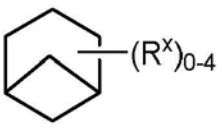
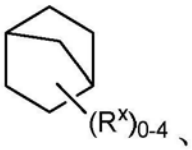
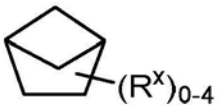
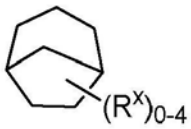
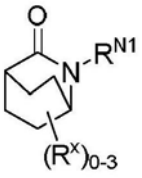
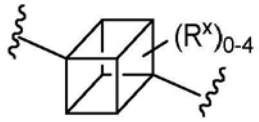
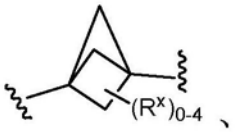
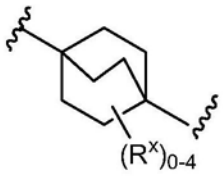
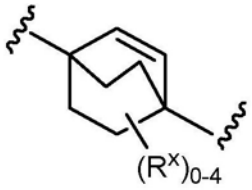
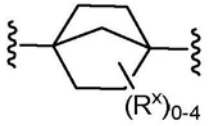
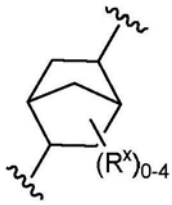
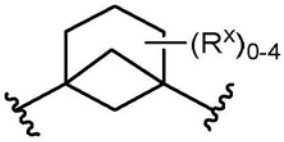
[0201] 

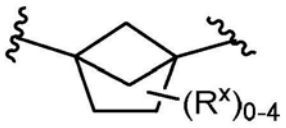
式(I)

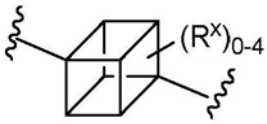
[0202] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体，其中D为桥连双环环烷基、桥连双环杂环基、桥连双环环烯基或立方烷基，其中各桥连双环环烷基、桥连双环杂环基、桥连双环环烯基或立方烷基任选地经1-4个R^X基团取代；且其中如果所述桥连双环杂环基含有可取代氮部分，那么所述可取代氮部分可任选地经R^{N1}取代；L^1和L^2各自独立地为C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基、2-7元亚杂烷基、O或NR^C，其中各C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或2-7元亚杂烷基任选地经1-5个R^L取代；R^1和R^2各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_2-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基、硅烷氧基-C_2-C_6烷基、G^1-O-C_2-C_6烷基、HO_2C-C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷基-$C(O)_2$-C_1-C_6烷基；各R^L独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、羟

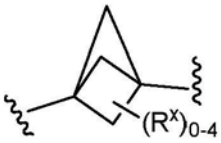
基-C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷氧基、卤基-C_1-C_6烷基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、HO_2C-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-$C(O)_2$-C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BR^{CC}$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-SR^E$、$-S(O)R^D$、$-S(O)_2R^D$、$-OS(O)R^D$、$-OS(O)_2R^D$和G^2；或2个偕位R^L基团连同其所连接的碳一起形成环丙基部分；R^{N1}选自由以下组成的组：氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基、卤基-C_2-C_6烷基、氨基-C_2-C_6烷基、氰基-C_2-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、HO_2C-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-$C(O)_2$-C_1-C_6烷基、苯氧基-C_1-C_6烷基(其中苯氧基任选地经1-3个卤素取代)、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OR^D$和$-S(O)_2R^D$；A和W各自独立地为芳基或5-6元杂芳基，其中各苯基或5-6元杂芳基任选地经1-5个R^Y取代；各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、卤基-C_1-C_6烷基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷氧基、氧代基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BR^{CC}$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$=CHC(O)OR^D$、$=CHC(O)OH$、$-SR^E$、$-S(O)R^D$、$-S(O)_2R^D$、$-OS(O)R^D$、$-OS(O)_2R^D$和G^2；或2个偕位R^X基团连同其所连接的碳一起形成氧杂环丙烷部分；各R^Y独立地选自由以下组成的组：氢、C_1-C_6烷基、O-C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷氧基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BR^{CC}$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)R^D$、$-S(O)_2R^D$和G^1；或相邻原子上的2个R^Y基团连同其所连接的原子一起形成任选地经1-5个R^X取代的3-7元稠合环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环；各G^1独立地为C_3-C_6环烷基、4-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基，其中各C_3-C_6环烷基、4-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地经1-3个R^Z取代；各R^Z独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$和$-S(O)_2R^D$；各R^A独立地为氢、C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$或$-C(O)OR^D$；R^B和R^C各自独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；R^B和R^C连同其所连接的原子一起形成任选地经1-3个R^Z取代的3-7元杂环基环；各R^{CC}独立地选自由以下组成的组：羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、HO_2C-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-$C(O)_2$-C_1-C_6烷基、(CO)-C_1-C_6烷基-OH、(CO)-C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基和4-6元杂环基；其中所述杂环基可任选地经1-3个R^Z取代；各R^D独立地为C_1-C_6烷基、2-7元杂烷基、羟基-C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基，其中各C_1-C_6烷基、2-7元杂烷基、羟基-C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基任选地经1-5个R^G取代；各R^E独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；各R^F独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基；各R^G独立地为芳基或5-6元杂芳基，其中各芳基或5-6元杂芳基任选地经1-5个R^H取代；各R^H独立地为C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；m在R^F为氢或C_1-C_6烷基时为1，在R^F为C_1-C_6烷基时为3，或在R^F为卤基时为5；t为0或1；且s为0或1。

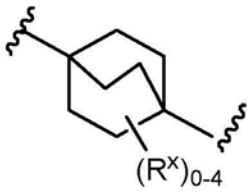
[0203] 在一些实施方案中，D为桥连双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基，各自任选地经1-4个R^X基团取代。在一些实施方案中，D为桥连5-8元双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基，各自任选地经1-4个R^X基团取代。在一些实施方案中，D选自立方烷、双环[1.1.1]戊烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[2.2.2]辛-2-烯、双环[2.1.1]己烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[3.2.1]辛烷或2-氮杂双环[2.2.2]辛烷，各自任选地经1-4个R^X基团取代。在一些实施方案中，D选自立方烷、双环[1.1.1]戊烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[2.1.1]己烷或双环[3.1.1]庚烷，各自任选地经1-4个R^X基团取代。在一些实施方案中，D选自：

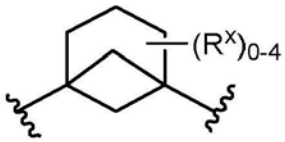
 、  、  、  、  、  、  、  或  在一些实施方案中,D选自:  、  、  、  、  、  、  、

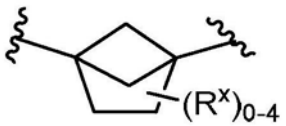


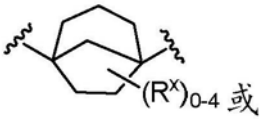
。在一些实施方案中，D选自： 

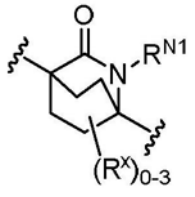
、 

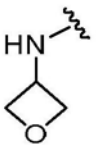
、 

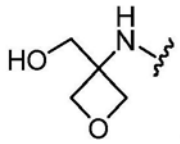
、 

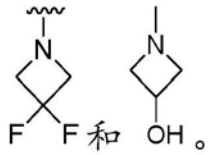
或 

、 

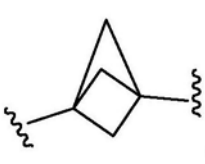
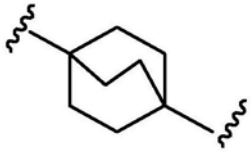
或 

。在一些实施方案中，D经1个或2个R^X取代。在一些实施方案中，R^X独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷氧基、氧代基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-OS(O)_2R^D$、$-S(O)_2R^D$、$-SR^E$、$NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$=CHC(O)OH$、$=CHC(O)OR^D$、NR^BR^C、NR^BR^{CC}或G^2；或2个偕位R^X基团连同其所连接的碳一起形成氧杂环丙烷部分。在一些实施方案中，R^X独立地为CH_3、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-C(CH_3)_2OH$、$-O-CH_2-O-CH_3$、CH_2CH_2OH、氧代基、氟、溴、OH、氰基、OCH_3、NH_2、$N(H)CH_2CF_3$、$N(H)CH_2CH_2OH$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2OH$、$N(CH_3)CH_2CO_2H$、$N(CH_3)CH_2CH_2CO_2H$、$NHC(O)CH_3$、$OC(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、$OS(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CH_3$、$C(O)OH$、$C(O)OCH_3$、$OC(O)R^D$、$-C(O)CH_3$、$=CHC(O)OH$、$=CHC(O)OCH_2CH_3$、$-SCH_3$、 

、 

、 

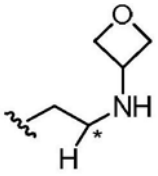
和。在一些实施方案中，R^X为氧代基、$-OR^A$或NR^BR^C（例如氧代基、OH、OCH_3、$N(CH_3)_2$或$OC(O)R^D$）。在一些实施方案中，G^2为芳基或5-6元杂芳基。在一些实施方案中，G^2为噁二唑基或四唑基。

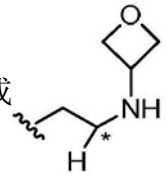
[0204] 在一些实施方案中，D经0个R^X取代。在一些实施方案中，D为 
或 
。

[0205] 在一些实施方案中，L^1和L^2中的至少一个独立地为2-7元亚杂烷基、O或NR^C，其中亚杂烷基任选地经1-5个R^L取代。在一些实施方案中，L^1和L^2中的至少一个独立地为任选地经1-5个R^L取代的2-7元亚杂烷基。在一些实施方案中，L^1和L^2均独立地为任选地经1-5个R^L取代的2-7元亚杂烷基。在一些实施方案中，L^1和L^2中的一个独立地为C_1-C_6亚烷基或C_2-C_6亚烯基且L^1和L^2中的另一个独立地为2-7元亚杂烷基，且其中各C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基和2-7元亚杂烷基任选地经1-5个R^L取代。在一些实施方案中，L^1和L^2均为C_1-C_6亚烷基或C_2-C_6亚烯基，且其中各C_1-C_6亚烷基和C_2-C_6亚烯基任选地经1-5个R^L取代。在一些实施方案中，L^1和L^2均为任选地经1-5个R^L取代的C_2-C_6亚烯基。

[0206] 在一些实施方案中，各R^L独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、氧代基或$-C(O)R^D$

(例如CH_3、OH、氧代基、CH_2OH、CH_2OCH_3或C(O)CH_3)。在一些实施方案中,各R^L独立地为C_1-C_6烷基、OH、氧代基、-C(O)R^D、氰基、HO_2C-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-C(O)$_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)OH、-NR^BR^C、-NR^BR^{CC}、-$NR^BC(O)R^D$、羟基-C_1-C_6烷基或羟基-C_1-C_6烷氧基。在一些实施方案中,各R^L独立地为CH_3、氧代基或C(O)CH_3。

[0207] 在一些实施方案中,L^1和L^2各自独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$NHCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、CH(OH)-*、$CH(OH)CH_2CH_2$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH_2NHC(O)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、O-*、NH-*、S(O)$_2$CH-*、S(O)$_2CH_2CH_2$-*、S(O)$_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2C(O)$-*、O-CH_2CH_2*、$CH_2N(CH_2CO_2H)$-*、$CH(CO_2H)CH_2CH_2O$-*、$CH_2N(CH_2CO_2C(CH_3)_3)$-*、$CH(CN)CH_2O$-*、$CH_2CH(NH(CH_3))$-*、$CH(OCH_2CH_2OH)$-*、$CH_2CH(NH(C(O)CH_2OH))$-*、$CH_2CH(NH_2)CH_2$*、$CH(CH_2CH_2OH)$O-*或  且"-*"指示分别与A和W的连接点,

点。在一些实施方案中,L^1和L^2各自独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*或$CH_2C(O)$-*,且"-*"指示分别与A和W的连接点。在一些实施方案中,L^1独立地选自CH_2O-*和CH=CH-*,L^2独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$NHCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、CH(OH)-*、$CH(OH)CH_2CH_2$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH_2NHC(O)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、O-*、NH-*、S(O)$_2CH_2$-*、S(O)$_2CH_2CH_2$-*、S(O)$_2CH_2CH_2O$-*或$CH_2C(O)$-*,且"-*"指示分别与A和W的连接点。在一些实施方案中,L^1独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2O-*或CH=CH-*,L^2独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$NHCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、CH(OH)-*、$CH(OH)CH_2CH_2$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH_2NHC(O)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、O-*、NH-*、S(O)$_2CH_2$-*、S(O)$_2CH_2CH_2$-*、S(O)$_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2C(O)$-*、$CH_2N(CH_2CO_2H)$-*、$CH(CO_2H)CH_2CH_2O$-*、$CH_2N(CH_2CO_2C(CH_3)_3)$-*、$CH(CN)CH_2O$-*、$CH_2CH(NH(CH_3))$-*、$CH(OCH_2CH_2OH)$-*、$CH_2CH(NH(C(O)CH_2OH))$-*、$CH_2CH(NH_2)CH_2$*、$CH(CH_2CH_2OH)$O-*、$CH_2C(CH_3)_2$O*-或  且"-*"指示分别与A和W的连接点。

[0208] 在一些实施方案中,t为1且s为1。在一些实施方案中,s为1且t为0。在一些实施方案中,s为0且t为0。

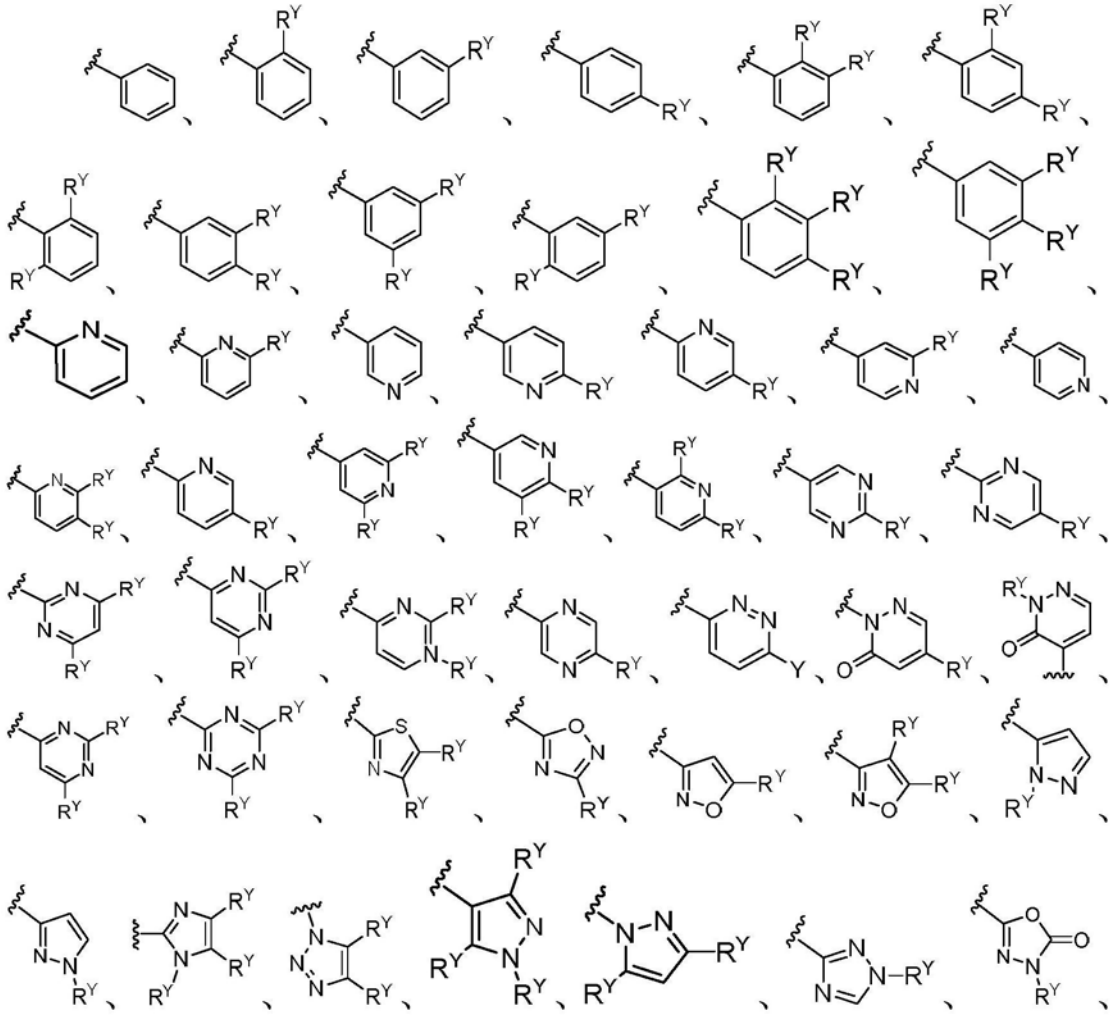
[0209] 在一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基或硅烷氧基-C_2-C_6烷基。在一些实施方案中,R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6羟基-C_2-C_6烷基、硅烷氧基-C_2-C_6烷基、HO_2C-C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷基-C(O)$_2$-C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH、*-

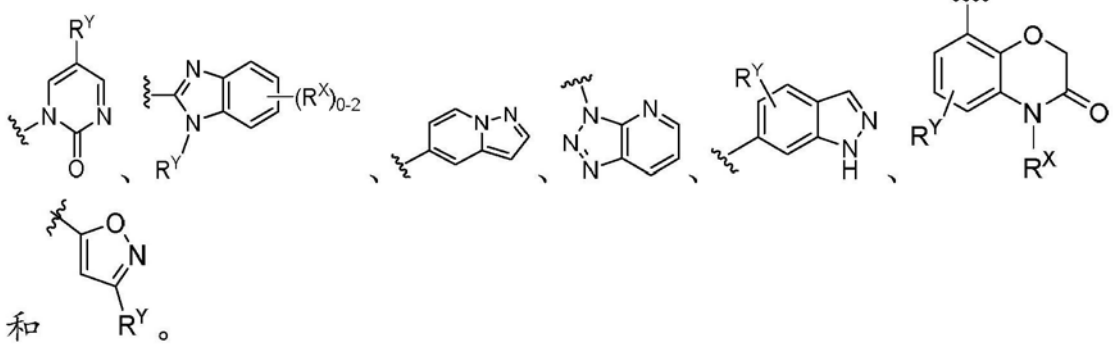
$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$、*-$CH_2CO_2H$或*-$CH_2C(O)_2C(CH_3)$，且“*-”指示与氮原子的连接点。在一些实施方案中，R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，且“*-”指示与氮原子的连接点。$R^1$和$R^2$中的一个独立地为氢且$R^1$和$R^2$中的另一个独立地为氢、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$、*-$CH_2CO_2H$或*-$CH_2C(O)_2C(CH_3)$，且“*-”指示与氮原子的连接点。在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢。

[0210] 在一些实施方案中，A为苯基且W独立地为苯基或5-6元杂芳基。在一些实施方案中，各A和W独立地为苯基。在一些实施方案中，A为苯基且W为5-6元杂芳基。

[0211] 在一些实施方案中，W为单环5-6元杂芳基。在一些实施方案中，在W的相邻原子上的2个R^Y基团连同其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基或杂环基，其任选地经1-5个R^X取代，形成双环杂芳基。在一些实施方案中，W为10元杂芳基、9元杂芳基、6元杂芳基或5元杂芳基。在一些实施方案中，W为在价态允许情况下含有氮、氧或硫的杂芳基。

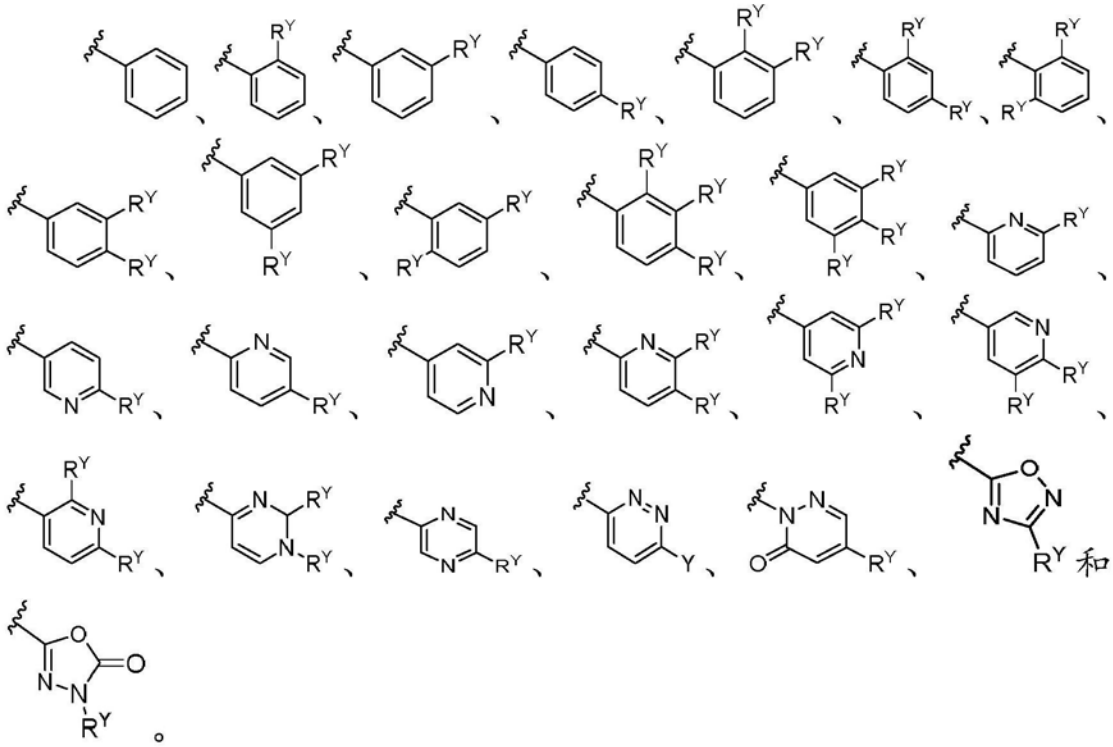
[0212] 在一些实施方案中，各A和W独立地为任选地经1-5个R^Y取代的苯基或5-6元杂芳基，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-$C(O)R^D$、-$C(O)OH$、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)_2R^D$或G^1。在一些实施方案中，A和W各自独立地为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、三嗪基、吡唑基、嘧啶基、三唑基、噁二唑基、噁二唑酮基、噻唑基、咪唑基、嘧啶-2(1H)-酮基、1H-苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶、1H-吲唑基或异噁唑基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。在一些实施方案中，A和W各自独立地为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。在一些实施方案中，A和W各自独立地选自：

[0213] 

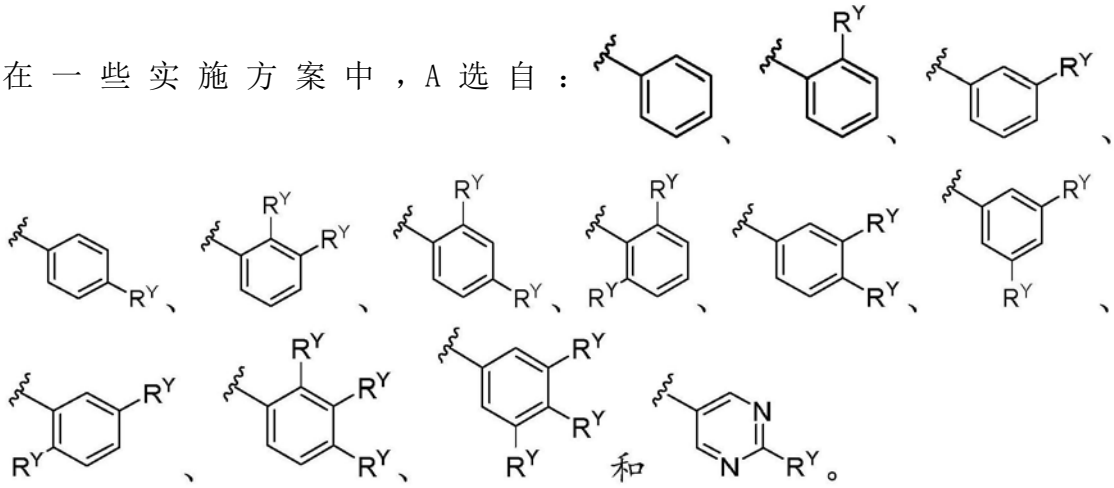
[0214] 

和 。

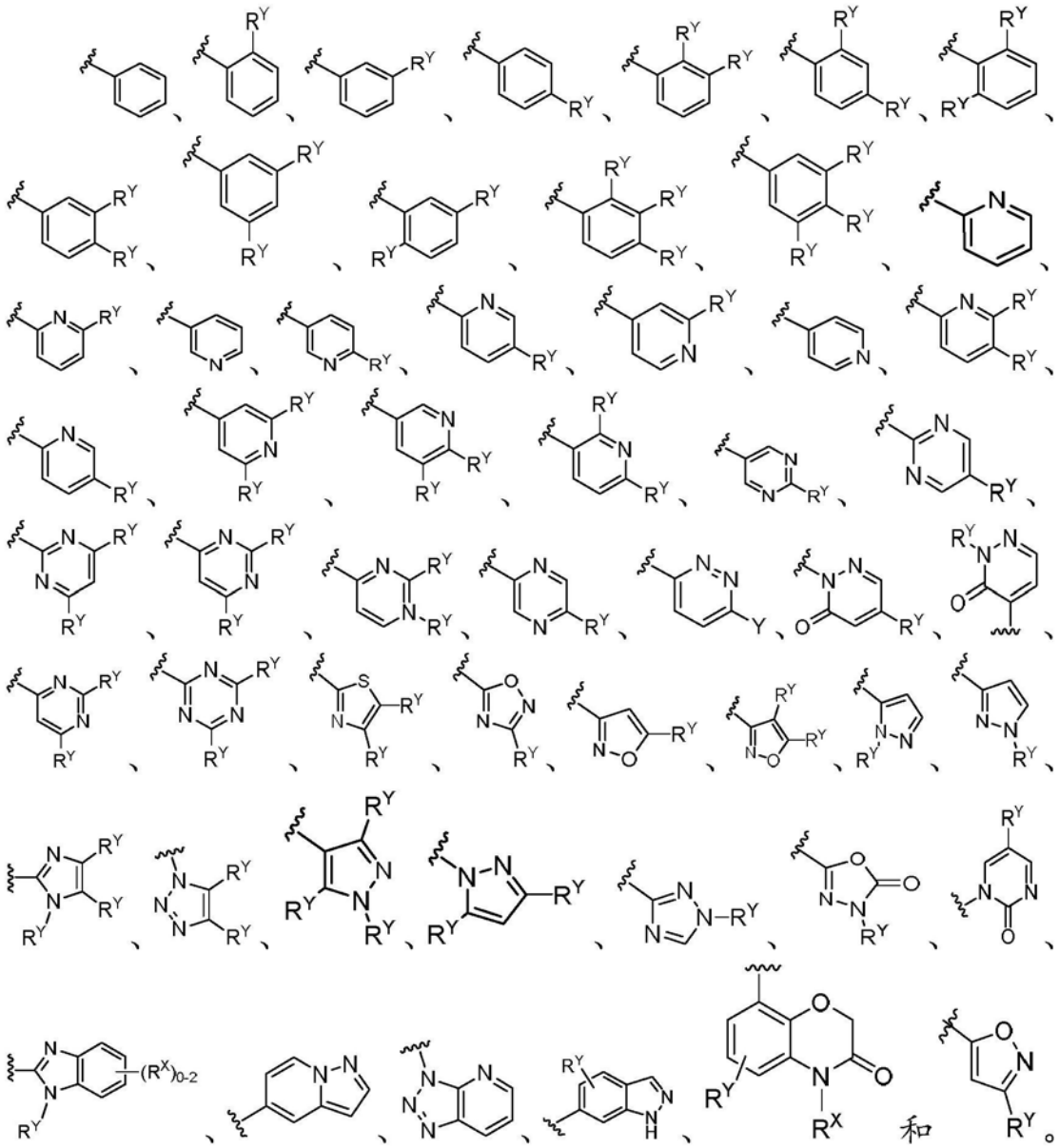
[0215] 在一些实施方案中,A和W各自独立地选自:

[0216] 

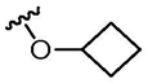
在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基或5-6元杂芳基，A和W各自任选地经1-5个R^Y取代，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、O-C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、羟基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BR^{CC}$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$或G^1。在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、嘧啶基、三嗪基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噁二唑酮基、噻唑基、咪唑基或异噁唑基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。

[0217] 在一些实施方案中，A选自： 

[0218] 在一些实施方案中，W选自：

[0219] 

[0220] 在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基或5-6元杂芳基。在一些实施方案中，A和W各自任选地经1-5个R^Y取代，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$或G^1。

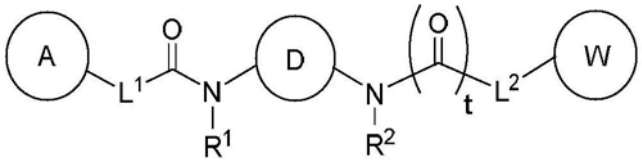
[0221] 在一些实施方案中，各R^Y独立地为氢、溴、氯、氟、碘、氰基、CF_3、CHF_2、CH_2CF_3、CH_3、CH_2CH_3、OH、CH_2OH、$C(CH_3)_2OH$、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_2CF_3、OCH_2CH_2OH、CH_2OCH_3、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、SCH_3、NH_2、$NH(C(O)CH_2OH)$、$NH(CH_2CH_2OH)$、$NH(CO)CH_2OCH_3$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$、G^1或  。

[0222] 在一些实施方案中，各R^Y独立地为氯、氟、碘、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、OCH_3、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、NH_2、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$或G^1。

[0223] 在一些实施方案中，各A和W独立地经相邻原子上的2个R^Y取代，且所述2个R^Y连同其所连接的原子一起形成任选地经1-5个R^X取代的3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中，所述2个R^Y连同其所连接的原子一起形成苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、异噁唑基、噻吩基、呋喃基、二噁烷基、二氧杂环戊烷基、吡咯烷-2-酮基或吗啉-3-酮基环，各自任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中，各R^X独立地为C_1-C_6烷基、OR^A或卤基(例如CH_3或氟)。在一些实施方案中，各R^X独立地为CH_3、OH或氟。

[0224] 在一些实施方案中，G^1为环丙基、异噁唑基、哌啶基、苯基或吡唑基，各自任选地经1-5个R^Z取代。在一些实施方案中，G^1为环丙基、异噁唑基或吡唑基，各自任选地经1-5个R^Z取代。在一些实施方案中，各R^Z独立地为C_1-C_6烷基或卤基。在一些实施方案中，各R^Z独立地为C_1-C_6烷基(例如CH_3)。

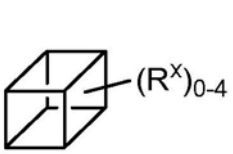
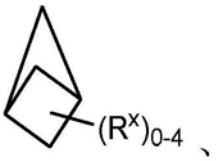
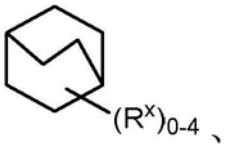
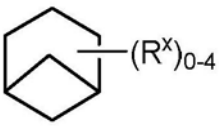
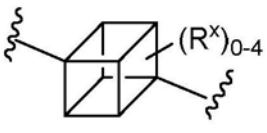
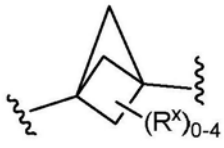
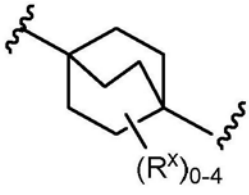
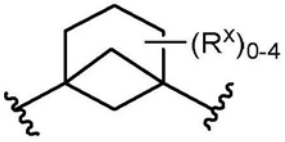
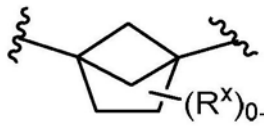
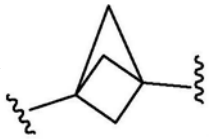
[0225] 在另一方面，本发明的特征在于一种式(I-a)化合物：

[0226] 

式(I-a)

[0227] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体，其中D为桥连双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基，其中各桥连双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基任选地经1-4个R^X基团取代；L^1和L^2各自独立地为C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或2-7元亚杂烷基，其中各C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或2-7元亚杂烷基任选地经1-5个R^X取代；R^1和R^2各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_2-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基、硅烷氧基-C_2-C_6烷基；A和W各自独立地为苯基或5-6元杂芳基，其中各苯基或5-6元杂芳基任选地经1-5个R^Y取代；各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、卤基-C_1-C_6烷基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-SR^E$、$-S(O)R^D$和$-S(O)_2R^D$；各R^Y独立地选自由以下组成的组：氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)R^D$、$-S(O)_2R^D$和G^1；或相邻原子上的2个R^Y基团连同其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环任选地经1-5个R^X取代的；各G^1独立地为C_3-C_6环烷基、4-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基，其中各C_3-C_6环烷基、4-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地经1-3个R^Z取代；各R^Z独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$和$-S(O)_2R^D$；各R^A独立地为氢、C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$或$-C(O)OR^D$；R^B和R^C各自独立地为氢或C_1-C_6烷基；或R^B和R^C连同其所连接的原子一起形成任选地经1-3个R^Z取代的3-7元杂环基环；各R^D独立地为C_1-C_6烷基、2-7元杂烷基或卤基-C_1-C_6烷基，其中各C_1-C_6烷基、2-7元杂烷基或卤基-C_1-C_6烷基任选地经1-5个R^G取代；各R^E独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；各R^F独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基；各R^G独立地为芳基或5-6元杂芳基，其中各芳基或5-6元杂芳基任选地经1-5个R^H取代；各R^H独立

地为C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；m在R^F为氢或C_1-C_6烷基时为1，在R^F为C_1-C_6烷基时为3，或在R^F为卤基时为5；且t为0或1。

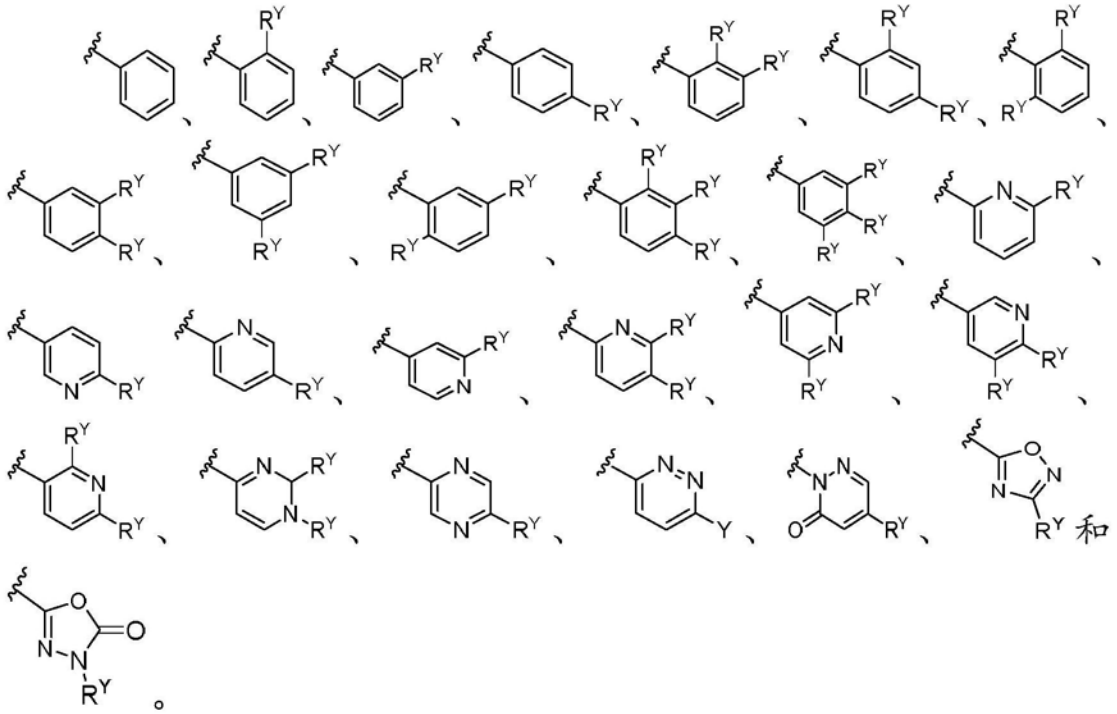
[0228] 在一些实施方案中，D为桥连双环环烷基或立方烷基，各自任选地经1-4个R^X基团取代。在一些实施方案中，D为桥连5-8元双环环烷基或立方烷基，各自任选地经1-4个R^X基团取代。在一些实施方案中，D选自立方烷、双环[1.1.1]戊烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[2.1.1]己烷或双环[3.1.1]庚烷，各自任选地经1-4个R^X基团取代。在一些实施方案中，D选自：  、  、  、  或 。在一些实施方案中，D选自：  、  、  、  或  。在一些实施方案中，D经1个R^X取代。在一些实施方案中，R^X为氧代基、$-OR^A$或NR^BR^C（例如氧代基、OH、OCH_3、$N(CH_3)_2$或$OC(O)R^D$）。在一些实施方案中，D经0个R^X取代。在一些实施方案中，D为  。

[0229] 在一些实施方案中，L^1和L^2中的至少一个独立地为任选地经1-5个R^X取代的2-7元亚杂烷基。在一些实施方案中，L^1和L^2均独立地为任选地经1-5个R^X取代的2-7元亚杂烷基。在一些实施方案中，L^1和L^2中的一个独立地为C_1-C_6亚烷基或C_2-C_6亚烯基且L^1和L^2中的另一个独立地为2-7元亚杂烷基，且其中各C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基和2-7元亚杂烷基任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中，各R^X独立地为C_1-C_6烷基、氧代基或$-C(O)R^D$（例如CH_3、氧代基或$C(O)CH_3$）。在一些实施方案中，L^1和L^2各自独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*或$CH_2C(O)$-*，且“-*”指示分别与A和W的连接点。在一些实施方案中，L^1为CH_2O-*，L^2独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*或$CH_2C(O)$-*，且“-*”指示分别与A和W的连接点。

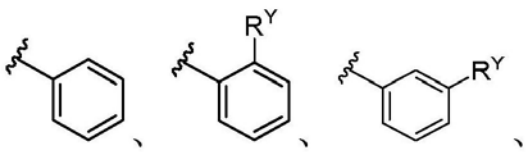
[0230] 在一些实施方案中，t为1。在一些实施方案中，t为0。

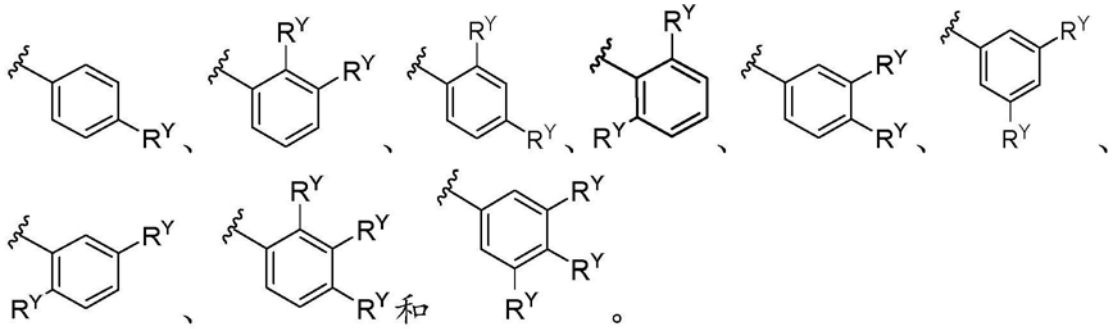
[0231] 在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基或硅烷氧基-C_2-C_6烷基。在一些实施方案中，R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基或硅烷氧基-C_2-C_6烷基。在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，且“*-”指示与氮原子的连接点。在一些实施方案中，R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，且“*-”指示与氮原子的连接点。在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢。

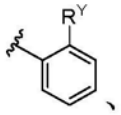
[0232] 在一些实施方案中，各A和W独立地为任选地经1-5个R^Y基团取代的苯基或5-6元杂芳基，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-$C(O)R^D$、-$C(O)OH$、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)_2R^D$或G^1。在一些实施方案中，A和W各自独立地为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。在一些实施方案中，A和W各自独立地选自：

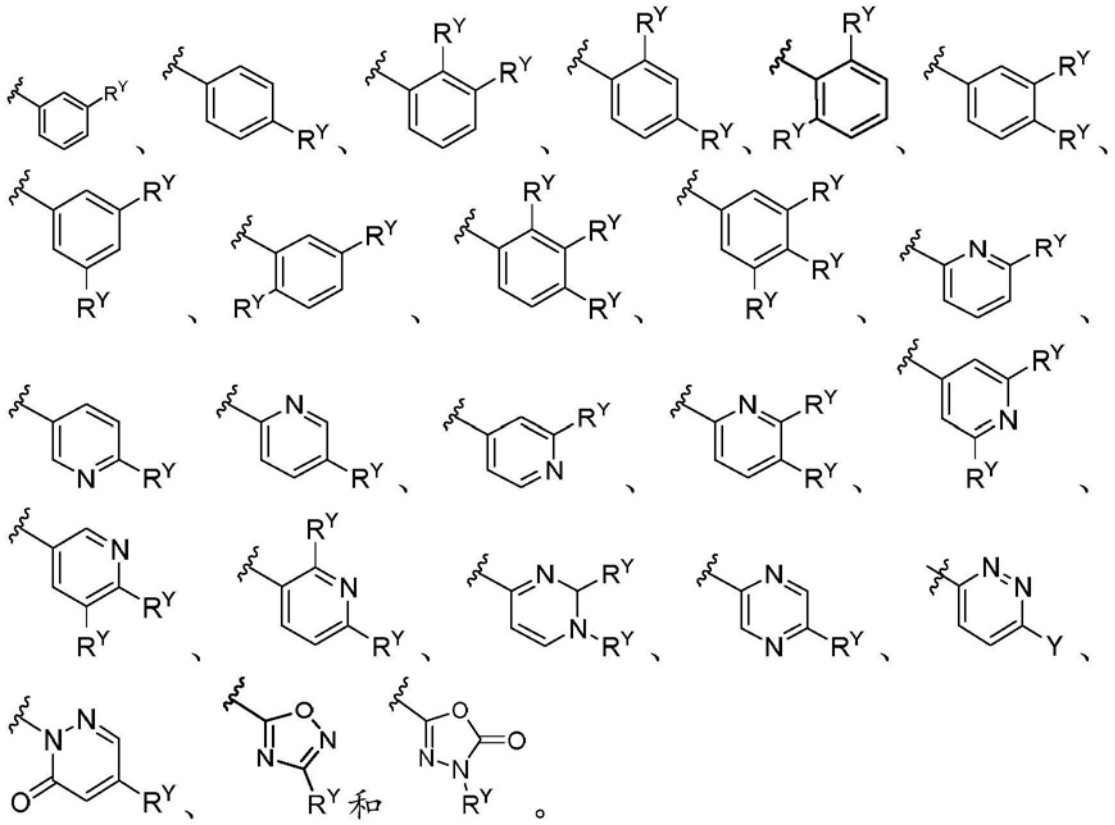
[0233] 

在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基或5-6元杂芳基，A和W各自任选地经1-5个R^Y取代，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-$C(O)R^D$、-$C(O)OH$、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)_2R^D$或G^1。在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y取代。

[0234] 在一些实施方案中，A选自： 



[0235] 在一些实施方案中，在一些实施方案中，W选自：  、

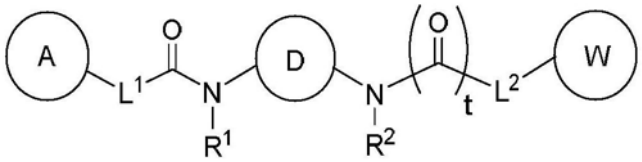


[0236] 在一些实施方案中，各R^Y独立地为氯、氟、碘、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、OCH_3、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、NH_2、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$或G^1。

[0237] 在一些实施方案中，各A和W独立地经相邻原子上的2个R^Y取代，并且所述2个R^Y连同其所连接的原子一起形成任选地经1-5个R^X取代的3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中，2个R^Y连同其所连接的原子一起形成吡唑基、吡咯基、异噁唑基、呋喃基或二氧杂环戊烷基环，各自任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中，各R^X独立地为C_1-C_6烷基或卤基(例如CH_3或氟)。

[0238] 在一些实施方案中，G^1为环丙基、异噁唑基或吡唑基，各自任选地经1-5个R^Z取代。在一些实施方案中，各R^Z独立地为C_1-C_6烷基(例如CH_3)。

[0239] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-b)化合物：

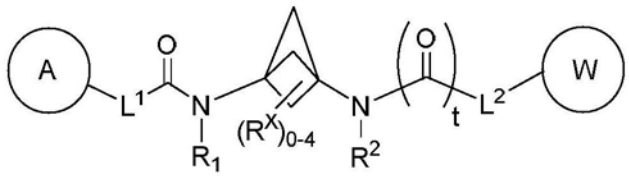
[0240] 

式(I-b)

[0241] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体，

[0242] 其中D为(1,2,3,4,6,7)-立方烷、双环[1.1.1]戊烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[3.2.1]辛烷或2-氮杂双环[2.2.2]辛烷，各自任选地经1-4个R^X基团取代；且其中2-氮杂双环[2.2.2]辛烷在氮上经氢或CH_3取代；L^1和L^2各自独立地为CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$NHCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH(OH)$-*、$CH(OH)CH_2CH_2$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH_2NHC(O)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、O-*、NH-*、$S(O)_2CH$-*、$S(O)_2CH_2CH_2$-*、$S(O)_2CH_2CH_2O$-*或$CH_2C(O)$-*，且“-*”指示分别与A和W的连接点；R^1和R^2各自独立地为氢、CH_3、CH_2CH_2OH或$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$；A和W各自独立地为异噁唑基、苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、嘧啶基、三嗪基、噻唑基、三唑基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代；各R^X独立地选自CH_3、$-CH_2OH$、$-C(CH_3)_2OH$、氧代基、氟、溴、OH、氰基、OCH_3、NH_2、$N(CH_3)_2$、$NHC(O)CH_3$、$OC(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、$OS(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CH_3$、$C(O)OH$、$OC(O)R^D$、$-C(O)CH_3$、$-SCH_3$或G^2；各R^Y独立地为溴、氯、氟、碘、CF_3、CHF_2、CH_2CF_3、CH_3、CH_2CH_3、OH、CH_2OH、$C(CH_3)_2OH$、OCH_3、OCH_2CH_3、OCF_3、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、SCH_3、NH_2、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$或G^1；或相邻原子上的2个R^Y基团连同其所连接的原子一起形成吡唑基、吡咯基、异噁唑基、噻吩基、呋喃基或二氧杂环戊烷基环，各自任选地经1-2个R^X取代；G^1和G^2为环丙基、异噁唑基、苯基、哌啶基、噁二唑基或四唑基或吡唑基，各自任选地经1-2个R^Z取代；各R^D为任选地经1-5个R^G取代的CH_2O；各R^G独立地为任选地经1-5个R^H取代的吡啶基；各R^H独立地为CF_3；各R^Z独立地为CH_3；且t为0或1。

[0243] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-c)化合物：

[0244] 

式(I-c)

[0245] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体，其中L^1、L^2、R^1、R^2、A、W、R^X和t各自如关于式(I)所定义。

[0246] 在一些实施方案中，R^X为C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-OS(O)_2R^D$、$-S(O)_2R^D$、$-SR^E$、$NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、NR^BR^C或G^2(例如CH_3、氧代基、氟、OH、氰

基、OCH_3、NH_2、$N(CH_3)_2$、$NHC(O)CH_3$、$OC(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、$OS(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CH_3$、$C(O)OH$、$OC(O)R^D$、$-C(O)CH_3$或$-SCH_3$)。在一些实施方案中,R^X为氧代基、$-OR^A$或NR^BR^C(例如氧代基、OH、OCH_3、$N(CH_3)_2$或$OC(O)R^D$)。在一些实施方案中,G^2为芳基或5-6元杂芳基(例如噁二唑基或四唑基)。

[0247] 在一些实施方案中,L^1和L^2中的至少一个独立地为2-7元亚杂烷基、O或NR^C,其中亚杂烷基任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中,L^1和L^2中的至少一个独立地为任选地经1-5个R^X取代的2-7元亚杂烷基。在一些实施方案中,L^1和L^2均独立地为任选地经1-5个R^X取代的2-7元亚杂烷基。在一些实施方案中,L^1和L^2中的一个独立地为C_1-C_6亚烷基或C_2-C_6亚烯基且L^1和L^2中的另一个独立地为2-7元亚杂烷基,且其中各C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基和2-7元亚杂烷基任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中,L^1和L^2均为C_1-C_6亚烷基或C_2-C_6亚烯基,且其中各C_1-C_6亚烷基和C_2-C_6亚烯基任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中,L^1和L^2均为任选地经1-5个R^X取代的C_2-C_6亚烯基。

[0248] 在一些实施方案中,R^X为C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-OS(O)_2R^D$、$-S(O)_2R^D$、$-SR^E$、$NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、NR^BR^C或G^2(例如CH_3、氧代基、氟、OH、氰基、OCH_3、NH_2、$N(CH_3)_2$、$NHC(O)CH_3$、$OC(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、$OS(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CH_3$、$C(O)OH$、$OC(O)R^D$、$-C(O)CH_3$或$-SCH_3$)。在一些实施方案中,R^X为氧代基、$-OR^A$或NR^BR^C(例如氧代基、OH、OCH_3、$N(CH_3)_2$或$OC(O)R^D$)。在一些实施方案中,G^2为芳基或5-6元杂芳基(例如噁二唑基或四唑基)。

[0249] 在一些实施方案中,L^1和L^2各自独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$NHCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH(OH)$-*、$CH(OH)CH_2CH_2$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH_2NHC(O)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、O-*、NH-*、$S(O)_2CH$-*、$S(O)_2CH_2CH_2$-*、$S(O)_2CH_2CH_2O$-*或$CH_2C(O)$-*,且"-*"指示分别与A和W的连接点。在一些实施方案中,L^1和L^2各自独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*或$CH_2C(O)$-*,且"-*"指示分别与A和W的连接点。在一些实施方案中,L^1独立地选自CH_2O-*和CH=CH-*,L^2独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$NHCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH(OH)$-*、$CH(OH)CH_2CH_2$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH_2NHC(O)$-*、-$NHC(O)OCH_2$-*、O-*、NH-*、$S(O)_2CH_2$-*、$S(O)_2CH_2CH_2$-*、$S(O)_2CH_2CH_2O$-*或$CH_2C(O)$-*,且"-*"指示分别与A和W的连接点。在一些实施方案中,L^1为CH_2O-*,L^2独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*或$CH_2C(O)$-*,且"-*"指示分别与A和W的连接点。

[0250] 在一些实施方案中,t为1。在一些实施方案中,t为0。

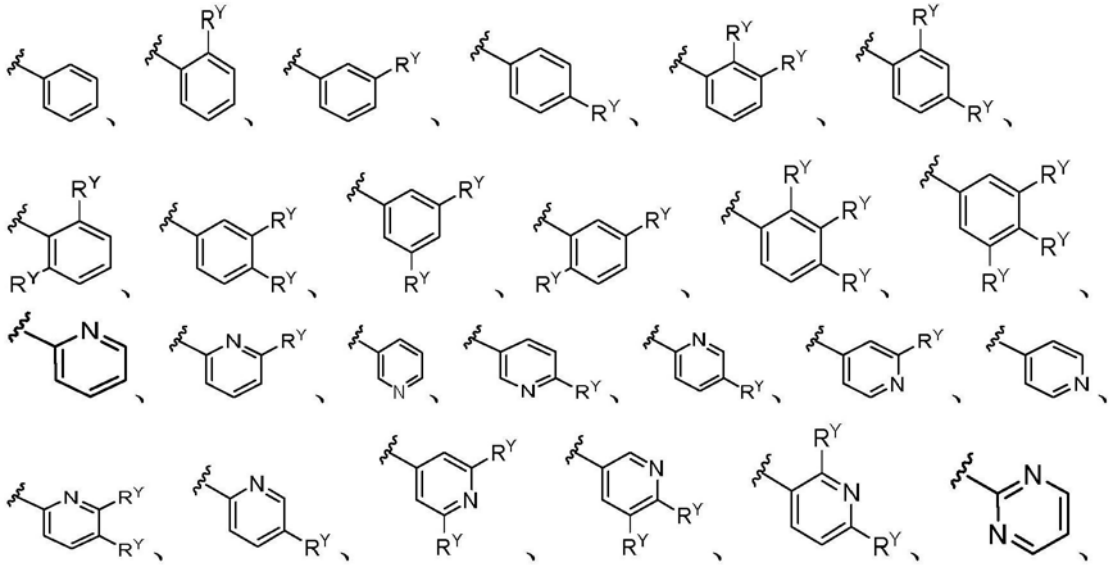
[0251] 在一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基或硅烷氧基-C_2-C_6烷基。在一些实施方案中,R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基或硅烷氧基-C_2-C_6烷基。在一些实施方案中,R^1和R^2各自独

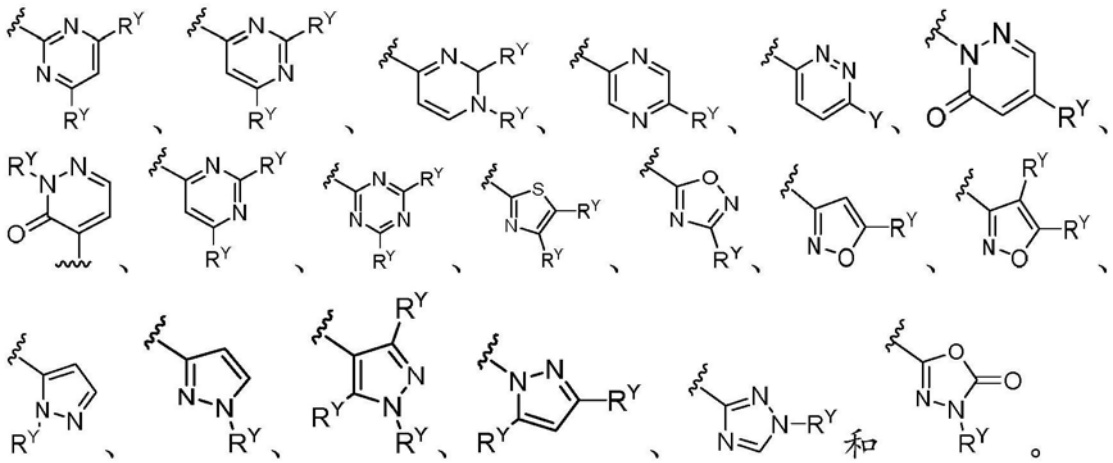
立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，且“*-”指示与氮原子的连接点。在一些实施方案中，R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，且“*-”指示与氮原子的连接点。在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢。

[0252] 在一些实施方案中，A为苯基且W独立地为苯基或5-6元杂芳基。在一些实施方案中，各A和W独立地为苯基。在一些实施方案中，A为苯基且W为5-6元杂芳基。

[0253] 在一些实施方案中，W为单环5-6元杂芳基。在一些实施方案中，在W的相邻原子上的2个R^Y基团连同其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基或杂环基，其任选地经1-5个R^X取代，形成双环杂芳基。在一些实施方案中，W为10元杂芳基、9元杂芳基、6元杂芳基或5元杂芳基。在一些实施方案中，W为在价态允许情况下含有氮、氧或硫的杂芳基。

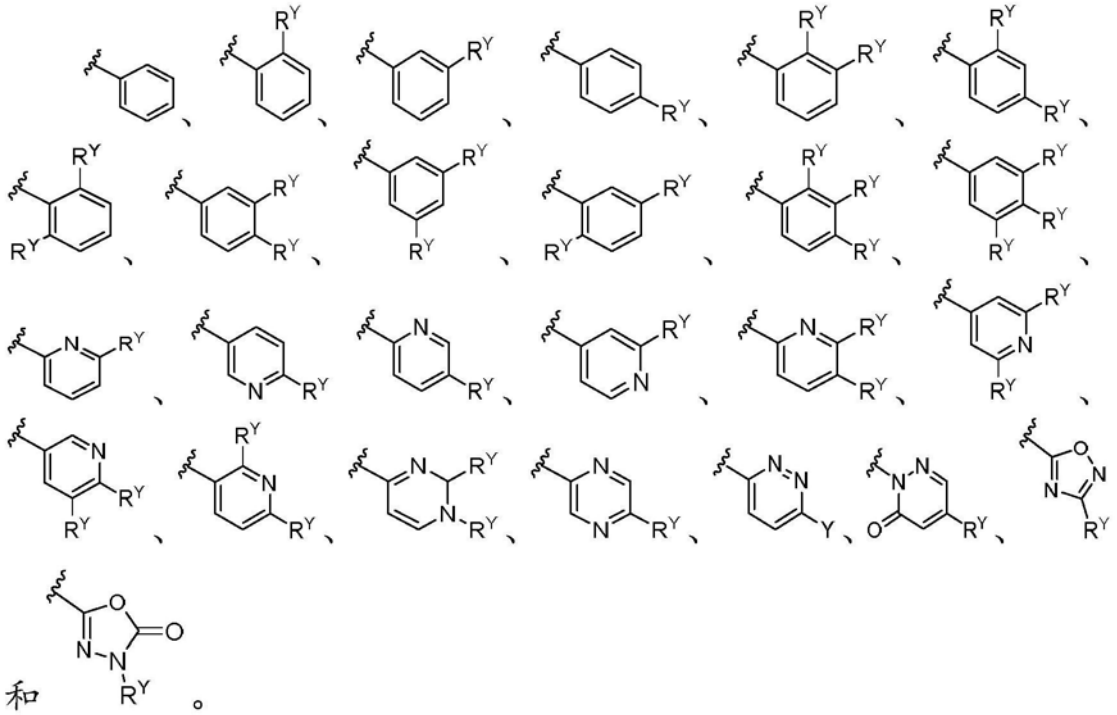
[0254] 在一些实施方案中，各A和W独立地为任选地经1-5个R^Y取代的苯基或5-6元杂芳基，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-$C(O)R^D$、-$C(O)OH$、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)_2R^D$或G^1。在一些实施方案中，A和W各自独立地为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、三嗪基、三唑基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。在一些实施方案中，A和W各自独立地为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。在一些实施方案中，A和W各自独立地选自：

[0255] 

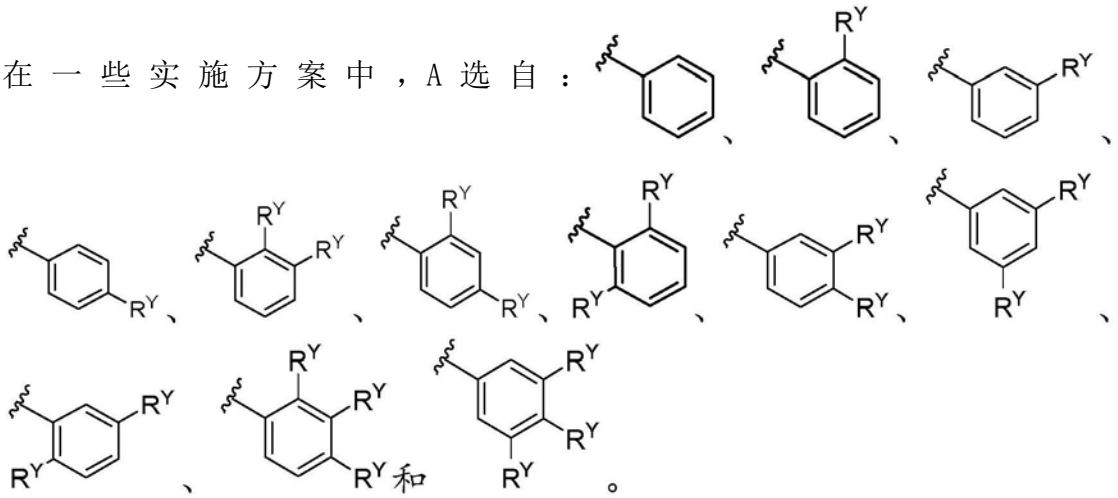
[0256] 

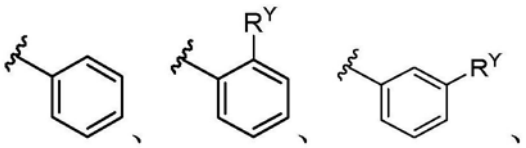
和。

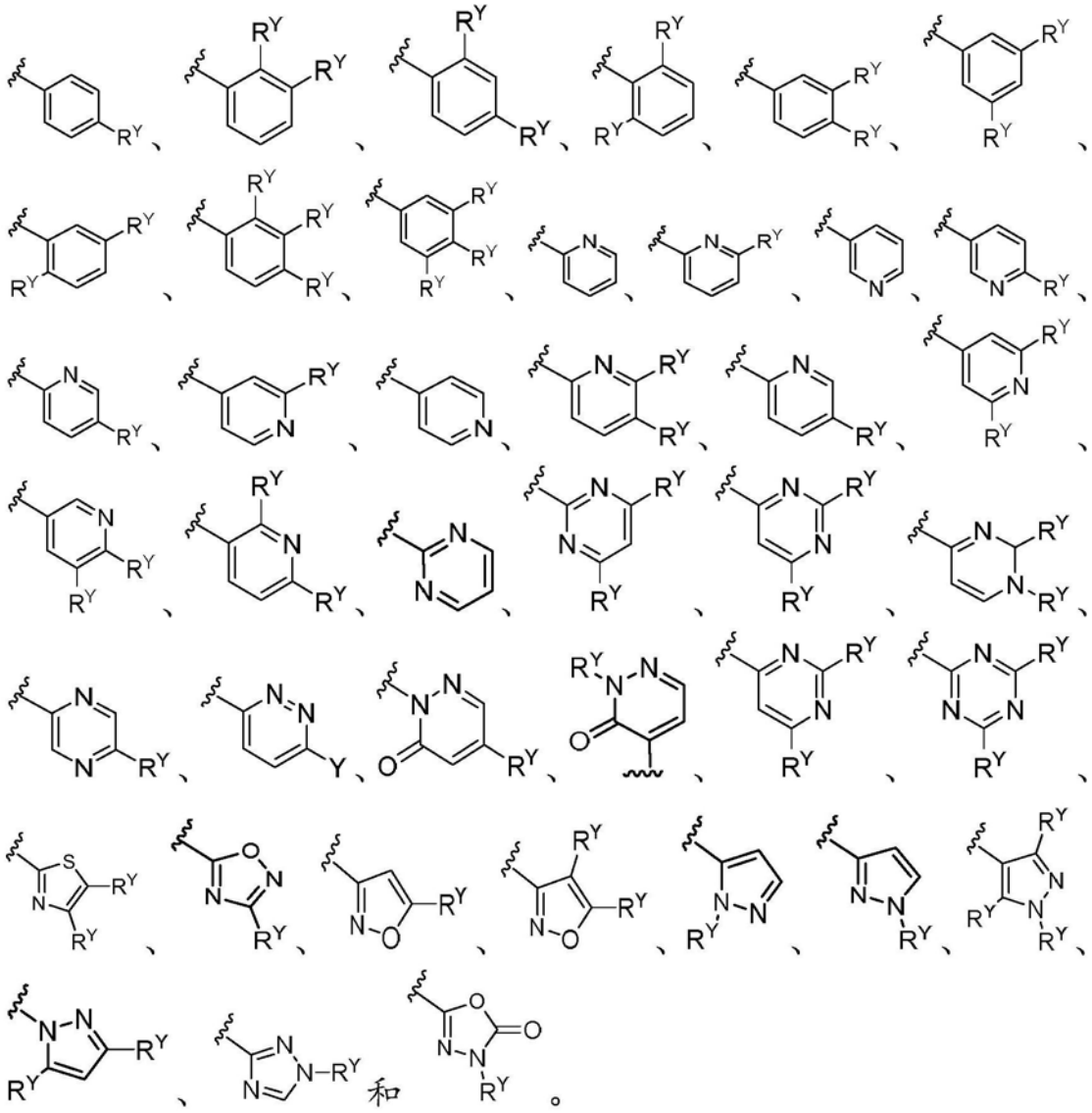
[0257] 在一些实施方案中，A和W各自独立地选自：

[0258] 

在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基或5-6元杂芳基，A和W各自任选地经1-5个R^Y取代，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$或G^1。在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y取代。

[0259] 在一些实施方案中，A选自： 

[0260] 在一些实施方案中，W选自： 



[0261] 在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基或5-6元杂芳基。在一些实施方案中，A和W各自任选地经1-5个R^Y取代，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$或G^1。

[0262] 在一些实施方案中，各R^Y独立地为氯、氟、碘、CF_3、CHF_2、CH_2CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$C(CH_3)_2OH$、OCH_3、OCH_2CH_3、OCF_3、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、SCH_3、NH_2、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$或G^1。

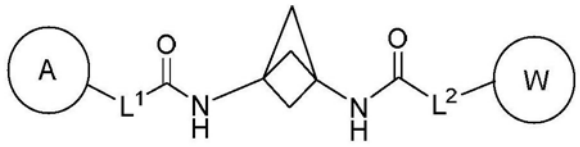
[0263] 在一些实施方案中，各R^Y独立地为氯、氟、碘、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、OCH_3、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、NH_2、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$或G^1。

[0264] 在一些实施方案中，各A和W独立地经相邻原子上的2个R^Y取代，且所述2个R^Y连同其所连接的原子一起形成任选地经1-5个R^X取代的3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中，2个R^Y连同其所连接的原子一起形成吡唑基、吡咯基、异噁唑基、噻吩基、呋喃基或二氧杂环戊烷基环，各自任选地经1-5个R^X取代。在

一些实施方案中，各R^X独立地为C_1-C_6烷基或卤基(例如CH_3或氟)。

[0265] 在一些实施方案中，G^1为环丙基、异噁唑基、哌啶基、苯基或吡唑基，各自任选地经1-5个R^Z取代。在一些实施方案中，G^1为环丙基、异噁唑基或吡唑基，各自任选地经1-5个R^Z取代。在一些实施方案中，各R^Z独立地为C_1-C_6烷基(例如CH_3)或卤基(例如氯)。在一些实施方案中，各R^Z独立地为C_1-C_6烷基(例如CH_3)。

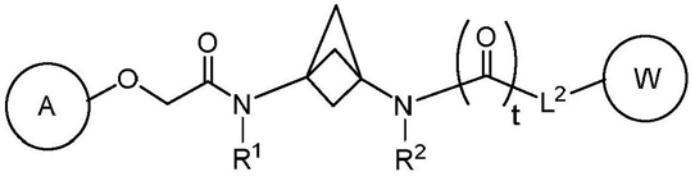
[0266] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-c)化合物：

[0267] 

式(I-d)

[0268] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体，其中L^1、L^2、A和W各自如关于式(I)所定义。

[0269] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-e)化合物：

[0270] 

式(I-e)

[0271] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体，其中L^2、A、W、R^1、R^2和t各自如关于式(I)所定义。

[0272] 在一些实施方案中，L^2为C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或2-7元亚杂烷基，其任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中，L^2选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、NH-*、$S(O)_2CH$-*或$CH_2C(O)$-*，且“-*”指示与W的连接点。

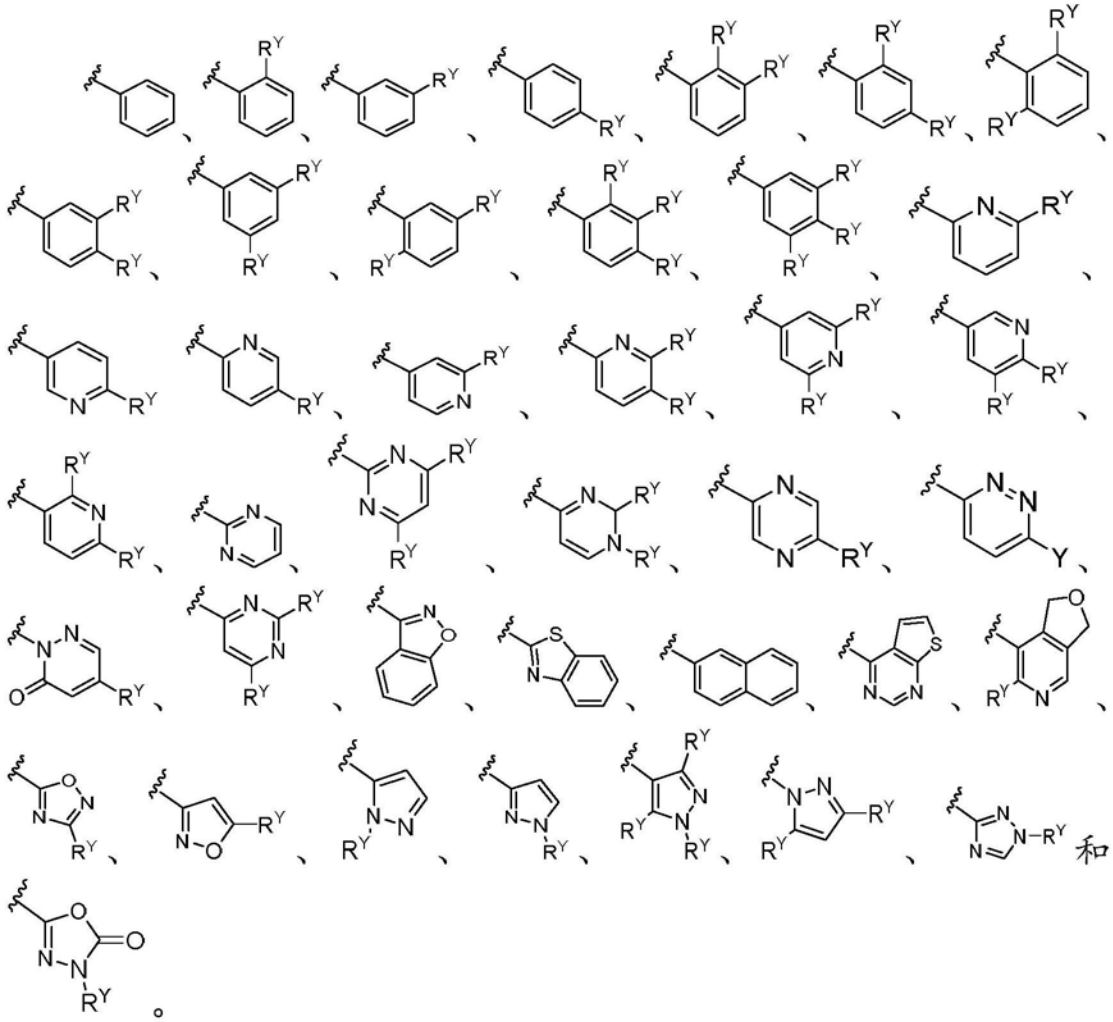
[0273] C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-OS(O)_2R^D$、$-S(O)_2R^D$、$-SR^E$、$NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、NR^BR^C或G^2(例如CH_3、氧代基、氟、OH、氰基、OCH_3、NH_2、$N(CH_3)_2$、$NHC(O)CH_3$、$OC(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、$OS(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CH_3$、$C(O)OH$、$OC(O)R^D$、$-C(O)CH_3$或$-SCH_3$)。

[0274] 在一些实施方案中，L^2选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*或$CH_2C(O)$-*，且“-*”指示与W的连接点。在一些实施方案中，L^2选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*或$CH_2C(O)$-*，且“-*”指示与W的连接点。

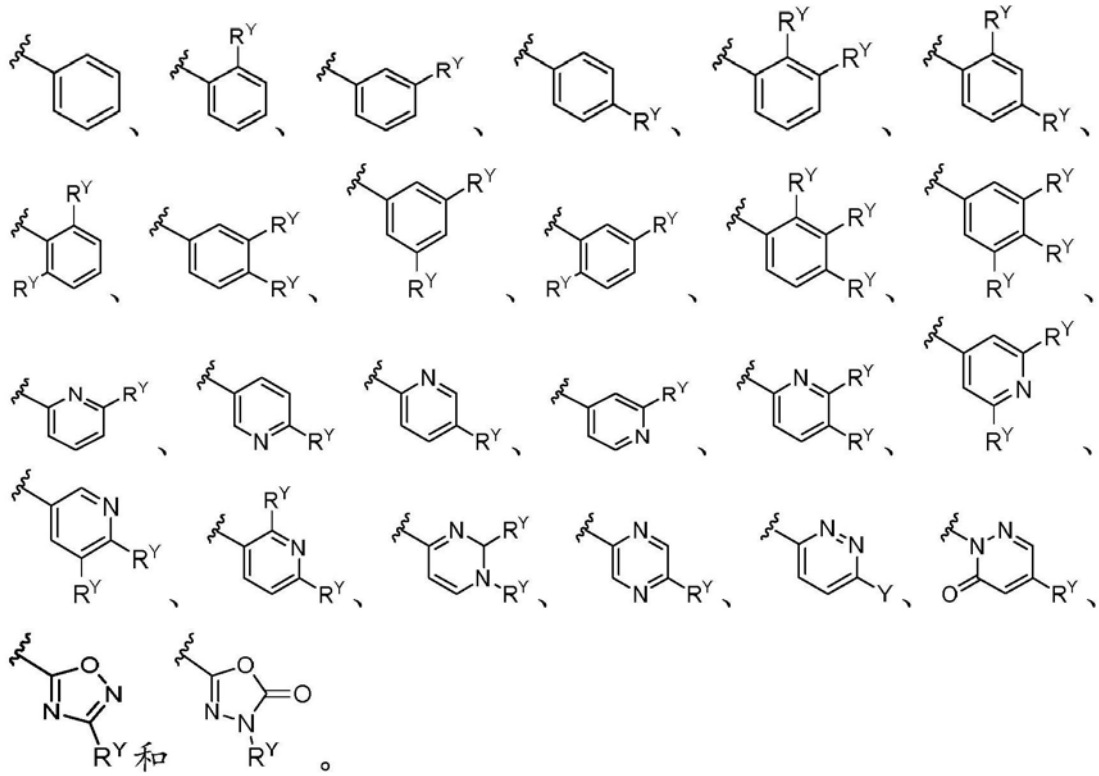
[0275] 在一些实施方案中，t为1。在一些实施方案中，t为0。

[0276] 在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基或硅烷氧基-C_2-C_6烷基。在一些实施方案中，R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基或硅烷氧基-C_2-C_6烷基。在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，且“*-”指示与氮原子的连接点。在一些实施方案中，R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，且“*-”指示与氮原子的连接点。在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢。

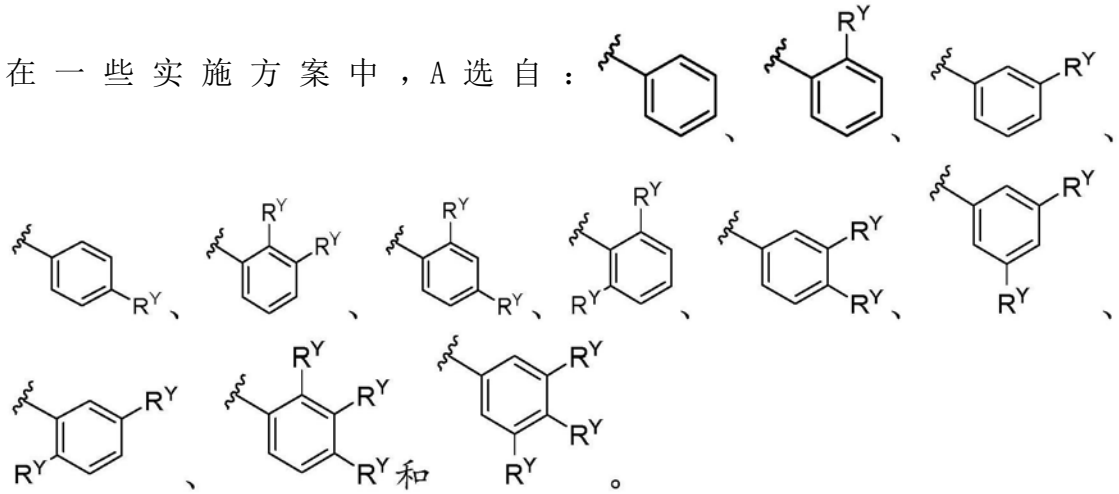
[0277] 在一些实施方案中，各A和W独立地为任选地经1-5个R^Y基团取代的苯基或杂芳基。在一些实施方案中，各A和W独立地为任选地经1-5个R^Y基团取代的苯基或5-6元杂芳基，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$或G^1。在一些实施方案中，A和W各自独立地为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。在一些实施方案中，A和W各自独立地选自：

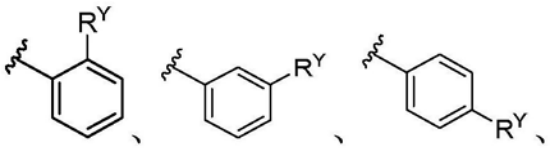
[0278] 

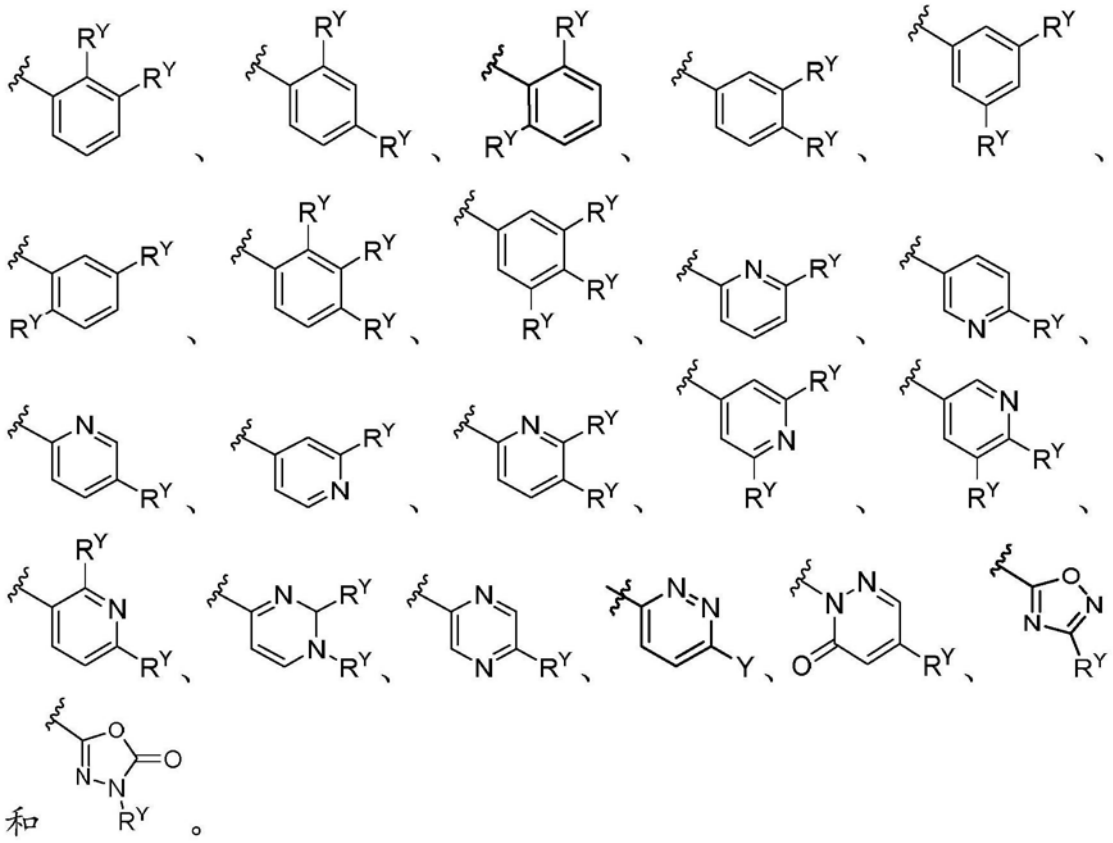
[0279] 在一些实施方案中，A和W各自独立地选自：

[0280] 

在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基或5-6元杂芳基，A和W各自任选地经1-5个R^Y取代，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$或G^1。在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y取代。

[0281] 在一些实施方案中，A选自： 

[0282] 在一些实施方案中，W选自： 



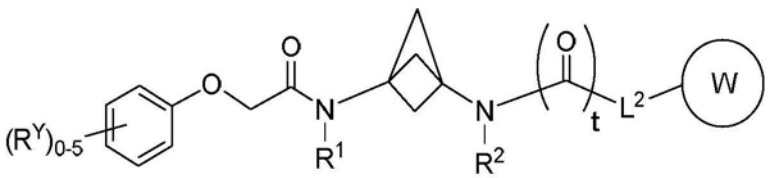
[0283] 在一些实施方案中，各R^Y独立地为氯、氟、碘、CF_3、CHF_2、CH_2CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$C(CH_3)_2OH$、OCH_3、OCH_2CH_3、OCF_3、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、SCH_3、NH_2、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$或G^1。

[0284] 在一些实施方案中，各R^Y独立地为氯、氟、碘、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、OCH_3、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、NH_2、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$或G^1。

[0285] 在一些实施方案中，各A和W独立地经相邻原子上的2个R^Y取代，且所述2个R^Y连同其所连接的原子一起形成任选地经1-5个R^X取代的3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中，2个R^Y连同其所连接的原子一起形成吡唑基、吡咯基、异噁唑基、呋喃基或二氧杂环戊烷基环，各自任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中，各R^X独立地为C_1-C_6烷基或卤基(例如CH_3或氟)。

[0286] 在一些实施方案中，G^1为环丙基、异噁唑基、哌啶基、苯基或吡唑基，各自任选地经1-5个R^Z取代。在一些实施方案中，各R^Z独立地为C_1-C_6烷基(例如CH_3)或卤基(例如氯)。

[0287] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-f)化合物：

[0288] 

式(I-f)

[0289] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体，其中L^2、W、R^Y、R^1、R^2和t各自如关于式(I)所定义。

[0290] 在一些实施方案中，L^2为C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或2-7元亚杂烷基，其任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中，L^2为2-7元亚杂烷基、O或NR^C，其任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中，L^2选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$NHCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH(OH)$-*、$CH(OH)CH_2CH_2$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH_2NHC(O)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、O-*、NH-*、$S(O)_2CH$-*、$S(O)_2CH_2CH_2$-*、$S(O)_2CH_2CH_2O$-*或$CH_2C(O)$-*，且“-*”指示与W的连接点。

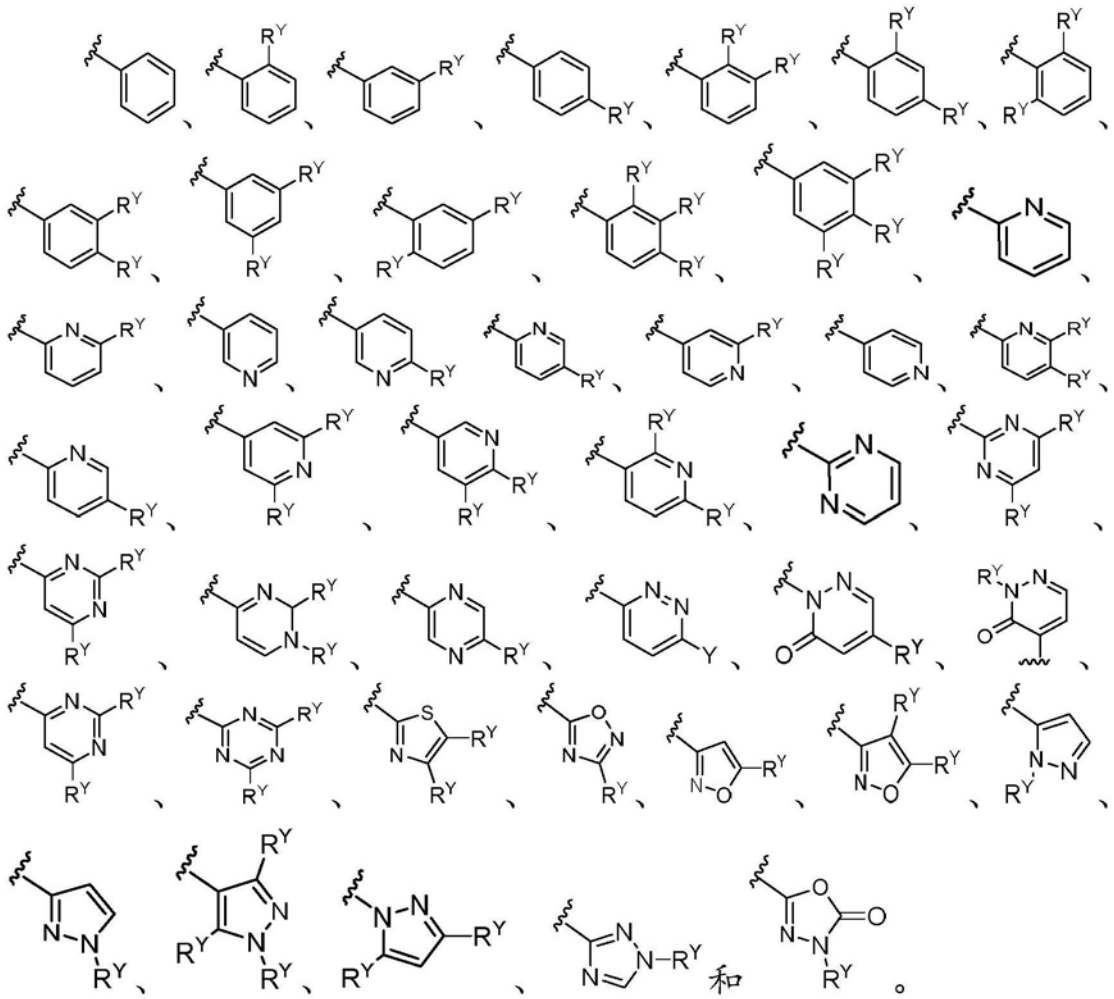
[0291] 在一些实施方案中，各R^X独立地为C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、-OR^A、-$OS(O)_2R^D$、-$S(O)_2R^D$、-SR^E、$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-$C(O)OH$、NR^BR^C或G^2(例如CH_3、氧代基、氟、OH、氰基、OCH_3、NH_2、$N(CH_3)_2$、$NHC(O)CH_3$、$OC(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、$OS(O)_2CH_3$、-$S(O)_2CH_3$、-$S(O)_2CH_2CH_3$、$C(O)OH$、$OC(O)R^D$、-$C(O)CH_3$或-SCH_3)。

[0292] 在一些实施方案中，L^2选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*或$CH_2C(O)$-*，且“-*”指示与W的连接点。在一些实施方案中，L^2选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*或$CH_2C(O)$-*，且“-*”指示与W的连接点。

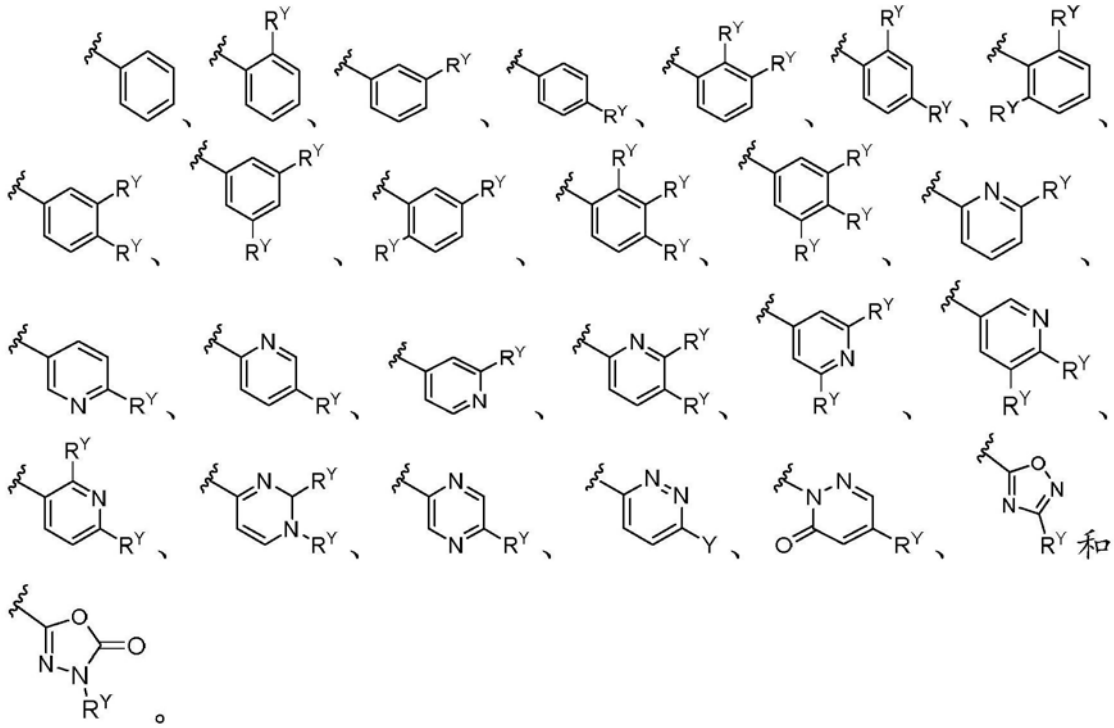
[0293] 在一些实施方案中，t为1。在一些实施方案中，t为0。

[0294] 在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基或硅烷氧基-C_2-C_6烷基。在一些实施方案中，R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基或硅烷氧基-C_2-C_6烷基。在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，且“*-”指示与氮原子的连接点。在一些实施方案中，R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，且“*-”指示与氮原子的连接点。在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢。

[0295] 在一些实施方案中，各A和W独立地为任选地经1-5个R^Y取代的苯基或5-6元杂芳基，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-$C(O)R^D$、-$C(O)OH$、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)_2R^D$或G^1。在一些实施方案中，A和W各自独立地为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、三嗪基、三唑基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。在一些实施方案中，A和W各自独立地为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。在一些实施方案中，A和W各自独立地选自：

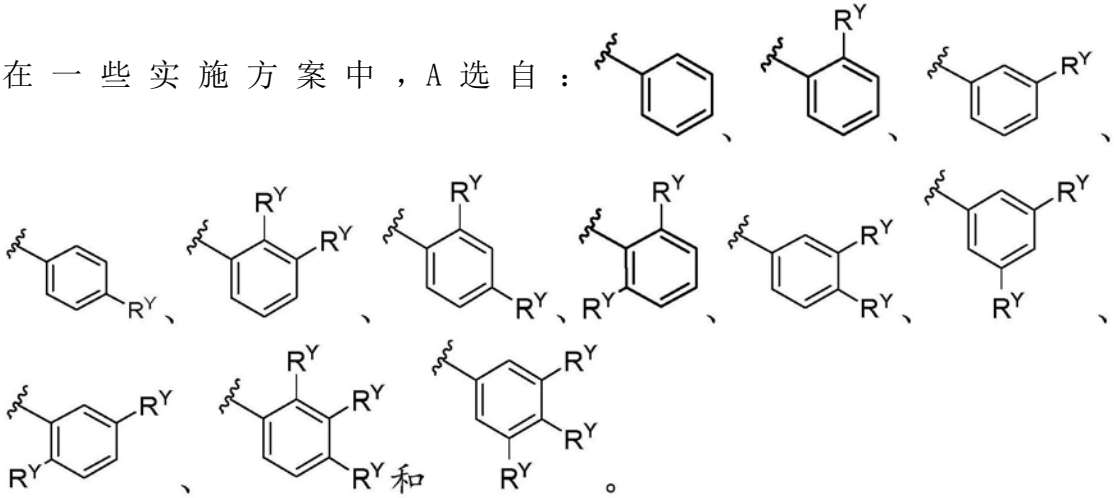
[0296] 

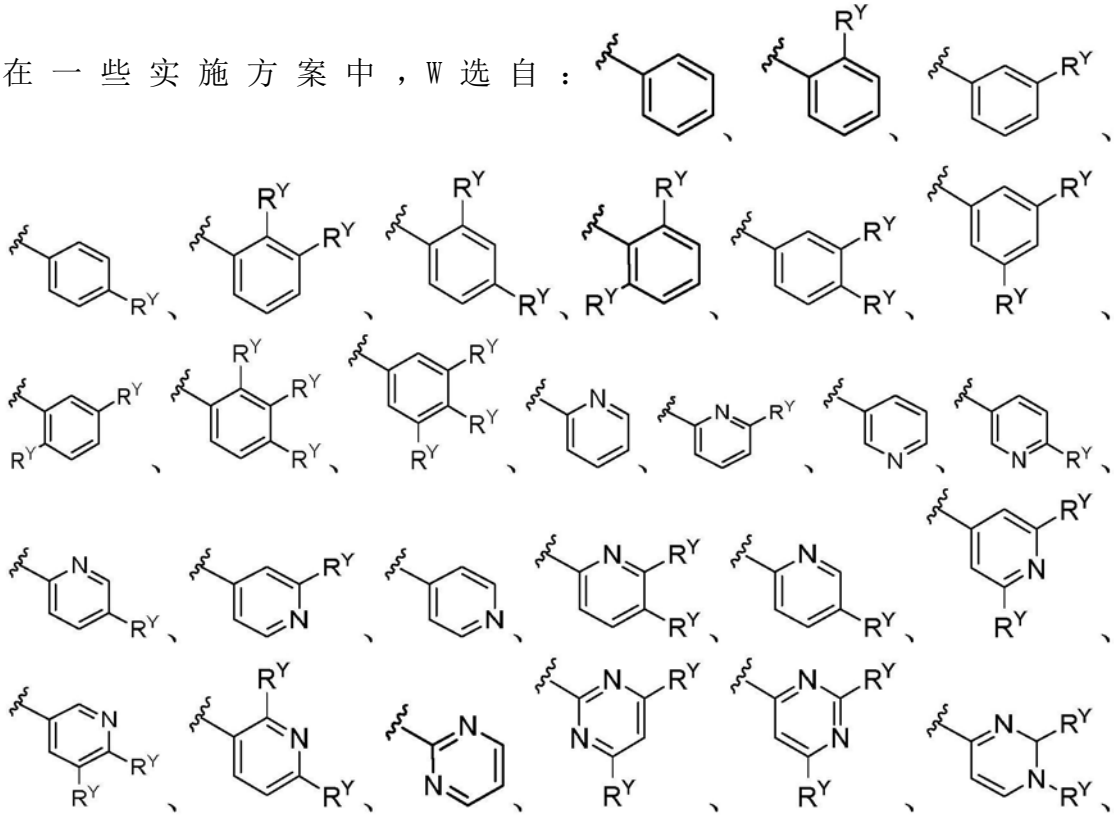
[0297] 在一些实施方案中,A和W各自独立地选自:

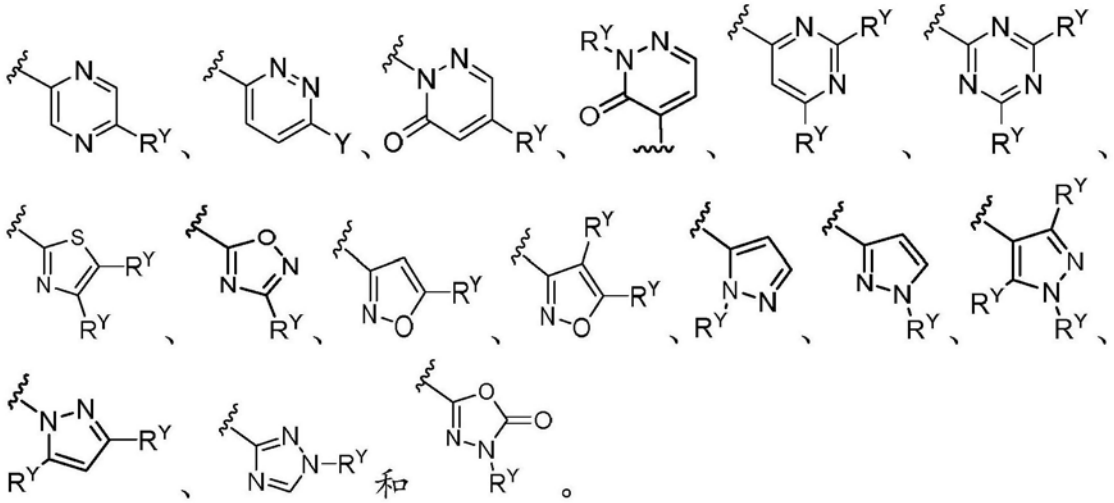
[0298] 

在一些实施方案中,A为苯基且W为苯基或5-6元杂芳基,A和W各自任选地经1-5个R^Y取

代，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$或G^1。在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y取代。

[0299] 在一些实施方案中，A选自：  和。

[0300] 在一些实施方案中，W选自： 



[0301] 在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基或5-6元杂芳基。在一些实施方案中，A和W各自任选地经1-5个R^Y取代，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$或G^1。

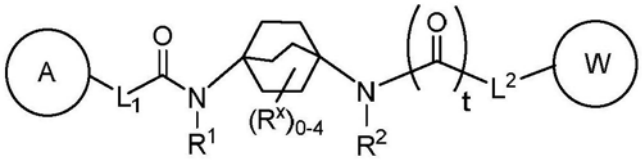
[0302] 在一些实施方案中，各R^Y独立地为氯、氟、碘、CF_3、CHF_2、CH_2CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$C(CH_3)_2OH$、OCH_3、OCH_2CH_3、OCF_3、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、SCH_3、NH_2、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$或G^1。

[0303] 在一些实施方案中，各R^Y独立地为氯、氟、碘、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、OCH_3、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、NH_2、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$或G^1。

[0304] 在一些实施方案中，各A和W独立地经相邻原子上的2个R^Y取代，且所述2个R^Y连同其所连接的原子一起形成任选地经1-5个R^X取代的3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中，2个R^Y连同其所连接的原子一起形成吡唑基、吡咯基、异噁唑基、噻吩基、呋喃基或二氧杂环戊烷基环，各自任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中，各R^X独立地为C_1-C_6烷基或卤基(例如CH_3或氟)。

[0305] 在一些实施方案中，G^1为环丙基、异噁唑基、哌啶基、苯基或吡唑基，各自任选地经1-5个R^Z取代。在一些实施方案中，G^1为环丙基、异噁唑基或吡唑基，各自任选地经1-5个R^Z取代。在一些实施方案中，各R^Z独立地为C_1-C_6烷基(例如CH_3)或卤基(例如氯)。在一些实施方案中，各R^Z独立地为C_1-C_6烷基(例如CH_3)。

[0306] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-g)化合物：

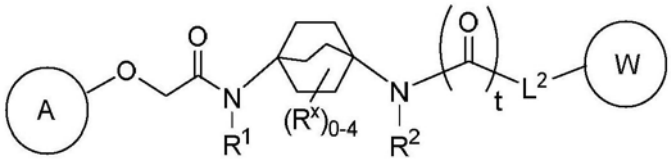
[0307] 

式(I-g)

[0308] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构

体，其中L^1、L^2、R^1、R^2、A、W、R^X和t各自如关于式(I)所定义。

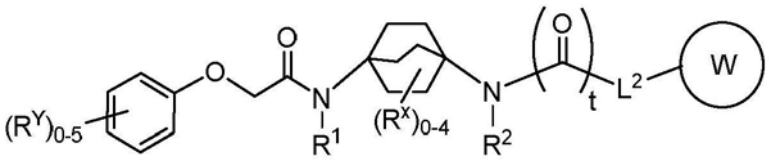
[0309] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-h)的化合物：

[0310] 

式(I-h)

[0311] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体，其中L^2、R^1、R^2、A、W、R^X和t各自如关于式(I)所定义。

[0312] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-i)化合物：

[0313] 

式(I-i)

[0314] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体，其中L^2、R^1、R^2、W、R^X、R^Y和t各自如关于式(I)所定义。

[0315] 在一些实施方案中，L^2为C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或2-7元亚杂烷基，其任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中，L^2为2-7元亚杂烷基、O或NR^C，其任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中，L^2选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$NHCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH(OH)$-*、$CH(OH)CH_2CH_2$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$CH_2NHC(O)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、O-*、NH-*、$S(O)_2CH$-*、$S(O)_2CH_2CH_2$-*、$S(O)_2CH_2CH_2O$-*或$CH_2C(O)$-*，且“-*”指示与W的连接点。

[0316] 在一些实施方案中，各R^X独立地为C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-OS(O)_2R^D$、$-S(O)_2R^D$、$-SR^E$、$NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、NR^BR^C或G^2(例如CH_3、氧代基、氟、OH、氰基、OCH_3、NH_2、$N(CH_3)_2$、$NHC(O)CH_3$、$OC(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、$OS(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CH_3$、$C(O)OH$、$OC(O)R^D$、$-C(O)CH_3$或$-SCH_3$)。

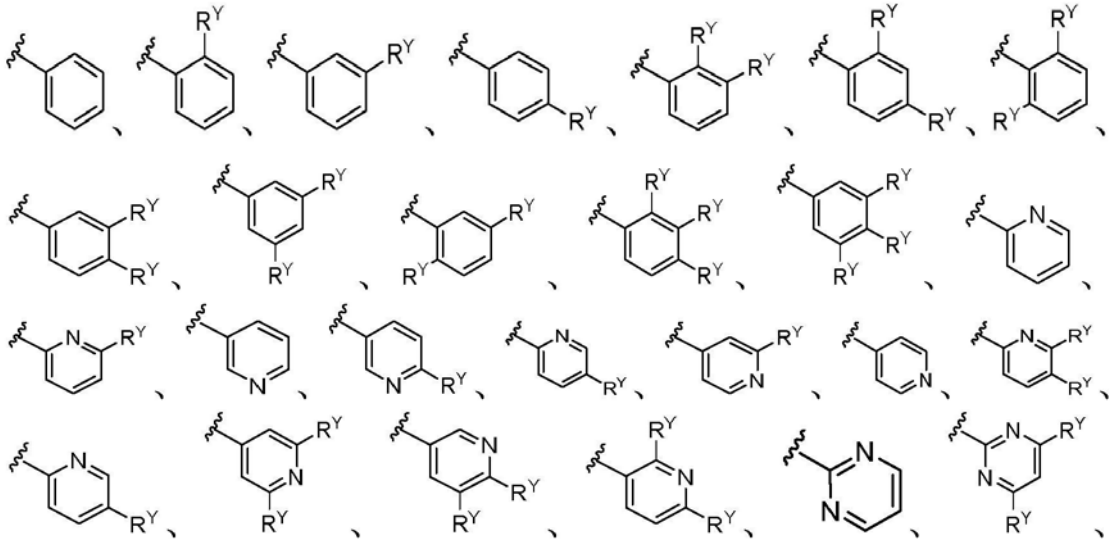
[0317] 在一些实施方案中，L^2选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*或$CH_2C(O)$-*，且“-*”指示与W的连接点。在一些实施方案中，L^2选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*或$CH_2C(O)$-*，且“-*”指示与W的连接点。

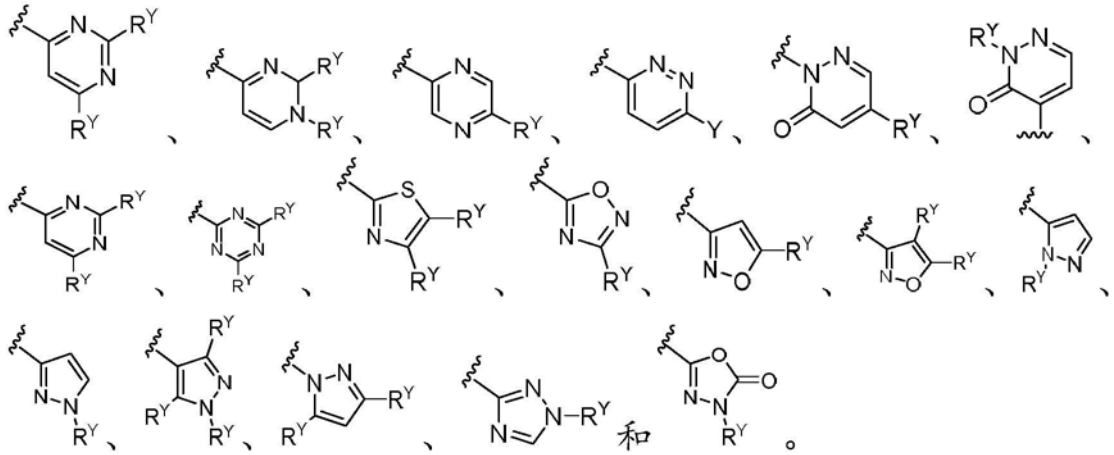
[0318] 在一些实施方案中，t为1。在一些实施方案中，t为0。

[0319] 在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基或硅烷氧

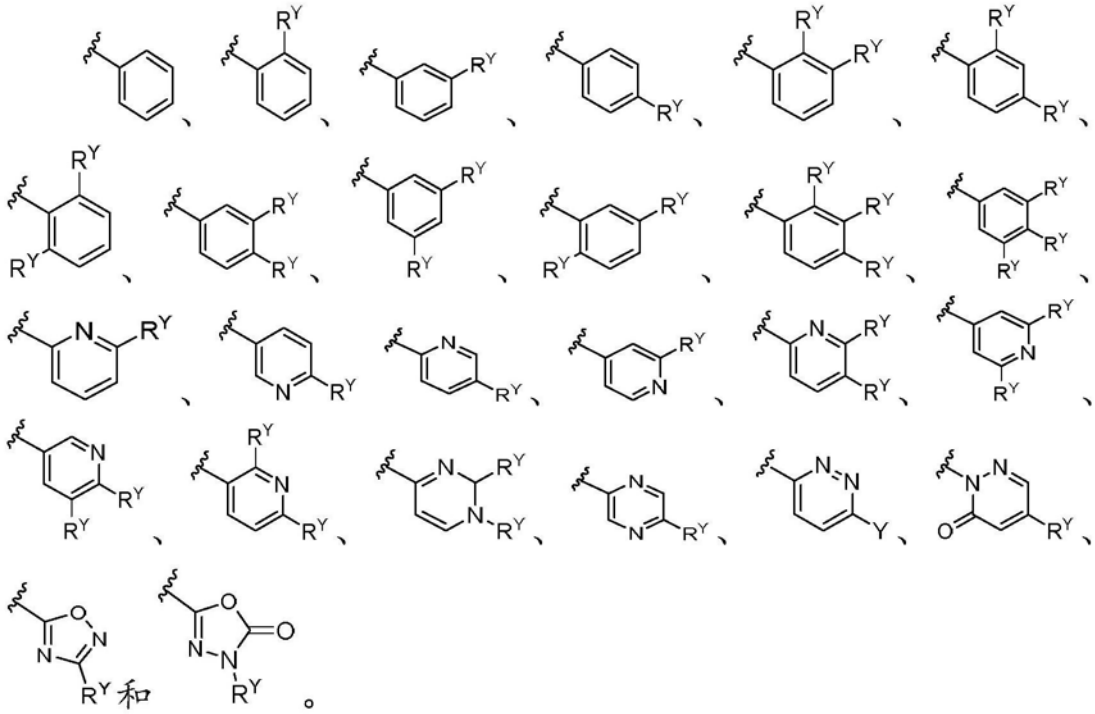
基-C_2-C_6烷基。在一些实施方案中，R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基或硅烷氧基-C_2-C_6烷基。在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，且“*-”指示与氮原子的连接点。在一些实施方案中，R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，且“*-”指示与氮原子的连接点。在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢。

[0320] 在一些实施方案中，各A和W独立地为任选地经1-5个R^Y取代的苯基或5-6元杂芳基，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$或G^1。在一些实施方案中，A和W各自独立地为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、三嗪基、三唑基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。在一些实施方案中，A和W各自独立地为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。在一些实施方案中，A和W各自独立地选自：

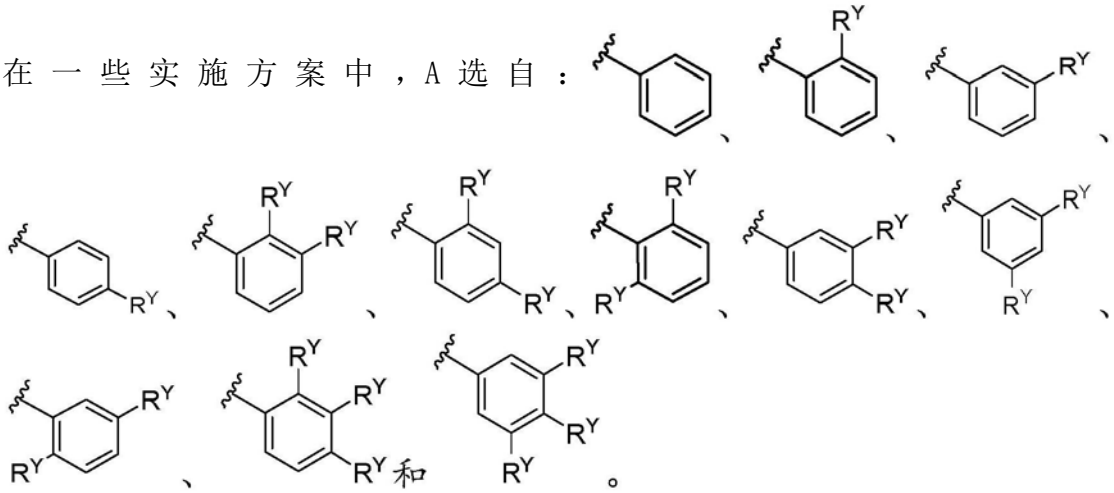
[0321] 

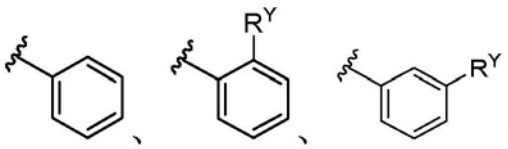
[0322] 

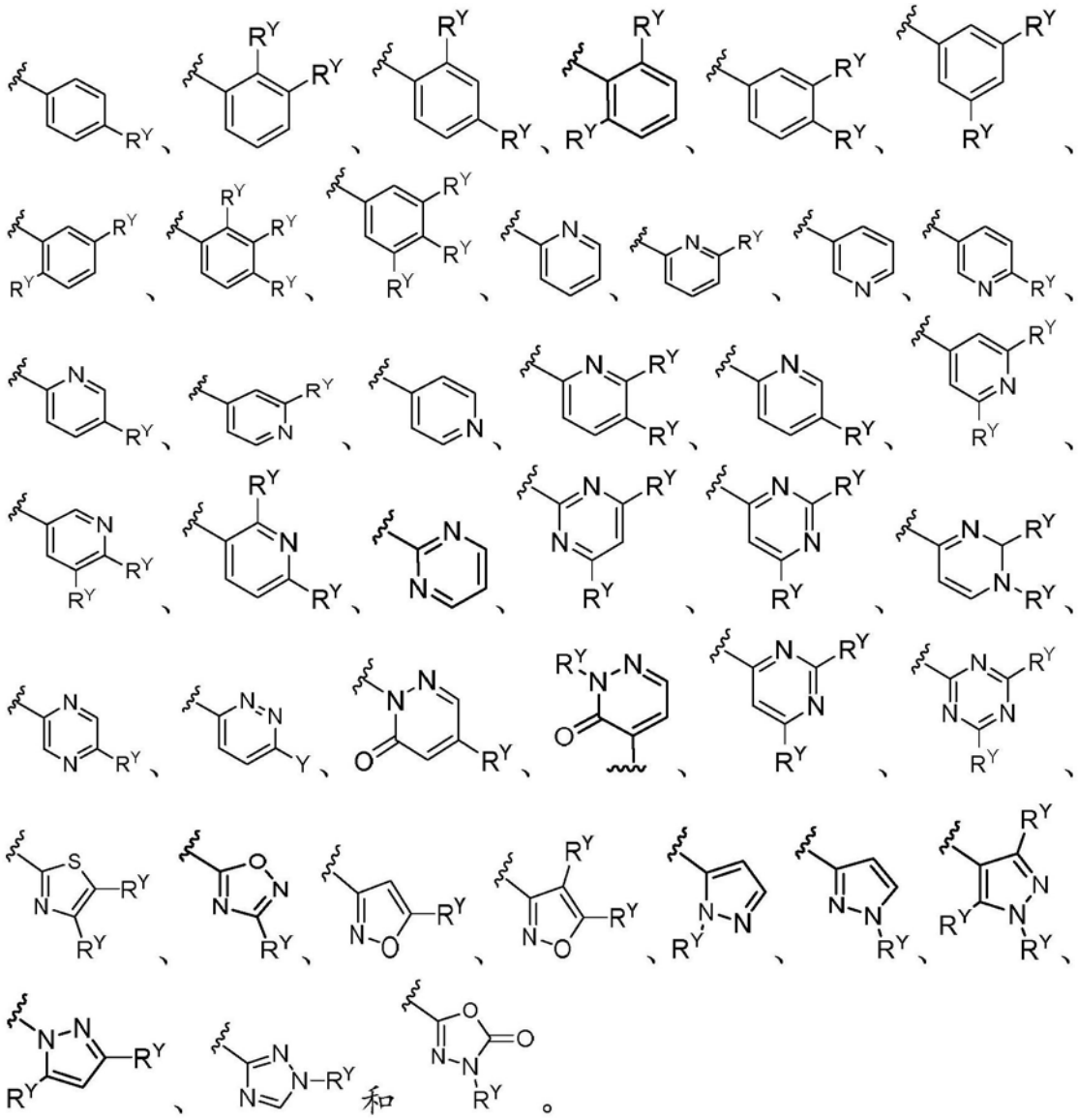
[0323] 在一些实施方案中，A和W各自独立地选自：

[0324] 

在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基或5-6元杂芳基，A和W各自任选地经1-5个R^Y取代，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$或G^1。在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y取代。

[0325] 在一些实施方案中，A选自： 

[0326] 在一些实施方案中，W选自： 



[0327] 在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基或5-6元杂芳基。在一些实施方案中，A和W各自任选地经1-5个R^Y取代，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$或G^1。

[0328] 在一些实施方案中，各R^Y独立地为氯、氟、碘、CF_3、CHF_2、CH_2CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$C(CH_3)_2OH$、OCH_3、OCH_2CH_3、OCF_3、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、SCH_3、NH_2、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$或G^1。

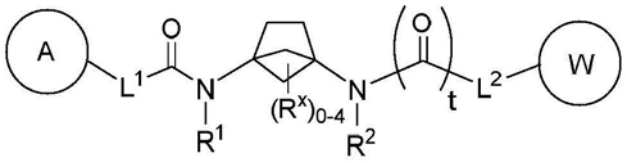
[0329] 在一些实施方案中，各R^Y独立地为氯、氟、碘、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、OCH_3、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、SF_5、NH_2、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$或G^1。

[0330] 在一些实施方案中，各A和W独立地经相邻原子上的2个R^Y取代，且所述2个R^Y连同其所连接的原子一起形成任选地经1-5个R^X取代的3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中，2个R^Y连同其所连接的原子一起形成吡唑

基、吡咯基、异噁唑基、噻吩基、呋喃基或二氧杂环戊烷基环，各自任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中，各R^X独立地为C_1-C_6烷基或卤基(例如CH_3或氟)。

[0331] 在一些实施方案中，G^1为环丙基、异噁唑基、哌啶基、苯基或吡唑基，各自任选地经1-5个R^Z取代。在一些实施方案中，G^1为环丙基、异噁唑基或吡唑基，各自任选地经1-5个R^Z取代。在一些实施方案中，各R^Z独立地为C_1-C_6烷基(例如CH_3)或卤基(例如氯)。在一些实施方案中，各R^Z独立地为C_1-C_6烷基(例如CH_3)。

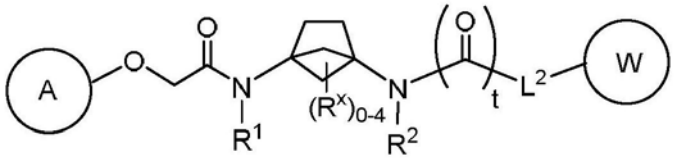
[0332] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-j)化合物：

[0333] 

式(I-j)

[0334] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体，其中L^1、L^2、R^1、R^2、A、W、R^X和t各自如关于式(I)所定义。

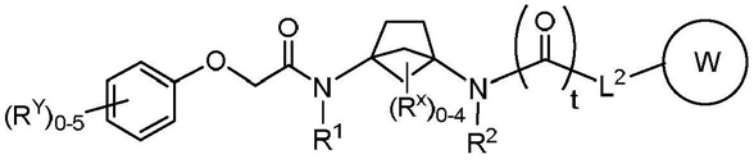
[0335] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-k)化合物：

[0336] 

式(I-k)

[0337] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体，其中L^2、R^1、R^2A、W、R^X和t各自如关于式(I)所定义。

[0338] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物为式(I-l)化合物：

[0339] 

[0340] 式(I-l)

[0341] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体，其中L^2、R^1、R^2W、R^X、R^Y和t各自如关于式(I)所定义。

[0342] 在一些实施方案中，L^1和L^2中的至少一个独立地为任选地经1-5个R^X取代的2-7元亚杂烷基。在一些实施方案中，L^1和L^2均独立地为任选地经1-5个R^X取代的2-7元亚杂烷基。在一些实施方案中，L^1和L^2中的一个独立地为C_1-C_6亚烷基或C_2-C_6亚烯基且L^1和L^2中的另一个独立地为2-7元亚杂烷基，且其中各C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基和2-7元亚杂烷基任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中，各R^X独立地为C_1-C_6烷基、氧代基或-C(O)R^D(例如CH_3、氧代基或C(O)CH_3)。在一些实施方案中，L^1和L^2各自独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、CH_2N

(CH_3)-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*或$CH_2C(O)$-*，且"-*"指示分别与A和W的连接点。在一些实施方案中，L^1为CH_2O-*，L^2独立地选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*或$CH_2C(O)$-*，且"-*"指示分别与A和W的连接点。

[0343] 在一些实施方案中，L^2选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*或$CH_2C(O)$-*，且"-*"指示与W的连接点。在一些实施方案中，L^2选自CH_2O-*、CH_2CH_2-*、$CH_2C(O)$-*、CH＝CH-*、CH_2CH_2O-*、CH_2OCH_2-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、CH_2NH-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*或$CH_2C(O)$-*，且"-*"指示与W的连接点。

[0344] 在一些实施方案中，各R^X独立地为C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-OS(O)_2R^D$、$-S(O)_2R^D$、$-SR^E$、$NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、NR^BR^C或G^2(例如CH_3、氧代基、氟、OH、氰基、OCH_3、NH_2、$N(CH_3)_2$、$NHC(O)CH_3$、$OC(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、$OS(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CH_3$、$C(O)OH$、$OC(O)R^D$、$-C(O)CH_3$或$-SCH_3$)。

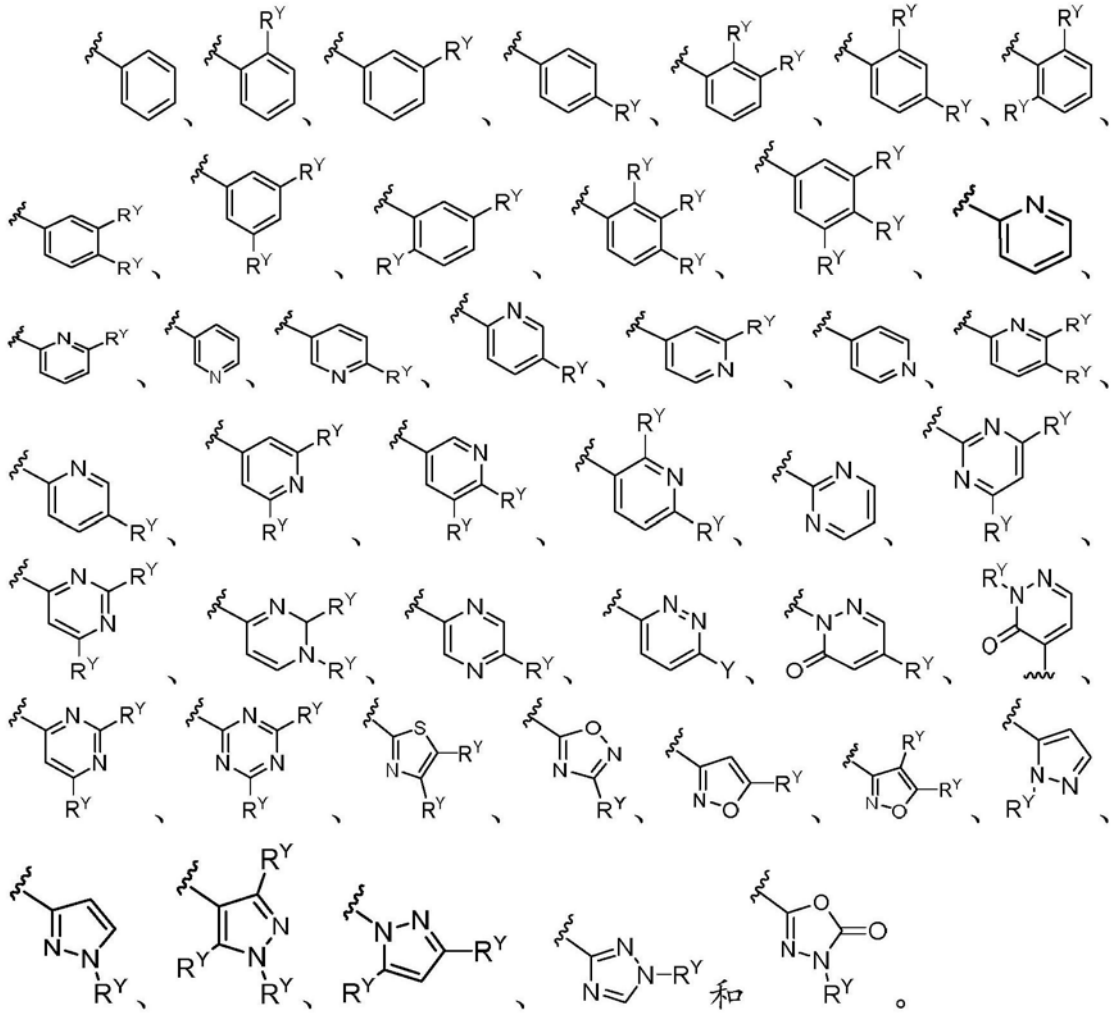
[0345] 在一些实施方案中，t为1。在一些实施方案中，t为0。

[0346] 在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基或硅烷氧基-C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟基-C_1-C_6烷基或硅烷氧基-C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，且"*-"指示与氮原子的连接点。在一些实施方案中，R^1和R^2中的一个独立地为氢且R^1和R^2中的另一个独立地为氢、*-CH_3、*-CH_2CH_2OH或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，且"*-"指示与氮原子的连接点。在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地为氢。

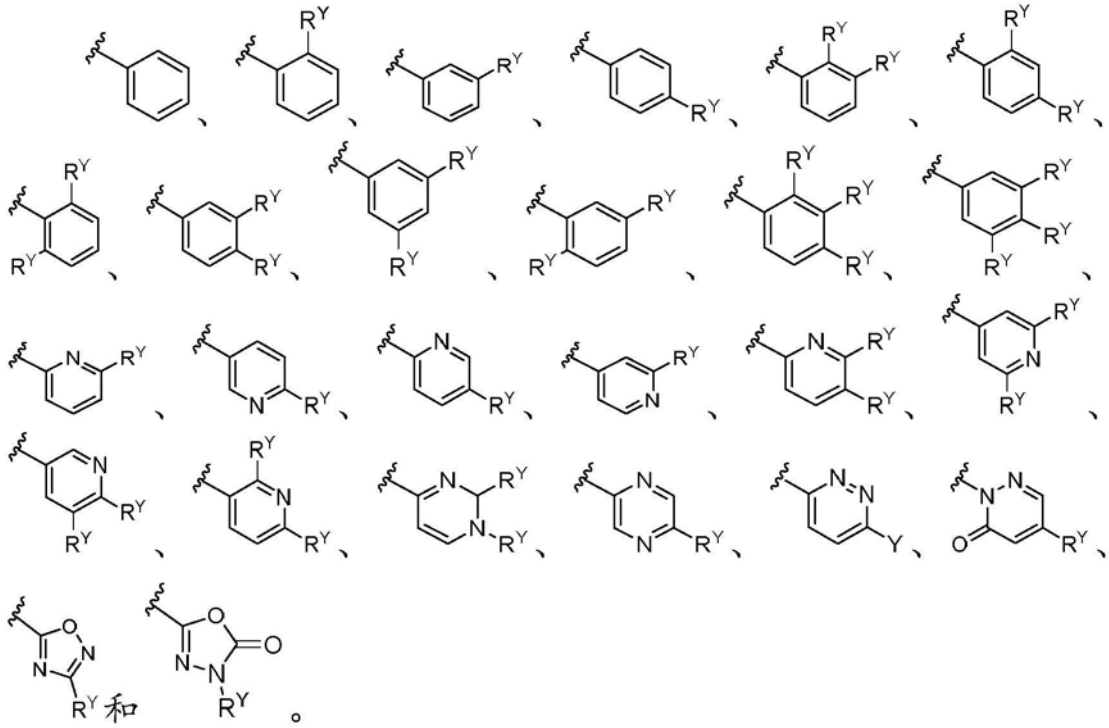
[0347] 在一些实施方案中，A为苯基且W独立地为苯基或5-6元杂芳基。在一些实施方案中，各A和W独立地为苯基。在一些实施方案中，A为苯基且W为5-6元杂芳基。

[0348] 在一些实施方案中，W为单环5-6元杂芳基。在一些实施方案中，在W的相邻原子上的2个R^Y基团连同其所连接的原子一起形成3-7元稠合环烷基或杂环基，其任选地经1-5个R^X取代，形成双环杂芳基。在一些实施方案中，W为10元杂芳基、9元杂芳基、6元杂芳基或5元杂芳基。在一些实施方案中，W为在价态允许情况下含有氮、氧或硫的杂芳基。

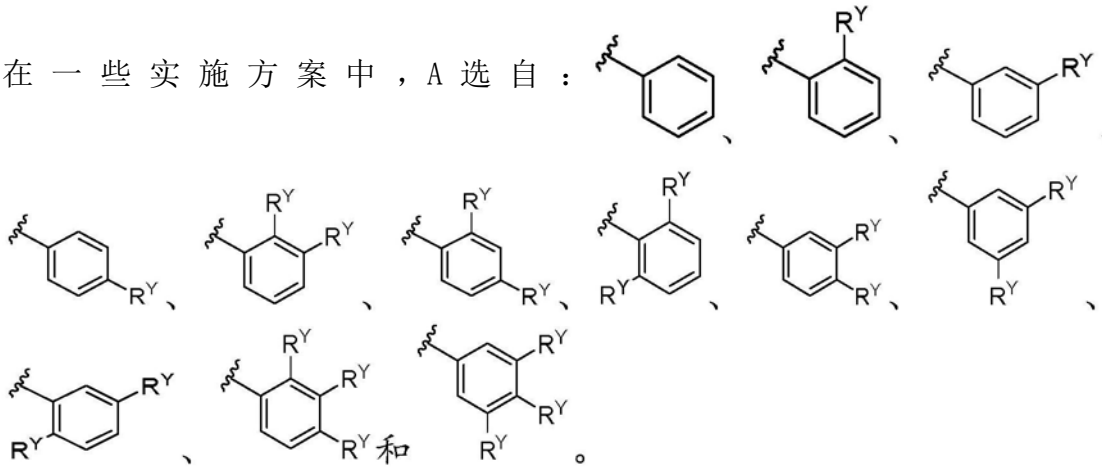
[0349] 在一些实施方案中，各A和W独立地为任选地经1-5个R^Y取代的苯基或5-6元杂芳基，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$或G^1。在一些实施方案中，A和W各自独立地为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、三嗪基、三唑基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。在一些实施方案中，A和W各自独立地为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代。在一些实施方案中，A和W各自独立地选自：

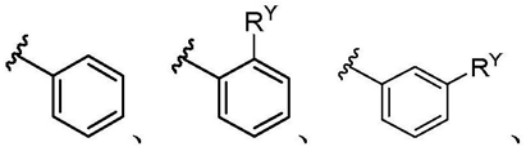
[0350] 

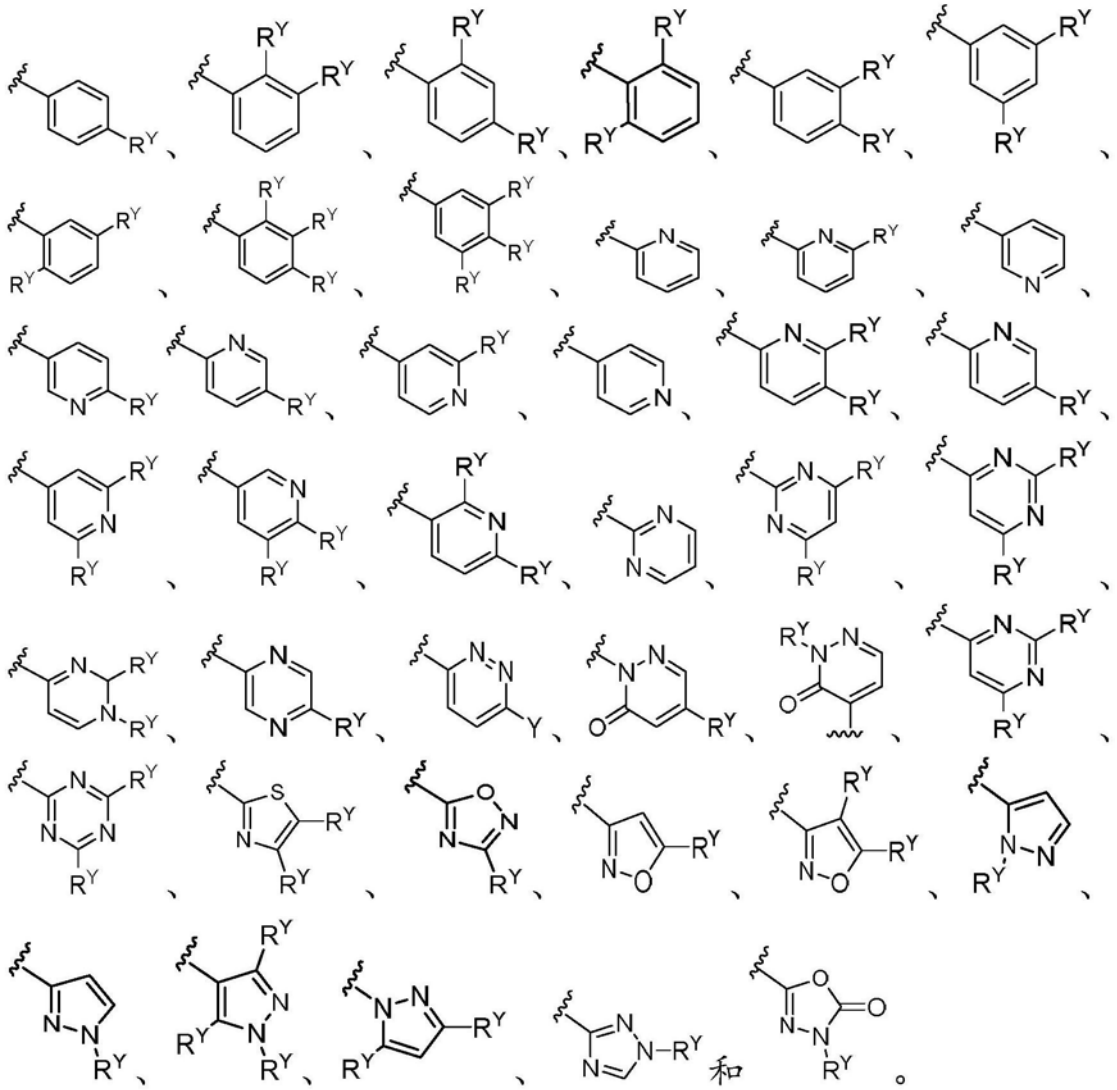
[0351] 在一些实施方案中,A和W各自独立地选自:

[0352] 

在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基或5-6元杂芳基，A和W各自任选地经1-5个R^Y取代，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$或G^1。在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、噁二唑基或噁二唑酮基，各自任选地经1-5个R^Y取代。

[0353] 在一些实施方案中，A选自：  和。

[0354] 在一些实施方案中，W选自： 



[0355] 在一些实施方案中，A为苯基且W为苯基或5-6元杂芳基。在一些实施方案中，A和W各自任选地经1-5个R^Y取代，且各R^Y独立地为C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-S(R^F)$_m$、-S(O)$_2R^D$或G^1。

[0356] 在一些实施方案中，各R^Y独立地为氯、氟、碘、CF_3、CHF_2、CH_2CF_3、CH_3、CH_2CH_3、C(CH_3)$_2$OH、OCH_3、OCH_2CH_3、OCF_3、S(O)$_2CH_3$、S(O)$_2CH_2CH_2CH_3$、CN、N(CH_3)$_2$、SF_5、SCH_3、NH_2、C(CH)$_3$、CH(CH_3)$_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、CH(OH)CH_3、C(OH)(CH_3)CF_3、S(O)$_2CH_3$、C(O)CH_3、C(O)OCH_3、C(O)OH、$OCHF_2$或G^1。

[0357] 在一些实施方案中，各R^Y独立地为氯、氟、碘、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、OCH_3、S(O)$_2CH_3$、CN、N(CH_3)$_2$、SF_5、NH_2、C(CH)$_3$、CH(CH_3)$_2$、CH_2CN、CH_2NH_2、CH(OH)CH_3、C(O)CH_3、C(O)OCH_3、C(O)OH、$OCHF_2$或G^1。

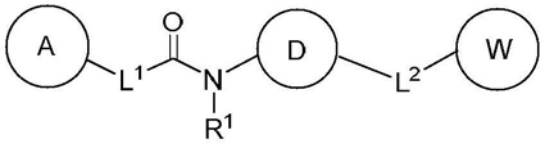
[0358] 在一些实施方案中，各A和W独立地经相邻原子上的2个R^Y取代，且所述2个R^Y连同其所连接的原子一起形成任选地经1-5个R^X取代的3-7元稠合环烷基、3-7元稠合杂环基、稠合芳基或5-6元稠合杂芳基环。在一些实施方案中，2个R^Y连同其所连接的原子一起形成吡唑基、吡咯基、异噁唑基、噻吩基、呋喃基或二氧杂环戊烷基环，各自任选地经1-5个R^X取代。在一些实施方案中，各R^X独立地为C_1-C_6烷基或卤基(例如CH_3或氟)。

[0359] 在一些实施方案中，G^1为环丙基、异噁唑基、哌啶基、苯基或吡唑基，各自任选地经1-5个R^Z取代。在一些实施方案中，G^1为环丙基、异噁唑基或吡唑基，各自任选地经1-5个R^Z取代。在一些实施方案中，各R^Z独立地为C_1-C_6烷基(例如CH_3)或卤基(例如氯)。在一些实施方案中，各R^Z独立地为C_1-C_6烷基(例如CH_3)。

[0360] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物(例如一种式(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-i)、(I-j)、(I-k)或(I-l)的化合物)或其药学上可接受的盐被配制成包含所公开的化合物和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。

[0361] 在一些实施方案中，所述式(I)化合物(例如式(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-i)、(I-j)、(I-k)或(I-l)的化合物)选自表1中所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体。

[0362] 本文还公开了式(II)化合物：

[0363] 

式(II)

[0364] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体，其中：

[0365] D为桥连双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基，其中各桥连双环环烷基、桥连双环杂环基或立方烷基任选地经1-4个R^X基团取代；且其中如果所述桥连双环杂环基含有可取代氮部分，那么所述可取代氮部分可任选地经R^{N1}取代；

[0366] L^1为C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基、2-7元亚杂烷基、O或NR^C，其中C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或2-7元亚杂烷基任选地经1-5个R^X取代；

[0367] L^2为-(C_0-C_2亚烷基)-O-(C_0-C_2亚烷基)-；

[0368] R^1为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_2-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基和硅烷氧基-C_2-C_6烷基；

[0369] R^{N1}选自由以下组成的组：氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基、卤基-C_2-C_6烷基、氨基-C_2-C_6烷基、氰基-C_2-C_6烷基、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OR^D和-S(O)$_2R^D$；

[0370] A和W各自独立地为苯基或5-6元杂芳基，其中各苯基或5-6元杂芳基任选地经1-5个R^Y取代；

[0371] 各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、卤基-C_1-C_6烷基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-SR^E、-S(O)R^D、-S(O)$_2R^D$、-OS(O)R^D、-OS(O)$_2R^D$和G^2；

[0372] 各R^Y独立地选自由以下组成的组：氢、C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷氧基、氨基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、氧代基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^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

[0373] 相邻原子上的2个R^Y基团连同其所连接的原子一起形成任选地经1-5个R^X取代的3-7元稠合环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环；

[0374] 各G^1和G^2独立地为C_3-C_6环烷基、4-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基，其中各C_3-C_6环烷基、4-7元杂环基、芳基或5-6元杂芳基任选地经1-3个R^Z取代；

[0375] 各R^Z独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、卤基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-$C(O)OH$、-$C(O)OR^D$和-$S(O)_2R^D$；

[0376] 各R^A独立地为氢、C_1-C_6烷基、卤基-C_1-C_6烷基、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$或-$C(O)OR^D$；

[0377] R^B和R^C各自独立地为氢或C_1-C_6烷基；或

[0378] R^B和R^C连同其所连接的原子一起形成任选地经1-3个R^Z取代的3-7元杂环基环；

[0379] 各R^D独立地为C_1-C_6烷基、2-7元杂烷基或卤基-C_1-C_6烷基，其中各C_1-C_6烷基、2-7元杂烷基或卤基-C_1-C_6烷基任选地经1-5个R^G取代；

[0380] 各R^E独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；

[0381] 各R^F独立地为氢、C_1-C_6烷基或卤基；

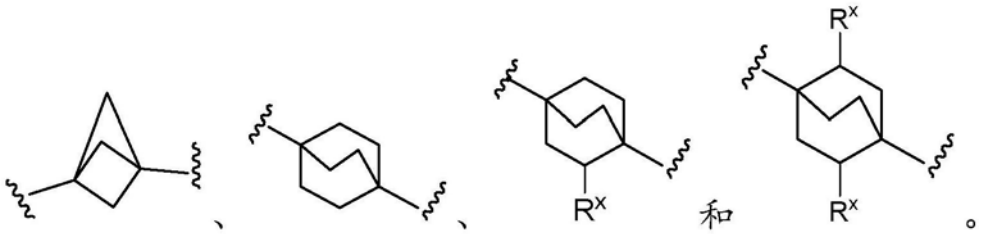
[0382] 各R^G独立地为芳基或5-6元杂芳基，其中各芳基或5-6元杂芳基任选地经1-5个R^H取代；

[0383] 各R^H独立地为C_1-C_6烷基或卤基-C_1-C_6烷基；

[0384] m在R^F为氢或C_1-C_6烷基时为1，在R^F为C_1-C_6烷基时为3，或在R^F为卤基时为5；且

[0385] t为0或1。

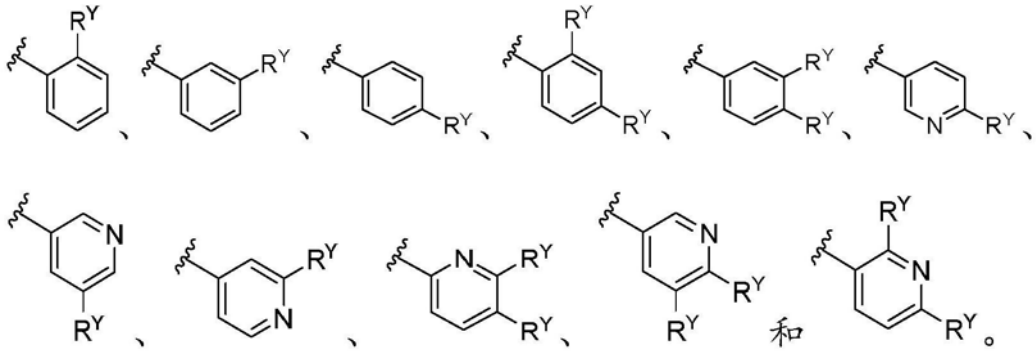
[0386] 在一些实施方案中，D选自由以下组成的组：

[0387] 

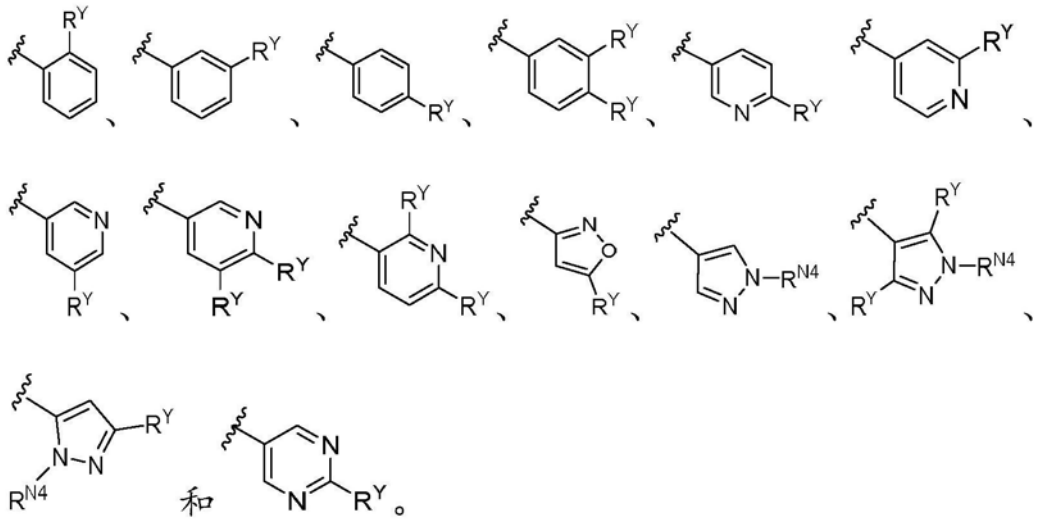
在一些实施方案中，各R^X独立地选自由以下组成的组：氧代基、-OR^A(例如OH或OCH_3)、-$C(O)OH$、-$C(O)OR^D$(例如-$C(O)OCH_3$)、卤基和羟基-C_1-C_6烷基。

[0388] 在一些实施方案中，L^1为CH_2O-*或CH_2OCH_2-*；其中“-*”指示与A的连接点。在一些实施方案中，L^2选自由以下组成的组：O-*、OCH_2-*、CH_2O-*、OCH_2CH_2-*、CH_2OCH_2-*和CH_2CH_2O-*；其中“-*”指示与W的连接点。在一些实施方案中，R^1为氢或CH_3。

[0389] 在一些实施方案中，A选自由以下组成的组：

[0390] 

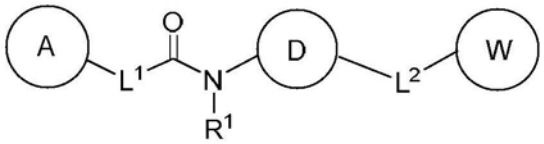
[0391] 在一些实施方案中，W选自由以下组成的组：

[0392] 

[0393] 其中R^{N4}为氢或CH_3。

[0394] 在一些实施方案中，各R^Y独立地为氢、氯、氟、CF_3、CHF_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、OCH_3、OCF_3、$OCH(CH_3)_2$或CN。

[0395] 在一些实施方案中，所述式(II)化合物为式(II-a)化合物：

[0396] 

式(II-a)

[0397] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构体，其中：

[0398] D为双环[1.1.1]戊基或双环[2.2.2]辛基，各自任选地经1-4个R^X基团取代；

[0399] L^1为CH_2O-*或CH_2OCH_2-*，其中“-*”指示与A的连接点；

[0400] L^2选自由以下组成的组：O-*、OCH_2-*、CH_2O-*、OCH_2CH_2-*、CH_2OCH_2-*和CH_2CH_2O-*；其中“-*”指示与W的连接点；

[0401] A为苯基或吡啶基，各自任选地经1-5个R^Y基团取代；

[0402] W为苯基、吡啶基、异噁唑基或吡唑基，各自任选地在一个或多个可用碳上经1-5个R^Y基团取代；且其中吡唑基可任选地在可用氮上经氢或CH_3取代；

[0403] 各R^X独立地为氟、氧代基、OH、OCH_3、C(O)OH或C(O)OCH_3；

[0404] 各R^Y独立地为氯、氟、CF_3、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$或CN；或

[0405] 相邻原子上的2个R^Y基团连同其所连接的原子一起形成呋喃基、吡咯基或二氧杂环戊烷基环，各自任选地经1-2个R^X取代；且

[0406] R^1为氢。

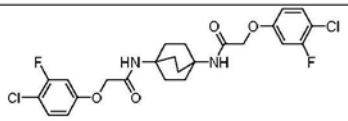
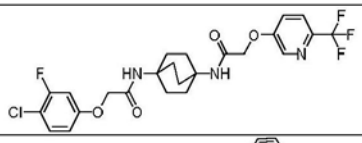
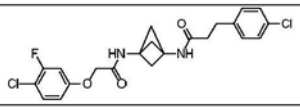
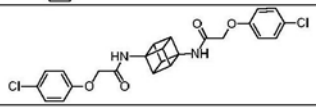
[0407] 在一些实施方案中，所述式(II)化合物(例如式(II-a)化合物)或其药学上可接受的盐被配制成包含所公开的化合物和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。

[0408] 在一些实施方案中，所述式(II)的化合物(例如式(II-a)化合物)选自表1中所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、酯、N-氧化物或立体异构

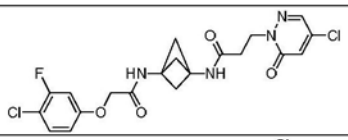
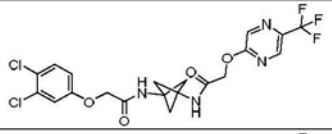
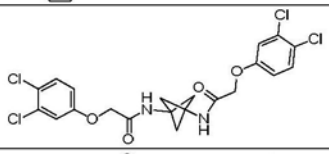
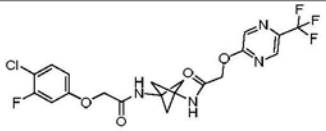
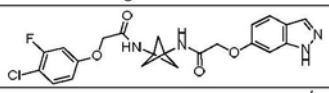
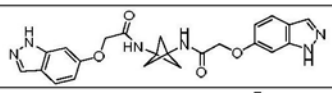
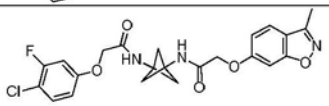
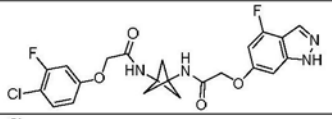
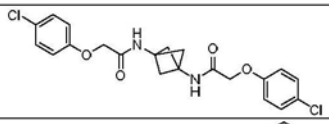
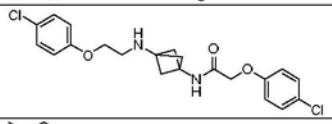
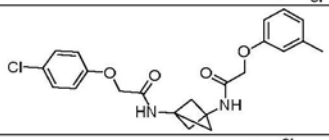
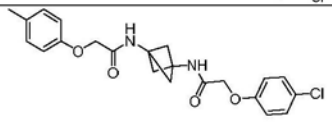
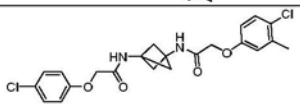
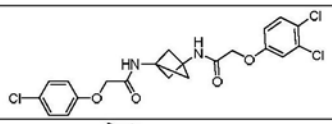
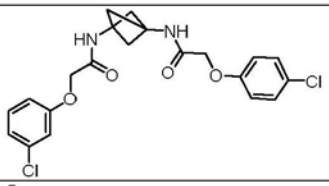
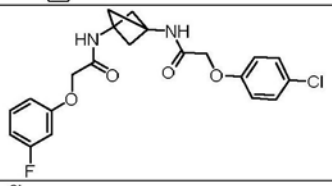
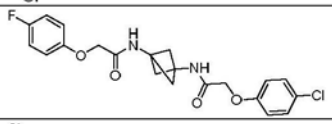
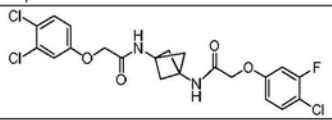
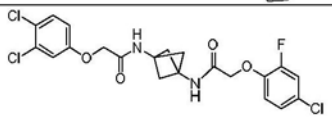
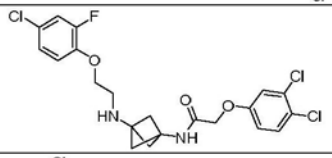
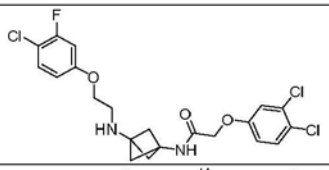
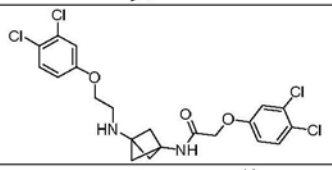
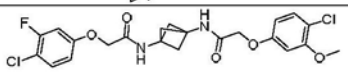
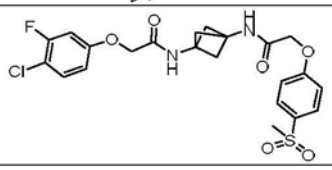
体。

[0409] 表1:例示性本发明化合物

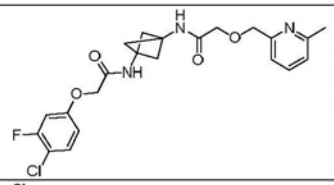
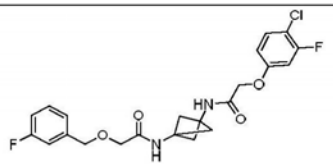
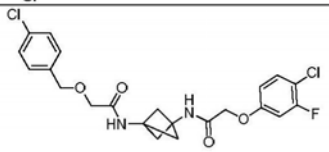
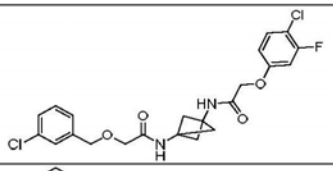
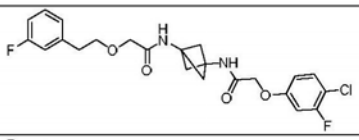
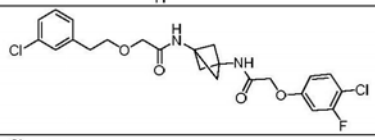
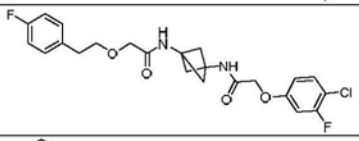
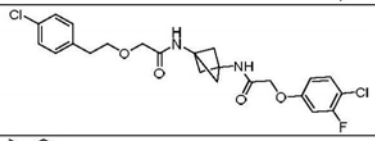
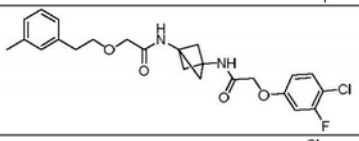
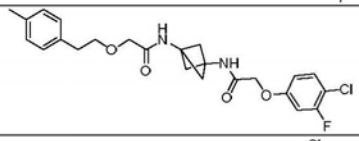
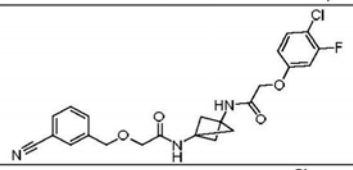
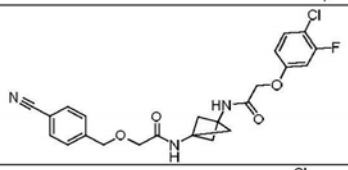
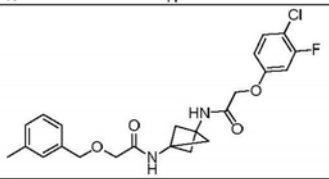
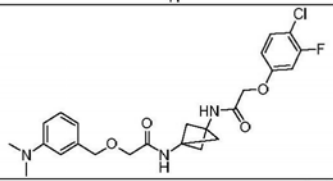
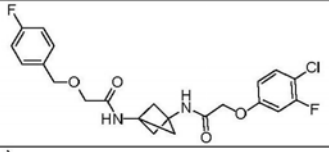
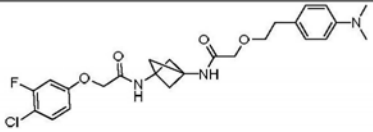
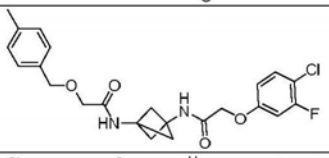
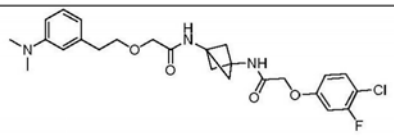
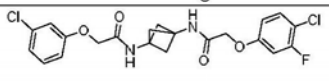
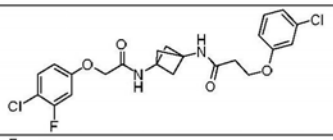
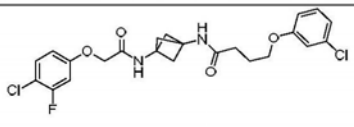
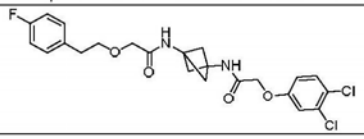
[0410]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
100		101	
102		103	

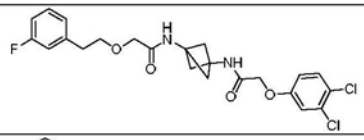
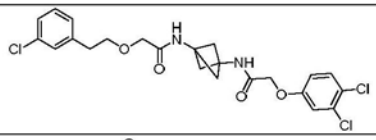
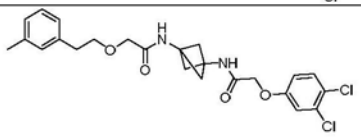
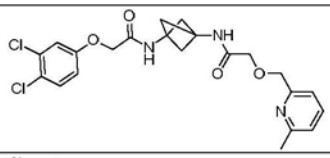
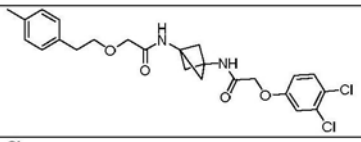
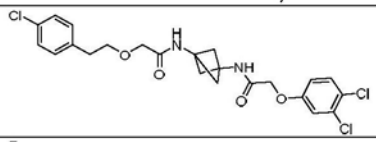
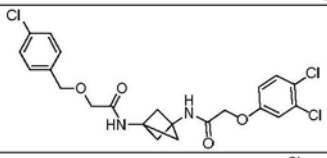
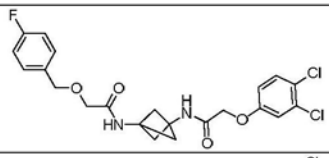
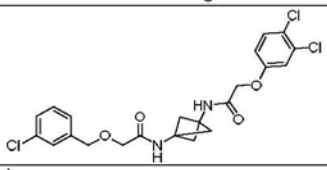
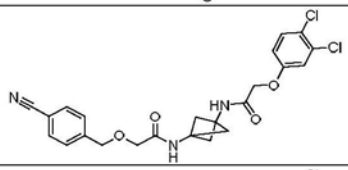
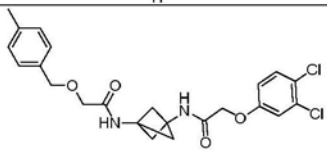
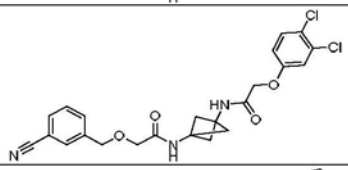
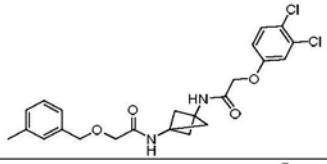
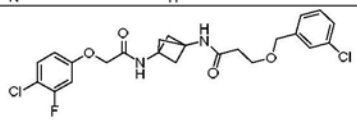
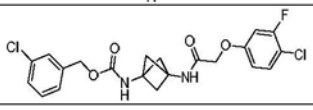
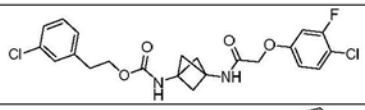
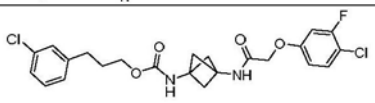
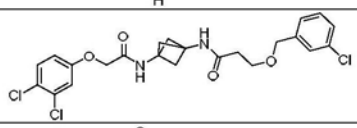
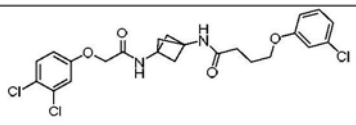
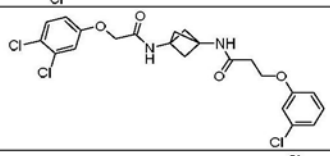
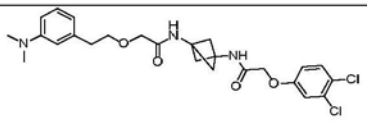
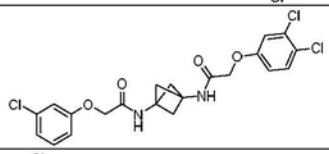
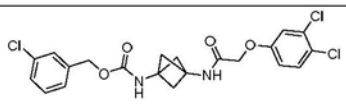
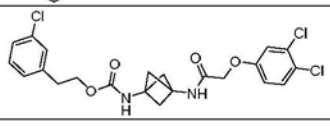
[0411]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	
124		125	
126		127	

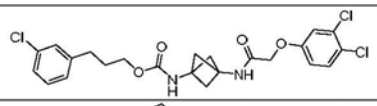
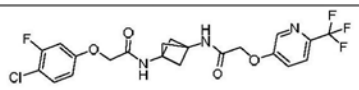
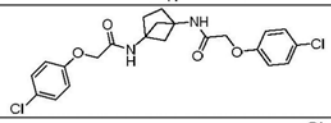
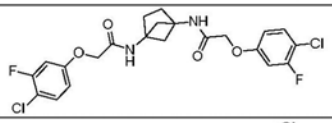
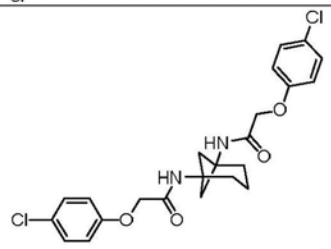
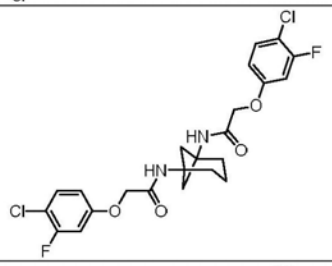
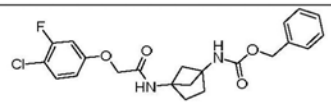
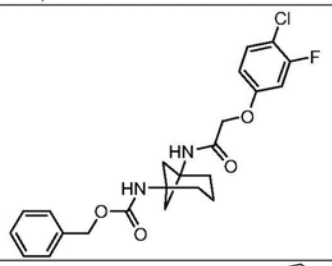
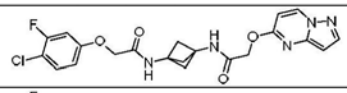
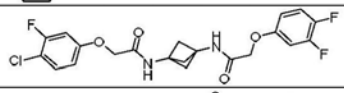
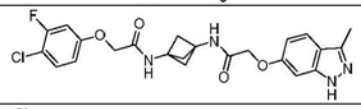
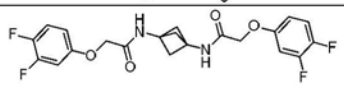
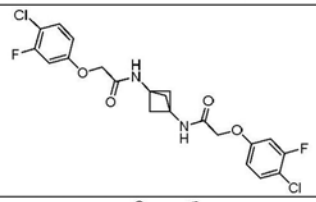
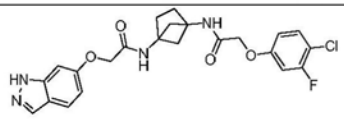
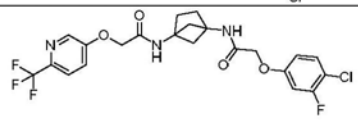
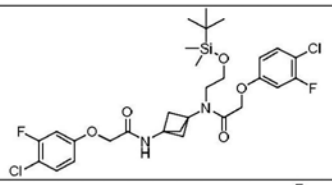
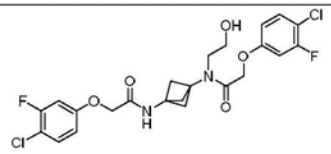
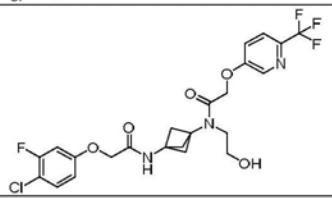
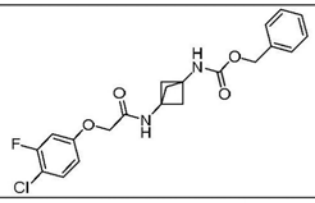
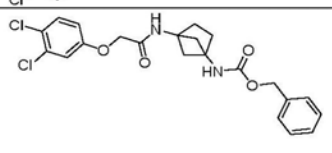
[0412]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
128		129	
130		131	
132		133	
134		135	
136		137	
138		139	
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	

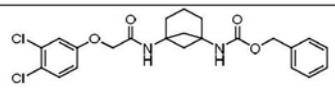
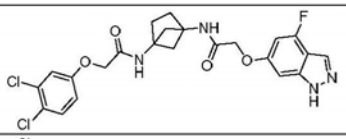
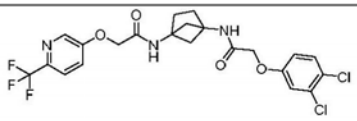
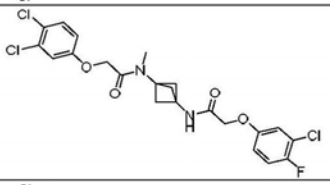
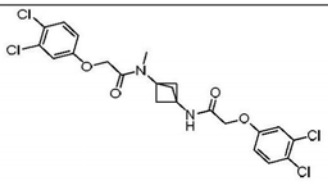
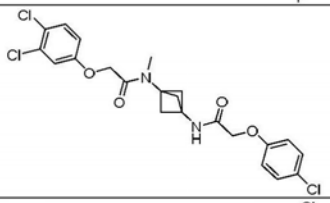
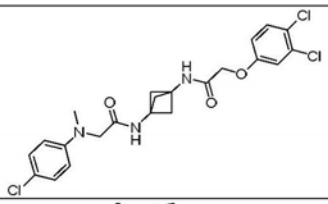
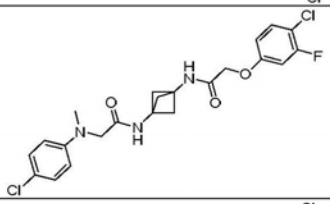
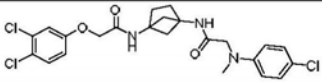
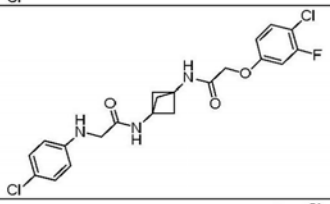
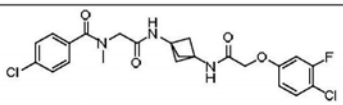
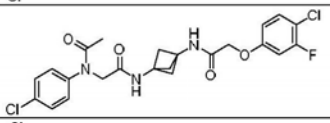
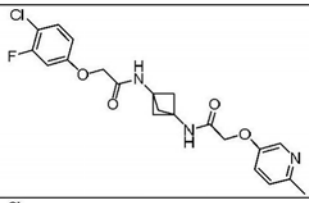
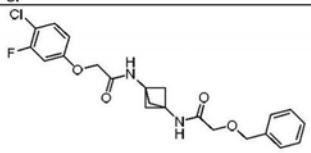
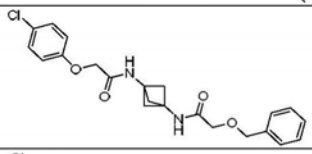
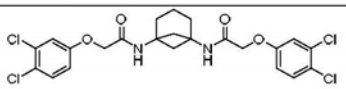
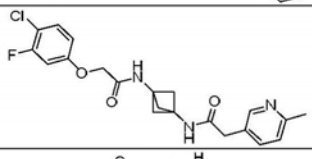
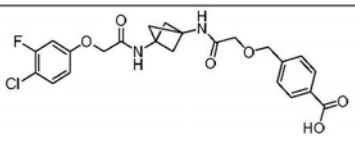
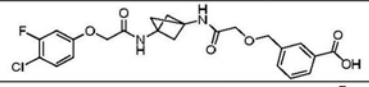
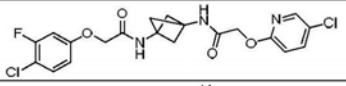
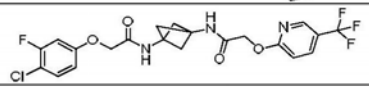
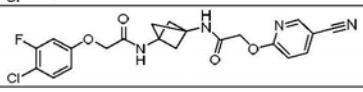
[0413]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	
158		159	
160		161	
162		163	
164		165	
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	

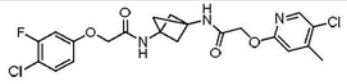
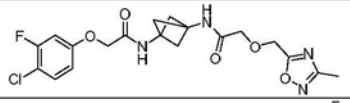
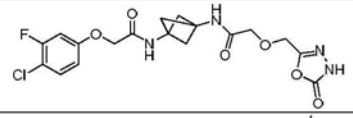
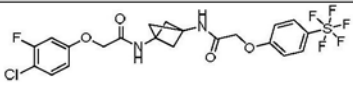
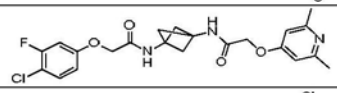
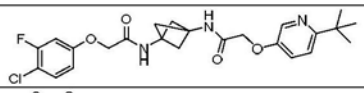
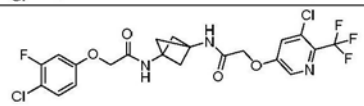
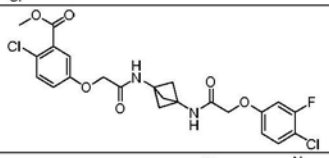
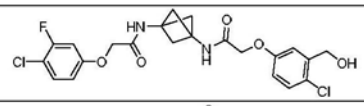
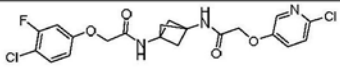
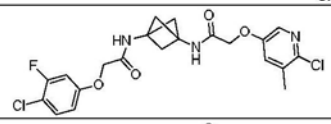
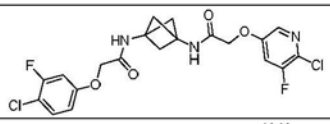
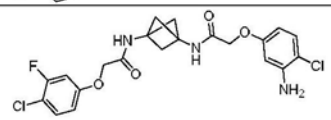
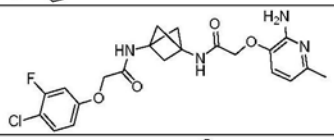
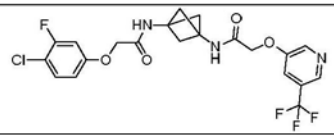
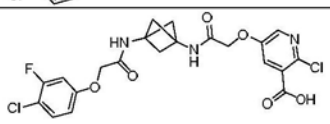
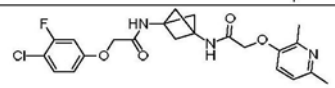
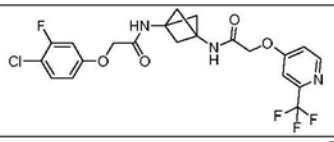
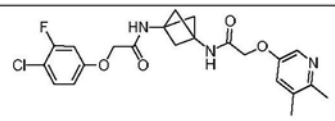
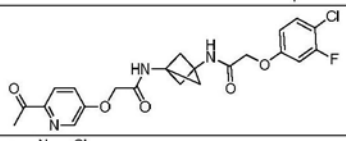
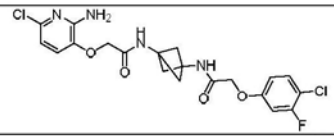
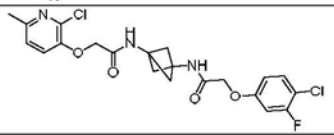
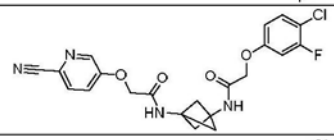
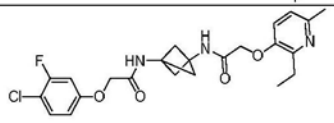
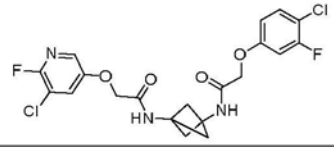
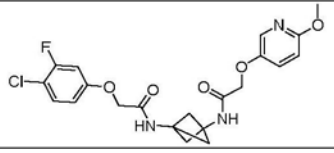
[0414]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
174		175	
176		177	
178		179	
180		181	
182		183	
184		185	
186		187	
188		189	
190		191	
192		193	

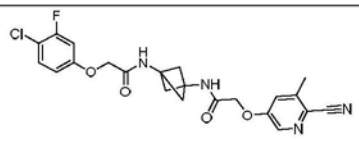
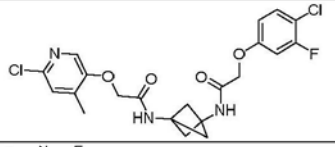
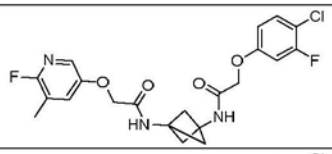
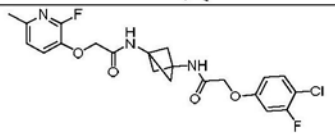
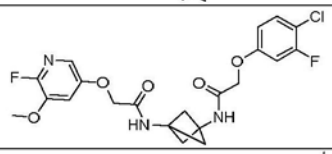
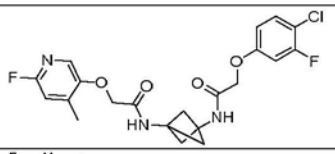
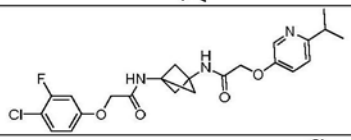
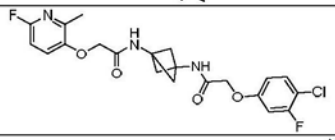
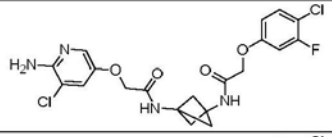
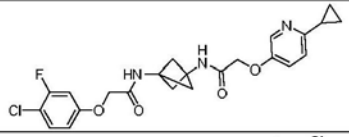
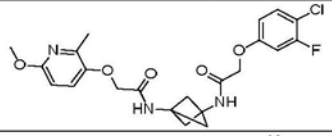
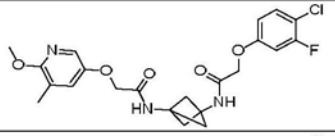
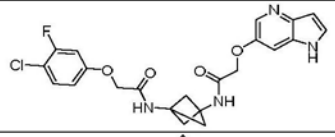
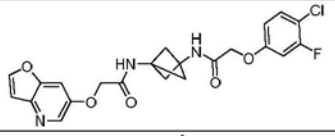
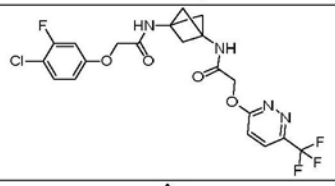
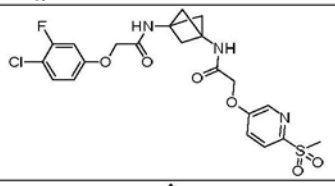
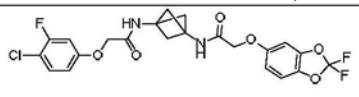
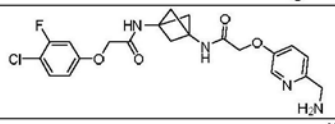
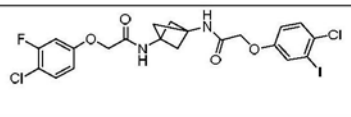
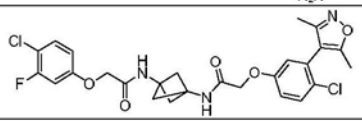
[0415]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
194		195	
196		197	
198		199	
200		201	
202		203	
204		205	
206		207	
208		209	
210		211	
212		213	
214		215	

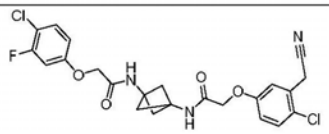
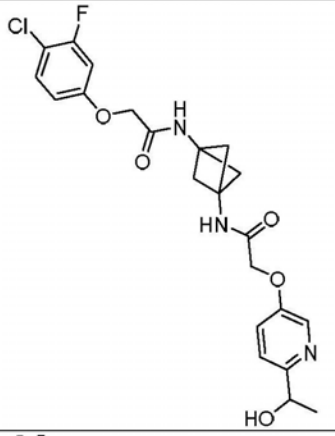
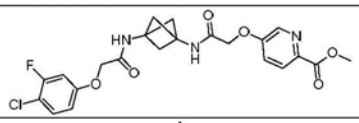
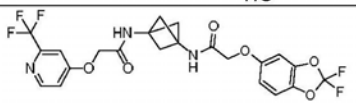
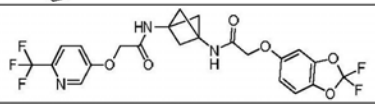
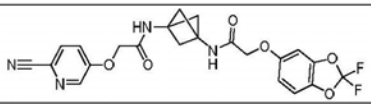
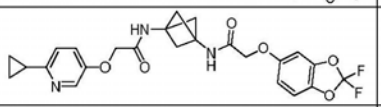
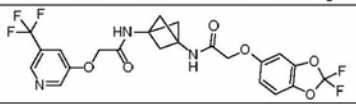
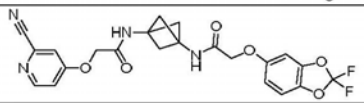
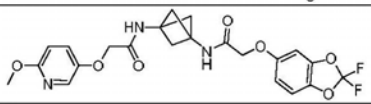
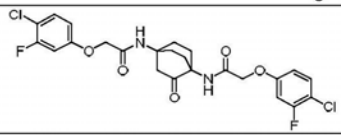
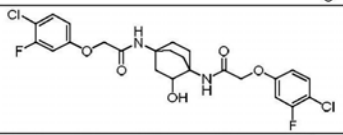
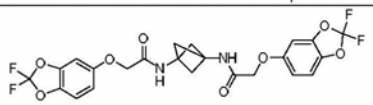
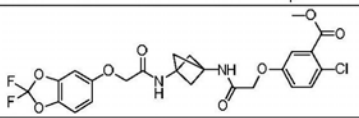
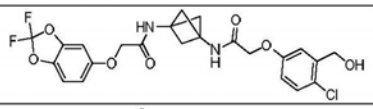
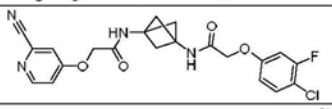
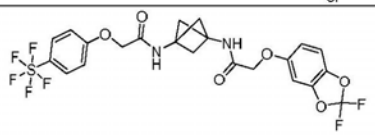
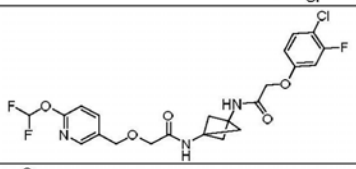
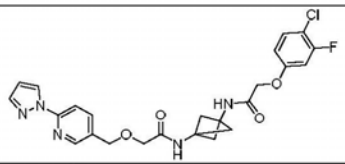
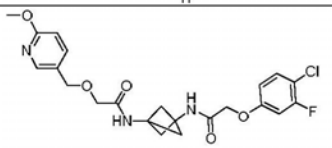
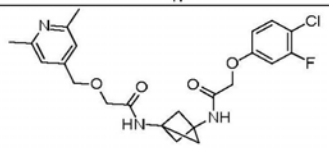
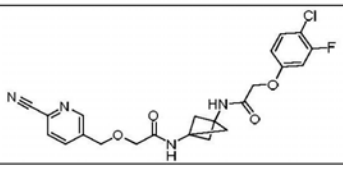
[0416]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
216		217	
218		219	
220		221	
222		223	
224		225	
226		227	
228		229	
230		231	
232		233	
234		235	
236		237	
238		239	
240		241	

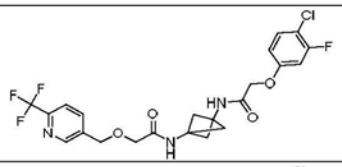
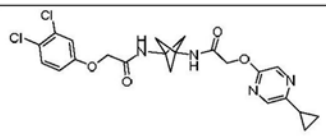
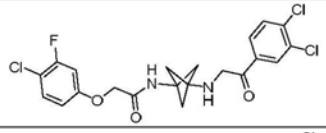
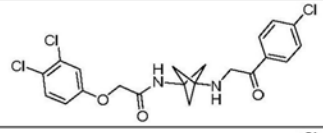
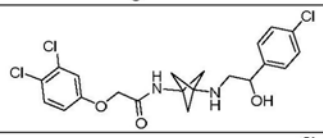
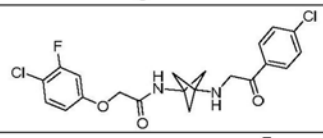
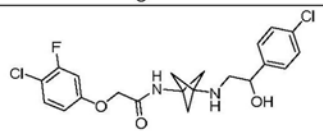
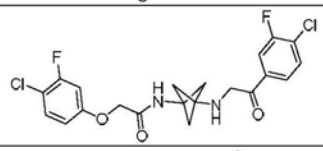
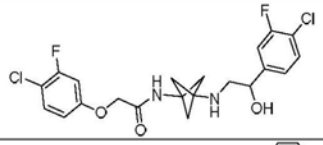
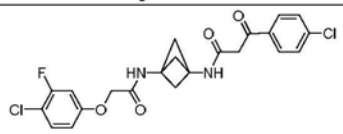
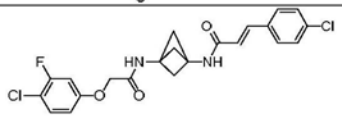
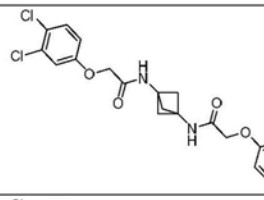
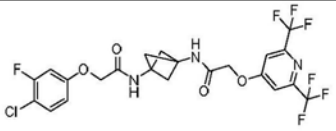
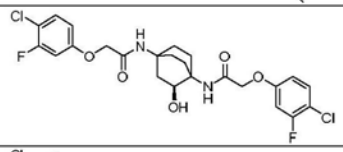
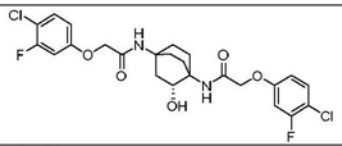
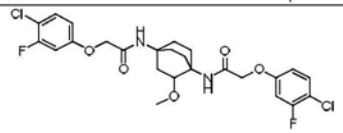
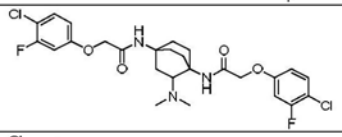
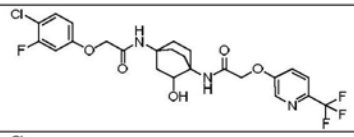
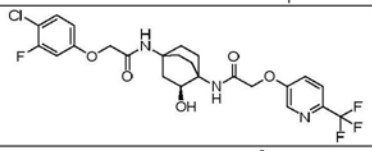
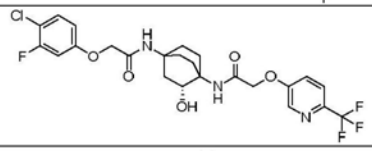
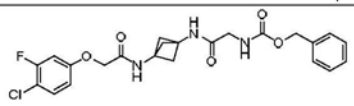
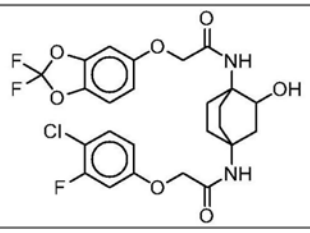
[0417]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
242		243	
244		245	
246		247	
248		249	
250		251	
252		253	
254		255	
256		257	
258		259	
260		261	

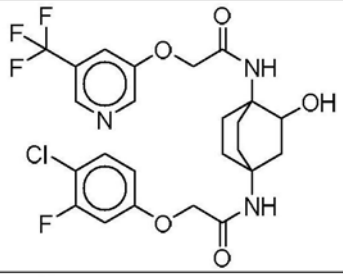
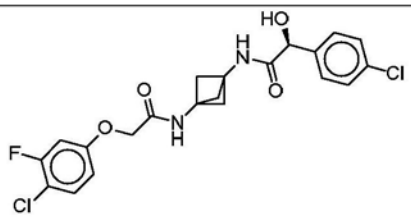
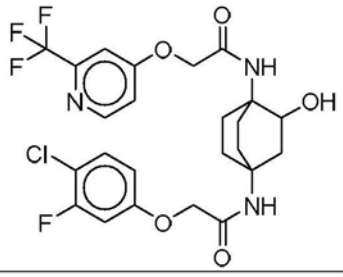
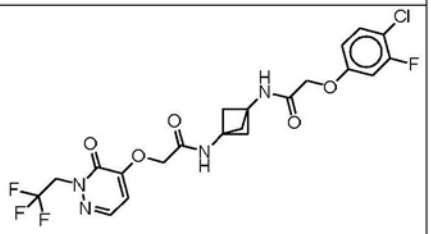
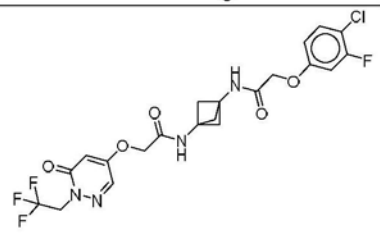
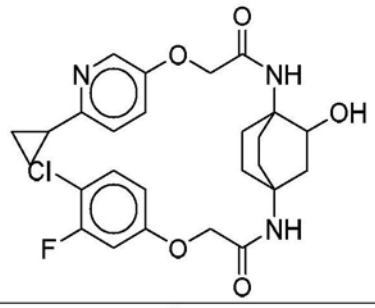
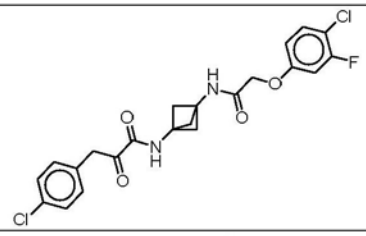
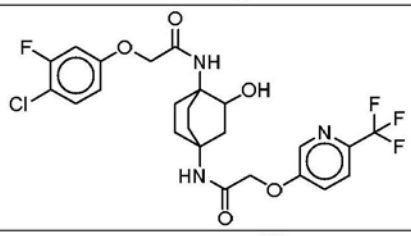
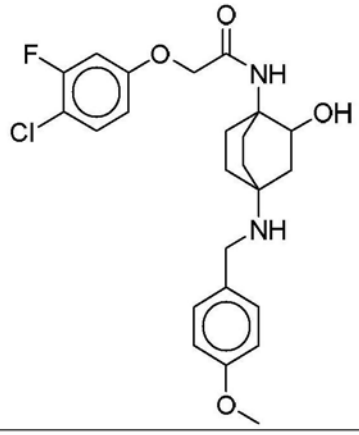
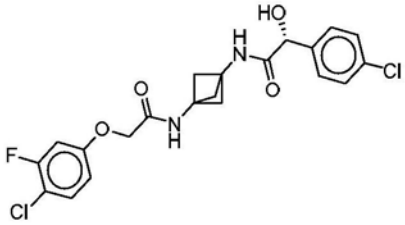
[0418]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
262		263	
264		265	
266		267	
268		269	
270		271	
272		273	
274		275	
276		277	
278		279	
280		281	
282		283	

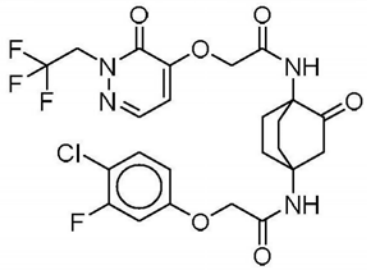
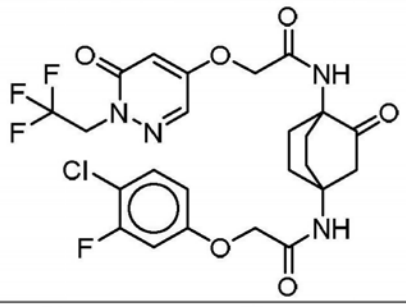
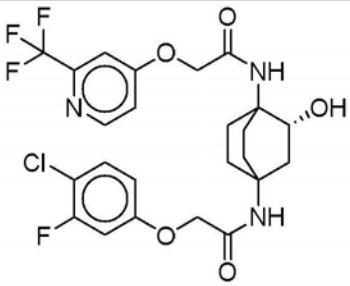
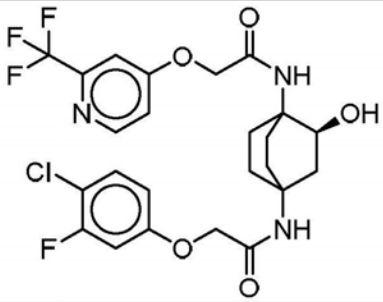
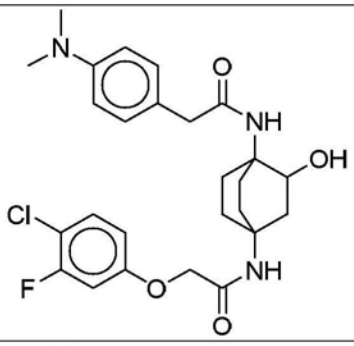
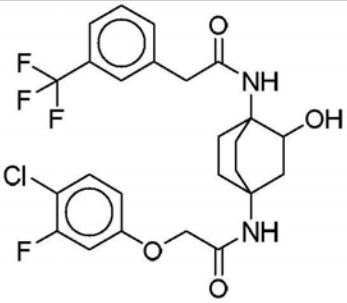
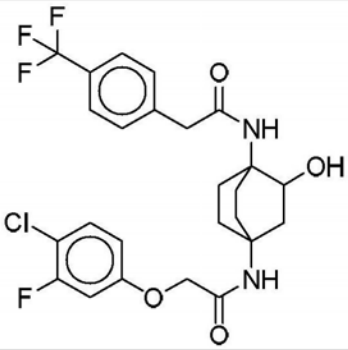
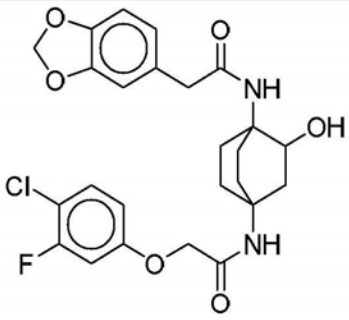
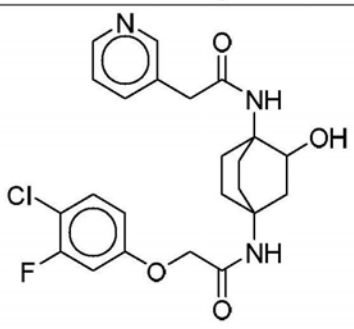
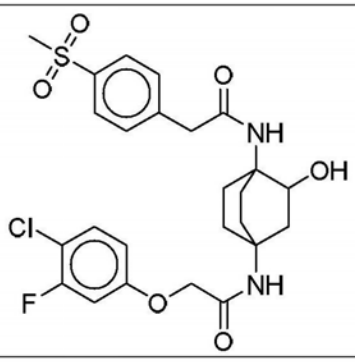
[0419]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
284		285	
286		287	
288		289	
290		291	
292		293	
294		295	
296		297	
298		299	
300		301	
302		303	
304		305	

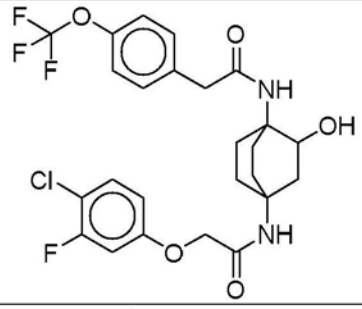
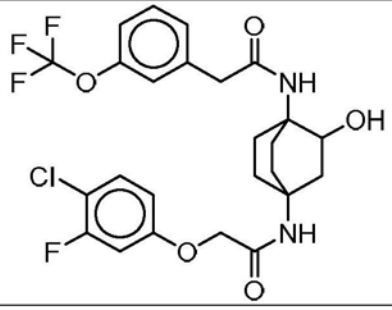
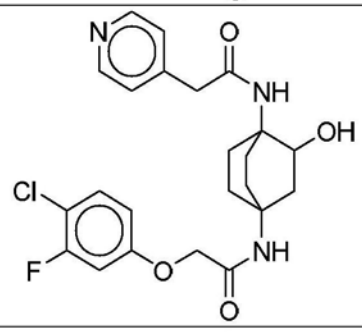
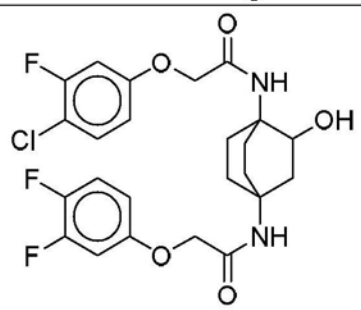
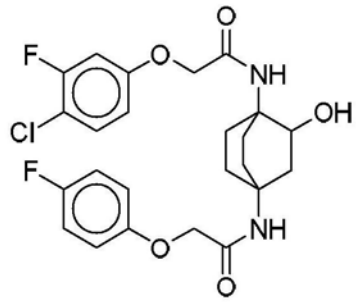
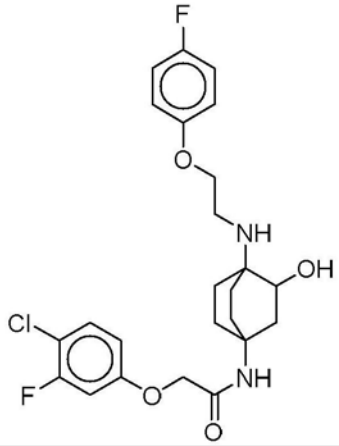
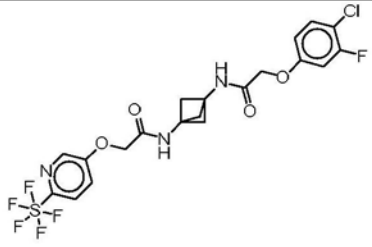
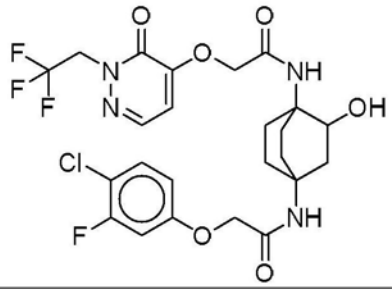
[0420]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
306		307	
308		309	
310		311	
312		313	
314		315	

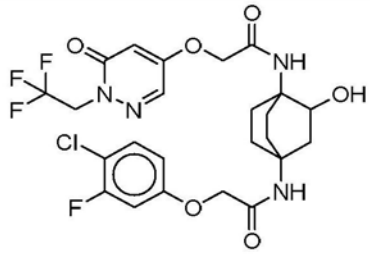
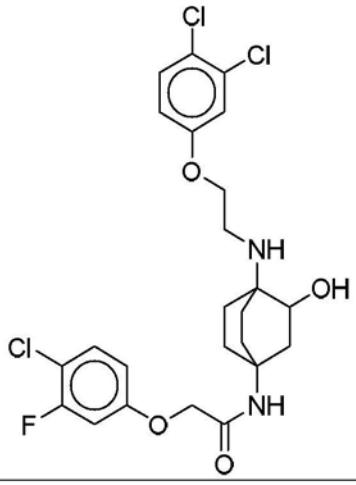
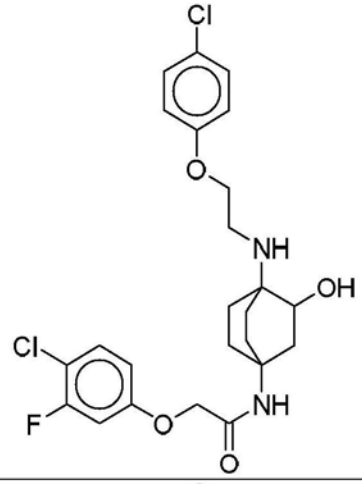
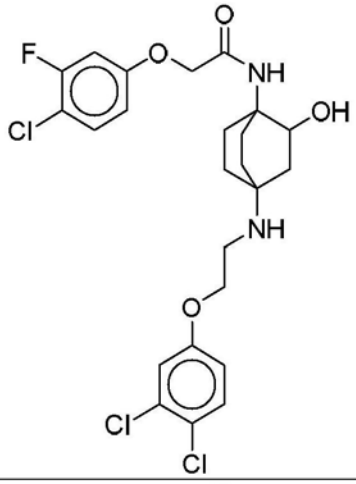
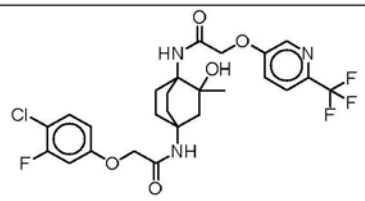
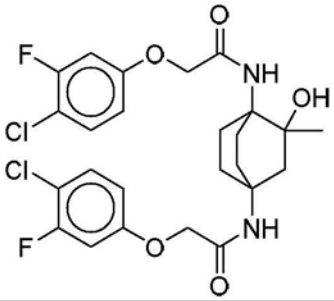
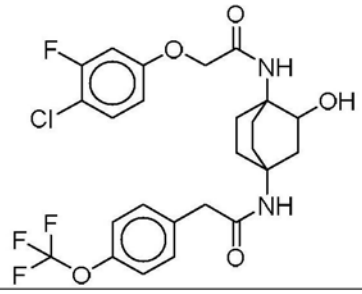
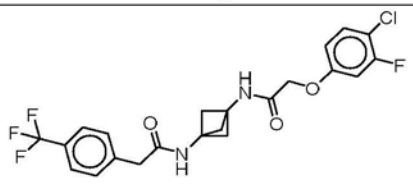
[0421]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
316		317	
318		319	
320		321	
322		323	
324		325	

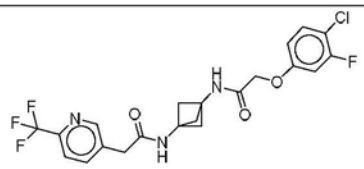
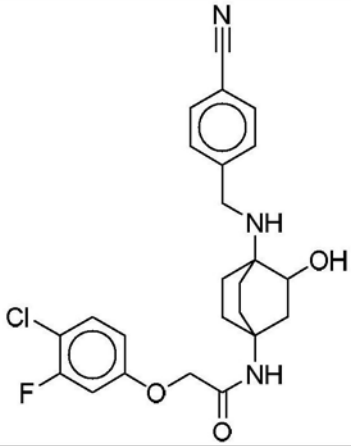
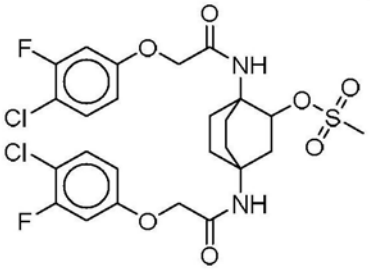
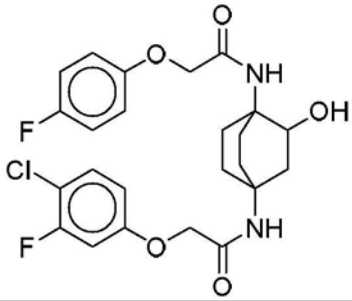
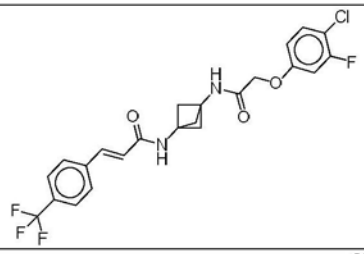
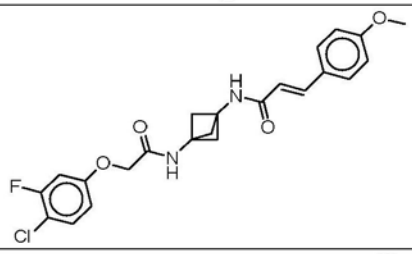
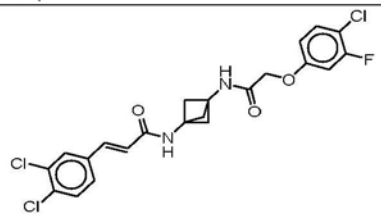
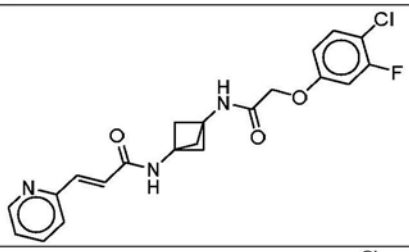
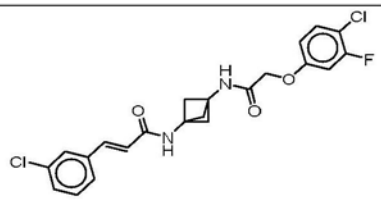
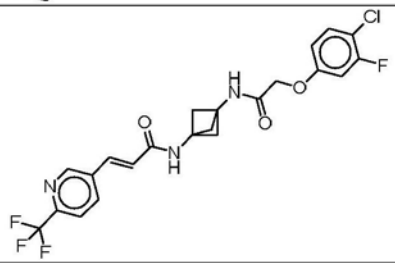
[0422]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
326		327	
328		329	
330		331	
332		333	

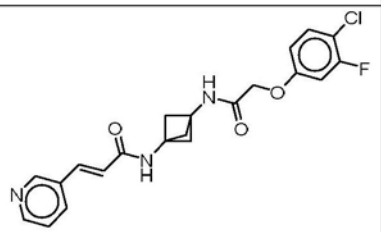
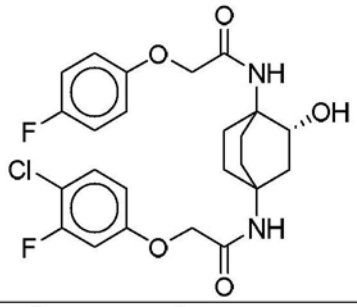
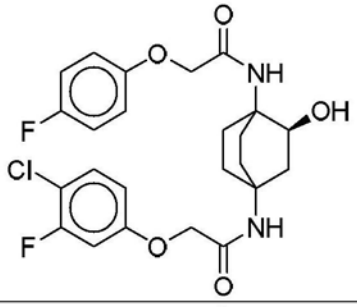
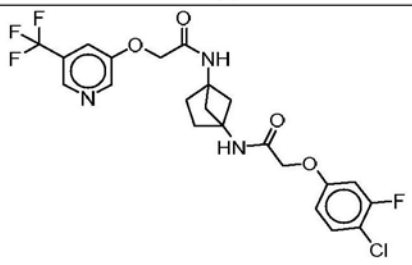
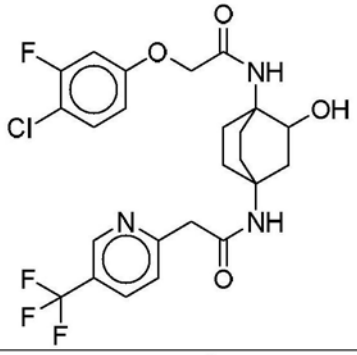
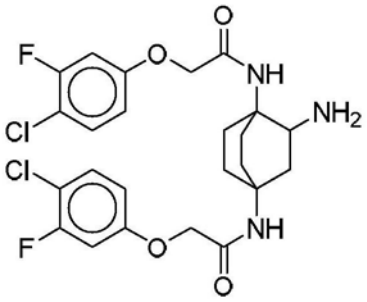
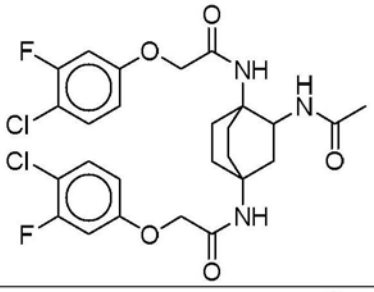
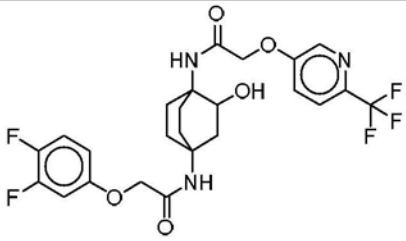
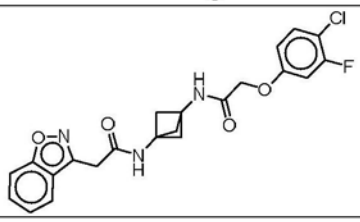
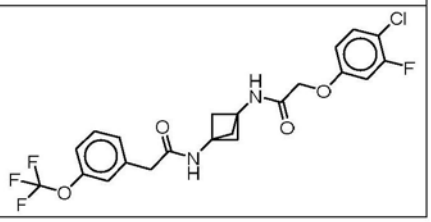
[0423]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
334		335	
336		337	
338		339	
340		341	

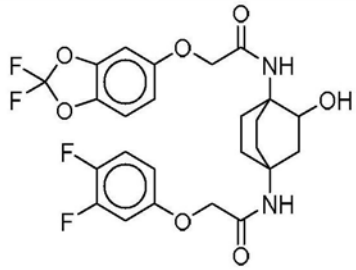
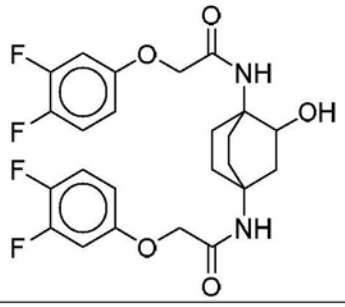
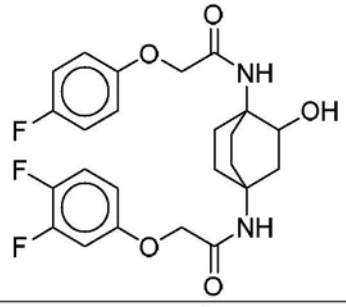
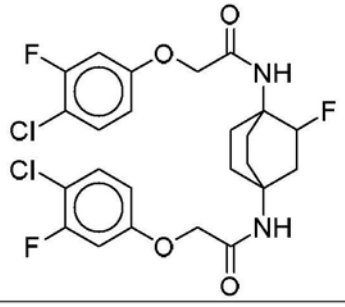
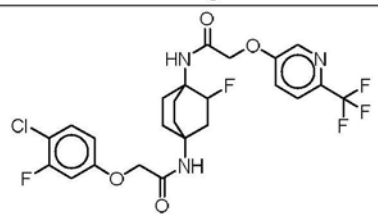
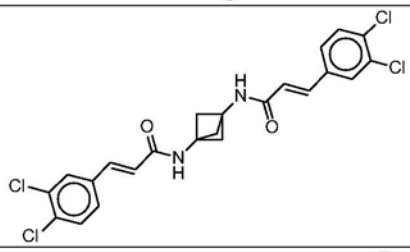
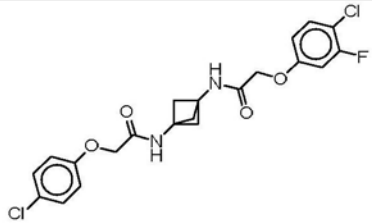
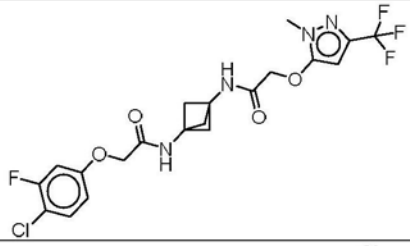
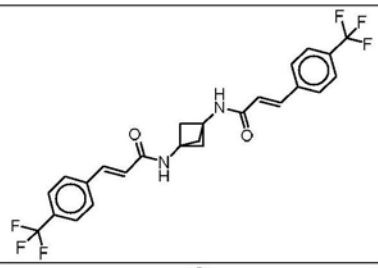
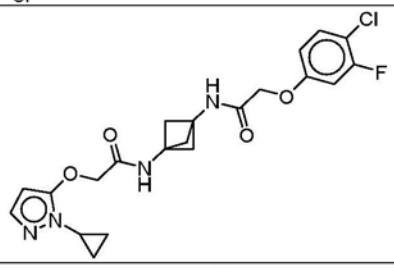
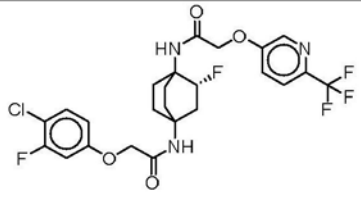
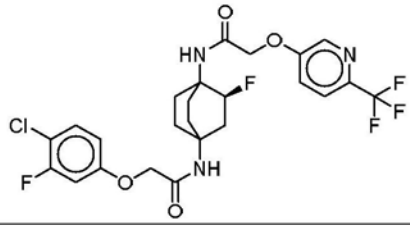
[0424]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
342		343	
344		345	
346		347	
348		349	
350		351	

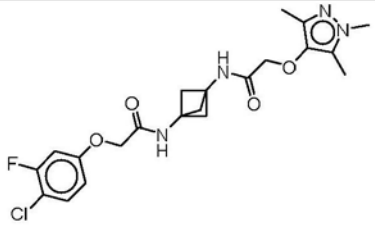
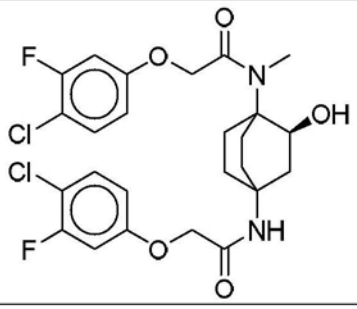
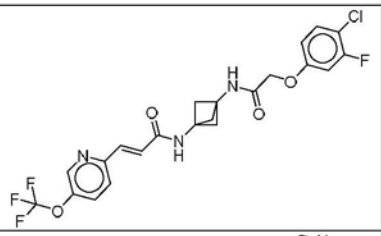
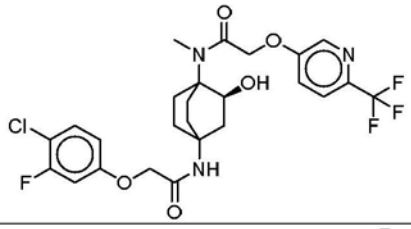
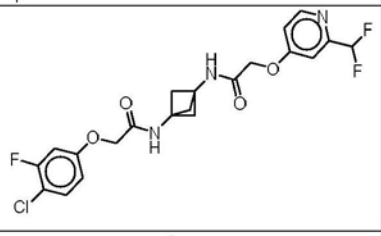
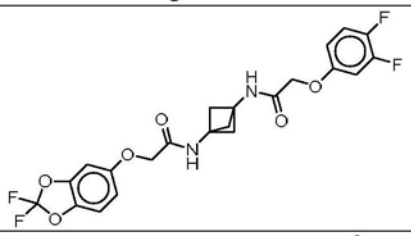
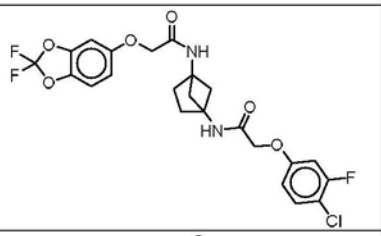
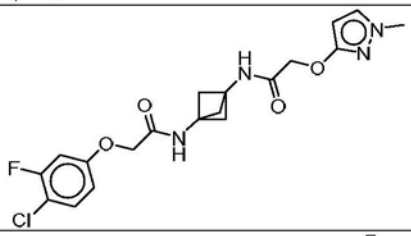
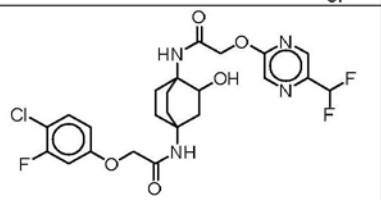
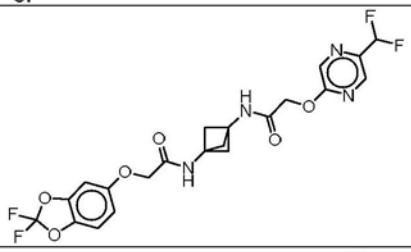
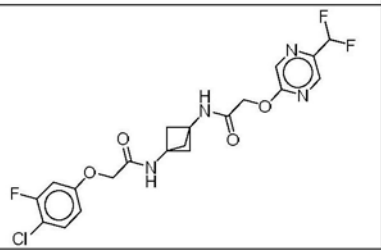
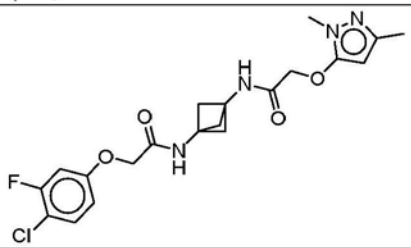
[0425]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
352		353	
354		355	
356		357	
358		359	
360		361	

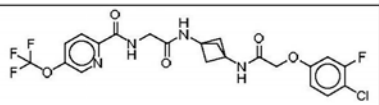
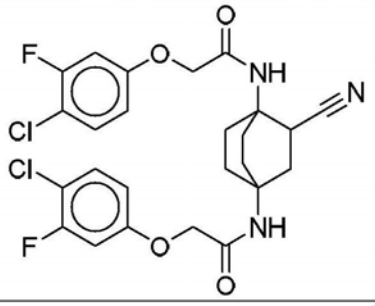
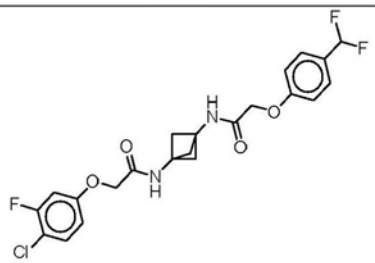
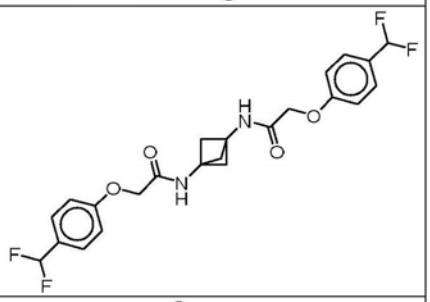
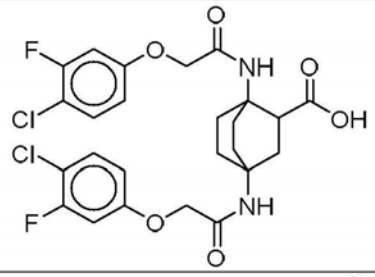
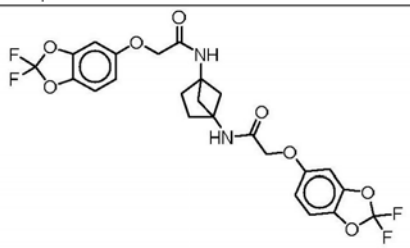
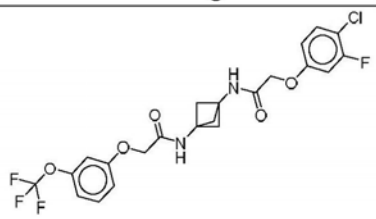
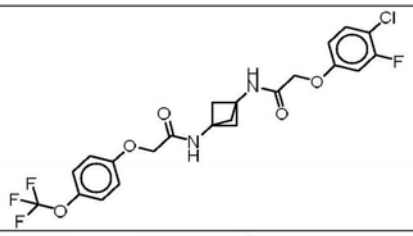
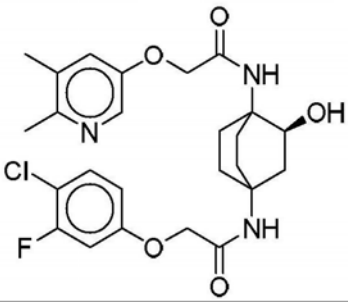
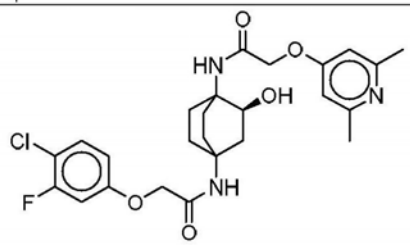
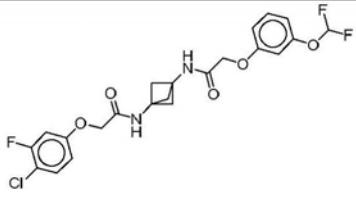
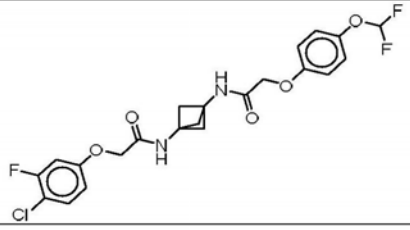
[0426]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
362		363	
364		365	
366		367	
368		369	
370		371	
372		373	

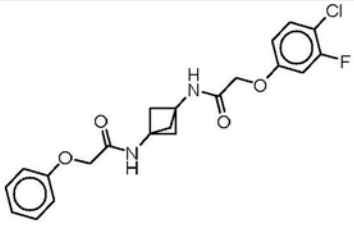
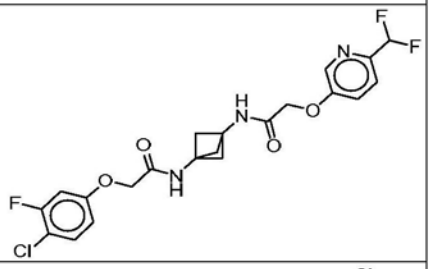
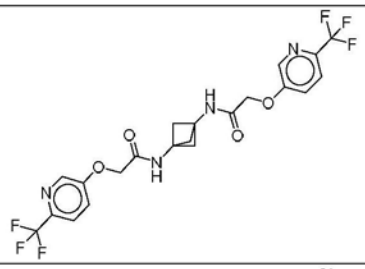
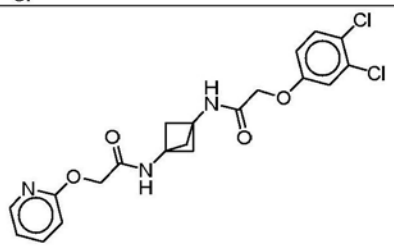
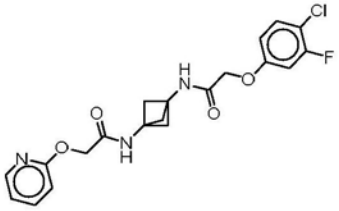
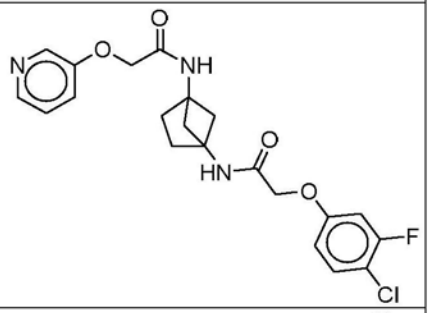
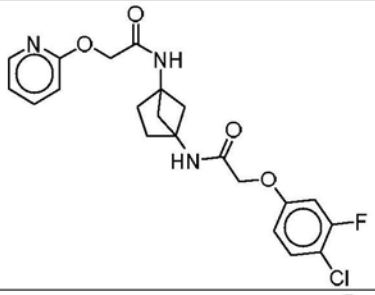
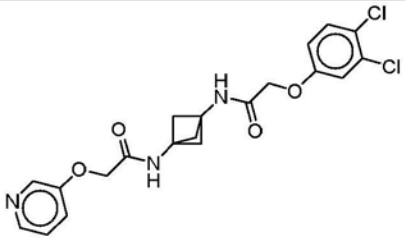
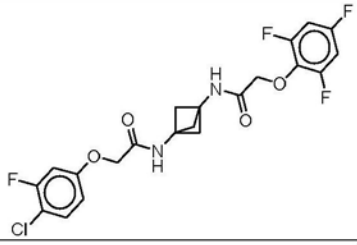
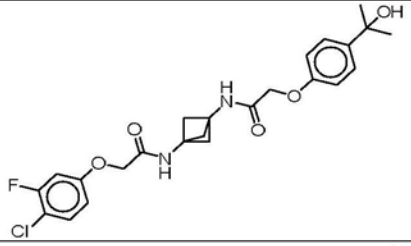
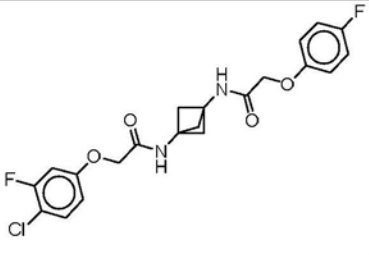
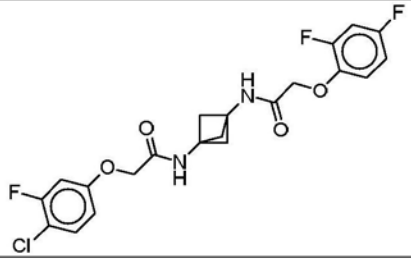
[0427]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
374		375	
376		377	
378		379	
380		381	
382		383	
384		385	

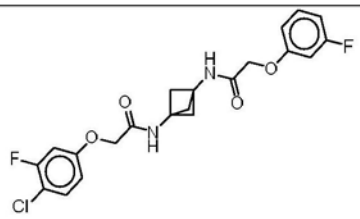
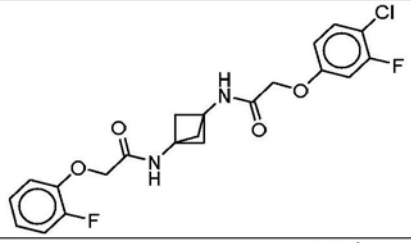
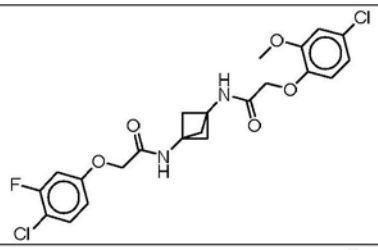
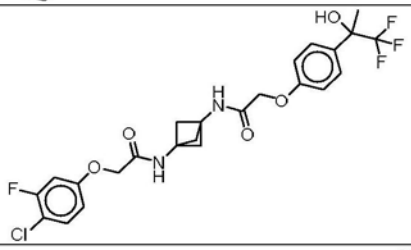
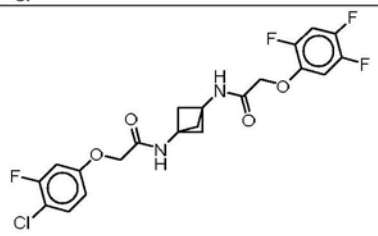
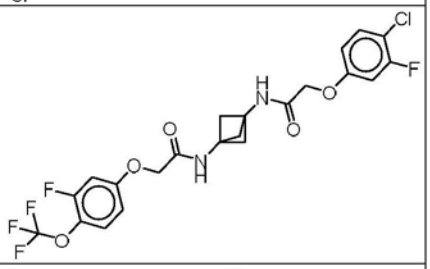
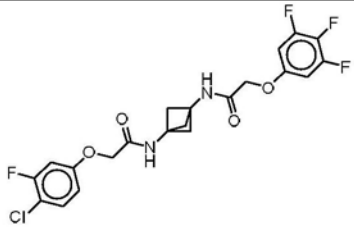
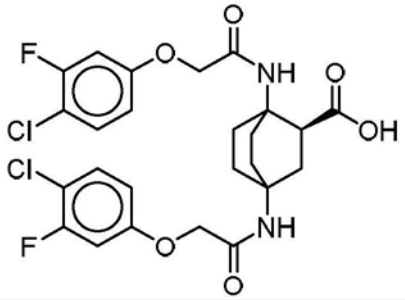
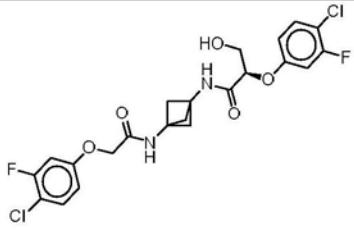
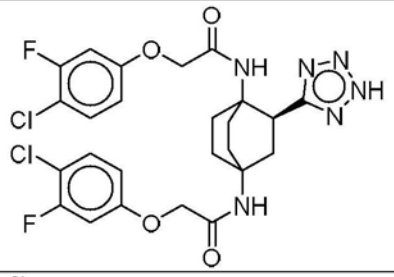
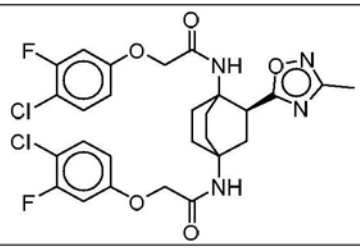
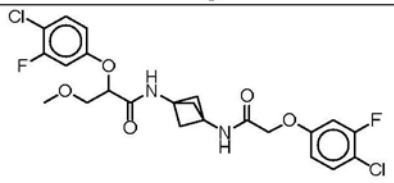
[0428]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
386		387	
388		389	
390		391	
392		393	
394		395	
396		397	

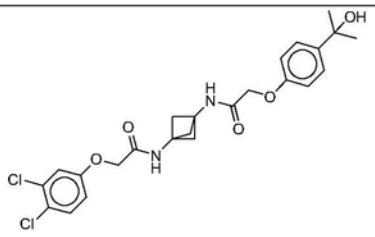
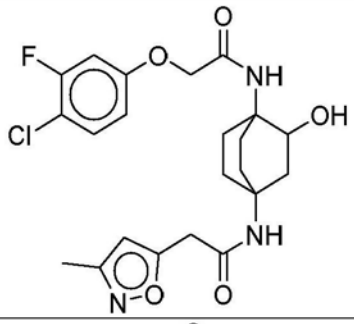
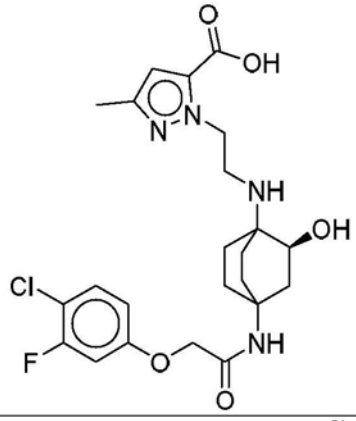
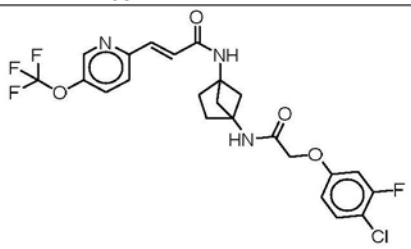
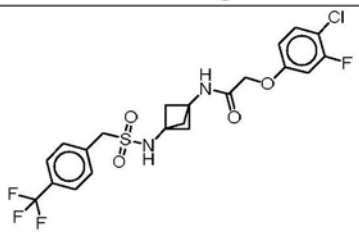
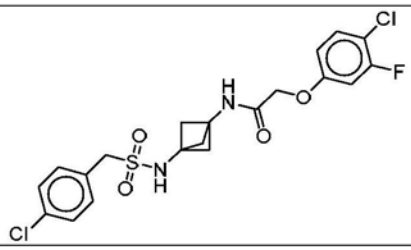
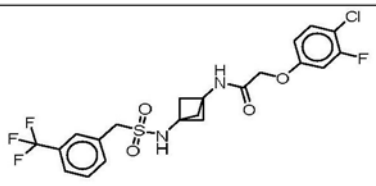
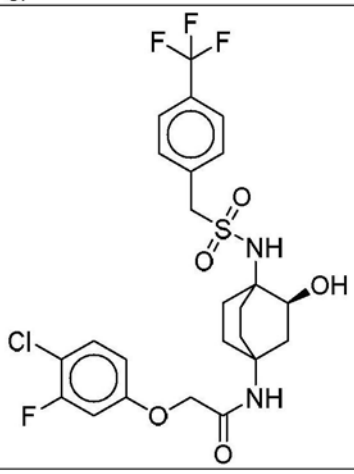
[0429]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
398		399	
400		401	
402		403	
404		405	
406		407	
408		409	

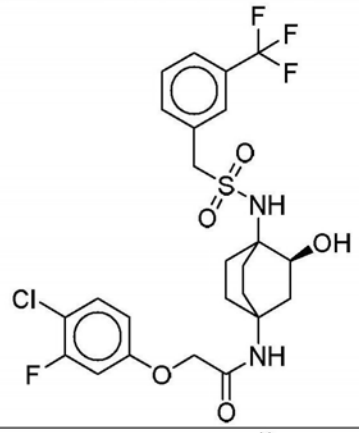
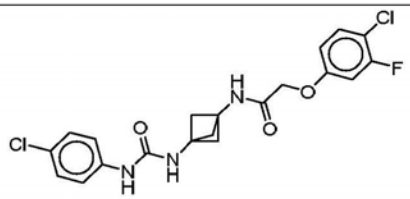
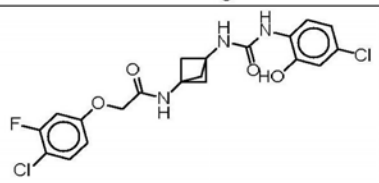
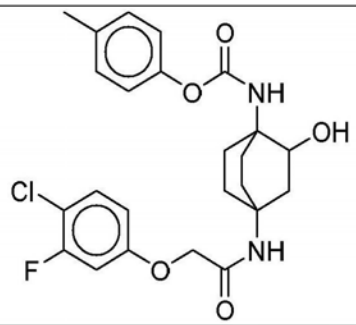
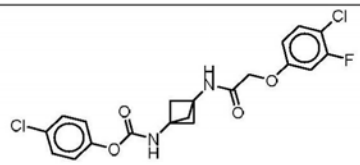
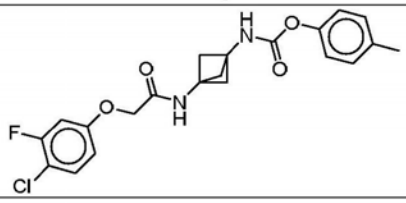
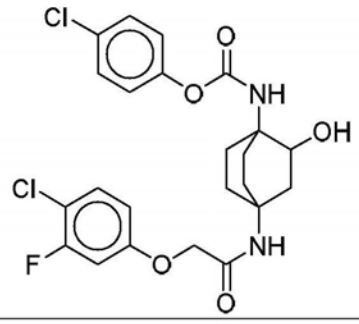
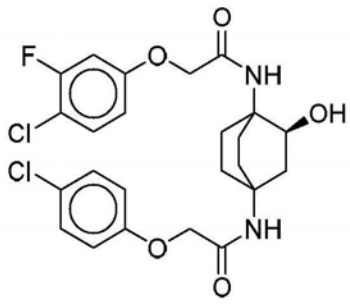
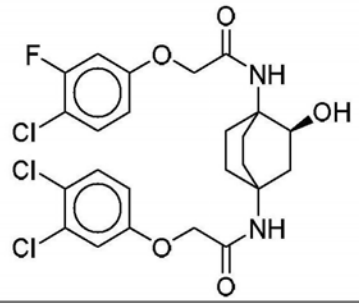
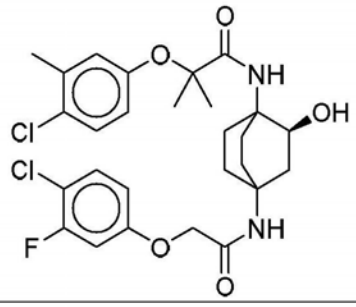
[0430]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
410		411	
412		413	
414		415	
416		417	
418		419	
420		421	

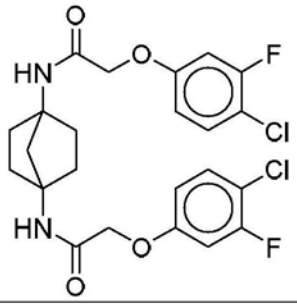
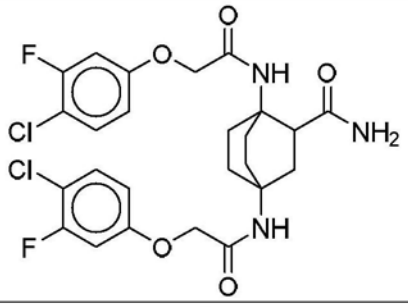
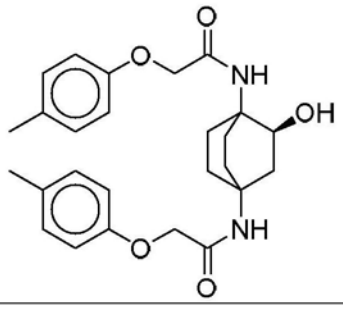
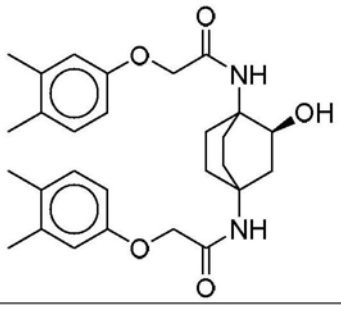
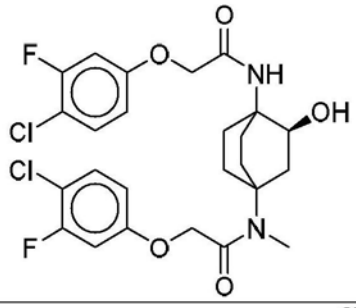
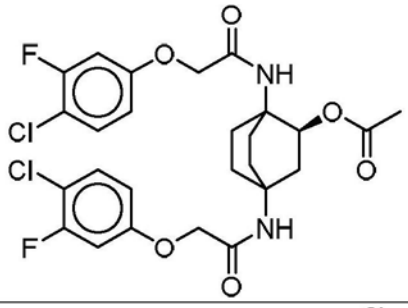
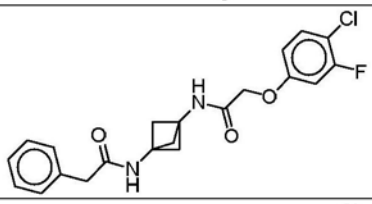
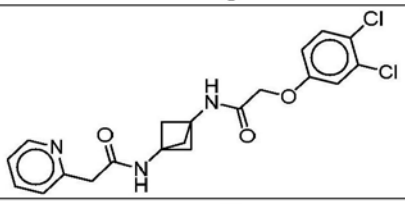
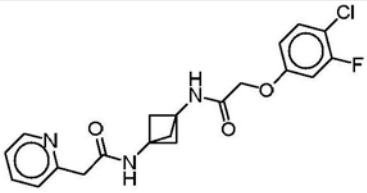
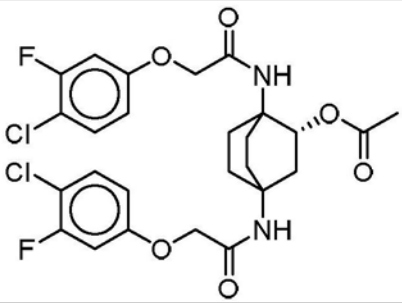
[0431]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
422		423	
424		425	
426		427	
428		429	

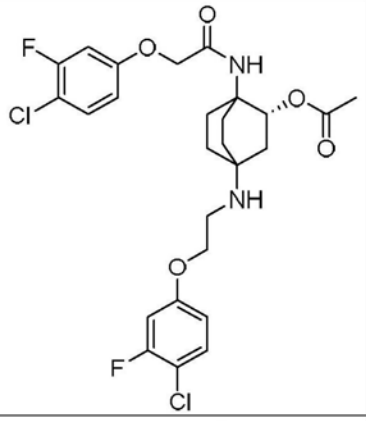
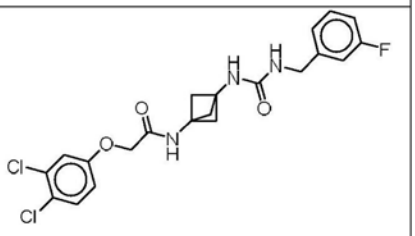
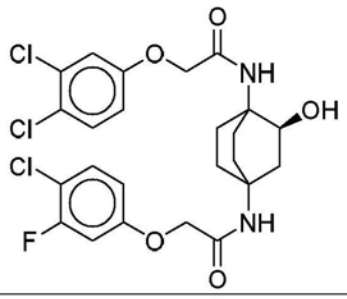
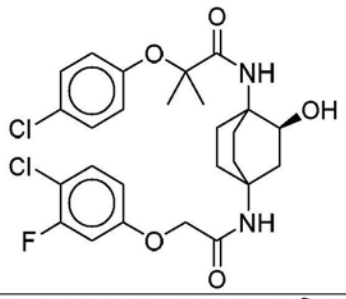
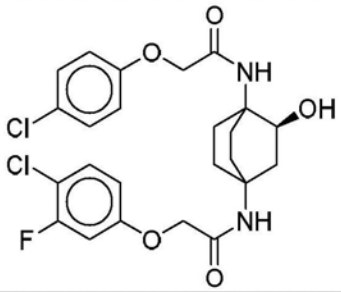
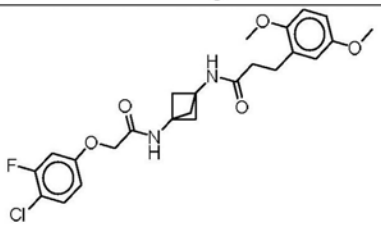
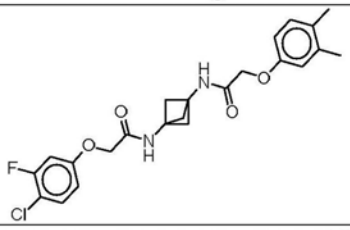
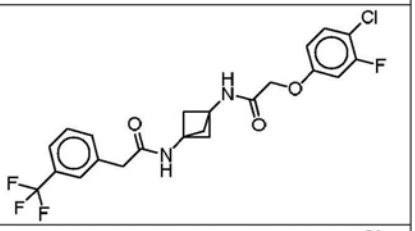
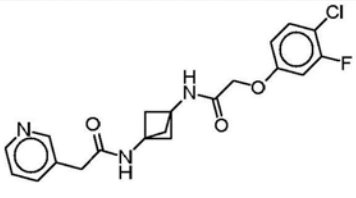
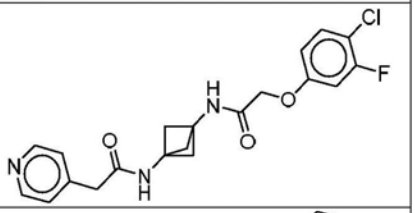
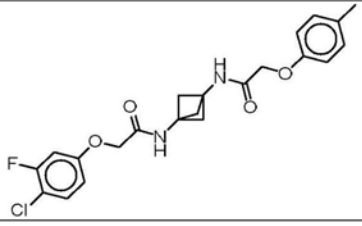
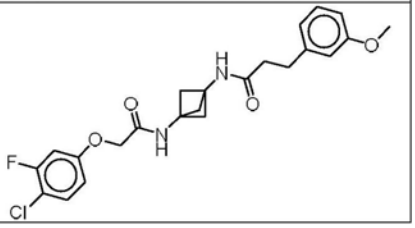
[0432]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
430		431	
432		433	
434		435	
436		437	
438		439	

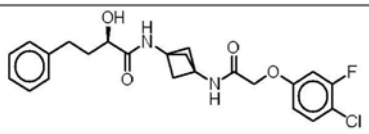
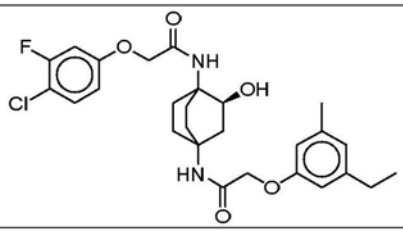
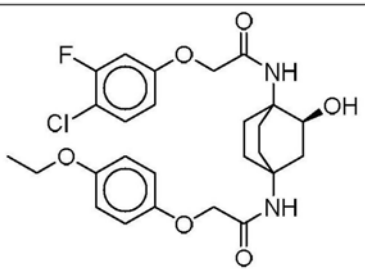
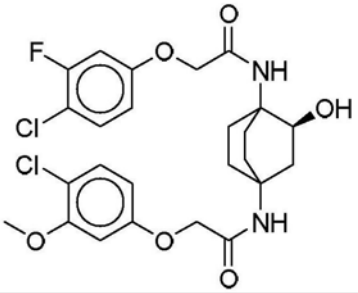
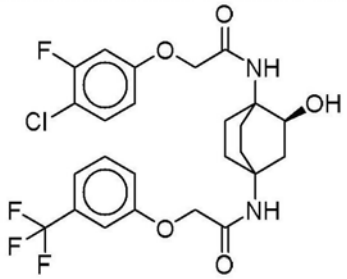
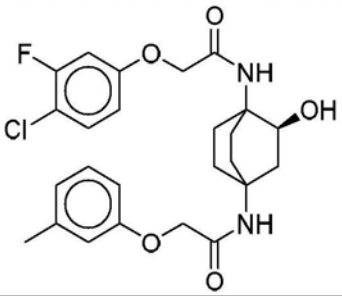
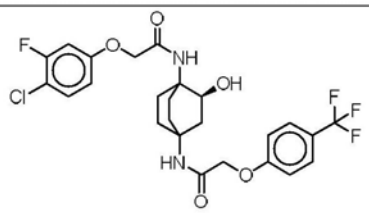
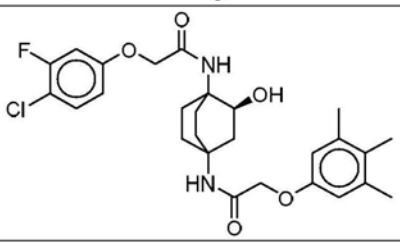
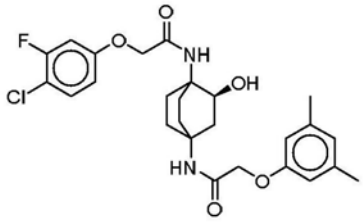
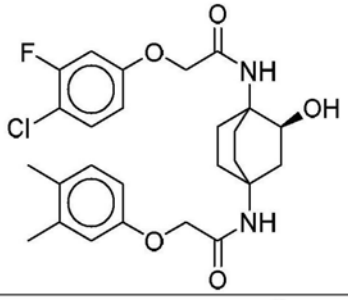
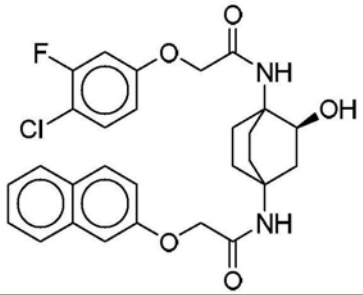
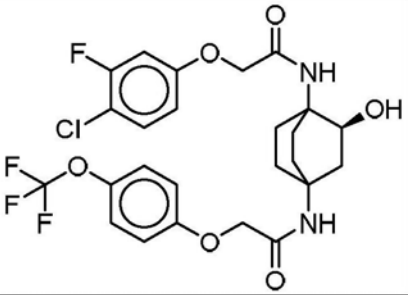
[0433]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
440		441	
442		443	
444		445	
446		447	
448		449	

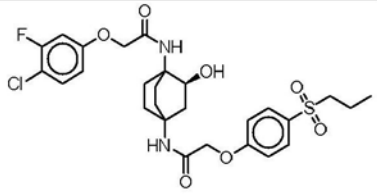
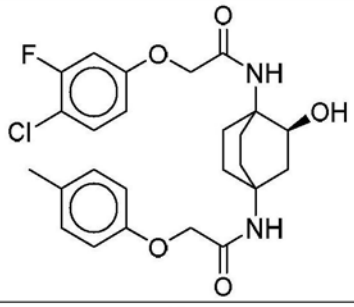
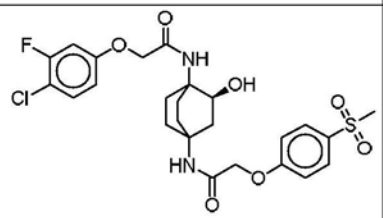
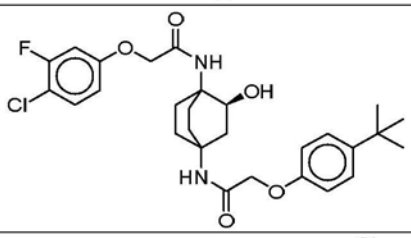
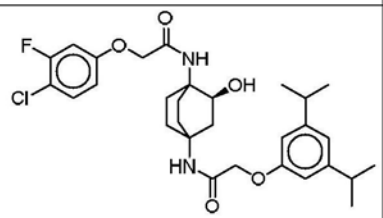
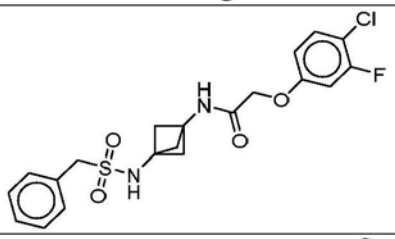
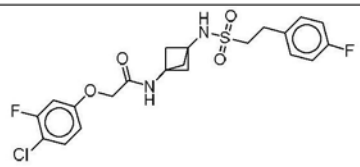
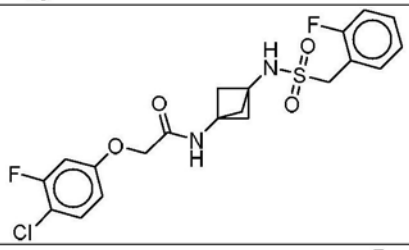
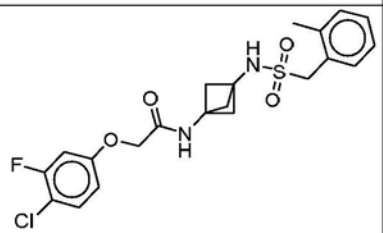
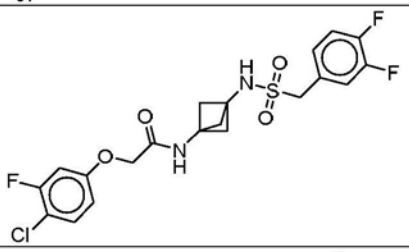
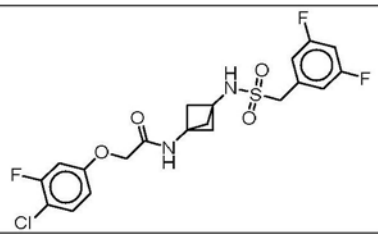
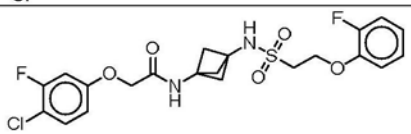
[0434]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
450		451	
452		453	
454		455	
456		457	
458		459	
460		461	

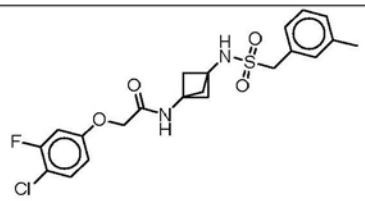
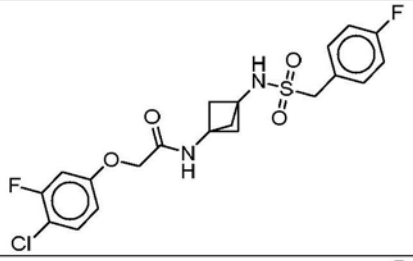
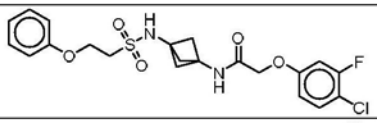
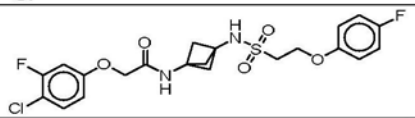
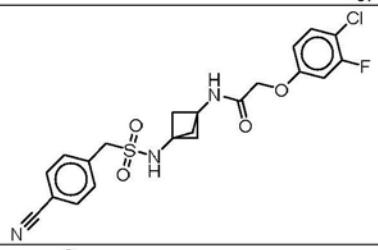
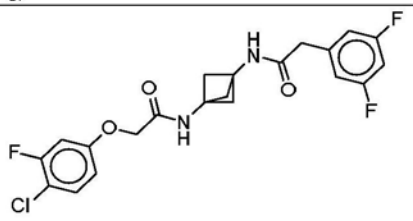
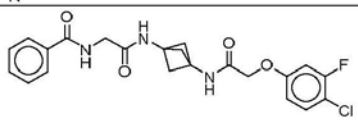
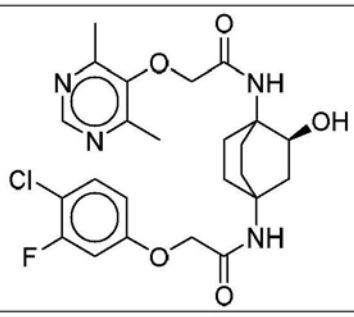
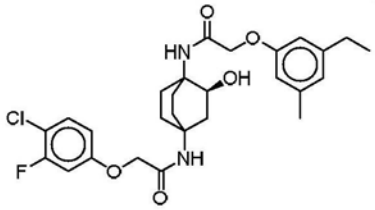
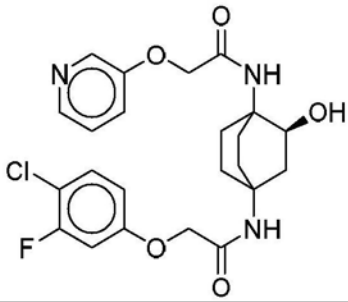
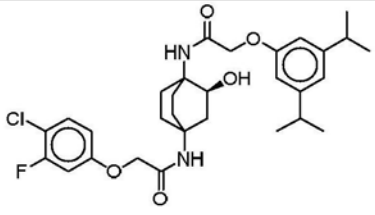
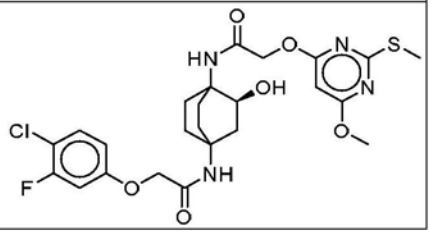
[0435]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
462		463	
464		465	
466		467	
468		469	
470		471	
472		473	

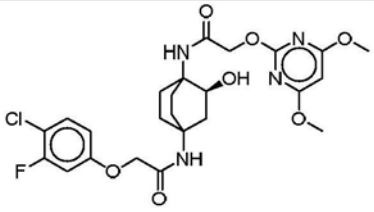
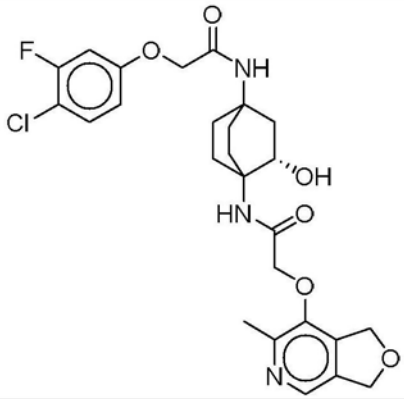
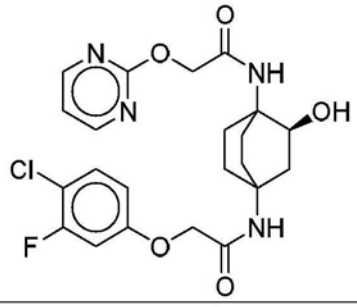
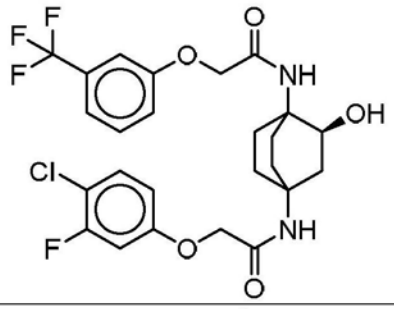
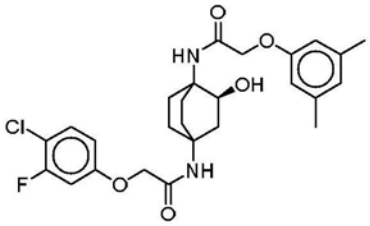
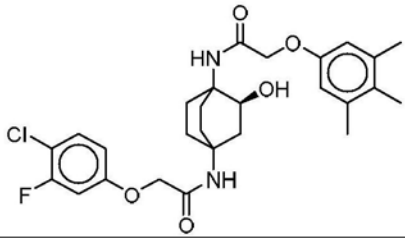
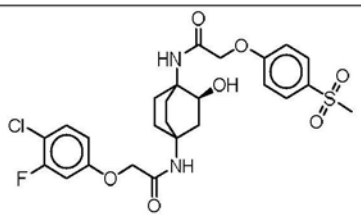
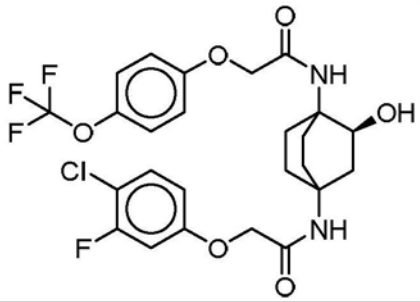
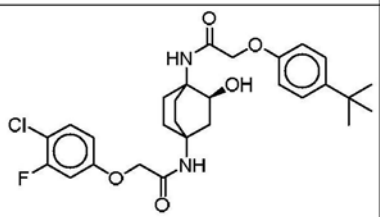
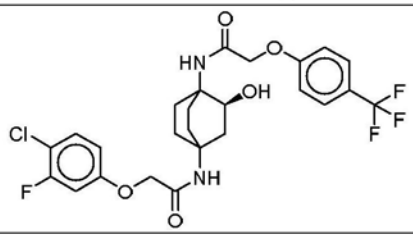
[0436]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
474		475	
476		477	
478		479	
480		481	
482		483	
484		485	

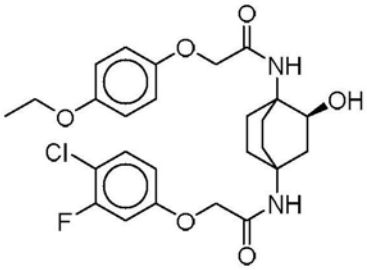
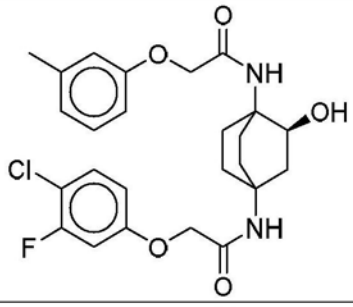
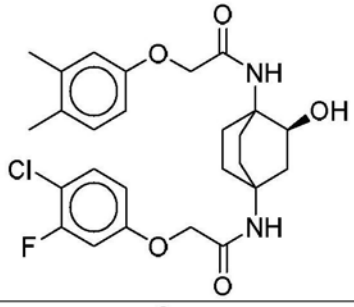
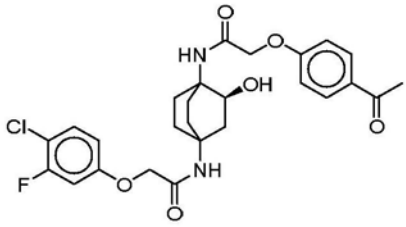
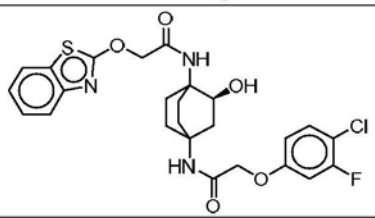
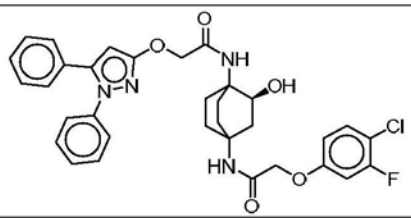
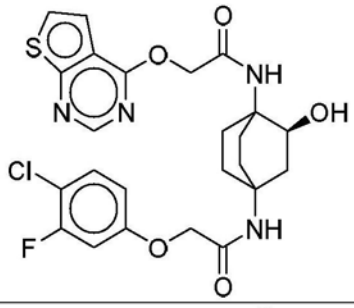
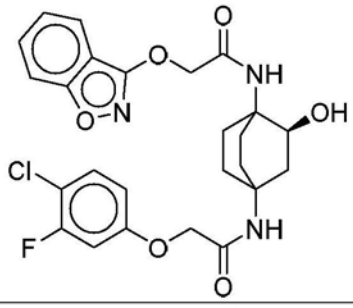
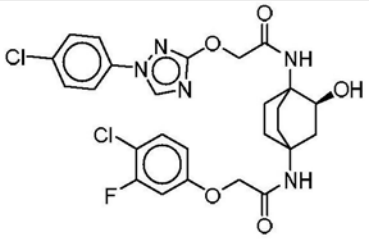
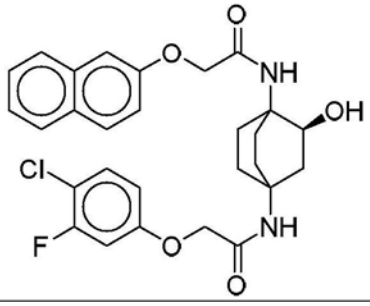
[0437]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
486		487	
488		489	
490		491	
492		493	
494		495	
496		497	

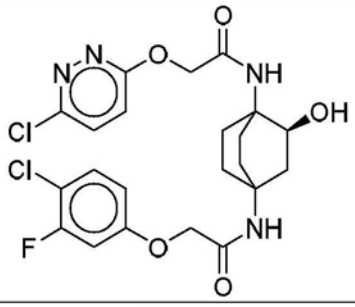
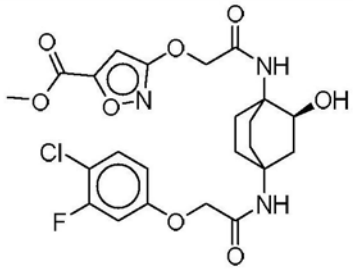
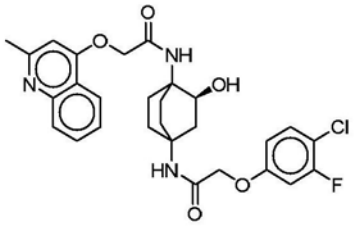
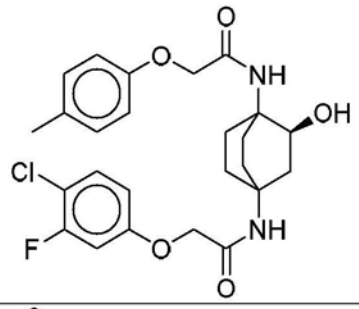
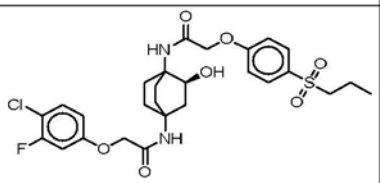
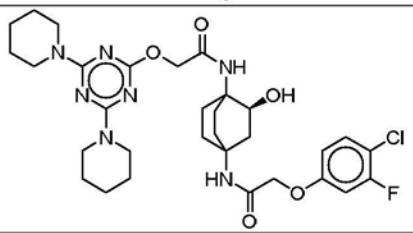
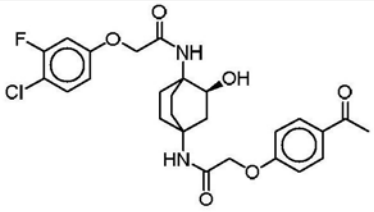
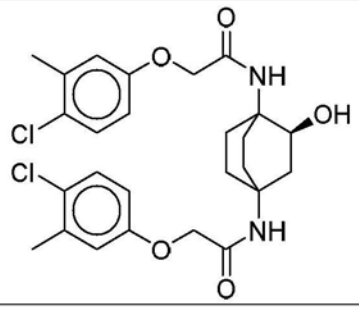
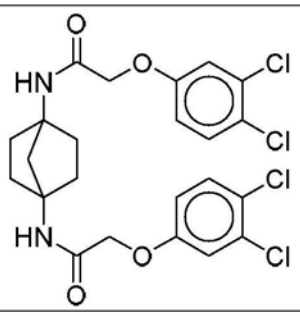
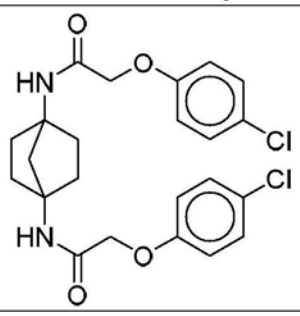
[0438]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
498		499	
500		501	
502		503	
504		505	
506		507	

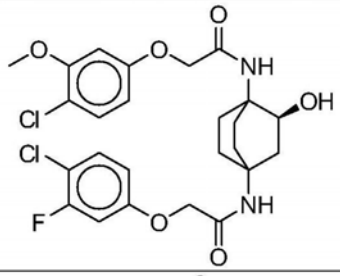
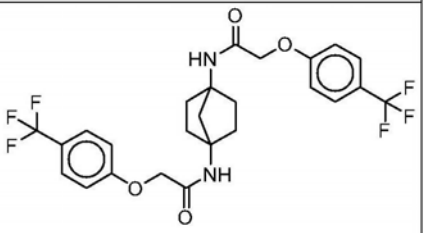
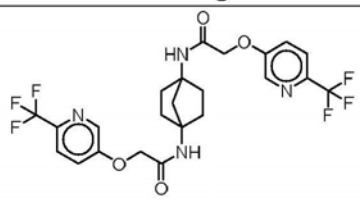
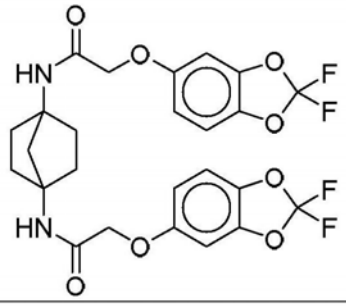
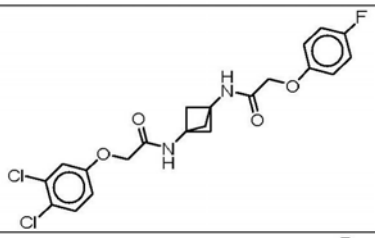
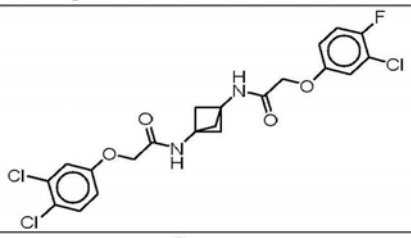
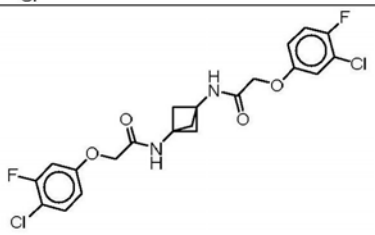
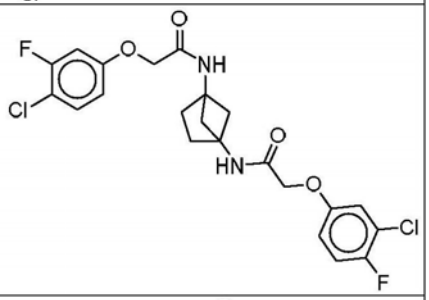
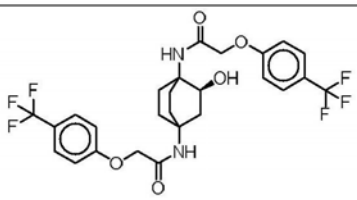
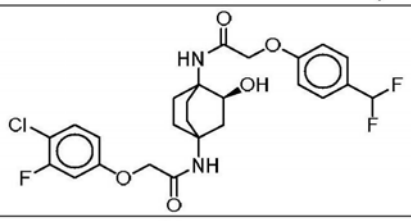
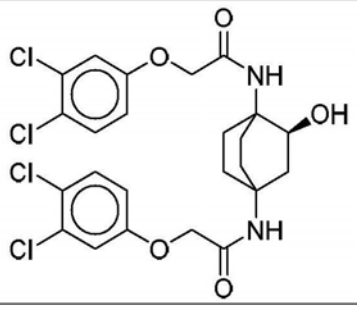
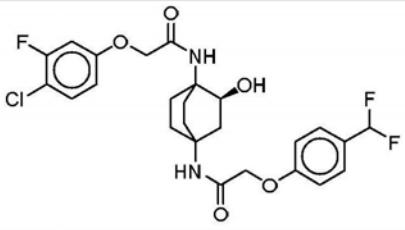
[0439]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
508		509	
510		511	
512		513	
514		515	
516		517	

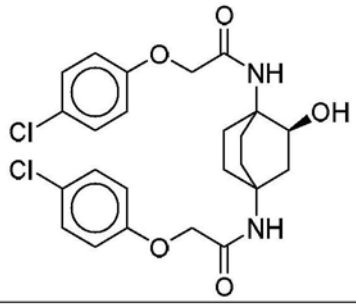
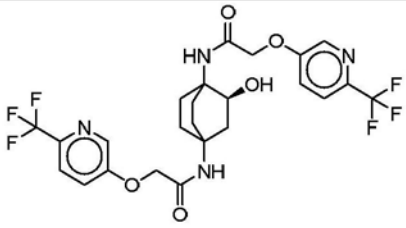
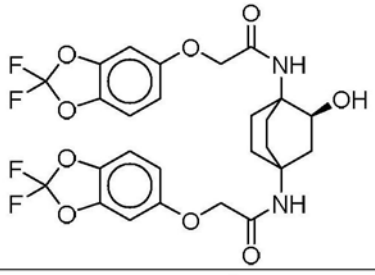
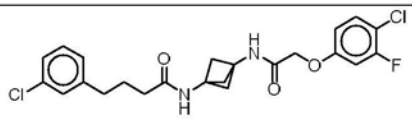
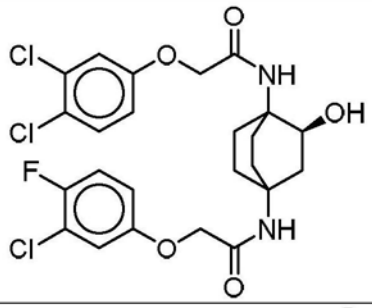
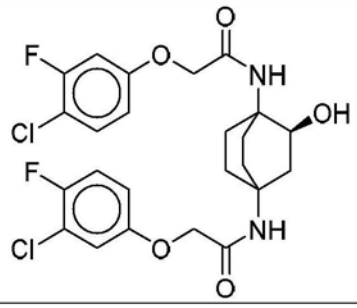
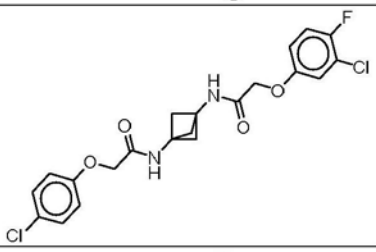
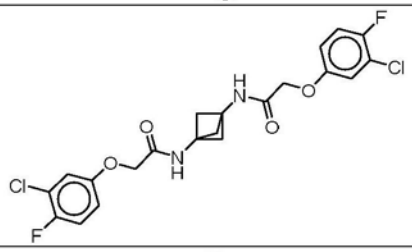
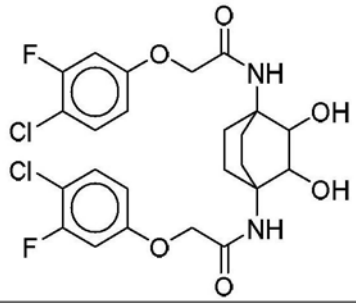
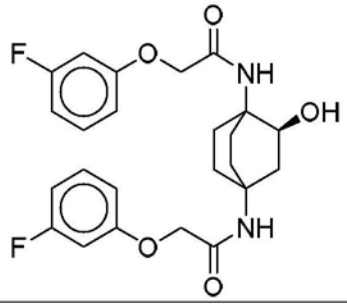
[0440]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
518		519	
520		521	
522		523	
524		525	
526		527	

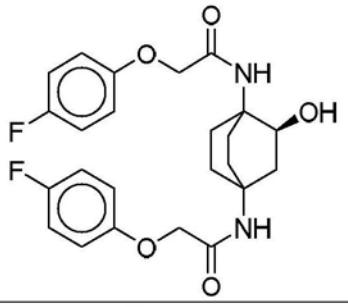
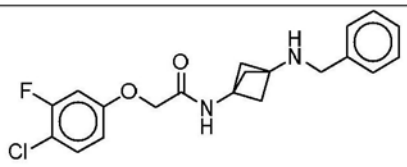
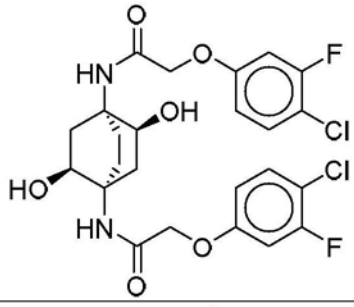
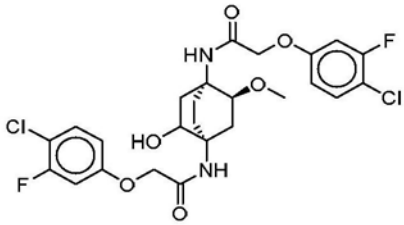
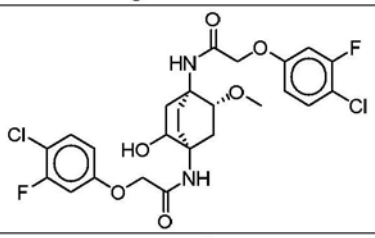
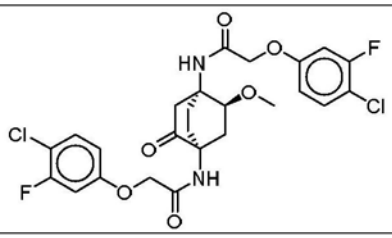
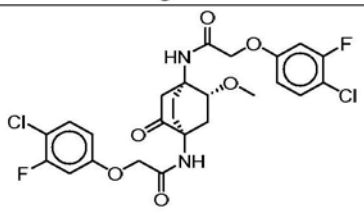
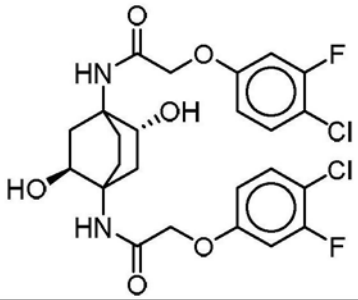
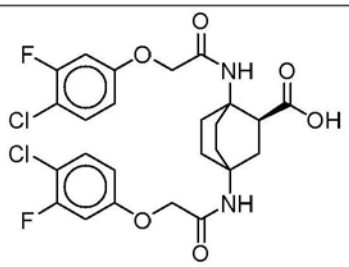
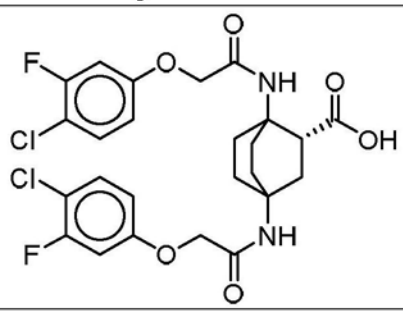
[0441]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
528		529	
530		531	
532		533	
534		535	
536		537	
538		539	

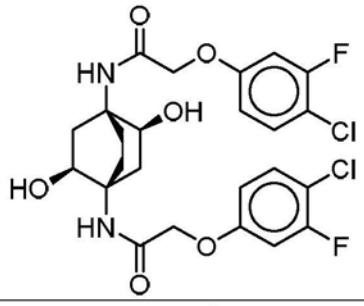
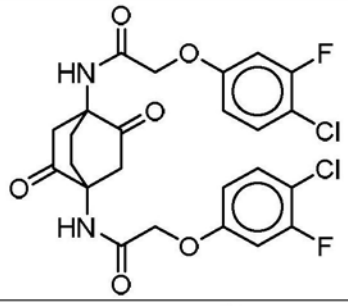
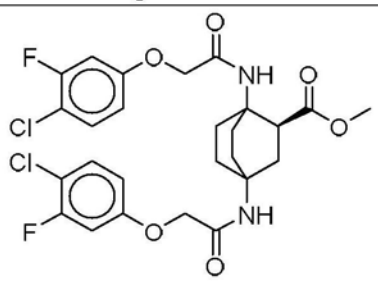
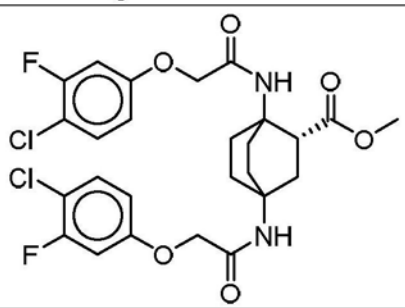
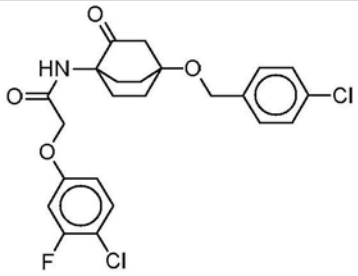
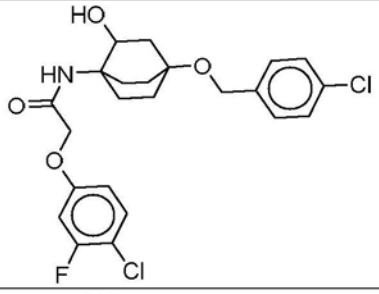
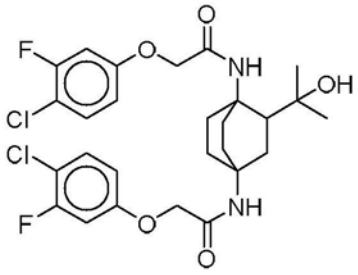
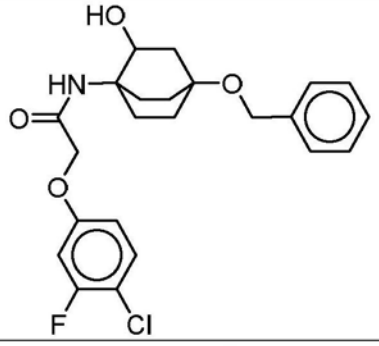
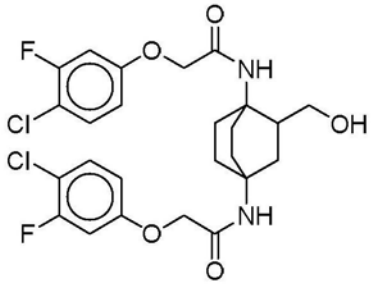
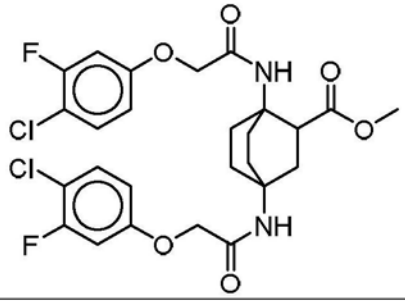
[0442]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
540		541	
542		543	
544		545	
546		547	
548		549	

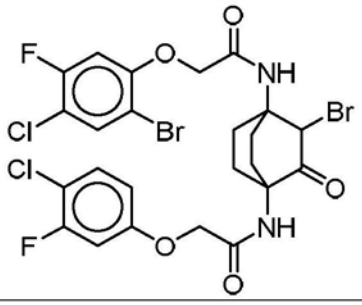
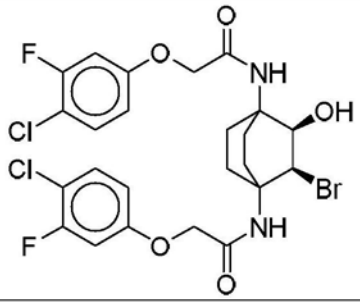
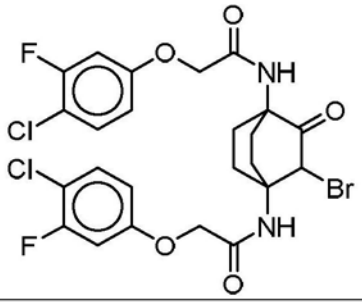
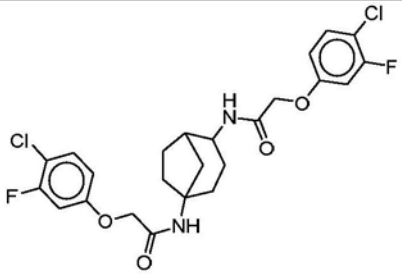
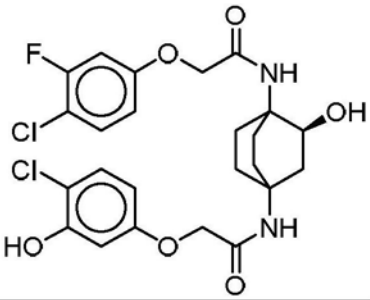
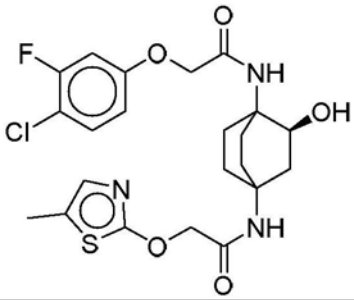
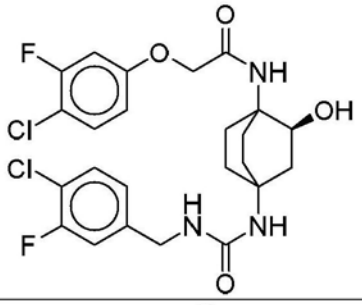
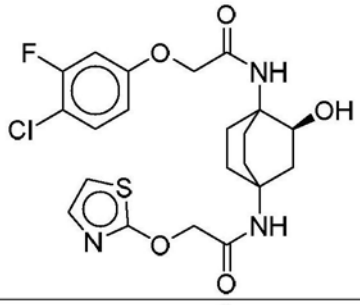
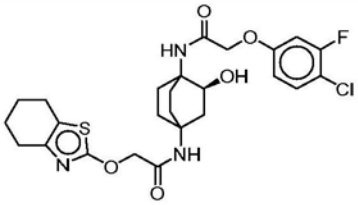
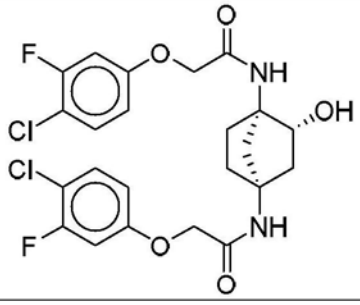
[0443]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
550		551	
552		553	
554		555	
556		557	
558		559	

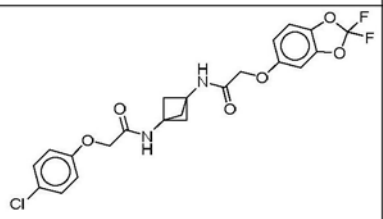
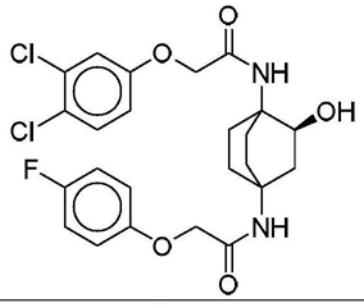
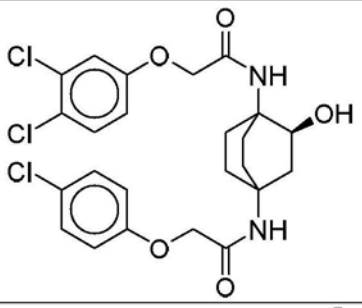
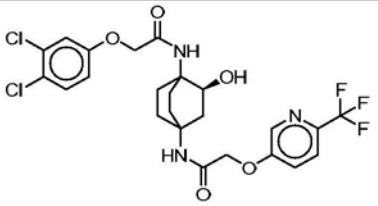
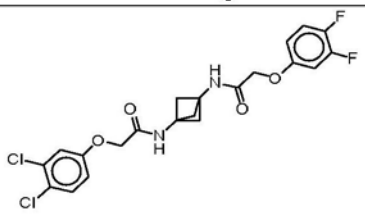
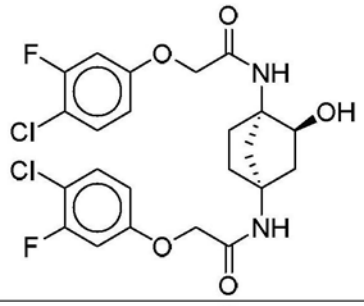
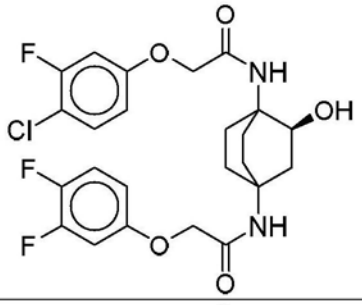
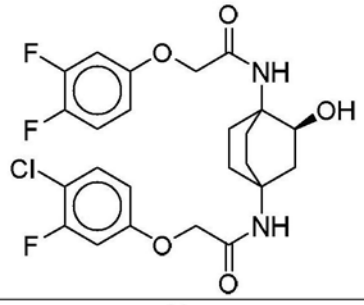
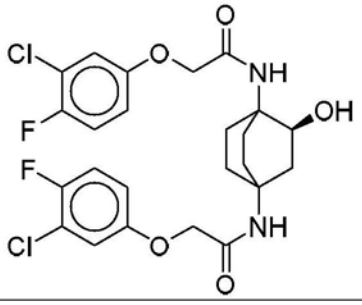
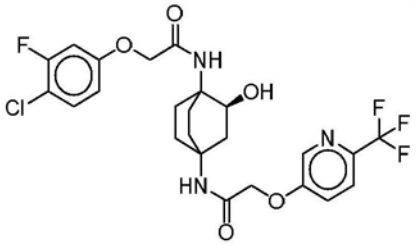
[0444]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
560		561	
562		563	
564		565	
566		567	
568		569	

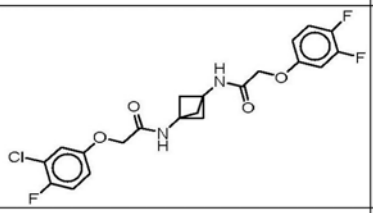
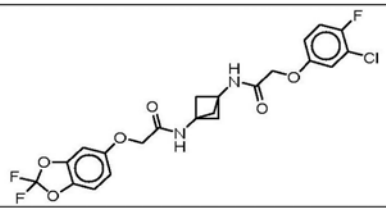
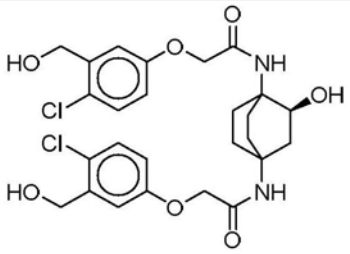
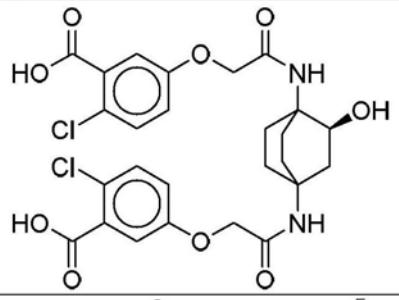
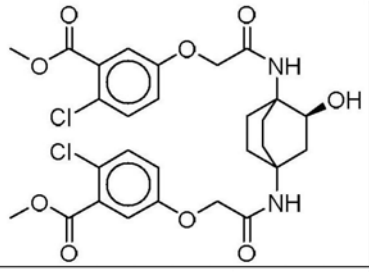
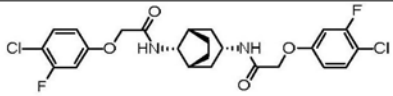
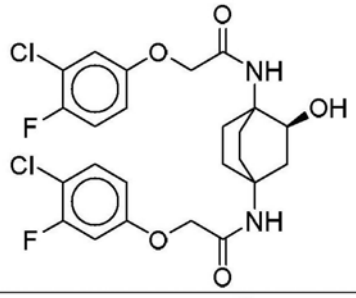
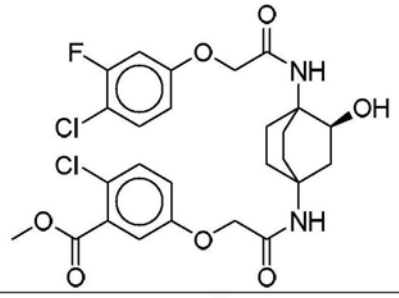
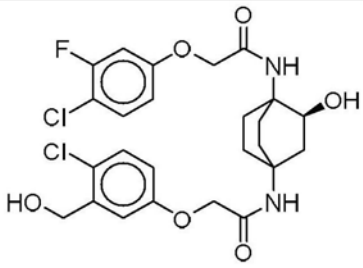
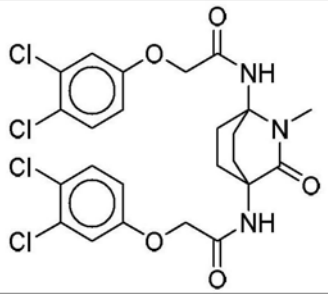
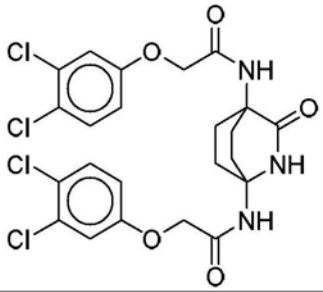
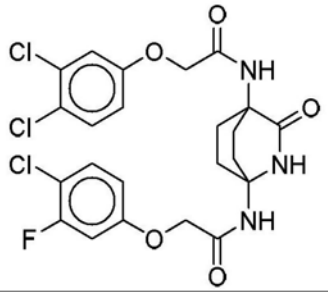
[0445]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
570		571	
572		573	
574		575	
576		577	
578		579	

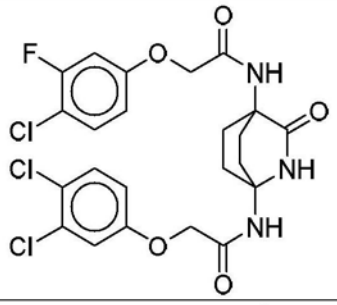
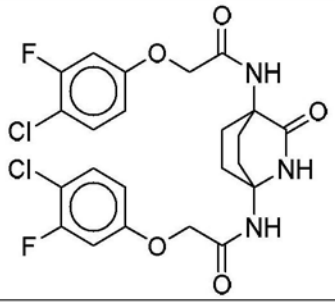
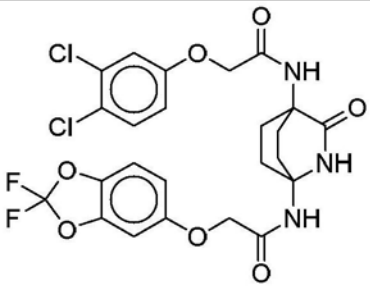
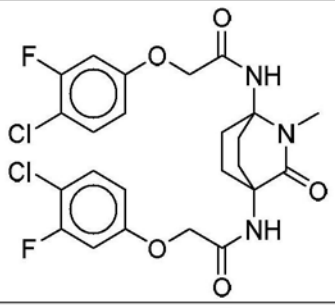
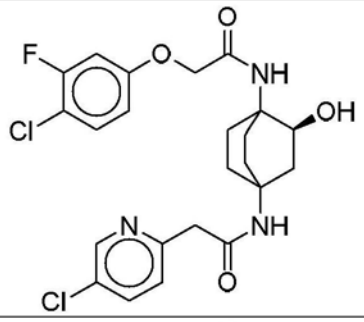
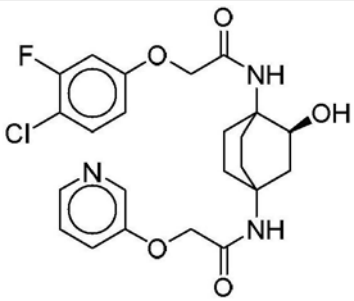
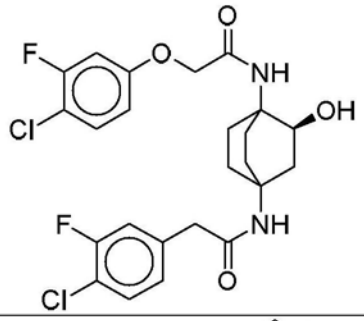
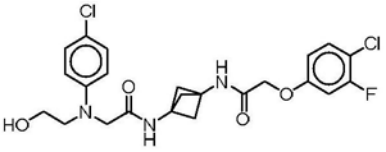
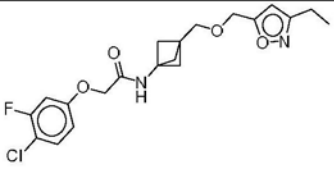
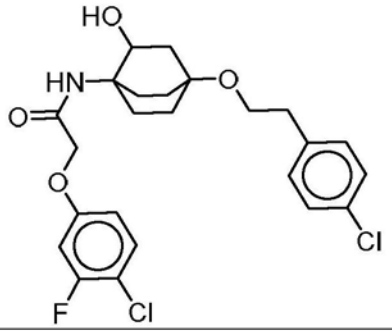
[0446]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
580		581	
582		583	
584		585	
586		587	
588		589	

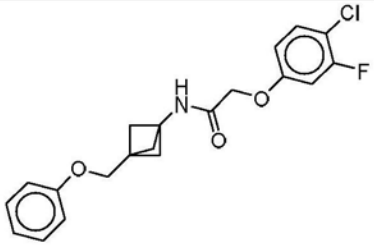
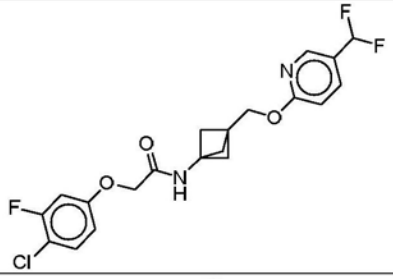
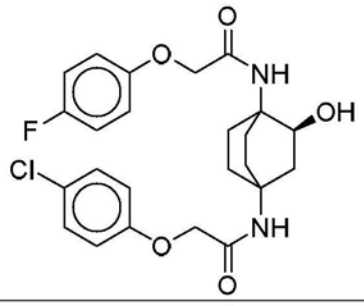
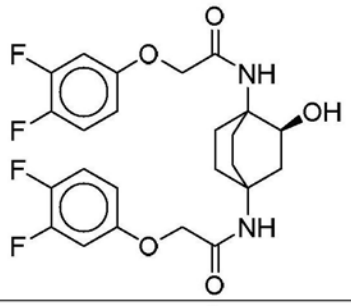
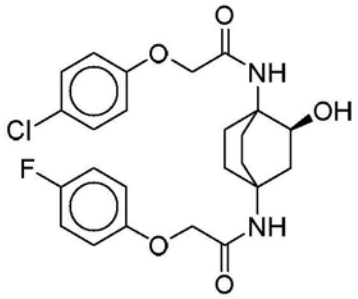
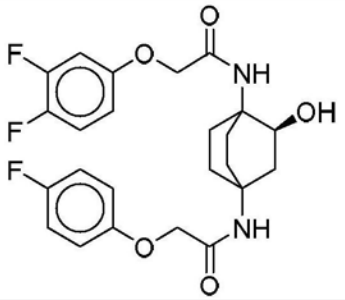
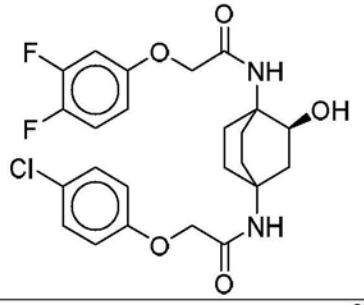
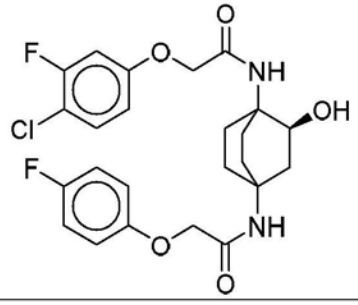
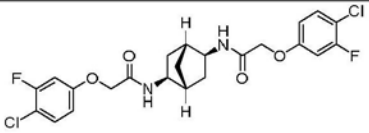
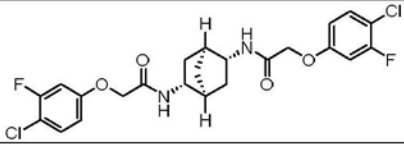
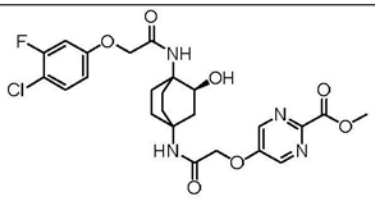
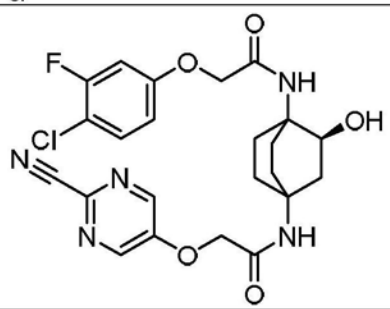
[0447]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
590		591	
592		593	
594		595	
596		597	
598		599	
600		601	

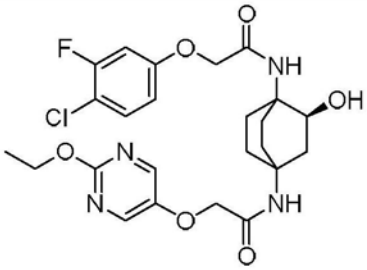
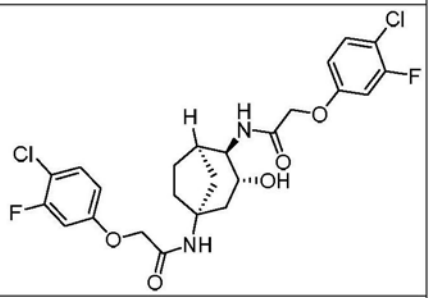
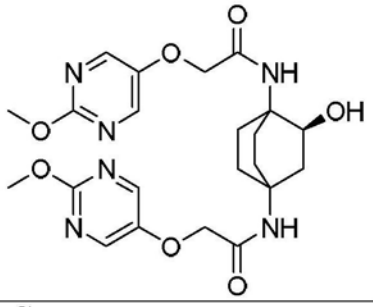
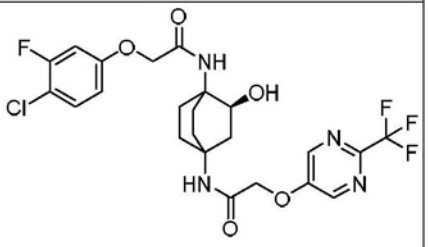
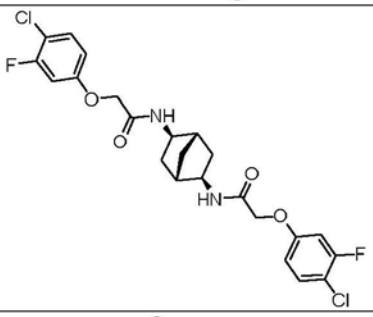
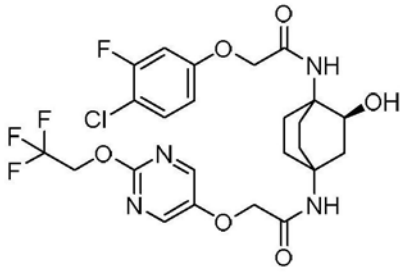
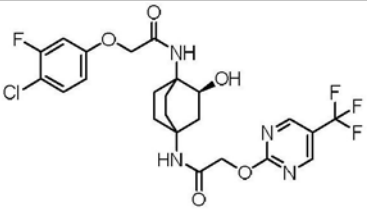
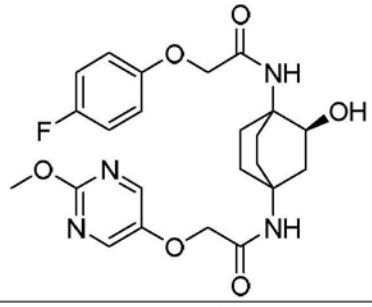
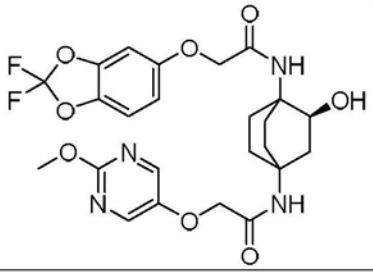
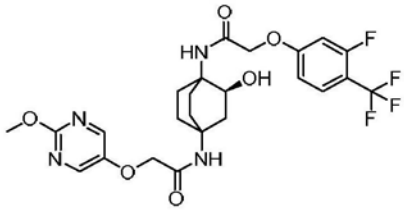
[0448]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
602		603	
604		605	
606		607	
608		609	
610		611	

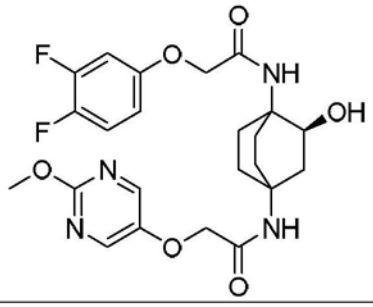
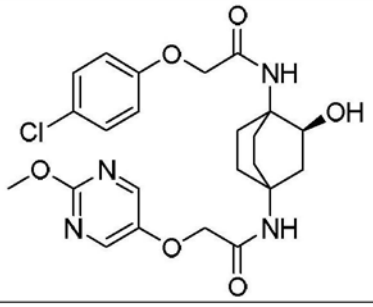
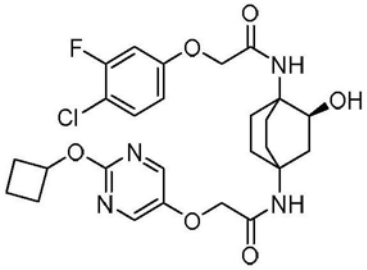
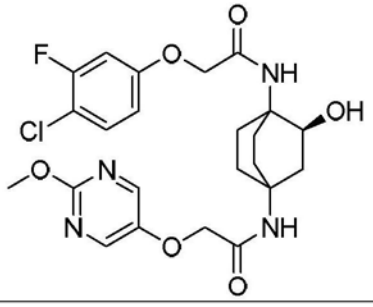
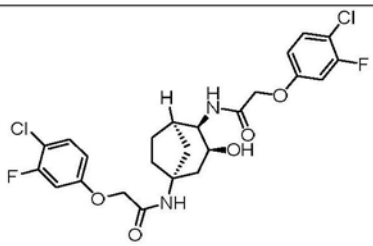
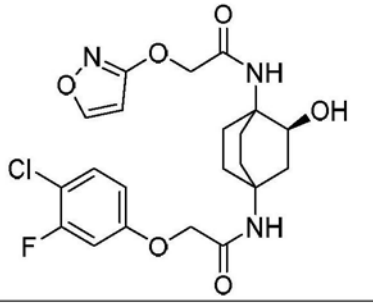
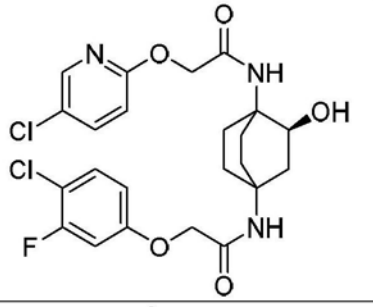
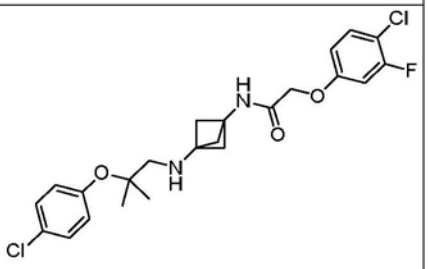
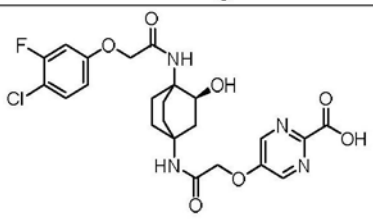
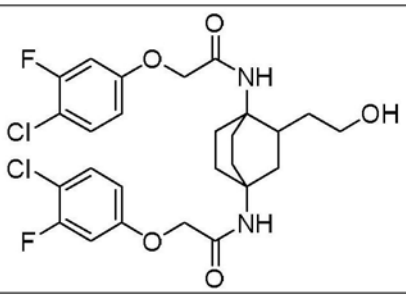
[0449]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
612		613	
614		615	
616		617	
618		619	
620		621	
622		623	

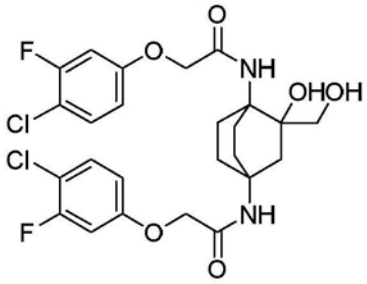
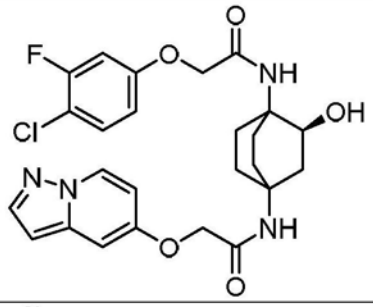
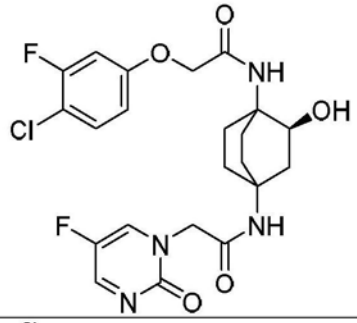
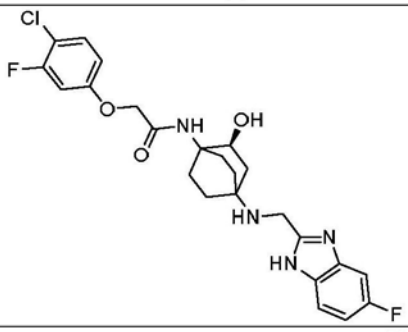
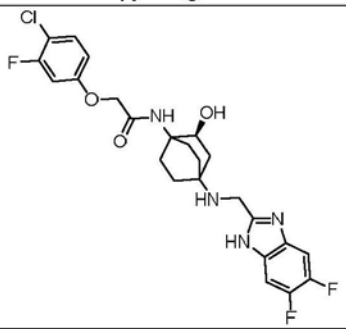
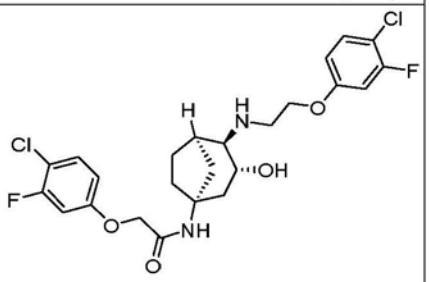
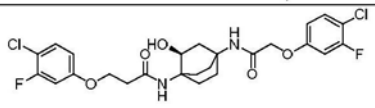
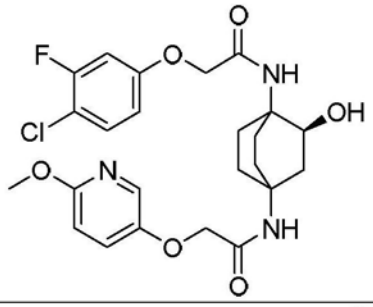
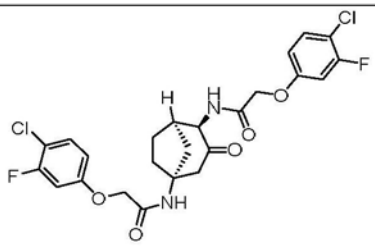
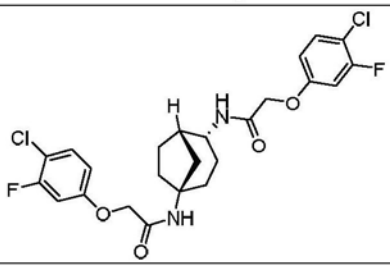
[0450]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
624		625	
626		627	
628		629	
630		631	
632		633	

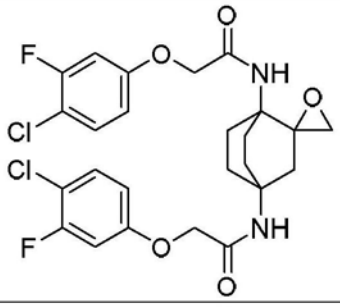
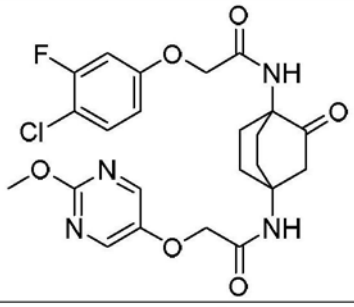
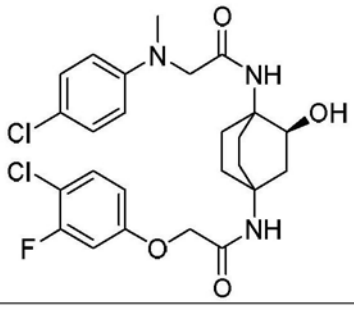
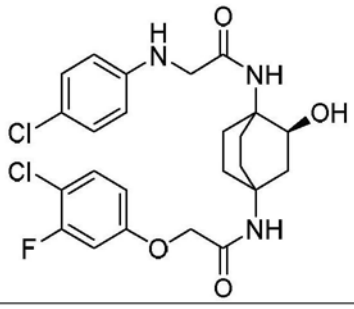
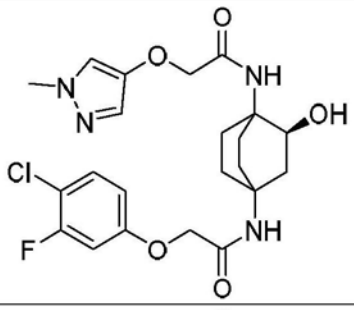
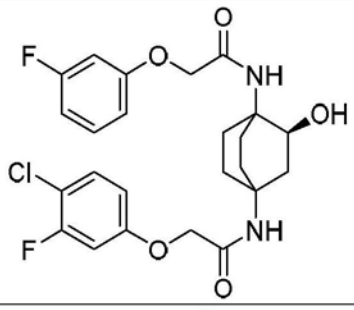
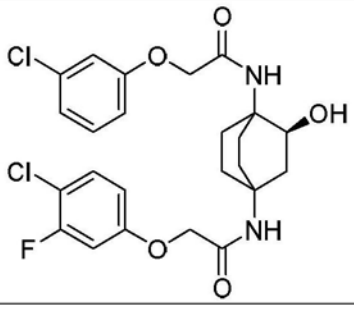
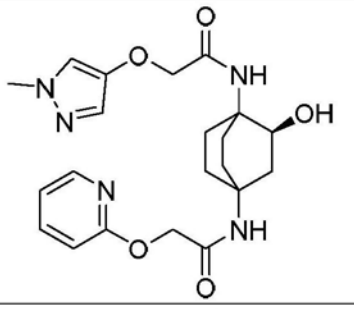
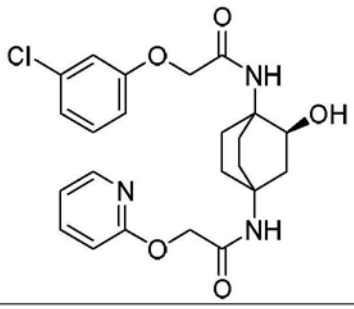
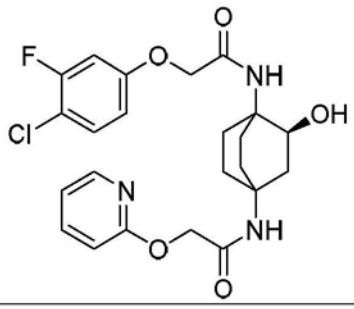
[0451]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
634		635	
636		637	
638		639	
640		641	
642		643	

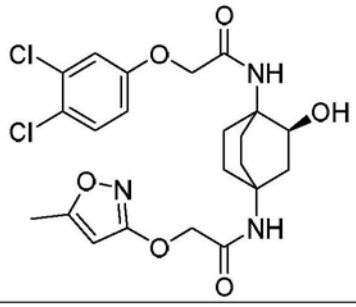
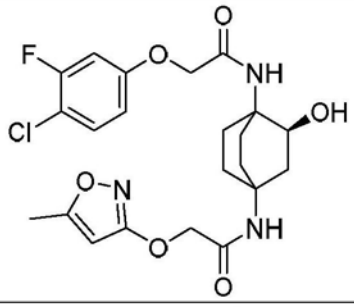
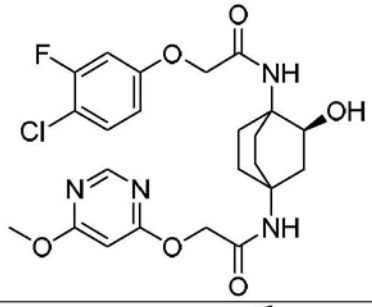
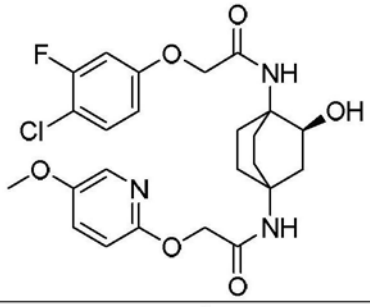
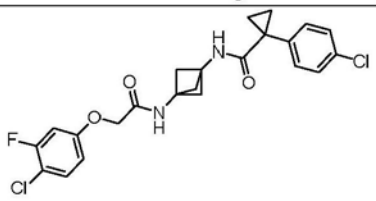
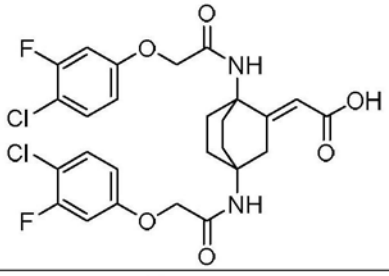
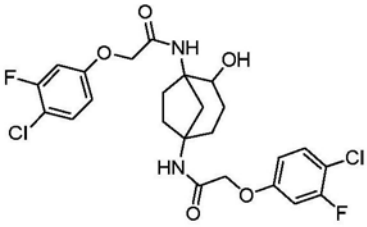
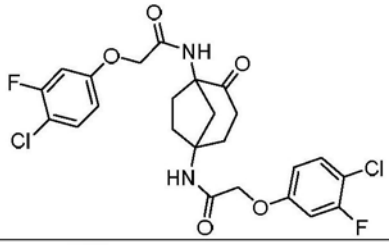
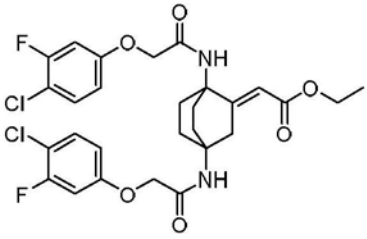
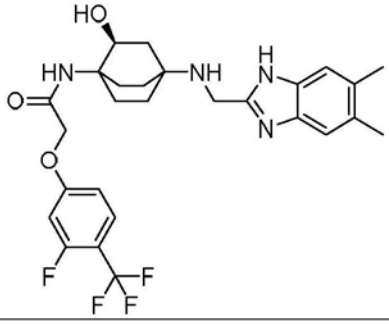
[0452]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
644		645	
646		647	
648		649	
650		651	
652		653	

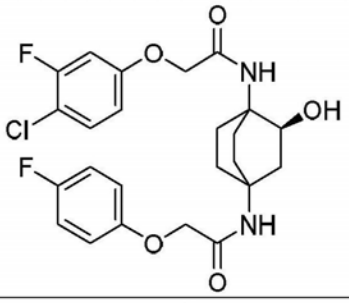
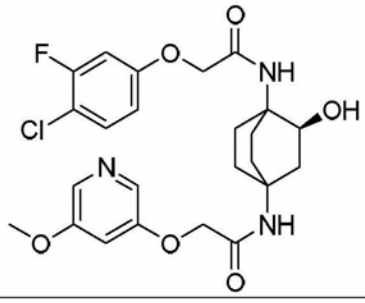
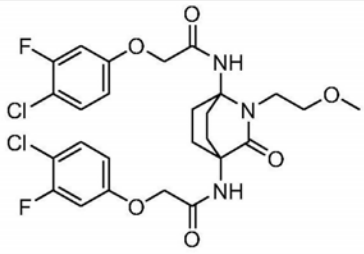
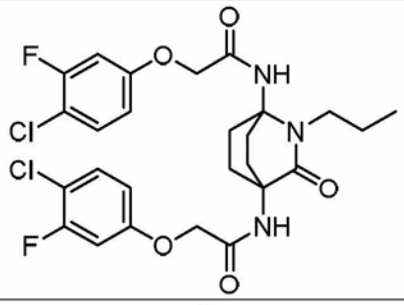
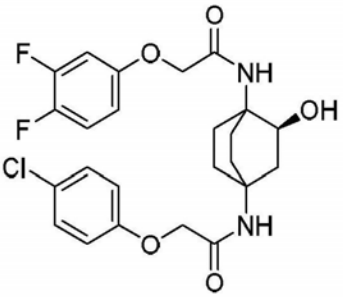
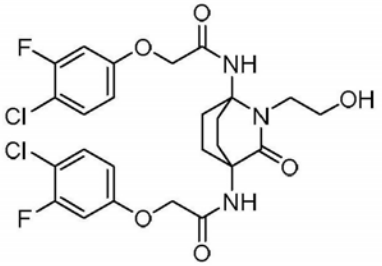
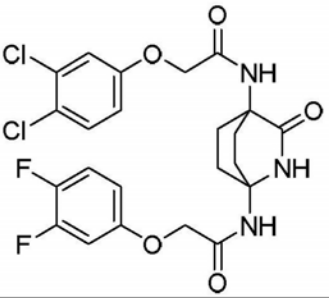
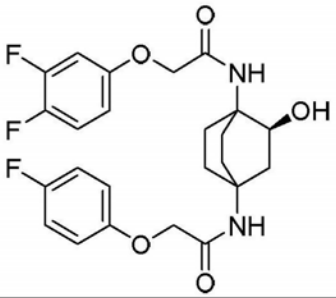
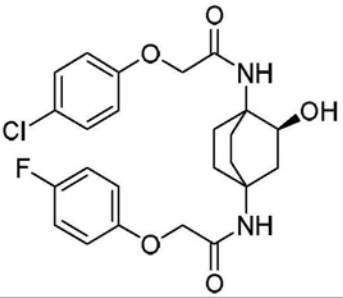
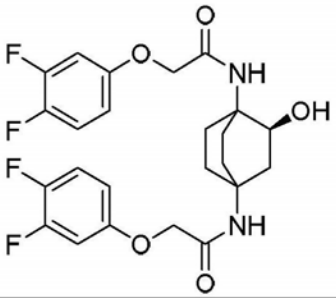
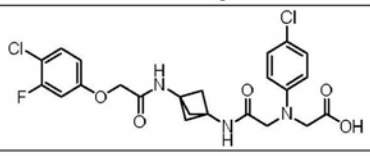
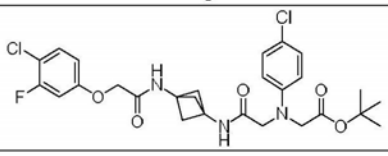
[0453]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
654		655	
656		657	
658		659	
660		661	
662		663	

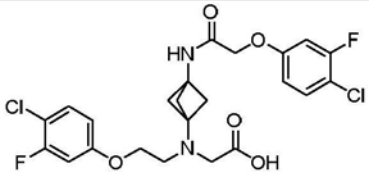
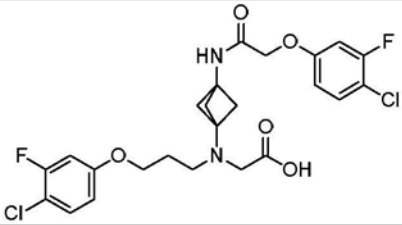
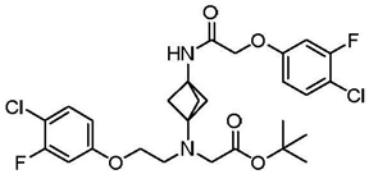
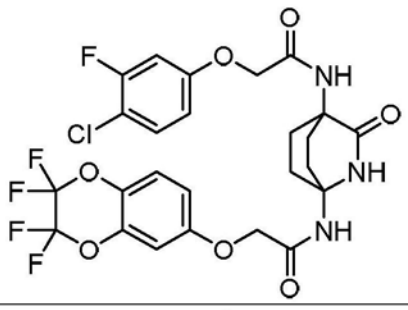
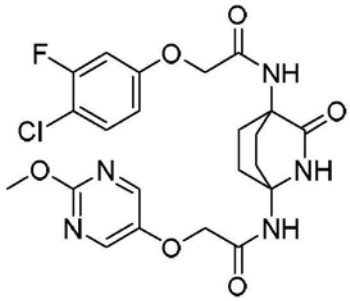
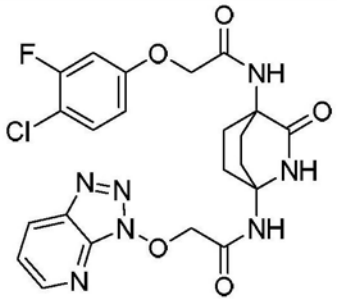
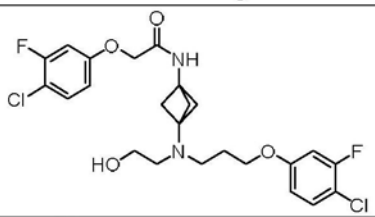
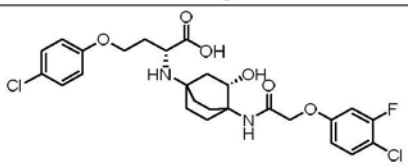
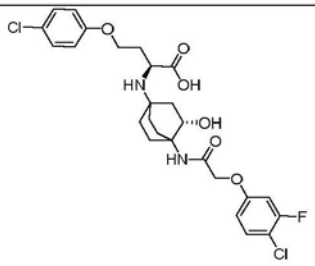
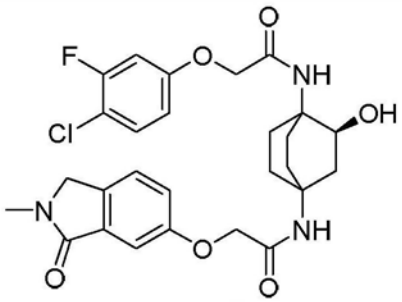
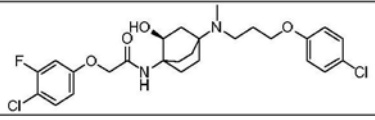
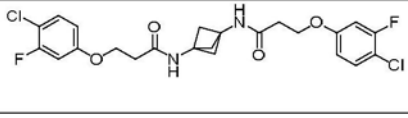
[0454]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
664		665	
666		667	
668		669	
670		671	
672		673	

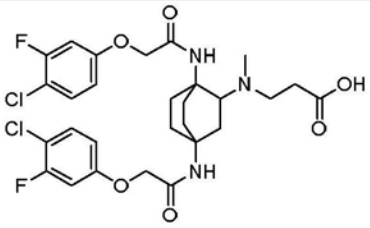
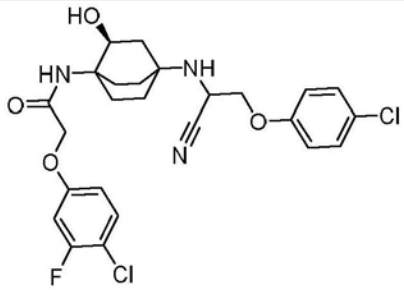
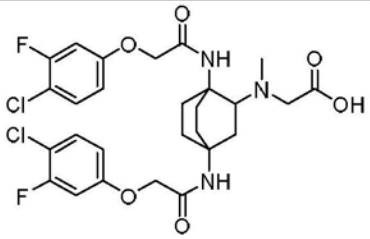
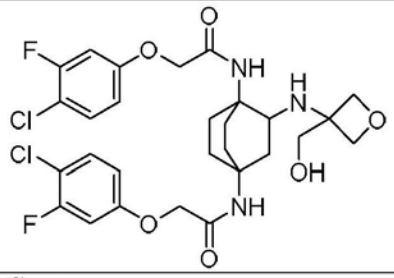
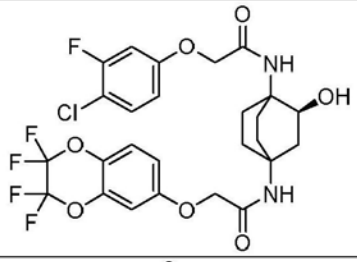
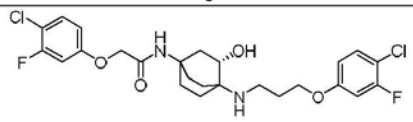
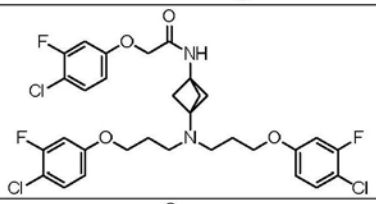
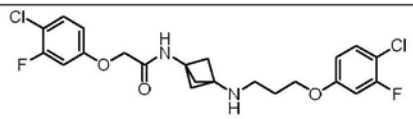
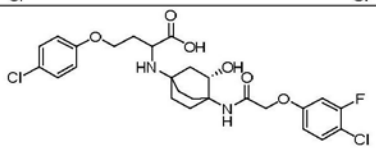
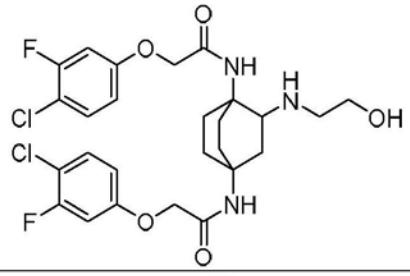
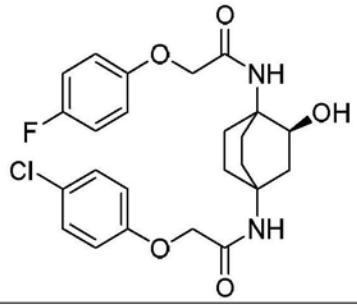
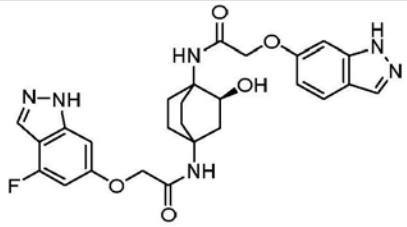
[0455]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
674		675	
676		677	
678		679	
680		681	
682		683	
684		685	

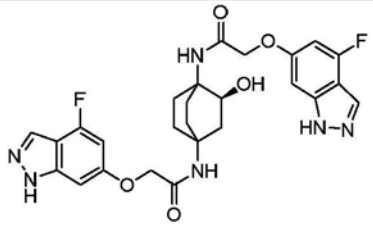
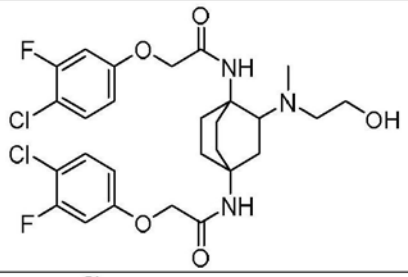
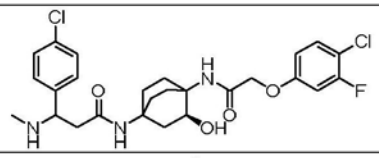
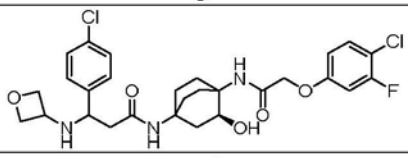
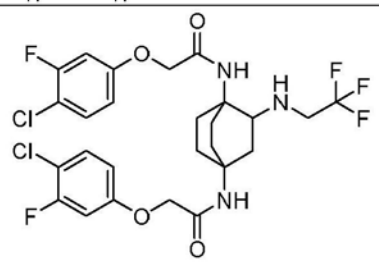
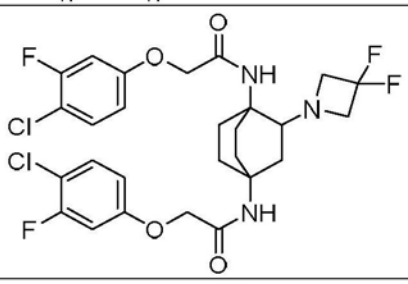
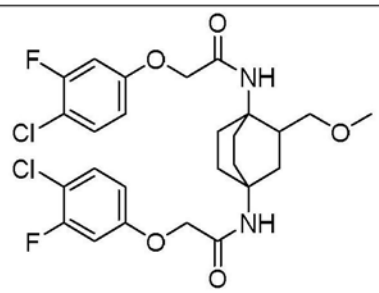
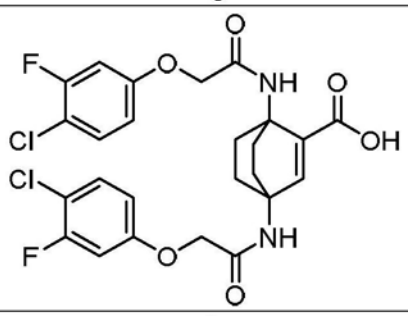
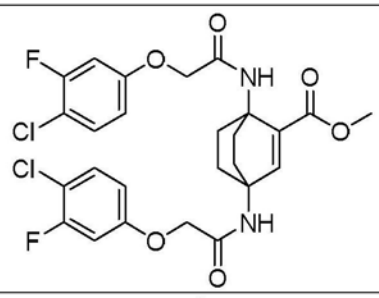
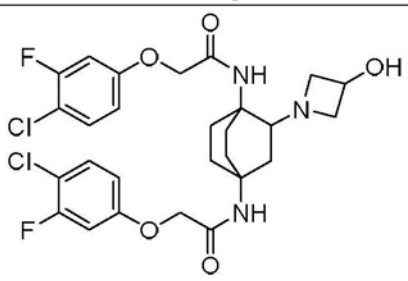
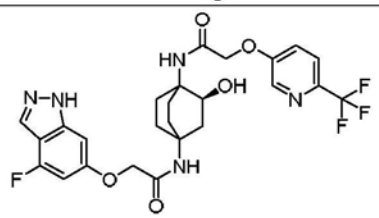
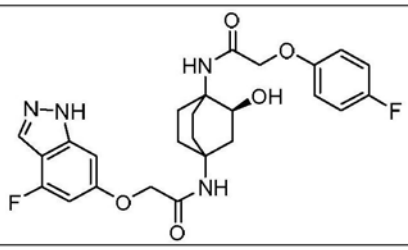
[0456]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
686		687	
688		689	
690		691	
692		693	
694		695	
696		697	

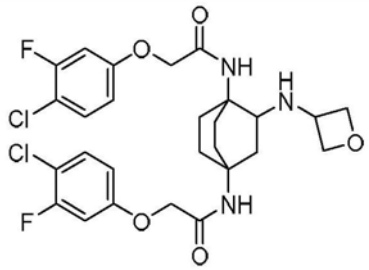
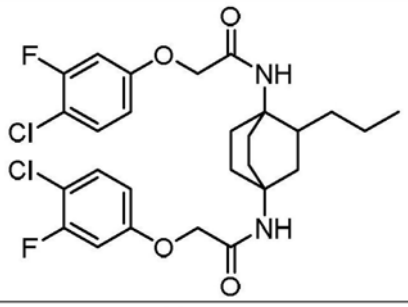
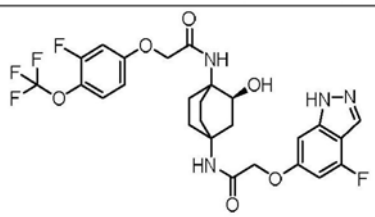
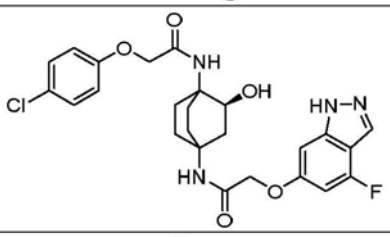
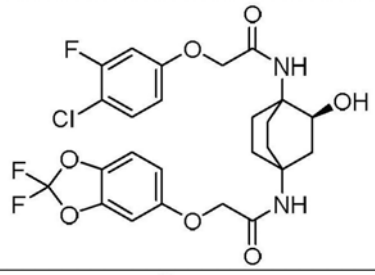
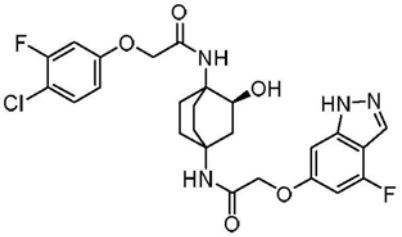
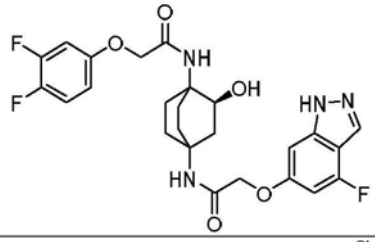
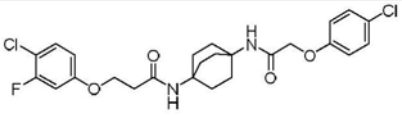
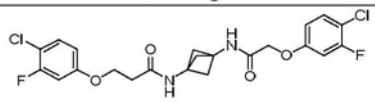
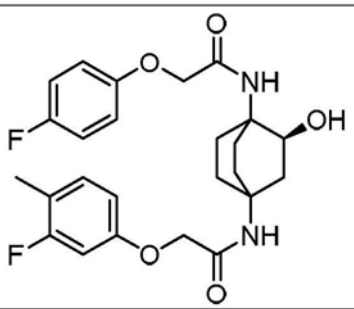
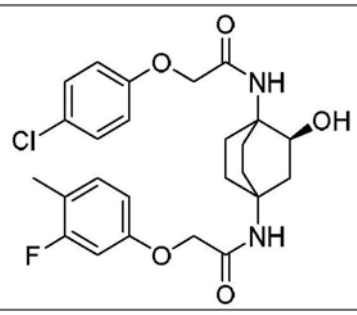
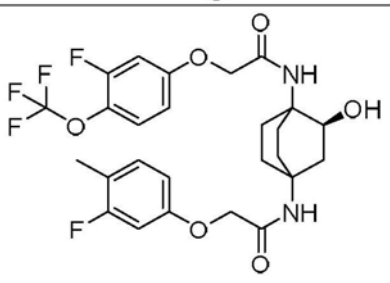
[0457]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
698		699	
700		701	
702		703	
704		705	
706		707	
708		709	

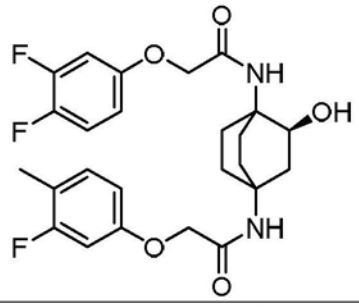
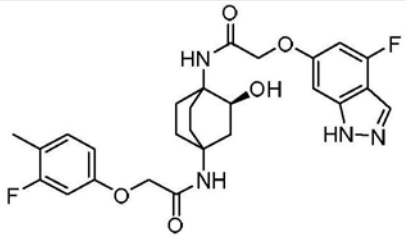
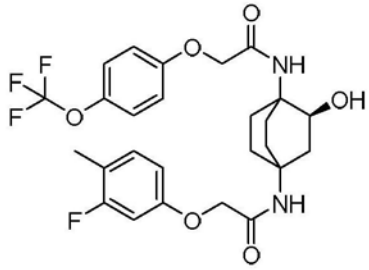
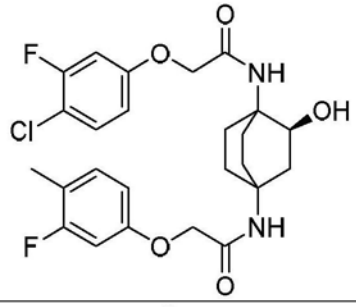
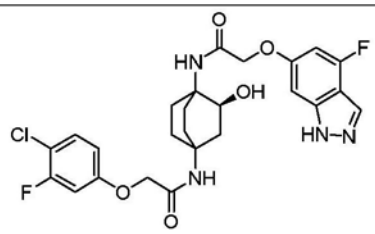
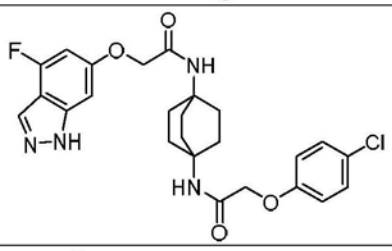
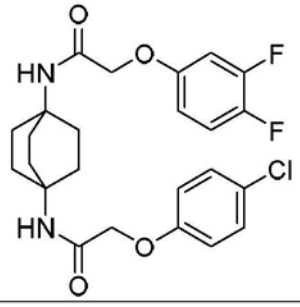
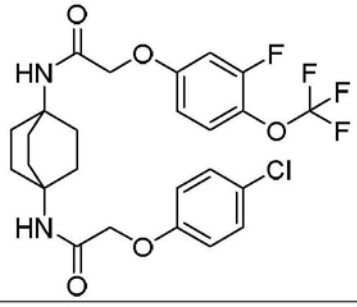
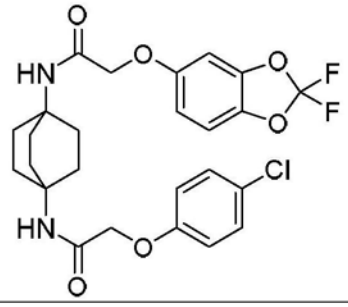
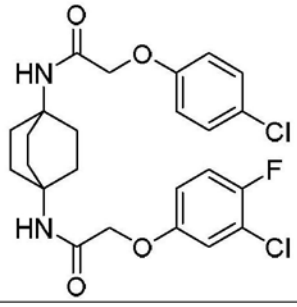
[0458]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
710		711	
712		713	
714		715	
716		717	
718		719	
720		721	

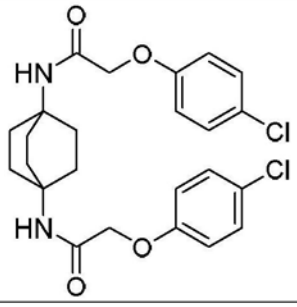
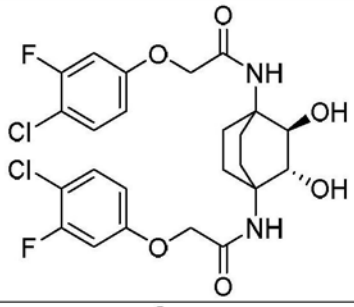
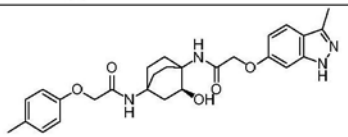
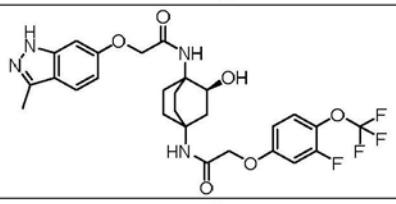
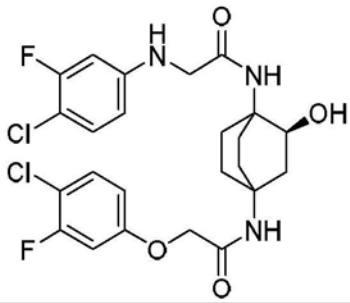
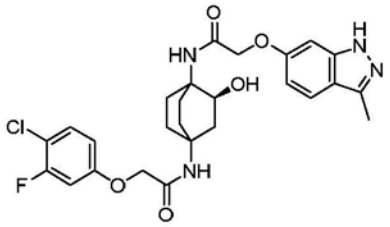
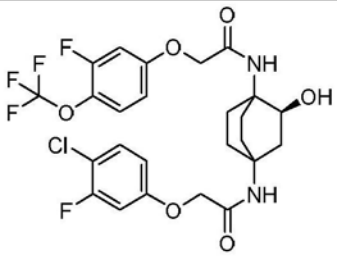
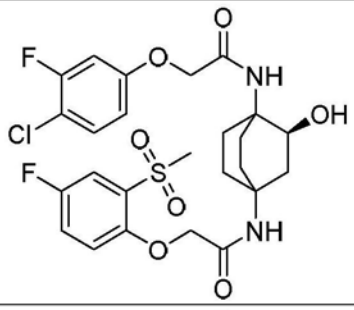
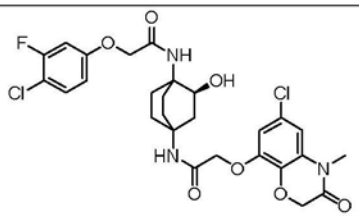
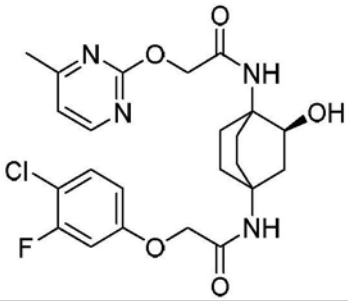
[0459]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
722		723	
724		725	
726		727	
728		729	
730		731	
732		733	

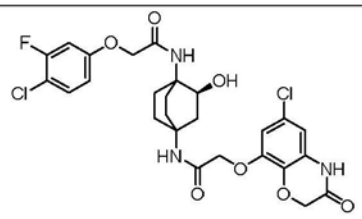
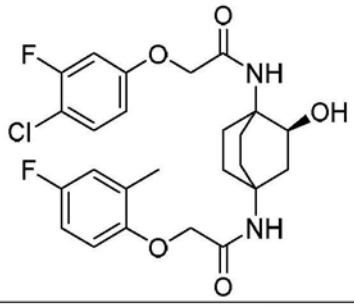
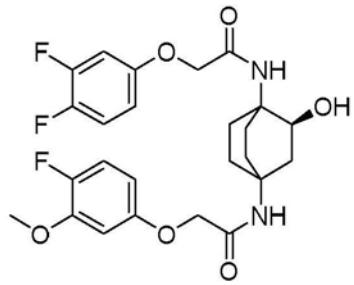
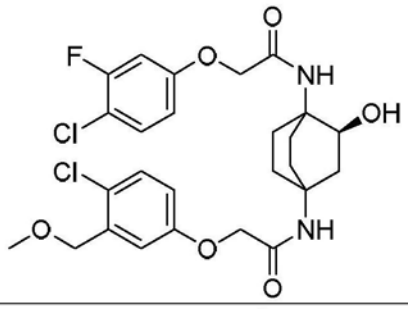
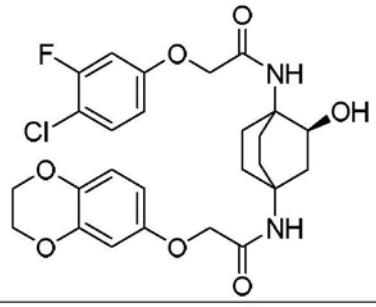
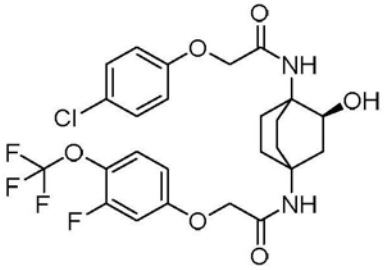
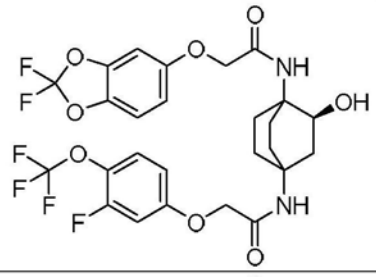
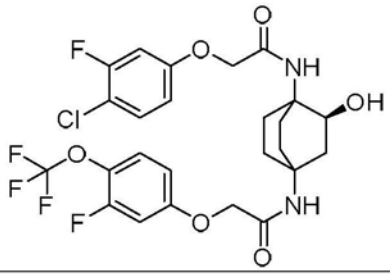
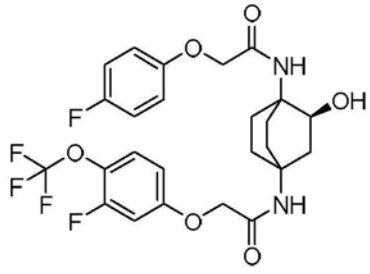
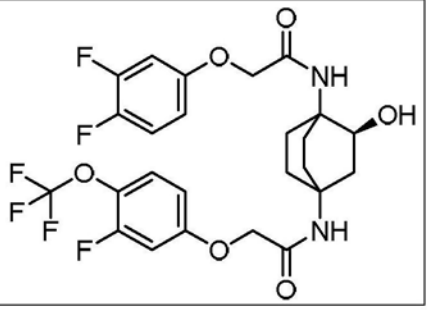
[0460]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
734		735	
736		737	
738		739	
740		741	
742		743	

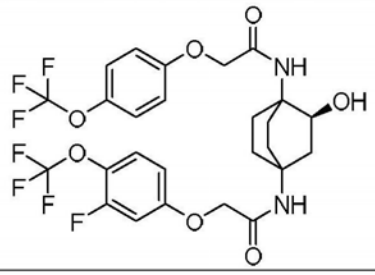
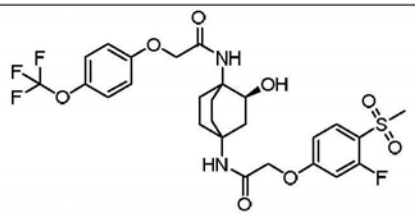
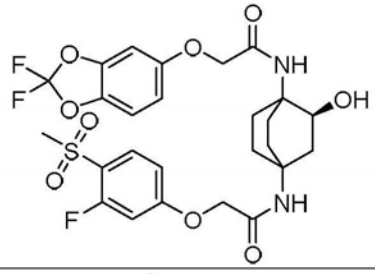
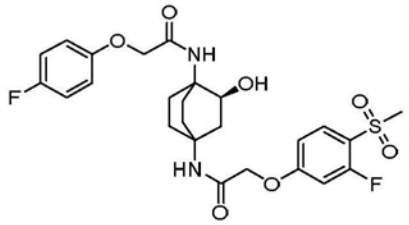
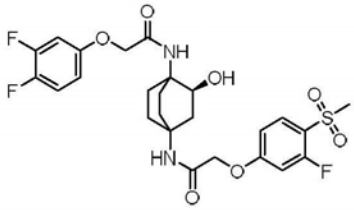
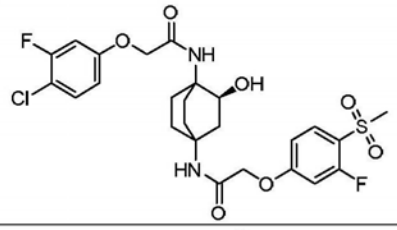
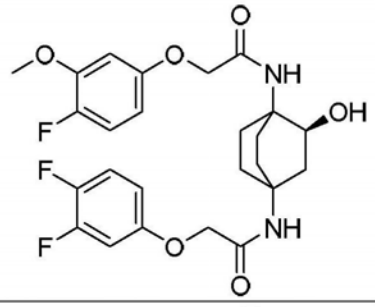
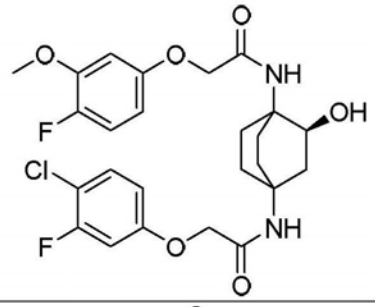
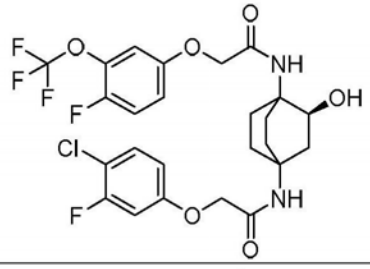
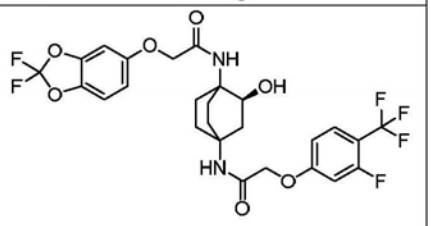
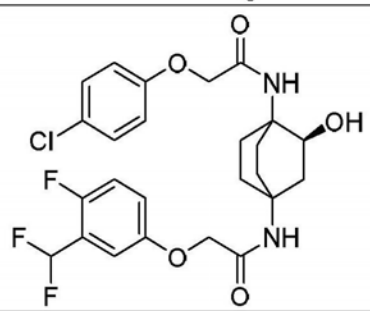
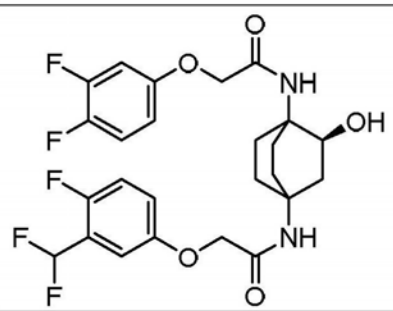
[0461]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
744		745	
746		747	
748		749	
750		751	
752		753	

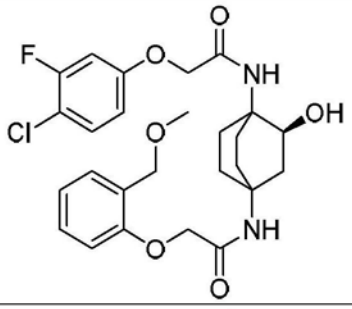
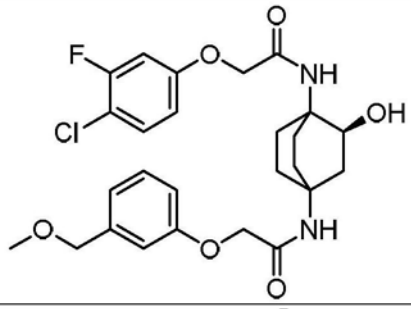
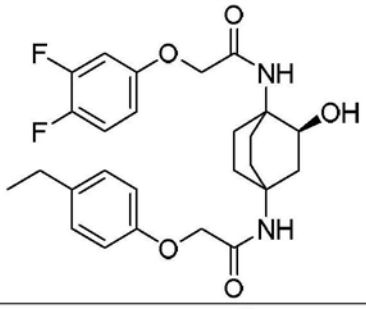
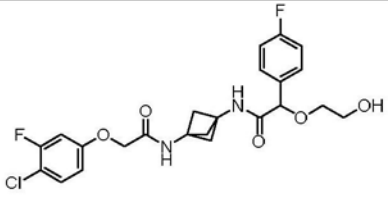
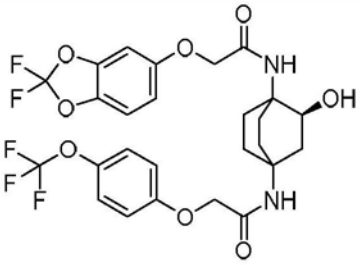
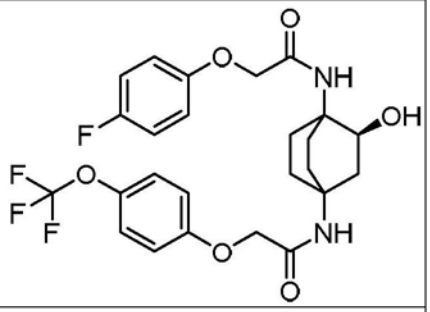
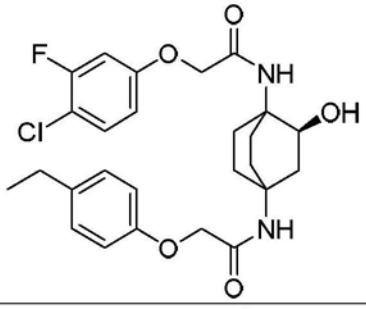
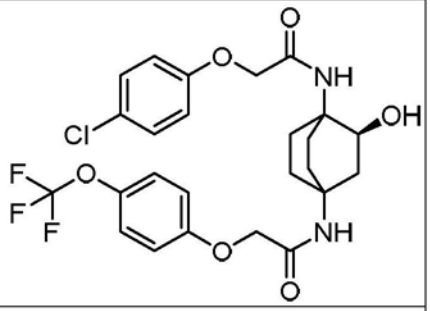
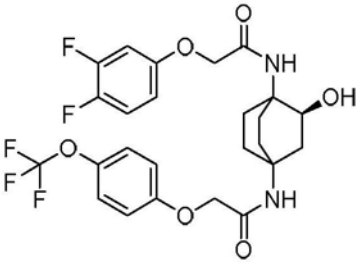
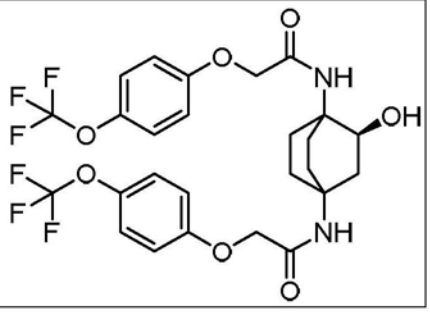
[0462]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
754		755	
756		757	
758		759	
760		761	
762		763	

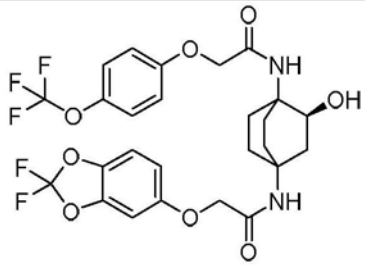
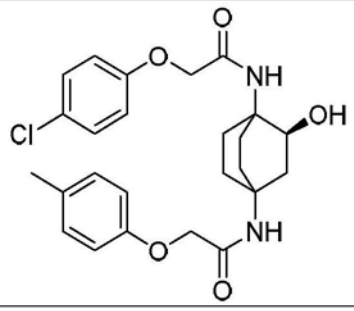
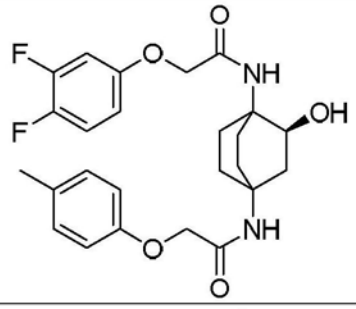
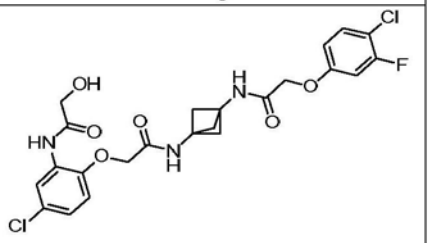
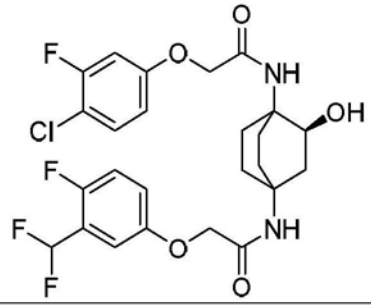
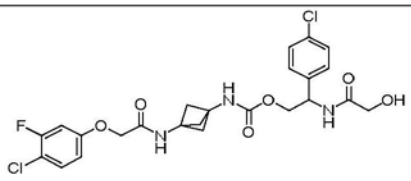
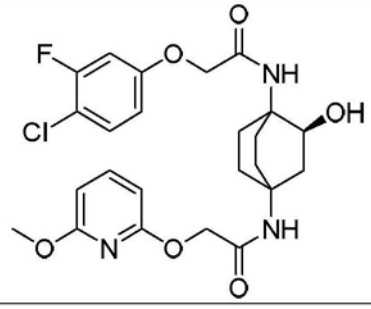
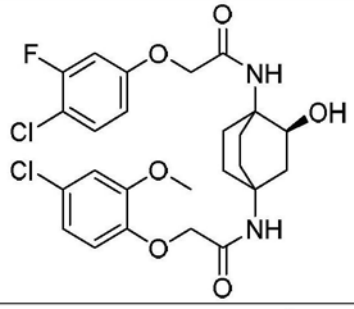
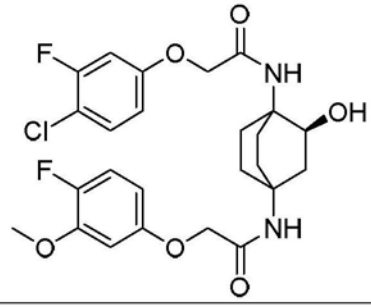
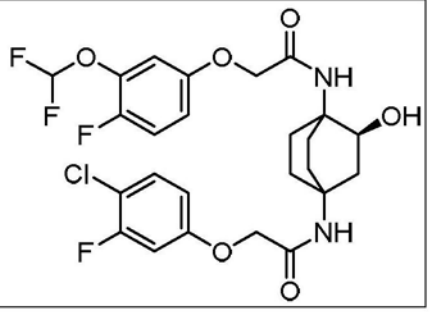
[0463]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
764		765	
766		767	
768		769	
770		771	
772		773	
774		775	

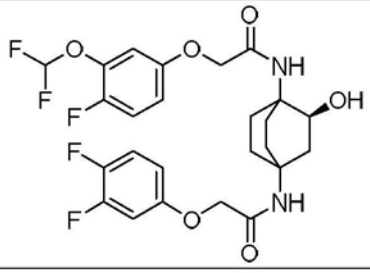
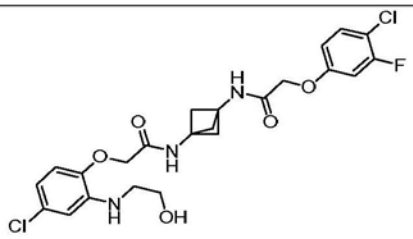
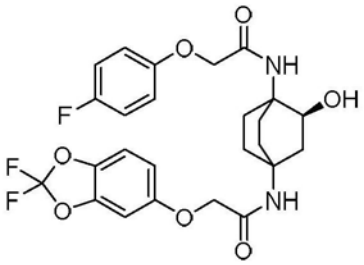
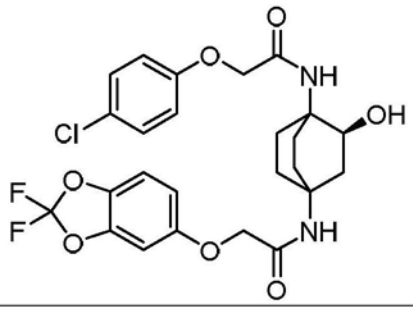
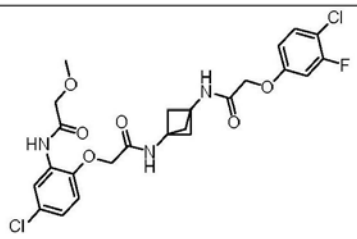
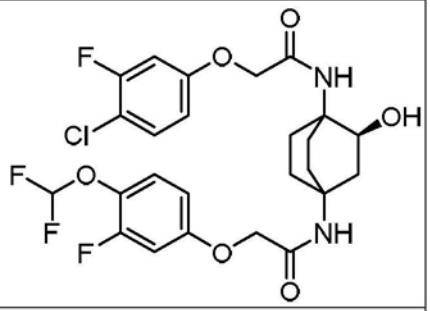
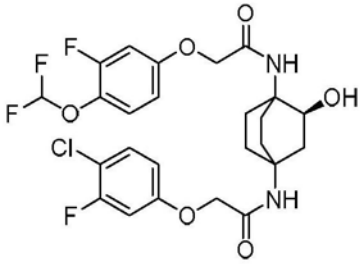
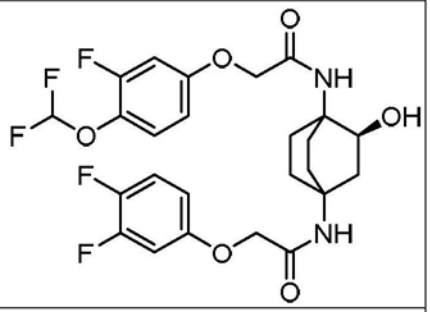
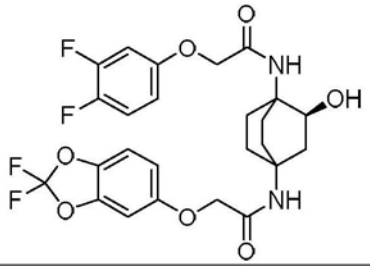
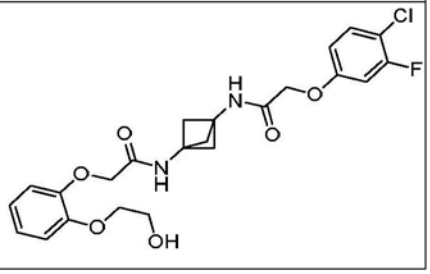
[0464]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
776		777	
778		779	
780		781	
782		783	
784		785	

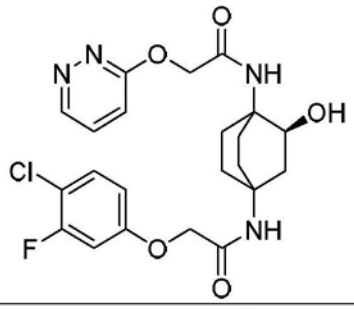
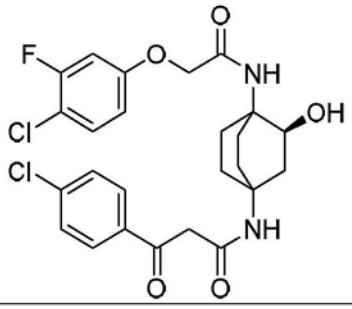
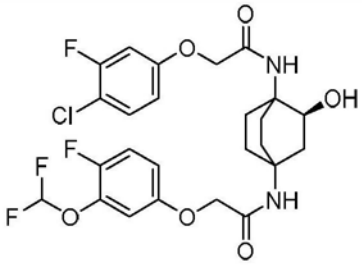
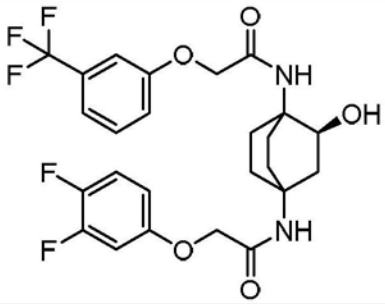
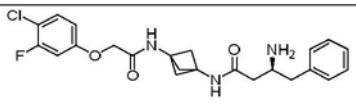
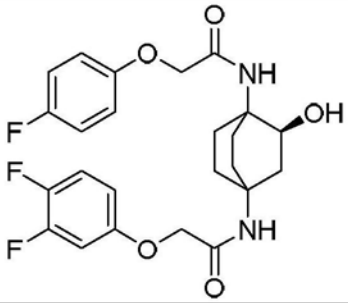
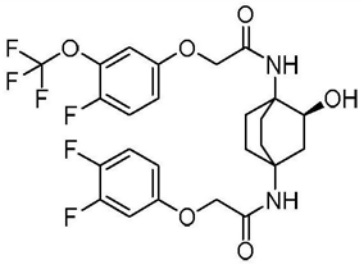
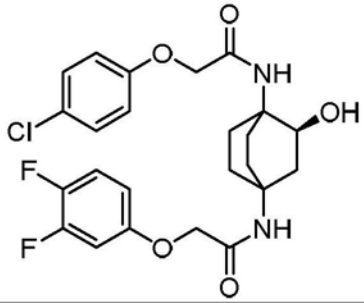
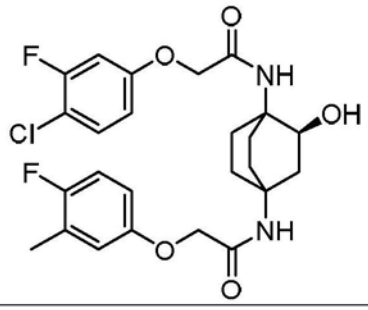
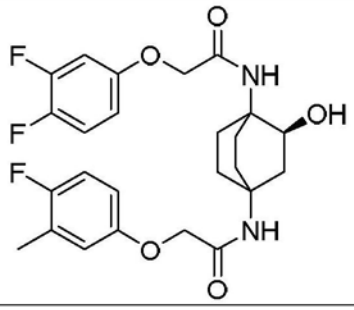
[0465]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
786		787	
788		789	
790		791	
792		793	
794		795	

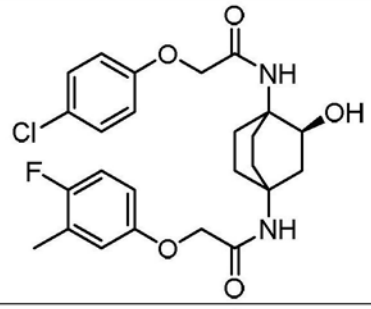
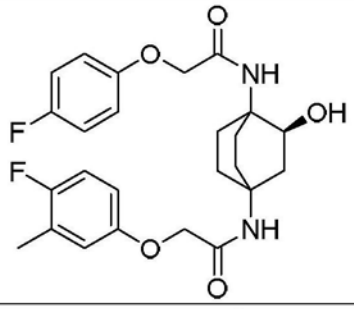
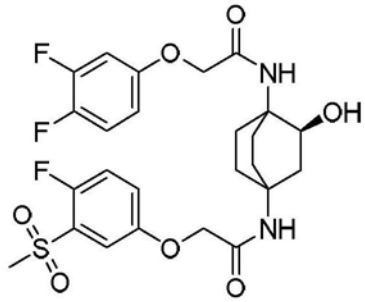
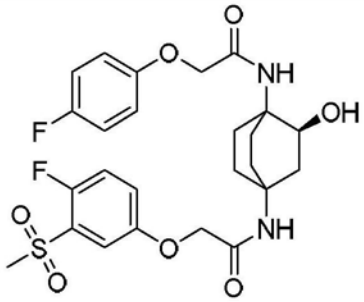
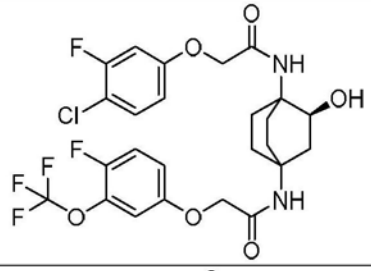
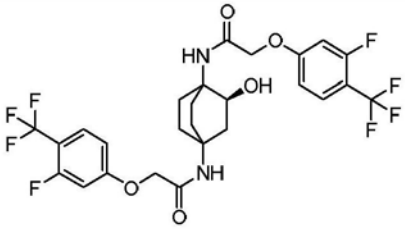
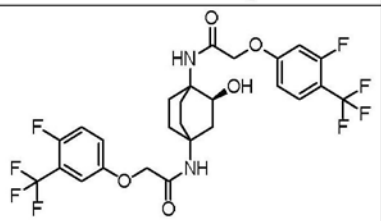
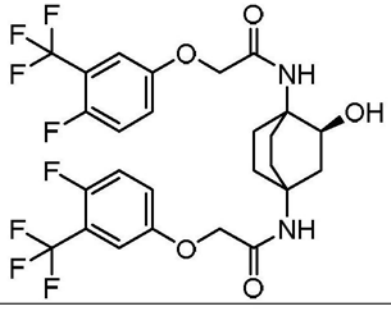
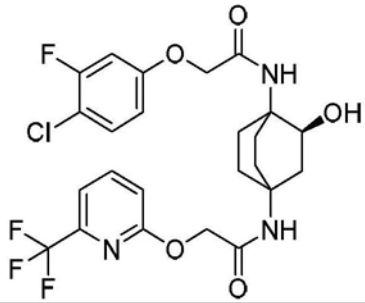
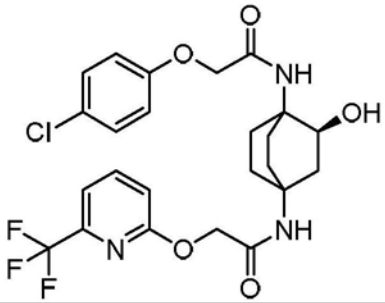
[0466]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
796		797	
798		799	
800		801	
802		803	
804		805	

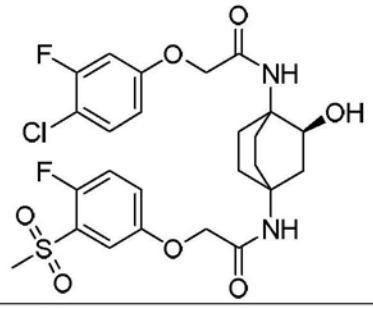
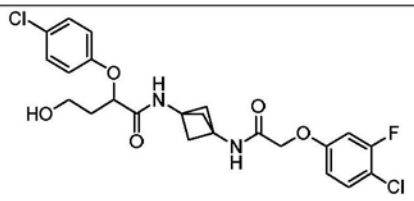
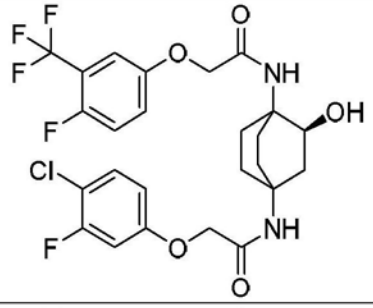
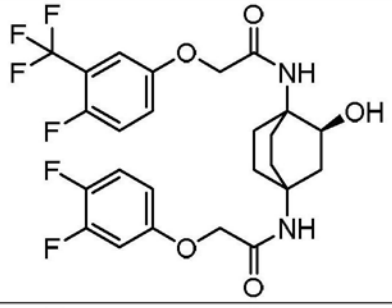
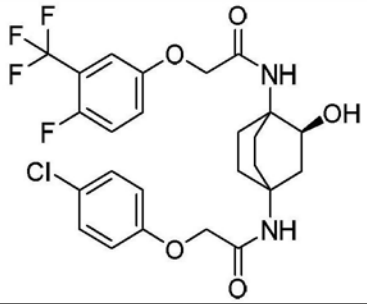
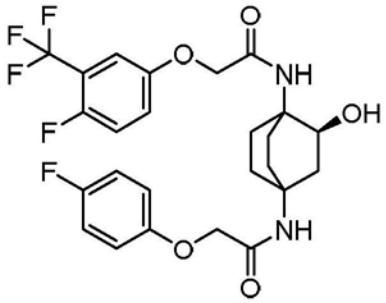
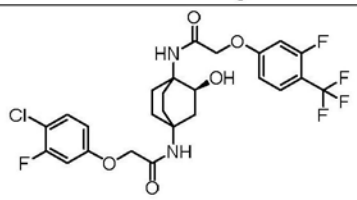
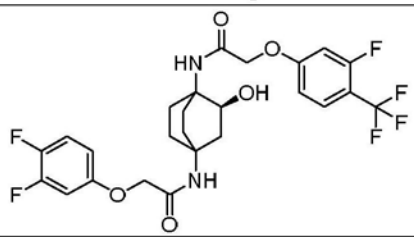
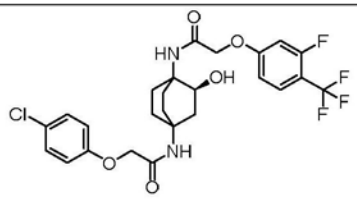
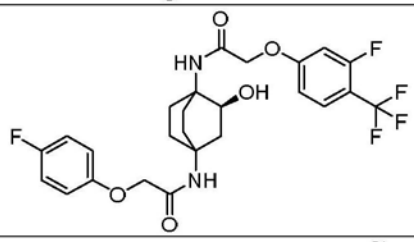
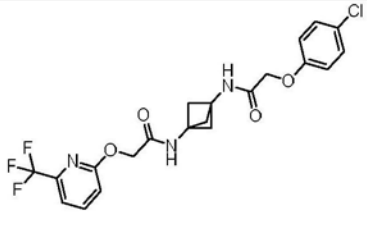
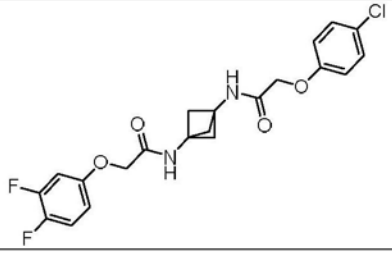
[0467]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
806		807	
808		809	
810		811	
812		813	
814		815	

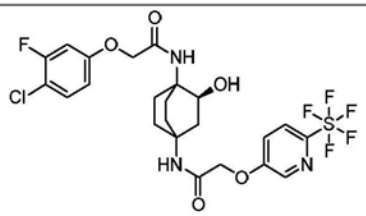
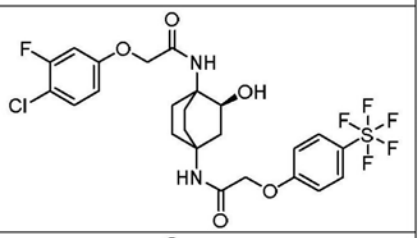
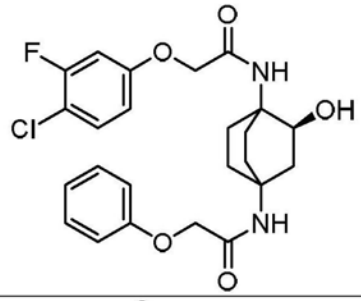
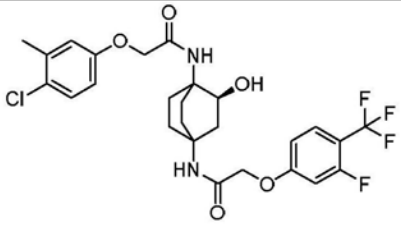
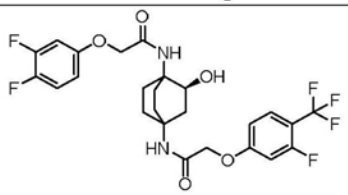
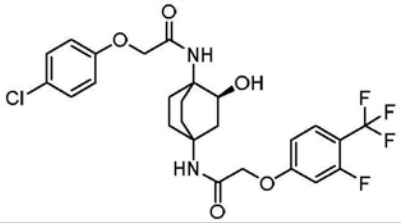
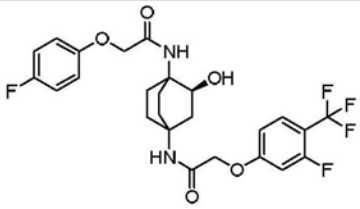
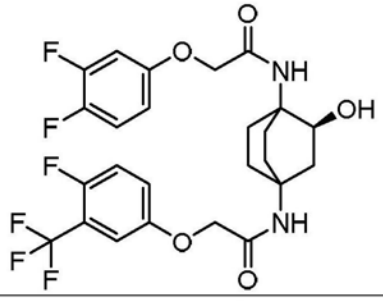
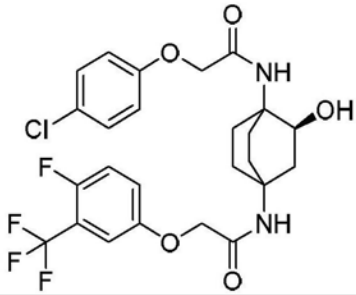
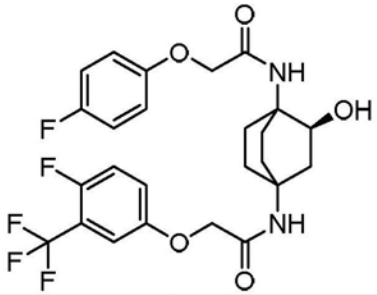
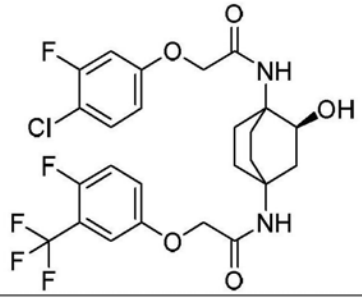
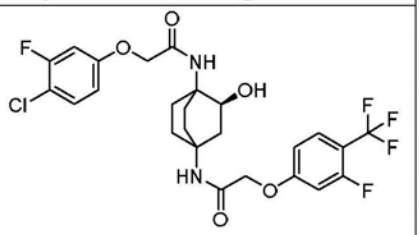
[0468]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
816		817	
818		819	
820		821	
822		823	
824		825	

[0469]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
826		827	
828		829	
830		831	
832		833	
834		835	
836		837	

[0470]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
838		839	
840		841	
842		843	
844		845	
846		847	
848		849	

[0471]

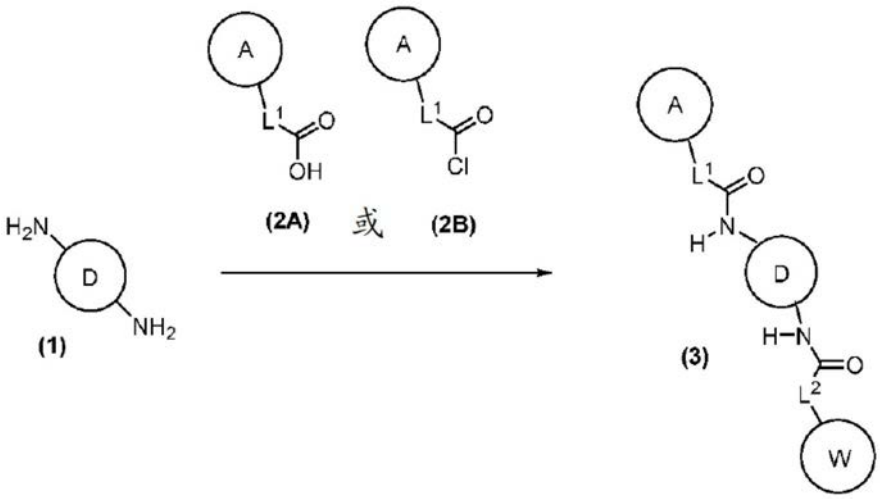
化合物编号	结构	化合物编号	结构

[0472] 制备例示性化合物的方法

[0473] 结合以下合成方案和方法可更好地理解本发明的化合物，所述合成方案和方法示出可制备所述化合物的方式。本发明的化合物可通过多种合成程序制备。代表性合成程序显示于但不限于方案1-29中。变量A、D、W、L^1、L^2、R^1和R^2如本文中，例如发明内容中详细定义。

[0474] 方案1：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0475]



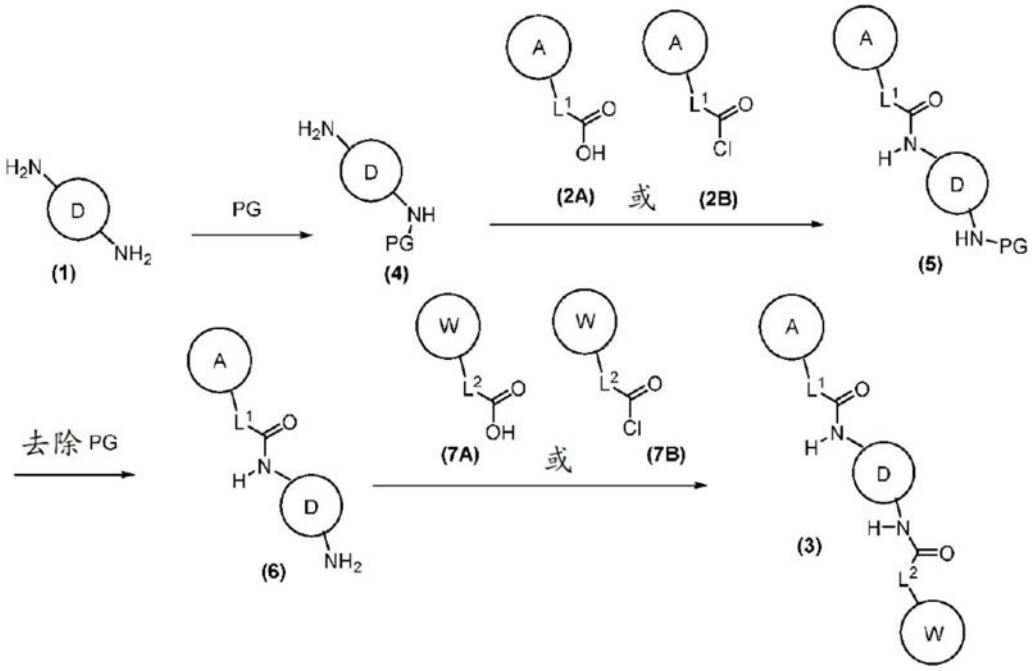
[0476] 如方案1中所示，式(3)化合物可由式(1)化合物制备，在所述式(3)化合物中A与W相同且L^1与L^2相同并作为代表性式(I)化合物。式(2A)的羧酸可与式(1)的胺在酰胺键形成条件下偶合以提供式(3)化合物。已知可由羧酸与胺的混合物产生酰胺的条件的实例包括但不限于加入偶合试剂，例如但不限于N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺或1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(EDC、EDAC或EDCI)或相应盐酸盐、1,3-二环己基碳化二亚胺(DCC)、双(2-氧代基-3-噁唑烷基)次膦酰氯(BOPCl)、N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物或2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐或1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)、2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(HBTU)和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(T3P®)。所述偶合试剂可呈固体、溶液或以结合至固体载体树脂的试剂形式加入。

[0477] 除偶合试剂外，辅助偶合试剂也能促进偶合反应。偶合反应中常用的辅助偶合试剂包括但不限于(二甲基氨基)吡啶(DMAP)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)和1-羟基苯并三唑(HOBT)。所述反应可任选地在碱，例如但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺或吡啶存在下进行。偶合反应可在溶剂中进行，所述溶剂例如但不限于四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、二氯甲烷和乙酸乙酯。所述反应可在环境温度或加热下进

行。加热可用常规方式或利用微波照射实现。

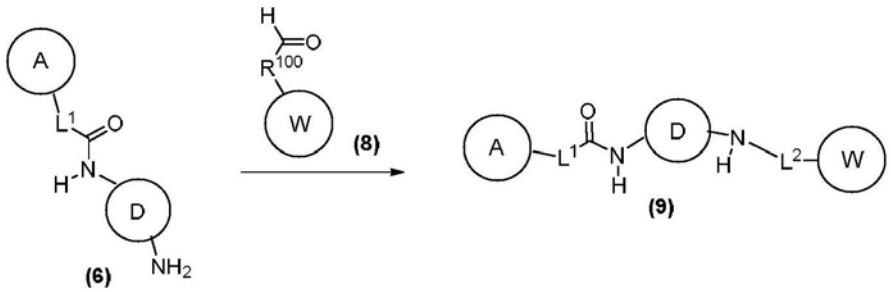
[0478] 或者，式(2B)的酰氯化物可与式(1)的胺任选地在碱存在下，在室温或加热下于溶剂，例如但不限于二氯甲烷中反应以提供式(3)的酰胺，所述碱为例如三级胺碱，例如但不限于三乙胺或N,N-二异丙基乙胺；或芳香碱，例如吡啶。式(1)的胺也可与式(2B)的酰氯化物在碱，例如但不限于氢氧化钠存在下，于水和二氯甲烷的混合物中偶合。

[0479] 方案2：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0480] 

[0481] 如方案2中所示，式(3)化合物可由式(1)化合物制备，在所述式(3)化合物中A与W相同或不同且L^1与L^2相同或不同并作为代表性式(I)化合物。式(1)的胺可用适合保护基(PG)保护以提供式(4)化合物。举例来说，可在环境温度下，在溶剂，例如但不限于四氢呋喃中，用二碳酸二叔丁酯处理式(1)化合物以提供式(4)化合物，其中PG为C(O)OC$(CH_3)_3$。式(2A)的羧酸或式(2B)的酰氯化物可与式(4)的胺在方案1中所述的酰胺键形成条件下偶合以提供式(5)化合物。式(5)中的保护基(PG)可被去除以提供式(6)化合物。举例来说，BOC保护基可在溶剂，例如但不限于甲醇、1,4-二噁烷或二氯甲烷，或其混合物中，使用酸，例如但不限于三氟乙酸或盐酸去除。所述反应可在环境温度或高温下进行。式(7A)的羧酸或式(7B)的酰氯化物可与式(6)的胺在方案1中所述的酰胺键形成条件下偶合以提供作为代表性式(I)化合物的式(3)化合物。

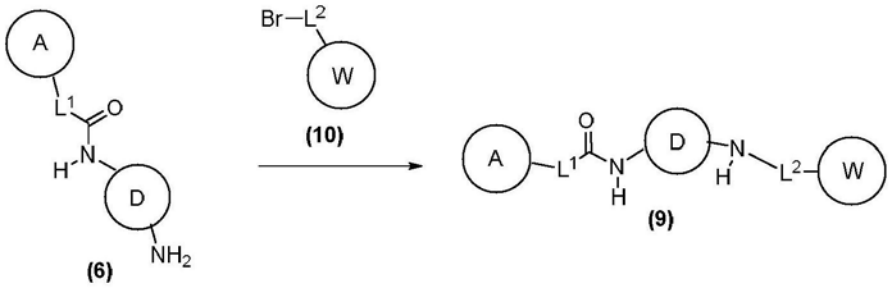
[0482] 方案3：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0483] 

[0484] 如方案3中所示，式(9)化合物可由式(6)化合物制备，所述式(9)化合物为t为0时

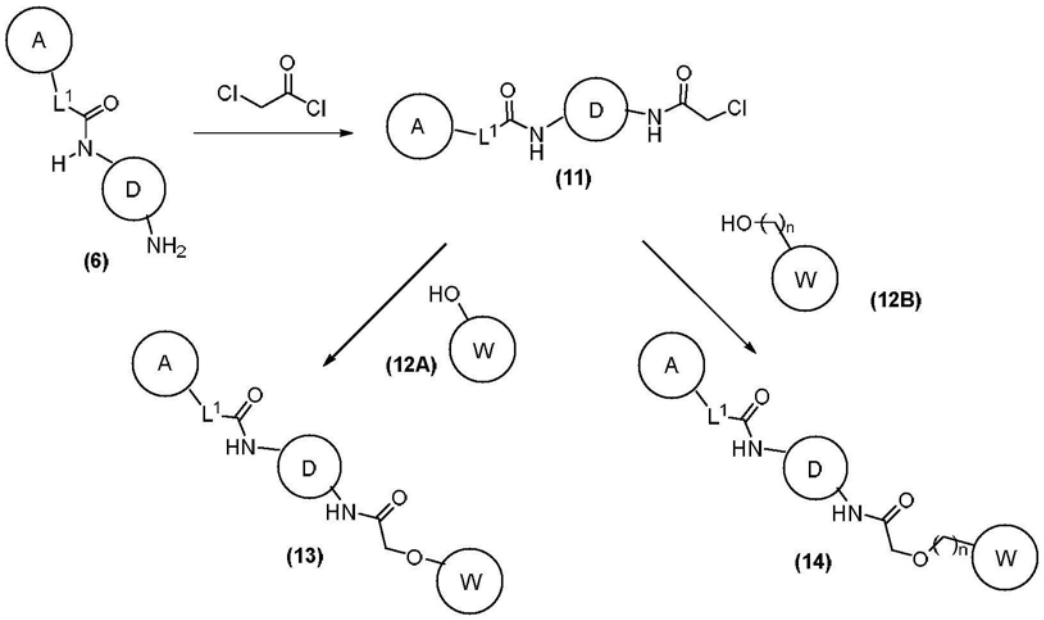
的代表性式(I)化合物。可如方案2中所述制备的式(6)化合物可与式(8)的醛(其中R^{100}不存在或为亚烷基或亚杂烷基)在还原剂,例如但不限于三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠存在下反应,以提供式(9)化合物。所述反应典型地在环境温度下于溶剂中进行,所述溶剂为例如但不限于1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、甲醇、乙醇、四氢呋喃、乙腈或其混合物。

[0485] 方案4:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0486] 

[0487] 或者,如方案4中所示,式(9)化合物可由式(6)化合物制备,所述式(9)化合物为t为0时的代表性式(I)化合物。式(6)的胺可与式(10)的溴化物在碱,例如但不限于碳酸钾存在下反应,以提供式(9)化合物。所述反应典型地在高温下于溶剂中进行,所述溶剂为例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜。

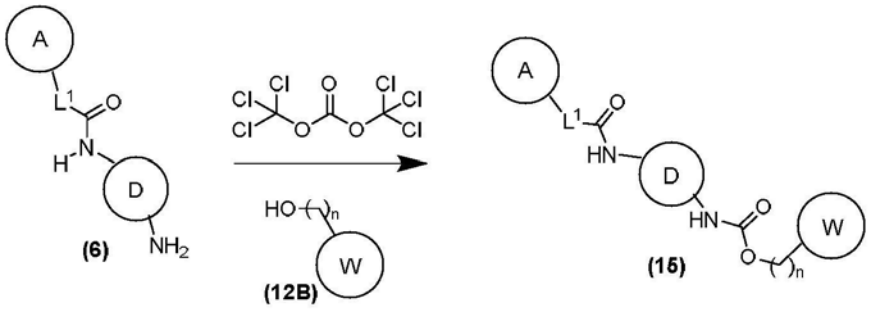
[0488] 方案5:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0489] 

[0490] 式(13)化合物和式(14)化合物可如方案5中所示制备,所述式(13)化合物和式(14)化合物为t为1时的代表性式(I)化合物。可在碱,例如但不限于碳酸钾存在下,用2-氯乙酰氯处理可如方案2中所述制备的式(6)的胺以提供式(11)化合物。在溶剂,例如但不限于四氢呋喃、水或其混合物中升温至环境温度前,典型地在低温下进行加成。式(12A)的醇可与式(11)化合物在强碱,例如但不限于氢化钠存在下反应,以提供式(13)化合物。所述反应典型地在环境温度下于溶剂,例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺中进行。或者,式(12A)的醇可与式(11)化合物在碱,例如但不限于碳酸钾存在下反应,任选地加入催化量的碘化钾,以提供式(13)化合物。所述反应典型地在高温下,任选地在微波中,且在溶剂,例如但不限于乙腈、丙酮或其混合物中进行。式(12B)的醇(其中n为1-6)可与式(11)化合物在强碱,例

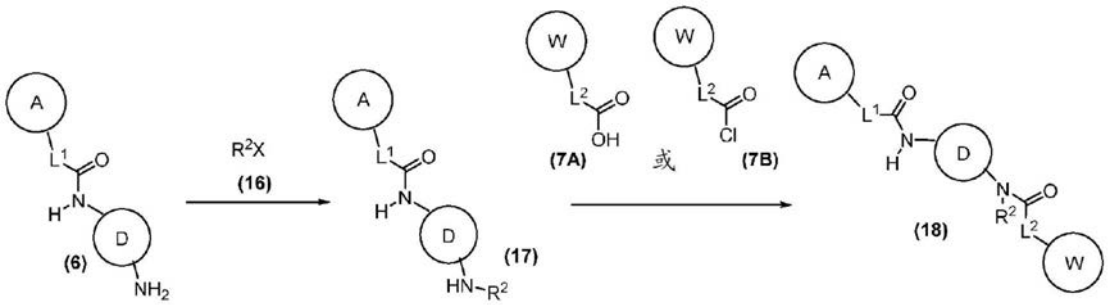
如但不限于氢化钠存在下反应，以提供式(14)化合物。所述反应典型地在环境温度下于溶剂，例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺中进行。

[0491] 方案6：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0492] 

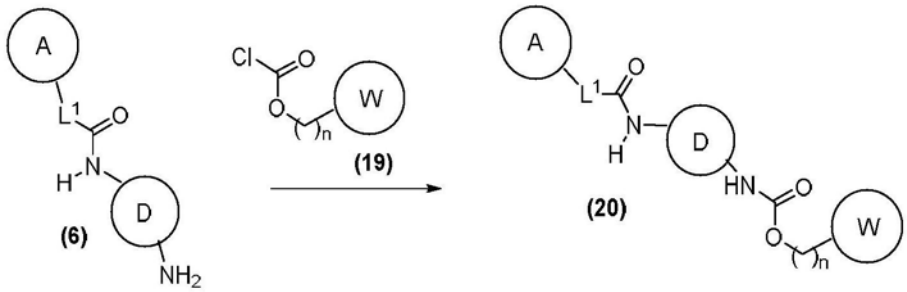
[0493] 如方案6中所示，式(15)化合物可由式(6)化合物制备，所述式(15)化合物为代表性式(I)化合物，其中t为1且L^2为C_2-C_7亚杂烷基。式(6)的胺可用碳酸双(三氯甲基)酯处理，随后用式(12B)的醇处理，以提供式(15)化合物。所述反应典型地在环境温度下于溶剂，例如但不限于四氢呋喃中进行。

[0494] 方案7：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0495] 

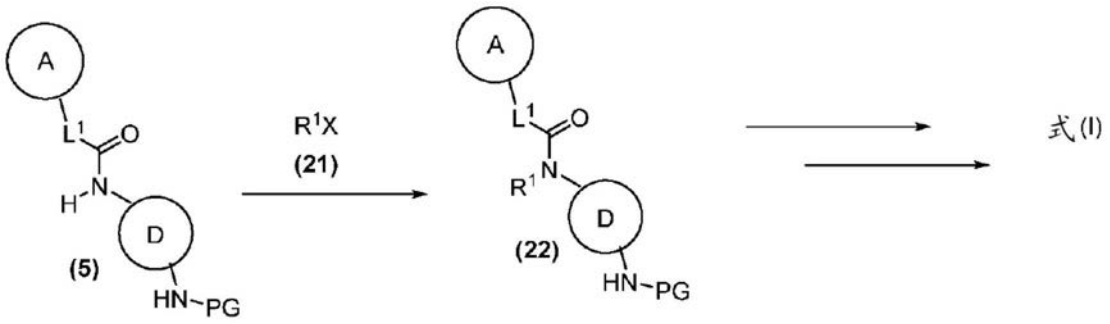
[0496] 如方案7中所示，式(18)化合物可由式(6)化合物制备，所述式(18)化合物为代表性式(I)化合物，其中t为1且R^2为C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、羟基-C_1-C_6烷基、硅烷氧基-C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷基-C(O)$_2$-C_1-C_6烷基。可在碱，例如但不限于碳酸钾存在下，用式(16)的烷基化剂(其中X为卤基)使式(6)的胺烷基化，以提供式(17)化合物。所述反应典型地在高温下于溶剂，例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺中进行。式(7A)的羧酸或式(7B)的酰氯化物可与式(17)的胺在方案1中所述的酰胺键形成条件下偶合以提供式(18)化合物。

[0497] 方案8：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0498] 

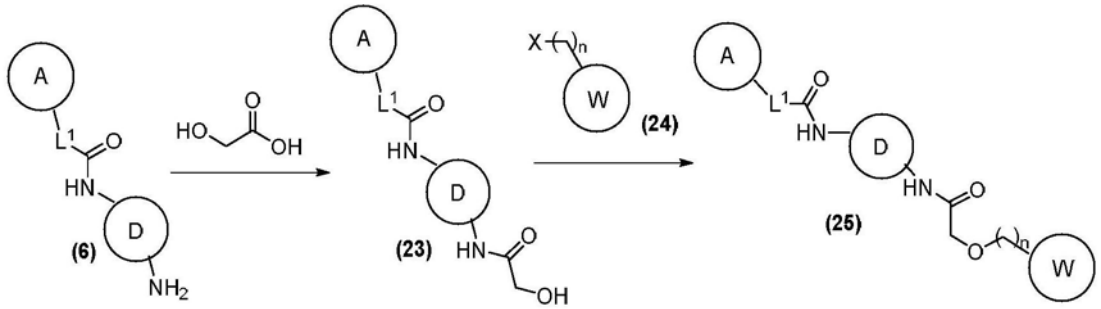
[0499] 如方案8中所示，式(20)化合物可由式(6)的胺制备，所述式(20)化合物为代表性式(I)化合物，其中t为1。式(6)的胺可与式(19)的氯甲酸酯在碱，例如但不限于N,N-二异丙基乙胺存在下反应，以提供式(20)化合物。所述反应典型地在环境温度下于溶剂中进行，所述溶剂为例如但不限于甲苯、二氯甲烷或其混合物。

[0500] 方案9:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0501] 

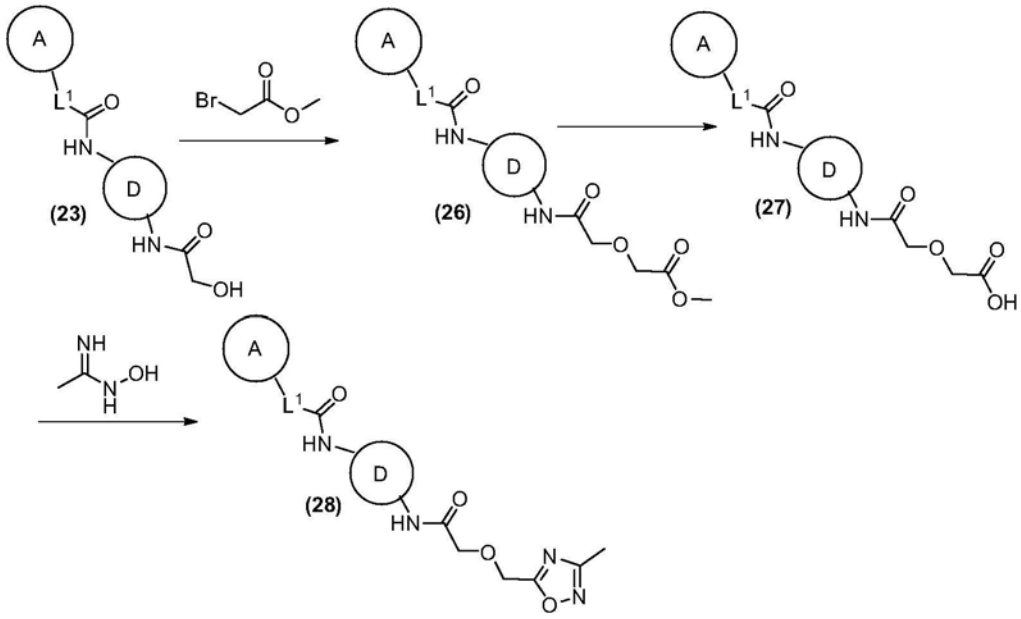
[0502] 如方案9中所示,式(I)化合物可由式(5)化合物制备,在所述式(I)化合物中,R^1为C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_2-C_6烷基、羟基-C_2-C_6烷基或硅烷氧基C_2-C_6烷基。可在碱,例如但不限于氢化钠存在下,用其中X为卤基的式(21)的烷基化剂使可如方案2中所述制备的式(5)的胺烷基化,以提供式(22)化合物。所述反应典型地在环境温度下于溶剂中进行,所述溶剂为例如但不限于四氢呋喃、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺或其混合物。在去除保护基(PG)后,式(22)化合物可与式(7A)的羧酸或式(7B)的酰氯化物在方案2中所述的酰胺键形成条件下反应,以提供式(I)化合物。

[0503] 方案10:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0504] 

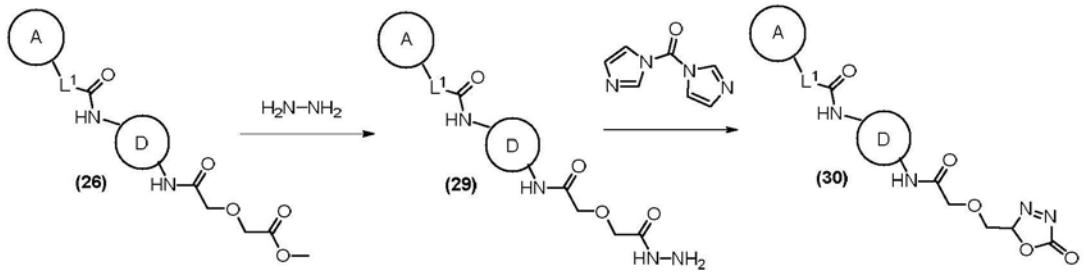
[0505] 如方案10中所示,式(25)化合物可由式(6)化合物制备,所述式(25)化合物为代表性式(I)化合物,其中t为1。可如方案2中所述制备的式(6)的胺可与2-羟基乙酸在方案2中所述的酰胺键形成条件下反应以提供式(23)化合物。可在碱,例如但不限于氢化钠存在下,用式(24)的烷基化剂(其中X为卤基且n为0-5)使式(23)化合物烷基化,以提供式(25)化合物。所述反应典型地在高温下于溶剂中进行,所述溶剂为例如但不限于四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或其混合物。

[0506] 方案11:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0507] 

[0508] 如方案11中所示，式(28)化合物可由式(23)化合物制备，所述式(28)化合物为代表性式(I)化合物，其中t为1。可如方案10中所述制备的式(23)化合物可与2-溴代乙酸甲酯在碱，例如但不限于碳酸铯存在下反应以提供式(26)化合物。所述反应典型地在环境温度下于溶剂，例如但不限于四氢呋喃中进行。可用氢氧化锂水溶液处理式(26)化合物以提供式(27)化合物。所述反应典型地在环境温度下于溶剂中进行，所述溶剂为例如但不限于四氢呋喃、甲醇或其混合物。可在偶合剂和碱存在下，用N-羟基乙脒处理式(27)化合物以提供式(28)化合物，所述偶合剂为例如但不限于1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)且所述碱为例如但不限于三乙胺。所述反应典型地在高温下于溶剂，例如但不限于乙腈中进行。

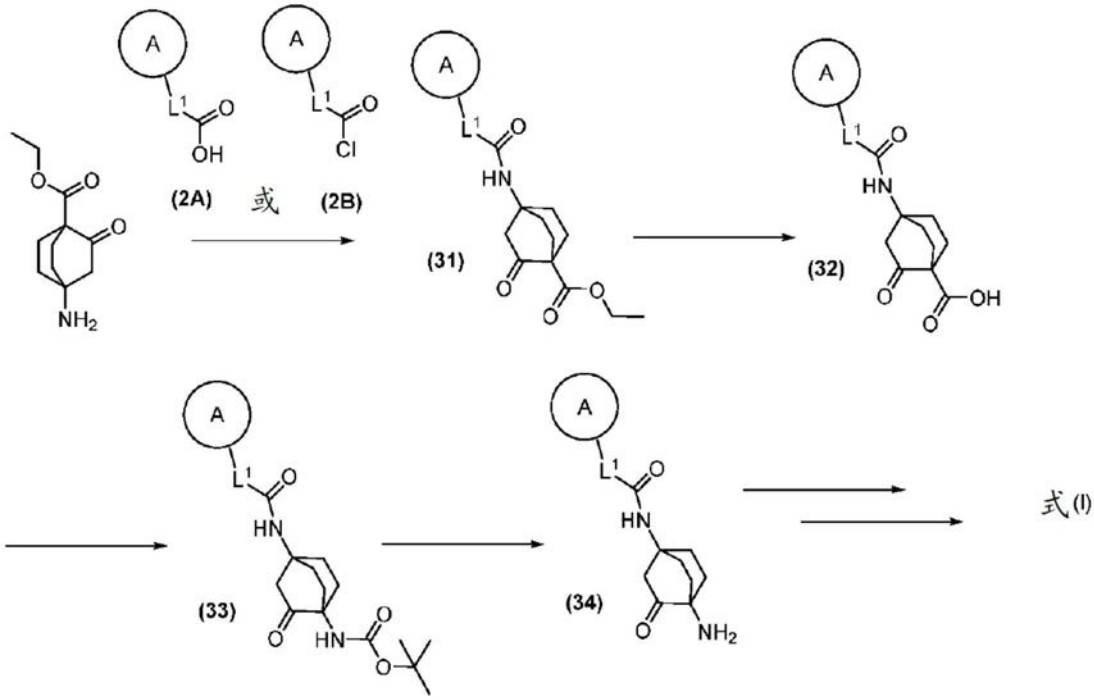
[0509] 方案12：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0510] 

[0511] 如方案12中所示，式(30)化合物可由式(26)化合物制备，所述式(30)化合物为代表性式(I)化合物。可用单水合肼处理如方案11中所述制备的式(26)化合物以提供式(29)化合物。所述反应典型地在高温下于溶剂，例如但不限于乙醇中进行。可用1,1'-羰基二咪唑处理式(29)化合物以提供式(30)化合物。所述反应典型地在高温下于溶剂，例如但不限于1,4-二噁烷中进行。

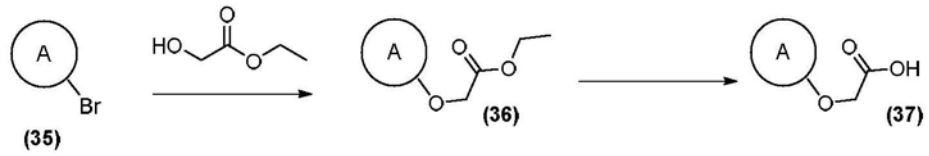
[0512] 方案13：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

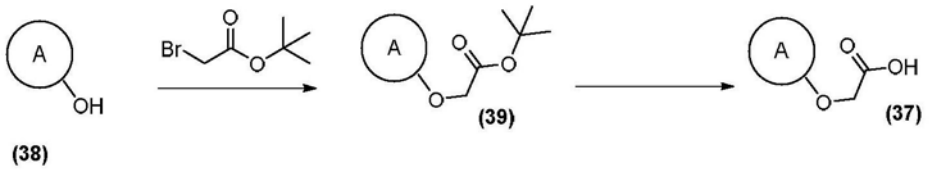
[0513]



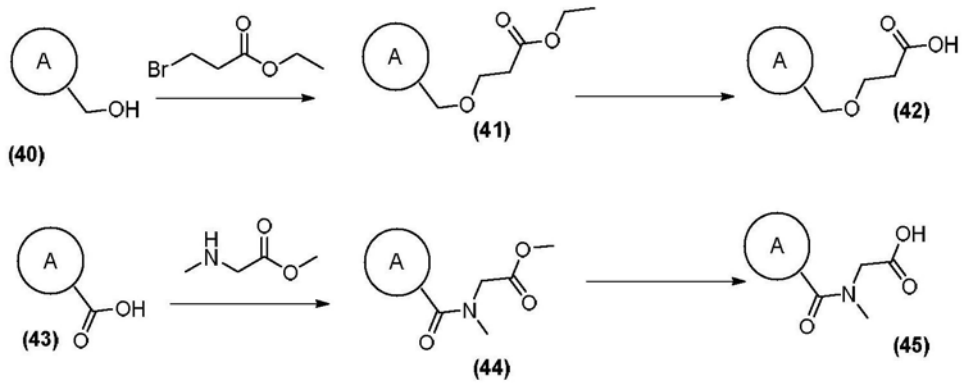
[0514] 方案13描述D为2-氧代基双环[2.2.2]辛-1-基核的式(I)化合物的合成。可如本文所述制备的4-氨基-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯可与式(2A)的羧酸或式(2B)的酰氯化物在方案1中所述的酰胺键形成条件下反应以提供式(31)化合物。可在环境温度下，用氢氧化钠的甲醇溶液处理式(31)化合物以提供式(32)化合物。可在碱，例如但不限于三乙胺存在下，用叠氮磷酸二苯酯处理式(32)化合物，随后用叔丁醇处理，以提供式(33)化合物。所述反应典型地在高温下于溶剂，例如但不限于甲苯中进行。可在环境温度下，在溶剂，例如但不限于1,4-二噁烷中，用酸，例如但不限于盐酸处理式(33)化合物以提供式(34)化合物。式(34)化合物可与式(7A)的羧酸或式(7B)的酰氯化物在方案2中所述的酰胺键形成条件下反应，以提供式(I)化合物。

[0515] 方案14:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。





[0516]



[0517] 方案14描述了作为代表性的式(2A)和式(7A)的酸的羧酸(37)、(42)和(45)的合成。

[0518] 式(35)化合物可与2-羟基乙酸乙酯在强碱,例如但不限于叔丁醇钾存在下反应,以提供式(36)化合物。所述反应典型地在环境温度下于溶剂,例如但不限于四氢呋喃中进行。可用氢氧化锂水溶液处理式(36)化合物以提供式(37)化合物。所述反应典型地在环境温度下于溶剂,例如但不限于四氢呋喃中进行。

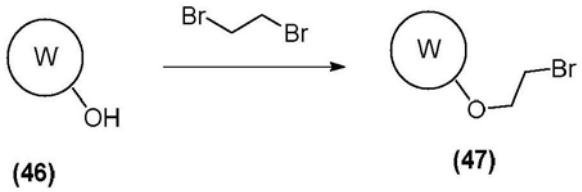
[0519] 式(38)的醇可与2-溴代乙酸叔丁酯在碱,例如但不限于碳酸钾存在下反应,以提供式(39)化合物。所述反应典型地在高温下于溶剂,例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺中进行。可用酸,例如但不限于盐酸处理式(39)化合物以提供式(37)化合物。所述反应典型地在环境温度下于溶剂,例如但不限于1,4-二噁烷中进行。

[0520] 式(40)化合物可与3-溴代丙酸乙酯在强碱,例如但不限于氢化钠存在下反应,以提供式(41)化合物。在溶剂,例如但不限于四氢呋喃中升温至环境温度的前,典型地在低温下进行加成。可用氢氧化钠水溶液处理式(41)化合物以提供式(42)化合物。所述反应典型地在环境温度下于溶剂,例如但不限于四氢呋喃中进行。

[0521] 式(43)的羧酸可与肌氨酸甲酯在方案1中所述的酰胺键形成条件下反应以提供式(44)化合物。可用氢氧化钠水溶液处理式(44)化合物以提供式(45)化合物。所述反应典型地在环境温度下于溶剂,例如但不限于乙醇中进行。

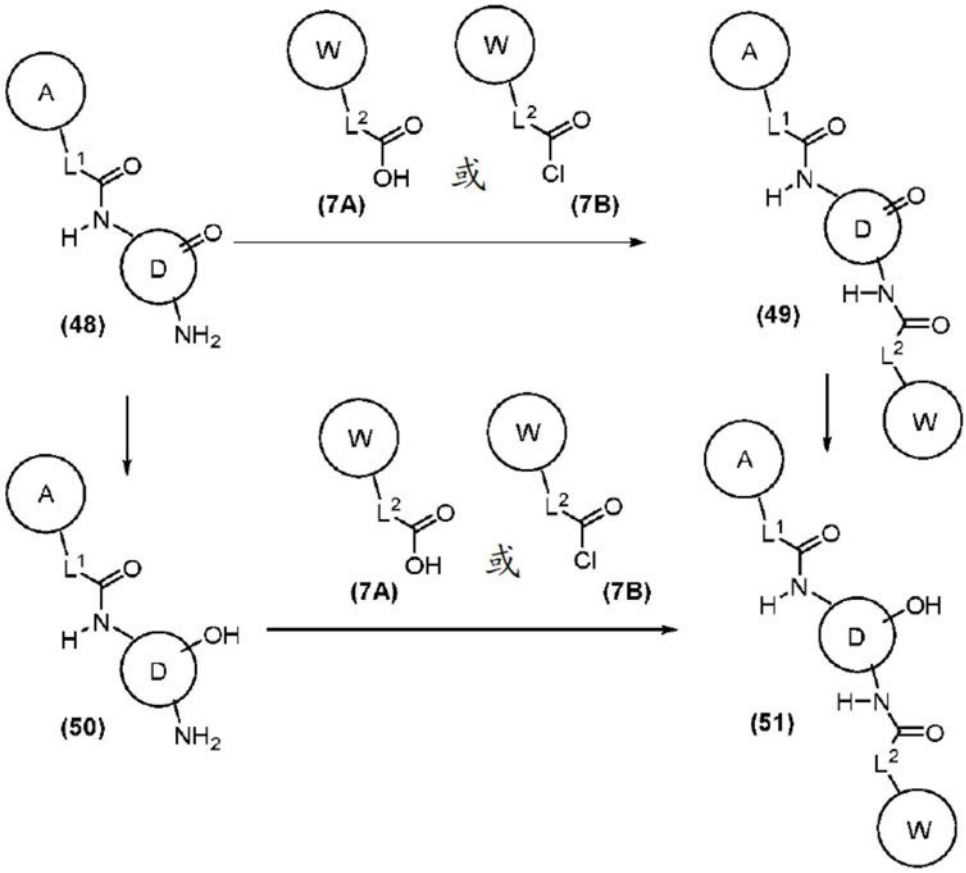
[0522] 方案15:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0523]



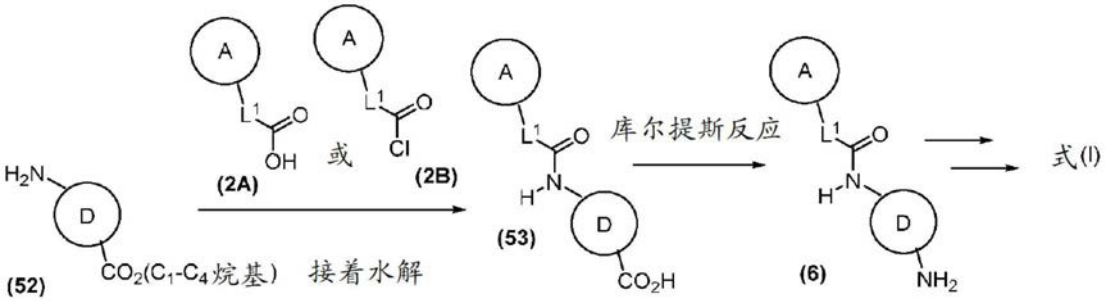
[0524] 如方案15中所示，式(47)的溴化物可由式(46)化合物制备，所述式(47)的溴化物为代表性的式(10)和(24)的化合物。式(46)的醇可与1,2-二溴乙烷在碱，例如但不限于碳酸钾存在下反应，以提供式(47)化合物。所述反应典型地在高温下于溶剂，例如但不限于乙腈中进行。

[0525] 方案16:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0526] 

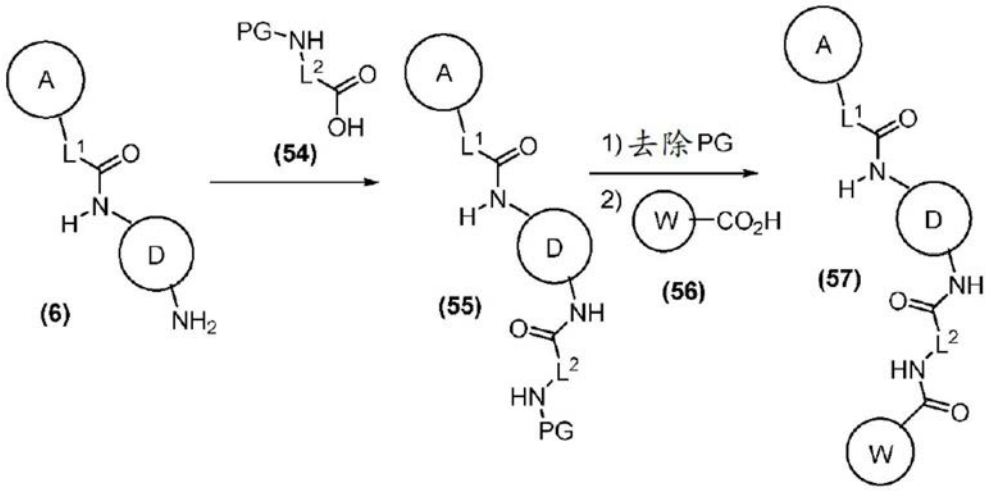
[0527] 如方案16中所示，式(49)化合物可由式(48)化合物制备，在式(49)化合物中，A与W相同或不同且L^1与L^2相同或不同且为代表性式(I)化合物。式(7A)的羧酸或式(7B)的酰氯化物可与式(48)的胺在方案1中所述的酰胺键形成条件下偶合以提供式(49)化合物。也可在溶剂，例如甲醇与二氯甲烷的混合物中，在还原剂，例如但不限于硼氢化钠存在下还原式(48)的酮以得到式(50)的醇。式(7A)的羧酸或式(7B)的酰氯化物可与式(50)的胺在方案1中所述的酰胺键形成条件下偶合以提供式(51)化合物。也可在溶剂，例如甲醇与二氯甲烷的混合物中，在还原剂，例如但不限于硼氢化钠存在下还原式(49)的酮以得到式(51)的醇。式(48)、式(49)、式(50)和式(51)的化合物可如以下实施例中所示进一步衍生化。

[0528] 方案17:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0529] 

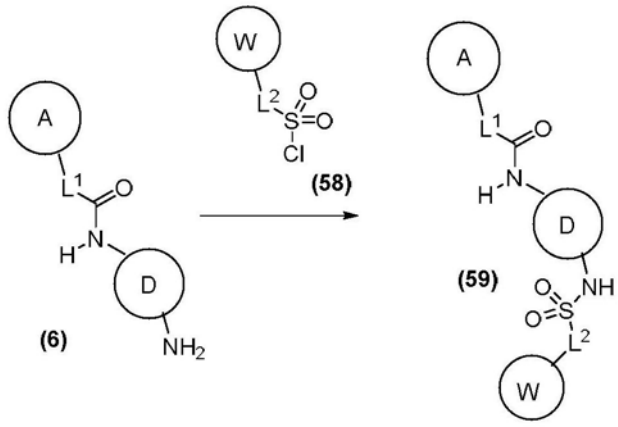
[0530] 如方案17中所示，式(52)化合物可转化成式(6)化合物，所述式(6)化合物又经由方案2-8和10中所述的方法可转化成式(I)化合物。因此，式(2A)的羧酸或式(2B)的酰氯化物可与式(50)的胺在方案1中所述的酰胺键形成条件下偶合，随后使用本领域的技术人员已知的条件进行酯水解，以提供式(53)化合物。式(53)化合物可在库尔提斯反应(Curtius reaction)条件，例如在加热的甲苯中用叠氮磷酸二苯酯和三乙胺处理，随后酸水解以得到式(6)化合物。

[0531] 方案18：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0532] 

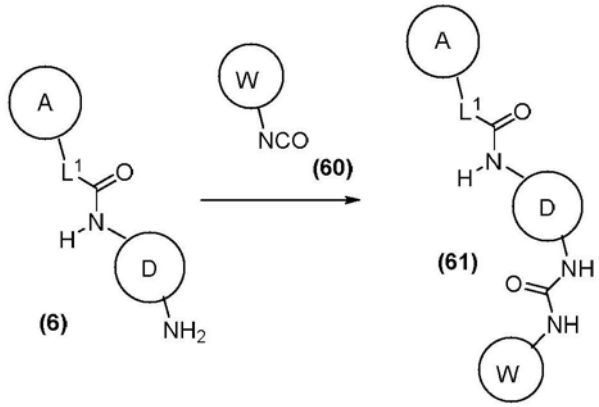
[0533] 如方案18中所示，式(6)化合物可转化成式(57)化合物，式(57)化合物为代表性式(I)化合物。因此，可使用方案1中所述的酰胺键偶合条件，使式(6)化合物与式(54)的经保护氨基酸(其中PG为适合胺保护基)偶合，以得到式(55)化合物。可在本领域的技术人员已知的条件下去除式(55)化合物中的保护基PG以暴露出伯胺，可使用方案1中所述的酰胺键偶合条件使所述伯胺与式(56)的羧酸偶合以得到式(57)化合物。

[0534] 方案19：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0535] 

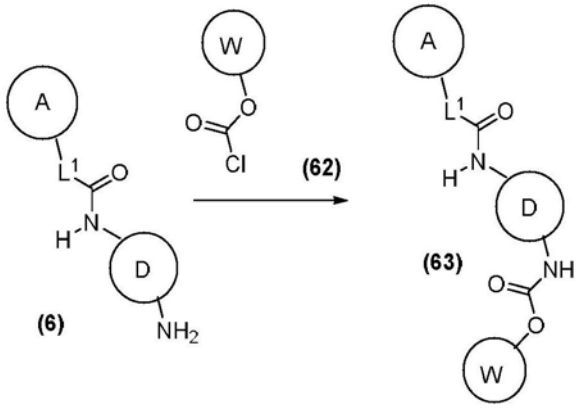
[0536] 如方案19中所示，式(6)化合物可转化成式(59)化合物，式(59)化合物为代表性式(I)化合物。式(6)化合物可与式(58)的磺酰氯在碱例如三乙胺存在下，在任选地加温的溶剂，例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺中反应，以得到式(59)化合物。

[0537] 方案20：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0538] 

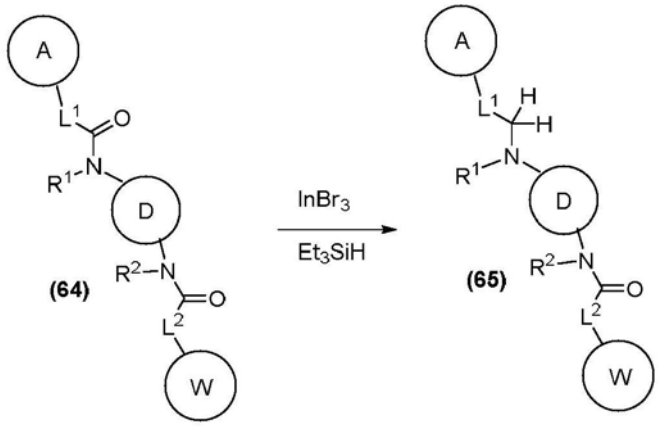
[0539] 如方案20中所示，式(6)化合物可转化成式(61)化合物，式(61)化合物为代表性式(I)化合物。式(6)化合物可与式(60)的异氰酸酯在吡啶存在下反应以得到式(61)化合物。

[0540] 方案21：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0541] 

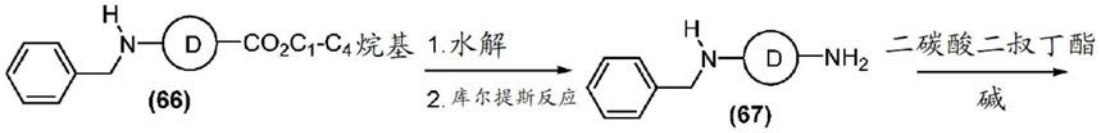
[0542] 如方案21中所示，式(6)化合物可转化成式(63)化合物，式(63)化合物为代表性式(I)化合物。式(6)化合物可与式(62)的氯代甲酸酯在碱如N,N-二异丙基乙胺存在下，在溶剂如四氢呋喃中反应，以得到式(63)化合物。

[0543] 方案22：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

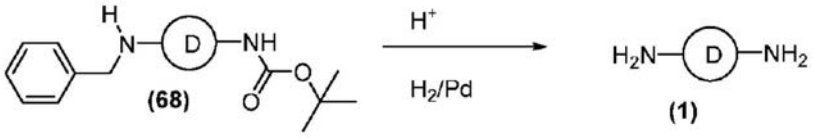
[0544] 

[0545] 如方案22中所示，式(64)化合物可转化成式(65)化合物，式(65)化合物为代表性式(I)化合物。可在加温的二氯甲烷中，用溴化铟(III)和三乙基硅烷(Et_3SiH)还原式(64)化合物以得到式(65)化合物。

[0546] 方案23：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

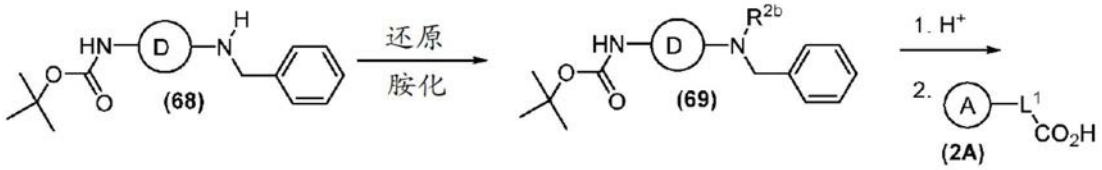


[0547]

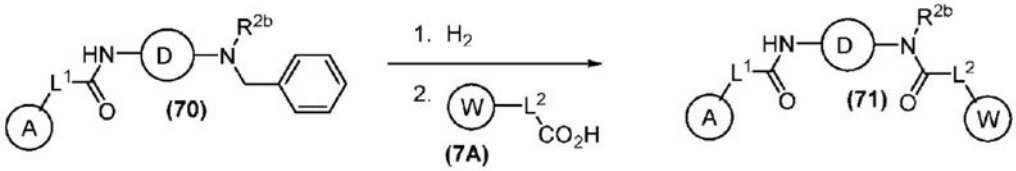


[0548] 如方案23中所示，式(66)化合物可转化成式(1)化合物。因此，式(66)化合物的酯部分可在本领域的技术人员已知的条件下水解以得到相应羧酸。所述羧酸可在库尔提斯反应条件下处理以完全转化成式(67)化合物。式(67)化合物可与二碳酸二叔丁酯在碱存在下反应以得到正交保护的双胺(68)。可在催化氢化条件下，在酸如4M盐酸存在下于溶剂如加温的二噁烷中将式(68)化合物转化成式(1)化合物。式(1)化合物可如方案1或方案2中所述使用。

[0549] 方案24：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

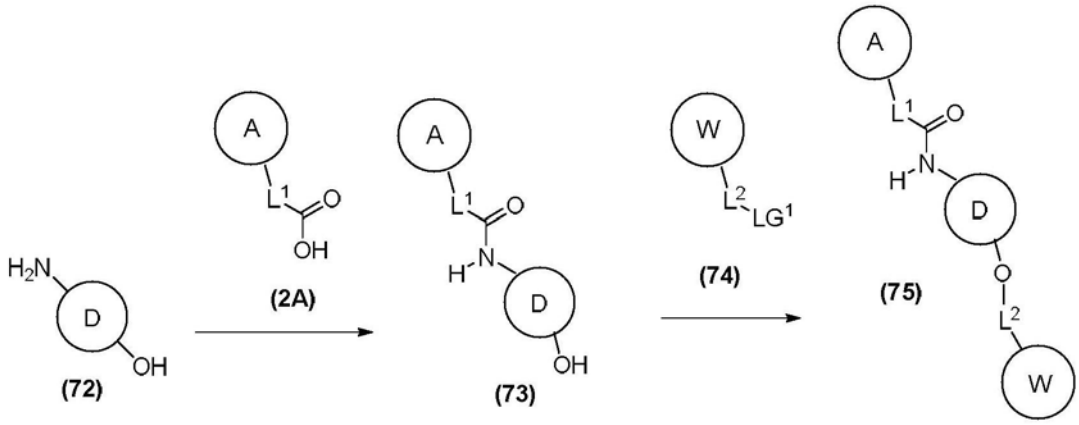


[0550]



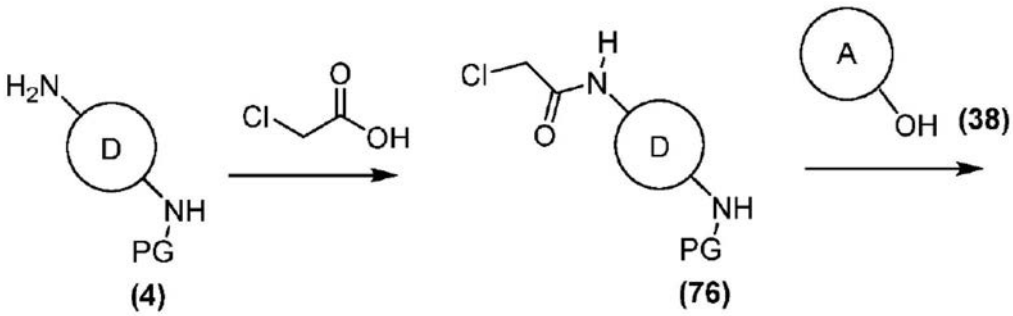
[0551] 如方案24中所示，式(68)化合物可转化成式(71)化合物。式(68)化合物可经历还原胺化得到式(69)化合物，其中R^{2b}为任选地经取代的C_1-C_6烷基。式(69)化合物可在本领域的技术人员已知的酸性条件下处理以选择性去除除叔丁氧羰基保护基，然后使用方案1中所述的酰胺键形成反应条件，使暴露的胺与式(2A)化合物偶合以得到式(70)化合物。或者，同样如方案1中所述，可使式(2B)的酰氯化物与胺偶合。式(70)化合物的苯甲基保护基可在催化氢化条件下去除，然后暴露的胺可与式(7A)的羧酸偶合以得到式(71)化合物。式(71)化合物也可通过使用又如方案1中所述的条件，使对应的酰氯化物与先前提及的暴露的胺反应来获得。式(71)化合物为代表性式(I)化合物。

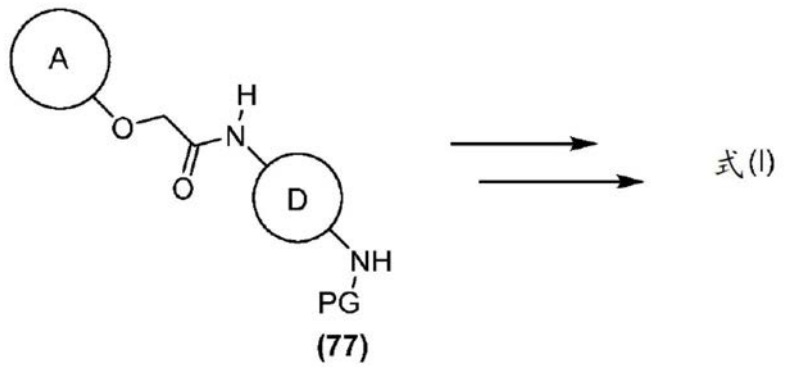
[0552] 方案25：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0553] 

[0554] 如方案25中所示，式(72)化合物可转化成式(75)化合物。式(2A)的羧酸可与式(72)的胺在方案1所论述的酰胺键形成条件下偶合以提供式(73)化合物。式(73)化合物可与式(74)化合物在亲核取代反应条件下反应以得到式(75)化合物，在所述式(74)化合物中，LG^1为离去基团，例如卤素或磺酸酯基。式(73)化合物可与式(74)化合物在三级胺碱如2,6-二叔丁基吡啶存在下，在溶剂如二氯甲烷中反应，以得到式(75)化合物。当LG^1为卤素时，在式(74)化合物，如苯甲基卤化物的亲核取代期间，可使用银试剂，例如三氟甲烷磺酸银增加卤基的反应性。式(75)化合物为代表性式(I)化合物。

[0555] 方案26:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

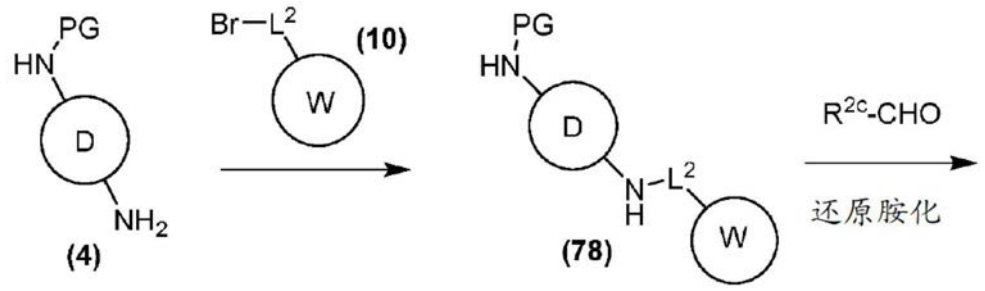


[0556] 

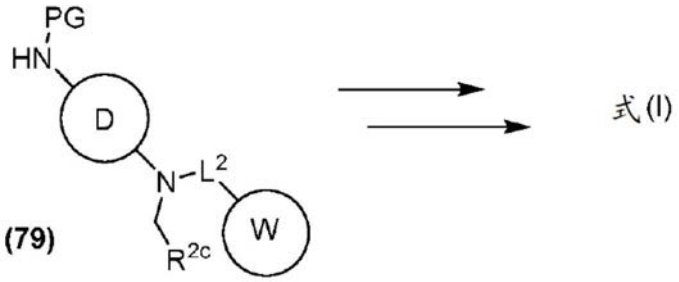
[0557] 如方案26中所示，式(4)化合物可转化成式(77)化合物，所述式(77)化合物又经由方案2中所述的最后两步可转化成式(I)化合物。式(4)化合物可与2-氯乙酸在方案1中所述的酰胺键形成反应条件下反应以得到式(76)化合物，在所述式(4)化合物中，PG为适合的胺保护基。式(76)化合物可与式(38)化合物在碘化钾和碱如碳酸钾存在下，在加热的溶剂，例如但不限于丙酮中反应，以得到式(77)化合物。加热可用常规方式或利用微波照射实现。取决于式(77)化合物的特定保护基，在本领域的技术人员已知的条件下去除保护基(PG)后，所得胺与式(7A)的羧酸或式(7B)的酰氯化物在方案1中所述的酰胺键形成条件下反应可提

供式(I)化合物。

[0558] 方案27:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。



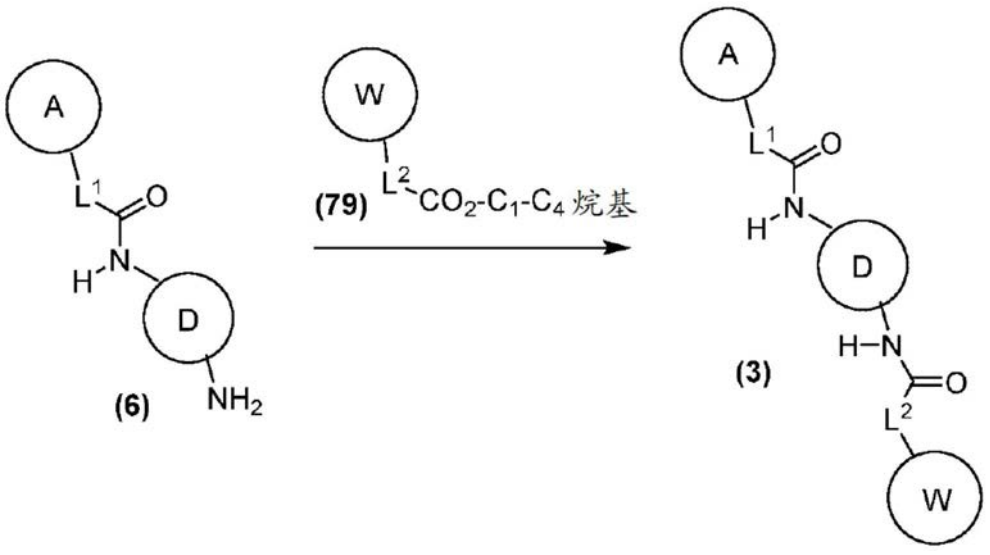
[0559]



[0560] 如方案27中所示,式(4)化合物可转化成式(79)化合物,所述式(79)化合物又经由方案2中所述的最后两步可转化成式(I)化合物。式(4)化合物可与式(10)化合物在碱,例如但不限于碳酸铯存在下,在任选地加温的溶剂,例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺中反应以得到式(78)化合物,在所述式(4)化合物中,PG为适合的胺保护基。式(78)化合物可与醛R^{2c}-CHO在还原胺化条件下,例如在酸,例如三氟乙酸存在下,在硼氢化钠存在下于溶剂,例如甲醇中反应,以得到式(79)化合物,在R^{2c}-CHO中,R^{2c}为氢、C_1-C_5烷基、C_1-C_6烷氧基-C_2-C_5烷基、羟基-C_2-C_5烷基、硅烷氧基-C_2-C_5烷基或C_1-C_5烷基-C(O)$_2$-C_1-C_6烷基。取决于式(79)化合物的特定保护基,在本领域的技术人员已知的条件下去除保护基(PG)后,所得胺与式(2A)的羧酸或式(2B)的酰氯化物在方案1中所述的酰胺键形成条件下反应可提供式(I)化合物。

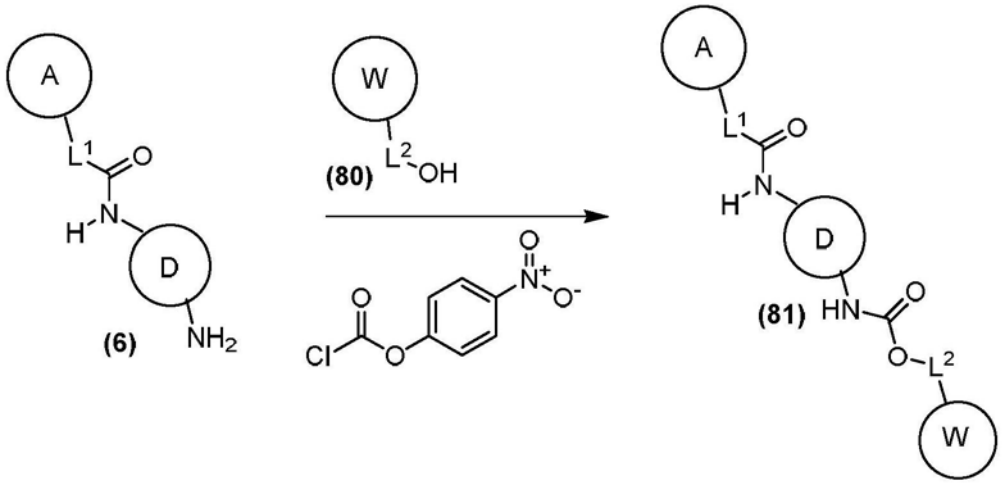
[0561] 方案28:用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0562]



[0563] 如方案28中所示，式(6)化合物可经一步转化成式(3)化合物。因此，式(6)的胺可与式(79)的酯在加热的溶剂，例如但不限于甲苯中反应，以得到式(3)化合物。式(3)化合物为代表性式(I)化合物。

[0564] 方案29：用于合成例示性本发明化合物的代表性方案。

[0565] 

[0566] 如方案29中所示，式(6)化合物可转化成式(81)化合物。因此，式(6)化合物可与式(80)的醇和氯代甲酸4-硝基苯酯在加热的溶剂，例如但不限于乙腈中，在三级胺碱例如汉氏碱(Hunig's base)和芳香胺碱如吡啶存在下反应，以得到式(81)化合物。加热可用常规方式或经由微波照射实现。式(81)化合物为代表性式(I)化合物。

[0567] 药物组合物

[0568] 本发明的特征在于包含式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体的药物组合物。在一些实施方案中，所述药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，式(I)或式(II)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、立体异构体是以有效量提供于所述药物组合物中。在一些实施方案中，所述有效量为治疗有效量。在某些实施方案中，所述有效量为预防有效量。

[0569] 本文所述的药物组合物可通过药理学领域中已知的任何方法制备。一般来说，这类制备方法包括以下步骤：使式(I)或式(II)的化合物("活性成分")与载体和/或一种或多种其它辅助成分结合，然后必要时和/或需要时，使产物成形和/或包装成所需单剂量或多剂量单元。药物组合物可以整体、单一单位剂量和/或多个单一单位剂量形式制备、包装和/或销售。如本文所使用，"单位剂量"为包含预定量活性成分的药物组合物的个别量。活性成分的量一般等于将施用于受试者的活性成分的剂量和/或这类剂量的便利部分，例如这类剂量的一半或三分之一。

[0570] 取决于所治疗的受试者的特性、体格和/或状况以及取决于将施用组合物的途径，式(I)或式(II)的化合物、药学上可接受的赋形剂和/或本发明的药物组合物中的任何额外成分的相对量将变化。举例来说，所述组合物可包含介于0.1％与100％(w/w)之间的式(I)或式(II)的化合物。

[0571] 术语"药学上可接受的赋形剂"是指不会破坏与其一起配制的化合物的药理学活性的无毒载体、佐剂、稀释剂或媒介物。可用于制造本发明的药物组合物中的药学上可接受

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

[0572] 本发明的组合物可经口、不经肠(包括皮下、肌肉内、静脉内和皮内)、通过吸入喷雾、表面、直肠、经鼻、经颊、阴道或经由植入的储集器施用。在一些实施方案中,所提供的化合物或组合物可经静脉内和/或经口施用。

[0573] 如本文所使用,术语“不经肠”包括皮下、静脉内、肌肉内、眼内、玻璃体内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、腹膜内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地,所述组合物经口、皮下、腹膜内或静脉内施用。本发明组合物的无菌可注射形式可为水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以根据本领域中已知的技术,使用适合分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂也可为于不经肠可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒介物和溶剂有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,通常采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。

[0574] 本发明的药学上可接受的组合物可呈任何口服可接受的剂型,包括但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液经口施用。对于口服使用的片剂,常用载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂,例如硬脂酸镁。对于口服施用胶囊形式,适用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当口服使用需要水性悬浮液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。必要时,还可加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。在一些实施方案中,所提供的口服制剂被配制成立即释放或持续/延迟释放。在一些实施方案中,所述组合物适于经颊或舌下施用,包括片剂、口含锭和含片。式(I)或式(II)的化合物还可呈微囊封形式。

[0575] 本发明的组合物可配制为敷药棒形式、溶液、悬浮液、乳液、凝胶、乳膏、油膏、糊剂、胶体、涂剂、粉剂和气雾剂形式,经皮、通过表面途径递送。口服制剂包括适于供患者摄取的片剂、丸剂、粉剂、糖衣丸、胶囊、液体、口含锭、扁囊剂、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等。固体形式制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液,例如水或水/丙二醇溶液。本发明的组合物可另外地包括提供持续释放和/或舒适度的组分。这类组分包括高分子量、阴离子型粘膜模拟聚合物、胶凝多糖和精细分散的药物载体基质。这些组分更详细地论述于美国专利No.4,911,920、5,403,841、5,212,162和4,861,760中。这些专利的完整内容以全文引用的方式并入本文中用于所有目的。本发明的组合物还可以微球体形式递送以在体内缓慢释放。举例来说,微球体可经由皮内注射皮下缓慢释放的含药物微球体(参见Rao,J.Biomater Sci.Polym.Ed.7:623-645,1995);生物可降解和可注射的凝胶制剂(参见例如Gao Pharm.Res.12:857-863,1995);或经口施用的微球体(参见例如Eyles,J.Pharm.Pharmacol.49:669-674,1997)施用。在另一个实施方案中,本发明的组合物的制剂可通过使用脂质体递送,所述脂质体与细胞膜融合或经历内吞作用,即,通过采用连接至脂质体的受体配体,其结合至细胞的表面膜蛋白质受

体，引起内吞作用。通过使用脂质体，特别是在脂质体表面载有靶细胞特异性受体配体，或以其它方式优先地导向特定器官的情况下，可以将本发明组合物的体内递送集中在靶细胞中。(参见例如Al-Muhammed,J.Microencapsul.13:293-306,1996;Chonn,Curr.Opin.Biotechnol.6:698-708,1995;Ostro,J.Hosp.Pharm.46:1576-1587,1989)。本发明的组合物还可以纳米粒子形式递送。

[0576] 或者，本发明的药学上可接受的组合物可呈供直肠施用的栓剂形式施用。本发明的药学上可接受的组合物还可表面施用，尤其是在治疗靶包括表面施用容易达到的区域或器官，包括眼部、皮肤或下肠道疾病时。易于制备适用于这些区域或器官中的每一个的表面制剂。

[0577] 在一些实施方案中，为了延长药物的作用，通常需要减缓皮下或肌肉内注射的药物的吸收。这可利用具有弱水溶性的结晶或非晶形材料的液体悬浮液实现。药物的吸收速率则取决于其溶解速率，而其溶解速率又可取决于晶体大小和结晶形式。另外，不经肠施用的药物的延缓吸收是通过将所述药物溶解或悬浮于油媒介物中实现。

[0578] 尽管关于本文所提供的药物组合物的描述主要是针对适于施用于人类的药物组合物，但熟练技术人员应了解，这类组合物一般适于施用于所有种类的动物。应充分了解，可对适于施用人类的药物组合物进行改良以便使所述组合物适于施用于各种动物，且普通熟练兽医药理学家仅需常规实验即可设计和/或执行所述改良。

[0579] 为了便于施用和剂量的均一性，本文所提供的化合物，例如式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体典型地配制为单位剂型，例如单一单位剂型。然而，应了解，本发明药物组合物的总日用量将由主治医师在合理医学判断的范围内确定。任何特定受试者或生物体的具体治疗有效剂量将取决于多种因素，包括所治疗的疾病和病症的严重程度；所用特定活性成分的活性；所用特定组合物；受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；施用时间；施用途径；以及所用特定活性成分的排泄速率；治疗持续时间；与所用特定活性成分组合使用或同时使用的药物；和医学领域中众所周知的类似因素。

[0580] 达到有效量所需化合物的确切量将取决于例如物种、受试者的年龄和一般状况、副作用或病症的严重程度、特定化合物的属性、施用模式等随受试者而变化。所需剂量可一天三次、一天二次、一天一次、每隔一天一次、每三天一次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次递送。在某些实施方案中，所需剂量可使用多次施用(例如二次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次施用)递送。

[0581] 在某些实施方案中，供一天一次或多次施用的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体的有效量可包含每单位剂型约0.0001mg至约5000mg，例如约0.0001mg至约4000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg，或约100mg至约1000mg的化合物。

[0582] 在某些实施方案中，式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可处于经一天一次或多次足以递送每天每

公斤受试者体重约0.001mg至约1000mg，例如约0.001mg至约500mg、约0.01mg至约250mg、约0.1mg至约100mg、约0.1mg至约50mg、约0.1mg至约40mg、约0.1mg至约25mg、约0.01mg至约10mg、约0.1mg至约10mg，或约1mg至约50mg的剂量水平下，以获得所需治疗作用。

[0583] 应理解，本文所述的剂量范围提供有关向成人施用所提供的药物组合物的指导。拟施用于例如儿童或青少年的量可由医疗人员或本领域的技术人员决定且可低于施用于成人的量或与施用于成人的量相同。

[0584] 还应理解，如本文所述的化合物或组合物，例如式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可与一种或多种另外的药剂组合施用。所述化合物或组合物可与改善其生物利用度，减少和/或调节其代谢作用，抑制其排泄和/或改变其在体内的分布的另外的药剂组合施用。还应理解，所用疗法可对相同病症达成所需作用和/或其可达成不同作用。

[0585] 所述化合物或组合物可与一种或多种另外的药剂同时、在一种或多种另外的药剂前或在一种或多种另外的药剂后施用，可用作例如组合疗法。药剂包括治疗活性剂。药剂还包括预防活性剂。每种另外的药剂可用所确定的所述药剂的剂量和/或时程施用。所述另外的药剂也可彼此和/或与本文所述的化合物或组合物一起以单次剂量施用或以不同剂量分开施用。用于方案中的特定组合将考虑本发明化合物与另外的药剂的相容性和/或希望达成的治疗和/或预防作用。一般来说，预期组合使用的所述另外的药剂是以不超过其个别使用的量的量使用。在一些实施方案中，组合使用的量将低于个别使用的量。

[0586] 例示性另外的药剂包括但不限于抗增生剂、抗癌剂、抗糖尿病剂、消炎剂、免疫抑制剂和疼痛缓解剂。药剂包括小有机分子，例如药物化合物(例如联邦法规代码(CFR)中所提供的经美国食品和药品管理局(U.S.Food and Drug Administration)批准的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、连接至蛋白质的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。

[0587] 本发明所提供的药物组合物包括含治疗有效量，即有效达成其预定目的的量的活性成分(例如本文所述的化合物，包括实施方案或实施例在内)的组合物。有效用于特定应用的实际量将尤其取决于所治疗的疾患。当在治疗疾病的方法中施用时，这类组合物将含有有效实现所需结果，例如调节靶分子(例如eIF2B、eIF2或eIF2α信号转导通路的成分，或磷酸化eIF2α通路或ISR通路的成分)的活性，和/或减少、消除或减慢疾病症状(例如癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病、代谢疾病、或与eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分功能减退有关的疾病或病症的症状)的量的活性成分。本发明化合物的治疗有效量的确定完全在本领域的技术人员的能力范围内，尤其根据本文的详细公开内容确定。

[0588] 向哺乳动物施用的剂量和频率(单次剂量或多次剂量)可取决于多种因素而变化，例如哺乳动物是否患有另一疾病，和其施用途径；接受者的体格、年龄、性别、健康状况、体重、身体质量指数和饮食；所治疗疾病的症状(例如癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病、代谢疾病、或与eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分功能减退有关的疾病或病症的症状)的性质和程度；共用治疗的种类、所治疗疾病或其它健康相关问题的并发症。其它治疗方案或剂可与申请人的发明的方法和化合物结合使用。确定的

剂量(例如频率和持续时间)的调整和操作刚好在本领域的技术人员的能力范围内。

[0589] 对于本文所述的任何化合物,治疗有效量最初可由细胞培养测定法确定。目标浓度将为能够达成本文所述的方法的活性化合物的浓度,可使用本文所述或本领域中已知的方法测量。

[0590] 如本领域中众所周知的,用于人类的治疗有效量还可由动物模型来确定。举例来说,用于人类的剂量可配制成达到对于动物有效的浓度。用于人类的剂量可如上文所述,通过监测化合物有效性并上调或下调剂量进行调整。根据上述方法和其它方法调整剂量以在人类中达到最大功效完全在本领域的普通技术人员的能力范围内。

[0591] 剂量可取决于患者要求和所用化合物而变化。在本发明的上下文中,施用于患者的剂量应足以在患者体内随时间引起有益的治疗反应。剂量大小还将由任何不良副作用的存在、性质和程度决定。适于特定状况的剂量的确定在从业人员的技能范围内。一般来说,用低于所述化合物的最佳剂量的较低剂量起始治疗。然后,以较小增量增加所述剂量,直至在一定情况下达成最佳效果。剂量和时间间隔可独立地调整以提供有效用于所治疗的特定临床适应症的所施用的化合物的量。由此将提供与个体疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0592] 利用本文所提供的教示,可拟定有效的预防性或治疗性治疗方案,所述方案不会产生显著毒性且又有效治疗特定患者所展示的临床症状。此拟定应涉及通过考虑例如化合物效力、相对生物利用度、患者体重、不良副作用的存在和严重程度、优选施用模式和所选剂的毒性概况等因素,小心地选择活性化合物。

[0593] 本发明还涵盖药盒(例如医药包装)。本发明的药盒可用于预防和/或治疗疾病(例如癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病、代谢疾病,或者本文所述的其它疾病或疾患)。

[0594] 所提供的药盒可包含本发明的药物组合物或化合物和容器(例如小瓶、安瓿、瓶子、注射器和/或分配器包,或其它适合容器)。在一些实施方案中,所提供的药盒可任选地还包括第二容器,所述容器包含用于使本发明的药物组合物或化合物稀释或悬浮的药用赋形剂。在一些实施方案中,所述容器和第二容器中所提供的本发明的药物组合物或化合物组合形成一个单位剂型。

[0595] 因此,在一个方面,提供药盒,所述药盒包括含式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体,或它的药物组合物的第一容器。在某些实施方案中,所述药盒可用于预防和/或治疗受试者的增生性疾病。在某些实施方案中,所述药盒还包括有关向受试者施用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体,或它的药物组合物以预防和/或治疗本文所述的疾病的说明书。

[0596] 治疗方法

[0597] 本发明的特征在于包含式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体的化合物、组合物和方法。在一些实施方案中,所述化合物、组合物和方法用于预防或治疗疾病、病症或疾患。例示性疾病、病症或疾患包括但不限于,神经变性疾病、脑白质营养不良、癌症、炎症性疾病、自身免疫性疾病、病毒感染、皮肤病、纤维化疾病、血红蛋白疾病、肾病、听力损失疾患、眼部疾病、具有诱导

UPR的突变的疾病、疟疾感染、肌肉骨胳疾病、代谢疾病或线粒体疾病。

[0598] 在一些实施方案中，所述疾病、病症或疾患与eIF2B活性或水平、eIF2α活性或水平、或eIF2通路或ISR通路的成分的调节相关(或由其引起)。在一些实施方案中，所述疾病、病症或疾患与eIF2通路或ISR通路的成分相关的信号传导通路(例如eIF2通路或ISR通路的成分的磷酸化)调节有关。在一些实施方案中，所述疾病、病症或疾患与神经退化相关(例如由其引起)。在一些实施方案中，所述疾病、病症或疾患与神经细胞死亡或功能异常相关(例如由其引起)。在一些实施方案中，所述疾病、病症或疾患与神经胶质细胞死亡或功能异常相关(例如由其引起)。在一些实施方案中，所述疾病、病症或疾患与eIF2B、eIF2α、或eIF2通路或ISR通路的成分的水平或活性增加相关(或由其引起)。在一些实施方案中，所述疾病、病症或疾患与eIF2B、eIF2α、或eIF2通路或ISR通路的成分的水平或活性降低相关(或由其引起)。

[0599] 在一些实施方案中，所述疾病可由与eIF2通路成员(例如eIF2B、eIF2α或其它成分)相关的基因或蛋白质序列的突变引起。例示性突变包括eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基中的氨基酸突变。在一些实施方案中，特定蛋白质中的氨基酸突变(例如氨基酸取代、加入或缺失)可能导致影响蛋白质功能的结构变化，例如构象或空间变化。举例来说，在一些实施方案中，活性位点中和周围或邻近结合位点(例如磷酸化位点、小分子结合位点或蛋白质结合位点)的氨基酸可突变以影响蛋白质的活性。在一些情况下，氨基酸突变(例如氨基酸取代、加入或缺失)可为保守性突变且可能基本上不会影响蛋白质的结构或功能。举例来说，在某些情况下，用苏氨酸残基取代丝氨酸残基可能不会显著影响蛋白质的功能。在其它情况下，氨基酸突变可能更值得关注，例如带电氨基酸(例如天冬氨酸或赖氨酸)经较大的非极性氨基酸(例如苯丙氨酸或色氨酸)取代，且因此可对蛋白质功能具有显著影响。影响基因或蛋白质的结构或功能的突变的性质可能易于使用本领域中众所周知的标准测序技术，例如深度测序技术容易地鉴定。在一些实施方案中，eIF2通路成员中的突变可影响式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体的结合或活性且由此调节特定疾病、病症或疾患，或其症状的治疗。

[0600] 在一些实施方案中，eIF2蛋白质可在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸突变(例如氨基酸取代、加入或缺失)。在一些实施方案中，eIF2蛋白质可在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸取代。在一些实施方案中，eIF2蛋白质可在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸加入。在一些实施方案中，eIF2蛋白质可在丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸残基处包含氨基酸缺失。

[0601] 在一些实施方案中，eIF2蛋白质可在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亚基

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

[0602] 在一些实施方案中,eIF2通路成员(例如eIF2B蛋白质亚基)中的氨基酸突变(例如氨基酸取代、加入或缺失)可影响式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体的结合或活性且由此调节特定疾病、病症或疾患,或其症状的治疗。

[0603] 神经变性疾病

[0604] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗神经变性疾病。如本文所使用,术语“神经变性疾病”是指受试者神经系统的功能减退的疾病或疾患。可用本文所述的化合物、药物组合物或方法治疗的神经变性疾病的实例包括亚历山大病(Ale xander's disease)、阿尔珀斯病(Alper's disease)、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、共济失调性毛细血管扩张症、贝登氏病(Batte n disease)(又称为斯-沃-休-贝四氏病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease))、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病(Canavan disease)、科克因综合征(Cockayne syndrome)、皮质基底退化、克-雅二氏病、肌张力障碍、额颞叶痴呆(FTD)、古-斯-施三氏综合征(Gerstmann-Strauss ler-Scheinker syndrome)、亨廷顿氏病、HIV相关痴呆、肯尼迪病(K ennedy's disease)、克利伯病(Krabbe disease)、库鲁病、路易体痴呆、马-约二氏病(第3型脊髓小脑共济失调)、多系统萎缩、多系统蛋白病、发作性睡病、神经疏螺旋体病、帕金森病、佩-梅二氏病(Peliza eus-Merzbacher Disease)、皮克氏病(Pick's disease)、原发性侧索硬化、朊病毒病、雷富孙氏病(Refsum's disease)、山德霍夫氏病(Sand hoff disease)、谢耳德氏病(Schilder's disease)、恶性贫血继发的脊髓亚急性联合变性、精神分裂症、脊髓小脑共济失调(特征不同的多种类型,例如第2型脊髓小脑共济失调或第8型脊髓小脑共济失调)、脊髓性肌萎缩、斯-雷-奥三氏病(Steele-Richardson-Olszewski diseas e)、进行性核上麻痹、皮质基底节变性、肾上腺脑白质营养不良、X联锁肾上腺脑白质营养不良、大脑型肾上腺脑白质营养不良、佩-梅二氏病、克利伯病、由DARS2基因突变引起的脑白质营养不良(有时称为脑干和脊髓累和且乳酸盐升高的脑白质营养不良(LBSL)、D ARS2相关自闭症或脊髓痨。

[0605] 在一些实施方案中，神经变性疾病包含白质消融性脑病、儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良、脑白质营养不良、脑白质病变、髓鞘发育不良或脱髓鞘疾病、智力残疾综合征(例如脆性X综合征)、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、克-雅二氏病、额颞叶痴呆(FTD)、格-施-沙三氏病、亨廷顿氏病、痴呆(例如HIV相关痴呆或路易体痴呆)、库鲁病、多发性硬化症、帕金森病或朊病毒病。

[0606] 在一些实施方案中，神经变性疾病包含白质消融性脑病、儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良、脑白质营养不良、脑白质病变、髓鞘发育不良或脱髓鞘疾病或智力残疾综合征(例如脆性X综合征)。

[0607] 在一些实施方案中，神经变性疾病包含精神病，例如广场恐惧症、阿尔茨海默病、神经性厌食症、健康症、焦虑症、注意力缺失症、双相情感障碍、躯体变形障碍、暴食症、幽闭恐惧症、抑郁症、妄想、第欧根尼综合征(Diogenes syndrome)、运用障碍、失眠症、孟乔森综合征(Munchausen's syndrome)、发作性睡病、自恋型人格障碍、强迫症、精神异常、恐怖症、精神分裂症、季节性情感障碍、分裂型人格障碍、梦游症、社交恐惧症、药物滥用、迟发性运动障碍、妥瑞氏综合征(Tourette syndrome)或拔毛癖。

[0608] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗白质消融性脑病。治疗白质消融性脑病的例示性方法包括但不限于，减少或消除白质消融性脑病的症状；减少白质损失；减少髓磷脂损失；增加髓磷脂的量；或增加受试者体内的白质量。

[0609] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良。治疗儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良的例示性方法包括但不限于，减少或消除儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良的症状；增加髓磷脂含量；或减少受试者体内的髓磷脂损失。

[0610] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗智力残疾综合征(例如脆性X综合征)。治疗智力残疾综合征的例示性方法包括但不限于，减少或消除智力残疾综合征的症状。

[0611] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗神经退化。治疗神经退化的例示性方法包括但不限于，改善精神状态；增加精神功能；减慢精神功能的减退；减少痴呆；减少痴呆发作；改善认知技能；减少认知技能的损失；改善记忆；减少记忆退化；或延长存活期。

[0612] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗脑白质病变或脱髓鞘疾病。例示性脑白质病变包括但不限于进行性多灶性脑白质病变、中毒性脑白质病变、脑白质病变伴随白质消融、神经轴索球样脑白质病变、可逆性后脑白质病变综合征、高血压性脑白质病变、巨脑性脑白质病变伴皮质下囊肿、查-马-托三氏病症(Charcot-Marie-Tooth disorder)和德威克氏病(Devic's disease)。脑白质病变可包含遗传性或获得性脱髓鞘疾病。在一些实施方案中，获得性脱髓鞘疾病可为脱髓鞘疾病(例如感染性炎症性脱髓鞘疾病或非感染性炎症性脱髓鞘疾病)、中毒性脱髓鞘疾病、代谢性脱髓鞘疾病、低氧性脱髓鞘疾病、外伤性脱髓鞘疾病或缺血性脱髓鞘疾病(例如宾斯旺格病(Binswanger's disease))。治疗脑白质病

变或脱髓鞘疾病的例示性方法包括但不限于，减少或消除脑白质病变或脱髓鞘疾病的症状；减少髓磷脂的损失；增加髓磷脂的量；减少受试者体内的白质损失；或增加受试者体内的白质量。

[0613] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗神经系统(例如脑)的外伤性损伤或毒素诱导的损伤。例示性外伤性脑损伤包括但不限于脑脓肿、脑震荡、脑缺血、脑出血、颅骨骨折、弥漫性轴索损伤、闭锁综合征或与神经系统或脑的外伤力或殴打相关的损害器官或组织的损伤。例示性毒素诱发的脑损伤包括但不限于中毒性脑病、脑膜炎(例如细菌性脑膜炎或病毒性脑膜炎)、脑膜脑炎(例如日本脑炎、东方马脑炎、西尼罗脑炎(West Nile encephalitis))、格-巴二氏综合征(Guillan-Barre syndrome)、西登哈姆氏舞蹈病(Sydenham's chorea)、狂犬病、麻疯病、神经梅毒、朊病毒病或暴露于化学试剂(例如砷、铅、甲苯、乙醇、锰、氟化物、二氯二苯基三氯乙烷(DDT)、二氯二苯基二氯乙烯(DDE)、四氯乙烯、多溴化二苯基醚、杀虫剂、钠通道抑制剂、钾通道抑制剂、氯离子通道抑制剂、钙通道抑制剂或血脑屏障抑制剂)。

[0614] 在其它实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体改善受试者的记忆。已经显示，eIF2α磷酸化减少有助于诱导记忆，且eIF2α磷酸化增加减退记忆。翻译调节剂，例如本文所公开的化合物(例如式(I)或式(II)的化合物)可用作治疗剂改善与记忆损失有关的人类病症，例如阿尔茨海默病，和激活神经元中的UPR或ISR并由此可对记忆巩固具有负面影响的其它神经病症，例如帕金森病、精神分裂症、肌萎缩侧索硬化(ALS)和朊病毒病的记忆。此外，eIF2γ中破坏复合物完整性的突变将智力残疾(智力残疾综合征或ID)与人体中翻译起始受损相关。因此，eIF2功能减退的两种疾病ID和VWM展示不同表型，但二者主要影响脑并损伤学习力。在一些实施方案中，所述疾病或疾患为令人不满意的记忆(例如工作记忆、长期记忆、短期记忆或记忆巩固)。

[0615] 在又其它实施方案中，式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体用于改善受试者的记忆(例如工作记忆、长期记忆、短期记忆或记忆巩固)的方法中。在一些实施方案中，所述受试者为人类。在一些实施方案中，所述受试者为非人类哺乳动物。在一些实施方案中，所述受试者为家畜。在一些实施方案中，所述受试者为犬。在一些实施方案中，所述受试者为鸟。在一些实施方案中，所述受试者为马。在实施方案中，患者为牛。在一些实施方案中，所述受试者为灵长类动物。

[0616] 癌症

[0617] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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癌症。如本文所使用，“癌症”是指人类癌症和癌瘤、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病、黑素瘤等，包括实体和淋巴癌症、肾癌、乳腺癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、子宫癌、睾丸癌、神经胶质瘤、食道癌、肝癌(包括肝癌瘤)、淋巴瘤(包括B急性淋巴母细胞性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(例如伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、小细胞淋巴瘤和大细胞淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤)、白血病(包括AML、ALL和CML)和/或多发性骨髓瘤。在一些其它情况下，“癌症”是指肺

癌、乳腺癌、卵巢癌、白血病、淋巴瘤、黑素瘤、胰腺癌、肉瘤、膀胱癌、骨癌、脑癌、子宫颈癌、结肠癌、食道癌、胃癌、肝癌、头颈癌、肾癌、骨髓瘤、甲状腺癌、前列腺癌、转移性癌症或癌瘤。

[0618] 如本文所使用，术语“癌症”是指在哺乳动物中发现的所有类型癌症、赘瘤或恶性肿瘤，包括白血病、淋巴瘤、癌瘤和肉瘤。可用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的例示性癌症包括淋巴瘤、肉瘤、膀胱癌、骨癌、脑癌、子宫颈癌、结肠癌、食道癌、胃癌、头颈癌、肾癌、骨髓瘤、甲状腺癌、白血病、前列腺癌、乳腺癌(例如ER阳性、ER阴性、化学疗法抗性、赫赛汀(herceptin)抗性、HER2阳性、多柔比星(doxorubicin)抗性、他莫昔芬(tamoxifen)抗性、乳腺导管癌、小叶癌、原发性癌症、转移性癌症)、卵巢癌、胰腺癌、肝癌(例如肝细胞癌瘤)、肺癌(例如非小细胞肺癌、鳞状细胞肺癌、腺癌、大细胞肺癌、小细胞肺癌、类癌、肉瘤)、多形性胶质母细胞瘤、神经胶质瘤或黑素瘤。其它实例包括甲状腺癌、内分泌系统癌症、脑癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌或髓母细胞瘤(例如WNT依赖性儿童髓母细胞瘤)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、癌症、恶性胰腺胰岛素瘤、恶性类癌、膀胱癌、癌前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、神经母细胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌症、恶性血钙过多、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌或外分泌胰腺赘瘤、髓样甲状腺癌、髓样甲状腺癌瘤、黑素瘤、结肠直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞癌瘤、佩吉特氏乳头病(Paget’s Disease of the Nipple)、叶状肿瘤、小叶癌瘤、导管癌瘤、胰腺星状细胞癌、肝星状细胞癌或前列腺癌。

[0619] 术语“白血病”广义上指进行性的恶性造血器官疾病且一般以血液和骨髓中白血球和其前体的异常增殖和发育为特征。白血病在临床上一般基于以下分类：(1)急性或慢性疾病的持续时间和性质；(2)所涉及的细胞；骨髓(骨髓性)、淋巴(淋巴性)或单核球的类型；和(3)白血病或非白血病性(亚白血病性)血液中异常细胞数量增加或未增加。可用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的例示性白血病包括例如急性非淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、成人T细胞白血病、非白血病性白血病、白血病性白血病、嗜碱性白血病、母细胞白血病、牛白血病、慢性髓细胞白血病、皮肤白血病、干细胞性白血病、嗜酸性粒细胞白血病、格罗斯氏白血病(Gross’leukemia)、毛细胞白血病、成血细胞性白血病、造血母细胞性白血病、组织细胞性白血病、干细胞白血病、急性单核球性白血病、白血球减少性白血病、淋巴细胞性白血病、淋巴母细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、淋巴性白血病、淋巴样白血病、淋巴肉瘤细胞性白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞白血病、微型髓母细胞性白血病(micromyeloblastic leukemia)、单核球性白血病、髓母细胞性白血病、髓细胞性白血病、骨髓性粒细胞性白血病、骨髓单核球性白血病、内格利氏白血病(Naegeli leukemia)、浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞白血病、早幼粒细胞性白血病、李德尔氏细胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling’s leukemia)、干细胞白血病、亚白血病性白血病或未分化性细胞白血病。

[0620] 术语“肉瘤”一般是指由如胚性结缔组织之类物质形成的肿瘤且一般由包埋于纤维性或均质物质中的紧密包装的细胞构成。可用本文所提供的化合物、药物组合物或方法

治疗的肉瘤包括软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、艾伯内西氏肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肪组织肉瘤、脂肪肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞肉瘤、葡萄状肉瘤、绿髓肉瘤、绒毛膜癌、胚胎肉瘤、威尔姆氏肿瘤肉瘤(Wilms'tumor sarcoma)、子宫内膜肉瘤、间质肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、筋膜肉瘤、纤维母细胞性肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞性肉瘤、霍奇金肉瘤、特发性多发性色素性出血性肉瘤、B细胞免疫母细胞性肉瘤、淋巴瘤、T细胞免疫母细胞性肉瘤、詹森氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、库普弗氏细胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白色肉瘤、恶性间叶瘤、骨旁肉瘤、网状细胞肉瘤、劳斯氏肉瘤(Rous sarcoma)、浆液性肉瘤、滑膜肉瘤或毛细管扩张性肉瘤。

[0621] 术语"黑素瘤"意思指由皮肤和其它器官的黑色素细胞系统引起的肿瘤。可用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的黑素瘤包括例如肢端着色斑性黑素瘤、无黑色素性黑素瘤、良性青少年性黑素瘤、克劳德曼氏黑素瘤(Cloudman's melanoma)、S91黑素瘤、哈-帕二氏黑素瘤(Harding-Passey melanoma)、青少年性黑素瘤、恶性雀斑样痣性黑素瘤、恶性黑素瘤、结节性黑素瘤、甲下黑素瘤或浅表扩散性黑素瘤。

[0622] 术语"癌瘤"是指由上皮细胞倾向于浸润周围组织并引起转移所引起的恶性新生长。可用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的例示性癌瘤包括例如髓样甲状腺癌瘤、家族性髓样甲状腺癌瘤、腺泡癌、腺泡状瘤、腺囊性癌、腺样囊性癌、腺癌、肾上腺皮质癌、滤泡癌、滤泡细胞癌、基底细胞癌、基底细胞样癌、基底鳞状细胞癌、细支气管肺泡癌、细支气管癌、支气管癌、髓样癌、胆管细胞癌、绒毛膜癌、胶样癌、粉刺状癌、子宫体癌、筛状癌、铠甲状癌、癌疮、柱状癌(cylindrical carcinoma)、柱状细胞癌(cylindrical cell carcinoma)、导管癌(duct carcinoma)、导管癌(ductal carcinoma)、硬癌、胚胎癌、脑样癌、表皮样癌、腺样上皮癌、外生性癌瘤、溃疡性胃癌、纤维癌、胶样癌(gelatiniforni carcinoma)、胶质癌(gelatinous carcinoma)、巨细胞癌瘤(giant cell carcinoma)、巨细胞癌(carcinoma gigantocellulare)、腺癌、粒层细胞癌、发母质癌(hair-matrix carcinoma)、血样癌、肝细胞癌瘤、许特耳氏细胞癌瘤(Hurthle cell carcinoma)、透明癌、肾上腺样癌、幼稚型胚胎性癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、克鲁肯伯格氏癌(Krompecher's carcinoma)、库尔契茨基氏细胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大细胞癌、豆状癌(lenticular carcinoma)、豆状癌(carcinoma lenticulare)、脂瘤样癌、小叶癌、淋巴上皮癌、髓样癌(carcinoma medullare)、髓样癌(medullary carcinoma)、黑色素癌、髓样癌(carcinoma molle)、黏液癌(mucinous carcinoma)、粘液状癌(carcinoma muciparum)、粘液细胞癌、粘液表皮样癌、粘液癌(carcinoma mucosum)、黏液癌(mucous carcinoma)、粘液瘤样癌、鼻咽癌、燕麦细胞癌、骨化性癌、骨样癌、乳头状癌、门脉周癌、侵袭性癌、棘细胞癌、脑样癌、肾脏肾细胞癌、贮备细胞癌、肉瘤样癌、施奈德氏癌(schneiderian carcinoma)、硬癌、阴囊癌、印戒细胞癌、单纯癌、小细胞癌、马铃薯状癌、球状细胞癌、梭形细胞癌、海绵样癌、鳞癌、鳞状细胞癌、绳捆癌(string carcinoma)、血管扩张性癌(carcinoma telangiectaticum)、血管扩张性癌(carcinoma telangiectodes)、移行细胞癌、小管癌(carcinoma tuberosum)、小管癌(tubular carcinoma)、结节性癌、疣赘性癌(verrucous carcinoma)或绒毛状癌。

[0623] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、分泌细胞癌。举例来说，本文中的某些方法通过降低或减少或预防癌症的发生、生长、转移或进展来治疗癌症。在一些实施方案中，可使用本文所述的方法，通过减少或消除癌症的症状来治疗癌症。在一些实施方案中，式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的癌症(例如胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、分泌细胞癌)。

[0624] 在一些实施方案中，所述化合物(本文所述的化合物，例如式(I)或式(II)的化合物)和组合物(例如包含本文所述的化合物，例如式(I)或式(II)的化合物的组合物)与免疫疗法(例如检查点阻断抗体)一起使用以治疗例如罹患本文所述的疾病或病症(例如异常细胞生长，例如癌症(例如本文所述的癌症))的受试者(例如人类受试者)。本文所述的方法包括向具有异常细胞生长如癌症的受试者施用本文所述的化合物，例如式(I)或式(II)的化合物，和免疫疗法。例示性免疫疗法包括但不限于以下。

[0625] 在一些实施方案中，免疫治疗剂为抑制免疫检查点阻断通路的化合物(例如配体、抗体)。在一些实施方案中，免疫治疗剂为抑制吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)通路的化合物。在一些实施方案中，免疫治疗剂为拮抗STING通路的化合物。癌症免疫疗法是指使用免疫系统治疗癌症。用于治疗癌症的三组免疫疗法包括基于细胞的疗法、基于抗体的疗法和细胞因子疗法。所有组利用癌细胞在其表面上展示可由免疫系统检测到的略微不同的结构(例如分子结构；抗原、蛋白质、分子、碳水化合物)。癌症免疫疗法(即，抗肿瘤免疫疗法或抗肿瘤免疫治疗剂)包括但不限于，免疫检查点抗体(例如PD-1抗体、PD-L1抗体、PD-L2抗体、CTLA-4抗体、TIM3抗体、LAG3抗体、TIGIT抗体)；和癌症疫苗(即，抗肿瘤疫苗或基于新抗原的疫苗，例如肽或RNA疫苗)。

[0626] 基于细胞的疗法(例如癌症疫苗)通常涉及从罹患癌症的受试者，即从血液或从肿瘤移取免疫细胞。肿瘤特异性免疫细胞将被激活，生长且回输至罹患癌症的受试者体内，在这种情况下免疫细胞提供针对癌症的免疫应答。可依这种方式使用的细胞类型，例如自然杀伤细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞、细胞毒性T细胞、树突状细胞、CAR-T疗法(即，嵌合抗原受体T细胞，所述T细胞为被工程改造成靶向特异性抗原的T细胞)、TIL疗法(即，施用肿瘤浸润性淋巴细胞)、TCR基因疗法、蛋白质疫苗和核酸疫苗。例示性基于细胞的疗法为Provenge。在一些实施方案中，基于细胞的疗法为CAR-T疗法。

[0627] 白细胞介素-2和干扰素-α为细胞因子的实例，细胞因子是调控和协调免疫系统的行为的蛋白质。

[0628] 利用新抗原的癌症疫苗

[0629] 新抗原是由肿瘤特异性突变基因编码的抗原。技术革新使得有可能剖析针对由肿瘤特异性突变产生的患者特异性新抗原的免疫应答，且新兴资料表明，识别这类新抗原是临床免疫疗法活动的主要因素。这些观察结果指示，新抗原负荷可形成癌症免疫疗法的生物标志物。正开发选择性增强针对这类抗原的T细胞反应性的许多新颖治疗方法。一种靶向新抗原的方法是经由癌症疫苗实现。这些疫苗可使用肽或RNA，例如合成肽或合成RNA开发。

[0630] 抗体疗法是由免疫系统产生且结合至细胞表面上的靶抗原的抗体蛋白质。抗体典型地由一个或多个免疫球蛋白基因或其片段编码。在正常生理功能中，免疫系统利用抗体

对抗病原体。每种抗体对一种或数种蛋白质具有特异性，且使用结合至癌症抗原的抗体例如治疗癌症。抗体能够特异性结合抗原或表位。(Fundamental Immunology，第3版，W.E.，Paul编，Raven Press，N.Y.(1993)。特异性结合出现在相应抗原或表位，即使是在蛋白质和其它生物制剂异质群存在下也是如此。抗体的特异性结合指示，其以基本上高于结合至不相关抗原的亲和力结合至其靶抗原或表位。亲和力的相对差异通常为高至少25％，更通常高至少50％，最常为高至少100％。相对差异可为例如至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少25倍、至少50倍、至少100倍或至少1000倍。

[0631] 例示性抗体类型包括但不限于人类抗体、人源化抗体、嵌合抗体、单克隆抗体、多克隆抗体、单链抗体、抗体结合片段和双功能抗体。在结合至癌症抗原后，抗体即可诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性，激活补体系统，防止受体与其配体的相互作用或递送化学疗法或辐射有效负荷，全部可以导致细胞死亡。用于治疗癌症的例示性抗体包括但不限于阿仑单抗(Alemtuzumab)、贝伐珠单抗(Bevacizumab)、本妥昔单抗(Bretuximab vedotin)、西妥昔单抗(Cetuximab)、奥英妥珠单抗(Gemtuzumab ozogamicin)、替伊莫单抗(Ibritumomab tiuxetan)、伊匹单抗(Ipilimumab)、奥法木单抗(Ofatumumab)、帕尼单抗(Panitumumab)、利妥昔单抗(Rituximab)、托西莫单抗(Tositumomab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)、纳武单抗(Nivolumab)、派姆单抗(Pembrolizumab)、阿维鲁单抗(Avelumab)、度伐单抗(durvalumab)和匹利珠单抗(pidilizumab)。

[0632] 检查点阻断抗体

[0633] 在一些实施方案中，本文所述的方法包括治疗罹患本文所述的疾病或病症的人类受试者，所述方法包括施用包含癌症免疫疗法(例如免疫治疗剂)的组合物。在一些实施方案中，免疫治疗剂为抑制免疫检查点阻断通路的化合物(例如抑制剂或抗体)。免疫检查点蛋白质在正常生理条件下维持自身耐受性(例如防止自身免疫)并在免疫系统响应于例如病原体感染时保护组织免受损害。免疫检查点蛋白质可因肿瘤而失调，作为重要免疫抗性机制。(Pardoll，Nature Rev.Cancer，2012，12，252-264)。共刺激受体的激动剂或抑制信号(例如免疫检查点蛋白质)的拮抗剂提供抗原特异性T细胞反应的增大。阻断免疫检查点的抗体不直接靶向肿瘤细胞，而是典型地靶向淋巴细胞受体或其配体以增强内源性抗肿瘤活性。

[0634] 例示性检查点阻断抗体包括但不限于，抗CTLA-4、抗PD-1、抗LAG3(即，针对淋巴细胞激活基因3的抗体)和抗TIM3(即，针对T细胞膜蛋白质3的抗体)。例示性抗CTLA-4抗体包括但不限于伊匹单抗和曲美目单抗(tremelimumab)。例示性抗PD-1配体包括但不限于PD-L1(即，B7-H1和CD274)和PD-L2(即，B7-DC和CD273)。例示性抗PD-1抗体包括但不限于纳武单抗(即，MDX-1106、BMS-936558或ONO-4538))、CT-011、AMP-224、派姆单抗(商品名Keytruda)和MK-3475。例示性PD-L1特异性抗体包括但不限于BMS936559(即，MDX-1105)、MEDI4736和MPDL-3280A。例示性检查点阻断抗体还包括但不限于IMP321和MGA271。

[0635] T调节细胞(例如CD4+、CD25+或T-reg)还参与监督自身抗原与非自身抗原(例如外来抗原)之间的区别，且可表示抑制许多癌症中的免疫应答的重要机制。T-reg细胞可从胸腺出现(即，“天然T-reg”)或可在周围耐受性诱导情况下从成熟T细胞分化(即，“诱导性T-reg”)。因此，预期使T-reg细胞的作用减到最小的策略可促进针对肿瘤的免疫应答。(Sutmuller，van Duivernvoorde等人，2001)。

[0636] IDO通路抑制剂

[0637] IDO通路通过抑制T细胞功能并实现局部肿瘤免疫逃避来调控免疫应答。抗原呈现细胞(APC)的IDO表达可导致色氨酸耗尽,和由此引起的抗原特异性T细胞能量和调节性T细胞募集。一些肿瘤甚至表达IDO以保护其免受免疫系统影响。抑制IDO或IDO通路的化合物由此激活免疫系统以攻击癌症(例如受试者的癌症)。例示性IDO通路抑制剂包括吲哚莫德(indoximod)、艾卡哚斯他(epacadostat)和EOS200271。

[0638] STING通路激动剂

[0639] 干扰素基因刺激物(STING)是在第I型干扰素响应于胞质核酸配体激活中起到重要作用的接头蛋白。有证据指示,STING通路参与诱导抗肿瘤免疫应答。经显示,激活癌细胞中的STING依赖性通路可导致肿瘤被免疫细胞浸润和抗癌免疫应答的调节。STING激动剂被开发作为一类癌症治疗剂。例示性STING激动剂包括MK-1454和ADU-S100。

[0640] 共刺激抗体

[0641] 在一些实施方案中,本文所述的方法包括治疗罹患本文所述的疾病或病症的人类受试者,所述方法包括施用包含癌症免疫疗法(例如免疫治疗剂)的组合物。在一些实施方案中,免疫治疗剂为共刺激抑制剂或抗体。在一些实施方案中,本文所述的方法包括耗尽或激活抗4-1BB、抗OX40、抗GITR、抗CD27和抗CD40,和其变体。

[0642] 本发明的发明方法涵盖单次以及多次施用治疗有效量的本文所述的化合物。取决于受试者疾患的性质、严重程度和范围,化合物,例如本文所述的化合物,可以规律时间间隔施用。在一些实施方案中,本文所述的化合物以单次剂量施用。在一些实施方案中,本文所述的化合物以多次剂量施用。

[0643] 炎症性疾病

[0644] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗炎症性疾病。如本文所使用,术语“炎症性疾病”是指以异常炎症(例如炎症程度相较于对照如未患疾病的健康人增加)为特征的疾病或疾患。炎症性疾病的实例包括术后认知功能异常、关节炎(例如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、幼年型特发性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、青少年发作型糖尿病、1型糖尿病、格-巴二氏综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、斯耶格伦氏综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、肉样瘤病、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病、炎症性肠病、爱迪生氏病、白斑病、哮喘(例如过敏性哮喘)、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、炎症性肠病、盆腔炎症性疾病、再灌注损伤、肉样瘤病、移植排斥反应、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化和特应性皮炎。与炎症和炎症性疾病(例如异常表达是所述疾病的症状或成因或标志物)相关的蛋白质包括白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-18(IL-18)、TNF-a(肿瘤坏死因子-α)和C反应蛋白(CRP)。

[0645] 在一些实施方案中,炎症性疾病包含术后认知功能异常、关节炎(例如类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎或幼年型特发性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、糖尿病(例如青少年发作型糖尿病或1型糖尿病)、格-巴二氏综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、斯耶格伦氏综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、肉样瘤病、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病、炎症

性肠病、爱迪生氏病、白斑病、哮喘(例如过敏性哮喘)、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、盆腔炎症性疾病、再灌注损伤、肉样瘤病、移植排斥反应、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化或特应性皮炎。

[0646] 在一些实施方案中,炎症性疾病包含术后认知功能异常,是指手术后认知功能(例如记忆力或执行功能(例如工作记忆、推理、任务灵活性、处理速度或解决问题能力))减退。

[0647] 在其它实施方案中,治疗方法为预防方法。举例来说,治疗术后认知功能障碍的方法可包括通过在手术前施用本文所述的化合物预防术后认知功能障碍或术后认知功能障碍的症状,或降低术后认知功能障碍的症状的严重程度。

[0648] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗炎症性疾病(例如本文所述的炎症性疾病)。在一些实施方案中,式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗炎症性疾病(例如本文所述的炎症性疾病)。

[0649] 肌肉骨骼疾病

[0650] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗肌肉骨胳疾病。如本文所使用,术语“肌肉骨胳疾病”是指受试者肌肉骨胳系统(例如肌肉、韧带、腱、软骨或骨胳)的功能减退的疾病或疾患。可用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性肌肉骨胳疾病包括肌营养不良(例如杜兴氏肌营养不良、贝克氏肌营养不良、远端肌营养不良、先天性肌营养不良、埃-德二氏肌营养不良、面肩肱型肌营养不良、第1型强直性肌营养不良或第2型强直性肌营养不良)、肢带型肌营养不良、多系统蛋白质病变、肢近端型点状软骨发育不良、X联锁隐性点状软骨发育不良、康-休二氏综合征(Conradi-Hünermann syndrome)、常染色体显性点状软骨发育不良、应力诱发的骨骼病症(例如应力诱发的骨质疏松症)、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化(ALS)、原发性侧索硬化、进行性肌萎缩、进行性延髓麻痹、假性延髓麻痹、脊髓性肌萎缩、脊髓延髓进行性肌萎缩、脊髓性痉挛、脊髓性肌萎缩、重症肌无力、神经痛、纤维肌痛、马-约二氏病、佩吉特氏骨病、痉挛肌束震颤综合征、弗里德里希氏共济失调、肌消耗病症(例如肌萎缩、少肌症、恶病质)、包涵体肌病、运动神经元疾病或麻痹。

[0651] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗肌肉骨胳疾病(例如本文所述的肌肉骨骼疾病)。在一些实施方案中,治疗方法包括治疗与肌肉骨胳疾病相关的肌肉疼痛或肌肉僵硬。在一些实施方案中,式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗肌肉骨胳疾病(例如本文所述的肌肉骨骼疾病)。

[0652] 代谢疾病

[0653] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗代谢疾病。如本文所使用,术语“代

谢疾病”是指影响受试者的代谢过程的疾病或疾患。可用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性代谢疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纤维化、肥胖症、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸病、糖尿病(例如I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠性糖尿病)、苯酮尿酸症、增生性视网膜病变或克-萨二氏病。

[0654] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗代谢疾病(例如本文所述的代谢疾病)。在一些实施方案中,治疗方法包括减少或消除症状,包含血压升高、血糖含量升高、体重增加、疲劳、视力模糊、腹痛、肠胃气胀、便秘、腹泻、黄疸等等。在一些实施方案中,式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗代谢疾病(例如本文所述的代谢疾病)。

[0655] 线粒体疾病

[0656] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗线粒体疾病。如本文所使用,术语“线粒体疾病”是指影响受试者的线粒体的疾病或疾患。在一些实施方案中,线粒体疾病与线粒体功能异常、一种或多种线粒体蛋白质突变,或者一种或多种线粒体DNA突变相关,或作为其结果,或由其引起。在一些实施方案中,线粒体疾病为线粒体肌病。在一些实施方案中,可用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的线粒体疾病,例如线粒体肌病包括例如巴氏综合征、慢性进行性眼外肌麻痹(cPEO)、克-萨二氏综合征(KSS)、莱氏综合征(例如MILS或母系遗传性莱氏综合征)、线粒体DNA耗竭综合征(MDDS、例如阿尔珀斯综合征)、线粒体脑肌病(例如线粒体脑肌病、乳酸性酸中毒和卒中样发作(MELAS))、线粒体神经胃肠型脑肌病(MNGIE)、肌阵挛性癫痫伴破碎样红纤维(MERRF)、神经病、共济失调、色素性视网膜炎(NARP)、莱伯遗传性视神经病变(LHON)和皮尔逊综合征。

[0657] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗线粒体疾病(例如本文所述的线粒体疾病)。在一些实施方案中,式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的线粒体疾病。

[0658] 听力损失

[0659] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗听力损失。如本文所使用,术语“听力损失”或“听力损失疾患”可广泛地涵盖如通过本领域中已知的标准方法和评估,例如耳听力发射测试、纯音测试和听觉脑干反应测试所测量,听觉系统、器官和细胞的任何损害或动物受试者聆听声音的能力的任何减退。可用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性听力损失疾患包括但不限于线粒体非综合征听力损失和耳聋、毛细胞死亡、年龄相关听力损失、噪声诱发的听力损失、基因或遗传性听力损失、因耳毒性暴露引起的听力损失、疾病引起的听力损

失和外伤引起的听力损失。在一些实施方案中，线粒体非症状性听力损失和耳聋为MT-RNR1相关性听力损失。在一些实施方案中，MT-RNR1相关性听力损失为氨基糖苷耳毒性引起。在一些实施方案中，线粒体非症状性听力损失和耳聋为MT-TS1相关性听力损失。在一些实施方案中，线粒体非症状性听力损失和耳聋是以感觉神经听力损失为特征。

[0660] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体，通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的听力损失疾患。在一些实施方案中，式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的听力损失疾患。

[0661] 眼部疾病

[0662] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗眼病。如本文所使用，术语“眼部疾病”是指受试者眼睛的功能减退的疾病或疾患。可用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性眼部疾病和疾患包括白内障、青光眼、内质网(ER)应激、自噬缺陷、年龄相关黄斑变性(AMD)或糖尿病性视网膜病变。

[0663] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体，通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的眼部疾病或疾患。在一些实施方案中，式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的眼部疾病或疾患。

[0664] 肾病

[0665] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗肾病。如本文所使用，术语“肾病”是指受试者肾脏的功能减退的疾病或疾患。可用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性肾病包括阿-考-利三氏综合征(Abderhalden-Kaufmann-Lignac syndrome)(肾病性胱氨酸病)、腹腔间室综合征、对乙酰氨基酚诱发的肾毒性、急性肾衰竭/急性肾损伤、急性叶性肾炎、急性磷酸盐肾病变、急性肾小管坏死、腺嘌呤磷酸核糖基转移酶缺乏、腺病毒性肾炎、艾欧吉勒综合征(Alagille Syndrome)、奥尔波特综合征(Alport Syndrome)、淀粉样变性病、与心内膜炎和其它感染相关的ANCA血管炎、血管平滑肌脂肪瘤、止痛剂性肾病、神经性厌食症和肾病、血管紧张素抗体和局灶性节段性肾小球硬化、抗磷脂综合征、抗TNF-α疗法相关性肾小球肾炎、APOL1突变、表观盐皮质类固醇激素过多综合征、马兜铃酸肾病、中草药肾病、巴尔干半岛地方性肾病(Balkan Endemic Nephropathy)、泌尿道动静脉畸形和瘘管、常染色体显性低钙血症、巴-比二氏综合征(Bardet-Biedl Syndro me)、巴特氏综合征(Bartter Syndrome)、浴盐和急性肾损伤、啤酒过量、甜菜尿、β型地中海贫血性肾病、胆汁管型肾病、原有肾的BK多瘤病毒肾病、膀胱破裂、膀胱括约肌协同失调、膀胱填塞、博德-克瑟氏肾病(Border-Crossers'Nephropathy)、波本病毒(Bourbon Viru s)和急性肾损伤、燃烧甘蔗收获和急性肾功能异常、百泌达(Byetta)和肾衰竭、C1q肾病、C3肾小球病、C3肾小球病伴单克

隆丙种球蛋白病、C4肾小球病、钙调磷酸酶抑制剂肾毒性、月桂美鳞菊中毒(Callilepsis Laureola Poisoning)、大麻素剧吐急性肾衰竭、心肾综合征、卡非佐米诱发的肾损伤(Carfilzomib-Indiced Renal Injury)、CF HR5肾病、夏-马-图三氏病(Charcot-Marie-Tooth Disease)伴肾小球病、中草药和肾毒性、樱桃浓缩物和急性肾损伤、胆固醇血栓、丘-施二氏综合征(Churg-Strauss syndrome)、乳糜尿、纤毛病、可卡因和肾损伤、冷利尿、多黏菌素肾毒性、胶原纤维性肾小球病、塌陷性肾小球病、与CMV相关的塌陷性肾小球病、组合抗逆转录病毒(c ART)相关性肾病、先天性肾脏和泌尿道畸形(CAKUT)、先天性肾病综合征、充血性肾衰竭、冠状动脉肾综合征(梅-塞二氏综合征(Main zer-Saldino Syndrome)或塞-梅二氏病(Saldino-Mainzer Disease))、造影剂肾病、硫酸铜中毒、皮质坏死、克唑替尼(Crizotinib)相关急性肾损伤、晶体型冷球蛋白血症、冷球蛋白血症、晶体型球蛋白诱发的肾病、晶体诱发的急性肾损伤、晶体储备性组织细胞增多病、获得性囊性肾病、胱氨酸尿、达沙替尼诱发的肾病范围蛋白尿(Dasati nib-Induced Nephrotic-Range Proteinuria)、致密物沉积病(第2型MP GN)、登特氏病(Dent Disease)(X连锁隐性肾结石)、DHA结晶性肾病、透析失衡综合征、糖尿病和糖尿病性肾病、尿崩症、膳食补充和肾衰竭、弥漫性系膜硬化、多尿病、实黎豆中毒(臭豆毒症)、唐氏综合征和肾病、滥用药物和肾病、双输尿管、EAST综合征、埃博拉和肾病、异位肾、异位输尿管、水肿、肿胀、艾-查二氏病(Erd heim-Chester Disease)、法布里病(Fabry's Disease)、家族性低尿钙高血钙症、范可尼氏综合征(Fanconi Syndrome)、法瑟氏综合征(Fraser syndrome)、纤黏蛋白肾小球病、纤维样肾小球肾炎和免疫触须样肾小球病、法雷氏综合征(Fraley syndrome)、体液过多、血容量过多、局灶性节段性肾小球硬化、局灶性硬化、局灶性肾小球硬化、加洛韦莫瓦特氏综合征(Galloway Mowat syndrome)、巨细胞(颞)动脉炎伴肾受累、妊娠性高血压、吉特曼氏综合征(Gitelman Syndrom e)、肾小球疾病、肾小球肾小管返流、糖尿、古德帕斯彻综合征、绿色思慕雪排毒性肾病、HANAC综合征、哈瓦尼(Harvoni)(雷迪帕维(Ledipasvir)和索非布维(Sofosbuvir))诱发的肾损伤、染发剂摄入和急性肾损伤、汉坦病毒感染足细胞病(Hantavirus Infection Podocyto pathy)、热应激性肾病、血尿(尿中有血)、尿毒溶血综合征(HUS)、非典型性尿毒溶血综合征(aHUS)、嗜血细胞综合征、出血性膀胱炎、肾综合征出血热(HFRS,汉坦病毒肾病、朝鲜出血热、流行性出血热、流行性肾病)、含血铁黄素尿症、与阵发性睡眠性血红蛋白尿症和溶血性贫血有关的含血铁黄素沉着症、肝性肾小球病、肝静脉闭塞病、肝窦阻塞综合征、C型肝炎相关肾病、肝细胞核因子1β相关性肾病、肝肾综合征、草药补充剂和肾病、高海拔肾综合征、高血压和肾病、HIV相关免疫复合物肾病(HIVICK)、HIV相关肾病(HIV AN)、HNF1B相关常染色体显性肾小管间质性肾病、马蹄肾(肾脏融合)、杭纳氏溃疡(Hunner's Ulcer)、羟基氯喹诱发的肾脏磷脂沉积、醛固酮增多症、高钙血症、高钾血症、高镁血症、高钠血症、高草酸尿症、高磷血症、低钙血症、低补体血症性荨麻疹性血管炎综合征、低钾血症、低钾血症诱发的肾脏功能异常、低血钾型周期性麻痹、低镁血症、低钠血症、低磷血症、大麻使用者的低磷血症、高血压、单基因遗传性高血压、冰茶相关性肾病、异环磷酰胺肾毒性、IgA肾病、IgG4肾病、浸泡尿感、免疫检查点疗法相关间质性肾炎、英夫利昔单抗(Infliximab)相关性肾病、间质性膀胱炎、膀胱疼痛综合征(调查问卷)、间质性肾炎、巨核间质性肾炎、艾维马克综合征(I vemark's syndrome)、JC病毒肾病、朱伯特氏综合征(Joubert Syndr ome)、氯胺酮相关膀胱功能异常(Ketamine-Associated Bladder

Dysf unction)、肾结石、肾石病、康普茶中毒(Kombucha Tea Toxicity)、铅性肾病和铅相关肾毒性、卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺乏(LCAT缺乏)、钩端螺旋体病肾病、轻链沉积病、单克隆免疫球蛋白沉积病、轻链近端肾小管病、李德尔氏综合征(Liddle Syndrome)、莱-奥二氏综合征(Lightwood-Albright Syndrome)、脂蛋白肾小球病、锂肾毒性、LMX1B突变引起的遗传性FSGS、腰疼血尿、狼疮、系统性红斑狼疮、狼疮性肾病、狼疮性肾炎、抗中性粒细胞胞浆抗体血清阳性狼疮性肾炎、狼疮足细胞病、莱姆病(Lyme Disease)相关肾小球肾炎、赖氨酸尿蛋白不耐症、溶菌酶肾病、疟疾肾病、恶性肿瘤相关肾病、恶性高血压、软化斑、麦-维二氏综合征(McKittrick-Wheelock Syndrome)、MDMA(狂喜丸(Molly);摇头丸(Ecstacy);3,4-亚甲基二氧安非他命)和肾衰竭、尿道口狭窄、髓质囊性肾病、尿调节蛋白相关性肾病、1型幼年性高尿酸血症肾病、髓质海绵肾、巨输尿管症、三聚氰胺毒性和肾损伤、MELAS综合征、膜增生性肾小球肾炎、膜性肾病、伴隐蔽性IgGκ沉积的膜性肾小球病、中美洲肾病、代谢性酸中毒、代谢性碱中毒、甲氨蝶呤相关肾衰竭(Methotrexate-related Renal Failure)、显微镜下多血管炎、乳-碱综合征、微小变化疾病、对肾脏有影响的单克隆丙种球蛋白病、血内蛋白异常、漱口水中毒、MUC1肾病、多囊性肾发育不良、多发性骨髓瘤、骨髓增生性肿瘤和肾小球病、指甲髌骨综合征、NARP综合征、肾钙质沉着、肾源性系统性纤维化、异位肾(游走肾、肾下垂)、肾病综合征、神经原性膀胱、9/11和肾病、结节性肾小球硬化、非淋菌性尿道炎、胡桃夹综合征(Nutcracker syndrome)、肾小球巨大稀少症、口面指综合征、乳清酸尿症、直立性低血压、直立性蛋白尿、渗透性利尿、渗透性肾病、卵巢过度刺激综合征、草酸盐肾病、佩吉氏肾(Page Kidney)、肾乳头坏死、肾-视神经盘综合征(肾缺损综合征、孤立性肾发育不良)、PARN突变和肾病、细小病毒B19和肾病、腹膜-肾综合征、POEMS综合征、后尿道瓣膜、足细胞折叠性肾小球病、感染后肾小球肾炎、链球菌感染后肾小球肾炎、非典型性感染后肾小球肾炎、感染后肾小球肾炎(IgA显性)、模拟IgA肾病、结节性多动脉炎、多囊性肾病、后尿道瓣膜、阻塞后多尿、子痫前症、丙泊酚输注综合征(Propofol infusion syndrome)、伴单克隆IgG沉积的增生性肾小球肾炎(那萨氏病(Nasr Disease))、蜂胶相关肾衰竭、蛋白尿(尿中有蛋白质)、假性醛固酮增多症、假性低碳酸氢盐血症、假性甲状旁腺功能减退、肺-肾综合征、肾盂肾炎(肾感染)、脓性肾病、吡啶鎓盐和肾衰竭、放射性肾病、雷诺嗪性肾损伤(Ranolazine and the Kidney)、再喂养综合征、返流性肾病、急进性肾小球肾炎、肾脓肿、肾周脓肿、肾缺如、肾弓状静脉微血栓相关急性肾损伤、肾动脉瘤、自发性肾动脉夹层、肾动脉狭窄、肾细胞癌、肾囊肿、肾低尿酸血症伴锻炼诱发的急性肾衰竭、肾梗死、肾性骨营养不良、肾小管性酸中毒、肾素突变和常染色体显性肾小管间质性肾病、肾素瘤(邻肾小球细胞肿瘤)、重建渗透稳态、下腔静脉后输尿管、腹膜后纤维化、横纹肌溶解、与减肥手术有关的横纹肌溶解、类风湿性关节炎相关肾病、肉样瘤病肾脏疾病、肾性和脑性失盐症、血吸虫病和肾小球疾病、施密克氏型免疫-骨发育不良(Schimke immuno-osseous dysplasia)、硬皮病肾危象、蛇形腓骨多囊肾综合征、埃克斯纳氏综合征(Exner Syndrome)、镰刀形细胞肾病、二氧化硅暴露和慢性肾病、斯里兰卡农民肾病、斯耶格伦氏综合征和肾病、合成大麻素使用和急性肾损伤、造血细胞移植后肾病、干细胞移植相关肾病、TAFRO综合征、茶和吐司低钠血症、替诺福韦诱发的肾毒性(Tenofovir-Induced Nephrotoxicity)、薄基底膜肾病、良性家族性血尿、与单克隆丙种球蛋白病相关的血栓性微血管病、战壕肾炎、膀胱三角区炎、泌尿系结核病、结节性硬化、肾小管发育不良、由针对近端小管刷状缘的自体抗体引起的免

疫复合物肾小管间质性肾炎、肿瘤溶解综合征、尿毒症、尿毒症性视神经病、囊性输尿管炎、输尿管囊肿、尿道肉阜、尿道狭窄、尿失禁、尿道感染、尿道阻塞、泌尿生殖瘘、尿调节蛋白相关性肾病、万古霉素相关性囊性肾病、血管运动性肾病、膀胱肠瘘、膀胱输尿管返流、VGEF抑制和肾脏血栓微血管病、挥发性麻醉药和急性肾损伤、希佩尔-林道综合征(Von Hippel-Lindau Disease)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血性肾小球肾炎(Waldenstrom's Macroglobulinemic Glomerulonephritis)、华法林(Warfarin)相关性肾病、黄蜂螫伤和急性肾损伤、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's Granulomatosis)、肉芽肿性多血管炎、西尼罗河病毒(West Nile Virus)和慢性肾病、伍德里奇氏综合征(Wunderlich syndrome)、泽尔韦格氏综合征(Zellweger Syndrome)或脑肝肾综合征。

[0666] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的肾病。在一些实施方案中,式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的肾病。

[0667] 皮肤病

[0668] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗皮肤病。如本文所使用,术语"皮肤病"可以指影响皮肤的疾病或疾患。可用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性皮肤病包括痤疮、斑秃、基底细胞癌、鲍温病(Bowen's disease)、先天性红细胞生成性卟啉病、接触性皮炎、达利尔氏病(Darier's disease)、播散性浅表光化性汗孔角化症、营养不良性大疱性表皮松解症、湿疹(特应性湿疹)、乳腺外佩吉特氏病(extra-mammary Paget's disease)、单纯型大疱性表皮松解症、红细胞生成性原卟啉症、指甲真菌感染、黑利-黑利病(Hailey-Hailey disease)、单纯性疱疹、化脓性汗腺炎、多毛症、多汗症、鱼鳞癣、脓疱病、瘢痕疙瘩、毛囊角化症、扁平苔藓、硬化性苔藓、黑素瘤、黑斑病、黏膜类天疱疮、类天疱疮、寻常型天疱疮、苔癣样糠疹、毛发红糠疹、足底疣(疣)、多形性日光疹、牛皮癣、多形性日光疹、坏疽性脓皮病、红斑痤疮、疥疮、硬皮病、带状疱疹、鳞状细胞癌、斯维特综合征(sweet's syndrome)、风疹和血管性水肿,以及白斑病。

[0669] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的皮肤病。在一些实施方案中,式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的皮肤病。

[0670] 纤维化疾病

[0671] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗纤维化疾病。如本文所使用,术语"纤维化疾病"可指由过量细胞外基质组分积累定义的疾病或疾患。可用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性纤维化疾病包括黏连性囊炎、动脉僵硬、关节纤维化、心房纤维化、心肌纤维

化、硬化、先天性肝纤维化、克罗恩病、囊性纤维化、杜普伊特伦挛缩(Dupuytren's contracture)、心内膜心肌纤维化、胶质瘢痕、C型肝炎、肥厚型心肌病、过敏性肺炎、特发性肺纤维化、特发性间质性肺炎、间质性肺病、瘢痕疙瘩、纵隔纤维化、骨髓纤维化、肾源性系统性纤维化、非酒精性脂肪肝病、陈旧性心肌梗塞、佩罗尼氏病(Peyronie's disease)、尘肺病、肺炎、进行性大块纤维化、肺纤维化、放射性肺损伤、腹膜后纤维化、硬皮病/系统性硬化、硅肺病和心室重构。

[0672] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的纤维化疾病。在一些实施方案中,式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的纤维化疾病。

[0673] 血红蛋白病症

[0674] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗血红蛋白病症。如本文所使用,术语"血红蛋白疾病"或"血红蛋白病症"可指以血红蛋白异常产生或结构为特征的疾病或疾患。可用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性血红蛋白疾病包括"显性"β型地中海贫血、获得性(中毒性)高铁血红蛋白血症、碳氧血红蛋白血症、先天性亨氏小体溶血性贫血(congenital Heinz body hemolytic anemia)、HbH疾病、HbS/β型地中海贫血、HbE/β型地中海贫血、HbSC疾病、纯合性α^{+}型地中海贫血(α^{0}型地中海贫血的表型)、巴氏血红素胎儿水肿(Hydrops fetalis with Hb Bart's)、镰状细胞性贫血/疾病、镰状细胞性状、镰刀型β型地中海贫血疾病、α^{+}型地中海贫血、α^{0}型地中海贫血、与骨髓增生异常综合征相关的α型地中海贫血、α型地中海贫血伴精神发育迟滞综合征(ATR)、β^{0}型地中海贫血、β^{+}型地中海贫血、δ型地中海贫血、γ型地中海贫血、重度β型地中海贫血、中间型β型地中海贫血、δβ型地中海贫血和εγδβ型地中海贫血。

[0675] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的血红蛋白疾病。在一些实施方案中,式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的血红蛋白疾病。

[0676] 自身免疫性疾病

[0677] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗自身免疫性疾病。如本文所使用,术语"自身免疫性疾病"可指受试者的免疫系统攻击和损害所述受试者的组织的疾病或疾患。可用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性自身免疫性疾病包括贲门失弛缓症、爱迪生氏病、成人斯蒂尔病(Adult Still's disease)、无丙种球蛋白血症、斑秃、淀粉样变性病、强直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂综合征、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性自主神经异常、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳疾病(AIED)、自身免疫性心肌

炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病变、自身免疫性荨麻疹、轴突和神经元神经病(AMAN)、巴洛病(Balódisease)、白塞病、良性粘膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、卡斯尔门病(Castleman disease,CD)、乳糜泻、恰加斯氏病(Chagas disease)、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、慢性复发性多灶性骨髓炎(CRMO)、丘-施二氏综合征(Churg-Strauss Syndrome,CSS)或嗜酸性肉芽肿(EGPA)、瘢痕性类天疱疮、柯根综合征(Cogan's syndrome)、冷凝集素病、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇心肌炎、CREST综合征、克罗恩病、疱疹样皮炎、皮肌炎、德维克氏病(Devic's disease)(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德雷斯勒综合征(Dressler's syndrome)、子宫内膜异位症、嗜酸性食管炎(EoE)、嗜酸性筋膜炎、结节性红斑、特发性混合型冷球蛋白血症、伊文氏综合征(Evans syndrome)、纤维肌痛、纤维性肺泡炎、巨细胞动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞性心肌炎、肾小球肾炎、古德帕斯彻综合征(Goodpasture's syndrome)、肉芽肿性多血管炎、格雷夫斯病、格-巴二氏综合征、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、亨-舍二氏紫癜(Henoch-Schonlein purpura,HSP)、妊娠疱疹或妊娠性类天疱疮(PG)、化脓性汗腺炎(HS)(反常性痤疮)、低丙种球蛋白血症、IgA肾病、IgG4相关性硬化性疾病、免疫性血小板减少性紫癜(ITP)、包涵体肌炎(IBM)、间质性膀胱炎(IC)、幼年型关节炎、幼年型糖尿病(1型糖尿病)、幼年型肌炎(JM)、川崎病(Kawasaki disease)、兰伯特-伊顿综合征(Lambert-Eaton syndrome)、白细胞破裂性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔藓、木样结膜炎、线状IgA病(LAD)、狼疮、慢性莱姆病(Lyme disease chronic)、梅尼埃病(Meniere's disease)、显微镜下多血管炎(MPA)、混合型结缔组织病(MCTD)、莫伦氏溃疡(Mooren's ulcer)、穆-哈二氏病(Mucha-Habermann disease)、多灶性运动神经病(MMN)或MMNCB、多发性硬化症、重症肌无力、肌炎、发作性睡病、新生儿狼疮、视神经脊髓炎、中性粒细胞减少症、眼瘢痕性类天疱疮、视神经炎、复发性风湿病(PR)、PANDAS、副肿瘤性小脑变性(PCD)、夜间阵发性血红蛋白尿症(PNH)、帕-罗二氏综合征(Parry Romberg syndrome)、睫状体平坦部炎(周边葡萄膜炎)、帕-特二氏综合征(Parsonnage-Turner syndrome)、天疱疮、周围神经病、静脉周围脑脊髓炎、恶性贫血(PA)、POEMS综合征、结节性多动脉炎、I型多腺体综合征、II型多腺体综合征、III型多腺体综合征、风湿性多肌痛、多发性肌炎、心肌梗塞后综合征、心包切开术后综合征、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、孕酮性皮炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、单纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)、坏疽性脓皮病、雷诺氏现象(Raynaud's phenomenon)、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、复发性多软骨炎、不宁腿综合征(RLS)、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿性关节炎、肉样瘤病、施密特氏综合征(Schmidt syndrome)、巩膜炎、硬皮病、斯耶格伦氏综合征、精子与睾丸自身免疫性、僵人综合征(SPS)、亚急性细菌性心内膜炎(SBE)、苏萨克氏综合征(Susac's syndrome)、交感性眼炎(SO)、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、血小板减少性紫癜(TTP)、托-亨二氏综合征(Tolosa-Hunt syndrome,THS)、横贯性脊髓炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎(UC)、未分化性结缔组织病(UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、白斑病、伏格特-小柳-原田三氏综合征(Vogt-Koyanagi-Harada Disease)和韦格纳氏肉芽肿病(或肉芽肿性多血管炎(GPA))。

[0678] 在一些实施方案中,使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体,通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的自身免疫性疾病。在一些实施方案中,式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的自身免疫性疾病。

[0679] 病毒感染

[0680] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗病毒感染。可用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性病毒感染包括流感、人类免疫缺陷病毒(HIV)和疱疹。

[0681] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体，通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的病毒感染。在一些实施方案中，式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的病毒感染。

[0682] 疟疾感染

[0683] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗疟疾。如本文所使用，术语“疟疾”可指引起红血球(RBC)感染的疟原虫属原生动物的寄生虫疾病。可用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的例示性疟疾感染形式包括由间日疟原虫(Plasmodium vivax)、卵圆疟原虫(Plasmodium ovale)、三日疟原虫(Plasmodium malariae)和恶性疟原虫(Plasmodium falciparum)引起的感染。在一些实施方案中，可用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗的疟疾感染为耐药性/复发性疟疾。

[0684] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体，通过减少或消除疾病的症状来治疗本文所述的疟疾感染。在一些实施方案中，式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的疟疾感染。

[0685] 具有诱导未折叠蛋白质反应(UPR)的突变的疾病

[0686] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体治疗具有诱导UPR的突变的疾病。具有诱导UPR的突变的例示性疾病包括马-休二氏综合征(Marinesco-Sjogren syndrome)、神经病理性疼痛、糖尿病性神经病理性疼痛、噪声诱发的听力损失、非综合征性感觉神经性听力损失、年龄相关听力损失、沃福拉姆综合征(Wolfram syndrome)、达埃尔怀特氏病(Darier White disease)、尤塞氏综合征(Usher syndrome)、胶原蛋白病变、薄基底膜肾病、奥尔波特综合征(Alport syndrome)、骨胳软骨发育不良(skeletal chondrodysplasia)、施密特型干骨端软骨发育不良(metaphyseal chondrodysplasia type Schmid)和假软骨发育不良。

[0687] 在一些实施方案中，使用式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体，通过减少或消除疾病的症状来治疗具

有诱导UPR的突变的疾病。在一些实施方案中，式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用作组合物中的单一剂或与另一剂组合于组合物中以治疗本文所述的具有诱导UPR的突变的疾病。

[0688] 调节蛋白质产量的方法

[0689] 在另一方面，本文公开了一种调节细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达的方法，所述方法包括使所述细胞与有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体接触，由此调节所述细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达。在一些实施方案中，使式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体与所述细胞接触使得所述细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达增加。在一些实施方案中，使式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体与所述细胞接触使得所述细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达减少。

[0690] 在另一方面，本文公开了一种预防或治疗有需要患者的本文所述的疾患、疾病或病症的方法，所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体，其中所述式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体调节患者细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达，由此治疗所述疾患、疾病或病症。在一些实施方案中，所述疾患、疾病或病症是以患者细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达异常为特征。在一些实施方案中，所述式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体使患者的细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达增加，由此治疗所述疾患、疾病或病症。在一些实施方案中，所述式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体使患者的细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达减少，由此治疗所述疾患、疾病或病症。

[0691] 在另一方面，本文公开了一种调节细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性的方法，所述方法包括使所述细胞与有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体接触，由此调节所述细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性。在一些实施方案中，使式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体与所述细胞接触使得所述细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性增加。在一些实施方案中，使式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体与所述细胞接触使得所述细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性减少。

[0692] 在另一方面，本文公开了一种预防或治疗有需要患者的本文所述的疾患、疾病或病症的方法，所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体，其中所述式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体调节患者细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性，由此治疗所述疾患、疾病或病症。在一些实施方案中，所述疾患、疾病或病症是以患者细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性异常为特征。在一些实施方案中，所述式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体使患者的细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性增加，由此治疗所述疾患、疾病或病症。在一些实施方案中，所述式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体使患者的细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性减少，由此治疗所述疾患、疾病或病症。

[0693] 在一些实施方案中，施用有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体，其中所述式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体调节患者细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达和活性，由此治疗所述疾患、疾病或病症。

[0694] 在一些实施方案中，式(I)或式(II)的化合物在与细胞接触前(离体)或接触后(体内)经历化学修饰，形成生物活性化合物，所述化合物调节细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达和/或活性。在一些实施方案中，式(I)或式(II)的化合物经过患者代谢，形成生物活性化合物，所述化合物调节患者细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达和/或活性，由此治疗本文所公开的疾患、疾病或病症。在一些实施方案中，所述生物活性化合物为式(II)化合物。

[0695] 在一个方面，本文公开了一种治疗有需要患者的与eIF2B活性或水平、eIF2α活性或水平，或eIF2通路或ISR通路的成分的活性或水平有关的疾病的方法，所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)或式(II)的化合物。在一些实施方案中，所述调节包括增加eIF2B活性或水平、增加eIF2α活性或水平，或增加eIF2通路或ISR通路的成分的活性或水平。在一些实施方案中，所述疾病可由与eIF2通路成员(例如eIF2α信号传导通路)相关的基因或蛋白质序列的突变引起。

[0696] 增加蛋白质活性和产量的方法

[0697] 在另一方面，式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用于需要增加例如用于产生蛋白质的体外无细胞系统中的eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的产量输出的应用中。

[0698] 在一些实施方案中，本发明的特征在于一种增加细胞或体外表达系统中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达的方法，所述方法包括使细胞或体外表达系统与有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体接触。在一些实施方案中，所述方法为一种增加细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达的方法，所述方法包括使细胞与有效量的本文所述的化合物(例如式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体)接触。在其它实施方案中,所述方法为一种增加体外蛋白质表达系统中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达的方法,所述方法包括使体外表达系统与本文所述的化合物(例如式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体)接触。在一些实施方案中,使细胞或体外表达系统与有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体接触使得细胞或体外表达系统中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达增加约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。在一些实施方案中,使细胞或体外表达系统与有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体接触使得细胞或体外表达系统中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达增加约1倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约600倍、约700倍、约800倍、约900倍、约1000倍、约10000倍、约100000倍或约1000000倍。

[0699] 在一些实施方案中,本发明的特征在于一种增加患者细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体,其中所述患者经诊断患有本文所公开的疾病、病症或疾患,且其中所述疾病、病症或疾患是以eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达异常为特征(例如脑白质营养不良、脑白质病变、髓鞘发育不良或脱髓鞘疾病、肌消耗性疾病或少肌症)。在一些实施方案中,向有需要患者施用有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体使得患者细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达增加约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%,由此治疗所述疾病、病症或疾患。在一些实施方案中,向有需要患者施用有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体使得患者细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达增加约1倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约600倍、约700倍、约800倍、约900倍、约1000倍、约10000倍、约100000倍或约1000000倍,由此治疗所述疾病、病症或疾患。

[0700] 在另一方面,式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用于需要增加eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性的应用中。

[0701] 在一些实施方案中,本发明的特征在于一种增加细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性的方法,所述方法包括使细胞与有效量的式(I)

或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体接触。在一些实施方案中，使细胞与有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体接触使得细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性增加约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约40％、约45％、约50％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％或约100％。在一些实施方案中，使细胞与有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体接触使得细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性增加约1倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约600倍、约700倍、约800倍、约900倍、约1000倍、约10000倍、约100000倍或约1000000倍。

[0702] 在一些实施方案中，本发明的特征在于一种增加有需要患者体内eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性的方法，所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体，其中所述患者经诊断患有本文所公开的疾病、病症或疾患且其中所述疾病、病症或疾患是以蛋白质活性水平降低为特征。在一些实施方案中，向有需要患者施用有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体使得患者体内eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性增加约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约40％、约45％、约50％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％或约100％，由此治疗所述疾病、病症或疾患。在一些实施方案中，向有需要患者施用有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体使得患者体内eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性增加约1倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约600倍、约700倍、约800倍、约900倍、约1000倍、约10000倍、约100000倍或约1000000倍，由此治疗所述疾病、病症或疾患。

[0703] 在一些实施方案中，式(I)或式(II)的化合物在与细胞或体外表达系统接触前(离体)或接触后(体内)经历化学修饰，形成生物活性化合物，所述化合物使细胞中和/或体外表达系统中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达和/或活性增加。在一些实施方案中，式(I)或式(II)的化合物经过患者代谢，形成生物活性化合物，所述化合物使患者细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达和/或活性增加，由此治疗本文所公开的疾患、疾病或病症。在一些实施方案中，所述生物活性化合物为式(II)化合物。

[0704] 降低蛋白质活性和产量的方法

[0705] 在另一方面，式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用于需要降低eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR

通路成分或它们的任何组合的产量输出的应用中。

[0706] 在一些实施方案中，本发明的特征在于一种减少细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达的方法，所述方法包括使细胞与有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体接触。在一些实施方案中，使细胞与有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体接触使得细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达减少约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约40％、约45％、约50％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％或约100％。

[0707] 在一些实施方案中，本发明的特征在于一种减少有需要患者体内eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达的方法，所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体，其中所述患者经诊断患有本文所描述的疾病、病症或疾患且其中所述疾病、病症或疾患是以蛋白质产量增加为特征。在一些实施方案中，向有需要患者施用有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体使得患者体内eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达减少约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约40％、约45％、约50％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％或约100％，由此治疗所述疾病、病症或疾患。

[0708] 在另一方面，所述式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体可用于需要降低eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性的应用中。

[0709] 在一些实施方案中，本发明的特征在于一种降低细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性的方法，所述方法包括使细胞与有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体接触。在一些实施方案中，使细胞与有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体接触使得细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性降低约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约40％、约45％、约50％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％或约100％，由此治疗所述疾病、病症或疾患。

[0710] 在一些实施方案中，本发明的特征在于一种降低有需要患者体内eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性的方法，所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体，其中所述患者经诊断患有本文所描述的疾病、病症或疾患且其中所述疾病、病症或疾患是以蛋白质活性水平增加为特征。在一些实施方案中，向有需要患者施用有效量的式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体使得患者体内eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的活性降低约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约40％、约45％、约50％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％或约100％，由此治疗所述疾病、病症或疾患。

[0711] 在一些实施方案中，式(I)或式(II)的化合物在与细胞接触前(离体)或接触后(体内)经历化学修饰，形成生物活性化合物，所述化合物降低细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达和/或活性。在一些实施方案中，式(I)或式(II)的化合物经过患者代谢，形成生物活性化合物，所述化合物降低患者细胞中eIF2B、eIF2α、eIF2通路成分、ISR通路成分或它们的任何组合的表达和/或活性，由此治疗本文所公开的疾患、疾病或病症。在一些实施方案中，所述生物活性化合物为式(I)或式(II)化合物。

[0712] 在一些实施方案中，本文所述的化合物是以包括式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物形式提供。在所述方法的实施方案中，将式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体与第二剂(例如治疗剂)共施用。在所述方法的其它实施方案中，将式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体与第二剂(例如治疗剂)共施用，所述第二剂以治疗有效量施用。在实施方案中，所述第二剂是用于改善记忆的剂。

[0713] 组合疗法

[0714] 在一个方面，本发明的特征在于一种药物组合物，所述药物组合物包含式(I)或式(II)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、酯、N-氧化物或立体异构体以及第二剂(例如第二治疗剂)。在一些实施方案中，所述药物组合物包括治疗有效量的第二剂(例如第二治疗剂)。在一些实施方案中，所述第二剂是用于治疗癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病、代谢疾病或者与eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分功能减退相关的疾病或病症的剂。

[0715] 本文所述的化合物可彼此组合使用，与已知可用于治疗癌症、神经变性疾病、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病、代谢疾病或者与eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分功能减退相关的疾病或病症的活性剂或与无法单独有效使用但可促成活性剂功效的佐剂组合使用。

[0716] 在一些实施方案中，共施用包括一种活性剂与第二活性剂间隔0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时施用。共施用包括同时、近似同时(例如彼此间隔约1、5、10、15、20或30分钟)或以任何次序依序施用两种活性剂。在一些实施方案中，共施用可以通过共配制，即，制备包括两种活性剂的单一药物组合物实现。在其它实施方案中，所述活性剂可分开配制。在另一个实施方案中，活性剂和/或佐剂可彼此结合或偶联使用。在一些实施方案中，本文所述的化合物可与用于癌症、神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病、代谢疾病或者与eIF2B、eIF2α或eIF2通路或ISR通路的成分功能减退相关的疾病或病症的治疗组合。

[0717] 在实施方案中，所述第二剂为抗癌剂。在实施方案中，所述第二剂为化学治疗剂。

在实施方案中,所述第二剂为用于改善记忆的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗神经变性疾病的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗脑白质营养不良的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗白质消融性脑病的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗儿童共济失调伴CNS髓鞘发育不良的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗智力残疾综合征的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗胰腺癌的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗乳腺癌的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗多发性骨髓瘤的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗骨髓瘤的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗分泌细胞癌的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于减少eIF2α磷酸化的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于抑制被eIF2α磷酸化激活的通路的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于抑制经eIF2α激活的通路的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于抑制整合应激反应的剂。在实施方案中,所述第二剂为消炎剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗术后认知功能障碍的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗创伤性脑损伤的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗肌肉骨胳疾病的剂。在实施方案中,所述第二剂为用于治疗代谢疾病的剂。在实施方案中,所述第二剂为抗糖尿病剂。

[0718] 抗癌剂

[0719] “抗癌剂”是根据其普通含义使用且是指具有抗赘生特性或能够抑制细胞生长或增殖的组合物(例如化合物、药物、拮抗剂、抑制剂、调节剂)。在一些实施方案中,抗癌剂为化学治疗剂。在一些实施方案中,抗癌剂为本文所鉴定的可用于治疗癌症的方法中的剂。在一些实施方案中,抗癌剂为FDA或除美国外的国家中的类似管理机构批准用于治疗癌症的剂。抗癌剂的实例包括但不限于,MEK(例如MEK1、MEK2或MEK1和MEK2)抑制剂(例如XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼(selumetinib)/AZD6244、GSK1120212/曲美替尼(trametinib)、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766)、烷基化剂(例如环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulfan)、美法仑(melphalan)、氮芥(mechlorethamine)、乌拉莫司汀(uramustine)、噻替哌(thiotepa)、亚硝基脲(nitrosoureas)、氮芥类(nitrogen mustards)(例如氮芥(mechloroethamine)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑(meiphalan))、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺(hexamethlymelamine)、噻替哌)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomusitne)、司莫司汀(semustine)、链佐星(streptozocin))、三氮烯(达卡巴嗪(decarbazine))、抗代谢物(例如5-硫唑嘌呤、亚叶酸(leucovorin)、卡培他滨(capecitabine)、氟达拉滨(fludarabine)、吉西他宾(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、叶酸类似物(例如甲氨蝶呤(methotrexate))或嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶(fluorouracil)、氟脱氧尿苷(floxouridine)、阿糖胞苷(Cytarabine))、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤(mercaptopurine)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、喷司他丁(pentostatin)等)、植物碱(例如长春新碱(vincristine)、长春花碱(vinblastine)、长春瑞宾(vinorelbine)、长春地辛(vindesine)、鬼臼素(podophyllotoxin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)等)、拓扑异构酶抑制剂(例如伊立替康(irinotecan)、拓扑替康(topotecan)、安吖啶(amsacrine)、依托泊苷(etoposide)(VP 16)、磷酸依托泊苷、替尼泊苷(teniposide)等)、抗肿瘤抗生素(例如多

柔比星(doxorubicin)、阿霉素(adriamycin)、柔红霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、放线菌素(actinomycin)、博莱霉素(bleomycin)、丝裂霉素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡霉素(plicamycin)等)、铂类化合物(例如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaloplatin)、卡铂(carboplatin))、蒽二酮(例如米托蒽醌(mitoxantrone))、经取代的脲(例如羟基脲(hydroxyurea))、甲基肼衍生物(例如丙卡巴肼(procarbazine))、肾上腺皮质抑制剂(例如米托坦(mitotane)、氨鲁米特(aminoglutethimide))、表鬼臼素(epipodophyllotoxins)(例如依托泊苷)、抗生素(例如柔红霉素、多柔比星、博莱霉素)、酶(例如L-天冬酰胺酶)、丝裂原激活蛋白激酶信号传导抑制剂(例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素(wortmannin)或LY294002)、Syk抑制剂、mTOR抑制剂、抗体(例如美罗华(rituxan))、棉子酚(gossyphol)、根纳三思(genasense)、多酚E、复杂环肽(Chlorofusin)、全反式视黄酸(ATRA))、苔藓抑素(bryostatin)、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL))、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式视黄酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他宾、伊马替尼(imatinib)(Gleevec.RTM.))、格尔德霉素(geldanamycin)、17-N-烯丙基氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素(17-AAG))、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、BAY 1 1-7082、PKC412、PD184352、20-表-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙(abiraterone);阿柔比星(aclarubicin);酰基富烯(acylfulvene);阿的培诺(adecypenol);阿多来新(adozelesin);阿地白介素(aldesleukin);ALL-TK拮抗剂;六甲密胺(altretamine);氨莫司汀(ambamustine);氨多斯(amidox);氨磷汀(amifostine);氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);氨柔比星(amrubicin);安吖啶;阿那格雷(anagrelide);阿那曲唑(anastrozole);穿心莲内酯(andrographolide);血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安他利(antarelix);抗背侧形态发生蛋白-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1);抗雄激素(antiandrogen)(胰腺癌);抗雌激素(antiestrogen);抗瘤酮(antineoplaston);反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides);甘氨酸阿非迪霉素(aphidicolin glycinate);凋亡基因调节剂;凋亡调控剂;脱嘌呤核酸(apurinic acid);ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;奥沙那宁(asulacrine);阿他美坦(atamestane);阿莫司汀(atrimustine);阿新司坦汀1(axinastatin 1);阿新司坦汀2;阿新司坦汀3;阿扎司琼(azasetron);阿扎托新(azatoxin);氮杂酪氨酸;浆果赤霉素III衍生物(baccatin III derivatives);班兰诺(balanol);巴马司他(batimastat);BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟吩(benzochlorins);苯甲酰基星形孢菌素(benzoylstaurosporine);β内酰胺衍生物;β-阿立辛(alethine);β克拉霉素B(betaclamycin B);桦木酸(betulinic acid);bFGF抑制剂;比卡鲁胺(bicalutamide);比生群(bisantrene);二吖丙啶基精胺(bisaziridinylspermine);双奈法德(bisnafide);比曲特A(bistratene A);比折来新(bizelesin);比锐来特(breflate);溴匹立明(bropirimine);布度钛(budotitane);丁硫氨酸硫酸亚胺(buthionine sulfoximine);卡泊三醇(calcipotriol);钙磷酸蛋白C(calphostin C);喜树碱衍生物(camptothecin derivatives);金丝雀痘病毒(canarypox)IL-2;卡培他滨(capecitabine);甲酰胺-氨基-三唑;羧酰胺基三唑;CaRest M3;CARN 700;软骨源性抑制剂;卡折来新(carzelesin);酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗精胺(castanospermine);天蚕素B(cecropin B);西曲瑞克

(cetrorelix);绿素(chlorins);氯喹喔啉磺酰胺(chloroquinoxaline sulfonamide);西卡前列素(cicaprost);顺卟啉;克拉屈滨(cladribine);氯米芬类似物(clomifene analogues);克霉唑(clotrimazole);克立霉素A(collismycin A);克立霉素B;康普瑞汀A4(combretastatin A4);康普瑞汀类似物;康纳京尼(conagenin);卡倍西丁816(crambescidin 816);克里斯奈托(crisnatol);念珠藻环肽8(cryptophycin 8);念珠藻环肽A衍生物;卡拉新A(curacin A);环戊酮蒽醌(cyclopentanthraquinones);赛普坦(cycloplatam);赛普霉素(cypemycin);阿糖胞苷烷磷酯(cytarabine ocfosfate);溶细胞因子(cytolytic factor);细胞抑素(cytostatin);达昔单抗(dacliximab);地西他滨(decitabine);脱氢膜海鞘素B(dehydrodidemnin B);地洛瑞林(deslorelin);地塞米松(dexamethasone);右异环磷酰胺(dexifosfamide);右雷佐生(dexrazoxane);右维拉帕米(dexverapamil);地吖醌(diaziquone);膜海鞘素B(didemnin B);地多斯(didox);二乙基去甲精胺(diethylnorspermine);二氢-5-氮杂胞苷;9-二氧霉素(9-dioxamycin);二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine);多可沙诺(docosanol);多拉司琼(dolasetron);脱氧氟尿苷(doxifluridine);屈洛昔芬(droloxifene);屈大麻酚(dronabinol);倍癌霉素SA(duocarmycin SA);依布硒(ebselen);依考莫司汀(ecomustine);依地福新(edelfosine);依决洛单抗(edrecolomab);依氟鸟氨酸(eflornithine);榄香烯(elemene);乙嘧替氟(emitefur);表柔比星;依立雄胺(epristeride);雌莫司汀类似物(estramustine analogue);雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑(etanidazole);磷酸依托泊苷(etoposide phosphate);依西美坦(exemestane);法倔唑(fadrozole);法扎拉滨(fazarabine);芬维A胺(fenretinide);非格司亭(filgrastim);非那雄胺(finasteride);夫拉平度;夫来折司汀(flezelastine);夫斯特隆(fluasterone);氟达拉滨;盐酸氟道诺欣(fluorodaunorunicin hydrochloride);福酚美克(forfenimex);福美坦(formestane);福司曲星(fostriecin);福莫司汀(fotemustine);德卟啉钆(gadolinium texaphyrin);硝酸镓;加洛他滨(galocitabine);加尼瑞克(ganirelix);明胶酶抑制剂;吉西他宾;谷胱甘肽抑制剂;庚二醇二氨基磺酸酯(hepsulfam);神经调节蛋白(heregulin);六亚甲基双乙酰胺(hexamethylene bisacetamide);金丝桃素(hypericin);伊班膦酸(ibandronic acid);伊达比星(idarubicin);艾多昔芬(idoxifene);伊决孟酮(idramantone);伊莫福新(ilmofosine);伊洛马司他(ilomastat);咪唑并吖啶酮(imidazoacridones);咪喹莫特(imiquimod);免疫刺激剂肽;类胰岛素生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍(iobenguane);碘代多柔比星(iododoxorubicin);4-依波米醇(ipomeanol);伊罗普拉(iroplact);伊索拉定(irsogladine);异苯格唑(isobengazole);异高软海绵素B(isohomohalicondrin B);伊他司琼(itasetron);茉莉内酯(jasplakinolide);卡哈拉内酯F(kahalalide F);三乙酸片螺素-N(lamellarin-N triacetate);兰瑞肽(lanreotide);雷拉霉素(leinamycin);来格司亭(lenograstim);硫酸香菇多糖(lentinan sulfate);乐普他汀(leptolstatin);来曲唑(letrozole);白血病抑制因子;白血球α干扰素;亮丙立德(leuprolide)+雌激素+孕酮;亮丙瑞林(leuprorelin);左旋咪唑(levamisole);利阿唑(liarozole);线性多胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;利索酰胺7(lissoclinamide 7);洛铂(lobaplatin);洛比辛(lombricine);洛美曲索(lometrexol);氯尼达明(lonidamine);洛索蒽醌

(losoxantrone)；洛伐他汀(lovastatin)；洛索立宾(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；德卟啉镥(lutetium texaphyrin)；溶血菲林(lysofylline)；溶解肽(lytic peptides)；美坦新(maitansine)；曼诺抑素A(mannostatin A)；马立马斯他(marimastat)；马索罗酚(masoprocol)；乳腺丝抑蛋白(maspin)；基质溶素抑制剂(matrilysin inhibitors)；基质金属蛋白酶抑制剂；美诺立尔(menogaril)；麦尔巴隆(merbarone)；米特瑞林(meterelin)；甲硫氨酸酶(methioninase)；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制剂；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；错配双链RNA；米托胍腙(mitoguazone)；二溴卫矛醇(mitolactol)；丝裂霉素类似物；米托萘胺(mitonafide)；丝裂毒素纤维母细胞生长因子-肥皂草毒素(mitotoxin fibroblast growth factor-saporin)；米托蒽醌；莫法罗汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；单克隆抗体、人绒毛膜促性素；单磷酰脂质A+分枝杆菌细胞壁sk；莫哌达醇(mopidamol)；多药耐药性基因抑制剂；基于多肿瘤抑制剂1的疗法(multiple tumor suppressor 1-based therapy)；氮芥类抗癌剂；印度洋海绵B(mycaperoxide B)；分枝杆菌细胞壁提取物；米普隆(myriaporone)；N-乙酰地那林(N-acetyldinaline)；N-取代的苯甲酰胺；那法瑞林(nafarelin)；纳格瑞替(nagrestip)；纳洛酮(naloxone)+戊唑辛(pentazocine)；纳帕维(napavin)；奈特平(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈达铂(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；中性内肽酶；尼鲁米特(nilutamide)；尼萨霉素(nisamycin)；一氧化氮调节剂；硝基氧抗氧化剂(nitroxide antioxidant)；尼托林(nitrullyn)；06-苯甲基鸟嘌呤；奥曲肽(octreotide)；奥克酮(okicenone)；寡核苷酸；奥纳司酮(onapristone)；昂丹司琼(ondansetron)；昂丹司琼；奥纳新(oracin)；口服细胞因子诱导剂；奥马铂(ormaplatin)；奥沙特隆(osaterone)；奥沙利铂(oxaliplatin)；厄诺霉素(oxaunomycin)；帕劳胺(palauamine)；棕榈酰基根瘤菌素(palmitoylrhizoxin)；帕米磷酸(pamidronic acid)；人参炔三醇(panaxytriol)；帕诺米芬(panomifene)；帕拉菌素(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培门冬酶(pegaspargase)；佩德辛(peldesine)；戊聚糖聚硫酸钠(pentosan polysulfate sodium)；喷司他丁；戊曲唑(pentrozole)；全氟溴烷(perflubron)；培磷酰胺(perfosfamide)；紫苏醇(perillyl alcohol)；喷辛霉素(phenazinomycin)；乙酸苯酯(phenylacetate)；磷酸酶抑制剂；毕西巴尼(picibanil)；盐酸毛果芸香碱(pilocarpine hydrochloride)；比柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；帕斯婷A(placetin A)；帕斯婷B；纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor)；铂络合物；铂化合物；铂-三胺络合物(platinum-triamine complex)；卟吩姆钠(porfimer sodium)；泊非霉素(porfiromycin)；泼尼松(prednisone)；丙基双吖啶酮(propyl bis-acridone)；前列腺素J2(prostaglandin J2)；蛋白酶体抑制剂；基于蛋白质A的免疫调节剂；蛋白激酶C抑制剂；微藻蛋白激酶C抑制剂类；蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂；嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂；红紫素(purpurins)；吡唑啉吖啶(pyrazoloacridine)；吡哆醛化血红蛋白聚氧乙烯偶联物(pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylerie conjugate)；raf拮抗剂；雷替曲赛；雷莫司琼(ramosetron)；ras法尼基蛋白质转移酶抑制剂；ras抑制剂；ras-GAP抑制剂；脱甲基化瑞替立汀(retelliptine demethylated)；依替膦酸铼Re 186(rhenium Re 186etidronate)；根瘤菌素(rhizoxin)；核糖酶；RII视黄酰胺(RII retinamide)；罗谷亚胺(rogletimide)；罗希土碱

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

苷;达卡巴嗪;盐酸柔红霉素(daunorubicin hydrochloride);地西他滨;右奥马铂(dexormaplatin);地扎胍宁(dezaguanine);甲磺酸地扎胍宁(dezaguanine mesylate);地吖醌;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬(droloxifene citrate);丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate);达佐霉素(duazomycin);依达曲沙(edatrexate);盐酸依氟鸟氨酸(eflornithine hydrochloride);依沙芦星(elsamitrucin);恩洛铂(enloplatin);恩普氨酯(enpromate);依匹哌啶(epipropidine);盐酸表柔比星;厄布洛唑(erbulozole);盐酸依索比星(esorubicin hydrochloride);雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;埃托宁(etoprine);盐酸法倔唑(fadrozole hydrochloride);法扎拉滨;芬维A胺;氟尿苷(floxuridine);磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨(fluorocitabine);磷喹酮(fosquidone);福司曲星钠(fostriecin sodium);吉西他宾;盐酸吉西他宾;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新(iimofosine);白细胞介素II(包括重组白细胞介素II)或rlL$_2$)、干扰素α-2a;干扰素α-2b;干扰素α-nl;干扰素α-n3;干扰素β-la;干扰素γ-lb;异丙铂(iproplatin);盐酸伊立替康(irinotecan hydrochloride);乙酸兰瑞肽(lanreotide acetate);来曲唑;乙酸亮丙立德;盐酸利阿唑(liarozole hydrochloride);洛美曲索钠(lometrexol sodium);洛莫司汀(lomustine);盐酸洛索蒽醌(losoxantrone hydrochloride);马索罗酚(masoprocol);美登素(maytansine);盐酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride);乙酸甲地孕酮(megestrol acetate);乙酸美仑孕酮(melengestrol acetate);美法仑;美诺立尔(menogaril);巯基嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯胺啶(metoprine);美妥替哌(meturedepa);米丁度胺(mitindomide);米托卡西(mitocarcin);米托罗米(mitocromin);米托洁林(mitogillin);米托马星(mitomalcin);丝裂霉素;米托司培(mitosper);米托坦;盐酸米托蒽醌;霉芬酸(mycophenolic acid);诺考达唑(nocodazoie);诺拉霉素(nogalamycin);奥马铂;奥昔舒仑(oxisuran);培门冬酶;培利霉素(peliomycin);奈莫司汀(pentamustine);硫酸培洛霉素(peplomycin sulfate);培磷酰胺;哌泊溴烷(pipobroman);哌泊舒凡(piposulfan);盐酸吡罗蒽醌(piroxantrone hydrochloride);普卡霉素;普洛美坦(plomestane);卟吩姆钠;泊非霉素(porfiromycin);泼尼莫司汀(prednimustine);盐酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride);嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑呋喃菌素(pyrazofurin);利波腺苷(riboprine);罗谷亚胺(rogletimide);沙芬戈(safingol);盐酸沙芬戈;司莫司汀(semustine);辛曲秦(simtrazene);司泊索非钠(sparfosate sodium);司帕霉素(sparsomycin);盐酸锗螺胺(spirogermanium hydrochloride);螺莫司汀;螺铂(spiroplatin);链黑霉素(streptonigrin);链佐星;磺氯苯脲(sulofenur);他利霉素(talisomycin);替康兰钠(tecogalan sodium);替加氟;盐酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride);替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆(teroxirone);睾内酯(testolactone);硫咪嘌呤(thiamiprine);硫鸟嘌呤;噻替哌;噻唑呋林(tiazofurin);替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate);乙酸曲托龙(trestolone acetate);磷酸曲西立滨(triciribine phosphate);三甲曲沙;葡糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride);尿嘧啶氮芥(uracil mustard);乌瑞替派(uredepa);伐普肽(vapreotide);维替泊芬;硫酸长春花碱(vinblastine sulfate);硫酸长春新碱(vincristine sulfate);长春地辛;硫酸长春地

辛;硫酸长春匹定(vinepidine sulfate);磷酸长春甘酯(vinglycinate sulfate);硫酸长春罗新(vinleurosine sulfate);酒石酸长春瑞宾(vinorelbine tartrate);硫酸长春罗定(vinrosidine sulfate);硫酸长春利定(vinzolidine sulfate);伏氯唑;折尼铂;净司他丁(zinostatin);盐酸左柔比星(zorubicin hydrochloride)、使G2-M期细胞停滞和/或调节微管形成或稳定性的剂(例如Taxol(即,太平洋紫杉醇)、克癌易(Taxotere)、包含紫杉烷骨架的化合物、厄布洛唑(Erbulozole)(即R-55104)、海兔抑素(Dolastatin)10(即,DLS-10和NSC-376128)、羟乙基磺酸米伏布尔(Mivobulin isethionate)(即,如CI-980)、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯(Discodermolide)(即,如NVP-XX-A-296)、ABT-751(Abbott,即,E-7010)、阿托海汀(Altorhyrtins)(例如阿托海汀A和阿托海汀C)、海绵抑素(Spongistatins)(例如海绵抑素1、海绵抑素2、海绵抑素3、海绵抑素4、海绵抑素5、海绵抑素6、海绵抑素7、海绵抑素8和海绵抑素9)、盐酸西马多丁(Cemadotin hydrochloride)(即,LU-103793和SC-D-669356)、艾普塞隆(Epothilones)(例如艾普塞隆A、艾普塞隆B、艾普塞隆C(即,脱氧埃博霉素A(desoxyepothilone A)或dEpoA)、艾普塞隆D(即,KOS-862、dEpoB和脱氧埃博霉素B)、艾普塞隆E、艾普塞隆F、艾普塞隆B N-氧化物、艾普塞隆A N-氧化物、16-氮杂-艾普塞隆B、21-氨基艾普塞隆B(即BMS-310705)、21-羟基艾普塞隆D(即,脱氧艾普塞隆F和dEpoF)、26-氟艾普塞隆、奥瑞他汀PE(Auristatin PE)(即,NSC-654663)、索博立多汀(Soblidotin)(即,TZT-1027))、LS-4559-P(Pharmacia,即LS-4577)、LS-4578(Pharmacia,即LS-477-P)、LS-4477(Pharmacia)、LS-4559(Pharmacia)、RPR-1 12378(Aventis)、硫酸长春新碱、DZ-3358(Daiichi)、FR-182877(Fujisawa,即WS-9885B)、GS-164(Takeda)、GS-198(Takeda)、KAR-2(Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651(BASF,即ILX-651和LU-223651)、SAH-49960(Lilly/Novartis)、SDZ-268970(Lilly/Novartis)、(AM-97(Armad/Kyowa Hakko)、AM-132(Armad)、AM-138(Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005(Indena)、念珠藻环肽(Cryptophycin)52(即,LY-355703)、AC-7739(Ajinomoto,即AVE-8063A和CS-39.HCl)、AC-7700(Ajinomoto,即AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl和RPR-258062A)、维替乐维酰胺(Vitilevuamide)、特布利辛A(Tubulysin A)、卡得斯尔(Canadensol)、矢车菊黄素(Centaureidin)(即,NSC-106969)、T-138067(Tularik,即T-67、TL-138067和TI-138067)、COBRA-1(Parker Hughes Institute,即DDE-261和WHI-261)、H10(Kansas State University)、H16(Kansas State University)、昂克西丁(Oncocidin A)1(即,BTO-956和DIME)、DDE-313(Parker Hughes Institute)、非加安得B(Fijianolide B)、罗利马德(Laulimalide)、SPA-2(Parker Hughes Institute)、SPA-1(Parker Hughes Institute,即SPIKET-P)、3-IAABU(Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine,即MF-569)、纳卡辛(Narcosine)(又称为NSC-5366)、纳斯卡平(Nascapine)、D-24851(Asta Medica)、A-105972(Abbott)、哈米特林(Hemiasterlin)、3-BAABU(Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine,即MF-191)、TMPN(Arizona State University)、乙酰丙酮酸凡多辛(Vanadocene acetylacetonate)、T-138026(Tularik)、蒙萨托(Monsatrol)、因诺辛(Inanocine)(即,NSC-698666)、3-IAABE(Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine)、A-204197(Abbott)、T-607(Tularik,即T-900607)、RPR-115781(Aventis)、艾榴素(Eleutherobins)(例如脱甲基艾榴素、去乙酰基艾榴素、异艾榴素A和Z-艾榴素)、卡利贝昔(Caribaeoside)、卡利贝林(Caribaeolin)、海利软骨胶B(Halichondrin B)、D-64131(Asta Medica)、D-

68144(Asta Medica)、重氮酰胺A(Diazonamide A)、A-293620(Abbott)、NPI-2350(Nereus)、根薯酮内酯A(Taccalonolide A)、TUB-245(Aventis)、A-259754(Abbott)、地唑司他汀(Diozostatin)、(-)-苯基阿夕斯丁(Phenylahistin)(即,NSCL-96F037)、D-68838(Asta Medica)、D-68836(Asta Medica)、肌基质蛋白B(Myoseverin B)、D-43411(Zentaris,即D-81862)、A-289099(Abbott)、A-318315(Abbott)、HTI-286(即,SPA-110)、三氟乙酸盐(Wyeth)、D-82317(Zentaris)、D-82318(Zentaris)、SC-12983(NCI)、瑞沃司他汀磷酸钠(Resverastatin phosphate sodium)、BPR-0Y-007(National Health Research Institutes)和SSR-25041 1(Sanofi)、类固醇(例如地塞米松)、非那雄胺、芳香酶抑制剂、促性腺激素释放激素激动剂(GnRH)例如戈舍瑞林(goserelin)或亮丙立德、肾上腺皮质激素(例如泼尼松)、孕激素(progestins)(例如己酸羟孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate))、雌激素(例如己烯雌酚(diethlystilbestrol)、乙炔基雌二醇(ethinyl estradiol))、抗雌激素(例如他莫昔芬)、雄激素(例如丙酸睾酮(testosterone propionate)、氟甲睾酮(fluoxymesterone))、抗雄激素(例如氟他胺(flutamide))、免疫刺激剂(例如卡介苗(BCG)、左旋咪唑、白细胞介素-2、α-干扰素等)、单克隆抗体(例如抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、免疫毒素(例如抗CD33单克隆抗体-刺孢霉素(calicheamicin)偶联物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌外毒素偶联物等)、放射免疫疗法(例如抗CD20单克隆抗体与^{111}In、^{90}Y或^{131}I等的偶联物)、雷公藤甲素(triptolide)、高三尖杉酯碱(homoharringtonine)、放线菌素D、多柔比星、表柔比星、拓扑替康、伊曲康唑(itraconazole)、长春地辛、西立伐他汀(cerivastatin)、长春新碱、脱氧腺苷(deoxyadenosine)、舍曲林(sertraline)、匹伐他汀(pitavastatin)、伊立替康、氯法齐明(clofazimine)、5-壬氧基色胺、威罗非尼(vemurafenib)、达拉非尼(dabrafenib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、EGFR抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)靶向疗法或治疗剂(例如吉非替尼(Iressa™)、埃罗替尼(Tarceva™)、西妥昔单抗(Erbitux™)、拉帕替尼(lapatinib)(Tykerb™)、帕尼单抗(Vectibix™))、凡德他尼(vandetanib)(Caprelsa™)、阿法替尼(afatinib)/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼(canertinib)、来那替尼(neratinib)/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、达克替尼(dacomitinib)/PF299804、OSI-420/脱甲基埃罗替尼、AZD8931、AEE788、贝利替尼(pelitinib)/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉非尼(sorafenib)、伊马替尼、舒尼替尼(sunitinib)、达沙替尼(dasatinib)等等。

[0720] “化学治疗”或“化学治疗剂”是根据其普通含义使用且是指具有抗赘生特性或能够抑制细胞生长或增殖的化学组合物或化合物。

[0721] 另外,本文所述的化合物可与常规免疫治疗剂共施用,所述免疫治疗剂包括但不限于免疫刺激剂(例如卡介苗(BCG)、左旋咪唑、白细胞介素-2、α-干扰素等)、单克隆抗体(抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、免疫毒素(例如抗CD33单克隆抗体-刺孢霉素偶联物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌外毒素偶联物等)和放射免疫疗法(例如抗CD20单克隆抗体与^{m}In、^{90}Y或^{131}I等的偶联物等)。

[0722] 在另一实施方案中,本文所述的化合物可与常规放射治疗剂共施用,所述放射治

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

[0723] 其它剂

[0724] 在一些实施方案中，与本文所述的化合物(例如式(I)或式(II)的化合物)或其组合物组合使用的第二剂是用于治疗神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病或代谢疾病的剂。在一些实施方案中，与本文所述的化合物(例如式(I)或式(II)的化合物)或其组合物组合使用的第二剂是FDA或除美国外的国家的类似管理机构批准用于治疗本文所述的疾病、病症或疾患的剂。

[0725] 在一些实施方案中，用于治疗神经变性疾病、脑白质营养不良、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病或代谢疾病的第二剂包括但不限于，抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药、止痛剂、刺激剂、镇静剂、疼痛缓解剂、消炎剂、苯并二氮杂环庚三烯、胆碱酯酶抑制剂、非类固醇消炎药(NSAID)、皮质类固醇、MAO抑制剂、β-阻断剂、钙通道阻断剂、抗酸剂或其它剂。例示性第二剂可包括多奈哌齐(donepezil)、加兰他敏(galantamine)、利凡斯的明(rivastigmine)、美金刚(memantine)、左旋多巴(levodopa)、多巴胺(dopamine)、普拉克索(pramipexole)、罗匹尼罗(ropinirole)、罗替戈汀(rotigotine)、多沙普仑(doxapram)、奥沙西泮(oxazepam)、喹硫平(quetiapine)、司来吉兰(selegiline)、雷沙吉林(rasagiline)、恩他卡朋(entacapone)、苯扎托品(benztropine)、苯海索(trihexyphenidyl)、利鲁唑(riluzole)、地西泮(diazepam)、氯氮卓(chlorodiazepoxide)、劳拉西泮(lorazepam)、阿普唑仑(alprazolam)、丁螺环酮(buspirone)、吉哌隆(gepirone)、伊沙匹隆(ispapirone)、羟嗪(hydroxyzine)、普萘洛尔(propranolol)、羟嗪、咪达唑仑(midazolam)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、哌甲酯(methylphenidate)、阿托西汀(atomoxetine)、哌甲酯、匹莫林(pemoline)、奋乃静(perphenazine)、双丙戊酸(divalproex)、丙戊酸(valproic acid)、舍曲林、氟西汀(fluoxetine)、西酞普兰(citalopram)、艾司西酞普兰(escitalopram)、帕罗西汀(paroxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、曲唑酮(trazodone)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)、文拉法辛(venlafaxine)、阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、丙米嗪(imipramine)、去甲替林(nortriptyline)、普罗替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine)、马普替林(maprotiline)、布普品(bupropion)、奈法唑酮(nefazodone)、沃替西汀(vortioxetine)、锂、氯氮平(clozapine)、氟奋乃静(fluphenazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、帕潘立酮(paliperidone)、洛沙平(loxapine)、替沃噻吨(thiothixene)、匹莫齐特(pimozide)、硫利达嗪(thioridazine)、利培酮(risperidone)、阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、对乙酰氨基酚(acetaminophen)、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉芬酸、来氟米特、二苯甲酰基甲烷(dibenzoylmethane)、西洛他唑(cilostazol)、己酮可可碱(pentoxifylline)、度洛西汀、大麻类(cannabinoid)(例如大麻隆(nabilone))、西甲硅油(simethicone)、镁加铝(magaldrate)、铝盐、钙盐、钠盐、镁盐、海藻酸、阿卡波糖(acarbose)、阿必鲁肽(albiglutide)、阿格列汀(alogliptin)、二甲双胍(metformin)、胰岛素、赖诺普利(lisinopril)、阿替洛尔(atenolol)、阿托伐他汀、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀(simvastatin)、罗苏伐他汀(rosuvastatin)等等。

[0726] 天然来源的剂或补充剂也可与式(I)或式(II)的化合物或其组合物结合使用以治疗神经变性疾病、炎症性疾病、肌肉骨胳疾病或代谢疾病。例示性天然来源的剂或补充剂包括ω-3脂肪酸、卡尼汀(carnitine)、胞磷胆碱(citicoline)、姜黄素(curcumin)、银杏素(gingko)、维生素E、维生素B(例如维生素B5、维生素B6或维生素B12)、石杉碱甲(huperzine A)、磷脂酰丝氨酸、迷迭香(rosemary)、咖啡因(caffeine)、褪黑素(melatonin)、洋甘菊(chamomile)、圣约翰草(St.John's wort)、色氨酸等等。

[0727] 实施例

[0728] 为了更完全地了解本文所述的发明,陈述以下实施例。提供本申请中所描述的合成和生物实施例以说明本文所提供的化合物、药物组合物和方法且不应以任何方式解释为限制其范围。

[0729] 合成方案

[0730] 本文所提供的化合物可使用以下陈述的本领域的技术人员众所周知的特定合成方案的修改,由易于得到的起始物质制备。应理解在提供典型或优选方法条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)情况下,除非另外陈述,否则也可使用其它方法条件。最佳反应条件可随所用具体反应物或溶剂而变化,但所述条件可由本领域的技术人员利用常规最佳程序确定。与制备本发明的例示性化合物的方法有关的通用方案另外描述于题为制备化合物的方法的部分中。

[0731] 另外,本领域的技术人员应显而易见,为了防止某些官能团经历非所需反应,可能需要常规保护基。适于特定官能团的保护基以及适于保护和脱除保护基的条件是本领域中众所周知的。举例来说,多种保护基以及其引入和去除描述于Greene等人,Protecting Groups in Organic Synthesis,第二版,Wiley,New York,1991和其中引用的参考文献中。

[0732] 缩写

[0733] APCI表示大气压化学电离;DCI表示解吸化学电离;DMSO表示二甲亚砜;ESI表示电喷雾电离;HPLC表示高效液相色谱法;LC/MS表示液相色谱法/质谱法;MS表示质谱;NMR表示核磁共振;psi表示磅/平方英寸;以及TLC表示薄层色谱法。

[0734] 实施例1:N,N'-(双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物100)

[0735] 向配备磁力搅拌棒的50mL圆底烧瓶中装入双环[2.2.2]辛烷-1,4-二胺二盐酸盐(PharmaBlock,CAS#2277-93-2,100mg,0.455mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(205mg,1.001mmol)和(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代基亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-(N-吗啉基)-碳鎓六氟磷酸盐(COMU®,485mg,1.092mmol)。将烧瓶内含物放在干燥氮气气氛下,然后经由注射器加入N,N-二甲基甲酰胺(10mL)。将经搅拌的悬浮液冷却至0℃,然后经由注射器逐滴引入N,N-二异丙基乙胺(0.66mL,3.78mmol)(反应混合物变为黄褐色)。使反应混合物升温至环境温度并搅拌3天。用水稀释反应混合物并通过过滤收集白色不溶性固体。用甲醇处理所述固体,然后通过过滤收集。由此获得呈白色固体状的标题化合物(93.5mg,40%产率)。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δppm 7.51-7.44(m,4H),7.02(dd,J=11.4,2.9Hz,2H),6.81(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,2H),4.43(s,4H),1.90(s,12H)。MS(+ESI)m/z 513$(M+H)^+$,MS(-ESI)m/z 511$(M-H)^-$。

[0736] 实施例2:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰

胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物101)

[0737] 实施例2A:(4-氨基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0738] 将双环[2.2.2]辛烷-1,4-二胺二盐酸盐(PharmaBlock,CAS#2277-93-2,200mg,1.43mmol)溶解于甲醇(5mL)中。用50%氢氧化钠水溶液碱化所述溶液。搅拌15分钟(略微放热)后,用水和盐水稀释所述混合物并用二氯甲烷(3×150mL)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层并过滤。减压浓缩滤液,得到呈白色固体状的游离碱。在环境温度下,将所述游离碱,即双环[2.2.2]辛烷-1,4-二胺(176mg,1.255mmol)、二碳酸二叔丁酯(274mg,1.255mmol)和四氢呋喃(100mL)搅拌17小时。减压浓缩反应混合物,并使残余物在乙酸乙酯与碳酸钠水溶液之间分配。用盐水洗涤有机层,然后干燥($MgSO_4$)并过滤。减压浓缩滤液,得到呈灰白色固体状的标题中间体(258mg,86%产率)。^1H NMR(甲醇-d_4)δppm 1.91-1.85(m,7H),1.65-1.60(m,2H),1.40(s,12H)。MS(DCI-NH_3)m/z 241$(M+H)^+$。

[0739] 实施例2B:(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0740] 向配备磁力搅拌棒的50mL圆底烧瓶中装入2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(234mg,1.144mmol)、(4-氨基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯(实施例2A,250mg,1.040mmol)和COMU®(535mg,1.248mmol)。将烧瓶内含物放在干燥氮气气氛下并经由注射器引入N,N-二甲基甲酰胺(4mL)。接着在经由注射器逐滴加入N,N-二异丙基乙胺(0.545mL,3.12mmol)时,在环境温度下搅拌反应混合物。在环境温度下搅拌反应混合物19小时。用水稀释反应混合物(pH=10)。通过过滤收集不溶性米色固体并用水充分冲洗。所述物质在Analogix® IntelliFlash™-310上通过柱色谱法(IscoRediSep®40g硅胶筒,70:30至0:100庚烷/乙酸乙酯)纯化。合并洗脱份#15-31并减压浓缩,得到呈白色固体状的标题中间体(69.5mg,15.65%产率)。^1H NMR($CDCl_3$)δppm 7.31(t,J=8.6Hz,1H),6.73(dd,J=10.3,2.9Hz,1H),6.64(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),6.07(s,1H),4.32(s,1H),4.31(s,2H),2.05-1.91(m,12H),1.42(s,9H)。MS(+ESI)m/z 426$(M+H)^+$,m/z 853$(2M+H)^+$。MS(-ESI)m/z 425$(M-H)^-$。

[0741] 实施例2C:N-(4-氨基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺盐酸盐

[0742] 向配备磁力搅拌棒的4mL小瓶中装入(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯(实施例2B,69mg,0.162mmol)。加入甲醇(1mL),并在环境温度下搅拌所得溶液,同时经由注射器加入4M HCl的二噁烷溶液(1.2mL,4.80mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物89小时。减压去除挥发性物质,得到呈白色固体状的标题中间体(58.3mg,99%产率)。^1H NMR(甲醇-d_4)δppm 7.36(t,J=8.7Hz,1H),6.89(dd,J=11.0,2.9Hz,1H),6.79(ddd,J=9.0,2.9,1.3Hz,1H),4.43(s,2H),2.15-2.08(m,6H),1.94 1.87(m,6H)。MS(+ESI)m/z 327$(M+H)^+$。MS(-ESI)m/z 325$(M-H)^-$。

[0743] 实施例2D:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[0744] 向配备磁力搅拌棒的4mL小瓶中装入N-(4-氨基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺盐酸盐(实施例2C,25mg,0.069mmol)、2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸(18.26mg,0.083mmol)和COMU(®(41.3mg,0.096mmol)。用隔膜螺旋盖密封所述小瓶,并将内含物放在干燥氮气气氛下。经由注射器引入N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL),并用N,

N-二异丙基乙胺(0.1mL,0.573mmol)逐滴处理搅拌的反应混合物。在环境温度下搅拌反应混合物19小时。使等分试样在水与乙酸乙酯之间分配。通过TLC(80:20乙酸乙酯/庚烷)检查有机层。R_f高于任一起始物质的主要新斑点显而易见。LC/MS确定所述主要新物质具有标题化合物的正确质量。用水稀释反应物整体并用乙酸乙酯萃取两次。用盐水洗涤合并的有机层两次,然后干燥($MgSO_4$)并过滤。减压浓缩滤液,得到浅黄色固体。所述粗固体在Analogix® IntelliFlash™-310上通过柱色谱法(Isco RediSep® 12g硅胶筒,70:30庚烷/乙酸乙酯)纯化,得到白色固体,用叔丁基甲基醚搅拌。倾析掉溶剂,并在旋转蒸发器上干燥所述固体,得到呈白色固体状的标题化合物(11.0mg,30.2%产率)。^{1}H NMR($CDCl_3$) δppm 8.43(d,J=2.9Hz,1H),7.67(d,J=8.7Hz,1H),7.34-7.28(m,2H),6.73(dd,J=10.3,2.9Hz,1H),6.65(ddd,J=8.9,2.9,1.3Hz,1H),6.10(d,J=2.8Hz,2H),4.45(s,2H),4.33(s,2H),2.08(s,12H)。MS(+ESI)m/z 530$(M+H)^+$。MS(-ESI)m/z 528$(M-H)^-$。

[0745] 实施例3:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-(4-氯苯基)丙酰胺(化合物102)

[0746] 实施例3A:3-(4-氯苯基)丙酰氯

[0747] 向配备磁力搅拌棒的50mL圆底烧瓶中装入3-(4-氯苯基)丙酸的白色晶体(Aldrich,CAS#2019-34-3,100mg,0.542mmol)。将所述烧瓶用连接至起泡器的隔膜封闭。经由注射器引入无水二氯甲烷(2mL),得到溶液,在环境温度下搅拌所述溶液。经由注射器加入草酰氯(0.142mL,1.625mmol),随后加入N,N-二甲基甲酰胺(0.042μL,0.542μmol),此时明显可见气体放出。在环境温度下搅拌反应混合物1小时。减压去除挥发性物质,得到浅黄色油状物,将其用于下一步骤中。

[0748] 实施例3B:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-(4-氯苯基)丙酰胺

[0749] 将实施例3A再溶解于二氯甲烷(3mL)中,然后将N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺盐酸盐(实施例112A,174mg,0.542mmol)于二氯甲烷(10mL)中的悬浮液加入至反应混合物中。在干燥氮气气氛下,在环境温度下搅拌所述混合物并经由注射器引入三乙胺(0.302mL,2.167mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物20.5小时。用柠檬酸水溶液处理反应混合物。用盐水洗涤有机层,然后干燥($MgSO_4$)并过滤。减压浓缩滤液,得到米色固体,用叔丁基甲基醚处理。通过过滤收集不溶性奶油色固体并在Analogix® IntelliFlash™-310上通过柱色谱法(Isco RediSep® 24g硅胶筒,90:10至85:15二氯甲烷/丙酮,监测波长:220nm)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(97.9mg,40%产率)。^{1}H NMR(DMSO-d_6) δppm 8.68(s,1H),8.40(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.34-7.30(m,2H),7.23-7.19(m,2H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.47(s,2H),2.77(dd,J=8.6,6.9Hz,2H),2.31(dd,J=8.5,7.1Hz,2H),2.20(s,6H)。MS(+ESI)m/z 451$(M+H)^+$。MS(-ESI)m/z 449$(M-H)^-$。

[0750] 实施例4:N,N'-(五环[4.2.0.$0^{2,5}$.$0^{3,8}$.$0^{4,7}$]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯苯氧基)-乙酰胺](化合物103)

[0751] 实施例4A:立方烷-1,4-二胺二盐酸盐

[0752] 向配备磁力搅拌棒的50mL圆底烧瓶中装入立方烷-1,4-二甲酸(Aldrich,CAS#

32846-66-5,800mg,4.16mmol)、三乙胺(1.16mL,8.32mmol)、叠氮磷酸二苯酯(1.8mL,8.35mmol)和叔丁醇(12.8mL)。所述烧瓶装备配有硫酸钙干燥管的回流冷凝器,并在回流下搅拌反应混合物16小时。使反应混合物冷却至环境温度,然后倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中。通过过滤收集沉淀并用水洗涤。将所述固体溶解于二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯和乙醇的热混合物中。干燥($MgSO_4$)所述加温溶液并过滤。减压浓缩滤液,得到米色固体,用乙醚处理并通过过滤收集。将粗双(叔丁氧基-羰基)保护的中间体悬浮于甲醇(30mL)中并用4M HCl的二噁烷溶液(30mL,120mmol,47.4当量)处理。在环境温度下搅拌反应混合物4小时。减压去除挥发性物质,得到浅褐色固体,用乙醚洗涤且接着用乙酸乙酯洗涤。将所述固体溶解于热甲醇中并用丙酮处理以诱导沉淀。通过过滤收集标题中间体固体(125mg,14.5%产率)。^{1}H NMR(甲醇-d_4)δppm 4.23(s,6H)。MS(DCI-NH_3)m/z 135$(M+H)^+$,m/z 152$(M+NH_4)^+$,m/z 169$(M+NH_4+NH_3)^+$。

[0753] 实施例4B:N,N'-(五环[4.2.0.$0^{2,5}$.$0^{3,8}$.$0^{4,7}$]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺]

[0754] 向配备磁力搅拌棒的50mL圆底烧瓶中装入立方烷-1,4-二胺二盐酸盐(实施例4A,77mg,0.372mmol)。将烧瓶内含物放在干燥氮气气氛下,然后经由注射器引入2-(4-氯苯氧基)乙酰氯(Aldrich,CAS#4122-68-3,160mg,0.781mmol)于二氯甲烷(4mL)中的溶液。用三乙胺(0.4mL,2.87mmol)处理所述经过搅拌的悬浮液。在干燥氮气气氛下,在环境温度下搅拌反应混合物17小时。减压去除挥发性物质,并使固体残余物在叔丁基甲基醚与冰水之间分配。不溶于任一层中的物质疑似为产物并通过过滤收集。将所述粗米色固体溶解于四氢呋喃和乙醇的温热混合物中。加入硅胶(1.2g),并在真空中去除溶剂。将吸附至硅胶上的混合物放在去除了顶部1.6g硅胶的Practichem 4g硅胶筒的顶部上。重新组装筒并将其连接至IscoRediSep®24g硅胶筒的顶部,并在Analogix®IntelliFlash™-310(监测波长:220nm)上用100:0至90:10二氯甲烷/丙酮洗脱所述组分,得到呈白色固体状的标题化合物(25.6mg,14.6%产率)。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δppm 8.82(s,2H),7.40-7.30(m,4H),6.98(d,J=8.9Hz,4H),4.49(s,4H),3.96(s,6H)。MS(+ESI)m/z 471$(M+H)^+$。MS(-ESI)m/z 469$(M-H)^-$。

[0755] 实施例5:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-(4-氯-6-氧代基哒嗪-1(6H)-基)丙酰胺(化合物104)

[0756] 实施例5A:3-(4-氯-6-氧代基哒嗪-1(6H)-基)丙酸甲酯

[0757] 向配备磁力搅拌棒的50mL圆底烧瓶中装入5-氯哒嗪-3(2H)-酮(Maybridge,CAS#660425-07-0,350mg,2.68mmol)和碳酸铯(1310mg,4.02mmol)。用隔膜密封所述小瓶并将其放在干燥氮气气氛下,然后经由注射器引入N,N-二甲基甲酰胺(7mL)。在环境温度下剧烈搅拌反应混合物,同时经由注射器加入3-溴丙酸甲酯(0.351mL,3.22mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物22小时。用水稀释反应混合物,用柠檬酸水溶液中和,并用乙酸乙酯萃取(两次)。用盐水洗涤合并的有机层,然后干燥($MgSO_4$),并过滤。减压浓缩滤液,得到黄色油状物,在Analogix®IntelliFlash™-310上通过柱色谱法(IscoRediSep®40g硅胶筒,70:30至65:35庚烷/乙酸乙酯)纯化,得到呈透明无色油状的标题中间体(479mg,82%产率)。^{1}H NMR($CDCl_3$)δppm 7.72(d,J=2.4Hz,1H),6.96(d,J=2.4Hz,1H),4.42(t,J=7.1Hz,2H),3.70(s,3H),2.83(t,J=7.1Hz,2H)。MS(DCI-NH_3)m/z 217$(M+H)^+$,m/z 234$(M+NH_4)^+$。

[0758] 实施例5B:3-(4-氯-6-氧代基哒嗪-1(6H)-基)丙酸

[0759] 向配备磁力搅拌棒的50mL圆底烧瓶中装入3-(4-氯-6-氧代基哒嗪-1(6H)-基)丙酸甲酯(实施例5A,100mg,0.462mmol)。加入二氧杂环己烷(2.3mL),并在环境温度下搅拌所得溶液,同时加入5N硫酸水溶液(2.3mL,11.50mmol)。在50℃下搅拌反应混合物17.5小时。减压浓缩反应混合物,并将油状残余物溶解于二氯甲烷中。干燥(Na_2SO_4)所述溶液并过滤。减压浓缩滤液,得到呈白色固体状的标题中间体(33.5mg,35.8%产率)。^{1}H NMR($CDCl_3$)δppm 7.76(d,J=2.4Hz,1H),7.01(d,J=2.4Hz,1H),4.44(t,J=7.0Hz,2H),2.89(t,J=7.0Hz,2H)。MS(DCI-NH_3)m/z 203$(M+H)^+$,m/z 220$(M+NH_4)^+$。

[0760] 实施例5C:3-(4-氯-6-氧代基哒嗪-1(6H)-基)丙酰氯

[0761] 向配备磁力搅拌棒的4mL小瓶中装入3-(4-氯-6-氧代基哒嗪-1(6H)-基)丙酸(实施例5B,47.7mg,0.235mmol)。用通至起泡器的隔膜螺旋盖密封所述小瓶,并将小瓶内含物放在干燥氮气气氛下。经由注射器引入二氯甲烷(1mL),并用草酰氯(0.1mL,1.142mmol)和催化量的N,N-二甲基甲酰胺(0.018μL,0.235μmol)处理搅拌的反应混合物。在环境温度下搅拌45分钟后,减压去除挥发性物质,并将所得粗酰氯化物中间体用于下一步骤中。

[0762] 实施例5D:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-(4-氯-6-氧代基哒嗪-1(6H)-基)丙酰胺

[0763] 将实施例5C的酰氯化物中间体再溶解于二氯甲烷(1mL)中。加入固体N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺盐酸盐(实施例112A,76mg,0.235mmol),并用通至起泡器的隔膜螺旋盖再密封小瓶。经由注射器逐滴加入三乙胺(0.2mL,1.435mmol)(反应混合物变深色)。在环境温度下剧烈搅拌反应混合物16小时。蒸发二氯甲烷,并用pH=4的水处理残余物。通过过滤收集不溶性物质并用水冲洗。残留固体在Analogix®IntelliFlash™-310上通过柱色谱法(Isco RediSep®12g硅胶筒,95:5至70:30二氯甲烷/丙酮,监测波长:220nm)纯化,得到46.9mg(42.4%产率)呈奶油色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),8.54(s,1H),8.05(d,J=2.4Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.25(d,J=2.4Hz,1H),7.07(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.47(s,2H),4.19(t,J=7.3Hz,2H),2.48(t,J=7.3Hz,2H),2.20(s,6H)。MS(+ESI)m/z 469$(M+H)^+$。MS(-ESI)m/z 467$(M-H)^-$。

[0764] 实施例6:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-[3-(2-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物105)

[0765] 实施例6A:2-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)乙酸乙酯

[0766] 在室温下,向2-羟基乙酸乙酯(0.167mL,1.762mmol)于四氢呋喃(4mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(1.850mL,1.850mmol)。10分钟后,加入溶于四氢呋喃(4mL)中的2-溴-5-(三氟甲基)吡嗪(0.2g,0.881mmol)。在室温下搅拌所述混合物过夜。通过加入水(10mL)淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。用$MgSO_4$干燥有机相,过滤并减压浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中(215mg,0.859mmol,98%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.76(dd,J=1.4,0.7Hz,1H),8.63(d,J=1.2Hz,1H),5.09(s,2H),4.16(q,J=7.1Hz,2H),1.19(t,J=7.1Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δppm-65.37MS(ESI+)m/z 251$(M+H)^+$。

[0767] 实施例6B:2-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)乙酸

[0768] 向2-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)乙酸乙酯(215mg,0.859mmol)(来自前一反

应的粗物质)于四氢呋喃(4mL)中的溶液中加入氢氧化锂(82mg,3.44mmol)和水(1.00mL)。在室温下搅拌所述混合物2小时。用水(2mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。分离水层并用2N HCl(水溶液)酸化至pH=3。用CH_2Cl_2(2×20mL)萃取水性混合物。用$MgSO_4$干燥合并的有机部分,并减压浓缩,得到标题化合物(150mg,0.675mmol,79%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.09(s,1H),8.76(t,J=1.0Hz,1H),8.60(d,J=1.2Hz,1H),5.01(s,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δppm-64.84。MS(ESI+)m/z 223(M+H)$^+$。

[0769] 实施例6C:N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐

[0770] 向溶于二氯甲烷(10mL)/甲醇(1ml)中的实施例22A(3.45g,15mmol)中加入4N HCl的二噁烷溶液(53.8mL,215mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物1小时,然后浓缩,得到2.91g呈白色固体状的标题化合物(100%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.90(m,4H),7.55(d,J=8,1H),7.22(d,J=2,1H),6.98(dd,J=8,2,1H),4.50(s,2H),2.23(s,6H)。MS(ESI+)m/z 301(M+H)$^+$。

[0771] 实施例6D:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-[3-(2-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺

[0772] 向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.05g,0.148mmol,实施例6C)于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的悬浮液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.078mL,0.444mmol)和2-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)乙酸(0.036g,0.163mmol,实施例6B),随后加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.062g,0.163mmol,HATU)。在室温下搅拌反应混合物1小时。接着用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并减压浓缩。残余物在硅胶(24g)上通过快速柱色谱法纯化并用庚烷和乙酸乙酯(0至100%)洗脱,得到25mg呈白色固体状的标题化合物(33.4%产率)。^1H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.77(s,1H),8.74(d,J=1.2Hz,1H),8.71(s,1H),8.55(d,J=1.3Hz,1H),7.54(d,J=8.9Hz,1H),7.25(d,J=2.9Hz,1H),6.98(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),4.85(s,2H),4.48(s,2H),2.24(s,6H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δppm-64.74。MS(ESI$^+$)m/z 552(M+NH_4)$^+$。

[0773] 实施例7:N,N'-(双环[1.1.1]戊-1,3-二基)双[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺](化合物106)

[0774] 向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(50mg,0.148mmol,实施例6C)于四氢呋喃(1mL)/N,N-二甲基甲酰胺(0.1mL)中的悬浮液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.078mL,0.444mmol)和2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(36.0mg,0.163mmol),随后加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(61.9mg,0.163mmol,HATU)。在室温下搅拌反应混合物2小时。过滤白色固体并干燥,得到40mg呈白色固体状的标题化合物(53.6%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.71(s,2H),7.54(d,J=8.9Hz,2H),7.26(d,J=2.9Hz,2H),6.98(dd,J=9.0,3.0Hz,2H),4.49(s,4H),2.27(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 505(M+H)$^+$,MS(ESI$^+$)m/z 546(M+41)$^+$。

[0775] 实施例8:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物107)

[0776] 向实施例112A(30mg,0.093mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL)中的悬浮液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.049mL,0.280mmol)和2-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)乙酸

(22.82mg,0.103mmol,实施例6B),随后加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(39.1mg,0.103mmol,HATU)。在室温下搅拌反应混合物过夜,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用饱和NaCl水溶液洗涤合并的有机层。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并减压浓缩。残余物通过HPLC(Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,50×100mm,流动速率90mL/min,5-95%梯度的CH_3CN/缓冲剂(0.1%CF_3CO_2H/H_2O))纯化,得到30mg呈白色固体状的标题化合物(65.7%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.78-8.72(m,2H),8.70(s,1H),8.56-8.53(m,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.06(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.84(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.85(s,2H),4.47(s,2H),2.24(s,6H)。MS(ESI+)m/z 506(M+NH_4)+。

[0777] 实施例9:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物108)

[0778] 实施例9A:(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0779] 向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(Aldlab Chemicals,2.01g,9.84mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中的溶液中加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(3.96mL,22.7mmol),随后加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(3.02g,7.94mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物5分钟,然后加入(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(PharmaBlock,1.5g,7.57mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物16小时。用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭反应混合物且接着用CH_2Cl_2(25mL)洗涤。用CH_2Cl_2(3×5mL)萃取水层,且合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO_2,10%乙酸乙酯/庚烷至80%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到标题化合物(2.65g,6.89mmol,91%产率)。MS(ESI+)m/z 402(M+NH_4)+。

[0780] 实施例9B:N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺-2三氟乙酸

[0781] 在环境温度下,向实施例9A的产物(0.79g,2.05mmol)于CH_2Cl_2(7mL)中的溶液中加入三氟乙酸(3.16mL,41.1mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物3小时。减压浓缩所述混合物并与甲苯共沸,得到标题化合物(1.06g,2.07mmol,100%产率),不经纯化即用于下一步骤。MS(ESI+)m/z 285(M+H)+。

[0782] 实施例9C:2-((1H-吲唑-5-基)氧基)乙酸叔丁酯

[0783] 向6-羟基-1H-吲唑(0.89g,6.64mmol)和溴乙酸叔丁酯(1.07mL,7.30mmol)于二噁烷(20mL)中的溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾(1M的四氢呋喃溶液,7.96mL,7.96mmol)。接着将所述混合物在环境温度下搅拌14小时。用饱和NH_4Cl水溶液(5mL)淬灭所述混合物并用CH_2Cl_2(5mL)稀释。分离各层,并用CH_2Cl_2(3×5mL)萃取水层。合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩。残余物经由柱色谱法(SiO_2,5%乙酸乙酯/庚烷至100%乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(0.56g,2.26mmol,34%产率)。MS(ESI+)m/z 249(M+H)+。

[0784] 实施例9D:2-((1H-吲唑-6-基)氧基)乙酸-三氟乙酸

[0785] 在环境温度下,向实施例9C的产物(0.56g,2.26mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的溶液中加入三氟乙酸(3.92mL,50.9mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物3小时,然后对其减压浓

缩并与甲苯共沸，得到标题化合物(0.85g，2.36mmol，>100％产率)，不经纯化即用于下一步骤。MS(ESI+)m/z 193(M+H)+。

[0786] 实施例9E：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0787] 向实施例9B的产物(0.1g，0.195mmol)和实施例9D的产物(0.090g，0.293mmol)于二甲基乙酰胺(3mL)中的混合物中加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.136mL，0.780mmol)，随后加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.078g，0.205mmol)。将所述混合物在环境温度下搅拌16小时，然后用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭并用CH_2Cl_2(10mL)稀释。分离各层，并用CH_2Cl_2(3×3mL)萃取水层。合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并减压浓缩。残余物经由HPLC(Waters XBridge™C185μm OBD™柱，50×100mm，流动速率90mL/min，20-100％梯度的甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液，用氢氧化铵调至pH 10))纯化，得到标题化合物(0.04，0.087mmol，45％产率)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 12.82(s，1H)，8.71(d，J＝7.7Hz，2H)，7.92(s，1H)，7.62(d，J＝8.8Hz，1H)，7.48(t，J＝8.9Hz，1H)，7.05(dd，J＝11.4，2.9Hz，1H)，6.88(s，1H)，6.83(ddt，J＝7.5，4.6，1.7Hz，2H)，4.46(d，J＝3.4Hz，4H)，2.26(s，6H)。MS(ESI+)m/z 459(M+H)+。

[0788] 实施例10：N，N'-(双环[1.1.1]戊-1,3-二基)双{2-[(1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺}(化合物109)

[0789] 实施例10A：(3-(2-((1H-吲唑-6-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0790] 向实施例9D的产物(0.20g，0.56mmol)于二甲基乙酰胺(4mL)中的溶液中加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.26mL，1.51mmol)，随后加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.201g，0.530mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物2分钟，然后加入(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(PharmaBlock，0.10g，0.504mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物16小时，然后用饱和NH_4Cl水溶液(10mL)将其淬灭，用CH_2Cl_2(15mL)稀释，并分离各层。用CH_2Cl_2(3×5mL)萃取水层，且合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并减压浓缩。残余物通过HPLC(Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱，50×100mm，流动速率90mL/min，20-100％梯度的甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液，用氢氧化铵调至pH 10))纯化，得到标题化合物(0.12g，0.33mmol，65％产率)。MS(ESI+)m/z 373(M+H)+。

[0791] 实施例10B：2-((1H-吲唑-6-基)氧基)-N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺-3-三氟乙酸

[0792] 在环境温度下，向实施例10A的产物(0.12g，0.33mmol)于CH_2Cl_2(3mL)中的溶液中加入三氟乙酸(0.51mL，6.6mmol)。将所述混合物在环境温度下搅拌3小时，然后对其减压浓缩并与甲苯共沸，得到标题化合物(0.22g，0.36mmol，>100％产率)，不经纯化即用于下一步骤。MS(ESI+)m/z 273(M+H)+。

[0793] 实施例10C：N，N'-(双环[1.1.1]戊-1,3-二基)双{2-[(1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺}

[0794] 向实施例10B的产物(0.10g，0.16mmol)和实施例9D的产物(0.055g，0.18mmol)于二甲基乙酰胺(2mL)中的混合物中加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.17mL，0.98mmol)，随后

加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.065g,0.17mmol)。将所述混合物在环境温度下搅拌16小时,且其直接经由HPLC(Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,50×100mm,流动速率90mL/min,20-100%梯度的甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10))纯化,得到标题化合物(0.055g,0.12mmol,76%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 12.82(s,2H),8.72(s,2H),7.92(t,J=1.3Hz,2H),7.62(d,J=8.8Hz,2H),6.88(d,J=2.1Hz,2H),6.82(dd,J=8.8,2.1Hz,2H),4.47(s,4H),2.27(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 445(M-H)$^+$。

[0795] 实施例11:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(3-甲基-1,2-苯并噁唑-6-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物110)

[0796] 实施例11A:2-((3-甲基苯并[d]异噁唑-6-基)氧基)乙酸叔丁酯

[0797] 使5-羟基-3-甲基苯并[d]异噁唑(Chontech,1.0g,6.70mmol)、碳酸钾(1.85g,13.4mmol)和溴乙酸叔丁酯(1.03mL,7.04mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物升温至65℃并将其搅拌16小时。接着用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭所述混合物并用乙酸乙酯(10mL)稀释。分离各层,并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取水层。合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩。残余物经由柱色谱法(SiO_2,5%乙酸乙酯/庚烷至100%乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(1.45g,5.51mmol,82%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 264(M+H)$^+$。

[0798] 实施例11B:2-((3-甲基苯并[d]异噁唑-6-基)氧基)乙酸

[0799] 在环境温度下,向实施例11A的产物(1.7g,6.46mmol)于CH_2Cl_2(25mL)中的溶液中加入三氟乙酸(7.46mL,97mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物3小时。减压浓缩所述混合物,并使残余物与甲苯共沸,得到标题化合物(1.68g,6.49mmol,100%产率),不经纯化即用于下一步骤中。MS(ESI$^+$)m/z 208(M+H)$^+$。

[0800] 实施例11C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(3-甲基-1,2-苯并噁唑-6-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0801] 向实施例9B的产物(0.20g,0.390mmol)和实施例11B的产物(0.204g,0.51mmol)于二甲基乙酰胺(3mL)中的混合物中加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.272mL,1.56mmol),随后加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.156g,0.410mmol)。将所述混合物在环境温度下搅拌16小时,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭并用CH_2Cl_2(10mL)稀释。分离各层,并用CH_2Cl_2(3×3mL)萃取水层。合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩。残余物经由HPLC(Waters XBridge™C185μm OBD™柱,50×100mm,流动速率90mL/min,20-100%梯度的甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10))纯化,得到标题化合物(0.18g,0.38mmol,97%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.67(d,J=2.0Hz,2H),7.52(d,J=8.9Hz,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.17(d,J=2.6Hz,1H),7.04(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.96(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),6.82(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.44(d,J=6.6Hz,4H),2.54(s,3H),2.24(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 474(M+H)$^+$。

[0802] 实施例12:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物111)

[0803] 实施例12A:2-((4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基)乙酸叔丁酯

[0804] 使4-氟-1H-吲唑-6-醇(ArkPharm公司,1.0g,6.57mmol)、碳酸钾(1.82g,

13.2mmol)和溴乙酸叔丁酯(1.01mL,6.90mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的混合物升温至65℃并将其搅拌16小时。使所述混合物冷却至环境温度并用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭且用乙酸乙酯(10mL)稀释。分离各层,并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取水层。合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩。残余物经由柱色谱法(SiO_2,5%乙酸乙酯/庚烷至100%乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(0.81g,3.04mmol,46%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 267(M+H)$^+$。

[0805] 实施例12B:2-((4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基)乙酸

[0806] 在环境温度下,向实施例12A的产物(0.81g,3.04mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的溶液中加入三氟乙酸(2.34mL,30.4mmol)。将所述混合物在环境温度下搅拌4小时且接着减压浓缩。使残余物与甲苯共沸,得到固体,使所述固体从乙酸乙酯/庚烷再沉淀,得到标题化合物(1.31g,2.99mmol,98%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.03(s,1H),6.72(t,J=1.3Hz,1H),6.60(dd,J=11.7,1.8Hz,1H),4.75(s,2H)。

[0807] 实施例12C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0808] 向实施例9B的产物(0.15g,0.29mmol)和实施例12B的产物(0.14g,0.32mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物中加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.20mL,1.17mmol),随后加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.18g,0.31mmol)。将所述混合物在环境温度下搅拌16小时,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭并用CH_2Cl_2(10mL)稀释。分离各层,并用CH_2Cl_2(3×3mL)萃取水层。合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩。残余物经由柱色谱法(SiO_2,75%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到标题化合物(0.11g,0.23mmol,79%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 13.19(s,1H),8.75(d,J=12.0Hz,2H),8.06(s,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.08(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.86(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),6.78(t,J=1.4Hz,1H),6.69(dd,J=11.6,1.8Hz,1H),4.52(s,2H),4.49(s,2H),2.28(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 475(M+H)$^+$。

[0809] 实施例13:N,N'-(双环[1.1.1]戊-1,3-二基)双[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺](化合物112)

[0810] 用碳酸钾(10.45g,76mmol)处理溶于四氢呋喃/水(1/1,60mL)中的双环[1.1.1]戊-1,3-二胺二盐酸盐(Pharmablock,2.588g,15.13mmol),冷却至0℃且接着用2-(4-氯苯氧基)乙酰氯(4.72mL,30.3mmol)处理。在环境温度下搅拌反应混合物2小时。通过过滤收集沉淀,用水和己烷洗涤,并空气干燥,得到5.635g(86%)标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.66(s,2H),7.42-7.26(m,4H),7.00-6.87(m,4H),4.39(s,4H),2.23(s,6H)。MS(APCI)m/z 436(M+H)$^+$。

[0811] 实施例14:2-(4-氯苯氧基)-N-(3-{[2-(4-氯苯氧基)乙基]氨基}双环-[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物113)

[0812] 实施例14A:(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0813] 用碳酸钾(0.732g,5.30mmol)处理溶于四氢呋喃/水(1/1,6mL)中的(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(Pharmablock,0.469g,2mmol),冷却至0℃,然后用2-(4-氯苯氧基)乙酰氯(0.312mL,2mmol)处理。在环境温度下搅拌反应混合物2小时。通

过过滤收集所得沉淀，用水和己烷洗涤，并空气干燥，得到0.471g(57.4％)标题化合物。MS(APCI)m/z 367(M+H)$^+$。

[0814] 实施例14B:N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺

[0815] 用4N HCl的二噁烷溶液(3mL)处理实施例14A(0.471g,1.148mmol)于二噁烷(3mL)中的溶液并在25℃下搅拌20小时。浓缩反应混合物，得到0.347g(100％)标题化合物。MS(APCI)m/z 267(M+H)$^+$。

[0816] 实施例14C:2-(4-氯苯氧基)-N-(3-{[2-(4-氯苯氧基)乙基]氨基}双环-[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0817] 在环境温度下，将实施例14B(0.1g,0.33mmol)和2-(4-氯苯氧基)乙醛(0.051g,0.3mmol)于甲醇pH4缓冲液(2mL)中的溶液搅拌1小时，然后用氰基硼氢化钠(0.062g,0.99mmol)处理。搅拌反应混合物20小时且接着在二氯甲烷(20mL)与水(20mL)之间分配。用二氯甲烷(3×20mL)萃取水层。用盐水(2×30mL)洗涤合并的有机层，干燥(Na_2SO_4)，过滤并减压浓缩。残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)5μm100 ÅAXIA™柱250mm×21.2mm，流动速率25mL/min，10-80％梯度的乙腈/缓冲液(0.1％三氟乙酸/水))纯化，得到0.076g(60％)标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.83(s,1H),7.41-7.25(m,4H),7.06-6.92(m,4H),4.44(s,2H),4.15(t,J＝5.1Hz,2H),3.28-3.24(m,2H),2.24(s,6H)。MS(APCI)m/z 422(M+H)$^+$。

[0818] 实施例15:2-(4-氯苯氧基)-N-{3-[2-(3-甲基苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]-戊-1-基}乙酰胺(化合物114)

[0819] 向2-(间甲苯基氧基)乙酸(13.7mg,0.0801mmol)于N,N-二甲基乙酰胺(0.5mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.052mL,0.299mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(71.3mg,0.187mmol)和实施例14B(20.1mg,0.0701mmol)。在环境温度下搅拌反应18小时。粗反应物通过HPLC(2个连接的C8 5μm 100 Å柱，各30mm×75mm，流动速率:50mL/min，5-90％梯度的乙腈/缓冲液(0.1％三氟乙酸/水))纯化。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.74(d,J＝17.9Hz,2H),7.39-7.27(m,2H),7.16(t,J＝8.1Hz,1H),7.05-6.91(m,2H),6.86-6.64(m,3H),4.39(d,J＝16.7Hz,4H),2.26(m,9H)。MS(APCI)m/z 415.370(M+H)$^+$。

[0820] 实施例16:2-(4-氯苯氧基)-N-{3-[2-(4-甲基苯氧基)乙酰胺基]双环-[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物115)

[0821] 标题化合物是使用实施例15中所述的方法，通过用2-(对甲苯基氧基)乙酸(13.7mg,0.0801mmol)替代2-(间甲苯基氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.38-7.27(m,2H),7.12-7.05(m,2H),7.00-6.94(m,2H),6.86-6.81(m,2H),4.38(d,J＝24.1Hz,4H),2.26(s,6H),2.22(s,3H)。MS(APCI)m/z 415.330(M+H)$^+$。

[0822] 实施例17:2-(4-氯-3-甲基苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基]双环-[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物116)

[0823] 标题化合物是使用实施例15中所述的方法，通过用2-(4-氯-3-甲基苯氧基)乙酸(16.6mg,0.0801mmol)替代2-(间甲苯基氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.76(d,J＝7.9Hz,2H),7.37-7.25(m,3H),6.97(m,3H),6.97(dd,J＝9.5,2.8Hz,1H),4.40(d,J＝8.2Hz,4H),2.27(m,J＝5.1Hz,9H)。MS(APCI)m/z 449.2(M+H)$^+$。

[0824] 实施例18:2-(4-氯苯氧基)-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]双环-[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物117)

[0825] 标题化合物是使用实施例15中所述的方法,通过用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(18.2mg,0.0801mmol)替代2-(间甲苯基氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.52(dd,J=8.9,4.6Hz,2H),7.36-7.30(m,2H),7.23(t,J=3.3Hz,1H),7.00-6.94(m,4H),4.44(d,J=20.4Hz,4H),2.26(s,6H)。MS(APCI)m/z 469.230(M+H)$^+$。

[0826] 实施例19:2-(4-氯苯氧基)-N-{3-[2-(3-氯苯氧基)乙酰胺基]双环-[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物118)

[0827] 标题化合物是使用实施例15中所述的方法,通过用2-(3-氯苯氧基)乙酸(15.4mg,0.0801mmol)替代2-(间甲苯基氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.78(d,J=5.1Hz,2H),7.36-7.27(m,3H),7.06-6.88(m,6H),4.43(d,J=12.4Hz,4H),2.27(s,6H)。MS(APCI)m/z 435.280(M+H)$^+$。

[0828] 实施例20:2-(4-氯苯氧基)-N-{3-[2-(3-氟苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物119)

[0829] 标题化合物是使用实施例15中所述的方法,通过用2-(3-氟苯氧基)乙酸(14.1mg,0.0801mmol)替代2-(间甲苯基氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.37-7.28(m,3H),7.00-6.93(m,2H),6.85-6.75(m,3H),4.43(d,J=8.7Hz,4H),2.27(s,6H)。MS(APCI)m/z 419.280(M+H)$^+$。

[0830] 实施例21:2-(4-氯苯氧基)-N-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]双环-[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物120)

[0831] 标题化合物是使用实施例15中所述的方法,通过用2-(4-氟苯氧基)乙酸(14.1mg,0.0801mmol)替代2-(间甲苯基氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.76(d,J=6.9Hz,1H),7.37-7.28(m,2H),7.17-7.06(m,2H),7.02-6.92(m,4H),4.40(d,J=10.8Hz,4H),2.26(s,6H)。MS(APCI)m/z 419.260(M+H)$^+$。

[0832] 实施例22:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物121)

[0833] 实施例22A:(3-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0834] 在氮气下,在环境温度下向2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(3.53g,15.98mmol)和(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(Pharmablock,3.2g,14.53mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(12.69mL,72.6mmol)和氟-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(8.28g,21.79mmol)。搅拌所得混合物,用水(300mL)稀释并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。用盐水(3×100mL)洗涤合并的有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤,并减压浓缩。用甲基叔丁基醚(15mL)处理残余物并在高真空下干燥,得到4.2g(72.3%)呈黄色固体状的标题化合物。MS(APCI)m/z 402(M+H)$^+$。

[0835] 实施例22B:N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺

[0836] 在0℃下,向实施例22A(5.5g,13.57mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液中加入三氟乙酸(30mL,389mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物12小时。减压浓缩所述混合物,并用水(300mL)稀释残余物。用饱和$NaHCO_3$将水相调至pH=8,并用二氯甲烷(4×150mL)萃取。干

燥(Na_2SO_4)合并的有机层,过滤,并减压浓缩,得到4g(87%)呈灰白色固体状的标题化合物。MS(APCI)m/z 302(M+H)$^+$。

[0837] 实施例22C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺

[0838] 向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.033g,0.161mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.064mL,0.366mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.061g,0.161mmol)和实施例22B(0.044g,0.146mmol)。在室温下搅拌反应混合物18小时并浓缩。HPLC纯化(Phenomenex® Luna®C18(2)5μm 100 ÅAXIA™柱,250mm×21.2mm,流动速率25mL/min,10-80%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸/水))得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.72(s,2H),7.55(d,J=8.9Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.26(d,J=2.9Hz,1H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.99(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,1H),4.49(s,2H),4.48(s,2H),2.27(s,6H)。MS(APCI)m/z 489(M+H)$^+$。

[0839] 实施例23:2-(4-氯-2-氟苯氧基)-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物122)

[0840] 标题化合物是使用实施例22C中所述的方法,通过用2-(4-氯-2-氟苯氧基)乙酸(33mg,0.161mmol)替代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.76-8.66(m,2H),7.54(d,J=9.0Hz,1H),7.45(dd,J=11.2,2.5Hz,1H),7.26(d,J=2.9Hz,1H),7.24-7.18(m,1H),7.08(t,J=9.0Hz,1H),6.98(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),4.54(s,2H),4.48(s,2H),2.25(s,6H)。MS(APCI)m/z 489(M+H)$^+$。

[0841] 实施例24:N-(3-{[2-(4-氯-2-氟苯氧基)乙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺(化合物123)

[0842] 实施例24A:1-(2-溴乙氧基)-4-氯-2-氟苯

[0843] 用1,2-二溴乙烷(2.56mL,24mmol)处理4-氯-2-氟苯酚(0.88g,6mmol)和碳酸钾(1.244g,9mmol)于乙腈(20mL)中的悬浮液并在90℃下搅拌2天。浓缩反应混合物,用水洗涤并用二氯甲烷萃取两次。干燥(Na_2SO_4)合并的有机萃取物,过滤,然后减压浓缩,得到标题化合物。MS(APCI)m/z 254(M+H)$^+$。

[0844] 实施例24B:N-(3-{[2-(4-氯-2-氟苯氧基)乙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺

[0845] 用碳酸钾(0.051g,0.37mmol)处理实施例24A(0.05g,0.148mmol)和实施例22B(0.038g,0.148mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的悬浮液并在90℃下搅拌18小时。浓缩反应混合物并通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)5μm100 ÅAXIA™柱,250mm×21.2mm,流动速率25mL/min,10-80%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸/水))纯化,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.89(s,1H),7.56(d,J=8.9Hz,1H),7.49(dd,J=11.0,1.9Hz,1H),7.33-7.21(m,3H),6.99(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),4.53(s,2H),4.27(t,J=5.0Hz,2H),2.29(s,6H)。MS(APCI)m/z 475(M+H)$^+$。

[0846] 实施例25:N-(3-{[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺(化合物124)

[0847] 实施例25A:1-(2-溴乙氧基)-4-氯-3-氟苯

[0848] 标题化合物是使用实施例24A中所述的方法，通过用4-氯-3-氟苯酚(0.88g，6mmol)替代4-氯-2-氟苯酚制备。MS(APCI)m/z 254(M+H)$^+$。

[0849] 实施例25B:N-(3-{[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺

[0850] 标题化合物是使用实施例24B中所述的方法，通过用1-(2-溴乙氧基)-4-氯-3-氟苯(0.05g,0.148mmol)替代1-(2-溴乙氧基)-4-氯-2-氟苯制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.91(s,1H),7.59-7.50(m,2H),7.26(d,J＝2.9Hz,1H),7.13(dd,J＝11.3,2.9Hz,1H),6.99(dd,J＝8.9,2.9Hz,1H),6.90(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.53(s,2H),4.23(t,J＝4.9Hz,2H),2.31(s,6H)。MS(APCI)m/z 475(M+H)$^+$。

[0851] 实施例26:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{[2-(3,4-二氯苯氧基)乙基]氨基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物125)

[0852] 实施例26A:4-(2-溴乙氧基)-1,2-二氯苯

[0853] 标题化合物是使用实施例24A中所述的方法，通过用3,4-二氯苯酚(0.88g,6mmol)替代4-氯-2-氟苯酚制备。MS(APCI)m/z 270(M+H)$^+$。

[0854] 实施例26B:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{[2-(3,4-二氯苯氧基)乙基]氨基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0855] 标题化合物是使用实施例24B中所述的方法，通过用4-(2-溴乙氧基)-1,2-二氯苯(0.05g,0.148mmol)替代1-(2-溴乙氧基)-4-氯-2-氟苯制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.90(s,1H),7.57(dd,J＝12.2,8.9Hz,2H),7.28(dd,J＝18.4,2.9Hz,2H),7.01(ddd,J＝18.0,8.9,2.9Hz,2H),4.53(s,2H),4.24(t,J＝5.0Hz,2H),2.30(s,6H);)。MS(APCI)m/z 491(M+H)$^+$。

[0856] 实施例27:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物126)

[0857] 实施例27A:2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙酸叔丁酯

[0858] 用2-溴乙酸叔丁酯(1.024mL,6.94mmol)和碳酸钾(1.743g,12.61mmol)处理4-氯-3-甲氧基苯酚(1g,6.31mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液并在65℃下加热2小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物并用水洗涤两次。干燥(Na_2SO_4)有机萃取物，过滤并浓缩，得到1.72g(100％)标题化合物。MS(APCI)m/z 273(M+H)$^+$。

[0859] 实施例27B:2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙酸

[0860] 用4N HCl的二噁烷溶液(8mL)处理实施例27A(1.72g,6.31mmol)于二噁烷(8mL)中的溶液并在25℃下搅拌4小时。浓缩反应混合物，得到标题化合物(1.365g,100％)。MS(APCI)m/z 173(M+H)$^+$。

[0861] 实施例27C:(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0862] 在氮气下，向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(6.09g,29.8mmol)和(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(Pharmablock,5.9g,29.8mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(70mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(15.59mL,89mmol)和2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(16.97g,44.6mmol)。在环境温度下搅拌所得混合物12小时，用水(300mL)稀释，并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。用盐水(3×100mL)洗涤合并

的有机层，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并减压浓缩。用甲基叔丁基醚(15mL)处理残余物，并在高真空下干燥所得固体，得到6.07g(53％)呈白色固体状的标题化合物。MS(APCI)m/z 385(M+H)$^+$。

[0863] 实施例27D:N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0864] 在0℃下，向实施例27C(9g，23.39mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液中加入三氟乙酸(30mL，389mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物12小时。减压浓缩所述混合物，并用水(300mL)稀释残余物。用$NaHCO_3$将水相调至pH＝8且接着用二氯甲烷(4×150mL)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层并减压浓缩，得到6g(90％)呈白色固体状的标题化合物。MS(APCI)m/z 285(M+H)$^+$

[0865] 实施例27E:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺

[0866] 在氮气下，向实施例27B(0.037g，0.171mmol)和实施例27D(0.05g，0.156mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.07mL，0.39mmol)和2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(0.065g，0.171mmol)。在环境温度下搅拌所得混合物12小时并浓缩。将残余物溶解于甲醇(1mL)/二甲亚砜(1mL)中，并通过过滤收集沉淀。用甲醇(2mL)洗涤沉淀并在高真空下干燥，得到呈白色固体状的标题化合物(0.02g，27％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.71(s，1H)，8.69(s，1H)，7.50(t，J＝8.8Hz，1H)，7.31(d，J＝8.7Hz，1H)，7.07(dd，J＝11.4，2.9Hz，1H)，6.85(dd，J＝8.9，2.7Hz，1H)，6.76(d，J＝2.7Hz，1H)，6.54(dd，J＝8.7，2.7Hz，1H)，4.48(s，2H)，4.44(s，2H)，3.83(s，3H)，2.27(s，6H)。MS(APCI)m/z 484(M+H)$^+$。

[0867] 实施例28:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[4-(甲烷磺酰基)-苯氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物127)

[0868] 实施例28A:2-氯-N-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0869] 用碳酸钾(1g，7.24mmol)处理实施例27D(0.93g，2.90mmol)于四氢呋喃(5mL)和水(5mL)中的溶液，冷却至0℃并用2-氯乙酰氯(0.254mL，3.19mmol)处理。在25℃下搅拌反应混合物2小时并过滤。用水洗涤沉淀并在真空烘箱中干燥，得到标题化合物(0.853g，82％)。MS(APCI)m/z 362(M+H)$^+$。

[0870] 实施例28B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[4-(甲烷磺酰基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0871] 在微波反应器(Personal Chemistry，300W)中，在140℃下加热实施例28A(0.03g，0.083mmol)、4-(甲基磺酰基)苯酚(28.6mg，0.166mmol)、碳酸钾(0.023g，0.166mmol)和碘化钾(0.002g，0.009mmol)于乙腈(1mL)中的悬浮液45分钟。过滤反应混合物，用乙腈洗涤并浓缩滤液。残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)5μm100ÅAXIA™柱250mm×21.2mm，流动速率25mL/min，10-80％梯度的乙腈/缓冲液(0.1％三氟乙酸/水))纯化，得到0.021g(51％)标题化合物。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.77(s，1H)，8.71(s，1H)，7.92-7.81(m，2H)，7.49(t，J＝8.9Hz，1H)，7.19-7.14(m，1H)，7.07(dd，J＝11.4，2.8Hz，2H)，6.85(ddd，J＝9.0，2.9，1.2Hz，1H)，4.57(s，2H)，4.48(s，2H)，3.16(s，3H)，2.27(s，6H)。MS(APCI)m/z 498(M+H)$^+$。

[0872] 实施例29:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物128)

[0873] 用氢化钠(10mg,0.36mmol)处理(6-甲基吡啶-2-基)甲醇(39mg,6.5当量,0.31mmol)于二甲基甲酰胺(0.3mL)中的溶液,并搅拌所述混合物30分钟。将实施例28A(18mg,0.048mmol)于二甲基甲酰胺(0.250mL)中的溶液加入至所述混合物中。搅拌反应混合物1小时,过滤并浓缩至干。将残余物溶解于1:1二甲亚砜/甲醇中并通过反相HPLC(2个连接的C8 5μm 100 Å柱,各30mm×75mm,流动速率50mL/min,5-90%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸/水))纯化,得到标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.34(t,J=7.9Hz,1H),7.77(dd,J=22.4,7.9Hz,2H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.04(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.84(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.82(s,2H),4.45(s,2H),4.04(s,2H),2.69(s,3H),2.26(s,6H)。MS(APCI+)m/z 448.3$(M+H)^+$。

[0874] 实施例30:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(3-氟苯基)甲氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物129)

[0875] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法,用(3-氟苯基)甲醇(40mg,0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.79(s,1H),8.47(s,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.43-7.35(m,1H),7.24-7.16(m,2H),7.16-7.07(m,1H),7.04(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.84(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.53(s,2H),4.45(s,2H),3.85(s,2H),2.24(s,6H)。MS(APCI+)m/z 451.3$(M+H)^+$。

[0876] 实施例31:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(4-氯苯基)甲氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物130)

[0877] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法,用(4-氯苯基)甲醇(45mg,0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(d,J=8.8Hz,1H),7.46-7.36(m,4H),7.11-7.03(m,1H),6.90-6.83(m,1H),4.50(s,2H),4.45(s,2H),3.83(s,2H),2.24(s,6H)。MS(APCI+)m/z 467.3$(M+H)^+$。

[0878] 实施例32:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(3-氯苯基)甲氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物131)

[0879] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法,用(3-氯苯基)甲醇(45mg,0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.51-7.28(m,5H),7.04(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.84(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.51(s,2H),4.45(s,2H),3.85(s,2H),2.24(s,6H)。MS(APCI+)m/z 467.3$(M+H)^+$。

[0880] 实施例33:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[2-(3-氟苯基)乙氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物132)

[0881] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法,用2-(3-氟苯基)乙醇(45mg,0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.32(td,J=8.1,6.4Hz,1H),7.12-6.97(m,4H),6.84(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.45(s,2H),3.80(s,2H),3.64(t,J=6.7Hz,2H),2.85(t,J=6.6Hz,2H),2.22(s,6H)。MS(APCI+)m/z 465.3$(M+H)^+$。

[0882] 实施例34:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[2-(3-氯苯基)乙氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物133)

[0883] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法，用2-(3-氯苯基)乙醇(49mg，0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(d,J＝8.9Hz,1H),7.32(dd,J＝4.8,2.9Hz,2H),7.32-7.22(m,2H),7.09-7.03(m,1H),6.84(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.45(s,2H),3.79(s,2H),3.64(d,J＝6.7Hz,2H),2.85(d,J＝6.6Hz,1H),2.22(s,6H)。MS(APCI+)m/z 481.3(M+H)$^+$。

[0884] 实施例35:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[2-(4-氟苯基)乙氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物134)

[0885] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法，用2-(4-氟苯基)乙醇(44mg，0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(d,J＝8.8Hz,1H),7.35-7.25(m,2H),7.17-7.09(m,1H),7.08-7.02(m,1H),6.91-6.83(m,1H),4.45(s,2H),3.80(s,2H),3.62(d,J＝6.8Hz,2H),2.83(d,J＝6.7Hz,1H),2.21(s,6H)。MS(APCI+)m/z 465.3(M+H)$^+$。

[0886] 实施例36:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[2-(4-氯苯基)乙氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物135)

[0887] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法，用2-(4-氯苯基)乙醇(49mg，0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(d,J＝8.9Hz,1H),7.33(d,J＝2.1Hz,1H),7.31-7.26(m,2H),7.05(d,J＝2.8Hz,1H),6.89-6.83(m,1H),4.45(s,2H),3.79(s,2H),3.62(d,J＝6.7Hz,2H),2.83(d,J＝6.7Hz,2H),2.21(s,6H)。MS(APCI+)m/z 481.3(M+H)$^+$。

[0888] 实施例37:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[2-(3-甲基苯基)乙氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物136)

[0889] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法，用2-(间甲苯基)乙醇(43mg，0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(d,J＝8.9Hz,1H),7.17(d,J＝7.5Hz,1H),7.09-7.01(m,4H),6.91-6.83(m,1H),4.45(s,2H),3.79(s,2H),3.62(d,J＝7.0Hz,2H),2.79(d,J＝6.9Hz,2H),2.26(d,J＝0.7Hz,3H),2.21(s,6H)。MS(APCI+)m/z 461.3(M+H)$^+$。

[0890] 实施例38:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[2-(4-甲基苯基)乙氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物137)

[0891] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法，用2-(对甲苯基)乙醇(43mg，0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(d,J＝8.9Hz,1H),7.11(dd,J＝8.7,6.3Hz,4H),7.08-7.03(m,1H),6.88-6.83(m,1H),4.45(s,2H),3.80(s,2H),3.59(t,J＝6.9Hz,2H),2.78(d,J＝6.9Hz,2H),2.25(s,3H),2.23(s,1H),2.20(s,6H)。MS(APCI+)m/z 461.3(M+H)$^+$。

[0892] 实施例39:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(3-氰基苯基)甲氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物138)

[0893] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法，用3-(羟基甲基)苯甲腈(42mg，0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.82(td,J＝1.7,0.7Hz,1H),7.76(d,J＝1.3Hz,1H),7.75-7.70(m,1H),7.57(td,J＝7.7,0.5Hz,1H),7.48(d,J＝8.9Hz,1H),7.08-7.03(m,1H),6.85(dd,J＝2.9,1.2Hz,1H),6.83(dd,J＝2.9,

1.2Hz,1H),4.57(s,2H),4.45(s,2H),3.88(s,2H),2.24(s,6H)。MS(APCI+)m/z 458.3(M+H)$^+$。

[0894] 实施例40:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(4-氰基苯基)甲氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物139)

[0895] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法,用4-(羟基甲基)苯甲腈(42mg,0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.87-7.79(m,2H),7.57(h,J=1.2Hz,2H),7.48(d,J=8.9Hz,1H),7.04(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.92-6.83(m,1H),4.61(s,2H),4.45(s,2H),3.88(s,2H),2.24(s,6H)。MS(APCI+)m/z 458.3(M+H)$^+$。

[0896] 实施例41:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(3-甲基苯基)甲氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物140)

[0897] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法,用间甲苯基甲醇(38mg,0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(d,J=8.9Hz,1H),7.24(d,J=7.5Hz,1H),7.19-7.11(m,3H),7.05(d,J=2.9Hz,1H),6.88-6.83(m,1H),4.46(s,2H),3.81(s,2H),2.29(d,J=0.7Hz,3H),2.24(s,6H)。MS(APCI+)m/z 447.3(M+H)$^+$。

[0898] 实施例42:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[3-(二甲基氨基)苯基]甲氧基}-)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物141)

[0899] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法,用(3-(二甲基氨基)苯基)甲醇(47mg,0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.16(t,J=7.8Hz,1H),7.04(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.71-6.59(m,3H),4.45(d,J=1.7Hz,4H),3.80(s,2H),2.87(s,6H),2.24(s,6H)。MS(APCI+)m/z 476.3(M+H)$^+$。

[0900] 实施例43:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(4-氟苯基)甲氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物142)

[0901] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法,用(4-氟苯基)甲醇(40mg,0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.45-7.39(m,2H),7.23-7.14(m,2H),7.04(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.49(s,2H),4.46(s,2H),3.83(s,2H),2.25(s,6H;)。MS(APCI+)m/z 451.2(M+H)$^+$。

[0902] 实施例44:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{2-[4-(二甲基氨基)苯基]乙氧基}-乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物143)

[0903] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法,用2-(4-(二甲基氨基)苯基)乙醇(52mg,0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.08-7.02(m,3H),6.85(ddd,J=9.1,2.9,1.2Hz,1H),6.73-6.64(m,2H),4.45(s,2H),3.79(s,2H),3.56(t,J=7.0Hz,2H),2.83(s,6H),2.71(t,J=7.0Hz,2H),2.21(s,6H)。MS(APCI+)m/z 490.3(M+H)$^+$。

[0904] 实施例45:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(4-甲基苯基)甲氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物144)

[0905] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法,用对甲苯基甲醇(39mg,0.31mmol)替

代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(t,J＝8.9Hz,1H),7.27-7.23(m,1H),7.18(s,1H),7.08-7.03(m,1H),6.88-6.84(m,1H),4.46(d,J＝3.1Hz,4H),3.80(s,2H),2.29(s,3H),2.24(s,6H)。MS(APCI+)m/z 447.2(M+H)$^+$。

[0906] 实施例46:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{2-[3-(二甲基氨基)苯基]乙氧基}-乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物145)

[0907] 标题化合物是根据实施例29中所述的方法,用2-(3-(二甲基氨基)苯基)乙醇(52mg,0.31mmol)替代(6-甲基吡啶-2-基)甲醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.10(d,J＝7.7Hz,1H),7.08-7.02(m,1H),6.89-6.84(m,1H),6.62-6.49(m,3H),4.45(s,2H),3.80(s,2H),3.62(t,J＝6.9Hz,2H),2.86(s,6H),2.77(t,J＝6.9Hz,2H),2.21(s,6H)。MS(APCI+)m/z 490.3(M+H)$^+$。

[0908] 实施例47:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(3-氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物146)

[0909] 标题化合物是使用实施例27E中所述的方法,通过用2-(3-氯苯氧基)乙酸(0.022g,0.1mmol)替代实施例27B制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.71(s,1H),8.70(s,1H),7.49(t,J＝8.9Hz,1H),7.32(t,J＝8.2Hz,1H),7.10-7.04(m,1H),7.02(ddd,J＝7.9,2.0,0.9Hz,2H),6.93(ddd,J＝8.3,2.4,0.9Hz,1H),6.85(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.48(s,2H),4.46(s,2H),2.27(s,6H)。MS(APCI)m/z 454.3(M+H)$^+$。

[0910] 实施例48:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-(3-氯苯氧基)丙酰胺(化合物147)

[0911] 标题化合物是使用实施例27E中所述的方法,通过用3-(3-氯苯氧基)丙酸(0.024g,0.1mmol)替代实施例27B制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,1H),8.57(s,1H),7.49(t,J＝8.9Hz,1H),7.29(t,J＝8.4Hz,1H),7.07(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),7.03-6.94(m,2H),6.87(dddd,J＝23.3,9.0,2.6,1.1Hz,2H),4.47(s,2H),4.17(t,J＝6.2Hz,2H),2.23(s,6H)。MS(APCI)m/z 468.3(M+H)$^+$。

[0912] 实施例49:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-4-(3-氯苯氧基)丁酰胺(化合物148)

[0913] 标题化合物是使用实施例27E中所述的方法,通过用4-(3-氯苯氧基)丁酸(0.028g,0.1mmol)替代实施例27B制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),8.42(s,1H),7.49(t,J＝8.9Hz,1H),7.34-7.26(m,2H),7.07(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.98(dd,J＝7.0,1.2Hz,1H),6.94-6.81(m,2H),4.47(s,2H),3.97(t,J＝6.4Hz,2H),2.21(s,2H),2.18(s,6H),1.89(t,J＝6.9Hz,2H)。MS(APCI)m/z 482.3(M+H)$^+$。

[0914] 实施例50:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{2-[2-(4-氟苯基)乙氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物149)

[0915] 实施例50A:2-氯-N-(3-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0916] 标题化合物是使用实施例28A中所述的方法,通过用实施例22B(1.118g,3.31mmol)替代实施例27D制备,得到标题化合物。

[0917] 实施例50B:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{2-[2-(4-氟苯基)乙氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0918] 用氢化钠(18mg,0.71mmol)处理2-(4-氟苯基)乙醇(54mg,0.39mmol)于二甲基甲酰胺(0.3mL)中的溶液并搅拌30分钟。将实施例50A(22.5mg,0.060mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.250mL)中的溶液加入至所述混合物中。搅拌反应混合物1小时,过滤并浓缩至干。将残余物溶解于1:1二甲亚砜/甲醇中并通过反相HPLC(2个连接的C8 5μm 100 Å柱,各30mm×75mm,流动速率为50mL/min,5-90%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸/水))纯化,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(d,J=8.9Hz,1H),7.33-7.28(m,1H),7.25(dd,J=11.2,2.6Hz,2H),7.16-7.07(m,2H),7.04-6.97(m,1H),4.46(s,2H),3.80(s,2H),3.63(d,J=6.8Hz,2H),2.83(t,J=6.8Hz,2H),2.22(s,6H)。MS(APCI+)m/z 481.2(M+H)$^+$。

[0919] 实施例51:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{2-[2-(3-氟苯基)乙氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物150)

[0920] 标题化合物是根据实施例50B中所述的方法,用2-(3-氟苯基)乙醇(54mg,0.39mmol)替代2-(4-氟苯基)乙醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(d,J=8.9Hz,1H),7.40-7.30(m,1H),7.24(d,J=2.9Hz,1H),7.14-7.07(m,2H),7.07-6.96(m,2H),4.46(s,2H),3.80(s,2H),3.65(t,J=6.7Hz,2H),2.86(t,J=6.6Hz,2H),2.23(s,6H)。MS(APCI+)m/z 481.2(M+H)$^+$。

[0921] 实施例52:2-[2-(3-氯苯基)乙氧基]-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物151)

[0922] 标题化合物是根据实施例50B中所述的方法,用2-(3-氯苯基)乙醇(60mg,0.39mmol)替代2-(4-氟苯基)乙醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(d,J=8.9Hz,1H),7.37-7.27(m,2H),7.29-7.19(m,3H),6.98(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),4.46(s,2H),3.80(s,2H),3.65(t,J=6.6Hz,2H),2.85(t,J=6.6Hz,2H),2.23(s,6H)。MS(APCI+)m/z 497.1(M+H)$^+$。

[0923] 实施例53:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{2-[2-(3-甲基苯基)乙氧基]-乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物152)

[0924] 标题化合物是根据实施例50B中所述的方法,用2-(间甲苯基)乙醇(52mg,0.39mmol)替代2-(4-氟苯基)乙醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(d,J=9.0Hz,1H),7.24(d,J=2.9Hz,1H),7.17(t,J=7.5Hz,1H),7.08-6.96(m,4H),4.46(s,2H),3.80(s,2H),3.62(t,J=6.9Hz,2H),2.80(t,J=6.9Hz,2H),2.27(s,3H),2.22(s,6H)。MS(APCI+)m/z 477.2(M+H)$^+$。

[0925] 实施例54:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物153)

[0926] 标题化合物是根据实施例50B中所述的方法,用(6-甲基吡啶-2-基)甲醇(47mg,0.39mmol)替代2-(4-氟苯基)乙醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.24(t,J=7.9Hz,1H),7.72(s,1H),7.71-7.64(m,1H),7.54(s,1H),7.24(d,J=2.9Hz,1H),6.98(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),4.79(s,2H),4.47(s,2H),4.03(s,2H),3.16(s,1H),2.66(s,3H),2.27(s,7H)。MS(APCI+)m/z 464.2(M+H)$^+$。

[0927] 实施例55:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{2-[2-(4-甲基苯基)乙氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物154)

[0928] 标题化合物是根据实施例50B中所述的方法,用2-(对甲苯基)乙醇(53mg,

0.39mmol)替代2-(4-氟苯基)乙醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.54(s,1H),7.24(d,J=2.9Hz,1H),7.16-7.07(m,4H),6.98(dd,J=8.9,3.0Hz,1H),4.46(s,2H),3.79(s,2H),3.60(t,J=6.9Hz,2H),2.79(t,J=6.9Hz,2H),2.26(s,3H),2.21(s,6H)。MS(APCI+)m/z 477.3(M+H)$^+$。

[0929] 实施例56:2-[2-(4-氯苯基)乙氧基]-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]双环-[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物155)

[0930] 标题化合物是根据实施例50B中所述的方法,用2-(4-氯苯基)乙醇(61mg,0.39mmol)替代2-(4-氟苯基)乙醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(d,J=8.9Hz,1H),7.34(d,J=6.3Hz,2H),7.29(d,J=2.3Hz,2H),7.24(s,1H),7.01-6.97(m,1H),4.46(s,2H),3.79(s,2H),3.63(t,J=6.7Hz,2H),2.83(t,J=6.7Hz,2H),2.22(s,6H)。MS(APCI+)m/z 497.1(M+H)$^+$。

[0931] 实施例57:2-[(4-氯苯基)甲氧基]-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物156)

[0932] 标题化合物是根据实施例50B中所述的方法,用(4-氯苯基)甲醇(55mg,0.39mmol)替代2-(4-氟苯基)乙醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(d,J=9.0Hz,1H),7.45-7.35(m,4H),7.24(d,J=2.9Hz,1H),6.98(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),4.49(d,J=16.5Hz,4H),3.84(s,2H),2.25(s,6H)。MS(APCI+)m/z 483.2(M+H)$^+$。

[0933] 实施例58:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{2-[(4-氟苯基)甲氧基]乙酰胺基}-双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物157)

[0934] 标题化合物是根据实施例50B中所述的方法,用(4-氟苯基)甲醇(49mg,0.39mmol)替代2-(4-氟苯基)乙醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(d,J=9.0Hz,1H),7.45-7.38(m,2H),7.24(d,J=2.9Hz,1H),7.22-7.14(m,2H),6.98(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),4.49(s,2H),4.46(s,2H),3.83(s,2H),2.24(s,6H)。MS(APCI+)m/z 467.2(M+H)$^+$。

[0935] 实施例59:2-[(3-氯苯基)甲氧基]-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物158)

[0936] 标题化合物是根据实施例50B中所述的方法,用(3-氯苯基)甲醇(55mg,0.39mmol)替代2-(4-氟苯基)乙醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.54(s,1H),7.49-7.32(m,3H),7.24(d,J=2.9Hz,1H),6.98(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),4.52(s,2H),4.47(s,2H),3.86(s,2H),2.25(s,6H)。MS(APCI+)m/z 483.1(M+H)$^+$。

[0937] 实施例60:2-[(4-氰基苯基)甲氧基]-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物159)

[0938] 标题化合物是根据实施例50B中所述的方法,用4-(羟基甲基)苯甲腈(52mg,0.39mmol)替代2-(4-氟苯基)乙醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.87-7.78(m,2H),7.65-7.50(m,3H),7.24(d,J=2.9Hz,1H),6.98(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),4.62(s,2H),4.47(s,2H),3.89(s,2H),2.25(s,6H)。MS(APCI+)m/z 474.2(M+H)$^+$。

[0939] 实施例61:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{2-[(4-甲基苯基)甲氧基]-乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物160)

[0940] 标题化合物是根据实施例50B中所述的方法,用对甲苯基甲醇(47mg,0.39mmol)替代2-(4-氟苯基)乙醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(d,J=9.0Hz,1H),7.24(dd,

J＝5.5,2.5Hz,3H),7.17(d,J＝7.8Hz,2H),6.98(dd,J＝9.0,2.9Hz,1H),4.46(s,4H),3.80(s,2H),2.29(s,3H),2.24(s,6H)。MS(APCI+)m/z 463.2(M+H)$^+$。

[0941] 实施例62:2-[(3-氰基苯基)甲氧基]-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物161)

[0942] 标题化合物是根据实施例50B中所述的方法,用3-(羟基甲基)苯甲腈(52mg,0.39mmol)替代2-(4-氟苯基)乙醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.83(d,J＝1.5Hz,1H),7.80-7.70(m,2H),7.63-7.50(m,2H),7.24(d,J＝2.9Hz,1H),6.98(dd,J＝9.0,2.9Hz,1H),4.58(s,2H),4.47(s,2H),3.89(s,2H),2.25(s,6H)。MS(APCI+)m/z 474.2(M+H)$^+$。

[0943] 实施例63:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{2-[(3-甲基苯基)甲氧基]-乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物162)

[0944] 标题化合物是根据实施例50B中所述的方法,用间甲苯基甲醇(47mg,0.39mmol)替代2-(4-氟苯基)乙醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(d,J＝9.0Hz,1H),7.32-7.23(m,2H),7.14(dd,J＝14.7,6.7Hz,3H),6.98(dd,J＝8.9,2.9Hz,1H),4.47(d,J＝4.1Hz,4H),3.82(s,2H),2.30(s,3H),2.25(s,6H)。MS(APCI+)m/z 463.2(M+H)$^+$。

[0945] 实施例64:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-[(3-氯苯基)甲氧基]丙酰胺(化合物163)

[0946] 实施例64A:3-((3-氯苯甲基)氧基)丙酸乙酯

[0947] 在冰浴中冷却(3-氯苯基)甲醇(1g,7.01mmol)于四氢呋喃(20mL)中的溶液并用氢化钠(0.365g,9.12mmol)处理,在0℃下搅拌1小时后,加入3-溴丙酸乙酯(1.021mL,9.12mmol)。在25℃下搅拌反应混合物30分钟,用饱和氯化铵水溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。用盐水(3×300mL)洗涤有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤,并减压浓缩。残余物在硅胶上通过柱色谱法,利用0-30％乙酸乙酯/庚烷纯化,得到呈白色固体状的标题化合物。

[0948] 实施例64B:3-((3-氯苯甲基)氧基)丙酸

[0949] 用氢氧化钠(10.51mL,10.51mmol)处理实施例64A(0.51g,2.101mmol)于四氢呋喃(7mL)中的溶液并在25℃下搅拌18小时。用6N HCl水溶液中和反应混合物。用水洗涤沉淀并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物(0.408g,90％)。

[0950] 实施例64C:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-[(3-氯苯基)甲氧基]丙酰胺

[0951] 标题化合物是使用实施例27E中所述的方法,通过用实施例64B(0.032g,0.1mmol)替代实施例27B制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),8.47(s,1H),7.49(t,J＝8.9Hz,1H),7.43-7.31(m,3H),7.25(d,J＝7.3Hz,1H),7.07(dd,J＝11.3,2.8Hz,1H),6.91-6.82(m,1H),4.47(s,2H),4.46(s,2H),3.62(t,J＝6.3Hz,2H),2.32(t,J＝6.3Hz,2H),2.22(s,6H)。MS(APCI)m/z 482(M+H)$^+$。

[0952] 实施例65:{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)-乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酸(3-氯苯基)甲酯(化合物164)

[0953] 将实施例27D(0.1g,0.311mmol)加入至碳酸双(三氯甲基)酯(0.102g,0.342mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液中并搅拌15分钟。将以上溶液(1mL)加入至(3-氯苯基)甲醇(71.3mg,0.500mmol)中。在25℃下搅拌反应混合物72小时,浓缩并通过HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2)5μm100 Å AXIA™柱250mm×21.2mm,流动速率25mL/min,

10-80％梯度的乙腈/缓冲液(0.1％三氟乙酸/水))纯化,得到标题化合物(0.027g,59％)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,1H),8.06(s,1H),7.49(t,J＝8.9Hz,1H),7.45-7.35(m,3H),7.31(dd,J＝7.2,1.9Hz,1H),7.07(dd,J＝11.3,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.00(s,2H),4.47(s,2H),2.18(s,6H)。MS(APCI)m/z 454(M+H)$^+$。

[0954] 实施例66:{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)-乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酸2-(3-氯苯基)乙酯(化合物165)

[0955] 标题化合物是使用实施例65中所述的方法,通过用2-(3-氯苯基)乙-1-醇(0.078g,0.5mmol)替代(3-氯苯基)甲醇制备(0.029g,61％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.67(s,1H),7.86(s,1H),7.49(t,J＝8.9Hz,1H),7.35-7.30(m,2H),7.29-7.25(m,1H),7.22(d,J＝7.5Hz,1H),7.06(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.92-6.79(m,1H),4.46(s,2H),4.14(s,2H),2.87(s,2H),2.15(s,6H)。MS(APCI)m/z 468(M+H)$^+$。

[0956] 实施例67:{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酸3-(3-氯苯基)丙酯(化合物166)

[0957] 标题化合物是使用实施例65中所述的方法,通过用3-(3-氯苯基)丙-1-醇(0.085g,0.5mmol)替代(3-氯苯基)甲醇制备(0.031g,65％)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),7.86(s,1H),7.49(t,J＝8.9Hz,1H),7.32(t,J＝7.8Hz,1H),7.28(d,J＝1.8Hz,1H),7.27-7.23(m,1H),7.17(dt,J＝7.6,1.3Hz,1H),7.07(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.47(s,2H),3.91(s,2H),2.68-2.59(m,2H),2.17(s,6H),1.84(s,2H)。MS(APCI)m/z 482(M+H)$^+$。

[0958] 实施例68:3-[(3-氯苯基)甲氧基]-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}丙酰胺(化合物167)

[0959] 向实施例64B(9mg,0.042mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.3mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.017mL,0.0.096mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(16mg,0.042mmol)和实施例22B(13mg,0.039mmol)。在室温下搅拌反应18小时。粗反应物通过HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2)5μm100 Å AXIA™柱250mm×21.2mm,流动速率25mL/min,10-80％梯度的乙腈/缓冲液(0.1％三氟乙酸/水))纯化,得到标题化合物(14.2mg,74％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,1H),8.47(s,1H),7.54(d,J＝8.9Hz,1H),7.42-7.31(m,3H),7.29-7.23(m,2H),6.98(dd,J＝8.9,2.9Hz,1H),4.48(s,2H),4.46(s,2H),3.62(t,J＝6.3Hz,2H),2.32(t,J＝6.3Hz,2H),2.22(s,6H)。MS(APCI)m/z 499(M+H)$^+$。

[0960] 实施例69:4-(3-氯苯氧基)-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}丁酰胺(化合物168)

[0961] 标题化合物是使用实施例68中所述的方法,通过用4-(3-氯苯氧基)丁酸(0.009g,0.042mmol)替代实施例64B制备,得到标题化合物(14.3mg,75％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),8.43(s,1H),7.54(d,J＝8.9Hz,1H),7.29(t,J＝8.3Hz,1H),7.26(d,J＝2.9Hz,1H),7.03-6.95(m,3H),6.95-6.84(m,1H),4.48(s,2H),3.97(t,J＝6.4Hz,2H),2.21(s,6H),2.19(d,J＝7.4Hz,2H),1.89(t,J＝6.9Hz,2H)。MS(APCI)m/z 499(M+H)$^+$。

[0962] 实施例70:3-(3-氯苯氧基)-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]双环-[1.1.1]戊-1-基}丙酰胺(化合物169)

[0963] 标题化合物是使用实施例68中所述的方法，通过用3-(3-氯苯氧基)丙酸(0.008g，0.042mmol)替代实施例64B制备，得到标题化合物(14.2mg，76％)。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 8.69(s，1H)，8.57(s，1H)，7.54(d，J＝8.9Hz，1H)，7.29(t，J＝8.4Hz，1H)，7.26(d，J＝2.9Hz，1H)，7.04-6.95(m，3H)，6.94-6.85(m，1H)，4.48(s，2H)，4.17(t，J＝6.2Hz，2H)，2.23(s，6H)；)。MS(APCI)m/z 485(M+H)$^+$。

[0964] 实施例71：2-(3，4-二氯苯氧基)-N-[3-(2-{2-[3-(二甲基氨基)苯基]乙氧基}-乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物170)

[0965] 标题化合物是根据实施例50B中所述的方法，用2-(3-(二甲基氨基)苯基)乙醇(63mg，0.39mmol)替代2-(4-氟苯基)乙醇制备。^{1}HNMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.54(d，J＝8.9Hz，1H)，7.25(d，J＝2.9Hz，1H)，7.10(t，J＝7.8Hz，1H)，6.99(dd，J＝9.0，2.9Hz，1H)，6.63-6.51(m，3H)，4.48(s，2H)，3.81(s，2H)，3.64(t，J＝6.9Hz，1H)，2.87(s，6H)，2.78(t，J＝6.9Hz，2H)，2.23(s，6H)。MS(APCI+)m/z 506.3(M+H)$^+$。

[0966] 实施例72：2-(3-氯苯氧基)-N-{3-[2-(3，4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物171)

[0967] 实施例72A：2-氯-N-(3-(2-(3，4-二氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[0968] 标题化合物是使用实施例28A中所述的方法，通过用实施例22B(1.118g，3.31mmol)替代实施例27D制备，得到标题化合物。

[0969] 实施例72B：2-(3-氯苯氧基)-N-{3-[2-(3，4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺

[0970] 将实施例72A(37.8mg，0.1mmol)于乙腈(1mL)中的溶液加入至3-氯苯酚(0.021mL，0.200mmol)和碳酸钾(27.6mg，0.200mmol)中。在80℃下搅拌反应混合物2小时，浓缩并通过HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2)5μm 100 Å AXIA™柱250mm×21.2mm，流动速率25mL/min，10-80％梯度的乙腈/缓冲液(0.1％三氟乙酸/水))纯化，得到标题化合物(0.033g，70％)。^{1}H NMR(501MHz，DMSO-d_6)δppm 8.71(s，1H)，8.70(s，1H)，7.55(d，J＝8.9Hz，1H)，7.32(t，J＝8.1Hz，1H)，7.26(d，J＝2.9Hz，1H)，7.05(t，J＝2.2Hz，1H)，7.02(ddd，J＝7.9，2.0，0.9Hz，1H)，6.99(dd，J＝8.9，2.9Hz，1H)，6.93(ddd，J＝8.4，2.4，0.9Hz，1H)，4.49(s，2H)，4.47(s，2H)，2.27(s，6H)。MS(APCI)m/z 471(M+H)$^+$。

[0971] 实施例73：{3-[2-(3，4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酸(3-氯苯基)甲酯(化合物172)

[0972] 将实施例22B(0.1g，0.296mmol)加入至碳酸双(三氯甲基)酯(0.097g，0.326mmol)于四氢呋喃(1mL)中的溶液中并搅拌15分钟。将所述溶液(0.25mL)加入至(3-氯苯基)甲醇(0.052g，0.368mmol)中。在25℃下搅拌反应混合物18小时，浓缩并通过HPLC(Phenomenex®Luna®C18(2)5μm 100 Å AXIA™柱250mm×21.2mm，流动速率25mL/min，10-80％梯度的乙腈/缓冲液(0.1％三氟乙酸/水))纯化，得到标题化合物(0.016g，45％)。^{1}H NMR(501MHz，DMSO-d_6)δppm 8.69(s，1H)，8.06(s，1H)，7.54(d，J＝9.0Hz，1H)，7.45-7.36(m，3H)，7.30(d，J＝7.1Hz，1H)，7.26(d，J＝2.9Hz，1H)，6.98(dd，J＝8.9，2.9Hz，1H)，5.00(s，2H)，4.48(s，2H)，2.18(s，6H)。MS(APCI)m/z 471(M+H)$^+$。

[0973] 实施例74：{3-[2-(3，4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酸

2-(3-氯苯基)乙酯(化合物173)

[0974] 标题化合物是使用实施例73中所述的方法,通过用2-(3-氯苯基)乙-1-醇(0.058g,0.386mmol)替代(3-氯苯基)甲醇制备(0.019g,53%)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.65(s,1H),7.84(s,1H),7.52(d,J=8.9Hz,1H),7.33-7.29(m,2H),7.26(ddd,J=8.1,2.1,1.2Hz,1H),7.24(d,J=2.9Hz,1H),7.20(dt,J=7.5,1.4Hz,1H),6.96(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),4.46(s,2H),4.13(s,2H),2.85(s,2H),2.13(s,6H)。MS(APCI)m/z 485(M+H)$^+$。

[0975] 实施例75:{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酸3-(3-氯苯基)丙酯(化合物174)

[0976] 标题化合物是使用实施例73中所述的方法,通过用3-(3-氯苯基)丙-1-醇(0.063g,0.386mmol)替代(3-氯苯基)甲醇制备(0.0195g,53%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),7.88(s,1H),7.54(d,J=8.9Hz,1H),7.32(t,J=7.7Hz,1H),7.28(t,J=1.8Hz,1H),7.27-7.23(m,2H),7.18(d,J=7.6Hz,1H),6.98(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),4.48(s,2H),3.91(s,2H),2.70-2.58(m,2H),2.17(s,6H),1.84(s,2H)。MS(APCI)m/z 499(M+H)$^+$。

[0977] 实施例76:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物175)

[0978] 实施例76A:2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸叔丁酯

[0979] 标题化合物是根据实施例27A中所述的方法,用6-(三氟甲基)吡啶-3-醇(0.8g,4.91mmol)替代4-氯-3-甲氧基苯酚制备。MS(APCI)m/z 278(M+H)$^+$。

[0980] 实施例76B:2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸

[0981] 标题化合物是根据实施例27B中所述的方法,用实施例76A(1.32g,4.76mmol)替代2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙酸叔丁酯制备。MS(APCI)m/z 222(M+H)$^+$。

[0982] 实施例76C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺

[0983] 向实施例76B(7.57g,34.2mmol)和实施例27D(8.85g,31.1mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(13.59mL,78.0mmol)和2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(13.02g,34.20mmol)。在25℃下搅拌反应混合物2小时。用水(500mL)稀释所述混合物,并用乙酸乙酯(3×400mL)萃取所得混合物。用盐水(3×100mL)洗涤合并的有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤,并减压浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷(200mL)中,升温至回流以溶解所有固体并在25℃下保持18小时,形成固体。通过过滤收集所述固体并用少量二氯甲烷洗涤,得到标题化合物(9.33g,产率61.4%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.81(s,1H),8.72(s,1H),8.47(d,J=2.8Hz,1H),7.86(d,J=8.7Hz,1H),7.57(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.07(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.85(dd,J=9.0,2.8Hz,1H),4.67(s,2H),4.48(s,2H),2.27(s,6H)。MS(APCI)m/z 489(M+H)$^+$。

[0984] 实施例77:N,N'-(双环[2.1.1]己-1,4-二基)双[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺](化合物176)

[0985] 将(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐(MacroChem,30mg,

0.106mmol)加入至三氟乙酸(1mL,12.98mmol)中并在80℃下搅拌90分钟。将反应混合物冷却至环境温度并真空浓缩。向所得残余物中依序加入N,N-二甲基甲酰胺(2.1mL)、三乙胺(0.104mL,0.743mmol)、4-氯苯氧基乙酸(Aldrich,50mg,0.265mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(121mg,0.318mmol,HATU)。接着在环境温度下搅拌反应混合物1小时。所得溶液通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,20-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸)]纯化,得到标题化合物(33mg,0.073mmol,68%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.45(s,2H),7.37-7.31(m,4H),7.00-6.94(m,4H),4.43(s,4H),2.10-2.03(m,2H),1.84-1.76(m,6H)。MS(APCI)m/z 449(M+H)$^+$。

[0986] 实施例78:N,N'-(双环[2.1.1]己-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物177)

[0987] 标题化合物是如实施例77中所述,用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(可购自Aldlab Chemicals)取代4-氯苯氧基乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.48(s,2H),7.49(t,J=8.9Hz,2H),7.06(dd,J=11.4,2.9Hz,2H),6.85(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,2H),4.48(s,4H),2.12-2.04(m,2H),1.85-1.76(m,6H)。MS(APCI)m/z 485(M+H)$^+$。

[0988] 实施例79:N,N'-(双环[3.1.1]庚烷-1,5-二基)双[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺](化合物178)

[0989] 标题化合物是如实施例77中所述,用(5-氨基双环[3.1.1]庚-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐(可购自Curpys)取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.22(s,2H),7.38-7.29(m,4H),7.00-6.92(m,4H),4.40(s,4H),2.20-2.12(m,4H),1.78(dd,J=25.2,6.9Hz,6H)。MS(APCI)m/z 463(M+H)$^+$。

[0990] 实施例80:N,N'-(双环[3.1.1]庚烷-1,5-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物179)

[0991] 标题化合物是如实施例77中所述,用(5-氨基双环[3.1.1]庚-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐(可购自Curpys)取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐并用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(可购自Aldlab Chemicals)取代4-氯苯氧基乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.25(s,2H),7.48(t,J=8.8Hz,2H),7.04(dd,J=11.4,2.9Hz,2H),6.83(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,2H),4.44(s,4H),2.21-2.12(m,4H),1.87-1.68(m,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 463(M+H)$^+$。

[0992] 实施例81:{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.1.1]己-1-基}氨基甲酸苯甲酯(化合物180)

[0993] 将N,N-二甲基甲酰胺(9.9mL)、三乙胺(0.97mL,6.93mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.489g,1.29mmol,HATU)依序加入至(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐(MacroChem,0.28g,0.99mmol)和2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(Aldlab Chemicals,0.223g,1.09mmol)的混合物中。接着在环境温度下搅拌反应混合物1小时。所得溶液通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,20-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(0.36g,0.83mmol,84%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.45(s,1H),7.77(s,1H),

7.49(t,J＝8.9Hz,1H),7.39-7.28(m,5H),7.06(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.84(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.99(s,2H),4.47(s,2H),2.14-1.95(m,2H),1.83-1.65(m,6H)。MS(DCI)m/z 450(M+NH_4)$^+$。

[0994] 实施例82:{5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[3.1.1]庚-1-基}氨基甲酸苯甲酯(化合物181)

[0995] 标题化合物是如实施例81中所述,用(5-氨基双环[3.1.1]庚-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐(可购自Curpys)取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.25(s,1H),7.52-7.45(m,2H),7.38-7.28(m,5H),7.05(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.83(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.97(s,2H),4.44(s,2H),2.25-2.14(m,2H),2.08-2.01(m,2H),1.83-1.69(m,6H)。MS(DCI)m/z 464(M+NH_4)$^+$。

[0996] 实施例83:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物182)

[0997] 实施例83A:2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氧基)乙酸叔丁酯

[0998] 向吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-醇(Ark Pharm,0.25g,1.85mmol)和溴乙酸叔丁酯(Combi-Blocks,0.41mL,2.78mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)中的溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾(Aldrich,1.0M的四氢呋喃溶液,3.33mL)。在环境温度下搅拌10分钟后,加入30克硅胶,并将所得悬浮液减压浓缩成自由流动的粉末,且所述粉末直接通过快速色谱法(SiO_2,25-100％乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到标题化合物(0.26g,1.04mmol,56％产率)。MS(ESI$^+$)m/z 250(M+H)$^+$。

[0999] 实施例83B:2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氧基)乙酸

[1000] 将三氟乙酸(2.0mL)加入至实施例83A的产物(0.25g,1.0mmol)中。在环境温度下搅拌所得混合物18小时且接着真空浓缩,得到标题化合物(0.2g,1.0mmol,100％产率)。MS(ESI$^+$)m/z 194(M+H)$^+$。

[1001] 实施例83C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[1002] 将实施例9A的产物(35mg,0.091mmol)溶解于三氟乙酸(1.0mL,12.98mmol)中并在环境温度下搅拌1小时。减压浓缩所得溶液并向残余物中依序加入实施例83B的产物(19.3mg,0.10mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)、三乙胺(0.076mL,0.546mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(48mg,0.13mmol,HATU)。在环境温度下搅拌1小时后,反应混合物通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,50×100mm,流动速率90mL/min,5-100％梯度的乙腈/缓冲液(0.1％三氟乙酸)]纯化,得到标题化合物(31mg,0.067mmol,74.1％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.84(s,1H),8.71(s,1H),8.54(d,J＝7.9Hz,1H),7.80(d,J＝2.1Hz,1H),7.49(t,J＝8.9Hz,1H),7.07(dd,J＝11.3,2.9Hz,1H),6.84(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.11-6.04(m,2H),4.51(s,2H),4.47(s,2H),2.23(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 460(M+H)$^+$。

[1003] 实施例84:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物183)

[1004] 标题化合物是如实施例83C中所述,用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸(可购自Combi-

Blocks)取代实施例83B的产物制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.72(s,1H),8.70(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.37(dt,J=10.6,9.3Hz,1H),7.13-7.05(m,2H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.80(dtd,J=9.2,3.2,1.7Hz,1H),4.48(s,2H),4.44(s,2H),2.27(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 455(M+H)$^+$。

[1005] 实施例85:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(3-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物184)

[1006] 实施例85A:2-((3-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙酸叔丁酯

[1007] 标题化合物是如实施例83A中所述,用3-甲基-1H-吲唑-6-醇(可购自Ark Pharm)取代吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-醇制备。MS(ESI$^+$)m/z 263(M+H)$^+$。

[1008] 实施例85B:2-((3-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙酸,三氟乙酸

[1009] 标题化合物是如实施例83B中所述,用实施例85A的产物取代实施例83A的产物制备。MS(APCI)m/z 207(M+H)$^+$。

[1010] 实施例85C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(3-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[1011] 标题化合物是使用实施例83C中所述的偶合方法,用实施例85B的产物取代实施例9A的产物且通过制备型HPLC[Waters XBridge^{TM}C18 5μm OBD^{TM}柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(在即将使用前通过使二氧化碳气泡喷射穿过去离子水15分钟所制备的碳酸缓冲液)]纯化来制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 12.39(s,1H),8.71(s,1H),8.71(s,1H),7.56(d,J=8.6Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.06(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.82-6.77(m,2H),4.47(s,2H),4.46(s,2H),2.41(s,3H),2.27(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 473(M+H)$^+$。

[1012] 实施例86:N,N'-(双环[1.1.1]戊-1,3-二基)双[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺](化合物185)

[1013] 将(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(Combi-Blocks,20mg,0.085mmol)与二氯甲烷(1.0mL)组合并在环境温度下搅拌。加入三氟乙酸(1.0mL,12.98mmol),并在环境温度下搅拌所得溶液20分钟且接着真空浓缩。将所得残余物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中。依序加入三乙胺(0.059mL,0.43mmol)、2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸(Combi-Blocks,35mg,0.187mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(78mg,0.204mmol,HATU)。在环境温度下搅拌20分钟后,所得混合物通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[定制填充的YMC TriArt^{TM}C18Hybrid 20μm柱,30×150mm,流动速率70mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸)]纯化,得到标题化合物(31mg,0.071mmol,83%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,2H),7.37(dt,J=10.7,9.3Hz,2H),7.09(ddd,J=12.6,6.8,3.0Hz,2H),6.80(dtd,J=9.2,3.3,1.7Hz,2H),4.44(s,4H),2.27(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 439(M+H)$^+$。

[1014] 实施例87:N,N'-(双环[1.1.1]戊-1,3-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物186)

[1015] 标题化合物是如实施例86中所述,用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(可购自Aldlab Chemicals)取代2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.72(s,2H),7.49(t,J=8.9Hz,2H),7.07(dd,J=11.4,2.9Hz,2H),6.85(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,

2H),4.48(s,4H),2.27(s,6H)。MS(ESI⁻)m/z 468(M-H)⁻。

[1016] 实施例88:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{2-[(1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.1.1]己-1-基)乙酰胺(化合物187)

[1017] 实施例88A:2-((1H-吲唑-5-基)氧基)乙酸叔丁酯

[1018] 标题化合物是如实施例83A中所述,用6-羟基-1H-吲唑(可购自Aldrich)取代吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-醇制备。MS(ESI⁺)m/z 249(M+H)⁺。

[1019] 实施例88B:2-((1H-吲唑-6-基)氧基)乙酸,三氟乙酸

[1020] 标题化合物是如实施例83B中所述,用实施例88A的产物取代实施例83A的产物制备。MS(ESI⁺)m/z 193(M+H)⁺。

[1021] 实施例88C:N-(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺,三氟乙酸

[1022] 将实施例81的产物(110mg,0.254mmol)溶解于三氟乙酸(2.0mL,26.0mmol)中并在密封管中在80℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至环境温度且接着真空浓缩。将所得残余物溶解于甲醇(3.0mL)中并通过微纤维玻璃料过滤,且通过制备型HPLC[定制填充的YMC TriArt™C18Hybrid 20μm柱,50×150mm,流动速率130mL/min,3-60%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸)]纯化,得到标题化合物(95mg,0.230mmol,91%产率)。MS(ESI⁺)m/z 299(M+H)⁺。

[1023] 实施例88D:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{2-[(1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.1.1]己-1-基)乙酰胺

[1024] 标题化合物是如实施例81中所述,用实施例88C的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐且用实施例88B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.81(br s,1H),8.49(d,J=3.2Hz,2H),7.94(s,1H),7.64(d,J=8.8Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.07(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.92-6.81(m,3H),4.49(s,2H),4.48(s,2H),2.11-2.06(m,2H),1.85-1.78(m,6H)。MS(ESI⁺)m/z 473(M+H)⁺。

[1025] 实施例89:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.1.1]己-1-基]乙酰胺(化合物188)

[1026] 标题化合物是如实施例81中所述,用实施例88C的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐并用实施例76B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.58(s,1H),8.48(s,1H),8.46(d,J=2.9Hz,1H),7.88-7.85(m,1H),7.56(dd,J=8.7,2.9Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,1H),4.66(s,2H),4.48(s,2H),2.12-2.05(m,2H),1.83-1.76(m,6H)。MS(ESI⁺)m/z 502(M+H)⁺。

[1027] 实施例90:N-(2-{[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基}乙基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物189)

[1028] 实施例90A:N-{3-[(2-{[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基}乙基)氨基]双环[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[1029] 向实施例27D的产物(240mg,0.76mmol)和K_2CO_3(524mg,3.79mmol)的混合物中加入N,N-二甲基甲酰胺(4.0mL),随后加入(2-溴乙氧基)-叔丁基二甲基硅烷(0.488mL,

2.28mmol)。在47℃下搅拌反应混合物16小时,通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[定制填充的YMC TriArt™C18Hybrid 20μm柱,30×150mm,流动速率90mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(0.14g,0.32mmol,42%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.60(s,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.06(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.84(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,1H),4.45(s,2H),3.57(t,J=6.3Hz,2H),2.56(t,J=6.3Hz,2H),2.27(br s,1H),1.96-1.91(m,6H),0.87-0.84(m,9H),0.03(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 443(M+H)$^+$。

[1030] 实施例90B:N-(2-{[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基}乙基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺

[1031] 标题化合物是如实施例81中所述,用实施例90A的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,120℃)δppm 8.25(s,1H),7.43-7.34(m,2H),6.97(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.90(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.77(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.80(s,2H),4.45(s,2H),3.68(t,J=6.0Hz,2H),3.43(t,J=6.0Hz,2H),2.38(s,6H),0.87(s,9H),0.04(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 629(M+H)$^+$。

[1032] 实施例91:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}-N-(2-羟基乙基)乙酰胺(化合物190)

[1033] 将实施例90的产物(40mg,0.064mmol)溶解于四氢呋喃(1.5mL)中并在环境温度下搅拌。整份加入四正丁基氟化铵(Aldrich,1M的四氢呋喃溶液,0.32mL)。在环境温度下搅拌30分钟后,真空浓缩反应混合物。将残余物溶解于甲醇(3.0mL)中,通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(在即将使用前通过使二氧化碳气泡喷射穿过去离子水15分钟所制备的碳酸缓冲液)]纯化,得到标题化合物(16mg,0.031mmol,48.9%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.83-8.71(m,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.07(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),7.01(dd,J=11.5,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.79(d,J=8.9Hz,1H),5.21-4.80(m,3H),4.48(s,2H),3.58-3.49(m,2H),3.40-3.33(m,2H),2.45-2.28(m,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 515(M+H)$^+$。

[1034] 实施例92:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-N-(2-羟基乙基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺(化合物191)

[1035] 实施例92A=N-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙基)-N-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酰胺

[1036] 标题化合物是如实施例81中所述,用实施例90A的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐并用实施例76B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸制备。MS(ESI$^+$)m/z 646(M+H)$^+$。

[1037] 实施例92BN-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-N-(2-羟基乙基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺

[1038] 标题化合物是如实施例91中所述,用实施例92A的产物取代实施例90的产物制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.80和8.72(二个单峰,1H,酰胺旋转异构体),8.40-8.36(m,1H),7.83-7.78(m,1H),7.51-7.43(m,2H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.86-6.80(m,

1H),5.20-4.99(m,3H),4.52-4.41(m,2H),3.60-3.48(m,2H),3.44-3.30(m,2H),2.46-2.24(m,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 515(M+H)$^+$。

[1039] 实施例93:{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酸苯甲酯(化合物192)

[1040] 将氯甲酸苯甲酯(Aldrich,50%于甲苯中的溶液,40mg,0.12mmol)加入至实施例27D的产物(30mg,0.11mmol)和汉氏碱(0.055mL,0.32mmol)于二氯甲烷(3.0mL)中的溶液中,并在环境温度下搅拌反应混合物1小时,且接着真空浓缩。将所得残余物溶解于甲醇(3mL)中,通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,50×100mm,流动速率90mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(27mg,0.064mmol,61%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,1H),7.99(br s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.40-7.27(m,5H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=8.9,2.8,1.1Hz,1H),5.00(s,2H),4.47(s,2H),2.18(br s,6H)。MS(ESI$^-$)m/z 417(M-H)$^-$。

[1041] 实施例94:{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]双环[2.1.1]己-1-基}氨基甲酸苯甲酯(化合物193)

[1042] 标题化合物是如实施例81中所述,用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(可购自Aldrich)取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.47(s,1H),7.79(br s,1H),7.54(d,J=8.9Hz,1H),7.40-7.29(m,5H),7.25(d,J=2.9Hz,1H),6.98(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),4.99(s,2H),4.48(s,2H),2.11-2.00(m,2H),1.80-1.67(m,6H)。MS(ESI$^-$)m/z 447(M-H)$^-$。

[1043] 实施例95:{5-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]双环[3.1.1]庚-1-基}氨基甲酸苯甲酯(化合物194)

[1044] 标题化合物是如实施例81中所述,用(5-氨基双环[3.1.1]庚-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐(可购自Curpys)取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐并用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(可购自Aldrich)取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.25(s,1H),7.53(d,J=8.9Hz,1H),7.49(br s,1H),7.38-7.27(m,5H),7.23(d,J=2.9Hz,1H),6.96(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),4.97(s,2H),4.45(s,2H),2.24-2.13(m,2H),2.06-2.01(m,2H),1.82-1.67(m,6H)。MS(ESI$^-$)m/z 461(M-H)$^-$。

[1045] 实施例962-(3,4-二氯苯氧基)-N-(4-{2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}-双环[2.1.1]己-1-基)乙酰胺(化合物195)

[1046] 实施例96A:N-(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺

[1047] 标题化合物是如实施例88C中所述,用实施例94的产物取代实施例81的产物并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化来制备。MS(ESI$^+$)m/z 315(M+H)$^+$。

[1048] 实施例96B:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(4-{2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.1.1]己-1-基)乙酰胺

[1049] 标题化合物是如实施例81中所述,用实施例12B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸,用实施例96A的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐并用

汉氏碱取代三乙胺制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.08(br s,1H),8.51(s,1H),8.49(s,1H),8.05(s,1H),7.54(d,J＝8.9Hz,1H),7.25(d,J＝2.9Hz,1H),6.98(dd,J＝8.9,2.9Hz,1H),6.77(br s,1H),6.70-6.66(m,1H),4.51(s,2H),4.49(s,2H),2.11-2.06(m,2H),1.85-1.78(m,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 507(M+H)$^+$。

[1050] 实施例97:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-[4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.1.1]己-1-基]乙酰胺(化合物196)

[1051] 标题化合物是如实施例81中所述,用实施例96A的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐并用实施例76B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.58(s,1H),8.48(s,1H),8.46(d,J＝2.9Hz,1H),7.86(d,J＝8.7Hz,1H),7.58-7.55(m,1H),7.54(d,J＝8.9Hz,1H),7.25(d,J＝2.9Hz,1H),6.98(dd,J＝9.0,2.9Hz,1H),4.66(s,2H),4.49(s,2H),2.11-2.06(m,2H),1.83-1.79(m,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 518(M+H)$^+$。

[1052] 实施例98:N-{3-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-2-(3,4-二氯苯氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物197)

[1053] 实施例98A

[1054] 向实施例22A的产物(220mg,0.55mmol)于N,N-二甲基乙酰胺(3.5mL)中的溶液中整份加入氢化钠(60％于矿物油中的分散液,26mg,0.66mmol)。接着加入四氢呋喃(2.0mL)。在环境温度下搅拌5分钟后,整份加入碘甲烷(0.051mL,0.82mmol)。再搅拌10分钟后,加入甲醇(2.0mL),并将所得溶液减压浓缩至约3mL,通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,50×100mm,流动速率90mL/min,35-75％梯度的乙腈/缓冲液(0.1％三氟乙酸)]纯化,得到标题化合物(0.08g,0.19mmol,35％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,120℃)δppm 7.44(d,J＝8.9Hz,1H),7.14(d,J＝2.9Hz,1H),6.97-6.88(m,2H),4.75(s,2H),2.86(s,3H),2.25(s,6H),1.39(d,J＝0.6Hz,9H)。MS(ESI$^+$)m/z 415(M+H)$^+$。

[1055] 实施例98B:N-{3-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-2-(3,4-二氯苯氧基)-N-甲基乙酰胺

[1056] 标题化合物是如实施例83C中所述,用实施例98A的产物取代实施例9A的产物并用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(可购自Aldlab Chemicals)取代实施例83B的产物制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,120℃)δppm 8.25(s,1H),7.46-7.37(m,2H),7.14(d,J＝2.9Hz,1H),6.98(dd,J＝11.3,2.8Hz,1H),6.92(dd,J＝8.9,2.9Hz,1H),6.83(ddd,J＝9.0,2.9,1.3Hz,1H),4.76(s,2H),4.45(s,2H),2.88(s,3H),2.37(br s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 501/503(M+H)$^+$。

[1057] 实施例99:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}-N-甲基乙酰胺(化合物198)

[1058] 标题化合物是如实施例83C中所述,用实施例98A的产物取代实施例9A的产物并用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(可购自Aldrich)取代实施例83B的产物制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,120℃)δppm 8.27(s,1H),7.49-7.40(m,2H),7.20(d,J＝2.9Hz,1H),7.15(d,J＝3.0Hz,1H),6.96(dd,J＝8.9,2.9Hz,1H),6.92(dd,J＝8.9,2.9Hz,1H),4.77(s,2H),4.46(s,2H),2.88(s,3H),2.37(br s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 519/517(M+H)$^+$。

[1059] 实施例100:N-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-2-(3,4-二

氯苯氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物199)

[1060] 标题化合物是如实施例83C中所述,用实施例98A的产物取代实施例9A的产物并用2-(4-氯苯氧基)乙酸(可购自Aldrich)取代实施例83B的产物制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,120℃)δppm 8.21(s,1H),7.44(d,J=9.0Hz,1H),7.30-7.26(m,2H),7.14(d,J=2.9Hz,1H),6.99-6.94(m,2H),6.92(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),4.76(s,2H),4.41(s,2H),2.88(s,3H),2.37(br s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 483/485(M+H)$^+$。

[1061] 实施例101:N^2-(4-氯苯基)-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}-N^2-甲基甘氨酰胺(化合物200)

[1062] 标题化合物是如实施例83C中所述,用实施例22A的产物取代实施例9A的产物并用2-((4-氯苯基)(甲基)氨基)乙酸盐酸盐(可购自Enamine)取代实施例83B的产物制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6),δppm 8.69(s,1H),8.53(s,1H),7.54(d,J=8.9Hz,1H),7.25(d,J=2.9Hz,1H),7.20-7.14(m,2H),6.98(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),6.62-6.56(m,2H),4.47(s,2H),3.85(s,2H),2.94(s,3H),2.21(br s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 482/484(M+H)$^+$。

[1063] 实施例102:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-N^2-(4-氯苯基)-N^2-甲基甘氨酰胺(化合物201)

[1064] 标题化合物是如实施例81中所述,用2-((4-氯苯基)(甲基)氨基)乙酸盐酸盐(可购自Enamine)取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸并用实施例9B的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,120℃)δppm 8.17(s,1H),8.07(s,1H),7.46-7.36(m,5H),6.98(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.3Hz,1H),4.43(s,2H),3.88(s,2H),2.92(s,3H),2.25(br s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 494(M+H)$^+$。

[1065] 实施例103:N^2-(4-氯苯基)-N-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[2.1.1]己-1-基}-N^2-甲基甘氨酰胺(化合物202)

[1066] 标题化合物是如实施例81中所述,用2-((4-氯苯基)(甲基)氨基)乙酸盐酸盐(可购自Enamine)取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸并用实施例96A的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.43(s,1H),8.29(s,1H),7.52(d,J=8.9Hz,1H),7.22(d,J=2.9Hz,1H),7.17-7.12(m,2H),6.95(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),6.61-6.56(m,2H),4.46(s,2H),3.83(s,2H),2.93(s,3H),2.04-1.99(m,2H),1.77-1.71(m,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 496/498(M+H)$^+$。

[1067] 实施例104:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-N^2-(4-氯苯基)甘氨酰胺(化合物203)

[1068] 标题化合物是如实施例81中所述,用实施例9B的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐并用2-((4-氯苯基)氨基)乙酸(可购自Enamine)取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.65(s,1H),8.48(s,1H),7.45(t,J=8.8Hz,1H),7.09-7.00(m,3H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.52-6.46(m,2H),5.97(t,J=5.9Hz,1H),4.43(s,2H),3.54(d,J=5.9Hz,2H),2.19(br s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 452(M+H)$^+$。

[1069] 实施例105:4-氯-N-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙基]-N-甲基苯甲酰胺(化合物204)

[1070] 实施例105A:2-(4-氯-N-甲基苯甲酰胺基)乙酸甲酯

[1071] 将4-氯苯甲酸(0.617g,3.94mmol)、肌氨酸甲酯盐酸盐(Ark Pharm,0.55g,3.94mmol)和三乙胺(1.65mL,11.8mmol)与N,N-二甲基乙酰胺(8mL)组合,并在环境温度下搅拌所述混合物。整份加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(1.798g,4.73mmol,HATU)。搅拌1小时后,加入二甲亚砜(2mL),且所得溶液通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,50×100mm,流动速率90mL/min,5-45%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸)]纯化,得到标题化合物(0.30g,1.24mmol,32%产率)。MS(ESI+)m/z 242(M+H)+。

[1072] 实施例105B:2-(4-氯-N-甲基苯甲酰胺基)乙酸

[1073] 将实施例105A的产物(0.46g,1.738mmol)溶解于乙醇(30mL)中,加入氢氧化钠水溶液(2.5M,10mL),并在环境温度下搅拌所得混合物20分钟。使所述混合物在二氯甲烷(2×100mL)与柠檬酸水溶液(10重量%,100mL)之间分配。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩,得到标题化合物。MS(ESI-)m/z 226(M-H)-。

[1074] 实施例105C:4-氯-N-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环-[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙基]-N-甲基苯甲酰胺

[1075] 标题化合物是如实施例81中所述,用实施例9B的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐并用实施例105B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸制备。1H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 8.17(s,1H),8.07(s,1H),7.46-7.36(m,5H),6.98(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.3Hz,1H),4.43(s,2H),3.88(s,2H),2.92(s,3H),2.25(br s,6H)。MS(ESI+)m/z 494(M+H)+。

[1076] 实施例106:N2-乙酰基-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环-[1.1.1]戊-1-基}-N2-(4-氯苯基)甘氨酰胺(化合物205)

[1077] 将乙酰氯(7.9μL,0.11mmol)加入至实施例104的产物(25mg,0.055mmol)于吡啶(1.0mL)中的溶液中。在环境温度下搅拌1小时后,加入甲醇(1mL),并真空浓缩所得溶液。将残余物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中,通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,50×100mm,流动速率90mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸)]纯化,得到标题化合物(24mg,0.049mmol,88%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6,120℃)δppm 8.19(s,1H),8.06(s,1H),7.46-7.36(m,5H),7.00(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=8.9,2.9,1.3Hz,1H),4.46(s,2H),4.16(s,2H),2.25(br s,6H),1.86(s,3H)。MS(ESI+)m/z 494(M+H)+。

[1078] 实施例107:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物206)

[1079] 实施例107A:2-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)乙酸,2.5氢氧化钠

[1080] 将2-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酸乙酯(Aldrich-CPR,1.0g,5.12mmol)溶解于乙醇(15mL)中并整份加入氢氧化钠水溶液(2.5M,5.12mL)。在环境温度下搅拌所得混合物20分钟且接着真空浓缩,得到含2.5当量氢氧化钠赋形剂的呈钠盐形式的标题化合物(1.4g,5.12mmol,定量)。MS(ESI+)m/z 168(M+H)+。

[1081] 实施例107B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[1082] 将N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)、吡啶(1.0mL,12.4mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(100mg,0.26mmol,HATU)依序加入至实施例107A的产物(73mg,0.241mmol)和实施例9B的产物(84mg,0.21mmol)的混合物中。接着在环境温度下搅拌反应18小时,通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(35mg,0.08mmol,38%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.71(s,2H),8.16(d,J=3.0Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.29-7.24(m,1H),7.20-7.15(m,1H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,1H),4.48(s,2H),4.47(s,2H),2.39(s,3H),2.26(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 434(M+H)$^+$。

[1083] 实施例108:2-(苯甲基氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物207)

[1084] 标题化合物是如实施例107B中所述,用苯甲基氧基乙酸(可购自Aldrich)取代实施例107A的产物制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,1H),8.35(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.38-7.32(m,4H),7.30(ddd,J=7.7,5.0,3.8Hz,1H),7.07(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=8.9,2.9,1.1Hz,1H),4.52(s,2H),4.47(s,2H),3.84(s,2H),2.24(br s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 433(M+H)$^+$。

[1085] 实施例109:2-(苯甲基氧基)-N-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物208)

[1086] 实施例109A:(3-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1087] 向(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(PharmaBlock,1.1g,5.55mmol)于四氢呋喃(40mL)中的溶液中加入三乙胺(2.32mL,16.64mmol),随后加入4-氯苯氧基乙酰氯(Aldrich,0.866mL,5.55mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物4小时,然后经由过滤分离所得固体,得到标题化合物(2.0g,5.45mmol,98%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 384(M+NH_4)$^+$。

[1088] 实施例109B:N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺,三氟乙酸盐

[1089] 在环境温度下,向实施例109A的产物(2.0g,5.45mmol)于二氯甲烷(25mL)中的溶液中加入三氟乙酸(8.40mL,109mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物2小时并真空浓缩。用乙醚/庚烷处理所得残余物,得到呈固体状的标题化合物(1.5g,3.94mmol,72%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 302(M+NH_4)$^+$。

[1090] 实施例109C:2-(苯甲基氧基)-N-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺

[1091] 标题化合物是如实施例107B中所述,用苯甲基氧基乙酸(可购自Aldrich)取代实施例107A的产物并用实施例109B的产物取代实施例9B的产物制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.67(s,1H),8.34(s,1H),7.40-7.27(m,7H),6.99-6.93(m,2H),4.52(s,2H),4.42(s,2H),3.84(s,2H),2.24(br s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 415(M+H)$^+$。

[1092] 实施例110:N,N'-(双环[3.1.1]庚烷-1,5-二基)双[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺](化合物209)

[1093] 实施例110A:(5-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基)双环[3.1.1]庚-1-基)氨基甲酸苯甲酯

[1094] 标题化合物是如实施例81中所述,用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(可购自Aldrich)取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸并用(5-氨基双环[3.1.1]庚-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐(可购自Curpys)取代苯(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸甲酯盐酸盐制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.25(s,1H),7.53(d,J=8.9Hz,1H),7.49(br s,1H),7.38-7.27(m,5H),7.23(d,J=2.9Hz,1H),6.96(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),4.97(s,2H),4.45(s,2H),2.24-2.13(m,2H),2.06-2.01(m,2H),1.82-1.67(m,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 480(M+NH_4)$^+$。

[1095] 实施例110B:N,N'-(双环[3.1.1]庚烷-1,5-二基)双[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺

[1096] 在75℃下,在三氟乙酸(0.5mL,6.49mmol)中将实施例110A的产物(25mg,0.054mmol)搅拌2小时。将反应混合物冷却至环境温度且接着真空浓缩。向所得残余物中依序加入N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)、2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(可购自Aldrich,17.9mg,0.081mmol)、三乙胺(38μL,0.27mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(30.8mg,0.081mmol,HATU)。在环境温度下搅拌反应混合物1小时。所得溶液通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[Waters XBridge^{TM}C18 5μm OBD^{TM}柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸)]纯化,得到标题化合物(16mg,0.03mmol,56%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.26(s,2H),7.54(d,J=8.9Hz,2H),7.23(d,J=2.9Hz,2H),6.96(dd,J=8.9,2.9Hz,2H),4.46(s,4H),2.21-2.12(m,4H),1.86-1.69(m,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 415(M+H)$^+$。

[1097] 实施例111:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(6-甲基吡啶-3-基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物210)

[1098] 标题化合物是如实施例107B中所述,用2-(6-甲基吡啶-3-基)乙酸(可购自Enamine)取代实施例107A的产物制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,1H),8.68(s,1H),8.27(d,J=2.3Hz,1H),7.53-7.46(m,2H),7.20-7.15(m,1H),7.06(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.84(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.46(s,2H),3.35(s,2H),2.42(s,3H),2.21(br s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 418(M+H)$^+$。

[1099] 实施例112:4-{[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙氧基]甲基}苯甲酸(化合物211)

[1100] 实施例112A:N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺盐酸盐

[1101] 将实施例9A(1.20g,3.12mmol)和4N HCl(于二噁烷中,4.68mL,18.71mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物搅拌过夜。过滤所述固体,用乙酸乙酯洗涤,并用真空烘箱干燥,得到标题化合物(0.985g,98%)。MS(ESI$^+$)m/z 284.9(M+H)$^+$。

[1102] 实施例112B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-羟基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[1103] 将实施例112A(0.475g,1.479mmol)、70%于水中的2-羟基乙酸(0.193g,1.775mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU,0.675g,1.775mmol)和三乙胺(0.618mL,4.44mmol)于四氢呋喃(8mL)中的混合物搅拌过夜。接着用水和盐水处理反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经

$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩。残余物在40g硅胶柱上，使用Biotage®Isolera™One快速系统，用庚烷/乙酸乙酯(1:9)至乙酸乙酯洗脱来纯化，得到标题化合物(0.323g，64％)。MS(ESI^+)m/z 342.9$(M+H)^+$。

[1104] 实施例112C：4-((2-((3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-2-氧代基乙氧基)甲基)苯甲酸甲酯

[1105] 将实施例112B(100.0mg，0.292mmol)和60％于矿物油中的氢化钠(12.84mg，0.321mmol)于四氢呋喃(3.5mL)中的混合物搅拌10分钟。加入4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(73.5mg，0.321mmol)。搅拌反应混合物过夜。用盐水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩。残余物在12g硅胶柱上，使用Biotage® Isolera™One快速系统，用庚烷/乙酸乙酯(4:6至1:9)洗脱来纯化，得到标题化合物(55.1mg，39％)。MS($APCI^+$)m/z 491.1$(M+H)^+$。

[1106] 实施例112D：4-{[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙氧基]甲基}苯甲酸

[1107] 用LiOH(7.76mg，0.324mmol)于水(0.6mL)中的溶液处理实施例112C(53.0mg，0.108mmol)于四氢呋喃(1.2mL)和甲醇(0.8mL)中的溶液。搅拌所述混合物6小时并浓缩。残余物通过在Zorbax Rx-C18柱(250×21.2mm，7μm粒度)上进行的反相HPLC，使用在30分钟内10％至95％梯度的乙腈:0.1％三氟乙酸水溶液，18mL/min的流动速率纯化，得到标题化合物(22.7mg，44％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.68(s，1H)，8.39(s，1H)，7.97-7.85(m，2H)，7.54-7.39(m，3H)，7.05(dd，J＝11.4，2.9Hz，1H)，6.83(ddd，J＝9.0，2.8，1.2Hz，1H)，4.59(s，2H)，4.45(s，2H)，3.87(s，2H)，2.23(s，6H)。MS(ESI^+)m/z 476.9$(M+H)^+$。

[1108] 实施例113：3-{[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙氧基]甲基}苯甲酸(化合物212)

[1109] 实施例113A：3-((2-((3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)-2-氧代基乙氧基)甲基)苯甲酸甲酯

[1110] 将实施例112B(100.0mg，0.292mmol)和60％于矿物油中的氢化钠(12.84mg，0.321mmol)于四氢呋喃(4mL)中的混合物搅拌10分钟。加入3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(73.5mg，0.321mmol)。搅拌反应混合物过夜。用盐水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取(两次)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥，过滤，浓缩。残余物在12g硅胶柱上，使用Biotage®Isolera™One快速系统，用庚烷/乙酸乙酯(4:6至1:9)洗脱来纯化，得到标题化合物(46.1mg，32％)。MS($APCI^+$)m/z 491.1$(M+H)^+$。

[1111] 实施例113B：3-{[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙氧基]甲基}苯甲酸

[1112] 用LiOH(6.59mg，0.275mmol)于水(0.6mL)中的溶液处理实施例113A(45.0mg，0.092mmol)于四氢呋喃(1.2mL)和甲醇(0.8mL)中的溶液。搅拌所述混合物6小时且接着浓缩。残余物通过HPLC纯化(参见实施例112D中的方案)，得到标题化合物(11.8mg，27％)。^1H NMR(501MHz，DMSO-d_6)δppm 8.69(s，1H)，8.39(s，1H)，7.91(d，J＝1.9Hz，1H)，7.86(dt，J＝7.7，1.5Hz，1H)，7.60(dt，J＝7.7，1.5Hz，1H)，7.53-7.42(m，2H)，7.05(dd，J＝11.4，2.8Hz，1H)，6.83(ddd，J＝9.0，2.9，1.2Hz，1H)，4.57(s，2H)，4.45(s，2H)，3.86(s，2H)，2.23(s，6H)。MS(ESI^+)m/z 476.9$(M+H)^+$。

[1113] 实施例114:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物213)

[1114] 向实施例112B(50mg,0.146mmol)和5-氯-2-氟吡啶(0.018mL,0.175mmol)于二甲基甲酰胺(1.5mL)中的混合物中加入60%于矿物油中的NaH(7.58mg,0.190mmol)。搅拌所述混合物2小时。用水和盐水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取(两次)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥并浓缩。残余物通过HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(23.9mg,28.8%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),8.62(s,1H),8.16(d,J=2.7Hz,1H),7.82(dd,J=8.8,2.7Hz,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.93(d,J=8.8Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,1H),4.64(s,2H),4.45(s,2H),2.22(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 454.0(M+H)$^+$。

[1115] 实施例115:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物214)

[1116] 将实施例112B(65mg,0.190mmol)、2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(0.027mL,0.228mmol)和60%于矿物油中的NaH(25.03mg,0.626mmol)于二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物搅拌2.5小时。用水和盐水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取(两次)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥并浓缩。残余物通过HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(10.3mg,9%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.67(s,2H),(s,1H),8.07(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.11-6.95(m,2H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.74(s,2H),4.44(s,2H),2.21(s,6H)。MS(APCI$^+$)m/z 487.8(M+H)$^+$。

[1117] 实施例116:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(5-氰基吡啶-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物215)

[1118] 将实施例112B(80.2mg,0.234mmol)、6-氟烟腈(51.4mg,0.421mmol)和碳酸铯(152mg,0.468mmol)于二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物搅拌5小时。用水和盐水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取(两次)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物通过HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(68.7mg,53%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.77-8.55(m,3H),8.15(dd,J=8.7,2.3Hz,1H),7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.04(ddd,J=9.7,6.6,1.8Hz,2H),6.81(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.74(s,2H),4.43(s,2H),2.20(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 444.9(M+H)$^+$。

[1119] 实施例117:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(5-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物216)

[1120] 将实施例112B(65mg,0.190mmol)、5-氯-2-氟-4-甲基吡啶(0.026mL,0.228mmol)和60%于矿物油中的NaH(25.03mg,0.626mmol)于二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物搅拌1.5小时。用水和盐水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取(两次)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物通过HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(7.0mg,6.3%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),8.60(s,1H),8.09(s,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.91(s,1H),6.83(dd,J=9.0,2.8Hz,1H),4.63(s,2H),4.45(s,2H),2.30(s,3H),2.21(s,6H)。MS(APCI$^+$)m/z 468.1(M+H)$^+$。

[1121] 实施例118:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧

基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物217)

[1122] 实施例118A:[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙氧基]乙酸甲酯

[1123] 向实施例112B(600.0mg,1.751mmol)和2-溴乙酸甲酯(0.282mL,2.98mmol)于四氢呋喃(20mL)中的混合物中加入碳酸铯(1711mg,5.25mmol)。搅拌反应混合物过夜。用盐水处理反应混合物并用乙酸乙酯萃取(两次)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物在40g硅胶柱上,使用Biotage®Isolera™One快速系统,用庚烷/乙酸乙酯(5:95)洗脱来纯化,得到标题化合物(0.310g。43%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.66(s,1H),8.34(s,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.03(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.81(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.44(s,2H),4.16(s,2H),3.88(s,2H),3.63(s,3H),2.21(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 415.0(M+H)$^+$。

[1124] 实施例118B:[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙氧基]乙酸

[1125] 用LiOH(0.060g,2.495mmol)于水(2mL)中的溶液处理实施例118A(0.345g,0.832mmol)于四氢呋喃(4.5mL)和甲醇(3mL)中的溶液。搅拌所述混合物6小时并浓缩,直至大部分溶剂蒸发。用5%柠檬酸处理残留浅色悬浮液,直至pH=3。过滤所得悬浮液。用水洗涤收集的固体并用真空烘箱干燥,得到标题化合物。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,1H),8.43(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.06(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.84(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,1H),4.47(s,2H),4.09(s,2H),3.91(s,2H),2.24(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 401.0(M+H)$^+$。

[1126] 实施例118C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[1127] 将实施例118B(71.5mg,0.178mmol)、N-羟基乙脒(15.86mg,0.214mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU,81mg,0.214mmol)和三乙胺(0.037mL,0.268mmol)于乙腈(6mL)中的混合物搅拌6小时。向反应混合物中加入10mg的4Å分子筛,并将反应物加热至81℃过夜。过滤反应混合物,并浓缩滤液。用盐水处理浓缩物并用乙酸乙酯萃取(两次)。浓缩合并的有机层,且残余物通过HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(42.5mg,54%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.72(s,1H),8.51(s,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.08(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.86(ddd,J=9.0,2.9,1.1Hz,1H),4.85(s,2H),4.48(s,2H),4.01(s,2H),2.36(s,3H),2.25(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 439.0(M+H)$^+$。

[1128] 实施例119:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(5-氧代基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)甲氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物218)

[1129] 实施例119A:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(2-肼基-2-氧代基乙氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺

[1130] 在80℃下,将实施例118A(0.245g,0.591mmol)和单水合肼(0.046mL,1.477mmol)于乙醇中的混合物加热3小时。浓缩反应混合物。浓缩物在12g硅胶柱上,使用Biotage®Isolera™One快速系统,用甲醇/乙酸乙酯(1:9)洗脱来纯化,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.32(s,1H),8.70(s,1H),8.59(s,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),

7.05(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.46(s,2H),4.28(d,J＝4.0Hz,2H),3.93(s,2H),3.85(s,2H),2.26(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 415.0(M+H)$^+$。

[1131] 实施例119B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(5-氧代基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)甲氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[1132] 在回流下,将实施例119A(50.0mg,0.121mmol)和1,1'-羰基二咪唑(23.45mg,0.145mmol)于1,4-二噁烷(1.5mL)中的混合物加热45分钟。浓缩反应混合物,且残余物通过HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(34.2mg,64%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.37(s,1H),8.67(s,1H),8.40(s,1H),7.47(t,J＝8.9Hz,1H),7.05(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.83(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.45(s,2H),4.40(s,2H),3.90(s,2H),2.22(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 440.9(M+H)$^+$。

[1133] 实施例120:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[4-(五氟-λ^6-硫基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物219)

[1134] 在Biotage®Initiator微波反应器中,在120℃下将实施例28A(60.0mg,0.166mmol)、4-(五氟硫基)苯酚(54.9mg,0.249mmol)和碳酸钾(45.9mg,0.332mmol)于丙酮(2mL)中的混合物加热20分钟。浓缩反应混合物。用盐水处理残余物并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层,且残余物通过HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(54.1mg,60%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.75(s,1H),8.70(s,1H),7.82(d,J＝9.3Hz,2H),7.47(t,J＝8.9Hz,1H),7.12-7.00(m,3H),6.83(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.54(s,2H),4.46(s,2H),2.25(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 544.8(M+H)$^+$。

[1135] 实施例121:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物220)

[1136] 在Biotage®Initiator微波反应器中,在140℃下将实施例28A(65.0mg,0.180mmol)、2,6-二甲基吡啶-4-醇(33.2mg,0.270mmol)、碳酸钾(49.7mg,0.360mmol)和碘化钾(2.091mg,0.013mmol)于丙酮(2.5mL)中的混合物加热40分钟。浓缩反应混合物。用盐水处理残余物并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层,且残余物通过HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(53.2mg,53%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.88(s,1H),8.72(s,1H),7.47(t,J＝8.9Hz,1H),7.26(s,2H),7.05(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.83(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.79(s,2H),4.46(s,2H),2.57(s,6H),2.25(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 448.1(M+H)$^+$。

[1137] 实施例122:2-[(6-叔丁基吡啶-3-基)氧基]-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物221)

[1138] 在Biotage®Initiator微波反应器中,在120℃下将实施例28A(65.0mg,0.180mmol)、6-(叔丁基)吡啶-3-醇(40.8mg,0.270mmol)和碳酸钾(49.7mg,0.360mmol)于丙酮(2mL)中的混合物加热30分钟。浓缩反应混合物。用盐水处理残余物并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层,且残余物通过HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(49.8mg,47%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.72(d,J＝15.7Hz,2H),8.26(t,J＝1.8Hz,1H),7.55-7.37(m,3H),7.05(dd,J＝11.3,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J＝8.9,3.0,1.2Hz,1H),4.54(s,2H),4.46(s,2H),2.25(s,6H),1.30(s,9H)。MS(ESI$^+$)m/z 476.2(M+H)$^+$。

[1139] 实施例123:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物222)

[1140] 在Biotage®Initiator微波反应器中,在120℃下将实施例28A(70.0mg,0.194mmol)、5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-醇(57.4mg,0.291mmol)和碳酸钾(53.6mg,0.388mmol)于丙酮(2.5mL)中的混合物加热20分钟。浓缩反应混合物。用盐水处理残余物并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层,且残余物通过HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(32.9mg,47%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.80(s,1H),8.71(s,1H),8.39(d,J=2.5Hz,1H),7.85(d,J=2.4Hz,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.71(s,2H),4.46(s,2H),2.26(s,6H)。MS(ESI$^+$)m/z 522.0(M+H)$^+$。

[1141] 实施例124:2-氯-5-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙氧基]苯甲酸甲酯(化合物223)

[1142] 实施例124A:2-(4-氯-3-(甲氧基羰基)苯氧基)乙酸

[1143] 标题化合物是如实施例9C和实施例9D中所述,不过用2-氯-5-羟基苯甲酸甲酯取代6-羟基-1H-吲唑制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.43(d,J=8.9Hz,1H),7.25(d,J=3.1Hz,1H),7.10(dd,J=8.9,3.2Hz,1H),4.71(s,2H),3.81(s,3H)。

[1144] 实施例124B:2-氯-5-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙氧基]苯甲酸甲酯

[1145] 向实施例9B(0.16g,0.401mmol)、实施例124A(0.123g,0.502mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.350mL,2.006mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)中的混合物中加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.229g,0.602mmol),并在环境温度下搅拌反应混合物16小时。在高真空下去除挥发性物质,且残余物通过HPLC(10～95%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,在Phenomenex®C18 5μm柱上)纯化,得到171mg呈浅黄色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.71(d,J=11.6Hz,2H),7.52 7.42(m,2H),7.37(d,J=3.1Hz,1H),7.15(dd,J=8.9,3.1Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.47(d,J=6.6Hz,4H),3.84(s,3H),2.25(s,6H)。MS(ESI+)m/z 510.9(M+H)$^+$。

[1146] 实施例125:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[4-氯-3-(羟基甲基)苯氧基]-乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物224)

[1147] 在40℃下,将实施例124(0.13g,0.254mmol)和四氢硼酸锂(0.055g,2.54mmol)于四氢呋喃(5.0mL)中的混合物搅拌24小时。在高真空下浓缩所述混合物,且残余物通过HPLC(10～95%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,在Phenomenex®C18 5μm柱上)纯化,得到66mg呈浅黄色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(d,J=2.8Hz,2H),7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.26(d,J=8.7Hz,1H),7.12(d,J=3.1Hz,1H),7.03(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.85-6.77(m,2H),5.40(t,J=5.6Hz,1H),4.51-4.41(m,4H),4.38(s,2H),2.23(s,6H)。MS(ESI+)m/z 482.9(M+H)$^+$。

[1148] 实施例126:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-氯吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物225)

[1149] 标题化合物是如实施例124中所述,不过用2-((6-氯吡啶-3-基)氧基)乙酸取代2-

(4-氯-3-(甲氧基羰基)苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.71(d,J=14.8Hz,2H),8.08(dd,J=2.8,0.9Hz,1H),7.49-7.36(m,3H),7.03(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.51(s,2H),4.43(s,2H),2.23(s,6H)。MS(ESI+)m/z 454.0(M+H)$^+$。

[1150] 实施例127:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物226)

[1151] 在Biotage®Initiator微波反应器(0-450W)中,在140℃下将实施例28A(0.06g,0.166mmol)、6-氯-5-甲基吡啶-3-醇(0.048g,0.332mmol)、碳酸钾(0.046g,0.332mmol)和碘化钾(1.930mg,0.012mmol)于丙酮(2.0mL)中的混合物搅拌45分钟。过滤悬浮液,并用甲醇洗涤滤液。浓缩滤液,且残余物通过HPLC(10～85%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,在Phenomenex®C18 5μm柱上)纯化,得到59mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),8.68(s,1H),7.93(d,J=3.0Hz,1H),7.50 7.41(m,2H),7.03(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.1Hz,1H),5.71(s,1H),4.49(s,2H),4.44(s,2H),2.27(s,3H),2.23(s,6H)。MS(ESI-)m/z 466.0(M-H)$^-$。

[1152] 实施例128:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-氯-5-氟吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物227)

[1153] 标题化合物是如实施例127中所述,不过用6-氯-5-氟吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.73(s,1H),8.68(s,1H),8.03(d,J=2.5Hz,1H),7.67(dd,J=10.2,2.6Hz,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.03(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.1Hz,1H),4.57(s,2H),4.44(s,2H),2.23(s,6H)。MS(ESI-)m/z 470.0(M-H)$^-$。

[1154] 实施例129:2-(3-氨基-4-氯苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物228)

[1155] 实施例129A:2-(4-氯-3-硝基苯氧基)乙酸

[1156] 在环境温度下,向4-氯-3-硝基苯酚(2.2g,12.68mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(25.0mL)中的溶液中加入碳酸钾(3.50g,25.4mmol)和溴乙酸叔丁酯(2.138mL,14.58mmol)。使所述混合物升温至65℃并搅拌1.5小时。使所述混合物冷却至环境温度并使其在乙酸乙酯(50mL)与H_2O(50mL)之间分配。分离各层,并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取水层。合并的有机层经硫酸镁干燥并过滤。减压浓缩滤液。残余物经由柱色谱法(SiO_2,0～10%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到3.8g 2-(4-氯-3-硝基苯氧基)乙酸叔丁酯。向2-(4-氯-3-硝基苯氧基)乙酸叔丁酯(3.65g,12.68mmol)于甲醇(30mL)和水(10mL)中的混合物中加入NaOH(12.68mL,63.4mmol)(5M的水溶液)。在环境温度下搅拌所述混合物2小时,并减压浓缩,得到白色固体,将其溶解于水中。用1N HCl将pH值调至约1,并经由过滤分离所得白色固体,得到标题化合物(2.0g,8.64mmol,68.1%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.64 7.56(m,2H),7.22(dd,J=9.0,3.0Hz,1H),4.70(s,2H)。

[1157] 实施例129B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-(4-氯-3-硝基苯氧基)-乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[1158] 标题化合物是如实施例124B中所述,不过用实施例129A取代2-(4-氯-3-(甲氧基羰基)苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.73(s,1H),8.68(s,1H),7.69-

7.57(m,2H),7.45(t,J＝8.9Hz,1H),7.27(dd,J＝9.0,3.0Hz,1H),7.03(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.54(s,2H),4.44(s,2H),2.23(s,6H)。

[1159] 实施例129C:2-(3-氨基-4-氯苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺

[1160] 在50mL压力瓶中,向实施例129B(0.19g,0.381mmol)于四氢呋喃(20mL)中的混合物中加入Ra-Ni 2800于水中的浆液(0.4g,3.41mmol)且将反应容器在氢气(50psi)和环境温度下振荡5小时。过滤悬浮液,并浓缩滤液。残余物通过HPLC(10～85％乙腈/0.1％三氟乙酸/水,在Phenomenex®C18 5μm柱上)纯化,得到72mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.67(s,1H),8.60(s,1H),7.46(t,J＝8.8Hz,1H),7.08-6.99(m,2H),6.82(ddd,J＝9.0,2.8,1.2Hz,1H),6.34(d,J＝2.9Hz,1H),6.12(dd,J＝8.7,2.9Hz,1H),5.29(s,2H),4.44(s,2H),4.27(s,2H),2.23(s,6H)。MS(ESI+)m/z 467.9(M+H)$^+$。

[1161] 实施例130:2-[(2-氨基-6-甲基吡啶-3-基)氧基]-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物229)

[1162] 标题化合物是如实施例127中所述,不过用2-氨基-6-甲基吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 14.26(s,1H),8.80(s,1H),8.72(s,1H),8.18(s,2H),7.46(t,J＝8.9Hz,1H),7.37(d,J＝8.1Hz,1H),7.04(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.82(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.59(dd,J＝8.1,1.0Hz,1H),4.54(s,2H),4.45(s,2H),2.32(s,3H),2.28(s,6H)。MS(ESI+)m/z 449.1(M+H)$^+$。

[1163] 实施例131:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物230)

[1164] 标题化合物是如实施例127中所述,不过用5-(三氟甲基)吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.78(s,1H),8.71(s,1H),8.58(dd,J＝15.7,2.2Hz,4H),7.73(t,J＝2.3Hz,1H),7.47(t,J＝8.8Hz,1H),7.05(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.66(s,2H),4.46(s,2H),2.25(s,6H)。MS(ESI+)m/z 488.0(M+H)$^+$。

[1165] 实施例132:2-氯-5-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙氧基]吡啶-3-甲酸(化合物231)

[1166] 标题化合物是如实施例127中所述,不过用2-氯-5-羟基烟酸取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.66(s,1H),8.71(d,J＝19.7Hz,2H),8.11(d,J＝3.0Hz,1H),7.68(d,J＝3.0Hz,1H),7.46(t,J＝8.9Hz,1H),7.04(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.82(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.66(s,2H),4.44(s,2H),2.22(s,6H)。MS(ESI+)m/z 497.9(M+H)$^+$。

[1167] 实施例133:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(2,6-二甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物232)

[1168] 标题化合物是如实施例127中所述,不过用2,6-二甲基吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.73(d,J＝13.7Hz,2H),7.81(d,J＝8.7Hz,1H),7.57-7.44(m,2H),7.05(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.69(s,2H),4.46(s,2H),2.54(s,6H),2.24(s,6H)。MS(ESI+)m/z 448.1(M+

H)$^+$。

[1169] 实施例134:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物233)

[1170] 标题化合物是如实施例127中所述,不过用2-(三氟甲基)吡啶-4-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.79(s,1H),8.71(s,1H),8.57(d,J=5.7Hz,1H),7.52-7.40(m,2H),7.24(dd,J=5.8,2.4Hz,1H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.83(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.67(s,2H),4.46(s,2H),2.25(s,6H)。MS(ESI+)m/z 488.1(M+H)$^+$。

[1171] 实施例135:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(5,6-二甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物234)

[1172] 标题化合物是如实施例127中所述,不过用5,6-二甲基吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.80(s,1H),8.72(s,1H),8.29(d,J=2.7Hz,1H),7.91(d,J=2.6Hz,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.83(dd,J=9.0,2.7Hz,1H),4.65(s,2H),4.46(s,2H),2.52(s,3H),2.35(s,3H),2.25(s,6H)。MS(ESI+)m/z 448.1(M+H)$^+$。

[1173] 实施例136:2-[(6-乙酰基吡啶-3-基)氧基]-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]0-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物235)

[1174] 向2.5mL微波小瓶中装入实施例28A(35mg,1当量,0.096mmol)、K_2CO_3(27mg,0.19mmol)、1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮(27mg,0.19mmol)和碘化钾(1,2mg,0.07当量,0.05mmol)。向所述混合物中加入丙酮(1.5mL)。在Biotage®Initiator微波中,在140℃(0-450W)下加热所得混合物45分钟。完成后,然后过滤所述混合物,并浓缩滤液至干。将残余物溶解于1:1二甲亚砜/甲醇中并通过制备型反相HPLC,在Phenomenex® Luna®C8(2)5μm 100 ÅAXIA™柱(30mm×150mm)上纯化。使用乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min(0-0.5分钟,5%A;0.5-8.5分钟,5-100%线性梯度的A;8.7-10.7分钟,100%A;10.7-11.0分钟,100-5%线性梯度的A),得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.39(d,J=2.9Hz,1H),7.96(d,J=8.8Hz,1H),7.53-7.45(m,2H),7.05(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,1H),4.64(s,2H),4.46(s,2H),2.58(s,3H),2.28(s,6H)。MS(APCI)m/z 462.3(M+H)$^+$。

[1175] 实施例137:2-[(2-氨基-6-氯吡啶-3-基)氧基]-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物236)

[1176] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用2-氨基-6-氯吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.12-6.99(m,2H),6.86(ddd,J=8.9,2.9,1.1Hz,1H),6.48(d,J=8.1Hz,1H),4.47(s,2H),4.40(s,2H),2.31(s,6H)。MS(APCI)m/z 469.2(M+H)$^+$。

[1177] 实施例138:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物237)

[1178] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用2-氯-6-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.12-6.99(m,2H),6.86(ddd,J=8.9,2.9,1.1Hz,1H),6.48(d,J=8.1Hz,1H),4.47(s,2H),4.40(s,2H),

2.31(s,6H)。MS(APCI)m/z 469.2(M+H)$^+$。

[1179] 实施例139:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-氰基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物238)

[1180] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用5-羟基吡啶甲腈取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.45(d,J=2.9Hz,1H),7.97(d,J=8.7Hz,1H),7.56-7.45(m,2H),7.05(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.65(s,2H),4.46(s,2H),2.27(s,6H)。MS(APCI)m/z 445.2(M+H)$^+$。

[1181] 实施例140:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(2-乙基-6-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物239)

[1182] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用2-乙基-6-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.95(d,J=8.8Hz,1H),7.64(d,J=8.9Hz,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.04(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.75(s,2H),4.46(s,2H),2.96(q,J=7.5Hz,2H),2.60(s,3H),2.26(s,6H),1.23(t,J=7.6Hz,3H)。MS(APCI)m/z 462.3(M+H)$^+$。

[1183] 实施例141:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(5-氯-6-氟吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物240)

[1184] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用5-氯-6-氟吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.92-7.84(m,2H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.89-6.84(m,1H),4.56(s,2H),4.46(s,2H),2.27(s,6H)。MS(APCI)m/z 472.2(M+H)$^+$。

[1185] 实施例142:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物241)

[1186] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用6-甲氧基吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.83(dd,J=3.1,0.7Hz,1H),7.49(d,J=8.8Hz,1H),7.45-7.41(m,1H),7.05(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,1H),6.78(dd,J=9.0,0.6Hz,1H),4.46(s,2H),4.42(s,2H),3.78(s,3H),2.27(s,6H)。MS(APCI)m/z 450.2(M+H)$^+$。

[1187] 实施例143:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-氰基-5-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物242)

[1188] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用5-羟基-3-甲基吡啶甲腈取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.28(d,J=2.7Hz,1H),7.53-7.44(m,2H),7.05(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.62(s,2H),4.46(s,2H),2.46(s,3H),2.27(s,6H)。MS(APCI)m/z 459.1(M+H)$^+$。

[1189] 实施例144:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物243)

[1190] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用6-氯-4-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.88(s,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.34(d,J=0.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.88-6.80(m,1H),4.58(s,2H),4.46(s,2H),2.27(s,6H),2.23(d,J=0.8Hz,3H)。MS(APCI)m/z 468.2(M+H)$^+$。

[1191] 实施例145:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物244)

[1192] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用6-氟-5-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.68(s,1H),7.55-7.43(m,2H),7.05(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.47(d,J=7.4Hz,4H),2.27(s,6H),2.21(dt,J=1.4,0.7Hz,3H)。MS(APCI)m/z 452.2(M+H)$^+$。

[1193] 实施例146:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(2-氟-6-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物245)

[1194] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用2-氟-6-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(d,J=8.9Hz,1H),7.45-7.37(m,1H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),7.08-7.03(m,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.53(s,2H),4.46(s,2H),2.33(s,3H),2.25(s,6H)。MS(APCI)m/z 452.2(M+H)$^+$。

[1195] 实施例147:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-氟-5-甲氧基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物246)

[1196] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用6-氟-5-甲氧基吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.37(t,J=2.6Hz,1H),7.30(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.51(s,2H),4.46(s,2H),3.86(s,3H),2.28(s,6H)。MS(APCI)m/z 468.2(M+H)$^+$。

[1197] 实施例148:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物247)

[1198] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用6-氟-4-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.12-6.99(m,2H),6.90-6.82(m,1H),4.54(s,2H),4.46(s,2H),2.27(s,9H)。MS(APCI)m/z 452.2(M+H)$^+$。

[1199] 实施例149:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-(丙-2-基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物248)

[1200] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用6-异丙基吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.40(d,J=2.9Hz,1H),7.99(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.79(d,J=9.0Hz,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.04(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.3Hz,1H),4.67(s,2H),4.46(s,2H),3.29-3.16(m,1H),2.28(s,6H),1.29(d,J=7.0Hz,6H)。MS(APCI)m/z 462.3(M+H)$^+$。

[1201] 实施例150:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物249)

[1202] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用6-氟-2-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.49(d,J=8.8Hz,1H),7.46-7.38(m,1H),6.98-6.90(m,1H),6.85(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.50(s,2H),4.46(s,2H),2.35(s,3H),2.26(s,6H)。MS(APCI)m/z 452.2(M+H)$^+$。

[1203] 实施例151:2-[(6-氨基-5-氯吡啶-3-基)氧基]-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙

酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物250)

[1204] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用6-氨基-5-氯吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.71(d,J=2.6Hz,1H),7.64(d,J=2.6Hz,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,1H),4.46(s,2H),4.40(s,2H),2.27(s,6H)。MS(APCI)m/z 469.2(M+H)$^+$。

[1205] 实施例152:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-环丙基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物251)

[1206] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用6-环丙基吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.28(d,J=2.9Hz,1H),7.82(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.54-7.42(m,2H),7.04(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.3Hz,1H),4.61(s,2H),4.46(s,2H),2.27(s,6H),2.26-2.18(m,1H),1.22-1.15(m,2H),1.04-0.94(m,2H)。MS(APCI)m/z 460.3(M+H)$^+$。

[1207] 实施例153:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物252)

[1208] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(t,J=8.8Hz,1H),7.32(d,J=8.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,1H),6.63(dd,J=8.8,0.8Hz,1H),4.46(s,2H),4.40(s,2H),3.78(s,3H),2.35(s,3H),2.26(s,6H)。MS(APCI)m/z 464.2(M+H)$^+$。

[1209] 实施例154:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物253)

[1210] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.64(dd,J=3.0,0.8Hz,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.29(dd,J=3.0,0.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.46(s,2H),4.40(s,2H),3.81(s,3H),2.27(s,6H),2.11(t,J=0.8Hz,3H)。MS(APCI)m/z 464.2(M+H)$^+$。

[1211] 实施例155:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物254)

[1212] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.49(d,J=2.3Hz,1H),8.18(dd,J=2.3,0.9Hz,1H),8.02(d,J=3.3Hz,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.04(dt,J=11.4,3.6Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.76(dd,J=3.3,0.9Hz,1H),4.69(s,2H),4.46(d,J=5.4Hz,2H),2.27(d,J=12.5Hz,6H)。MS(APCI)m/z 459.2(M+H)$^+$。

[1213] 实施例156:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物255)

[1214] 标题化合物是如实施例136中所述,不过用呋喃并[3,2-b]吡啶-6-醇取代1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.37(d,J=2.4Hz,1H),8.17(d,J=2.3Hz,1H),7.76(dd,J=2.5,1.0Hz,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.10-7.02(m,2H),6.85(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.58(s,2H),4.46(s,2H),2.28(s,6H)。MS(APCI)m/z 460.2

$(M+H)^+$。

[1215] 实施例157:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物201)

[1216] 向实施例112B(0.06g,0.175mmol)和3-氯-6-(三氟甲基)哒嗪(0.038g,0.210mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的混合物中加入氢化钠(8.75mg,0.219mmol),并在室温下搅拌反应混合物1.5小时。接着在高真空下浓缩所述混合物,且残余物通过HPLC(10～85%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex® Luna®C18 5μm100 Å AXIA™柱(250mm×21.2mm)上)纯化,得到26.5mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.77(s,1H),8.67(s,1H),8.15(d,J=9.3Hz,1H),7.55(d,J=9.2Hz,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.03(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.94(s,2H),4.44(s,2H),2.22(s,6H)。MS(ESI+)m/z 488.9(M+H)$^+$。

[1217] 实施例158:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-(甲烷磺酰基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物257)

[1218] 在Biotage®Initiator微波反应器中,在120℃(0-450W)下将实施例112B(0.06g,0.175mmol)、5-氯-2-(甲基磺酰基)吡啶(0.034g,0.175mmol)和碳酸铯(0.057g,0.175mmol)于N-甲基-2-吡咯烷酮(0.5mL)中的混合物照射0.5小时。在高真空下浓缩反应混合物,且残余物通过HPLC(10～85%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex® Luna®C18 5μm100 Å AXIA™柱(250mm×21.2mm)上)纯化,得到28mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(d,J=7.0Hz,2H),8.60(d,J=2.6Hz,1H),8.18(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.12 6.99(m,2H),6.81(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.77(s,2H),4.44(s,2H),3.23(s,3H),2.21(s,6H)。MS(ESI+)m/z 431.0(M+H)$^+$。

[1219] 实施例159:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物258)

[1220] 实施例159A2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-醇

[1221] 在5-10分钟内向5-溴-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯(5.75mL,42.2mmol)于四氢呋喃(80mL)中的冷溶液中加入2.0M异丙基氯化镁于四氢呋喃中的溶液(28.1mL,56.1mmol),同时将温度维持在10-20℃范围内。在所述温度下再搅拌反应混合物15分钟且接着使其达到室温,同时继续搅拌过夜。用冰浴冷却反应混合物,经2分钟逐滴加入硼酸三异丙酯(12.74mL,54.9mmol),并在室温下继续搅拌30分钟。将反应混合物冷却至10℃并缓慢加入10%H_2SO_4溶液(50mL),导致略微放热达到20℃。搅拌15分钟后,使所述混合物在水与乙酸乙酯之间分配,并用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤合并的有机萃取物。分离有机层,经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩。将残余物溶解于100mL叔丁基甲基醚中并冷却至0℃。缓慢加入30%过氧化氢的水溶液(5.39mL,52.7mmol),随后加入水(60mL),并搅拌所述混合物过夜,同时使其升温至环境温度。用乙酸乙酯稀释反应混合物并用硫代硫酸钠溶液和盐水洗涤两次。用硫酸镁干燥有机层并过滤。浓缩滤液,并将残余物在硅胶上纯化(0～50%乙酸乙酯/庚烷),得到6.43g呈琥珀色油状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)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)⁻。

[1222] 实施例159B2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[1223] 标题化合物是如实施例127中所述,不过用2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-醇(实施例159A)取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.67(d,J=9.1Hz,2H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.29(d,J=8.9Hz,1H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),7.04(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.82(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.73(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),4.44(s,2H),4.41(s,2H),2.24(s,6H)。MS(ESI+)m/z 498.9(M+H)⁺。

[1224] 实施例160:2-{[6-(氨基甲基)吡啶-3-基]氧基}-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物259)

[1225] 在Biotage®Initiator微波反应器中,在140℃(0-450W)下将实施例28A(0.038g,0.089mmol)、((5-羟基吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.04g,0.178mmol)、碳酸钾(0.025g,0.178mmol)和碘化钾(1.036mg,6.24μmol)于丙酮(1.5mL)中的混合物搅拌45分钟。浓缩反应混合物。在环境温度下,将残余物、4N HCl的二噁烷溶液(1.1mL)和二氯甲烷(5mL)的混合物搅拌过夜。浓缩后,残余物通过HPLC(10～85%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex® Luna®C18 5μm100 ÅAXIA™柱(250mm×21.2mm)上)纯化,得到48mg呈固体状的标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.80(s,1H),8.75(s,1H),8.34(dd,J=2.7,0.8Hz,1H),8.31-8.16(m,3H),7.54-7.40(m,3H),7.08(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.86(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.58(s,2H),4.48(s,2H),4.12(q,J=5.8Hz,2H),2.27(s,6H)。MS(ESI+)m/z 449.1(M+H)⁺。

[1226] 实施例161:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-碘苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物260)

[1227] 实施例161A:2-(4-氯-3-碘苯氧基)乙酸

[1228] 标题化合物是如实施例129A中所述,不过用甲基4-氯-3-碘苯酚取代4-氯-3-硝基苯酚制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.97(s,1H),7.46 7.38(m,2H),6.95(dd,J=8.9,3.0Hz,1H),4.68(s,2H)。

[1229] 实施例161B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-碘苯氧基)乙酰胺基]双环-[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺

[1230] 标题化合物是如实施例124B中所述,不过用实施例161A取代2-(4-氯-3-(甲氧基羰基)苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.73(d,J=6.2Hz,2H),7.56 7.46(m,3H),7.08(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),7.02(dd,J=8.9,3.0Hz,1H),6.86(ddd,J=9.0,2.9,1.1Hz,1H),4.48(d,J=11.4Hz,4H),2.28(s,6H)。MS(ESI+)m/z 578.8(M+H)⁺。

[1231] 实施例162:2-[4-氯-3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)苯氧基]-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物261)

[1232] 实施例161B(0.1g,0.173mmol)、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)硼酸(0.036g,0.259mmol)和碳酸钠(0.173mL,0.345mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的混合物用氩气脱气并净化。然后,加入氯化双(三苯基膦)钯(II)(0.012g,0.017mmol),并用氩气喷射所述混合物5分钟。密封容器且接着在Biotage®Initiator微波反应器中,在145℃(0-450W)下加热60分钟。冷却悬浮液并过滤,并真空浓缩滤液。残余物通过HPLC(15～95%乙腈/

0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex® Luna®C18 5μm100 Å AXIA™柱(250mm×21.2mm)上)纯化,得到62mg呈灰白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.73(s,1H),8.72(s,1H),7.56-7.46(m,2H),7.11-7.04(m,2H),6.98(d,J=3.0Hz,1H),6.90-6.83(m,1H),4.50(s,2H),4.49(s,2H),2.28(s,3H),2.27(s,6H),2.10(s,3H)。MS(ESI+)m/z 548.0(M+H)$^+$。

[1233] 实施例163:2-[4-氯-3-(氰基甲基)苯氧基]-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物262)

[1234] 标题化合物是在实施例162中所述的程序中作为副产物获得。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.71(d,J=15.1Hz,2H),7.51-7.40(m,2H),7.15(d,J=3.0Hz,1H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.96(dd,J=8.9,3.1Hz,1H),6.83(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.45(d,J=7.8Hz,4H),4.03(s,2H),2.25(s,6H)。MS(ESI+)m/z 492.0(M+H)$^+$。

[1235] 实施例164:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物263)

[1236] 在Biotage®Initiator微波反应器中,在140℃(0-450W)下将实施例28A(0.1g,0.235mmol)、1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮(0.065g,0.471mmol)、碳酸钾(0.065g,0.471mmol)和碘化钾(2.73mg,0.016mmol)于丙酮(2.0mL)中的混合物搅拌45分钟。过滤悬浮液,并浓缩滤液。在环境温度下,在甲醇中搅拌所述残余物和$NaBH_4$(0.089g,2.35mmol)过夜。浓缩反应混合物,且残余物通过HPLC(10～85%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex® Luna®C18 5μm100 Å AXIA™柱(250mm×21.2mm)上)纯化,得到59mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.74(d,J=26.6Hz,2H),8.30(d,J=2.8Hz,1H),7.81-7.60(m,2H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.85(q,J=6.5Hz,1H),4.61(s,2H),4.46(s,2H),2.25(s,6H),1.37(d,J=6.5Hz,3H)。MS(ESI+)m/z 464.0(M+H)$^+$。

[1237] 实施例165:5-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环-[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙氧基]吡啶-2-甲酸甲酯(化合物264)

[1238] 标题化合物是如实施例127中所述,不过用5-羟基吡啶甲酸甲酯取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.80(s,1H),8.69(s,1H),8.53(d,J=5.7Hz,1H),7.62(d,J=2.6Hz,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.23(dd,J=5.8,2.6Hz,1H),7.04(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.82(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,1H),4.64(s,2H),4.45(s,2H),3.86(s,3H),2.24(s,6H)。MS(ESI+)m/z 431.0(M+H)$^+$。

[1239] 实施例166:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-[3-(2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物265)

[1240] 实施例166A:2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸

[1241] 标题化合物是如实施例129A中所述,不过用实施例159A取代4-氯-3-硝基苯酚制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)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)。

[1242] 实施例166B:N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酰胺盐酸盐

[1243] 标题化合物是如实施例9A和实施例9B中所述，不过用2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸(实施例166A)取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.01(s,3H),8.88(s,1H),7.29(d,J＝8.9Hz,1H),7.11(d,J＝2.5Hz,1H),6.73(dd,J＝8.9,2.6Hz,1H),4.44(s,2H),2.21(s,6H)。

[1244] 实施例166C:2-氯-N-(3-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[1245] 标题化合物是如实施例28A中所述，不过用实施例166B取代实施例27D制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.81(s,1H),8.68(s,1H),7.30(d,J＝8.9Hz,1H),7.12(d,J＝2.6Hz,1H),6.75(dd,J＝8.8,2.6Hz,1H),4.42(s,2H),3.97(s,2H),2.23(s,6H)。MS(ESI+)m/z 388.9(M+H)$^+$。

[1246] 实施例166D:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-[3-(2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺

[1247] 标题化合物是如实施例127中所述，不过用实施例166C取代实施例28A并用2-(三氟甲基)吡啶-4-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.79(s,1H),8.68(s,1H),8.57(d,J＝5.7Hz,1H),7.43(d,J＝2.4Hz,1H),7.30(d,J＝8.9Hz,1H),7.24(dd,J＝5.7,2.5Hz,1H),7.12(d,J＝2.5Hz,1H),6.75(dd,J＝8.9,2.6Hz,1H),4.67(s,2H),4.42(s,2H),2.25(s,6H)。MS(ESI+)m/z 516.0(M+H)$^+$。

[1248] 实施例167:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-[3-(2-{[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物266)

[1249] 标题化合物是如实施例127中所述，不过用实施例166C取代实施例28A并用6-(三氟甲基)吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.77(s,1H),8.66(s,1H),8.43(d,J＝2.9Hz,1H),7.83(d,J＝8.8Hz,1H),7.53(dd,J＝8.7,2.9Hz,1H),7.28(d,J＝8.9Hz,1H),7.10(d,J＝2.6Hz,1H),6.73(dd,J＝8.9,2.6Hz,1H),4.63(s,2H),4.40(s,2H),2.24(s,6H)。MS(ESI+)m/z.516.0(M+H)$^+$。

[1250] 实施例168:2-[(6-氰基吡啶-3-基)氧基]-N-(3-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物267)

[1251] 标题化合物是如实施例127中所述，不过用实施例166C取代实施例28A并用5-羟基吡啶甲腈取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.77(s,1H),8.66(s,1H),8.43(d,J＝2.9Hz,1H),7.97(d,J＝8.7Hz,1H),7.51(dd,J＝8.7,2.9Hz,1H),7.28(d,J＝8.9Hz,1H),7.10(d,J＝2.6Hz,1H),6.73(dd,J＝8.9,2.6Hz,1H),4.64(s,2H),4.40(s,2H),2.23(s,6H)。MS(ESI-)m/z 470.9(M-H)$^-$。

[1252] 实施例169:2-[(6-环丙基吡啶-3-基)氧基]-N-(3-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物268)

[1253] 标题化合物是如实施例127中所述，不过用实施例166C取代实施例28A并用6-环丙基吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(d,J＝20.8Hz,2H),8.21(d,J＝2.9Hz,1H),7.53(dd,J＝8.9,2.9Hz,1H),7.30(dd,J＝15.3,8.9Hz,2H),7.10(d,J＝2.6Hz,1H),6.73(dd,J＝8.9,2.6Hz,1H),4.52(s,2H),4.40(s,2H),2.23(s,6H),2.10(tt,J＝8.2,4.9Hz,1H),1.04 0.92(m,2H),0.88(dt,J＝4.8,3.1Hz,2H)。MS(ESI+)m/z 488.1(M+H)$^+$。

[1254] 实施例170:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-[3-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物269)

[1255] 标题化合物是如实施例127中所述,不过用实施例166C取代实施例28A并用5-(三氟甲基)吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.76(s,1H),8.66(s,1H),8.56(dd,J=15.2,2.2Hz,2H),7.71(t,J=2.3Hz,1H),7.29(d,J=8.9Hz,1H),7.10(d,J=2.5Hz,1H),6.73(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),4.64(s,2H),4.41(s,2H),2.24(s,6H)。MS(ESI+)m/z 516.0(M+H)$^+$。

[1256] 实施例171:2-[(2-氰基吡啶-4-基)氧基]-N-(3-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物270)

[1257] 标题化合物是如实施例127中所述,不过用实施例166C取代实施例28A并用4-羟基吡啶甲腈取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.76(s,1H),8.66(s,1H),8.52(d,J=5.8Hz,1H),7.65(d,J=2.5Hz,1H),7.33 7.21(m,2H),7.10(d,J=2.5Hz,1H),6.73(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),4.64(s,2H),4.40(s,2H),2.23(s,6H)。MS(ESI+)m/z 473.0(M+H)$^+$。

[1258] 实施例172:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-(3-{2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物271)

[1259] 标题化合物是如实施例127中所述,不过用实施例166C取代实施例28A并用6-甲氧基吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.65(d,J=1.6Hz,2H),7.81(d,J=3.0Hz,1H),7.38(dd,J=8.9,3.1Hz,1H),7.29(d,J=8.9Hz,1H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),6.78 6.69(m,2H),4.40(d,J=3.2Hz,4H),3.75(s,3H),2.24(s,6H)。MS(ESI+)m/z 478.1(M+H)$^+$。

[1260] 实施例173:N,N'-(2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物272)

[1261] 实施例173A:1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

[1262] 在120℃下,在迪恩-斯塔克分水器(dean-stark trap)存在下将4-氧代基环己烷甲酸乙酯(11.70mL,73.4mmol)、乙-1,2-二醇(12.29mL,220mmol)和对甲苯磺酸单水合物(1.397g,7.34mmol)于甲苯(200)中的混合物搅拌180分钟。用N-乙基-N-异丙基丙-2-胺中和反应混合物并浓缩。残余物在硅胶上纯化(0～30%乙酸乙酯/庚烷),得到12.77g呈澄清油状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 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)。

[1263] 实施例173B:8-乙酰基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

[1264] 在5℃以下,向二异丙胺(5.19mL,36.4mmol)于25mL四氢呋喃中的0℃溶液中缓慢加入正丁基锂(14.56mL,2.5M的己烷溶液)。搅拌30分钟后,在氮气下将所述溶液冷却至-78℃,缓慢加入1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(6.0g,28.0mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液,并在所述温度下搅拌所述混合物30分钟。然后,缓慢加入乙酰氯(2.59mL,36.4mmol)以维持温度低于-60℃,并在-70℃下搅拌所述混合物2小时。用饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取水性混合物。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,并使残余物在硅胶上纯化(0～70%乙酸乙酯/庚烷),得到6.78g标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,

DMSO-d_6)δppm 4.19 4.11(m,2H),3.85(s,4H),2.13(s,3H),2.10 2.01(m,2H),1.90(ddd,J=13.9,9.6,4.6Hz,2H),1.54(th,J=13.6,4.7Hz,4H),1.18(dd,J=7.6,6.5Hz,3H)。

[1265] 实施例173C:1-乙酰基-4-氧代基环己烷甲酸乙酯

[1266] 在环境温度下,将实施例173B(6.5g,25.4mmol)和HCl(21.13mL,127mmol)于丙酮(60mL)中的混合物搅拌过夜。浓缩所述混合物,并使残余物溶解于二氯甲烷中。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,得到5.46g标题化合物,不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 4.16(q,J=7.1Hz,2H),2.17(s,3H),2.35 2.07(m,8H),1.17(t,J=7.1Hz,3H)。

[1267] 实施例173D:4-(苯甲基氨基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

[1268] 在130℃下,在迪恩-斯塔克分水器中将1-乙酰基-4-氧代基环己烷甲酸乙酯(实施例173C,9.7g,45.7mmol)、苯甲基胺(14.98mL,137mmol)和对甲苯磺酸单水合物(0.087g,0.457mmol)于甲苯(100mL)中的混合物搅拌过夜。浓缩所述混合物,并用50mL乙酸乙酯与100mL 3N HCl水溶液的混合物搅拌残余物30分钟。通过过滤收集沉淀,用乙酸乙酯/庚烷混合物洗涤,并空气干燥,得到11.3g呈盐酸盐形式的标题化合物。用6N NaOH水溶液中和滤液并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,并使残余物在硅胶上纯化(0～70%乙酸乙酯/庚烷),又得到0.77g呈黄色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.73(t,J=6.2Hz,2H),7.87 7.12(m,5H),4.09(m,4H),2.88(s,2H),2.08(dt,J=20.7,13.4Hz,6H),1.16(t,J=7.1Hz,3H)。MS(ESI+)m/z 302.1(M+H)$^+$。

[1269] 实施例173E:4-氨基-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯盐酸盐

[1270] 在50mL压力瓶中,向4-(苯甲基氨基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯盐酸盐(实施例173D,11.2g,33.2mmol)于四氢呋喃(110mL)中的混合物中加入20%Pd(OH)$_2$/C(潮湿,2.2g,1.598mmol),并在50psi氢气下,在50℃下振荡反应混合物22小时。将反应混合物冷却至环境温度并过滤,用1000mL甲醇洗涤固体。浓缩滤液,得到7.9g呈浅黄色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)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)。

[1271] 实施例173F:4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

[1272] 向实施例173E(7.8g,31.5mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(22.00mL,126mmol)和2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(7.41g,36.2mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的悬浮液中加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(14.97g,39.4mmol),并在环境温度下搅拌所得褐色溶液16小时。加入水,并搅拌所述混合物15分钟。通过过滤收集沉淀,用水洗涤,并空气干燥,得到12.1g呈灰白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 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+)m/z 398.0(M+H)$^+$。

[1273] 实施例173G:4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[1274] 在环境温度下，将实施例173F(11.37g，28.6mmol)和氢氧化钠(7.15mL，57.2mmol)(8M溶液)于甲醇(100mL)中的悬浮液搅拌16小时。浓缩反应混合物，并用1N HCl水溶液酸化残余物。通过过滤收集沉淀并在真空烘箱中干燥，得到9.9g呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)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-)m/z 368.1(M-H)$^-$。

[1275] 实施例173H：(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1276] 在110℃下，将实施例173G(0.33g，0.892mmol)、叠氮磷酸二苯酯(0.193mL，0.892mmol)和三乙胺(0.124mL，0.892mmol)于甲苯(3mL)中的混合物加热约45分钟。向所得黄色溶液中加入叔丁醇(0.427mL，4.46mmol)，并在约110℃下加热反应混合物约16小时。浓缩所述混合物，并使残余物在饱和$NaHCO_3$与乙酸乙酯之间分配。用盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液，并使残余物在硅胶上纯化(10～100％乙酸乙酯/庚烷)，得到106mg呈白色固体状的标题化合物。

[1277] 实施例173I：N，N'-(2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1，4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[1278] 在环境温度下，将实施例173H(0.1g，0.227mmol)与4N氯化氢的二噁烷溶液(4.0mL，16.00mmol)的混合物搅拌约45分钟。接着浓缩所述混合物，且残余物不经进一步纯化即使用。用2-(3H-[1，2，3]三唑并[4，5-b]吡啶-3-基)-1，1，3，3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.129g，0.340mmol)处理所述残余物、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.058g，0.284mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.198mL，1.134mmol)于N，N-二甲基甲酰胺(2.000mL)中的混合物，并在环境温度下搅拌反应混合物过夜。在高真空下浓缩所述混合物，且残余物通过HPLC(20～95％乙腈/0.1％三氟乙酸/水，25mL/min，在Phenomenex® Luna®C18 5μm100 ÅAXIA™柱(250mm×21.2mm)上)纯化，得到96mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.88(s，1H)，7.67(s，1H)，7.45(td，J＝8.9，2.4Hz，2H)，7.03(ddd，J＝15.1，11.4，2.8Hz，2H)，6.80(dddd，J＝10.3，9.0，2.9，1.2Hz，2H)，4.53(s，2H)，4.45(s，2H)，2.83(s，2H)，2.45 2.33(m，2H)，2.08 1.91(m，2H)，2.01(s，2H)，1.80(td，J＝11.8，4.5Hz，2H)。MS(ESI+)m/z 527.0(M+H)$^+$。

[1279] 实施例174：N，N'-(2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1，4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物273)

[1280] 在环境温度下，将实施例173(65mg，0.123mmol)和四氢硼酸钠(23.32mg，0.616mmol)于甲醇/二氯甲烷混合物(1.0mL，1:1)中的混合物搅拌1小时。浓缩所述混合物，且残余物通过HPLC(20～95％乙腈/0.1％三氟乙酸/水，25mL/min，在Phenomenex® Luna®C18 5μm100 ÅAXIA™柱(250mm×21.2mm)上)纯化，得到54mg呈浅褐色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.497.39(m，3H)，7.22(s，1H)，7.00(ddd，J＝12.5，11.4，2.9Hz，2H)，6.78(dddd，J＝9.0，7.9，2.9，1.2Hz，2H)，5.04(d，J＝4.4Hz，1H)，4.43(s，2H)，4.40(s，2H)，4.00(dt，J＝8.7，3.7Hz，1H)，2.23(ddd，J＝12.2，9.5，2.3Hz，1H)，2.03(ddd，J＝12.3，10.5，4.7Hz，1H)，1.88(t，J＝12.9Hz，2H)，1.86 1.78(m，1H)，1.75(ddd，J＝12.9，7.8，2.4Hz，4H)。MS(ESI+)m/z 528.9(M+H)$^+$。

[1281] 实施例175:N,N'-(双环[1.1.1]戊-1,3-二基)双{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺}(化合物274)

[1282] 标题化合物是如实施例124B中所述,不过用实施例166B取代实施例9B并用实施例166A取代2-(4-氯-3-(甲氧基羰基)苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.65(s,2H),7.28(d,J=8.8Hz,2H),7.10(d,J=2.6Hz,2H),6.73(dd,J=8.9,2.6Hz,2H),4.41(s,4H),2.24(s,6H)。MS(ESI+)m/z 526.8$(M+H)^+$。

[1283] 实施例176:2-氯-5-{2-[(3-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)氨基]-2-氧代基乙氧基}苯甲酸甲酯(化合物275)

[1284] 标题化合物是如实施例124B中所述,不过用实施例166B取代实施例9B制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.73(s,1H),8.67(s,1H),7.47(d,J=8.8Hz,1H),7.37(d,J=3.0Hz,1H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),7.19 7.09(m,2H),6.75(dd,J=8.9,2.5Hz,1H),4.48(s,2H),4.42(s,2H),3.84(s,3H),2.26(s,6H)。MS(ESI-)m/z 536.8$(M-H)^-$。

[1285] 实施例177:2-[4-氯-3-(羟基甲基)苯氧基]-N-(3-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物276)

[1286] 在40℃下,将实施例176(0.07,0.130mmol)和四氢硼酸锂(0.028g,1.299mmol)于四氢呋喃(2.0mL)中的混合物搅拌24小时。在高真空下浓缩反应混合物,且残余物通过HPLC(10～95%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex® Luna®C18 5μm100 Å AXIA™柱(250mm×21.2mm)上)纯化,得到23mg呈浅黄色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(d,J=16.9Hz,2H),7.31(dd,J=10.7,8.8Hz,2H),7.15(dd,J=14.7,2.9Hz,2H),6.84(dd,J=8.7,3.2Hz,1H),6.77(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),5.41(s,1H),4.51(s,2H),4.43(d,J=8.4Hz,4H),2.27(s,6H)。MS(ESI-)m/z 509.0$(M-H)^-$。

[1287] 实施例178:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(2-氰基吡啶-4-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物277)

[1288] 标题化合物是如实施例127中所述,不过用4-羟基吡啶甲腈取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.76(s,1H),8.68(s,1H),8.56 8.49(m,1H),7.68 7.63(m,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.25(dd,J=5.8,2.6Hz,1H),7.04(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.82(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.64(s,2H),4.44(s,2H),2.23(s,6H)。MS(ESI+)m/z 445.0$(M+H)^+$。

[1289] 实施例179:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-(3-{2-[4-(五氟-λ^6-硫基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物278)

[1290] 标题化合物是如实施例127中所述,不过用实施例166C取代实施例28A并用4-(五氟硫基)苯酚取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.73(s,1H),8.65(s,1H),7.85-7.76(m,2H),7.29(d,J=8.9Hz,1H),7.13-7.04(m,3H),6.73(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),4.53(s,2H),4.40(s,2H),2.24(s,6H)。MS(ESI+)m/z 572.9$(M+H)^+$。

[1291] 实施例180:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物279)

[1292] 向2.5mL微波小瓶中装入实施例112B(35mg,1当量,0.102mmol)、Cs_2CO_3(66mg,0.2mmol)、5-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶(39mg,0.2mmol)和碘化钾(1.2mg,0.07当量,0.07mmol)。加入丙酮(1.5mL)。在Biotage®Initiator微波反应器中,在140℃(0-450W)下

加热所得混合物45分钟。完成后，然后过滤所述混合物并浓缩至干。将残余物溶解于1:1二甲亚砜/甲醇中并在Phenomenex® Luna®C8(2)5μm 100 ÅAXIA™柱(30mm×150mm)上，通过制备型反相HPLC纯化。使用乙腈(A)和0.1％三氟乙酸/水(B)的梯度，流动速率为50mL/min(0-0.5分钟，5％A；0.5-8.5分钟，5-100％线性梯度的A；8.7-10.7分钟，100％A；10.7-11.0分钟，100-5％线性梯度的A)，得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.32-8.21(m,1H),7.93(dd,J＝8.5,2.4Hz,1H),7.66(s,1H),7.54-7.43(m,1H),7.11-6.99(m,2H),6.84(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.53(s,2H),4.45(s,2H),3.86(s,2H),2.24(s,6H)。MS(APCI)m/z 500.1(M+H)$^+$。

[1293] 实施例181：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基]甲氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物280)

[1294] 标题化合物是如实施例180中所述，不过用5-(氯甲基)-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶取代5-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.60(dd,J＝2.6,0.7Hz,1H),8.51-8.45(m,1H),8.00(dd,J＝8.4,2.3Hz,1H),7.91(dd,J＝8.4,0.8Hz,1H),7.82(dd,J＝1.7,0.7Hz,1H),7.47(t,J＝8.9Hz,1H),7.04(dd,J＝11.3,2.9Hz,1H),6.89-6.83(m,1H),6.58(dd,J＝2.6,1.7Hz,1H),4.59(s,2H),4.45(s,1H),3.90(s,2H),2.25(s,6H)。MS(APCI)m/z 500.2(M+H)$^+$。

[1295] 实施例182：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物281)

[1296] 标题化合物是如实施例180中所述，不过用5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶取代5-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.13(dd,J＝2.4,0.7Hz,1H),7.73(dd,J＝8.5,2.4Hz,1H),7.47(t,J＝8.9Hz,1H),7.04(dd,J＝11.3,2.9Hz,1H),6.87-6.79(m,2H),4.46(d,4H),3.84(s,3H),3.82(s,2H),2.23(s,6H)。MS(APCI)m/z 464.2(M+H)$^+$。

[1297] 实施例183：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)甲氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物282)

[1298] 标题化合物是如实施例180中所述，不过用4-(氯甲基)-2,6-二甲基吡啶取代5-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.66(s,2H),7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.04(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.76(s,2H),4.46(s,2H),4.00(s,2H),2.66(s,6H),2.27(s,6H)。MS(APCI)m/z 462.2(M+H)$^+$。

[1299] 实施例184：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-氰基吡啶-3-基)甲氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物283)

[1300] 标题化合物是如实施例180中所述，不过用5-(氯甲基)吡啶甲腈盐酸盐取代5-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.82-8.74(m,1H),8.02(qd,J＝8.0,1.5Hz,1H),7.47(t,J＝8.9Hz,1H),7.04(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.89-6.81(m,1H),4.67(s,2H),4.45(s,2H),3.93(s,2H),2.25(s,6H)。MS(APCI)m/z 459.1(M+H)$^+$。

[1301] 实施例185：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物284)

[1302] 标题化合物是如实施例180中所述，不过用5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶取代5-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.76(d,J＝1.9Hz,

1H),8.08(ddd,J=8.1,2.0,0.9Hz,1H),7.90(dd,J=8.1,0.9Hz,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.04(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.68(s,2H),4.46(s,2H),3.94(s,2H),2.25(s,6H)。MS(APCI)m/z 502.1(M+H)$^+$。

[1303] 实施例186:2-[(5-环丙基吡嗪-2-基)氧基]-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物285)

[1304] 实施例186A:2-((5-环丙基吡嗪-2-基)氧基)乙酸乙酯

[1305] 在室温下,向溶于四氢呋喃(40mL)中的2-羟基乙酸乙酯(1.475g,14mmol)中加入叔丁醇钾(20mL,1M的四氢呋喃溶液,20mmol)。5分钟后,加入溶于四氢呋喃(5mL)中的2-溴-5-环丙基吡嗪(1.752g,8.8mmol)。在室温下搅拌所述混合物2天。通过加入水(20mL)淬灭反应,然后用乙酸乙酯(100mL)萃取。浓缩有机相,得到1.97g呈固体状的2-((5-环丙基吡嗪-2-基)氧基)乙酸乙酯。LC/MS(ESI+)m/z 223(M+H)$^+$。

[1306] 实施例186B:2-((5-环丙基吡嗪-2-基)氧基)乙酸

[1307] 向2-((5-环丙基吡嗪-2-基)氧基)乙酸乙酯(1.96g,8.8mmol)于甲醇(8mL)中的溶液中加入2M氢氧化钾水溶液(11mL)。在室温下搅拌所述混合物2小时并浓缩。接着用乙酸乙酯(80mL)萃取水性混合物。然后,用2NHCl水溶液将水相酸化至约pH 3,且接着用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。合并的有机相经Na_2SO_4干燥。过滤有机相并浓缩,得到0.6g呈固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.22(s,1H),8.12(s,1H),4.83(s,2H),2.13(m,1H),0.96(m,2H),0.80(m,2H)。MS(ESI+)m/z 195(M+H)$^+$。

[1308] 实施例186C:2-[(5-环丙基吡嗪-2-基)氧基]-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺

[1309] 向N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.169g,0.5mmol,实施例6C)和2-((5-环丙基吡嗪-2-基)氧基)乙酸(实施例186B,0.097g,0.5mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物中加入N,N-二异丙基乙胺(0.194g,1.5mmol),随后加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.209g,0.55mmol,HATU)。在室温下搅拌所述混合物3小时,然后用二氯甲烷(60mL)稀释。用水(50mL×2)和0.02M Na_2CO_3水溶液(50mL×2)洗涤所述混合物,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到0.24g固体残余物。将所述固体溶解于乙酸乙酯/甲醇(1:1,3mL)中,并在硅胶(80g)上,通过快速柱色谱法,用庚烷和乙酸乙酯(10至60%)洗脱来纯化,得到81mg呈白色固体状的标题化合物(34%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.72(s,1H),8.63(s,1H),8.20(s,1H),8.16(s,1H),7.55(d,J=8,1H),7.24(d,J=2,1H),6.98(dd,J=8,2,1H),4.68(s,2H),4.48(s,2H),2.23(s,6H),2.13(m,1H),0.96(m,2H),0.82(m,2H)。MS(ESI+)m/z 477(M+H)$^+$。

[1310] 实施例187:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[2-(3,4-二氯苯基)-2-氧代基乙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物286)

[1311] 在室温下,将N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺盐酸盐(实施例112A,0.096g,0.3mmol)、2-溴-1-(3,4-二氯苯基)乙酮(0.096g,0.36mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.116g,0.9mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.6mL)中的混合物搅拌1小时。用乙酸乙酯(40mL)稀释反应混合物并用0.1M Na_2HPO_3水溶液(60mL×3)洗涤。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到0.16g固体残余物。将所述固体溶解于乙酸乙酯(1.5mL)中并在硅胶

(80g)上,通过快速柱色谱法,用庚烷和乙酸乙酯(70至100%)洗脱来纯化,得到40mg呈白色固体状的标题化合物(28%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.60(s,1H),8.18(d,J=2,1H),7.94(dd,J=8,2,1H),7.82(d,J=8,1H),7.48(t,J=8,1H),7.07(dd,J=8,2,1H),6.85(dd,J=8,2,1H),4.47(s,2H),4.07(s,2H),1.97(s,6H)。MS(ESI+)m/z 471(M+H)$^+$。

[1312] 实施例188:N-(3-{[2-(4-氯苯基)-2-氧代基乙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺(化合物287)

[1313] 向在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺盐酸盐(0.338g,1mmol,实施例6C)和N,N-二异丙基乙胺(0.45g,3.5mmol)中加入在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的2-氯-1-(4-氯苯基)乙酮(0.208g,1.1mmol)。在45℃下搅拌所述混合物2小时。用乙酸乙酯(100mL)稀释反应混合物并用0.1M Na_2HPO_3水溶液(80mL×3)洗涤。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到0.46g残余物。将残余物溶解于乙酸乙酯(2mL)中并在硅胶(80g)上,通过快速柱色谱法,用庚烷和乙酸乙酯(70至100%)洗脱来纯化,得到286mg呈白色固体状的标题化合物(63%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.60(s,1H),8.00(d,J=8,2H),7.60(d,J=8,2H),7.54(d,J=8,1H),7.25(d,J=2,1H),6.98(dd,J=8,2,1H),4.47(s,2H),4.04(s,2H),2.84(m,1H),1.96(s,6H)。MS(ESI+)m/z 453(M+H)$^+$。

[1314] 实施例189:N-(3-{[2-(4-氯苯基)-2-羟基乙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺(化合物288)

[1315] 在室温下,将N-(3-{[2-(4-氯苯基)-2-氧代基乙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺(实施例188,0.254g,0.56mmol)和硼氢化钠(0.085g,2.24mmol)于甲醇(2mL)中的混合物搅拌过夜。加入1N HCl水溶液(1.5mL)。在室温下搅拌所述混合物1小时,并用2M碳酸钠水溶液碱化至约pH 10。用乙酸乙酯(25mL×3)萃取所述混合物。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到0.26g残余物。将残余物溶解于乙酸乙酯(2mL)中并在硅胶(40g)上,通过快速柱色谱法,用乙酸乙酯和甲醇(0至8%)洗脱来纯化,得到182mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.60(s,1H),7.54(d,J=8,1H),7.36(m,4H),7.25(t,J=2,1H),6.98(dd,J=8,2,1H),5.35(d,J=5,1H),4.57(m,1H),4.46(s,2H),2.58(d,J=8,2H),2.36(m,1H),1.95(m,6H)。MS(ESI+)m/z 455(M+H)$^+$。

[1316] 实施例190:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[2-(4-氯苯基)-2-氧代基乙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物289)

[1317] 向在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺盐酸盐(实施例112A,0.642g,2mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.9g,7mmol)中加入在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的2-氯-1-(4-氯苯基)乙酮(0.416g,2.2mmol)。在45℃下搅拌所述混合物1.5小时。用乙酸乙酯(100mL)稀释反应混合物并用0.1M Na_2HPO_3水溶液(80mL×3)洗涤。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到0.88g残余物。将残余物溶解于乙酸乙酯(2mL)中并在硅胶(80g)上,通过快速柱色谱法,用庚烷和乙酸乙酯(70至100%)洗脱来纯化,得到359mg呈白色固体状的标题化合物(41%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.60(s,1H),8.00(d,J=8,2H),7.60(d,J=8,2H),7.49(d,t=8,1H),7.06(dd,J=8,2,1H),6.84(m,1H),4.46(s,2H),4.05(s,2H),2.84(m,1H),1.96(s,6H)。MS(ESI+)m/z 437(M+H)$^+$。

[1318] 实施例191:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[2-(4-氯苯基)-2-羟基乙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物290)

[1319] 在室温下,将2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[2-(4-氯苯基)-2-氧代基乙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(0.341g,0.78mmol,实施例190)和硼氢化钠(0.118g,3.12mmol)于甲醇(5mL)中的混合物搅拌过夜。加入1N HCl水溶液(1.5mL)。在室温下搅拌所述混合物1小时,并用2M碳酸钠水溶液碱化至约pH 10。用乙酸乙酯(50mL×2)萃取所述混合物。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到0.36g残余物。将残余物溶解于乙酸乙酯(2mL)中并在硅胶(40g)上,通过快速柱色谱法,用乙酸乙酯和甲醇(0至9%)洗脱来纯化,得到310mg呈白色固体状的标题化合物(90%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.60(s,1H),7.48(t,J=8,1H),7.36(m,4H),7.06(dd,J=8,2,1H),6.84(m,1H),5.36(d,J=5,1H),4.58(m,1H),4.45(s,2H),2.59(d,J=8,2H),2.35(m,1H),1.95(m,6H)。MS(ESI+)m/z 439$(M+H)^+$。

[1320] 实施例192:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代基乙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物291)

[1321] 向在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺盐酸盐(实施例112A,0.321g,1。mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.45g,3.5mmol)中加入在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的2-氯-1-(4-氯-3-氟苯基)乙酮(0.23g,1.1mmol)。在室温下搅拌所述混合物5小时。用乙酸乙酯(80mL)稀释反应混合物且接着用2M碳酸钠水溶液(50mL×3)洗涤。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到0.46g残余物。将残余物溶解于乙酸乙酯(2mL)中并在硅胶(80g)上,通过快速柱色谱法,用庚烷和乙酸乙酯(70至100%)洗脱来纯化,得到164mg呈白色固体状的标题化合物(36%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.60(s,1H),7.97(dd,J=8,2,1H),7.83(dd,J=8,2,1H),7.76(d,t=8,1H),7.47(d,t=8,1H),7.04(dd,J=8,2,1H),6.83(m,1H),4.44(s,2H),4.05(s,2H),2.85(m,1H),1.95(s,6H)。MS(ESI+)m/z 455$(M+H)^+$。

[1322] 实施例193:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-羟基乙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物292)

[1323] 在室温下,将2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代基乙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(实施例192,0.15g,0.33mmol)和硼氢化钠(0.050g,1.32mmol)于甲醇(5mL)中的混合物搅拌过夜。加入1N HCl水溶液(1mL)。在室温下搅拌所述混合物1小时,然后用2M碳酸钠水溶液碱化至约pH 10。用乙酸乙酯(50mL×2)萃取所述混合物。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到0.36g残余物。将残余物溶解于乙酸乙酯(2mL)中,并在硅胶(40g)上,通过快速柱色谱法,用乙酸乙酯和甲醇(0至9%)洗脱来纯化,得到127mg呈白色固体状的标题化合物(84%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.60(s,1H),7.50(m,2H),7.35(dd,J=8,1,1H),7.21(dd,J=7,1,1H),7.06(dd,J=8,2,1H),6.85(m,1H),5.48(d,J=5,1H),4.58(m,1H),4.45(s,2H),2.61(d,J=8,2H),2.43(m,1H),1.95(m,6H)。MS(ESI+)m/z 457$(M+H)^+$。

[1324] 实施例194:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-(4-氯苯基)-3-氧代基丙酰胺(化合物293)

[1325] 实施例194A:3-(4-氯苯基)-3-氧代基丙酸

[1326] 向装备有磁力搅拌棒的100mL圆底烧瓶中装入KOH(1.35g,24.1mmol)。加入水

(28.2mL)，并在环境温度下搅拌所述溶液时，加入3-(4-氯苯基)-3-氧代基丙酸甲酯(3g，14.11mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物44小时。用甲基叔丁基醚(2×10mL)洗涤碱性水性反应混合物两次，然后在冰浴中冷却并用1N HCl水溶液缓慢处理。通过过滤收集所得白色沉淀并用水冲洗，得到标题化合物(209mg，1.05mmol，7.4％产率)。^{1}H NMR(501MHz，DMSO-d_6)δppm 12.72(s，1H)，7.96(d，J＝8.7Hz，2H)，7.60(d，J＝8.7Hz，2H)，4.04(s，2H)。

[1327] 实施例194B：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-(4-氯苯基)-3-氧代基丙酰胺

[1328] 向配备磁力搅拌棒的4mL小瓶中装入实施例194A的产物(87mg，0.44mmol)、实施例112A的产物(128mg，0.40mmol)和(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代基亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-(N-吗啉基)-碳鎓六氟磷酸盐(COMU，206mg，0.48mmol)。用隔膜螺旋盖密封小瓶并将内含物放在干燥氮气气氛下。经由注射器引入N，N-二甲基甲酰胺(DMF)(2mL)，得到溶液，在环境温度下搅拌，同时经由注射器逐滴加入N，N-二异丙基乙胺(0.21mL，1.20mmol)。当加入完成时，在环境温度下搅拌反应混合物20.5小时。使反应混合物在稀柠檬酸水溶液(5mL)与乙酸乙酯(5mL)之间分配。用盐水(2×5mL)洗涤有机层两次，然后经无水$MgSO_4$干燥并过滤。减压浓缩滤液，得到黄色油状物，用热水搅拌。倾析出水，并用甲基叔丁基醚处理残余物，得到浅黄色固体，将其通过过滤分离并与以下描述的另外的材料组合。滤液经无水$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩。残余物通过制备型HPLC(Phenomenex® Luna®C8(2)5μm 100ÅAXIA™柱(30mm×75mm)；使用乙腈(A)和0.1％三氟乙酸/水(B)的梯度，流动速率为50mL/min(0-1.0分钟，5％A；1.0-8.5分钟，5-100％线性梯度的A；8.5-11.5分钟，100％A；11.5-12.0分钟，95-5％线性梯度的A)纯化，又得到固体。合并固体，得到标题化合物(136mg，0.29mmol；73％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 7.93(d，J＝8.6Hz，2H)，7.48(d，J＝8.6Hz，2H)，7.32(t，J＝8.6Hz，1H)，6.83(s，1H)，6.76(dd，J＝10.3，3.0Hz，1H)，6.67(ddd，J＝8.8，2.9，1.3Hz，1H)，4.39(s，2H)，3.89(s，2H)，2.48(s，6H)；MS(ESI$^+$)m/z 465(M+H)$^+$。

[1329] 实施例195：(2E)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-(4-氯苯基)丙-2-烯酰胺(化合物294)

[1330] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.74(s，1H)，8.73(s，1H)，7.57(d，J＝8.6Hz，2H)，7.53-7.45(m，3H)，7.39(d，J＝15.8Hz，1H)，7.08(dd，J＝11.4，2.8Hz，1H)，6.86(ddd，J＝9.0，2.9，1.2Hz，1H)，6.54(d，J＝15.9Hz，1H)，4.49(s，2H)，2.29(s，6H)；MS(ESI$^+$)m/z 449(M+H)$^+$。

[1331] 实施例196：2-(3，4-二氯苯氧基)-N-(3-{2-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物295)

[1332] 利用实施例107B中所述的反应和纯化条件，用实施例6C的产物取代实施例9B的产物，得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.71(br s，2H)，8.16(d，J＝3.0Hz，1H)，7.55(d，J＝8.9Hz，1H)，7.29-7.23(m，2H)，7.19-7.14(m，1H)，6.99(dd，J＝8.9，2.9Hz，1H)，4.49(s，2H)，4.47(s，2H)，2.39(s，3H)，2.26(br s，6H)；MS(ESI$^+$)m/z 450(M+H)$^+$。

[1333] 实施例197：2-{[2，6-双(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物296)

[1334] 在Biotage®Initiator微波反应器中，在130℃下将实施例28A(60.0mg，0.166mmol)、2，6-双(三氟甲基)吡啶-4-醇(57.6mg，0.25mmol)和碳酸钾(45.9mg，

0.33mmol)于丙酮(2.5mL)中的混合物加热20分钟。减压浓缩反应混合物。用盐水处理残余物并用乙酸乙酯萃取(2×)。减压浓缩合并的有机层,且残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(35mg,0.063mmol,38%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.82(s,1H),8.71(s,1H),7.78(s,2H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.84(s,2H),4.46(s,2H),2.26(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 556.0(M+H)$^+$。

[1335] 实施例198:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物297)

[1336] 实施例198A:1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

[1337] 在迪恩-斯塔克分水器存在下,在120℃下将4-氧代基环己烷甲酸乙酯(11.70mL,73.4mmol)、乙-1,2-二醇(12.29mL,220mmol)和对甲苯磺酸单水合物(1.397g,7.34mmol)于甲苯(200mL)中的混合物搅拌180分钟。用N-乙基-N-异丙基丙-2-胺中和反应混合物且接着浓缩。残余物在硅胶上纯化(0-30%乙酸乙酯/庚烷),得到12.77g呈澄清油状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 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)。

[1338] 实施例198B:8-乙酰基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙基酯

[1339] 在5℃以下,向二异丙胺(5.19mL,36.4mmol)于四氢呋喃(25mL)中的0℃溶液中缓慢加入正丁基锂。搅拌30分钟后,在氮气下将所述溶液冷却至-78℃,并缓慢加入实施例198A(6.0g,28.0mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液,且在所述温度下搅拌所得混合物30分钟。然后,缓慢加入乙酰氯(2.59mL,36.4mmol)以维持温度低于-60℃,并在-70℃下搅拌所述混合物2小时。用饱和NH_4Cl溶液淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取水相。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,并使残余物在硅胶上纯化(0-70%乙酸乙酯/庚烷),得到6.78g呈澄清油状的标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 4.19-4.11(m,2H),3.85(s,4H),2.13(s,3H),2.10-2.01(m,2H),1.90(ddd,J=13.9,9.6,4.6Hz,2H),1.54(th,J=13.6,4.7Hz,4H),1.18(dd,J=7.6,6.5Hz,3H)。

[1340] 实施例198C:1-乙酰基-4-氧代基环己烷-1-甲酸乙酯

[1341] 在环境温度下,将实施例198B(6.5g,25.4mmol)和HCl(21.13mL,127mmol)于丙酮(60mL)中的混合物搅拌过夜。减压去除挥发性物质,并使残余物在水与二氯甲烷之间分配。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,得到5.46g呈澄清油状的标题化合物,不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 4.16(q,J=7.1Hz,2H),2.17(s,3H),2.35 2.07(m,8H),1.17(t,J=7.1Hz,3H)。

[1342] 实施例198D:4-(苯甲基氨基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

[1343] 在迪恩-斯塔克分水器存在下,在130℃下将实施例198C(9.7g,45.7mmol)、苯甲基胺(14.98mL,137mmol)和对甲苯磺酸单水合物(0.087g,0.457mmol)于甲苯(100mL)中的混合物搅拌过夜。浓缩所述混合物,并用乙酸乙酯(50mL)与3N HCl(100mL)的混合物搅拌残余物30分钟。通过过滤收集沉淀,用乙酸乙酯/庚烷混合物洗涤,空气干燥,得到11.3g呈HCl盐形式的标题化合物。用6N NaOH中和滤液并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并过滤。残余物在硅胶上纯化(0-70%乙酸乙酯/庚烷),又得到0.77g呈黄

色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.73(t,J＝6.2Hz,2H),7.87-7.12(m,5H),4.09(m,4H),2.88(s,2H),2.08(dt,J＝20.7,13.4Hz,6H),1.16(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ESI$^+$)m/z 302.1(M+H)$^+$。

[1344] 实施例198E:4-氨基-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯,盐酸

[1345] 在50mL压力瓶中,向实施例198D(11.2g,33.2mmol)于四氢呋喃(110mL)中的混合物中加入20％Pd(OH)$_2$/C(潮湿,2.2g,1.598mmol),并在50psi氢气下,在50℃下振荡反应22小时。将反应混合物冷却至环境温度,通过过滤去除固体并用甲醇(1L)洗涤。浓缩滤液和洗涤液,得到7.9g呈浅黄色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)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)。

[1346] 实施例198F:4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

[1347] 向实施例198E(7.8g,31.5mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(22.00mL,126mmol)和2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(7.41g,36.2mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的悬浮液中加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(14.97g,39.4mmol),并在环境温度下搅拌所得褐色溶液16小时。加入水,并搅拌所述混合物15分钟。通过过滤收集沉淀,用水洗涤,并空气干燥,得到12.1g呈灰白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 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$^+$)m/z 398.0(M+H)$^+$。

[1348] 实施例198G:4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[1349] 在环境温度下,将实施例198F(11.37g,28.6mmol)和氢氧化钠(7.15mL,57.2mmol,8M溶液)于甲醇(100mL)中的悬浮液搅拌16小时。去除挥发性物质,并用1N HCl酸化残余物。通过过滤收集沉淀并在真空烘箱中干燥,得到9.9g呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)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$^-$)m/z 368.1(M-H)$^-$。

[1350] 实施例198H:N-(4-氨基-3-氧代基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[1351] 在110℃下,将实施例198G(3.24g,8.76mmol)、叠氮磷酸二苯酯(2.84mL,13.14mmol)和三乙胺(3.66mL,26.3mmol)于甲苯(100mL)中的混合物加热2小时。将所述溶液冷却至环境温度并倒入150mL 3N HCl溶液中。搅拌所述混合物16小时,得到悬浮液。过滤沉淀,用乙酸乙酯洗涤,并空气干燥,得到呈白色固体状的盐酸盐形式的标题化合物(1.63g)。接着用固体碳酸氢钠碱化滤液并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液并在硅胶上纯化(0-10％甲醇/二氯甲烷),得到呈游离碱形式的标题化合物(0.6g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.49(s,3H),8.08(s,1H),7.45(t,J＝8.9Hz,1H),7.01(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.79(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.48(s,2H),2.90

(s,2H),2.12-1.79(m,8H)。

[1352] 实施例198I:N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺盐酸盐

[1353] 将实施例198H(2.5g,6.63mmol)和硼氢化钠(1.254g,33.1mmol)于甲醇/二氯甲烷的1:1混合物(50mL)中的混合物搅拌24小时。去除挥发性物质,并使残余物在水与二氯甲烷之间分配。分离有机部分,干燥($MgSO_4$),并浓缩。接着用4N HCl的二噁烷溶液处理残余物。用音波处理悬浮液并浓缩。真空干燥残余物,得到2.82g呈浅黄色固体状的标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.97(s,3H),7.72(s,1H),7.40(t,J=8.9Hz,1H),6.95(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.74(ddd,J=9.0,2.9,1.1Hz,1H),5.64(s,1H),4.41(s,2H),3.83(d,J=9.1Hz,1H),2.24(td,J=10.8,9.9,5.3Hz,1H),1.96-1.51(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 343.0(M+H)$^+$。

[1354] 实施例198J:N,N'-(2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[1355] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.756g,1.988mmol)处理实施例198H(0.5g,1.325mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.339g,1.657mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.157mL,6.63mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应混合物30分钟,观察到完全转化。加入水,并搅拌所得混合物15分钟。通过过滤收集沉淀,用水洗涤,并在真空烘箱中,在50℃下干燥2小时,得到0.64g呈白色固体状的标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.88(s,1H),7.67(s,1H),7.45(td,J=8.9,2.4Hz,2H),7.03(ddd,J=15.0,11.4,2.8Hz,2H),6.80(dddd,J=10.3,8.9,2.9,1.2Hz,2H),4.53(s,2H),4.45(s,2H),2.83(s,2H),2.45-2.33(m,2H),2.10-1.90(m,4H),1.81(td,J=11.6,6.3Hz,2H);MS(ESI$^+$)m/z 527.0(M+H)$^+$。

[1356] 实施例198K:N,N'-(2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[1357] 向实施例198J(0.63g,1.195mmol)于二氯甲烷(10mL)和甲醇(10mL)中的溶液中逐份加入硼氢化钠(0.226g,5.97mmol),并在环境温度下搅拌所述混合物4小时。去除挥发性物质,并用二氯甲烷/甲醇湿磨残余物,得到0.32g呈白色固体状的标题化合物。浓缩滤液,并使残余物在硅胶上纯化(10-100%乙酸乙酯/庚烷),得到0.21g标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.49-7.39(m,3H),7.22(s,1H),7.00(ddd,J=12.4,11.4,2.8Hz,2H),6.78(tdd,J=9.1,2.9,1.2Hz,2H),5.04(s,1H),4.41(d,J=13.3Hz,4H),4.00(dd,J=9.6,3.1Hz,1H),2.23(ddd,J=12.1,9.4,2.2Hz,1H),2.09-1.97(m,1H),1.93-1.80(m,2H),1.84-1.68(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 529.1(M+H)$^+$。

[1358] 实施例198L:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[1359] 标题化合物是通过对实施例198K进行手性制备型SFC(超临界流体色谱法),作为从柱洗脱的第二个峰分离。制备型SFC是在以SuperChrom™软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行。制备型SFC系统配备8向制备型柱切换器、CO_2泵、调节泵、自动背压调控器(ABPR)、UV检测器和6位洗脱份收集器。流动相包含在甲醇调节剂存在下,以流动速率70g/min加压至350psi的Dewar完全干燥的未经认证的CO_2所供应的超临界CO_2。柱处于环境

温度且背压调控器设定成维持100巴。将样品溶解于甲醇/二氯甲烷(1:1)混合物中达到10mg/mL浓度。将样品以1mL(10mg)注射液装载至调节剂流中。流动相在30％甲醇:CO_2下保持等浓度。以时间触发洗脱份收集。仪器装备尺寸为21mm i.d.×250mm长度且具有5μm颗粒的Chiralpak®AD-H柱。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.49-7.39(m,3H),7.23(s,1H),7.00(ddd,J＝12.4,11.4,2.9Hz,2H),6.78(dddd,J＝9.0,8.0,2.9,1.2Hz,2H),5.05(s,1H),4.41(d,J＝13.5Hz,4H),4.00(dd,J＝9.4,3.0Hz,1H),2.23(ddd,J＝12.3,9.4,2.3Hz,1H),2.03(ddd,J＝12.3,10.5,4.7Hz,1H),1.89(d,J＝10.7Hz,2H),1.87-1.76(m,1H),1.74(ddd,J＝12.6,6.7,2.4Hz,5H);MS(ESI$^+$)m/z 529.1(M+H)$^+$。

[1360] 实施例199:N,N'-[(2R)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物298)

[1361] 标题化合物是使用实施例198中所述的手性制备型SFC作为从柱洗脱的第一个峰分离。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53-7.43(m,3H),7.28(s,1H),7.04(ddd,J＝12.3,11.5,2.9Hz,2H),6.82(tdd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,2H),5.10(s,1H),4.45(d,J＝13.5Hz,4H),4.04(dd,J＝9.6,3.1Hz,1H),2.27(ddd,J＝12.2,9.4,2.2Hz,1H),2.07(ddd,J＝12.2,10.4,4.7Hz,1H),1.96-1.72(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 529.1(M+H)$^+$。

[1362] 实施例200:N,N'-(2-甲氧基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物299)

[1363] 在0℃下,向实施例198K(0.05g,0.094mmol)和氢氧化钾(6.62mg,0.118mmol)于二甲亚砜(1.0mL)中的悬浮液中加入碘甲烷(7.38μL,0.118mmol),并在环境温度下搅拌所述混合物30分钟。加入水,并用二氯甲烷萃取所述混合物。有机层经硫酸镁干燥并浓缩。残余物通过HPLC纯化(在Phenomenex® Luna®C18(2)5μm100Å AXIA™柱(250mm×21.2mm)或Phenomenex® Luna®C18(2)10μm100Å AXIA™柱(250mm×50mm)上进行。使用乙腈(A)和0.1％三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为25mL/min。所用线性梯度为经约10分钟从约5％A至约95％A。检测方法为218nm和254nm波长的UV),得到18mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm7.32(td,J＝8.6,3.7Hz,2H),6.78-6.70(m,2H),6.75-6.61(m,3H),6.14(s,1H),4.35(d,J＝5.7Hz,4H),3.73(ddd,J＝9.2,3.8,1.6Hz,1H),3.34(s,3H),2.65-2.45(m,3H),2.17-1.81(m,7H);MS(ESI$^-$)m/z 541.2(M-H)$^-$。

[1364] 实施例201:N,N'-[2-(二甲基氨基)双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物300)

[1365] 在微波小瓶中,在85℃下将实施例198J(100mg,0.190mmol)、二甲基胺(0.119mL,0.237mmol)和四异丙氧基钛(IV)(0.167mL,0.569mmol)于二氯乙烷(2.0mL)中的混合物搅拌8小时。将小瓶冷却至环境温度并加入三乙酰氧基硼氢化钠(201mg,0.948mmol),并在85℃下搅拌所述混合物16小时。去除挥发性物质,且残余物通过HPLC(经15分钟10-95％乙腈/0.1％三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm(250mm×21.2mm)柱上)纯化,得到6mg呈固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.95(s,1H),7.98(s,1H),7.86(s,1H),7.54(td,J＝8.9,4.6Hz,2H),7.10(td,J＝11.3,2.8Hz,2H),6.88(td,J＝8.6,2.7Hz,2H),4.66-4.50(m,4H),4.34(d,J＝9.4Hz,1H),2.84(dd,J＝21.6,4.7Hz,6H),2.37(td,J＝11.9,10.4,2.8Hz,1H),2.32-2.08(m,4H),2.12-2.00(m,1H),1.97-1.74(m,3H),

1.52(ddd,J＝22.1,14.1,8.1Hz,1H);MS(ESI$^+$)m/z 556.1(M+H)$^+$。

[1366] 实施例202:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-羟基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物301)

[1367] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.125g,0.328mmol)处理实施例198I(0.1g,0.219mmol)、2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸(0.073g,0.328mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.153mL,0.876mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应混合物过夜。在高真空下去除挥发性物质,且残余物通过HPLC(经15分钟10-95％乙腈/0.1％三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm(250mm×21.2mm)柱上)纯化,得到47mg呈固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.40(d,J＝2.9Hz,1H),7.81(d,J＝8.8Hz,1H),7.55-7.40(m,3H),7.36(s,1H),6.99(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.77(ddd,J＝9.0,3.0,1.2Hz,1H),5.00(s,1H),4.61(s,2H),4.40(s,2H),4.05(d,J＝9.3Hz,1H),2.23(dd,J＝13.2,9.5Hz,1H),2.04-1.85(m,4H),1.81-1.68(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 546.0(M+H)$^+$。

[1368] 实施例203:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-3-羟基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物302)

[1369] 标题化合物是使用实施例198中所述的方法,通过对实施例202进行手性制备型SFC,作为从柱洗脱的第二个峰分离。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.40(d,J＝2.9Hz,1H),7.81(d,J＝8.7Hz,1H),7.55-7.40(m,3H),7.36(s,1H),6.99(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.77(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.00(d,J＝4.3Hz,1H),4.61(s,2H),4.40(s,2H),4.04(dt,J＝8.1,3.2Hz,1H),2.23(dd,J＝13.1,9.6Hz,1H),2.04-1.81(m,4H),1.86 1.68(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 545.9(M+H)$^+$。

[1370] 实施例204:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3R)-3-羟基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物303)

[1371] 标题化合物是使用实施例198中所述的方法,通过对实施例202进行手性制备型SFC,作为从柱洗脱的第一个峰分离。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.40(d,J＝2.9Hz,1H),7.81(d,J＝8.7Hz,1H),7.55 7.36(m,4H),6.98(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.77(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),5.03(s,1H),4.61(s,2H),4.40(s,2H),4.04(d,J＝9.0Hz,1H),2.23(dd,J＝13.2,9.6Hz,1H),2.04-1.81(m,4H),1.83-1.68(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 546.0(M+H)$^+$。

[1372] 实施例205:[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙基]氨基甲酸苯甲酯(化合物304)

[1373] 利用实施例107B中所述的反应和纯化条件,用((苯甲基氧基)羰基)甘氨酸(Aldrich)取代实施例107A的产物,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,1H),8.47(s,1H),7.49(t,J＝8.9Hz,1H),7.40-7.27(m,6H),7.07(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),5.03(s,2H),4.47(s,2H),3.55(d,J＝6.2Hz,2H),2.22(br s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 476(M+H)$^+$。

[1374] 实施例206:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物305)

[1375] 实施例206A:2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-醇

[1376] 通过保持约10-20℃的温度,在5-7分钟内向5-溴-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂

环戊烯(5.75mL,42.2mmol)于四氢呋喃(80mL)中的冷溶液中加入异丙基氯化镁于四氢呋喃中的2.0M溶液(28.1mL,56.1mmol)。在所述温度下搅拌反应混合物15分钟且接着使其达到环境温度过夜。用冰浴冷却反应混合物,并经2分钟逐滴加入硼酸三异丙酯(12.74mL,54.9mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物30分钟。然后,将反应混合物冷却至10℃,并将10%硫酸溶液(50mL)缓慢加入至反应混合物中,引起略微放热,达到20℃。在环境温度下搅拌反应混合物15分钟并转移至分液漏斗中。加入一些水以溶解盐。分离水层并用乙酸乙酯洗涤。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机部分。分离有机萃取物,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。接着将残余物溶解于叔丁基甲基醚(100mL)中,冷却至0℃并将30%过氧化氢的水溶液(5.39mL,52.7mmol)缓慢加入至反应混合物中,随后加入水(60mL)。搅拌所述混合物过夜,同时使其升温至环境温度。用乙酸乙酯稀释反应混合物并用10%硫代硫酸钠溶液和盐水洗涤两次。用硫酸镁干燥有机层并过滤。浓缩滤液,并使残余物在硅胶上纯化(0-50%乙酸乙酯/庚烷),得到6.43g呈琥珀色油状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.79(s,1H),7.16(d,J=8.7Hz,1H),6.79(d,J=2.4Hz,1H),6.56(dd,J=8.7,2.5Hz,1H)。

[1377] 实施例206B:2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸

[1378] 在环境温度下,向实施例206A于N,N-二甲基甲酰胺中的溶液(30mL)中加入碳酸钾(4.76g,34.5mmol)和溴乙酸叔丁酯(2.91mL,19.82mmol)。将所述混合物升温至65℃并将其搅拌1.5小时。将所述混合物冷却至环境温度并用乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)稀释。分离各层,并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取水层。合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩,得到[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酸叔丁酯,不经进一步纯化即使用。将所述粗物质溶解于甲醇(60mL)和水(20.00mL)中并用5M氢氧化钠溶液(17.35mL,87mmol)处理。使所述反应混合物在环境温度下搅拌2小时。减压去除挥发性物质,并用1N HCl溶液酸化残余物。通过过滤收集所得沉淀,空气干燥,得到呈白色固体状的标题化合物(3.28g,14.13mmol,81%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)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);MS(ESI$^-$)m/z 231.0(M-H)$^-$。

[1379] 实施例206C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺

[1380] 标题化合物是使用实施例202中所述的方法,用实施例206B取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm7.49-7.40(m,2H),7.28(d,J=8.9Hz,1H),7.19(s,1H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.99(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.81-6.67(m,2H),4.39(d,J=2.6Hz,4H),3.99(dd,J=9.7,3.1Hz,1H),2.24(ddd,J=12.4,9.5,2.4Hz,1H),2.12-2.00(m,1H),1.96-1.69(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 557.0(M+H)$^+$。

[1381] 实施例207:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-羟基-4-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物306)

[1382] 实施例207A:2-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-氧代基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺

[1383] 向实施例198H(0.6g,1.591mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.389mL,7.95mmol)于四氢呋喃(10.0mL)中的混合物中逐滴加入2-氯乙酰氯(0.198g,1.750mmol),

并在环境温度下搅拌所述混合物过夜。加入水，并用乙酸乙酯萃取所述混合物。用盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液，并使残余物在硅胶上纯化(0-75％乙酸乙酯/庚烷)，得到0.43g呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm7.86(d,J＝13.7Hz,2H),7.45(t,J＝8.9Hz,1H),7.01(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.79(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.45(s,2H),4.09(s,2H),2.82(s,2H),2.37-1.75(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 417.0(M+H)$^+$。

[1384] 实施例207B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-羟基-4-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[1385] 在2mL微波小瓶中，在140℃下将实施例207A(0.043g,0.103mmol)、5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(0.034g,0.206mmol)、碳酸钾(0.028g,0.206mmol)和碘化钾(1.198mg,7.21μmol)于丙酮(1.0mL)中的混合物搅拌45分钟。过滤冷却的悬浮液，且粗物质通过HPLC(10-85％乙腈/0.1％三氟乙酸/水，25mL/min，在Phenomenex®C18 5μm柱上)纯化，得到44mg呈浅黄色固体状的2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-氧代基-4-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺。将所述固体溶解于甲醇/二氯甲烷混合物(1:1,2mL)中并用硼氢化钠(0.019g,0.515mmol)处理。在环境温度下搅拌反应混合物1小时。加入水，并用二氯甲烷萃取所述混合物。分离有机层，干燥($MgSO_4$)，并浓缩，得到32mg呈浅褐色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm8.58-8.50(m,2H),7.68(s,1H),7.49-7.39(m,2H),7.35(s,1H),6.98(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.77(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.02(s,1H),4.63(s,2H),4.40(s,2H),4.03(dd,J＝9.8,3.1Hz,1H),2.29-2.18(m,1H),2.04-1.76(m,4H),1.80-1.68(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 546.1(M+H)$^+$。

[1386] 实施例208:(2S)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氯苯基)-2-羟基乙酰胺(化合物307)

[1387] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.35(s,4H),7.32(t,J＝8.6Hz,1H),6.85(s,1H),6.77-6.71(m,2H),6.66(ddd,J＝8.9,2.9,1.3Hz,1H),5.00(d,J＝3.2Hz,1H),4.37(s,2H),3.54(d,J＝3.6Hz,1H),2.45(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 453(M+H)$^+$。

[1388] 实施例209:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-羟基-4-(2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物308)

[1389] 标题化合物是使用实施例207中所述的方法，用2-(三氟甲基)吡啶-4-醇取代5-(三氟甲基)吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm8.53(d,J＝5.7Hz,1H),7.49-7.39(m,2H),7.43-7.34(m,2H),7.19(dd,J＝5.8,2.5Hz,1H),6.98(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.77(dt,J＝8.7,1.8Hz,1H),4.64(s,2H),4.40(s,2H),4.05(dd,J＝9.5,3.0Hz,1H),2.23(dd,J＝13.2,9.3Hz,1H),2.02-1.74(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 546.2(M+H)$^+$。

[1390] 实施例210:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[3-氧代基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢哒嗪-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物309)

[1391] 实施例210A和B:{[5-氯-3-氧代基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢哒嗪-4-基]氧基}乙酸叔丁酯(A)和{[5-氯-6-氧代基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基}乙酸叔丁酯(B)

[1392] 向配备磁力搅拌棒的100mL圆底烧瓶中装入2-羟基乙酸叔丁酯(1.07g,8.10mmol)

和4,5-二氯-2-(2,2,2-三氟乙基)哒嗪-3(2H)-酮(FCH Group;CAS:97137-16-1;2g,8.10mmol)。将烧瓶内含物放在干燥氮气气氛下并经由注射器引入四氢呋喃(THF)(16mL)。在环境温度下搅拌所得溶液,同时逐滴加入双(三甲基硅烷基)氨基锂(1.0M的THF溶液;8.10mL,8.10mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物65小时。用乙酸乙酯(30mL)稀释反应混合物并用稀柠檬酸水溶液(2×10mL)和盐水(1×10mL)洗涤。有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗混合物,经由柱色谱法纯化(SiO_2,10-35%乙酸乙酯/庚烷),得到较早洗脱的标题化合物A(577mg,1.7mmol,21%产率)和稍后洗脱的标题化合物B(768mg,2.2mmol,28%产率)。标题化合物A:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.77(s,1H),5.21(s,2H),4.71(q,J=8.3Hz,2H),1.45(s,9H);MS(ESI^+)m/z 343$(M+H)^+$。标题化合物B:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.68(s,1H),4.80(q,8.3Hz,2H),4.80(s,2H),1.50(s,9H);MS(ESI^+)m/z 343$(M+H)^+$。

[1393] 实施例210C:{[3-氧代基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢哒嗪-4-基]氧基}乙酸叔丁酯

[1394] 在20mL容器中,将实施例210A的产物(575mg,1.7mmol)和四氢呋喃(THF)(14mL)加入至5%Pd/C(潮湿,131mg,0.55mmol)和三乙胺(0.47mL,3.4mmol)中。在50psi氢气和25℃下搅拌所述混合物22小时。接着过滤所述混合物并减压浓缩,得到标题化合物(397mg,1.3mmol,77%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.70(d,J=4.8Hz,1H),6.36(d,J=4.8Hz,1H),4.80(q,J=8.4Hz,2H),4.69(s,2H),1.48(s,9H);MS(ESI^+)m/z 326$(M+NH_4)^+$。

[1395] 实施例210D:{[3-氧代基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢哒嗪-4-基]氧基}乙酸

[1396] 向配备磁力搅拌棒的100mL圆底烧瓶中装入实施例210C的产物(360mg,1.17mmol)和1,2-二氯乙烷(40mL)。在环境温度下搅拌所得溶液,同时加入三氟乙酸(0.41mL,5.32mmol)。接着在75℃下搅拌反应混合物40分钟,然后去除加热,并在环境温度下搅拌所述混合物16小时。有一些起始物质残留,因此又加入三氟乙酸(0.41mL,5.32mmol),并在70℃下搅拌反应混合物7.5小时。减压浓缩所述混合物,得到标题化合物(268mg,1.06mmol,91%产率。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.30(s,1H),7.87(d,J=4.9Hz,1H),6.78(d,J=5.0Hz,1H),4.94(q,J=9.1Hz,2H),4.84(s,2H);MS(ESI^+)m/z 270$(M+NH_4)^+$。

[1397] 实施例210E:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[3-氧代基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢哒嗪-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺

[1398] 向配备磁力搅拌棒的4mL小瓶中装入实施例210D的产物(43.2mg,0.17mmol)。用隔膜螺旋盖密封小瓶并将内含物放在干燥氮气气氛下。经由注射器引入二氯甲烷(1.0mL),并在环境温度下搅拌所得溶液,同时经由注射器加入草酰氯(0.027mL,0.31mmol),随后加入一滴N,N-二甲基甲酰胺(约0.05mL)。在环境温度下搅拌反应混合物30分钟,然后减压去除挥发性物质。用实施例112A的产物(50mg,0.16mmol)处理残余物,并将小瓶再密封。内含物再置放于干燥氮气气氛下,并经由注射器加入二氯甲烷(3mL)。在环境温度下搅拌所述悬浮液,同时逐滴加入三乙胺(0.065mL,0.47mmol)。当加入完成时,在环境温度下搅拌反应混合物2.25小时。减压去除挥发性物质,并使残余物在稀柠檬酸水溶液(10mL)与乙酸乙酯(10mL)之间分配。用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)洗涤有机层,然后经无水$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。粗残余物经由柱色谱法(SiO_2,100%CH_2Cl_2至3%CH_3OH/CH_2Cl_2)纯化,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,$CDCl_3$)δppm 7.77(d,J=4.8Hz,1H),7.45(s,1H),7.33(t,J=

8.6Hz,1H),6.85(s,1H),6.76(dd,J=10.3,2.9Hz,1H),6.68(ddd,J=8.9,2.9,1.3Hz,1H),6.48(d,J=4.9Hz,1H),4.81(q,J=8.3Hz,2H),4.44(s,2H),4.40(s,2H),2.52(s,6H);MS(ESI+)m/z 519(M+H)+。

[1399] 实施例211:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-氧代基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物310)

[1400] 实施例211A:{[6-氧代基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基}乙酸叔丁酯

[1401] 如实施例210C中所述加工实施例210B的产物,得到标题化合物。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.70(d,J=2.9Hz,1H),6.03(d,J=2.9Hz,1H),4.72(q,J=8.4Hz,2H),4.49(s,2H),1.51(s,9H);MS(ESI+)m/z 309(M+H)+。

[1402] 实施例211B:{[6-氧代基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基}乙酸

[1403] 如关于实施例210D所述加工实施例211A的产物,得到标题化合物(415mg,1.65mmol,93%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.33(s,1H),7.96(d,J=2.8Hz,1H),6.37(d,J=2.8Hz,1H),4.89(q,J=9.1Hz,2H),4.84(s,2H);MS(ESI+)m/z 270(M+NH_4)+。

[1404] 实施例211C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-氧代基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺

[1405] 如关于实施例210E所述加工实施例211B的产物,得到标题化合物(48.5mg,0.093mmol,60%产率)。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.72(d,J=2.9Hz,1H),7.33(t,J=8.6Hz,1H),6.87(s,1H),6.76(dd,J=10.2,2.9Hz,1H),6.69(s,1H),6.68(ddd,J=10.2,2.9,1.3Hz,1H),6.17(d,J=2.9Hz,1H),4.73(q,J=8.4Hz,2H),4.42(s,2H),4.41(s,2H),2.54(s,6H);MS(ESI+)m/z 519(M+H)+。

[1406] 实施例212:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{2-[(6-环丙基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物311)

[1407] 标题化合物是使用实施例207中所述的方法,用6-环丙基吡啶-3-醇取代5-(三氟甲基)吡啶-3-醇制备。1H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.27(s,1H),8.19(d,J=2.9Hz,1H),7.62(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),7.51(s,1H),7.46-7.30(m,3H),6.95(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.76(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.52(s,2H),4.37(s,2H),4.03(dd,J=9.5,3.1Hz,1H),2.28-2.06(m,2H),1.96(ddt,J=17.8,10.6,5.6Hz,1H),1.88(s,2H),1.88-1.73(m,2H),1.77-1.66(m,4H),1.04(dt,J=8.4,3.3Hz,2H),0.94-0.85(m,2H);MS(ESI+)m/z 518.2(M+H)+。

[1408] 实施例213:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-(4-氯苯基)-2-氧代基丙酰胺(化合物312)

[1409] 标题化合物是使用上述方法制备。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.37-7.28(m,4H),7.17(d,J=8.4Hz,2H),6.86(s,1H),6.76(dd,J=10.3,2.9Hz,1H),6.68(ddd,J=8.9,2.9,1.3Hz,1H),4.40(s,2H),4.16(s,2H),2.52(s,6H);MS(ESI+)m/z 465(M+H)+。

[1410] 实施例214:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[2-羟基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物313)

[1411] 实施例214A:4-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

[1412] 标题化合物是使用实施例198D中所述的方法，用4-甲氧基苯甲基胺取代苯甲基胺制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.67(s,2H),7.56-7.47(m,2H),6.98-6.90(m,2H),4.13-3.96(m,4H),3.73(s,3H),2.87(s,2H),2.16-1.93(m,8H),1.15(t,J＝7.1Hz,3H)。

[1413] 实施例214B:4-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[1414] 标题化合物是使用实施例198G中所述的方法，用214A取代198F制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.65(s,1H),7.53-7.46(m,2H),6.98-6.90(m,2H),4.00(s,2H),2.82(s,2H),2.13-1.94(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 303.8(M+H)$^+$。

[1415] 实施例214C:1-氨基-4-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}双环[2.2.2]辛-2-酮

[1416] 标题化合物是使用实施例198H中所述的方法，用214B取代198G制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.25(s,2H),8.55-8.50(m,3H),7.44-7.35(m,2H),7.02-6.93(m,2H),4.05(s,1H),3.73(s,2H),2.94(s,2H),2.19-2.03(m,6H),1.91(t,J＝10.2Hz,2H)。

[1417] 实施例214D:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-2-氧代基双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺

[1418] 标题化合物是使用实施例198F中所述的方法，用214C取代198E制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.64(s,1H),7.46(t,J＝8.9Hz,1H),7.24-7.16(m,2H),7.05(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.86-6.78(m,3H),4.52(s,2H),3.68(s,3H),3.55(s,2H),2.43(s,2H),2.43-2.32(m,2H),1.82-1.65(m,4H);MS(ESI$^+$)m/z 460.9(M+H)$^+$。

[1419] 实施例214E:N-(4-氨基-2-氧代基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[1420] 在0℃下，将实施例214D(1.24g,2.69mmol)、硝酸铈铵(6.64g,12.11mmol)和2,2,2-三氟乙酸(15.0mL,195mmol)于水(15.0mL)和乙腈(2.0mL)中的混合物搅拌1小时，然后使其升温至室温并再搅拌3小时。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。使水相在氢氧化铵与乙酸乙酯之间分配。有机层经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液，且残余物通过HPLC(10-80％乙腈/0.1％三氟乙酸/水，25mL/min，在Phenomenex®C18 5μm柱(250mm×21.2mm)上)纯化，得到1.14g呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.24(s,3H),7.76(s,1H),7.45(t,J＝8.9Hz,1H),7.03(dd,J＝11.3,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.54(s,2H),2.65(s,2H),2.35(dd,J＝13.4,9.8Hz,2H),2.04-1.78(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 341.2(M+H)$^+$。

[1421] 实施例214F:N-(4-氨基-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺，三氟乙酸盐

[1422] 标题化合物是使用实施例198I中所述的方法，用214E取代198H制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.91(s,3H),7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.38(s,1H),7.05(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.87-6.74(m,1H),4.48(s,2H),4.14(dd,J＝9.7,2.6Hz,1H),2.21-1.52(m,10H);MS(ESI$^+$)m/z 343.1(M+H)$^+$。

[1423] 实施例214G:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[2-羟基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[1424] 向实施例214F(0.055g,0.121mmol)、2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸(0.031g,0.139mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.053mL,0.302mmol)于N,N-二甲基甲酰

胺(1.5mL)中的混合物中加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.069g,0.181mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物1小时。去除挥发性物质,且残余物通过HPLC(10-95%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm柱(250mm×21.2mm)上)纯化,得到36mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.39(d,J=2.8Hz,1H),7.82(d,J=8.8Hz,1H),7.61(s,1H),7.51-7.40(m,2H),7.22(s,1H),7.02(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.79(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),5.04(s,1H),4.58(s,2H),4.43(s,2H),4.01(d,J=9.0Hz,1H),2.24(ddd,J=12.1,9.3,2.1Hz,1H),2.03(ddd,J=12.4,10.6,4.6Hz,1H),1.91-1.69(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 546.1(M+H)$^+$。

[1425] 实施例215:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(2-羟基-4-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物314)

[1426] 将实施例214D(0.042g,0.091mmol)和硼氢化钠(0.017g,0.456mmol)于甲醇/二氯甲烷混合物中的混合物搅拌1小时。去除挥发性物质,且残余物通过HPLC(10-85%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm柱(250mm×21.2mm)上)纯化,得到39mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.63(s,2H),7.50-7.32(m,4H),7.07 6.92(m,3H),6.80(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.32(d,J=4.3Hz,1H),4.45(s,2H),4.20-4.11(m,1H),3.95(brs,2H),3.73(s,3H),2.30-1.64(m,10H);MS(ESI$^+$)m/z 463.0(M+H)$^+$。

[1427] 实施例216:(2R)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氯苯基)-2-羟基乙酰胺(化合物315)

[1428] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.34(s,4H),7.30(t,J=8.5Hz,1H),6.87(s,1H),6.84(s,1H),6.74(dd,J=10.2,2.9Hz,1H),6.65(ddd,J=8.9,2.9,1.3Hz,1H),4.98(d,J=3.6Hz,1H),4.35(s,2H),3.74(t,J=3.4Hz,1H),2.44(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 453(M+H)$^+$。

[1429] 实施例217:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-氧代基-4-(2-{[3-氧代基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢哒嗪-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物316)

[1430] 将实施例198H(0.090g,0.239mmol)、实施例210D(0.066g,0.262mmol)、N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-p]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物(HATU,0.109g,0.286mmol)和三乙胺(0.133mL,0.954mmol)于四氢呋喃(4mL)中的混合物搅拌16小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水处理反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并减压浓缩。残余物在12g硅胶柱上,使用Biotage® Isolera™One快速系统用100%乙酸乙酯洗脱来纯化,得到标题化合物(0.10g,0.17mmol,74%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.95-7.85(m,2H),7.82(s,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.02(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.80(ddd,J=9.1,2.9,1.2Hz,1H),6.73(d,J=5.0Hz,1H),4.93(q,J=9.0Hz,2H),4.64(s,2H),4.47(s,2H),2.85(s,2H),2.47-2.35(m,2H),2.13-1.92(m,4H),1.83(dt,J=13.5,6.8Hz,2H);MS(ESI$^+$)m/z 575.0(M+H)$^+$。

[1431] 实施例218:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-氧代基-4-(2-{[6-氧代基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物317)

[1432] 利用实施例217中所述的反应,用实施例211B取代实施例210D,得到标题化合物。

^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.95-7.87(m,2H),7.82(s,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.02(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.80(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.28(d,J=2.8Hz,1H),4.85(q,J=9.1Hz,2H),4.65(s,2H),4.47(s,2H),2.83(d,J=1.4Hz,2H),2.37-2.22(m,2H),2.11-1.94(m,4H),1.90(dd,J=11.7,4.3Hz,2H);MS(ESI$^+$)m/z 575.4(M+H)$^+$。

[1433] 实施例219:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3R)-3-羟基-4-(2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物318)

[1434] 标题化合物是通过对实施例209进行手性制备型HPLC,作为从柱洗脱的第一个峰分离。梯度为在19分钟内25-36%B,然后变为50%B并保持5分钟(20mL/min流动速率)。流动相B为HPLC级乙醇且流动相A为加有0.2%二乙胺的HPLC级庚烷。所述色谱法使用Daicel Chiralpak®IC柱,21×250mm柱(5μm颗粒)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.53(d,J=5.7Hz,1H),7.50-7.39(m,2H),7.38(s,2H),7.19(dd,J=5.8,2.5Hz,1H),6.98(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.81-6.73(m,1H),4.64(s,2H),4.39(s,2H),4.05(dd,J=9.5,3.0Hz,1H),2.23(dd,J=13.4,9.5Hz,1H),2.07-1.86(m,4H),1.75(tdd,J=11.6,7.3,2.9Hz,5H);MS(ESI$^+$)m/z 546.1(M+H)$^+$。X射线结晶法确定指定的立体化学。

[1435] 实施例220:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-3-羟基-4-(2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物319)

[1436] 标题化合物是使用实施例219中所述的方法,通过对实施例209进行手性制备型HPLC,作为从柱洗脱的第二个峰分离。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.53(d,J=5.7Hz,1H),7.50-7.35(m,4H),7.19(dd,J=5.8,2.5Hz,1H),6.98(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.77(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),4.64(s,2H),4.39(s,2H),4.05(dd,J=9.6,3.0Hz,1H),2.22(dd,J=13.2,9.5Hz,1H),2.01-1.66(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 546.1(M+H)$^+$。

[1437] 实施例221:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{2-[4-(二甲基氨基)苯基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物320)

[1438] 向4mL小瓶中装入搅拌棒、500μL的实施例198I(47.74mg,0.13mmol)于N,N-二甲基乙酰胺中的溶液、395.7μL在预称重小瓶中的2-(4-(二甲基氨基)苯基)乙酸(25.2mg,0.14mmol)于1000μL N,N-二甲基乙酰胺中的0.35mmol溶液、500μL的2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(57.4mg,0.15mmol)于N,N-二甲基乙酰胺中的溶液和三乙胺(53.01μL,0.38mmol)。封盖所述小瓶并在室温下搅拌1小时。完成后,浓缩所述混合物至干,且残余物通过反相HPLC(Phenomenex® Luna®C8(2)5μm 100Å AXIA™柱(50mm×30mm)。使用乙腈(A)和0.1%CF_3CO_2H/H_2O(B)的梯度,流动速率为40mL/min(0-0.5分钟,5%A;0.5-6.5分钟,5-100%A的线性梯度;6.5-8.5分钟,100%A;8.5-9.0分钟,100-5%A的线性梯度;9.0-10.0分钟,5%A)。检测方法为在正APCI电离条件下的二极管阵列(DAD))纯化,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(td,J=8.9,1.1Hz,1H),7.43-7.32(m,3H),7.36-7.26(m,1H),7.00(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,3.0,1.3Hz,1H),4.43(d,J=6.5Hz,2H),4.06(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),3.50-3.34(m,2H),3.10(d,J=5.9Hz,6H),2.26(ddd,J=12.4,9.2,2.6Hz,1H),2.01-1.71(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 504.1(M+H)$^+$。

[1439] 实施例222:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-羟基-4-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物321)

[1440] 标题化合物是使用实施例221中所述的方法，用2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酸取代2-(4-(二甲基氨基)苯基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.64-7.51(m,4H),7.47(t,J＝8.9Hz,1H),7.00(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.81(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.42(s,2H),4.13-4.05(m,1H),3.52(d,J＝4.0Hz,2H),2.26(ddd,J＝13.2,9.3,2.7Hz,1H),2.04-1.87(m,3H),1.88-1.74(m,2H),1.74(s,3H),1.76-1.64(m,3H);MS(ESI$^+$)m/z 529.1(M+H)$^+$。

[1441] 实施例223:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-羟基-4-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物322)

[1442] 标题化合物是使用实施例221中所述的方法，用2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸取代2-(4-(二甲基氨基)苯基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.69-7.54(m,2H),7.52-7.41(m,3H),7.00(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.42(s,2H),4.09(d,J＝8.4Hz,1H),3.55-3.41(m,2H),2.26(ddd,J＝12.6,9.2,2.6Hz,1H),2.08-1.89(m,2H),1.94-1.81(m,1H),1.84-1.76(m,1H),1.80-1.64(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 529.1(M+H)$^+$。

[1443] 实施例224:2-(2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物323)

[1444] 标题化合物是使用实施例221中所述的方法，用2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙酸取代2-(4-(二甲基氨基)苯基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(t,J＝8.9Hz,1H),7.00(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.85-6.77(m,3H),6.70(dd,J＝7.9,1.8Hz,1H),5.96(s,2H),4.42(s,2H),4.07-4.00(m,1H),3.37-3.21(m,2H),2.26(ddd,J＝13.2,9.1,2.5Hz,1H),2.03-1.88(m,2H),1.87-1.70(m,7H);MS(ESI$^+$)m/z 505.1(M+H)$^+$。

[1445] 实施例225:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-羟基-4-[2-(吡啶-3-基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物324)

[1446] 标题化合物是使用实施例221中所述的方法，用2-(吡啶-3-基)乙酸取代2-(4-(二甲基氨基)苯基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.78-8.66(m,2H),8.39(dt,J＝8.1,1.7Hz,1H),8.01-7.91(m,1H),7.47(td,J＝8.9,1.4Hz,1H),7.04-6.96(m,1H),6.81(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.43(d,J＝7.0Hz,2H),4.15(d,J＝8.4Hz,1H),3.70(s,2H),2.27(ddd,J＝12.8,9.4,2.8Hz,1H),2.04(d,J＝16.5Hz,1H),2.01-1.76(m,6H),1.71(ddt,J＝15.4,12.0,6.1Hz,2H);MS(ESI$^+$)m/z 462.1(M+H)$^+$。

[1447] 实施例226:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-羟基-4-{2-[4-(甲烷磺酰基)苯基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物325)

[1448] 标题化合物是使用实施例221中所述的方法，用2-(4-(甲烷磺酰基)苯基)乙酸取代2-(4-(二甲基氨基)苯基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.89-7.78(m,2H),7.59-7.42(m,3H),7.00(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.42(s,2H),4.10(dt,J＝9.0,2.2Hz,1H),3.57-3.48(m,2H),3.18(s,3H),2.26(ddd,J＝13.1,9.3,2.6Hz,1H),2.04-1.78(m,4H),1.81-1.64(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 539.1(M+H)$^+$。

[1449] 实施例227:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-羟基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物326)

[1450] 标题化合物是使用实施例221中所述的方法，用2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙酸取

代2-(4-(二甲基氨基)苯基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.40-7.33(m,2H),7.37-7.24(m,2H),7.00(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.42(s,2H),4.08(dt,J=8.8,2.1Hz,1H),3.51-3.38(m,2H),2.26(ddd,J=13.1,9.2,2.7Hz,1H),2.08-1.89(m,2H),1.93-1.73(m,2H),1.76-1.64(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 545.1(M+H)$^+$。

[1451] 实施例228:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-羟基-4-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物327)

[1452] 标题化合物是使用实施例221中所述的方法,用2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸取代2-(4-(二甲基氨基)苯基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.58(d,J=12.2Hz,1H),7.52-7.38(m,2H),7.31-7.17(m,3H),7.00(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.42(s,2H),4.08(d,J=8.7Hz,1H),3.54-3.40(m,2H),2.26(ddd,J=12.4,9.2,2.7Hz,1H),2.06-1.66(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 545.1(M+H)$^+$。

[1453] 实施例229:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-羟基-4-[2-(吡啶-4-基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物328)

[1454] 标题化合物是使用实施例221中所述的方法,用2-(吡啶-4-基)乙酸取代2-(4-(二甲基氨基)苯基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.76(d,J=6.0Hz,2H),7.92-7.85(m,2H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.00(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.42(s,2H),4.15(d,J=8.7Hz,1H),3.77(s,2H),2.28(ddd,J=12.5,9.4,2.7Hz,1H),1.97(q,J=10.9,10.5Hz,2H),1.81(td,J=19.2,16.3,11.6Hz,5H),1.77-1.65(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 462.1(M+H)$^+$。

[1455] 实施例230:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物329)

[1456] 标题化合物是使用实施例214中所述的方法,用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.39(m,2H),7.31(dt,J=10.5,9.3Hz,1H),7.23(s,1H),7.05-6.94(m,2H),6.83-6.66(m,2H),5.06(d,J=4.4Hz,1H),4.42(s,2H),4.35(s,2H),4.06(m,1H),2.23(ddd,J=12.4,9.6,2.2Hz,1H),2.08 1.96(m,1H),1.89(d,J=10.9Hz,2H),1.87-1.68(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 5131(M+H)$^+$。

[1457] 实施例231:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物330)

[1458] 标题化合物是使用实施例214中所述的方法,用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.49-7.36(m,2H),7.23(s,1H),7.14-6.97(m,3H),6.93-6.85(m,2H),6.79(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.04(d,J=4.4Hz,1H),4.43(s,2H),4.32(s,2H),4.10-3.95(m,1H),2.24(ddd,J=12.1,9.4,2.2Hz,1H),2.09-1.97(m,1H),1.93-1.69(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 495.0(M+H)$^+$。

[1459] 实施例232:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{[2-(4-氟苯氧基)乙基]氨基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物331)

[1460] 向实施例198I(0.05g,0.146mmol)和2-(4-氟苯氧基)乙醛(0.027g,0.175mmol)于缓冲液(1.5mL,pH=4)中的混合物中加入氰基硼氢化钠(0.014g,0.219mmol),并在环境温度下搅拌所述混合物16小时。在高真空下去除溶剂,且残余物通过HPLC(10-95%乙腈/

0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm柱(250mm×21.2mm)上)纯化,得到37mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.45(m,2H),7.68(s,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.14(t,J=8.8Hz,2H),7.03-6.93(m,3H),6.79(dd,J=9.0,2.7Hz,1H),5.74(s,1H),4.44(s,2H),4.16(s,1H),4.08-4.02(m,1H),3.26(tt,J=8.7,5.0Hz,2H),2.34(td,J=9.8,4.8Hz,1H),2.12-1.94(m,2H),1.89-1.78(m,5H),1.80-1.66(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 481.2(M+H)$^+$。

[1461] 实施例233:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-(五氟-λ^6-硫基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物332)

[1462] 实施例233A:[6-(五氟-λ^6-硫基)吡啶-3-基]硼酸

[1463] 在全氟烷氧基(PFA)管中,在N_2下,在-78℃下向5-溴-2-(五氟-λ^6-硫基)吡啶(500mg,1.67mmol)和硼酸三异丙酯(157mg,8.36mmol)于四氢呋喃(20mL)中的搅拌溶液中逐滴加入2.5M正丁基锂(1.0mL,2.51mmol)。在-78℃下,搅拌所述混合物30分钟。在-78℃下,用饱和NH_4Cl水溶液淬灭所述混合物。用乙酸乙酯萃取所述混合物(2×)。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩。用二氯甲烷处理残余物并通过过滤收集所得固体。在高真空下干燥滤饼,得到标题化合物(272mg,1.09mmol,65%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 250(M+H)$^+$。

[1464] 实施例233B:6-(五氟-λ^6-硫基)吡啶-3-醇

[1465] 在20℃下,向实施例233A(1.2g,4.58mmol)和三乙胺(6.38mL,45.8mmol)于乙醇(100mL)和水(10mL,555mmol)中的搅拌溶液中加入亚碘酰苯二乙酸酯(7.37g,22.89mmol),并使所述混合物在20℃下搅拌12小时。减压浓缩所述混合物。用水(250mL)稀释残余物并用二氯甲烷(3×100mL)萃取。减压浓缩合并的有机层,且残余物通过在Phenomenex® Luna®C18柱(500×50mm,10μm粒度)上进行的制备型HPLC,使用经20分钟25%至55%梯度的乙腈/0.09%三氟乙酸水溶液纯化,流动速率为80mL/min。用二氯甲烷(3×100mL)萃取所需HPLC洗脱份,并减压浓缩合并的有机层,得到标题化合物(820mg,3.7mmol,80%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 222(M+H)$^+$。

[1466] 实施例233C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-(五氟-λ^6-硫基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺

[1467] 在Biotage®Initiator微波反应器中,在140℃下将实施例28A的产物(80.0mg,0.221mmol)、实施例233B(73.5mg,0.332mmol)、KI(1.84mg,0.011mmol)和碳酸钾(61.2mg,0.44mmol)于丙酮(3mL)中的混合物加热30分钟。过滤反应混合物。浓缩滤液,且残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(59.6mg,0.11mmol,49%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.80(s,1H),8.70(s,1H),8.29(d,J=3.0Hz,1H),7.97(d,J=9.1Hz,1H),7.63(dd,J=9.2,2.9Hz,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),4.68(s,2H),4.46(s,2H),2.25(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 546.0(M+H)$^+$。

[1468] 实施例234:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-羟基-4-(2-{[3-氧代基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢哒嗪-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物333)

[1469] 向实施例217(88.0mg,0.153mmol)于CH_2Cl_2(1.5mL)和甲醇(1.5mL)中的溶液中加入硼氢化钠(6.95mg,0.184mmol)。搅拌反应混合物1.5小时。用盐水和饱和$NaHCO_3$水溶液处

理所述溶液并用CH_2Cl_2萃取(2×)。减压浓缩合并的有机部分,且残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(54.5mg,0.094mmol,62%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.87(d,J=4.9Hz,1H),7.57-7.42(m,2H),7.39(s,1H),7.02(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.81(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),6.71(d,J=5.0Hz,1H),4.94(q,J=9.1Hz,2H),4.56(s,2H),4.43(s,2H),4.08(dd,J=9.6,3.0Hz,1H),2.33-2.18(m,1H)。2.05-1.69(m,10H);MS(ESI$^+$)m/z 577.0(M+H)$^+$。

[1470] 实施例235:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-羟基-4-(2-{[6-氧代基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氢哒嗪-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物334)

[1471] 利用实施例234中所述的反应,用实施例218取代实施例217,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.93(d,J=2.8Hz,1H),7.54-7.44(m,3H),7.41(s,1H),7.02(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.29(d,J=2.8Hz,1H),4.87(q,J=9.1Hz,2H),4.56(s,2H),4.43(s,2H),4.11(dd,J=9.5,2.9Hz,1H),2.26(ddd,J=12.4,9.5,2.3Hz,1H),2.04-1.68(m,10H);MS(ESI$^+$)m/z 577.1(M+H)$^+$。

[1472] 实施例236:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{[2-(3,4-二氯苯氧基)乙基]氨基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物335)

[1473] 标题化合物是使用实施例232中所述的方法,用2-(3,4-二氯苯氧基)乙醛取代2-(4-氟苯氧基)乙醛制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.53(s,1H),8.47(s,1H),7.67(s,1H),7.54(d,J=8.9Hz,1H),7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.24(d,J=2.9Hz,1H),6.98(dq,J=8.9,3.0Hz,2H),6.77(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.73(d,J=4.7Hz,1H),4.42(s,2H),4.21(t,J=5.1Hz,2H),4.03(d,J=9.3Hz,1H),3.24(m,2H),2.33(ddd,J=13.0,9.6,2.9Hz,1H),2.11-1.91(m,2H),1.89-1.73(m,6H),1.77-1.63(m,1H);MS(ESI$^+$)m/z 531.2(M+H)$^+$。

[1474] 实施例237:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{[2-(4-氯苯氧基)乙基]氨基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物336)

[1475] 标题化合物是使用实施例232中所述的方法,用2-(4-氯苯氧基)乙醛取代2-(4-氟苯氧基)乙醛制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.62-8.47(m,2H),7.70(s,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.38(d,J=6.7Hz,1H),7.39-7.25(m,1H),7.07-6.89(m,3H),6.81(dt,J=8.9,2.0Hz,1H),5.76(s,1H),4.46(s,2H),4.20(t,J=5.2Hz,2H),4.07(d,J=8.9Hz,1H),3.32-3.25(m,2H),2.36(ddd,J=12.8,9.4,2.8Hz,1H),2.09(td,J=11.7,9.9,5.0Hz,1H),2.06-1.94(m,1H),1.95-1.83(m,4H),1.81(dd,J=14.5,6.2Hz,2H),1.80-1.67(m,1H);MS(ESI$^+$)m/z 597.2(M+H)$^+$。

[1476] 实施例238:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{[2-(3,4-二氯苯氧基)乙基]氨基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物337)

[1477] 标题化合物是使用实施例232中所述的方法,用实施例214F的产物取代实施例198I的产物并用2-(3,4-二氯苯氧基)乙醛取代2-(4-氟苯氧基)乙醛制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.79(t,J=6.1Hz,2H),7.58(d,J=8.9Hz,1H),7.55-7.40(m,2H),7.31-7.20(m,1H),7.04(ddd,J=11.9,10.2,2.9Hz,2H),6.83(dt,J=9.0,2.0Hz,1H),5.36(s,1H),4.49(s,2H),4.20(dt,J=22.4,3.8Hz,3H),3.28(t,J=6.0Hz,2H),2.27(ddd,J=12.3,9.3,2.4Hz,1H),2.14-2.00(m,1H),1.99(td,J=8.7,3.0Hz,1H),1.85(dq,J=15.2,

9.2,7.2Hz,4H),1.82-1.70(m,1H),1.65(dt,J＝12.9,3.0Hz,1H);MS(ESI$^+$)m/z 531.2(M+H)$^+$。

[1478] 实施例239:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-羟基-3-甲基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物338)

[1479] 实施例239A:{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基-2-甲基双环[2.2.2]辛-1-基}氨基甲酸叔丁酯

[1480] 在-78℃下,向实施例173H的产物(300.0mg,0.680mmol)于四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入1.5M甲基锂溴化锂络合物的乙醚溶液(2.3mL)。在-78℃下搅拌反应混合物1小时,然后用盐水淬灭。用乙酸乙酯萃取所述混合物(2×)。合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并减压浓缩。残余物在25g硅胶柱上,使用Biotage®Isolera™One快速系统,用庚烷/乙酸乙酯(1:1)洗脱来纯化,得到标题化合物(0.23g,0.50mmol,75%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 455.0(M+H)$^+$。

[1481] 实施例239B:N-(4-氨基-3-羟基-3-甲基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺,盐酸

[1482] 将实施例239A的产物(0.225g,0.49mmol)和三氟乙酸(0.379mL,4.92mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的混合物搅拌5小时。减压浓缩反应混合物,并将残余物溶解于甲醇(2mL)中。用2M HCl(2mL)的乙醚溶液处理所述溶液,并搅拌所述混合物15分钟。减压浓缩所述溶液,得到标题化合物(0.161g,0.41mmol,83%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 357.1(M+H)$^+$。

[1483] 实施例239C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-羟基-3-甲基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[1484] 将实施例239B的产物(78.0mg,0.20mmol)、实施例301B(48.2mg,0.22mmol)、N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物(HATU,90mg,0.24mmol)和三乙胺(0.11mL,0.79mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物搅拌2小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水处理反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(46.4mg,0.083mmol,42%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.44(d,J＝2.9Hz,1H),7.87(d,J＝8.7Hz,1H),7.65-7.41(m,4H),7.02(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.80(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.53(s,brd,1H),4.76(s,2H),4.43(s,2H),2.23(tt,J＝11.5,3.1Hz,1H),2.04(dddt,J＝13.6,11.2,5.9,2.6Hz,2H),1.97-1.69(m,6H),1.62(td,J＝11.5,6.0Hz,1H),1.10(s,3H);MS(ESI$^+$)m/z 557.9(M+H)$^+$。

[1485] 实施例240:N,N'-(2-羟基-2-甲基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物339)

[1486] 利用实施例239C中所述的反应,用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代实施例301B,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.58-7.41(m,6H),7.03(td,J＝11.7,2.8Hz,2H),6.81(dddd,J＝9.0,7.9,2.8,1.2Hz,2H),5.57(s,1H),4.58(s,2H),4.43(s,2H),2.21(dd,J＝13.2,9.9Hz,1H),2.15-1.97(m,2H),1.97-1.69(m,6H),1.62(td,J＝11.5,5.8Hz,1H),1.09(s,3H);MS(ESI$^+$)m/z 540.9(M+H)$^+$。

[1487] 实施例241:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(2-羟基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物340)

[1488] 标题化合物是使用实施例214中所述的方法，用2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸制备。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.68(s,1H),7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.38-7.29(m,2H),7.31-7.22(m,3H),7.05(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.82(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.46(s,2H),4.06-3.97(m,1H),2.24(ddd,J＝12.4,9.5,2.4Hz,1H),2.05(ddd,J＝12.3,10.3,5.1Hz,1H),1.94-1.83(m,2H),1.87-1.68(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 545.0(M+H)$^+$。

[1489] 实施例242:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物341)

[1490] 将实施例112A的产物(70.0mg,0.22mmol)、2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸(48.9mg,0.24mmol)、N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物(HATU,99mg,0.262mmol)和三乙胺(0.122mL,0.872mmol)于四氢呋喃(2mL)中的混合物搅拌2小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水处理反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥，过滤，并减压浓缩。残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案)，得到标题化合物(57.6mg,0.122mmol,56％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.71(s,1H),8.67(s,1H),7.62(d,J＝7.9Hz,2H),7.53-7.35(m,3H),7.03(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.81(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.43(s,2H),3.45(s,2H),2.18(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 471.0(M+H)$^+$。

[1491] 实施例243:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物342)

[1492] 利用实施例242中所述的反应，用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸，得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.78(s,1H),8.67(s,1H),8.57(d,J＝2.0Hz,1H),7.94-7.86(m,1H),7.81(dd,J＝8.1,0.9Hz,1H),7.45(t,J＝8.9Hz,1H),7.02(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.81(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.43(s,2H),3.53(s,2H),2.19(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 472.2(M+H)$^+$。

[1493] 实施例244:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{[(4-氰基苯基)甲基]氨基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物343)

[1494] 标题化合物是使用实施例232中所述的方法，用2-(4-氰基苯基)乙醛取代2-(4-氟苯氧基)乙醛制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.90(s,2H),8.85(d,J＝2.0Hz,1H),8.77(d,J＝10.0Hz,1H),8.20(dd,J＝8.1,2.0Hz,1H),8.03(d,J＝8.1Hz,1H),7.72(s,1H),7.49(t,J＝8.9Hz,1H),7.03(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.82(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),5.85(s,1H),4.47(s,2H),4.25(s,2H),4.15(d,J＝9.2Hz,1H),2.40(td,J＝10.4,9.5,5.3Hz,1H),2.13(td,J＝11.5,4.5Hz,1H),2.08-1.97(m,1H),1.92(s,6H),1.76-1.65(m,1H);MS(ESI$^+$)m/z 458.2(M+H)$^+$。

[1495] 实施例245:甲烷磺酸1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-2-基酯(化合物344)

[1496] 向实施例198K(0.32g,0.605mmol)于二氯甲烷(4.0mL)中的溶液中加入三乙胺(0.169mL,1.209mmol)，随后加入甲烷磺酰氯(0.061mL,0.786mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物16小时。减压浓缩所述混合物并与水一起搅拌30分钟。收集沉淀并空气干燥，得到186mg呈白色固体状的标题化合物。用二氯甲烷萃取水性滤液，并干燥($MgSO_4$)有机部分且

浓缩。残余物通过HPLC(10-95%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm柱(21.2×250mm)上)纯化,得到120mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.70(d,J=3.9Hz,2H),7.47(td,J=8.9,4.0Hz,2H),7.03(dd,J=11.4,2.9Hz,2H),6.82(ddt,J=8.9,2.7,1.3Hz,2H),5.41-5.33(m,1H),4.54-4.41(m,4H),3.11(s,3H),2.19(dt,J=14.6,2.3Hz,1H),2.10-1.97(m,1H),1.98-1.68(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 623.8[M+NH_4]$^+$。

[1497] 实施例246:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物345)

[1498] 标题化合物是使用实施例202中所述的方法,用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.49(dd,J=17.3,8.4Hz,2H),7.21(s,1H),7.18-7.07(m,2H),7.02(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),7.00-6.90(m,2H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.15(d,J=4.5Hz,1H),4.41(d,J=17.4Hz,4H),4.05-3.96(m,1H),2.28(ddd,J=12.5,9.5,2.4Hz,1H),2.14(td,J=10.0,9.2,5.7Hz,1H),1.93(s,1H),1.93-1.73(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 495.1(M+H)$^+$。

[1499] 实施例247:(2E)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺(化合物346)

[1500] 利用实施例242中所述的反应,用(E)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙烯酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.80(s,1H),8.71(s,1H),7.73(s,4H),7.54-7.36(m,2H),7.04(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.82(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.63(d,J=15.9Hz,1H),4.45(s,2H),2.26(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 483.1(M+H)$^+$。

[1501] 实施例248:(2E)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺(化合物347)

[1502] 利用实施例242中所述的反应,用(E)-3-(4-甲氧基苯基)丙烯酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,1H),8.59(s,1H),7.53-7.40(m,3H),7.31(d,J=15.7Hz,1H),7.04(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.98-6.89(m,2H),6.82(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.36(d,J=15.8Hz,1H),4.45(s,2H),3.75(s,3H),2.24(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 445.1(M+H)$^+$。

[1503] 实施例249:(2E)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯酰胺(化合物348)

[1504] 利用实施例242中所述的反应,用(E)-3-(3,4-二氯苯基)丙烯酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.72(d,J=9.4Hz,2H),7.79(d,J=2.0Hz,1H),7.63(d,J=8.4Hz,1H),7.55-7.41(m,2H),7.34(d,J=15.8Hz,1H),7.04(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.82(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.56(d,J=15.8Hz,1H),4.45(s,2H),2.25(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 483.0(M+H)$^+$。

[1505] 实施例250:(2E)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺(化合物349)

[1506] 将实施例112A(65.0mg,0.20mmol)、(E)-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(30.2mg,0.20mmol)、N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵

六氟磷酸盐N-氧化物(HATU,92mg,0.24mmol)和三乙胺(0.11mL,0.81mmol)于四氢呋喃(2mL)中的混合物搅拌5小时。将水(10mL)加入至悬浮液,并搅拌所述混合物30分钟。通过过滤收集所得固体,用水(10mL)和乙醚(10mL)洗涤,并用真空烘箱干燥,得到标题化合物(68.8mg,0.165mmol,82%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.85(s,1H),8.72(s,1H),8.62-8.54(m,1H),7.81(td,J=7.7,1.8Hz,1H),7.59-7.36(m,3H),7.34(ddd,J=7.6,4.7,1.1Hz,1H),7.06(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.96(d,J=15.4Hz,1H),6.84(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.47(s,2H),2.28(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 416.2(M+H)$^+$。

[1507] 实施例251:(2E)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-(3-氯苯基)丙-2-烯酰胺(化合物350)

[1508] 利用实施例242中所述的反应,用(E)-3-(3-氯苯基)丙烯酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.72(d,J=2.7Hz,2H),7.59(q,J=1.4Hz,1H),7.54-7.28(m,5H),7.06(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.84(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),6.57(d,J=15.8Hz,1H),4.47(s,2H),2.27(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 449.1(M+H)$^+$。

[1509] 实施例252:(2E)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]丙-2-烯酰胺(化合物351)

[1510] 利用实施例242中所述的反应,用(E)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.98-8.84(m,2H),8.73(s,1H),8.21(dd,J=8.2,2.1Hz,1H),7.93(d,J=8.2Hz,1H),7.58-7.37(m,2H),7.06(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.84(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),6.75(d,J=15.9Hz,1H),4.47(s,2H),2.28(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 484.1(M+H)$^+$。

[1511] 实施例253:(2E)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-(吡啶-3-基)丙-2-烯酰胺(化合物352)

[1512] 利用实施例242中所述的反应,用(E)-3-(吡啶-3-基)丙烯酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸,得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.86(d,J=5.6Hz,2H),8.74(s,1H),8.65(dd,J=5.0,1.5Hz,1H),8.20(dt,J=8.0,1.9Hz,1H),7.65(dd,J=8.0,5.0Hz,1H),7.54-7.40(m,2H),7.07(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.85(dt,J=8.8,1.8Hz,1H),6.70(d,J=15.9Hz,1H),4.48(s,2H),2.29(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 416.1(M+H)$^+$。

[1513] 实施例254:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3R)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物353)

[1514] 标题化合物是使用实施例198中所述的方法,通过对实施例246进行手性制备型SFC,作为从柱洗脱的第一个峰分离。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(dd,J=17.2,8.4Hz,2H),7.19(s,1H),7.15-7.06(m,2H),7.00(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.97-6.89(m,2H),6.79(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.12(d,J=4.2Hz,1H),4.43-4.32(m,4H),3.98(d,J=9.5Hz,1H),2.25(ddd,J=12.6,9.5,2.8Hz,1H),2.18-2.06(m,1H),1.91-1.71(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 495.2(M+H)$^+$。

[1515] 实施例255:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物354)

[1516] 标题化合物是使用实施例198中所述的方法，通过对实施例246进行手性制备型SFC，作为从柱洗脱的第二个峰分离。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(dd,J＝18.0,9.1Hz,2H),7.19(s,1H),7.15-7.04(m,2H),7.00(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.99-6.89(m,2H),6.79(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.13(s,1H),4.43-4.32(m,4H),3.98(dd,J＝10.0,3.2Hz,1H),2.26(ddd,J＝12.5,9.4,2.8Hz,1H),2.12(tt,J＝9.1,5.0Hz,1H),1.96-1.75(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 495.1(M+H)$^+$。

[1517] 实施例256:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[4-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.1.1]己-1-基]乙酰胺(化合物355)

[1518] 实施例256A:{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酸

[1519] 利用实施例11A和实施例11B中所述的反应和纯化条件，用5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(Aldrich)取代5-羟基-3-甲基苯并[d]异噁唑，得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 278(M+H)$^+$。

[1520] 实施例256B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[4-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.1.1]己-1-基]乙酰胺

[1521] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件，用实施例256A的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸并用实施例88C的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐，得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.61(d,J＝2.8Hz,1H),8.58-8.55(m,2H),8.48(s,1H),7.73(t,J＝2.4Hz,1H),7.49(t,J＝8.9Hz,1H),7.06(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.68(s,2H),4.48(s,2H),2.10-2.04(m,2H),1.84-1.77(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 502(M+H)$^+$。

[1522] 实施例257:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(2-羟基-4-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物356)

[1523] 标题化合物是使用实施例214中所述的方法，用2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.85(d,J＝2.3Hz,1H),8.14(dd,J＝8.3,2.5Hz,1H),7.78(s,1H),7.57-7.43(m,2H),7.25(s,1H),7.05(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.82(dd,J＝9.1,3.0Hz,1H),4.46(s,2H),4.02(dd,J＝9.5,3.1Hz,1H),3.69(s,2H),2.26(ddd,J＝12.2,9.5,2.2Hz,1H),2.06(ddd,J＝12.2,10.5,4.8Hz,1H),1.95-1.85(m,2H),1.88-1.80(m,1H),1.84-1.69(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 530.1(M+H)$^+$。

[1524] 实施例258:N,N'-(2-氨基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物357)

[1525] 实施例258A:N,N'-(2-叠氮基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[1526] 在微波烘箱(Biotage®Initiator,450W)中，在120℃下将在微波反应小瓶中的实施例245(0.25g,0.412mmol)和叠氮化钠(0.134g,2.058mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的混合物加热45分钟。将反应混合物冷却至环境温度并使其在水与乙酸乙酯之间分配。用盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液，且残余物通过HPLC(10-95％乙腈/0.1％三氟乙酸/水，25mL/min，在Phenomenex®C18 5μm柱(250×21.2mm)上)纯化，得到34mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.73(s,1H),7.62(s,1H),

7.47(td,J=8.9,5.3Hz,2H),7.02(dd,J=11.4,2.8Hz,2H),6.81(dddd,J=8.5,5.5,2.9,1.2Hz,2H),4.66(ddd,J=10.3,3.7,1.8Hz,1H),4.54-4.42(m,4H),2.40-2.31(m,1H),1.99-1.59(m,9H)。

[1527] 实施例258B:N,N'-(2-氨基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]三氟乙酸盐

[1528] 在50psi氢气和环境温度下,将在50mL压力瓶中的实施例258A(32mg,0.058mmol)和Raney®-nickel 2800于水中的浆液(85.1mg,0.652mmol)于四氢呋喃(6mL)中的混合物振荡16小时。过滤后,浓缩滤液,且残余物通过HPLC(10-95%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm柱(250×21.2mm)上)纯化,得到27mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.64(s,1H),7.60(s,1H),7.36(td,J=8.7,5.8Hz,2H),6.89(ddd,J=16.3,10.9,2.8Hz,2H),6.79(tq,J=8.8,3.0,2.4Hz,2H),4.56-4.41(m,4H),4.33(dd,J=10.7,5.6Hz,1H),2.58-2.41 1.69(m,10H);MS(ESI$^+$)m/z 528.1(M+H)$^+$。

[1529] 实施例259:N,N'-(2-乙酰胺基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物358)

[1530] 向实施例258(0.018g,0.028mmol)和吡啶(0.011mL,0.140mmol)于二氯甲烷(1.0mL)中的溶液中加入乙酸酐(7.93μl,0.084mmol),并在环境温度下搅拌所述混合物1小时。浓缩所述混合物,且残余物通过HPLC(10-95%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm柱(250×21.2mm)上)纯化,得到12mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.12(d,J=7.8Hz,1H),7.75(s,1H),7.54(s,1H),7.45(td,J=8.9,6.9Hz,2H),7.01(ddd,J=15.7,11.3,2.9Hz,2H),6.80(ddt,J=24.1,9.0,1.9Hz,2H),4.44-4.23(m,4H),4.07(s,1H),2.57-2.47(m,1H),2.45-2.27(m,2H),2.02(t,J=12.2Hz,1H),1.85-1.56(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 570.2(M+H)$^+$。

[1531] 实施例260:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-[3-羟基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物359)

[1532] 实施例260A:N-(4-氨基-3-氧代基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺

[1533] 标题化合物是使用实施例198F-198H中所述的方法,用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.78(s,1H),7.40-7.28(m,1H),7.08-6.98(m,1H),6.76(br s,1H),6.76-6.68(m,1H),4.42(s,2H),2.71(s,2H),2.04-1.88(m,4H),1.82-1.68(m,2H),1.58-1.44(m,4H);MS(ESI$^+$)m/z 325.0(M+H)$^+$。

[1534] 实施例260B:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-[3-羟基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[1535] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.176g,0.463mmol)处理实施例260A(0.1g,0.308mmol)、2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸(0.085g,0.385mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.135mL,0.771mmol)于二甲基甲酰胺(DMF)(3.0mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应混合物16小时。在高真空下去除挥发性物质,并将残余物溶解于二氯甲烷/甲醇(1:1,2mL)中并在环境温度下,用硼氢化钠(0.058g,1.542mmol)处理1小时。浓缩反应混合物,且残余物通过HPLC(10-95%乙

腈/0.1%三氟乙酸/水线性梯度，在Phenomenex®C18 5μm柱(25mm×21.2mm)上，流动速率为25mL/min)纯化，得到85mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.40(d,J=2.8Hz,1H),7.81(d,J=8.7Hz,1H),7.51(dd,J=8.7,2.9Hz,1H),7.43(s,1H),7.39-7.25(m,2H),7.00(ddd,J=12.7,6.7,3.1Hz,1H),6.71(dq,J=8.6,3.0Hz,1H),4.93(s,1H),4.61(s,2H),4.36(s,2H),4.05(dd,J=9.5,3.0Hz,1H),2.23(dd,J=13.1,9.5Hz,1H),2.03-1.78(m,4H),1.82-1.67(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 530.2(M+H)$^+$。

[1536] 实施例261:2-(1,2-苯并噁唑-3-基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物360)

[1537] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6/D_2O)δppm 7.84(d,J=7.9Hz,1H),7.75-7.62(m,2H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.41(t,J=7.4Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.86(dd,J=9.0,2.8Hz,1H),4.46(s,2H),3.88(s,2H),2.26(s,6H);MS(APCI)m/z 444(M+H)$^+$。

[1538] 实施例262:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物361)

[1539] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6/D_2O)δppm 7.54-7.40(m,2H),7.32-7.19(m,3H),7.05(dd,J=11.2,2.8Hz,1H),6.86(d,J=11.2Hz,1H),4.46(s,2H),3.44(s,2H),2.23(s,6H);MS(APCI)m/z 487(M+H)$^+$。

[1540] 实施例263:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物362)

[1541] 标题化合物是使用实施例260中所述的方法，用实施例206B取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.45(s,1H),7.38-7.26(m,2H),7.21(s,1H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),7.02(ddd,J=12.7,6.7,3.1Hz,1H),6.73(ddd,J=8.9,4.1,2.1Hz,2H),5.09(d,J=4.5Hz,1H),4.39(d,J=16.2Hz,4H),4.02(dt,J=8.9,4.0Hz,1H),2.26(ddd,J=12.5,9.4,2.4Hz,1H),2.08(ddd,J=12.3,10.7,4.6Hz,1H),1.97-1.75(m,10H);MS(ESI$^+$)m/z 541.1(M+H)$^+$。

[1542] 实施例264:N,N'-(2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺](化合物363)

[1543] 实施例264A:N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺盐酸盐

[1544] 标题化合物是使用实施例198F-198I中所述的方法，用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.00(s,3H),7.74(s,1H),7.35(dt,J=10.6,9.3Hz,1H),7.04(ddd,J=12.7,6.7,3.1Hz,1H),6.75(dtd,J=8.5,3.3,1.6Hz,1H),5.62(s,1H),4.43(s,2H),3.85(dt,J=9.3,2.4Hz,1H),2.32(ddd,J=12.9,9.5,3.0Hz,1H),2.08-1.92(m,2H),1.85(tt,J=13.6,6.9Hz,5H),1.68(ddt,J=11.5,7.2,3.5Hz,1H),1.59(ddt,J=14.4,10.3,2.2Hz,1H);MS(ESI$^+$)m/z 327.3(M+H)$^+$。

[1545] 实施例264B:N,N'-(2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺]

[1546] 标题化合物是使用实施例202中所述的方法，用实施例264A取代198I并用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,

DMSO-d_6)δppm 7.43(s,1H),7.32(td,J=9.4,7.7Hz,2H),7.19(s,1H),7.02(tdd,J=12.3,6.7,3.0Hz,2H),6.73(tt,J=9.2,2.6Hz,2H),5.06(d,J=4.3Hz,1H),4.37(d,J=13.3Hz,4H),4.09-3.95(m,1H),2.23(td,J=10.4,9.8,4.8Hz,1H),2.11-1.99(m,1H),1.93-1.87(m,1H),1.88(s,1H),1.76(tt,J=9.9,7.0Hz,6H);MS(ESI$^+$)m/z 497.1(M+H)$^+$。

[1547] 实施例265:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物364)

[1548] 标题化合物是使用实施例264中所述的方法,用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.43(s,1H),7.32(q,J=9.7Hz,1H),7.17(s,1H),7.15-6.86(m,5H),6.72(ddt,J=10.8,4.8,2.2Hz,1H),5.10(d,J=4.5Hz,1H),4.36(d,J=2.1Hz,4H),3.96(dt,J=8.9,3.6Hz,1H),2.24(ddd,J=12.5,9.5,2.5Hz,1H),2.09(td,J=12.6,11.9,8.4Hz,1H),1.88-1.70(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 479.2(M+H)$^+$。

[1549] 实施例266:N,N'-(2-氟双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物365)

[1550] 实施例266A:4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

[1551] 向实施例173F的产物(350mg,0.88mmol)于CH_2Cl_2(5mL)和甲醇(5mL)中的溶液中加入硼氢化钠(36.6mg,0.97mmol)。搅拌反应混合物1.5小时。用盐水和饱和$NaHCO_3$水溶液处理所述溶液并用CH_2Cl_2萃取(2×)。合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并减压浓缩。残余物在12g硅胶柱上,使用Biotage®Isolera™One快速系统,用庚烷/乙酸乙酯(5:5至4:6)洗脱来纯化,得到标题化合物(0.223g,0.56mmol,63%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 399.9(M+H)$^+$。

[1552] 实施例266B:4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-氟双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

[1553] 在0℃下,向实施例266A的产物(185.0mg,0.46mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的溶液中加入(二乙基氨基)三氟化硫(DAST,0.12mL,0.93mmol)。1小时后,使反应物升温至环境温度并搅拌5小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭反应混合物并用CH_2Cl_2(2×10mL)萃取。合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤,并减压浓缩。残余物在12g硅胶柱上,使用Biotage®Isolera™One快速系统,用庚烷/乙酸乙酯(6:4)洗脱来纯化,得到标题化合物(0.124g,0.31mmol,67%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 402.2(M+H)$^+$。

[1554] 实施例266C:4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-氟双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[1555] 向实施例266B(0.12g,0.30mmol)于甲醇(1.5mL)和四氢呋喃(1.5mL)中的溶液中加入氢氧化锂(0.021g,0.90mmol)于水(0.5mL)中的溶液。使所述混合物搅拌16小时。减压去除挥发性物质。用水(1mL)稀释残留溶液并用2.5N HCl处理,直至出现白色悬浮液。过滤悬浮液,并用水洗涤收集的固体且用真空烘箱干燥,得到标题化合物(88.9mg,0.24mmol,80%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 374.1(M+H)$^+$。

[1556] 实施例266D:N-(4-氨基-3-氟双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺,三氟乙酸

[1557] 向实施例266C的产物(85.0mg,0.227mmol)于甲苯(2mL)中的悬浮液中加入三乙胺(0.063mL,0.46mmol)和叠氮磷酸二苯酯(0.074mL,0.34mmol)。在110℃下加热所述混合物1小时。使所述混合物冷却至环境温度后,用3N HCl(2mL)处理反应混合物,随后搅拌16小时。

分离各层，且水层通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案)，得到标题化合物(17.4mg，0.050mmol，17％产率)。MS(ESI+)m/z 345.1(M+H)+。

[1558] 实施例266E：N,N'-(2-氟双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[1559] 利用实施例242中所述的反应，用实施例266D取代实施例112A并用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸，得到标题化合物。1H NMR(400MHz，DMSO-d6)δppm 7.71(d，J＝16.7Hz，2H)，7.53-7.42(m，2H)，7.03(dt，J＝11.4，2.7Hz，2H)，6.81(ddd，J＝8.9，2.8，1.2Hz，2H)，5.30(dd，J＝54.2，8.5Hz，1H)，4.50(s，2H)，4.45(s，2H)，2.46-1.61(m，10H)；MS(ESI+)m/z 531.0(M+H)+。

[1560] 实施例267：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-氟-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物366)

[1561] 利用实施例242中所述的反应，用实施例266D取代实施例112A并用实施例301B取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸，得到标题化合物。1H NMR(400MHz，DMSO-d6)δppm 8.43(d，J＝2.8Hz，1H)，7.91-7.80(m，2H)，7.67(s，1H)，7.57-7.42(m，2H)，7.03(dd，J＝11.4，2.9Hz，1H)，6.81(ddd，J＝9.0，2.9，1.2Hz，1H)，5.41-5.19(m，1H)，4.68(s，2H)，4.45(s，2H)，2.45-1.69(m，10H)；MS(ESI+)m/z 548.3(M+H)+。

[1562] 实施例268：(2E，2'E)-N,N'-(双环[1.1.1]戊-1,3-二基)双[3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯酰胺](化合物367)

[1563] 使双环[1.1.1]戊-1,3-二胺二盐酸盐(30.0mg，0.175mmol)、(E)-3-(3,4-二氯苯基)丙烯酸(91mg，0.42mmol)、N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物(HATU，160mg，0.42mmol)和三乙胺(0.15mL，1.05mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物搅拌16小时。过滤悬浮液，并用乙酸乙酯和水洗涤收集的固体，并用真空烘箱干燥，得到标题化合物(60.2mg，0.12mmol，69％产率)。1H NMR(500MHz，DMSO-d)δppm 8.76(s，2H)，7.83(d，J＝2.0Hz，2H)，7.67(d，J＝8.4Hz，2H)，7.55(dd，J＝8.5，2.0Hz，2H)，7.38(d，J＝15.8Hz，2H)，6.61(d，J＝15.8Hz，2H)，2.31(s，6H)；MS(ESI+)m/z 496.9(M+H)+。

[1564] 实施例269：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物368)

[1565] 在环境温度下，向实施例9B的产物(40mg，0.100mmol)于二氯甲烷(0.33mL)和水(0.17mL)中的溶液中加入2-(4-氯苯氧基)乙酰氯(0.017mL，0.110mmol)和氢氧化钠(12.0mg，0.301mmol)。在环境温度下，搅拌反应混合物1小时。将水加入至反应混合物中，并形成白色固体。经由过滤分离固体，用水洗涤并用制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱，30×100mm，流动速率40mL/min，5-100％梯度的乙腈/缓冲液(0.1％三氟乙酸)]纯化，得到标题化合物(30mg，0.066mmol，66％产率)。1H NMR(501MHz，DMSO-d6)δppm 8.71(s，1H)，8.70(s，1H)，7.49(t，J＝8.9Hz，1H)，7.34(d，J＝8.9Hz，2H)，7.07(dd，J＝11.4，2.9Hz，1H)，6.97(d，J＝9.0Hz，2H)，6.85(ddd，J＝9.0，2.9，1.2Hz，1H)，4.47(s，2H)，4.43(s，2H)，2.26(s，6H)；MS(ESI+)m/z 455(M+H)+。

[1566] 实施例270：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物369)

[1567] 向实施例28A(50mg,0.138mmol)于乙腈(0.772mL)中的溶液中加入1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-醇(25.3mg,0.152mmol)和碳酸钾(57.4mg,0.415mmol)。在70℃下搅拌所述混合物1小时。1小时后,又加入1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-醇(25.3mg,0.152mmol),且再搅拌所述混合物1小时。过滤反应混合物,并减压浓缩滤液。残余物通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸)]纯化,得到标题化合物(55mg,0.112mmol,81%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.76(s,1H),8.72(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.16(s,1H),4.60(s,2H),4.47(s,2H),3.70(s,3H),2.27(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 491(M+H)$^+$。

[1568] 实施例271:(2E,2'E)-N,N'-(双环[1.1.1]戊-1,3-二基)双{3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺}(化合物370)

[1569] 利用实施例268中所述的反应,用(E)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙烯酸取代(E)-3-(3,4-二氯苯基)丙烯酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.86(s,2H),7.77(s,8H),7.48(d,J=15.8Hz,2H),6.68(d,J=15.8Hz,2H),2.33(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 495.1(M+H)$^+$。

[1570] 实施例272:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(1-环丙基-1H-吡唑-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物371)

[1571] 利用实施例270中所述的反应和纯化条件,用1-环丙基-1H-吡唑-5-醇取代1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-醇,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),8.57(s,1H),7.55(d,J=2.4Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.64(d,J=2.3Hz,1H),4.47(s,2H),4.42(s,2H),3.49(tt,J=7.3,3.5Hz,1H),2.24(s,6H),0.95-0.83(m,4H);MS(ESI$^+$)m/z 449(M+H)$^+$。

[1572] 实施例273:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3R)-3-氟-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物372)

[1573] 实施例267为通过手性SFC(超临界流体色谱法),使用Chiralpak®AD-H柱(21×250mm,环境温度),用30%经0.1%二乙胺缓冲的CH_3OH(流动速率70g/min,背压101巴)/CO_2洗脱来纯化,得到标题化合物(先从柱洗脱的对映异构体)。绝对立体化学为任意指定的。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.43(d,J=2.9Hz,1H),7.92-7.77(m,2H),7.67(s,1H),7.57-7.41(m,2H),7.03(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.41-5.15(m,1H),4.68(s,2H),4.45(s,2H),2.45-1.58(m,10H)。MS(ESI$^+$)m/z 548.3(M+H)$^+$。

[1574] 实施例274:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-3-氟-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物373)

[1575] 实施例267为通过手性SFC(超临界流体色谱法),使用Chiralpak®AD-H柱(21×250mm,环境温度),用30%经0.1%二乙胺缓冲的CH_3OH(流动速率70g/min,背压101巴)/CO_2洗脱来纯化,得到标题化合物(第二个从柱洗脱的对映异构体)。绝对立体化学为任意指定的。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.43(d,J=2.9Hz,1H),7.85(d,J=8.4Hz,2H),7.67(s,1H),7.58-7.40(m,2H),7.03(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.1Hz,1H),5.30(dd,J=54.2,8.6Hz,1H),4.68(s,2H),4.45(s,2H),2.46-1.54(m,10H)。MS(ESI$^+$)m/z 548.3(M+H)$^+$。

[1576] 实施例275:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物374)

[1577] 利用实施例270中所述的反应和纯化条件,用1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-醇取代1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-醇,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.72(s,1H),8.64(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.07(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.86(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.49(s,2H),4.14(s,2H),3.58(s,3H),2.27(s,6H),2.14(s,3H),2.06(s,3H);MS(ESI$^+$)m/z 451(M+H)$^+$。

[1578] 实施例276:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}-N-甲基乙酰胺(化合物375)

[1579] 实施例276A:N-[(3S)-4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺三氟乙酸盐

[1580] 标题化合物是通过对实施例198I进行手性制备型SFC,作为从柱洗脱的第二个峰分离,随后通过反相HPLC纯化,得到呈三氟乙酸盐形式的产物。制备型SFC(超临界流体色谱法)是在Thar 200制备型SFC(SFC-5)系统上,使用Chiralpak®IC,300×5 0mm I.D.,10μm柱进行。所述柱是在38℃下,且背压调控器设定成维持100巴。流动相A为CO_2且B为异丙醇(0.1%氢氧化铵)。所述色谱法是在45%流动相B下等浓度进行,流动速率为200mL/min。以时间触发洗脱份收集且UV监测器波长设定为220nm。制备型HPLC是在Gilson 281半制备型HPLC系统上,使用Phenomenex® Luna®C18(2)10μm 100ÅAXIA™柱(250mm×80mm)柱进行。使用乙腈(A)和0.075%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为80mL/min。所用线性梯度是经约30分钟,从约30%A至约100%A。检测方法是在220nM和254nM波长下进行的UV。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.36(t,J=8.77Hz,1H),6.89(dd,J=10.74,2.85Hz,1H),6.79(br d,J=9.21Hz,1H),4.43(s,2H),3.94(br d,J=8.33Hz,1H),2.55(br t,J=12.50Hz,1H),2.35-1.84(m,8H),1.83-1.58(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 343.0(M+H)$^+$。

[1581] 实施例276B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-3-羟基-4-(甲基氨基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[1582] 用锌(0.057g,0.876mmol)处理实施例276A(0.2g,0.438mmol)、甲醛(0.049mL,0.657mmol)和乙酸(0.100mL,1.751mmol)于水(1.0mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应16小时。减压去除挥发性物质,并用1:1甲醇/二甲亚砜混合物溶解残余物并过滤。滤液通过HPLC(5-70%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,80mL/min,在Phenomenex®C18 10μm柱(25×80mm)上)纯化,得到136mg呈白色玻璃状固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.40(t,J=8.9Hz,1H),6.94(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.75(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,1H),4.37(s,2H),3.89(ddd,J=8.7,3.4,1.7Hz,1H),2.35(s,3H),2.39-2.23(m,1H),2.02-1.85(m,2H),1.89-1.70(m,5H),1.74-1.44(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 357.2(M+H)$^+$。

[1583] 实施例276C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}-N-甲基乙酰胺

[1584] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(79mg,0.207mmol)处理实施例276B(65mg,0.138mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(35.3mg,0.173mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.121mL,0.690mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应16小时。去除溶剂,且残余物通过HPLC

(20-100％乙腈/0.1％三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm柱(250×21.2mm)上)纯化三次,得到15mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)d 8.77-8.68(m,1H),8.67(s,1H),7.75(s,1H),7.45(td,J＝8.8,6.4Hz,2H),7.11(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.98(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J＝9.0,2.8,1.2Hz,1H),6.77(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),5.18(d,J＝8.9Hz,1H),4.92(d,J＝16.7Hz,1H),4.82(d,J＝16.7Hz,1H),4.42(s,2H),2.55-2.40(m,5H),1.98-1.82(m,6H),1.82(d,J＝6.0Hz,2H);MS(ESI$^+$)m/z 543.2(M+H)$^+$。

[1585] 实施例277:(2E)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]丙-2-烯酰胺(化合物376)

[1586] 实施例277A:(E)-3-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)丙烯酸乙酯

[1587] 在微波管中,将二甲氧基乙烷(5mL)和水(0.1mL)加入至(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙烯酸乙酯(Frontier,0.684g,3.02mmol)、碳酸钾(0.87g,6.30mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(0.21g,0.25mmol)和2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶(Ark Pharm,0.61g,2.52mmol)的混合物中。密封所述管并脱气三次且每次用氮气反向吹扫。接着在Biotage®Initiator+微波反应器中加热所述管并在110℃下照射30分钟。打开密封,并分离各层。有机层通过微纤维玻璃料过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC[YMC TriArt™C18Hybrid 20μm柱,25×150mm,流动速率80mL/min,5-100％梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(0.37g,1.42mmol,56％产率)。MS(ESI$^+$)m/z 262(M+H)$^+$。

[1588] 实施例277B:(E)-3-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)丙烯酸

[1589] 利用实施例105B中所述的反应和纯化条件,用实施例277A的产物取代实施例105A的产物,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 234(M+H)$^+$。

[1590] 实施例277C:(2E)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]丙-2-烯酰胺

[1591] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用实施例277B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸并用实施例27D的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.95(s,1H),8.76(s,1H),8.68(d,J＝2.8Hz,1H),7.96-7.91(m,1H),7.77-7.73(m,1H),7.52-7.44(m,2H),7.08(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.98(d,J＝15.4Hz,1H),6.86(ddd,J＝8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.49(s,2H),2.30(s,6H);MS(DCI)m/z 517(M+NH_4)$^+$。

[1592] 实施例278:N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}-N-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺(化合物377)

[1593] 标题化合物是使用实施例276中所述的方法,用2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.75(s,1H),8.66(dd,J＝11.9,5.7Hz,1H),8.48(d,J＝2.9Hz,1H),7.83(d,J＝8.7Hz,1H),7.75(s,1H),7.63(dd,J＝8.7,2.9Hz,1H),7.44(t,J＝8.9Hz,1H),6.98(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.77(ddd,J＝8.9,2.9,1.1Hz,1H),5.20(d,J＝9.1Hz,1H),5.10(d,J＝16.7Hz,1H),4.98(d,J＝16.7Hz,1H),4.42(s,2H),2.56-2.47(m,1H),2.44(s,3H),1.86(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 560.2(M+H)$^+$。

[1594] 实施例279:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物378)

[1595] 在Biotage®Initiator微波反应器中,在140℃下将实施例28A(65.0mg,0.180mmol)、2-(二氟甲基)吡啶-4-醇(39.2mg,0.27mmol)、碳酸钾(49.7mg,0.36mmol)和碘化钾(2.09mg,0.013mmol)于丙酮(2.5mL)中的混合物加热40分钟。过滤反应混合物,并浓缩滤液。残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(68.4mg,0.145mmol,81%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.82(s,1H),8.74(s,1H),8.51(d,J=5.7Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.25(d,J=2.5Hz,1H),7.17-6.98(m,2.3H),6.94-6.70(m,1.8H),4.64(s,2H),4.48(s,2H),2.27(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 470.2(M+H)$^+$。

[1596] 实施例280:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物379)

[1597] 实施例280A:[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酸

[1598] 利用实施例11A和实施例11B中所述的反应和纯化条件,用实施例159A的产物取代5-羟基-3-甲基苯并[d]异噁唑,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 233(M+H)$^+$。

[1599] 实施例280B:(3-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1600] 利用实施例11C中所述的反应和纯化条件,用实施例280A的产物取代实施例11B的产物,并用(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯取代实施例9B的产物,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 435[M+Na]$^+$。

[1601] 实施例280C:N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺

[1602] 利用实施例9D中所述的反应和纯化条件,用实施例280B的产物取代实施例9C的产物,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 313(M+H)$^+$。

[1603] 实施例280D:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺

[1604] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸(Combi-Blocks)取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸并用实施例280C的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,2H),7.42-7.29(m,2H),7.14(d,J=2.6Hz,1H),7.09(ddd,J=12.6,6.8,3.0Hz,1H),6.82-6.75(m,2H),4.44(s,4H),2.27(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 483(M+H)$^+$。

[1605] 实施例281:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.1.1]己-1-基)乙酰胺(化合物380)

[1606] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用实施例280A的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸并用实施例88C的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.46(s,1H),8.43(s,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.30(d,J=8.9Hz,1H),7.11(d,J=2.5Hz,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.75(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),4.46(s,2H),4.42(s,2H),2.08-2.03(m,2H),1.86-1.72(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 530(M+NH_4)$^+$。

[1607] 实施例282:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氧基]乙酰

胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物381)

[1608] 实施例282A:2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氧基)乙酸叔丁酯

[1609] 向2-溴乙酸叔丁酯(0.90mL,6.12mmol)于乙腈(10mL)中的溶液中加入1-甲基-1H-吡唑-3-醇(400mg,4.08mmol)和碳酸钾(1.69g,12.2mmol)。在80℃下搅拌所述混合物1小时。用6N HCl(3mL)和水(20mL)淬灭反应混合物。分离各层,并用乙酸乙酯(3×40mL)萃取水层。合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。所得材料通过快速柱色谱法(SiO_2,0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到标题化合物(450mg,2.12mmol,52%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.45(d,J=2.3Hz,1H),5.61(d,J=2.3Hz,1H),4.56(s,2H),3.63(s,3H),1.41(s,9H);MS(ESI$^+$)m/z 213(M+H)$^+$。

[1610] 实施例282B:2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氧基)乙酸

[1611] 向实施例282A的产物(400mg,1.89mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入三氟乙酸(1.45mL,18.9mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物2小时。加入水,然后减压浓缩所述混合物,得到标题化合物(200mg,1.28mmol,68%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.45(d,J=2.3Hz,1H),6.66(s,1H),5.63(d,J=2.3Hz,1H),4.61(s,2H),3.65(s,3H);MS(ESI+)m/z 157(M+H)$^+$。

[1612] 实施例282C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[1613] 在环境温度下,向实施例9B的产物(40mg,0.100mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.80mL)中的溶液中加入实施例282B的产物(17.2mg,0.110mmol)、N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物(HATU,42.0mg,0.110mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.053mL,0.301mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物1小时,然后通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸)]纯化,得到标题化合物(32mg,0.076mmol,75%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.67(s,1H),8.54(s,1H),7.51-7.40(m,2H),7.03(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J=8.9,2.8,1.1Hz,1H),5.60(d,J=2.3Hz,1H),4.43(s,2H),4.38(s,2H),3.61(s,3H),2.21(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 423(M+H)$^+$。

[1614] 实施例283:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-(2-{[5-(二氟甲基)吡嗪-2-基]氧基}乙酰胺基)-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物382)

[1615] 实施例283A:{[5-(二氟甲基)吡嗪-2-基]氧基}乙酸

[1616] 标题化合物是使用实施例206B中所述的方法,用5-(二氟甲基)吡嗪-2-醇取代实施例206A制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.17-8.08(m,2H),7.01(J=52.0Hz,1H),4.68(s,2H);MS(ESI$^+$)m/z 205.1(M+H)$^+$。

[1617] 实施例283B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-(2-{[5-(二氟甲基)吡嗪-2-基]氧基}乙酰胺基)-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[1618] 标题化合物是使用实施例202中所述的方法,用实施例276A取代实施例198I,并用实施例283A取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.04(s,1H),7.92(d,J=1.5Hz,1H),7.72(s,1H),7.50-7.39(m,2H),6.98-6.72(m,3H),4.57(d,J=15.6Hz,1H),4.49(d,J=15.6Hz,1H),4.39(s,2H),4.06(dd,J=9.6,2.8Hz,1H),2.21(ddd,J=12.6,9.4,2.6Hz,1H),1.98-1.62(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 529.1(M+

H)$^+$。

[1619] 实施例284:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-[3-(2-{[5-(二氟甲基)吡嗪-2-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物383)

[1620] 将实施例280C(75mg,0.215mmol)、实施例283A(43.9mg,0.215mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.188mL,1.075mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)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鎓六氟磷酸盐(V)(123mg,0.323mmol)的混合物搅拌过夜。浓缩反应混合物,且残余物通过HPLC(10-85%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm柱(250×21.2mm)上)纯化,得到85mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.93(s,1H),8.68(s,1H),8.05(s,1H),7.99(d,J=1.5Hz,1H),7.28(d,J=8.8Hz,1H),7.09(d,J=2.5Hz,1H),6.82-6.66(m,2H),4.52(s,2H),4.39(s,2H),2.20(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 499.0(M+H)$^+$。

[1621] 实施例285:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[5-(二氟甲基)吡嗪-2-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物384)

[1622] 标题化合物是使用实施例284中所述的方法,用实施例9B取代实施例280C制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.94(s,1H),8.70(s,1H),8.05(s,1H),7.98(t,J=1.4Hz,1H),7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.03(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.82(s,1H),6.85-6.77(m,1H),4.52(s,2H),4.43(s,2H),2.20(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 471.0(M+H)$^+$。

[1623] 实施例286:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物385)

[1624] 利用实施例282中所述的反应和纯化条件,用1,3-二甲基-1H-吡唑-5-醇取代1-甲基-1H-吡唑-3-醇,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,1H),8.67(s,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.03(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.34(s,1H),4.44(s,2H),4.39(s,2H),3.47(s,3H),2.23(s,6H),1.99(s,3H);MS(ESI$^+$)m/z 437(M+H)$^+$。

[1625] 实施例287:N-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙基]-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺(化合物386)

[1626] 实施例287A:[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙基]氨基甲酸叔丁酯

[1627] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸并用实施例27D的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。MS(ESI$^-$)m/z 440(M-H)$^-$。

[1628] 实施例287B:2-氨基-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺

[1629] 利用实施例83B中所述的反应和纯化条件,用实施例287A的产物取代实施例83A的产物,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 342(M+H)$^+$。

[1630] 实施例287C:N-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙基]-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺

[1631] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸(Ark Pharm)取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸并用实施例287B的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]

己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.83(t,J=5.9Hz,1H),8.74(d,J=2.7Hz,1H),8.68(s,1H),8.58(s,1H),8.18-8.13(m,1H),8.10-8.04(m,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.8,1.2Hz,1H),4.45(s,2H),3.85(d,J=6.0Hz,2H),2.22(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 531(M+H)$^+$。

[1632] 实施例288:N,N'-(2-氰基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物387)

[1633] 向实施例245(0.43g,0.708mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中的溶液中加入氰化四丁基铵(0.248g,0.920mmol),并在90℃下搅拌所述混合物16小时。将所述混合物冷却至环境温度并使其在水与乙酸乙酯之间分配。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,且残余物通过HPLC(10-95%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm柱(250×21.2mm)上)纯化,得到213mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.73(s,1H),8.27(s,2H),7.58(tdd,J=8.9,4.1,2.6Hz,2H),7.18-7.07(m,2H),6.92(ddp,J=8.3,4.6,1.4Hz,2H),5.04(s,5H),4.78-4.64(m,2H),4.57(s,2H),4.56(s,1H),4.27(s,1H),2.29(t,J=9.2Hz,1H),2.15(d,J=12.0Hz,1H),2.13-1.94(m,2H),1.92-1.70(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 554.9(M+NH_4)$^+$。

[1634] 实施例289:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[4-(二氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物388)

[1635] 利用实施例27E中所述的反应和纯化条件,用2-(4-(二氟甲基)苯氧基)乙酸取代2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙酸,得到标题化合物(35mg,0.075mmol,83%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.76(s,1H),8.74(s,1H),7.52(d,J=8Hz,2H),7.50(t,J=8Hz,1H),7.08(dd,J=9,3Hz,1H),7.06(d,J=8Hz,2H),6.96(t,J=60Hz,1H),6.85(br d,J=8Hz,1H),4.50(s,2H),4.48(s,2H),2.27(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 469(M+H)$^+$。

[1636] 实施例290:N,N'-(双环[1.1.1]戊-1,3-二基)双{2-[4-(二氟甲基)苯氧基]乙酰胺}(化合物389)

[1637] 实施例290A:双环[1.1.1]戊-1,3-二胺双(2,2,2-三氟乙酸酯)

[1638] 在环境温度下,将(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.026g,0.13mmol)和2,2,2-三氟乙酸(0.222g,1.95mmol)于二氯甲烷(0.3mL)中的混合物搅拌3小时,然后减压浓缩所述混合物,得到标题化合物(42mg,99%产率),不经纯化或表征即使用。

[1639] 实施例290B:2-(4-(二氟甲基)苯氧基)乙酸甲酯

[1640] 在60℃下,将4-(二氟甲基)苯酚(221mg,1.53mmol)、2-溴乙酸甲酯(351mg,2.30mmol)和碳酸钾(486mg,3.52mmol)于丙酮(1.5mL)中的混合物搅拌2小时。加入乙酸乙酯(5mL),并过滤所述溶液。减压浓缩滤液,且残余物在硅胶(40g)上通过快速柱色谱法,用5-40%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到标题化合物(97mg,29%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.50(d,J=8Hz,2H),7.05(d,J=8Hz,2H),6.96(t,J=56Hz,1H),4.87(s,2H),3.70(s,3H)。

[1641] 实施例290C:2-(4-(二氟甲基)苯氧基)乙酸

[1642] 向在甲醇(3mL)中的实施例290B的产物(90mg,0.416mmol)中加入4N氢氧化钠水溶液(1.77mL,7.08mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物16小时。用1N HCl水溶液将所述混合物酸化至约pH 6。用乙酸乙酯(2×50mL)萃取所得混合物。合并的有机部分经无水Na_2SO_4干

燥并减压浓缩，得到标题化合物(70mg.83％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.45(d,J＝8Hz,2H),6.92(d,J＝8Hz,2H),6.91(t,J＝56Hz,1H),4.26(s,2H)。

[1643] 实施例290D:N,N'-(双环[1.1.1]戊-1,3-二基)双{2-[4-(二氟甲基)苯氧基]乙酰胺}

[1644] 在环境温度下，将在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的实施例290C的产物(40.4mg,0.20mmol)和N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物(HATU,84mg,0.220mmol)搅拌5分钟，然后加入在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的实施例290A的产物(32.6mg,0.1mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(103mg,0.80mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物0.5小时，然后通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱，50×100mm，流动速率90mL/min，5-100％梯度的乙腈/缓冲液(0.1％三氟乙酸水溶液)]纯化，得到标题化合物(35mg,75％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.73(s,2H),7.52(d,J＝8Hz,4H),7.06(d,J＝8Hz,4H),6.96(t,J＝56Hz,2H),4.50(s,4H),2.27(s,6H);MS(ESI$^-$)m/z 465(M-H)$^-$。

[1645] 实施例291:1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸(化合物390)

[1646] 在微波小瓶中，在110℃下将实施例288(40mg,0.074mmol)、浓盐酸(1.0mL,32.9mmol)和乙酸(1.0mL,17.47mmol)中的混合物加热0.5小时。真空浓缩所述溶液，且残余物通过HPLC(10-95％乙腈/0.1％三氟乙酸/水，25mL/min，在Phenomenex®C18 5μm柱(250×21.2mm)上)纯化，得到4.5mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.30(s,1H),8.14(s,1H),7.94(s,1H),7.43(dt,J＝11.9,8.9Hz,2H),6.98(td,J＝11.5,2.9Hz,2H),6.78(dt,J＝9.2,3.1Hz,2H),4.56(s,2H),4.43(s,2H),2.42(d,J＝5.4Hz,1H),2.05-1.53(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 557.0(M+H)$^+$。

[1647] 实施例292:N,N'-(双环[2.1.1]己-1,4-二基)双{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺}(化合物391)

[1648] 利用实施例83C中所述的反应和纯化条件，用实施例280A的产物(2当量)取代实施例83B的产物，并用4-氨基双环[2.1.1]己-1-基氨基甲酸叔丁酯(Enamine)取代实施例9A的产物，得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.45(s,2H),7.32(d,J＝8.9Hz,2H),7.14(d,J＝2.5Hz,2H),6.77(dd,J＝8.9,2.5Hz,2H),4.44(s,4H),2.12-2.05(m,2H),1.85-1.77(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 558(M+NH_4)$^+$。

[1649] 实施例293:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物392)

[1650] 利用实施例282中所述的反应和纯化条件，用3-(三氟甲氧基)苯酚取代1-甲基-1H-吡唑-3-醇，得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm8.71(s,1H),8.69(s,1H),7.46(t,J＝8.9Hz,1H),7.39(t,J＝8.6Hz,1H),7.04(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.96(dd,J＝8.2,2.2Hz,1H),6.92(dd,J＝5.1,2.2Hz,2H),6.82(ddd,J＝8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.45(s,2H),4.44(s,2H),2.23(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 520(M+NH_4)$^+$。

[1651] 实施例294:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物393)

[1652] 利用实施例282中所述的反应和纯化条件，用4-(三氟甲氧基)苯酚取代1-甲基-

1H-吡唑-3-醇，得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,2H),7.46(t,J＝8.9Hz,1H),7.30-7.23(m,2H),7.08-6.97(m,3H),6.82(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.44(s,2H),4.43(s,2H),2.23(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 520(M+NH_4)$^+$。

[1653] 实施例295:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[(5,6-二甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物394)

[1654] 实施例295A:2-氯-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺

[1655] 将实施例276A(0.50g,1.1mmol)、2-氯乙酸(0.114g,1.20mmol)、N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物(HATU,0.50g,1.31mmol)和三乙胺(0.46mL,3.28mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物搅拌16小时。用水和盐水处理反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥，过滤，并减压浓缩。残余物在80g硅胶柱上，使用Biotage®Isolera™One快速系统，用乙酸乙酯/庚烷(8:2至9:1)洗脱来纯化，得到标题化合物(0.261g,0.62mmol,57％产率)。MS(ESI$^+$)m/z 419.1(M+H)$^+$。

[1656] 实施例295B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[(5,6-二甲基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[1657] 在Biotage®Initiator微波反应器中，在140℃下将实施例295A(55.0mg,0.13mmol)、5,6-二甲基吡啶-3-醇(24.2mg,0.197mmol)、碳酸钾(36.3mg,0.26mmol)和碘化钾(1.524mg,9.18μmol)于丙酮(2.5mL)中的混合物加热40分钟。过滤反应混合物，并浓缩滤液。残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案)，得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(24.4mg,0.048mmol,30％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.30(d,J＝2.8Hz,1H),7.93(d,J＝2.4Hz,1H),7.57-7.36(m,3H),7.02(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.66(s,2H),4.44(s,2H),4.09(dd,J＝9.6,3.1Hz,1H),2.53(s,3H),2.36(s,3H),2.31-2.22(m,1H),2.01-1.75(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 506.2(M+H)$^+$。

[1658] 实施例296:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物395)

[1659] 利用实施例295B中所述的反应，用2,6-二甲基吡啶-4-醇取代5,6-二甲基吡啶-3-醇，得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.55(d,J＝6.3Hz,2H),7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.24(s,2H),7.02(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.80(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.80(s,2H),4.44(s,2H),4.12(dd,J＝9.7,3.0Hz,1H),2.58(s,6H),2.26(ddd,J＝12.5,9.4,2.4Hz,1H),2.06-1.67(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 506.2(M+H)$^+$。

[1660] 实施例297:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[3-(二氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物396)

[1661] 利用实施例282中所述的反应和纯化条件，用3-(二氟甲氧基)苯酚取代1-甲基-1H-吡唑-3-醇，得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.71-8.65(m,2H),7.46(t,J＝8.9Hz,1H),7.34-7.27(m,1H),7.19(t,J＝74.1Hz,1H),7.04(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.85-6.77(m,2H),6.77-6.71(m,2H),4.44(s,2H),4.42(s,2H),2.24(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 502(M+NH_4)$^+$。

[1662] 实施例298:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[4-(二氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}

双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物397)

[1663] 利用实施例282中所述的反应和纯化条件,用4-(二氟甲氧基)苯酚取代1-甲基-1H-吡唑-3-醇,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),8.66(s,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.25-6.86(m,6H),6.84-6.79(m,1H),4.44(s,2H),4.39(s,2H),2.23(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 502(M+NH_4)$^+$。

[1664] 实施例299:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-苯氧基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物398)

[1665] 在环境温度下,向27D于DMF(0.8mL)中的溶液中加入2-苯氧基乙酸(17.6mg,0.116mmol)、N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物(HATU,44.1mg,0.116mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.055mL,0.316mmol)。搅拌反应混合物16小时且接着加入水。经由过滤分离所得固体,得到标题化合物(18mg,0.043mmol,41%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),8.65(s,1H),7.46(t,J=8.8Hz,1H),7.27(t,J=7.9Hz,2H),7.04(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.96-6.88(m,3H),6.85-6.78(m,1H),4.44(s,2H),4.38(s,2H),2.24(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 436(M+NH_4)$^+$。

[1666] 实施例300:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物399)

[1667] 利用实施例282中所述的反应和纯化条件,用6-(二氟甲基)吡啶-3-醇取代1-甲基-1H-吡唑-3-醇,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.76(s,1H),8.69(s,1H),8.35(d,J=2.8Hz,1H),7.62(d,J=8.7Hz,1H),7.50-7.42(m,2H),7.03(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.86(t,J=55.2Hz,1H),6.82(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.58(s,2H),4.44(s,2H),2.23(s,6H);^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δppm-113.20,-114.12;MS(ESI$^+$)m/z 436(M+NH_4)$^+$。

[1668] 实施例301:N,N'-(双环[1.1.1]戊-1,3-二基)双(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺)(化合物400)

[1669] 实施例301A:2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸叔丁酯

[1670] 使6-(三氟甲基)吡啶-3-醇(Combi-Blocks,10g,60.1mmol)、碳酸钾(16.6g,120mmol)和溴乙酸叔丁酯(9.25mL,63.1mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的混合物升温至65℃并将其搅拌16小时。将所述混合物冷却至环境温度并用饱和$NaHCO_3$水溶液(40mL)淬灭,并用乙酸乙酯(40mL)和水(20mL)稀释。分离各层,并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取水层。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。所得残余物经由柱色谱法(SiO_2,15-25%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到标题化合物(16.2g,58.4mmol,97%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 278(M+H)$^+$。

[1671] 实施例301B:2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸

[1672] 在环境温度下,向实施例301A的产物(16.2g,58.4mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液中加入三氟乙酸(45.0mL,584mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物4小时且接着减压浓缩并与甲苯共沸,得到固体,从乙酸乙酯/庚烷再沉淀,得到标题化合物(12.3g,55.4mmol,95%产率)。MS(DCI)m/z 239(M+NH_4)$^+$。

[1673] 实施例301C:[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-

1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1674] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件，用实施例301B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸并用(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(Pharmablock)取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐，得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 402(M+H)$^+$。

[1675] 实施例301D:N,N'-(双环[1.1.1]戊-1,3-二基)双(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺)

[1676] 利用实施例83C中所述的反应和纯化条件，用实施例301B的产物取代实施例83B的产物，并用实施例301C的产物取代实施例9A的产物，得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.82(s,2H),8.46(d,J=2.8Hz,2H),7.87(d,J=8.7Hz,2H),7.57(dd,J=8.8,2.9Hz,2H),4.66(s,4H),2.28(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 505(M+H)$^+$。

[1677] 实施例302:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{2-[(吡啶-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物401)

[1678] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm8.70(s,1H),8.61(s,1H),8.14-8.09(m,1H),7.73(ddd,J=8.9,7.2,2.0Hz,1H),7.54(d,J=8.9Hz,1H),7.26(d,J=2.9Hz,1H),7.02-6.96(m,2H),6.89(d,J=8.3Hz,1H),4.66(s,2H),4.48(s,2H),2.24(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 436(M+H)$^+$。

[1679] 实施例303:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(吡啶-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物402)

[1680] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),8.61(s,1H),8.12(ddd,J=5.0,2.1,0.8Hz,1H),7.73(ddd,J=8.4,7.1,2.0Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),7.00(ddd,J=7.1,5.0,0.9Hz,1H),6.89(dt,J=8.2,0.9Hz,1H),6.85(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.66(s,2H),4.47(s,2H),2.24(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 420(M+H)$^+$。

[1681] 实施例304:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{2-[(吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.1.1]己-1-基)乙酰胺(化合物403)

[1682] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.50(s,1H),8.48(s,1H),8.31(dd,J=2.8,1.0Hz,1H),8.19(dd,J=4.0,1.8Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.38-7.30(m,2H),7.07(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=9.1,2.9,1.2Hz,1H),4.52(s,2H),4.48(s,2H),2.11-2.04(m,2H),1.84-1.77(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 434(M+H)$^+$。

[1683] 实施例305:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{2-[(吡啶-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.1.1]己-1-基)乙酰胺(化合物404)

[1684] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.46(s,1H),8.37(s,1H),8.12(ddd,J=5.0,2.0,0.8Hz,1H),7.73(ddd,J=8.4,7.1,2.0Hz,1H),7.49(t,J=8.8Hz,1H),7.06(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.99(ddd,J=7.1,5.0,1.0Hz,1H),6.89(dt,J=8.4,0.9Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.66(s,2H),4.47(s,2H),2.09-2.03(m,2H),1.85-1.72(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 434(M+H)$^+$。

[1685] 实施例306:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{2-[(吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物405)

[1686] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.74(s,1H),8.71(s,1H),8.31(dd,J=2.8,1.0Hz,1H),8.19(dd,J=4.2,1.8Hz,1H),7.55(d,J=9.0Hz,1H),7.39-7.30(m,2H),7.26(d,J=2.9Hz,1H),6.99(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),4.52(s,2H),4.49(s,2H),2.27(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 436(M+H)$^+$。

[1687] 实施例307:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物406)

[1688] 利用实施例270中所述的反应和纯化条件,用2,4,6-三氟苯酚取代1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-醇,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),8.68(s,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.23(td,J=9.0,0.9Hz,2H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.46(s,2H),4.44(s,2H),2.23(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 473(M+H)$^+$。

[1689] 实施例308:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[4-(2-羟基丙-2-基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物407)

[1690] 利用实施例270中所述的反应和纯化条件,用4-(2-羟基丙-2-基)苯酚取代1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-醇,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),8.64(s,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.38-7.32(m,2H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.87-6.81(m,3H),4.46(s,2H),4.37(s,2H),2.25(s,6H),1.37(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 458(M-OH)$^+$。

[1691] 实施例309:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物408)

[1692] 利用实施例299中所述的反应和纯化条件,用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-苯氧基乙酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.67(s,1H),8.64(s,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.13-7.06(m,2H),7.04(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.96-6.90(m,2H),6.82(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.44(s,2H),4.37(s,2H),2.23(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 477(M+NH_4)$^+$。

[1693] 实施例310:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物409)

[1694] 利用实施例299中所述的反应和纯化条件,用2-(2,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-苯氧基乙酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.67(s,1H),8.65(s,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.26(ddd,J=11.7,8.8,3.0Hz,1H),7.11-7.01(m,2H),6.97(dddd,J=9.2,8.2,3.0,1.6Hz,1H),6.81(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.47(s,2H),4.44(s,2H),2.22(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 495(M+NH_4)$^+$。

[1695] 实施例311:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物410)

[1696] 利用实施例299中所述的反应和纯化条件,用2-(3-氟苯氧基)乙酸取代2-苯氧基乙酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),8.68(s,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.34-7.28(m,1H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.85-6.75(m,4H),4.46(s,2H),4.43(s,2H),2.25(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 478(M+CH3CN)$^+$。

[1697] 实施例312:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(2-氟苯氧基)乙酰胺基]双环

[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物411)

[1698] 利用实施例299中所述的反应和纯化条件,用2-(2-氟苯氧基)乙酸取代2-苯氧基乙酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,1H),8.67(s,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.20(ddd,J=11.8,8.1,1.6Hz,1H),7.10(dddd,J=8.2,7.4,1.6,0.9Hz,1H),7.07-7.00(m,2H),6.95(dddd,J=8.1,7.4,4.6,1.7Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.50(s,2H),4.46(s,2H),2.24(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 478(M+CH3CN)$^+$。

[1699] 实施例313:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物412)

[1700] 利用实施例299中所述的反应和纯化条件,用2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙酸取代2-苯氧基乙酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,1H),8.66(s,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.34(d,J=2.7Hz,1H),7.23(dd,J=8.7,2.8Hz,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.87(d,J=8.7Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.52(s,3H),4.48(s,2H),4.45(s,2H),2.23(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 484(M+H)$^+$。

[1701] 实施例314:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[4-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物413)

[1702] 利用实施例270中所述的反应和纯化条件,用4-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)苯酚取代1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-醇,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),8.66(s,1H),7.50-7.42(m,3H),7.03(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.95-6.88(m,2H),6.82(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.44(s,1H),4.44(s,2H),4.41(s,2H),2.24(s,6H),1.62(s,3H);MS(ESI$^+$)m/z 530(M+H)$^+$。

[1703] 实施例315:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物414)

[1704] 利用实施例270中所述的反应和纯化条件,用2,4,5-三氟苯酚取代1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-醇,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),8.67(s,1H),7.57(td,J=10.9,7.7Hz,1H),7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.29(dt,J=12.2,7.9Hz,1H),7.03(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.87-6.76(m,1H),4.52(s,2H),4.44(s,2H),2.22(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 472(M+H)$^+$。

[1705] 实施例316:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物415)

[1706] 利用实施例270中所述的反应和纯化条件,用3-氟-4-(三氟甲氧基)苯酚取代1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-醇,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.71(s,1H),8.70(s,1H),7.50-7.45(m,2H),7.11(dd,J=12.3,2.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.87(ddd,J=9.2,3.0,1.5Hz,1H),6.83(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.49(s,2H),4.46(s,2H),2.25(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 520(M+H)$^+$。

[1707] 实施例317:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(3,4,5-三氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物416)

[1708] 利用实施例299中所述的反应和纯化条件,用2-(3,4,5-三氟苯氧基)乙酸取代2-苯氧基乙酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,1H),8.67(s,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.03(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),7.00-6.90(m,2H),6.82(ddd,J=

9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.44(s,2H),4.43(s,2H),2.23(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 472(M+H)$^+$。

[1709] 实施例318:(2S)-1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸(化合物417)

[1710] 实施例318A:N-[(3R)-4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺三氟乙酸盐

[1711] 标题化合物是使用实施例276中所述的方法,通过对实施例198I进行手性制备型SFC,作为从柱洗脱的第一个峰分离,随后进行反相HPLC,得到呈三氟乙酸盐形式的产物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.36(t,J=8.77Hz,1H),6.89(dd,J=10.74,2.85Hz,1H),6.83-6.74(m,1H),,4.43(s,2H),3.94(br d,J=8.33Hz,1H),2.55(br t,J=12.50Hz,1H),2.32-1.86(m,8H),1.82-1.58(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 343.0(M+H)$^+$。

[1712] 实施例318B:N,N'-[(2R)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[1713] 标题化合物是使用实施例198J中所述的方法,用实施例318A取代实施例198H制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.57-7.36(m,3H),7.26(s,1H),7.04(td,J=11.9,2.8Hz,2H),6.82(td,J=8.5,2.8Hz,2H),5.07(d,J=4.3Hz,1H),4.45(d,J=13.2Hz,4H),4.04(dt,J=8.9,3.8Hz,1H),2.27(t,J=11.2Hz,1H),2.06(dt,J=11.3,7.1Hz,1H),1.93(d,J=10.8Hz,2H),1.89-1.73(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 529.1(M+H)$^+$。

[1714] 实施例318C:甲烷磺酸(2R)-1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-2-基酯

[1715] 标题化合物是使用实施例245中所述的方法,用实施例318B取代实施例198K制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm7.95(s,1H),7.69(d,J=4.1Hz,2H),7.47(td,J=8.9,4.0Hz,2H),7.03(dd,J=11.4,2.8Hz,2H),6.82(ddt,J=9.0,2.9,1.4Hz,2H),5.37(dd,J=9.4,2.0Hz,1H),4.54-4.41(m,4H),3.11(s,3H),2.19(dt,J=14.6,2.3Hz,1H),2.09-1.69(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 343.0(M+H)$^+$。

[1716] 实施例318D:N,N'-[(2S)-2-氰基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[1717] 标题化合物是使用实施例288中所述的方法,用实施例318C取代实施例245制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.60(d,J=1.7Hz,1H),8.05(s,1H),7.54-7.40(m,2H),7.11-6.97(m,2H),6.83(dddd,J=9.0,6.3,2.9,1.4Hz,2H),4.56-4.42(m,4H),2.26-1.81(m,5H),1.84-1.61(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 554.9(M+NH_4)$^+$。

[1718] 实施例318E:(S)-1,4-双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸

[1719] 标题化合物是使用实施例291中所述的方法,用实施例318D取代实施例288制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.43(s,1H),8.28(d,J=4.6Hz,1H),8.07(s,1H),7.62-7.49(m,2H),7.10(ddd,J=19.1,11.2,2.8Hz,2H),6.90(td,J=10.8,10.0,2.7Hz,2H),4.69(s,1H),4.63(d,J=3.5Hz,1H),4.55(d,J=7.3Hz,2H),2.68(dd,J=14.0,5.2Hz,1H),2.55(d,J=5.5Hz,1H),2.48(d,J=5.2Hz,1H),2.19-1.85(m,7H);MS(ESI$^+$)m/z 557.0(M+H)$^+$。

[1720] 实施例319:(2R)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]

双环[1.1.1]戊-1-基}-3-羟基丙酰胺(化合物418)

[1721] 实施例319A:(S)-3-(苯甲基氧基)-2-羟基丙酸甲酯

[1722] 向(S)-3-(苯甲基氧基)-2-羟基丙酸(1.66g,8.46mmol)于甲醇(42.3mL)中的溶液中加入浓硫酸(2.5mL,46.5mmol)和原甲酸三甲酯(4.2mL,38.1mmol)。在回流下搅拌反应混合物16小时且接着冷却至环境温度并过滤。减压浓缩滤液。使残余物悬浮于少量水中并用半饱和碳酸氢钠中和。将产物萃取至乙酸乙酯(3×50mL)中,且合并的有机萃取物经无水$MgSO_4$干燥并减压浓缩。残余物经由快速柱色谱法(SiO_2,0-30%,然后30%-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到标题化合物(1.2g,5.71mmol,68%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.38-7.19(m,6H),5.56(d,J=6.2Hz,1H),4.57-4.38(m,3H),4.23(dt,J=6.3,4.7Hz,1H),3.61(s,4H),3.58(d,J=4.7Hz,3H);MS(ESI$^+$)m/z 228(M+NH_4)$^+$。

[1723] 实施例319B:(R)-3-(苯甲基氧基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)丙酸甲酯

[1724] 在0℃下,向三苯基膦(1.5g,5.71mmol)于四氢呋喃(7mL)中的溶液中加入(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁酯(2.15mL,10.3mmol)。搅拌反应混合物5分钟,然后加入4-氯-3-氟苯酚(0.84g,5.71mmol)、实施例319A(1.2g,5.71mmol)和三乙胺(1.43mL,10.3mmol)于四氢呋喃(7mL)中的溶液。使反应混合物升温至环境温度并搅拌48小时。减压浓缩反应混合物并通过快速色谱法(SiO_2,5-100%乙酸乙酯/己烷)纯化。所述物质不进行表征即使用。

[1725] 实施例319C:(R)-3-(苯甲基氧基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)丙酸

[1726] 向实施例319B(500mg,1.48mmol)于四氢呋喃(4mL)中的溶液中加入氢氧化锂(141mg,5.90mmol)和水(1.0mL)。在环境温度下搅拌所述混合物3小时。3小时后,用水(10mL)和乙酸乙酯(10mL)稀释反应混合物。用乙酸乙酯洗涤水层。接着用2N HCl(水溶液)将水层酸化至pH=3且接着用CH_2Cl_2(3×20mL)萃取。合并的有机部分经无水$MgSO_4$干燥,并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸)]纯化,得到标题化合物(45mg,0.139mmol,9%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.43(t,J=8.9Hz,1H),7.37-7.19(m,5H),7.03(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.79(ddd,J=9.1,2.9,1.2Hz,1H),5.09(dd,J=5.2,3.0Hz,1H),4.61-4.45(m,2H),3.93-3.79(m,2H)。

[1727] 实施例319D:(2R)-3-(苯甲基氧基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}丙酰胺

[1728] 利用实施例299中所述的反应和纯化条件,用实施例319C取代2-苯氧基乙酸,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 591(M+H)$^+$。

[1729] 实施例319E:(2R)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-羟基丙酰胺

[1730] 向10mL压力管中加入实施例319D的产物(45mg,0.076mmol)于甲醇(1mL)中的溶液、5%Pd/C(潮湿,JM#9)(25mg,0.104mmol)和4M HCl的二噁烷溶液(0.038mL,0.15mmol)。在50psi氢气下,在无外部加热下搅拌反应混合物4小时。过滤反应混合物并减压浓缩滤液。残余物通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸)]纯化,得到标题化合物(25mg,0.050mmol,66%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),8.70(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,2H),7.05(ddd,J=11.4,10.5,2.8Hz,2H),6.88-6.80(m,2H),4.61(dd,J=5.6,

4.0Hz,1H),4.47(s,2H),3.76-3.68(m,2H),2.23(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 518(M+NH$_4$)$^+$。

[1731] 实施例320:N,N'-[(2S)-2-(2H-四唑-5-基)双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物419)

[1732] 在微波小瓶中,在110℃下将实施例318(100mg,0.186mmol)、叠氮化钠(121mg,1.857mmol)和氯化铵(99mg,1.857mmol)的混合物加热16小时。将反应混合物冷却至环境温度并使其在水与二氯甲烷之间分配。干燥有机层并浓缩。残余物通过HPLC(30-100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm柱(250×21.2mm)上)纯化,得到45mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm 16.10(s,1H),8.49(d,J=3.6Hz,1H),8.05-7.97(m,1H),7.54-7.40(m,2H),7.00(dddd,J=22.3,16.5,11.3,2.8Hz,2H),6.88-6.70(m,2H),4.58(d,J=15.9Hz,1H),4.51(d,J=9.9Hz,2H),4.42(s,1H),2.89(t,J=5.8Hz,2H),2.11-1.68(m,7H),1.42-1.23(m,1H);MS(ESI$^+$)m/z 581.1(M+H)$^+$。

[1733] 实施例321:N,N'-[(2S)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物420)

[1734] 在环境温度下,将实施例318(80mg,0.144mmol)、N-羟基乙脒(13.29mg,0.179mmol)和N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(41.3mg,0.215mmol)于二氯甲烷(5mL)中的混合物搅拌过夜。浓缩所述混合物,并将残余物溶解于四氢呋喃(5mL)中,用四丁基氟化铵(1.435mL,1.435mmol,1M的四氢呋喃溶液)处理并在50℃下搅拌2小时。使所述混合物在水与二氯甲烷之间分配。干燥有机层,过滤并浓缩。残余物通过HPLC(30-100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm柱(250×21.2mm)上)纯化,得到45mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm 8.72(d,J=9.8Hz,1H),8.05(d,J=18.1Hz,1H),7.55-7.43(m,2H),7.10-6.92(m,2H),6.91-6.74(m,2H),4.72-4.59(m,1H),4.58(d,J=7.3Hz,1H),4.49(d,J=17.8Hz,2H),4.12(s,1H),2.32(d,J=9.7Hz,3H),2.23-2.06(m,1H),2.06-1.89(m,2H),1.93-1.75(m,7H);MS(ESI$^+$)m/z 595.0(M+H)$^+$。

[1735] 实施例322:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-甲氧基丙酰胺(化合物421)

[1736] 实施例322A:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-3-甲氧基丙酸甲酯

[1737] 向2-溴-3-甲氧基丙酸甲酯(0.33mL,2.46mmol)于乙腈(5mL)中的溶液中加入4-氯-3-氟苯酚(300mg,2.047mmol)和碳酸钾(849mg,6.14mmol)。在70℃下搅拌反应混合物3小时。过滤反应混合物,并减压浓缩滤液。粗物质不进行表征即使用。

[1738] 实施例322B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-3-甲氧基丙酸

[1739] 向实施例322A的产物(300mg,1.14mmol)于四氢呋喃(4mL)中的溶液中加入氢氧化锂(109mg,4.57mmol)和水(1.0mL)。在环境温度下搅拌所述混合物18小时。用水(10mL)和乙酸乙酯(20mL)稀释反应混合物。用乙酸乙酯洗涤水层且接着用2N HCl(水溶液)酸化至pH=3。用CH_2Cl_2(3×20mL)萃取所述溶液。过滤合并的有机部分,经无水$MgSO_4$干燥并减压浓缩。MS(ESI$^+$)m/z 266(M+NH$_4$)$^+$。

[1740] 实施例322C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-甲氧基丙酰胺

[1741] 利用实施例299中所述的反应和纯化条件,用实施例322B取代2-苯氧基乙酸,得到

标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.78(s,1H),8.71(s,1H),7.49(td,J=8.9,1.6Hz,2H),7.08(t,J=2.7Hz,1H),7.06(t,J=2.7Hz,1H),6.86(ddd,J=2.8,1.8,1.1Hz,1H),6.84(ddd,J=2.9,1.8,1.1Hz,1H),4.81(dd,J=5.8,3.3Hz,1H),4.48(s,2H),3.69(qd,J=11.0,4.6Hz,2H),3.28(s,3H),2.24(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 551(M+H)$^+$。

[1742] 实施例323:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{2-[4-(2-羟基丙-2-基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物422)

[1743] 在70℃下,将实施例50A的产物(40.0mg,0.106mmol)、4-(2-羟基丙-2-基)苯酚(32.2mg,0.212mmol)、碳酸钾(43.9mg,0.318mmol)和碘化钾(1.231mg,7.41μmol)于乙腈(0.5mL)中的混合物加热3小时。过滤反应混合物,并用乙腈(2mL)洗涤收集的固体数次。浓缩合并的滤液和洗涤液,且残余物通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸水溶液)]纯化,得到标题化合物(9mg,0.018mmol,17.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.67(s,1H),8.62(s,1H),7.51(d,J=8.9Hz,1H),7.35-7.31(m,2H),7.23(d,J=2.9Hz,1H),6.95(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),6.85-6.80(m,2H),4.86(s,1H),4.45(s,2H),4.35(s,2H),2.23(s,6H),1.36(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 494(M+H)$^+$。

[1744] 实施例324:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{2-羟基-4-[2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物423)

[1745] 标题化合物是使用实施例214中所述的方法,用2-(3-甲基异噁唑-5-基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.71(s,1H),7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.21(s,1H),7.01(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.79(dd,J=9.1,2.9Hz,1H),6.08(s,1H),4.43(s,2H),3.99(dd,J=9.6,3.0Hz,1H),3.51(s,2H),2.21(ddd,J=12.5,9.5,2.5Hz,1H),2.15(s,3H),2.03(ddd,J=12.5,10.6,5.0Hz,1H),1.87(d,J=7.8Hz,2H),1.87-1.76(m,1H),1.80-1.65(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 466.1(M+H)$^+$。

[1746] 实施例325:1-[2-({(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}氨基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(化合物424)

[1747] 实施例325A:1-(2-溴乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯

[1748] 在回流下,将5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(140mg,1mmol)、1,2-二溴乙烷(939mg,5.00mmol)和碳酸钾(276mg,2.00mmol)于乙腈(10mL)中的混合物搅拌3小时。过滤反应混合物,并真空浓缩滤液。用乙酸乙酯(50mL)稀释残余物并用水(2×20mL)洗涤。有机相经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。粗产物在硅胶(40g)上通过快速柱色谱法,用20至60%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到标题化合物(0.080g,0.32mmol,32%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 6.64(s,1H),4.87(t,J=7Hz,2H),3.87(s,3H),3.68(t,J=7Hz,2H),2.28(s,3H);MS(ESI$^+$)m/z 248(M+H)$^+$。

[1749] 实施例325B:1-[2-({(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}氨基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯

[1750] 在120℃下,将实施例276A的产物(120mg,0.26mmol)、实施例325A的产物(40mg,0.16mmol)、碘化钾(26.9mg,0.16mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(73.2mg,0.57mmol)于二甲亚砜(0.1mL)中的混合物搅拌8小时。将反应混合物冷却至环境温度并减压浓缩,得到标题化合物(0.082g,0.16mmol,100%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 509(M+H)$^+$。

[1751] 实施例325C:1-[2-({(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}氨基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸

[1752] 向在甲醇(1mL)中的实施例325B的产物中加入3N NaOH溶液(0.27mL)。在环境温度下搅拌所述混合物18小时。所得溶液通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸)]纯化,得到标题化合物(0.035g,0.057mmol,36%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.60(br s,2H),7.67(s,1H),7.48(t,J=8Hz,1H),7.03(dd,J=9,3Hz,1H),6.81(br d,J=8Hz,1H),6.65(s,1H),5.73(br s,1H),4.69(t,J=7Hz,2H),4.45(s,2H),4.00(m,1H),3.50(t,J=7Hz,2H),2.34(m,1H),2.19(s,3H),2.00(m,2H),1.65-1.90(m,7H);MS(ESI$^+$)m/z 495(M+H)$^+$。

[1753] 实施例326:(2E)-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.1.1]己-1-基}-3-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]丙-2-烯酰胺(化合物425)

[1754] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用实施例277B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸并用实施例88C的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.73(s,1H),8.68(d,J=2.8Hz,1H),8.50(s,1H),7.93(ddd,J=8.6,2.8,1.2Hz,1H),7.73(d,J=8.5Hz,1H),7.52-7.42(m,2H),7.07(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),7.03(d,J=15.4Hz,1H),6.86(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.49(s,2H),2.19-2.11(m,2H),1.90-1.77(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 514(M+NH)$^+$。

[1755] 实施例327:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-({[4-(三氟甲基)苯基]甲烷磺酰基}氨基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物426)

[1756] 向实施例27D(50.0mg,0.176mmol)和(4-(三氟甲基)苯基)甲烷磺酰氯(45.4mg,0.176mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中加入三乙胺(0.061mL,0.439mmol)。搅拌所述混合物3小时且接着用水处理。通过过滤收集沉淀,且随后沉淀通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(24.5mg,88%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.76(s,1H),8.20(s,1H),7.77(d,J=8.1Hz,2H),7.59(d,J=8.0Hz,2H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.49(s,2H),4.42(s,2H),2.19(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 507.0(M+H)$^+$。

[1757] 实施例328:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[(4-氯苯基)甲烷磺酰基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物427)

[1758] 利用实施例327中所述的反应,用(5-氯吡啶-2-基)甲烷磺酰氯取代(4-(三氟甲基)苯基)甲烷磺酰氯,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.73(s,1H),8.11(s,1H),7.56-7.42(m,3H),7.42-7.32(m,2H),7.06(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=9.1,2.9,1.2Hz,1H),4.48(s,2H),4.30(s,2H),2.16(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 473.0(M+H)$^+$。

[1759] 实施例329:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]甲烷磺酰基}氨基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物428)

[1760] 利用实施例327中所述的反应,用(3-(三氟甲基)苯基)甲烷磺酰氯取代(4-(三氟甲基)苯基)甲烷磺酰氯,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.72(s,1H),8.18(s,1H),7.78-7.60(m,4H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.06(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.48(s,2H),4.44(s,2H),2.15(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 507.1

$(M+H)^+$。

[1761] 实施例330:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-3-羟基-4-({[4-(三氟甲基)苯基]甲烷磺酰基}氨基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物429)

[1762] 实施例330A:N-[(3S)-4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺盐酸盐

[1763] 在室温下,将实施例276A(4.5g,9.85mmol)和氯化氢(4N的1,4-二噁烷溶液,10.0mL,40.0mmol)于乙醚(100mL)中的混合物搅拌16小时。去除挥发性物质,并用CH_2Cl_2/CH_3OH/己烷湿磨残余物,得到标题化合物(3.2g,86%)。MS(ESI^+)m/z 343.2$(M+H)^+$。

[1764] 实施例330B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-3-羟基-4-({[4-(三氟甲基)苯基]甲烷磺酰基}氨基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[1765] 向实施例330A(60.0mg,0.158mmol)和(4-(三氟甲基)苯基)甲烷磺酰氯(40.9mg,0.158mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中加入三乙胺(0.055mL,0.396mmol)。在室温下搅拌所述混合物3小时并在45℃下搅拌3小时。再加入磺酰氯(40.9mg)。搅拌反应混合物3小时,用盐水处理,并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(20.0mg,22%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.73(d,J=8.1Hz,2H),7.64(d,J=8.0Hz,2H),7.49(dd,J=18.1,9.2Hz,2H),7.03(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.81(dd,J=8.9,2.8Hz,1H),6.53(s,1H),4.50-4.39(m,4H),4.06-3.94(m,1H),2.31(ddd,J=12.3,9.4,2.4Hz,1H),2.11-1.66(m,9H);MS(ESI^+)m/z 581.9$(M+NH_4)^+$。

[1766] 实施例331:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-3-羟基-4-({[3-(三氟甲基)苯基]甲烷磺酰基}氨基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物430)

[1767] 利用实施例330B中所述的反应,用(3-(三氟甲基)苯基)甲烷磺酰氯取代(4-(三氟甲基)苯基)甲烷磺酰氯,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.79(s,1H),7.71(t,J=8.3Hz,2H),7.60(t,J=7.7Hz,1H),7.49(dd,J=17.7,8.8Hz,2H),7.03(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.81(dd,J=9.1,2.9Hz,1H),6.53(s,1H),4.53-4.39(m,4H),4.00(dd,J=9.6,2.3Hz,1H),2.30(ddd,J=12.5,9.4,2.4Hz,1H),2.11-1.63(m,9H);MS(ESI^+)m/z 581.9$(M+NH_4)^+$。

[1768] 实施例332:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[(4-氯苯基)氨甲酰基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物431)

[1769] 将异氰酸4-氯苯酯(35mg,0.23mmol)加入至实施例27D的产物(65mg,0.23mmol)于吡啶(5.0mL)中的溶液中。在环境温度下搅拌30分钟后,真空浓缩反应混合物,将其溶解于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中,通过微纤维玻璃料过滤,并通过制备型HPLC[YMC TriArt™C18Hybrid 20μm柱,25×150mm,流动速率80mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(76mg,0.17mmol,76%产率)。^1HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.71(s,1H),8.46(s,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.42-7.36(m,2H),7.28-7.22(m,2H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.89-6.82(m,2H),4.48(s,2H),2.23(s,6H);MS(ESI^+)m/z 438$(M+H)^+$。

[1770] 实施例333:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[(4-氯-2-羟基苯基)氨甲酰基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物432)

[1771] 在100℃下，将实施例9B的产物(35mg，0.088mmol)、2,6-二氯苯并[d]噁唑(17.33mg，0.092mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(56.7mg，0.439mmol)于二甲亚砜(0.2mL)中的混合物搅拌1.5小时。所得溶液通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱，30×100mm，流动速率40mL/min，5-100％梯度的乙腈/缓冲液(0.1％三氟乙酸)]纯化，得到标题化合物(11mg，0.024mmol，28％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 10.36(s,1H)，8.72(s,1H)，7.94(d,J＝8Hz,1H)，7.82(s,1H)，7.51(s,1H)，7.50(t,J＝8Hz,1H)，7.08(dd,J＝9,3Hz,1H)，6.86(br d,J＝8Hz,1H)，6.79(d,J＝2Hz,1H)，6.74(dd,J＝8,3Hz,1H)，4.48(s,2H)，2.22(s,6H)；MS(ESI$^+$)m/z 454(M+H)$^+$。

[1772] 实施例334：{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}氨基甲酸4-甲基苯酯(化合物433)

[1773] 向实施例198H的产物(30mg，0.088mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.038mL，0.220mmol)于四氢呋喃(1.0mL)中的混合物中加入氯甲酸对甲苯酯(0.019mL，0.13mmol)，并在环境温度下搅拌澄清溶液16小时。在真空下去除溶剂，并将残余物溶解于二氯甲烷/甲醇混合物(1:1，2mL)中并在环境温度下，用硼氢化钠(16.7mg，0.44mmol)处理1小时。减压浓缩所述混合物并通过HPLC(20-100％乙腈/0.1％三氟乙酸/水，在Phenomenex®C18 5μm(250mm×21.2mm)柱上，流动速率为25mL/min)纯化，得到标题化合物(28mg，67％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.53-7.43(m,2H)，7.15(d,J＝8.3Hz,2H)，7.10-6.98(m,2H)，7.00-6.92(m,2H)，6.81(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H)，4.89(s,1H)，4.43(s,2H)，4.08(dd,J＝9.8,2.8Hz,1H)，2.28(s,3H)，2.25(m,1H)，1.99-1.68(m,9H)；MS(ESI$^+$)m/z 477.2(M+H)$^+$。

[1774] 实施例335：{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酸4-氯苯酯(化合物434)

[1775] 向实施例112A(65.0mg，0.202mmol)和三乙胺(0.071mL，0.506mmol)于四氢呋喃(2mL)中的悬浮液中加入氯甲酸4-氯苯酯(0.031mL，0.223mmol)。搅拌所述混合物2小时，用饱和$NaHCO_3$和盐水淬灭，并用乙酸乙酯萃取(2×)。浓缩合并的有机层，且残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案)，得到标题化合物(19.1mg，21％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.73(s,1H)，8.57(s,1H)，7.49(t,J＝8.9Hz,1H)，7.46-7.38(m,2H)，7.15(d,J＝8.8Hz,2H)，7.07(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H)，6.85(ddd,J＝9.1,2.9,1.2Hz,1H)，4.48(s,2H)，2.24(s,6H)；MS(ESI$^+$)m/z 439.1(M+H)$^+$。

[1776] 实施例336：{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酸4-甲基苯酯(化合物435)

[1777] 利用实施例335中所述的反应，用氯甲酸对甲苯酯取代氯甲酸4-氯苯酯，得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.72(s,1H)，8.43(s,1H)，7.49(t,J＝8.9Hz,1H)，7.16(d,J＝8.1Hz,2H)，7.07(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H)，6.96(d,J＝8.3Hz,2H)，6.85(ddd,J＝9.0,2.8,1.2Hz,1H)，4.48(s,2H)，2.28(s,3H)，2.23(s,6H)；MS(ESI$^+$)m/z 419.1(M+H)$^+$。

[1778] 实施例337：{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}氨基甲酸4-氯苯酯(化合物436)

[1779] 标题化合物是使用实施例334中所述的方法，用氯甲酸4-氯苯酯取代氯甲酸对甲苯酯制备。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.54-7.43(m,2H)，7.46-7.37(m,2H)，7.23(s,1H)，7.17-7.08(m,2H)，7.02(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H)，6.81(dt,J＝8.8,1.8Hz,1H)，4.87

(s,1H),4.43(s,2H),4.11(dt,J=9.3,2.4Hz,1H),2.28(ddd,J=12.7,9.5,2.7Hz,1H),2.04-1.66(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 497.0(M+H)$^+$。

[1780] 实施例338:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物437)

[1781] 实施例338A:N-(4-氨基-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺,盐酸

[1782] 在20℃下,将实施例214E(7g,15.39mmol)和$NaBH_4$(0.582g,15.39mmol)于甲醇(200mL)与二氯甲烷(200mL)的混合物中的混合物搅拌12小时。浓缩所述溶液,且残余物通过制备型HPLC(5～100%乙腈/含0.05%HCl的水,在SNAP C18(20-35μm,800g)柱上,流动速率为200mL/min)纯化,得到标题化合物(5.0g,83%)。MS(ESI$^+$)m/z 343.1(M+H)$^+$。

[1783] 实施例338B:N-[(2S)-4-氨基-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[1784] 标题化合物是通过对实施例338A进行手性制备型SFC(参见实施例276A中的方案),作为从柱洗脱的第一个峰分离。其对映异构体的手性(第二从柱洗脱的峰)是通过X射线结晶法确定。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm7.36(t,J=8.71Hz,1H),6.91(dd,J=10.91,2.76Hz,1H),6.80(dd,J=8.82,1.32Hz,1H),4.45(s,2H),4.28(br d,J=8.60Hz,1H),2.22-1.98(m,4H),1.90(td,J=11.74,4.30Hz,1H),1.82-1.49(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 343.1(M+H)$^+$。

[1785] 实施例338C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺

[1786] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(66.6mg,0.175mmol)处理实施例338B(40mg,0.117mmol)、2-(4-氯苯氧基)乙酸(25.04mg,0.134mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.071mL,0.408mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应30分钟。在高真空下去除溶剂,且残余物通过HPLC(20～100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,在Phenomenex®C18 10μm(250mm×50mm)柱上,流动速率为50mL/min)纯化,得到63mg呈白色固体状的标题柱。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53-7.43(m,2H),7.37-7.28(m,2H),7.25(s,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.99-6.89(m,2H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.10-5.04(m,1H),4.43(d,J=31.5Hz,4H),4.03(d,J=9.0Hz,1H),2.27(ddd,J=12.2,9.4,2.2Hz,1H),2.07(ddd,J=12.3,10.5,4.8Hz,1H),1.97-1.87(m,2H),1.90-1.80(m,3H),1.78(ddd,J=13.3,6.8,2.5Hz,4H);MS(ESI$^+$)m/z 511.1(M+H)$^+$。

[1787] 实施例339:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物438)

[1788] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法,用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.56-7.43(m,3H),7.28-7.18(m,2H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.94(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.07(d,J=4.4Hz,1H),4.45(d,J=8.8Hz,4H),4.04(dt,J=8.7,3.6Hz,1H),2.27(ddd,J=12.3,9.4,2.2Hz,1H),2.07(ddd,J=12.4,10.6,4.7Hz,1H),1.93(d,J=11.1Hz,2H),1.91-1.72(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 542.9(M-H)$^-$。

[1789] 实施例340:N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}-2-(4-氯-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙酰胺(化合物439)

[1790] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法,用实施例276A取代实施例338B并用2-(4-氯-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53 7.43(m,2H),7.30(d,J=8.7Hz,1H),7.10(s,1H),7.02(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.91(d,J=2.9Hz,1H),6.87 6.70(m,2H),5.19(s,1H),4.43(s,2H),3.88 3.79(m,1H),2.50 2.37(m,1H),2.34 2.23(m,1H),2.27(s,3H),2.08 1.93(m,1H),1.97 1.86(m,1H),1.89 1.72(m,6H),1.37(d,J=5.3Hz,6H);MS(ESI$^+$)m/z 553.3(M+H)$^+$。

[1791] 实施例341:N,N'-(双环[2.2.1]庚烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物440)

[1792] 实施例341A:双环[2.2.1]庚烷-1,4-二甲酸

[1793] 在环境温度下,将双环[2.2.1]庚烷-1,4-二甲酸二甲酯(1.0g,4.71mmol)和氢氧化锂单水合物(0.593g,14.13mmol)于甲醇(20mL)和水(40mL)中的混合物搅拌3天。在真空下去除挥发性物质,并用1N HCl溶液酸化残余物。接着用乙酸乙酯(100mL)萃取白色悬浮液。有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到0.85g呈白色固体状的标题化合物,不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.16(s,2H),2.01-1.83(m,4H),1.73(d,J=1.5Hz,2H),1.66-1.52(m,4H)。

[1794] 实施例341B:双环[2.2.1]庚烷-1,4-二胺二盐酸盐

[1795] 用叠氮基三甲基硅烷(1.553mL,11.81mmol)处理实施例341A(0.87g,4.72mmol)、2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦杂环己烷2,4,6-三氧化物(7.03mL的50%于乙酸乙酯中的溶液,11.81mmol)和三乙胺(2.96mL,21.26mmol)于甲苯(10.0mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应混合物2小时。去除挥发性物质,并在90℃下加热残余物2小时。将反应容器冷却至环境温度,并小心地加入3N HCl(23.62mL,70.9mmol),随后在50℃下搅拌过夜。浓缩所述溶液,并用乙腈湿磨残余物。通过过滤收集沉淀并空气干燥,得到0.38g呈灰白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.82(s,6H),1.99 1.70(m,10H)。

[1796] 实施例341C:N,N'-(双环[2.2.1]庚烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[1797] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.210g,0.551mmol)处理双环[2.2.1]庚烷-1,4-二胺二盐酸盐(0.05g,0.251mmol)、2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酸(0.094g,0.459mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.321mL,1.838mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应混合物30分钟。去除挥发性物质,且残余物通过HPLC(20～100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,在Phenomenex C18 10μm(250mm×50mm)柱上,流动速率为50mL/min)纯化,得到80mg呈白色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.10(s,2H),7.45(t,J=8.9Hz,2H),7.01(dd,J=11.4,2.8Hz,2H),6.80(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,2H),4.44(s,4H),2.00(s,2H),1.85(d,J=6.3Hz,4H),1.851.68(m,4H);MS(ESI$^+$)m/z 515.9(M+NH_4)$^+$。

[1798] 实施例342:1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛烷-2-甲酰胺(化合物441)

[1799] 向配备磁力搅拌棒的20mL小瓶中装入氯化氢(12N,4mL,132mmol)、乙酸(4mL,

69.9mmol)和实施例288的产物(0.5g,0.929mmol)。在50℃下加热反应6小时且接着倒入水中。通过过滤收集沉淀。沉淀通过制备型HPLC(10-95%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm柱(250mm×21.2mm)上)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(41.5mg,8%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d6)δppm 7.91(s,1H),7.77(s,1H),7.47(q,J=8.8Hz,2H),7.09(s,1H),7.04(ddd,J=11.4,5.4,2.8Hz,2H),6.83(dddd,J=9.0,8.0,2.9,1.2Hz,3H),4.61(d,J=2.8Hz,2H),4.46(s,2H),1.99(dd,J=14.2,8.7Hz,3H),1.86(q,J=9.1,8.5Hz,1H),1.77-1.65(m,1H),1.71(s,4H),1.66-1.54(m,1H);MS(APCI$^+$)m/z 557.2(M+H)$^+$。

[1800] 实施例343:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-甲基苯氧基)乙酰胺](化合物442)

[1801] 实施例343A:4-(苯甲基氨基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸,盐酸

[1802] 在环境温度下,将198D(盐酸盐,20.7g,61.3mmol)和25%氢氧化钠水溶液(49.0mL,306mmol)于甲醇(200mL)和水(200mL)中的混合物搅拌24小时。去除挥发性物质,并用1N HCl酸化残余物。通过过滤收集沉淀,用水洗涤,并空气干燥,得到16.4g(86%)呈黄色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.70(s,1H),9.67(s,2H),7.62(dd,J=7.5,2.0Hz,2H),7.43(d,J=6.6Hz,3H),4.13(s,2H),2.87(s,2H),2.08(tdq,J=14.4,10.8,5.8,5.0Hz,8H)。

[1803] 实施例343B:1-氨基-4-(苯甲基氨基)双环[2.2.2]辛-2-酮,盐酸

[1804] 向实施例343A(10.01g,32.3mmol)于甲苯(100mL)中的悬浮液中加入50%2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦杂环己烷2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(22mL,37.0mmol)、三甲基硅烷基叠氮化物(^{TM}S-N_3)(5.0mL,37.7mmol)和三乙胺(11.5mL,83mmol)。在室温下搅拌所述混合物30分钟,在85℃下加热2小时,然后加入3N盐酸水溶液(86mL,258mmol)。在85℃下搅拌所述混合物90分钟且接着浓缩。用乙腈(150mL)搅拌浓缩物,沉淀白色固体,通过过滤收集,用乙腈(30mL)和CH_2Cl_2(25mL)洗涤,并真空干燥,得到呈盐酸盐形式的标题化合物(6.244g,60.9%产率)。MS(APCI$^+$)m/z 245.0(M+H)$^+$。

[1805] 实施例343C:(S)-(4-(苯甲基氨基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1806] 将实施例343B(2.50g)、$MgSO_4$(1M,200μL)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH,50mg)混合于50mL磷酸钾缓冲液(120mM,pH=7.0)和25mL异丙醇中。向所述溶液加入溶解于25mL所述磷酸钾缓冲液中的Codexis KRED P02C2酶(200mg)。搅拌反应过夜。用50重量/重量%氢氧化钠水溶液将混浊水溶液调至pH>11。向其中加入在100mL乙酸乙酯中的2.58g(11.58mmol,1.5当量)二碳酸二叔丁酯。搅拌两相溶液二小时并监测反应的进行。常规地检查水层以维持pH>10。在2小时的时候,再加入0.42mg(0.25当量)二碳酸二叔丁酯,且再继续反应一小时。分离两层。用乙酸乙酯(50mL×2)萃取水层。合并有机层,用盐水(30mL)洗涤,并真空浓缩。残余物在乙酸乙酯/己烷中沉淀,得到标题化合物(1.30g,48%)。MS(APCI$^+$)m/z 347.4(M+H)$^+$。

[1807] 实施例343D:(S)-1,4-二氨基双环[2.2.2]辛-2-醇二盐酸盐

[1808] 在50mL压力瓶中,将甲醇(13.17mL)和4M HCl的二噁烷溶液(2.3mL,9.20mmol)加入至实施例343C(1.10g,3.17mmol)和20%Pd(OH)$_2$/碳(0.441g,0.321mmol,51%于水中)

中。在60psi氢气下，在40℃下振荡所述混合物16小时。冷却反应器并振荡总计19.3小时。对反应器通气。过滤反应混合物并浓缩。用乙醇湿磨浓缩物。通过过滤收集所述固体并用真空烘箱干燥，得到标题化合物(0.628g，86％)。所述物质不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(DCI$^+$)m/z 157.0(M+H)$^+$。

[1809] 实施例343E:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-甲基苯氧基)乙酰胺](化合物442)

[1810] 将实施例343D(40.0mg，0.175mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU，173mg，0.454mmol)、2-(对甲苯基氧基)乙酸(75mg，0.454mmol)和三乙胺(0.122mL，0.873mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物搅拌3小时。用盐水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩。将浓缩物溶解于四氢呋喃(1mL)和甲醇(0.6mL)中并用1N NaOH(0.4mL)处理。搅拌所述混合物1小时，浓缩，用水和盐水稀释，并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥并浓缩。残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案)，得到标题化合物(37.2mg，47％)。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 7.35(s,1H)，7.17(s,1H)，7.12-7.03(m,4H)，6.85-6.72(m,4H)，5.15(d,J＝4.6Hz,1H)，4.35(s,2H)，4.32(s,2H)，4.03-3.90(m,1H)，2.33-2.09(m,8H)，1.96-1.73(m,8H)；MS(ESI$^+$)m/z 453.2(M+H)$^+$。

[1811] 实施例344:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙酰胺](化合物443)

[1812] 利用实施例343E中所述的反应，用2-(3,4-二甲基苯氧基)乙酸取代2-(对甲苯基氧基)乙酸，得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.32(s,1H)，7.15(s,1H)，7.02(dd,J＝8.4,4.5Hz,2H)，6.73(dd,J＝8.9,2.7Hz,2H)，6.63(ddd,J＝10.7,8.3,2.8Hz,2H)，5.15(d,J＝4.7Hz,1H)，4.33(d,J＝1.4Hz,2H)，4.30(s,2H)，3.97(dt,J＝8.8,3.8Hz,1H)，2.34-2.12(m,14H)，2.00-1.67(m,8H)；MS(ESI$^+$)m/z 481.3(M+H)$^+$。

[1813] 实施例345:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}-N-甲基乙酰胺(化合物444)

[1814] 实施例345A:(S)-(4-(苯甲基(甲基)氨基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1815] 向实施例343C的产物(1.00g，2.89mmol)于CH_2Cl_2(25mL)中的混合物中加入乙酸(0.496mL，8.66mmol)、甲醛(37％于水中，0.901mL，11.55mmol)和大孔氰基硼氢化物树脂(2.32g，5.77mmol，来自Biotage®的载于固体载体上的试剂，2.49mmol/g)。搅拌反应混合物3小时，过滤，并浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯中并用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤。有机层经$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩。残余物在40g二氧化硅柱上，使用Biotage® Isolera™ One快速系统，用CH_2Cl_2/CH_3OH(95:5)洗脱来纯化，得到标题化合物(0.599g，58％)。MS(ESI$^+$)m/z 361.3(M+H)$^+$。

[1816] 实施例345B:(S)-1-氨基-4-(苯甲基(甲基)氨基)双环[2.2.2]辛-2-醇，2盐酸

[1817] 将实施例345A(0.520g，1.442mmol)和三氟乙酸(1.11mL，14.42mmol)于CH_2Cl_2(8mL)中的混合物搅拌6小时。浓缩反应混合物，并将残余物溶解于CH_3OH(5mL)中。向所得溶液中加入2N HCl的乙醚溶液(4mL)，并搅拌所述混合物15分钟且接着浓缩。使浓缩物悬浮于乙醚中，并搅拌所述混合物15分钟。通过过滤收集所述固体，用乙醚洗涤，并用真空烘箱干

燥，得到标题化合物(0.415g，86％)。MS(ESI+)m/z 261.3(M+H)+。

[1818] 实施例345C：N-{(2S)-4-[苯甲基(甲基)氨基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[1819] 将实施例345B(0.409g，1.227mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.980g，2.58mmol，HATU)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.527g，2.58mmol)和三乙胺(0.684mL，4.91mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的混合物搅拌4小时。用盐水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩。将浓缩物溶解于CH_3OH(2mL)和四氢呋喃(2mL)中并用2.5M氢氧化钠(1.96mL，4.91mmol)处理。搅拌所述混合物2小时，用盐水淬灭，并用乙酸乙酯萃取(2×)。用水洗涤合并的有机层，经$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩。残余物在12g二氧化硅柱上，使用Biotage®Isolera™One快速系统，用庚烷/乙酸乙酯(1:9)洗脱来纯化，得到标题化合物(0.205g，37％)。MS(ESI+)m/z 447.2(M+H)+。

[1820] 实施例345D：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-(甲基氨基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺，盐酸

[1821] 在20mL Barnstead Hastelloy C反应器中，向实施例345C的产物(150mg，0.336mmol)于甲醇(3mL)和4M HCl的二噁烷溶液(0.252mL，1.007mmol)中加入20％$Pd(OH)_2$/碳(65mg，0.047mmol，51％于水中)。用氩气净化反应器。在50psi氢气下，在25℃下以1600RPM搅拌所述混合物。1.6小时后，使反应器通风。过滤反应混合物，并浓缩滤液，得到标题化合物(0.125g，95％)，不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(ESI+)m/z 357.2(M+H)+。

[1822] 实施例345E：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}-N-甲基乙酰胺(化合物444)

[1823] 将实施例345D的产物(30.0mg，0.076mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(18.73mg，0.092mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU，34.8mg，0.092mmol)和三乙胺(0.032mL，0.229mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的混合物搅拌1.5小时。用盐水淬灭反应，并用乙酸乙酯萃取所述混合物(2×)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩。残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案)，得到标题化合物(18.7mg，45％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.46(dt，J＝16.0，8.9Hz，2H)，7.26(s，1H)，7.05(dd，J＝11.4，2.9Hz，1H)，6.98(dd，J＝11.6，2.8Hz，1H)，6.83(ddd，J＝9.0，2.9，1.2Hz，1H)，6.76(ddd，J＝9.0，2.9，1.2Hz，1H)，5.08(d，J＝4.3Hz，1H)，4.78(s，2H)，4.46(s，2H)，4.02(dt，J＝8.7，3.9Hz，1H)，2.80(s，3H)，2.41(ddd，J＝12.4，9.5，2.5Hz，1H)，2.13-1.72(m，9H)；MS(ESI+)m/z 543.0(M+H)+。

[1824] 实施例346：乙酸(2S)-1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-2-基酯(化合物445)

[1825] 在0℃下，向实施例198K(7.80g，14.7mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(1.88g，15.4mmol)和三乙胺(2.70mL，19.4mmol)于CH_2Cl_2(80mL)中的悬浮液中加入乙酰氯(1.35mL，19.0mmol)。去除冰浴并搅拌所述混合物30分钟。减压浓缩所述物质，并用乙酸乙酯稀释残余物。依序用1N HCl(40mL)、水(25mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(25mL)和盐水(25mL)洗涤所述混合物。有机层经无水Na_2SO_4干燥，并吸附至二氧化硅上。通过柱色谱法(SiO_2，25-30％乙酸乙酯/二氯甲烷)纯化，得到7.78g外消旋标题化合物乙酸1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰

胺基]双环[2.2.2]辛-2-基酯。所述物质接着通过手性SFC(超临界流体色谱法),使用Chiralpak®AD-H柱,用40%CH_3OH/CO_2洗脱来纯化,得到标题化合物(先从柱洗脱的对映异构体(2.97g,5.2mmol,35%产率)。^1H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.60(s,1H),7.55(s,1H),7.47(td,J=8.9,2.0Hz,2H),7.00(ddd,J=16.6,11.4,2.9Hz,2H),6.79(dddd,J=8.6,7.1,2.8,1.2Hz,2H),5.28(dd,J=9.6,2.4Hz,1H),4.49-4.39(m,4H),2.39(ddd,J=14.0,9.4,2.9Hz,1H),2.26-2.17(m,1H),2.05-1.99(m,1H),1.98(s,3H),1.93(dd,J=9.1,6.9Hz,2H),1.90-1.75(m,5H);MS(ESI^+)m/z 571(M+H)$^+$。

[1826] 实施例347:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-苯基乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物446)

[1827] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用苯基乙酸取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸并用实施例27D的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^1H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),8.64(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.32-7.26(m,2H),7.25-7.19(m,3H),7.06(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.84(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.46(s,2H),3.35(s,2H),2.21(s,6H);MS(ESI^+)m/z 403(M+H)$^+$。

[1828] 实施例348:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-{3-[2-(吡啶-2-基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物447)

[1829] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用2-吡啶基乙酸盐酸盐取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸并用实施例6C的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),8.69(s,1H),8.46(ddd,J=4.8,1.8,0.9Hz,1H),7.72(td,J=7.7,1.9Hz,1H),7.54(d,J=8.9Hz,1H),7.30(dt,J=7.8,1.1Hz,1H),7.27-7.22(m,2H),6.98(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),4.48(s,2H),3.56(s,2H),2.22(s,6H);MS(ESI^+)m/z 420(M+H)$^+$。

[1830] 实施例349:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(吡啶-2-基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物448)

[1831] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用2-吡啶基乙酸盐酸盐取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸并用实施例27D的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),8.69(s,1H),8.46(ddd,J=4.9,1.9,1.0Hz,1H),7.72(td,J=7.7,1.8Hz,1H),7.49(dd,J=9.8,8.1Hz,1H),7.30(dt,J=7.8,1.2Hz,1H),7.24(ddd,J=7.6,4.8,1.3Hz,1H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.8,1.3Hz,1H),4.47(s,2H),3.56(s,2H),2.22(s,6H);MS(ESI^+)m/z 404(M+H)$^+$。

[1832] 实施例350:乙酸(2R)-1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-2-基酯(化合物449)

[1833] 由实施例346中所述的手性分离得到的第二洗脱的对映异构体为标题化合物(3.23g,5.7mmol,38%产率)。^1H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.60(s,1H),7.55(s,1H),7.47(td,J=8.9,2.0Hz,2H),7.00(ddd,J=16.6,11.4,2.9Hz,2H),6.79(dddd,J=8.6,7.1,2.8,1.2Hz,2H),5.28(dd,J=9.6,2.4Hz,1H),4.49-4.39(m,4H),2.39(ddd,J=14.0,9.4,2.9Hz,1H),2.26-2.17(m,1H),2.05-1.99(m,1H),1.98(s,3H),1.93(dd,J=9.1,6.9Hz,2H),1.90-1.75(m,5H);MS(ESI^+)m/z 571(M+H)$^+$。

[1834] 实施例351:乙酸(2R)-1-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-4-{[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙基]氨基}双环[2.2.2]辛-2-基酯(化合物450)

[1835] 在氮气下,在60℃下将实施例350(0.114g,0.2mmol)、溴化铟(III)(0.106g,0.300mmol)和三乙基硅烷(0.319mL,2.000mmol)于二氯甲烷(1mL)中的悬浮液搅拌1小时。用水淬灭反应并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC(10-95%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm柱(250mm×21.2mm)上)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(15mg,13%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm8.85(d,J=11.2Hz,2H),7.73(s,1H),7.50(dt,J=20.1,8.9Hz,2H),7.11(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.99(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.88(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.79(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.34(dd,J=9.4,2.1Hz,1H),4.46(d,J=2.0Hz,2H),4.21(t,J=5.0Hz,2H),3.31(s,2H),2.48-2.37(m,1H),2.29(t,J=10.0Hz,1H),2.00(s,5H),1.92-1.84(m,3H),1.81(q,J=11.6Hz,1H),1.72(dt,J=13.8,2.4Hz,1H);MS(APCI$^+$)m/z 558.2(M+H)$^+$。

[1836] 实施例352:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-[3-({[(3-氟苯基)甲基]氨甲酰基}氨基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物451)

[1837] 利用实施例332中所述的反应和纯化条件,用异氰酸3-氟苯甲酯取代异氰酸4-氯苯酯并用实施例6C的产物取代实施例27D的产物,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.66(s,1H),7.54(d,J=9.0Hz,1H),7.38-7.31(m,1H),7.26(d,J=2.9Hz,1H),7.09-7.01(m,3H),6.98(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),6.71(s,1H),6.30(t,J=6.1Hz,1H),4.48(s,2H),4.19(d,J=6.0Hz,2H),2.18(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 452(M+H)$^+$。

[1838] 实施例353:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物452)

[1839] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法,用实施例276A取代实施例338B并用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.57-7.43(m,3H),7.29-7.18(m,2H),7.02(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.96(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.08(d,J=4.4Hz,1H),4.46(d,J=17.4Hz,4H),4.04(dt,J=8.9,4.0Hz,1H),2.27(ddd,J=12.4,9.4,2.3Hz,1H),2.07(ddd,J=12.2,10.5,4.6Hz,1H),1.98-1.89(m,3H),1.93-1.81(m,1H),1.85-1.72(m,4H);MS(ESI$^+$)m/z 542.9(M-H)$^-$。

[1840] 实施例354:N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}-2-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙酰胺(化合物453)

[1841] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法,用实施例276A取代实施例338B并用2-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.52-7.43(m,2H),7.38-7.29(m,2H),7.10(s,1H),7.02(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.96-6.87(m,2H),6.80(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.43(s,2H),3.83(ddd,J=9.6,3.7,1.6Hz,1H),2.49-2.37(m,1H),2.28(ddd,J=12.6,9.5,2.7Hz,1H),2.07-1.94(m,1H),1.91(dd,J=15.1,10.6Hz,1H),1.79(tdd,J=13.3,8.3,3.0Hz,5H),1.66-1.49(m,1H),1.38(d,J=5.9Hz,6H);MS(ESI$^+$)m/z 539.1(M-H)$^-$。

[1842] 实施例355:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物454)

[1843] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法，用实施例276A取代实施例338B制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53-7.43(m,2H),7.38-7.29(m,2H),7.23(s,1H),7.02(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),7.02-6.91(m,2H),6.81(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.11(d,J＝4.4Hz,1H),4.43(d,J＝5.6Hz,4H),4.11-3.96(m,1H),2.27(ddd,J＝12.6,9.5,2.4Hz,1H),2.17-2.03(m,1H),1.99-1.82(m,3H),1.86-1.72(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 511.1(M+H)$^+$。

[1844] 下表中的化合物为使用上述方法制备。

[1845]

实施例	名称 (化合物编号)	NMR	MS
实施例356	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-3-(2,5-二甲氧基苯基)丙酰胺(化合物455)		MS (APCI$^+$) *m/z* 477 (M+H)$^+$

[1846]

实施例357	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物456)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$
实施例358	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物457)		MS (APCI$^+$) *m/z* 471 $(M+H)^+$
实施例359	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(吡啶-3-基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物458)		MS (APCI$^+$) *m/z* 404 $(M+H)^+$
实施例360	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(吡啶-4-基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物459)		MS (APCI$^+$) *m/z* 404 $(M+H)^+$
实施例361	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-甲基苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物460)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.24 (s, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 433 $(M+H)^+$
实施例362	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]		MS (APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$

[1847]

	戊-1-基}-3-(3-甲氧基苯基)丙酰胺(化合物 461)		
实施例 363	(2*R*)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-2-羟基-4-苯基丁酰胺(化合物 462)		MS (APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$
实施例 364	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3-乙基-5-甲基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物 463)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.30 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.21 (d, J = 18.2 Hz, 3H), 2.02 (dt, J = 9.4, 6.8 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 21.6, 10.7 Hz, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 5H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.3 $(M+H)^+$
实施例 365	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-乙氧基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物 464)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 4H), 6.83 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 9.9, 5.5 Hz, 1H), 1.97 - 1.71 (m, 8H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 521.2 $(M+H)^+$

[1848]

实施例366	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物465)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 24.2 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.30 (ddd, J = 12.1, 9.6, 1.8 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.0, 5.5 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 21.7, 10.6 Hz, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 541.1 $(M+H)^+$
实施例367	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-2-羟基-4-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物466)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.2, 5.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H)。	MS (APCI$^+$) *m/z* 545.2 $(M+H)^+$
实施例368	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-2-羟基-4-[2-(3-甲基苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物467)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (q, J = 8.4, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.88 - 6.67 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.0, 5.5 Hz, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$

[1849]

实施例 369	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-2-羟基-4-{2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 468)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 3H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.2, 5.3 Hz, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.95 - 1.72 (m, 7H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 545.2 $(M+H)^+$
实施例 370	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-2-羟基-4-[2-(3,4,5-三甲基苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物 469)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.1, 9.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (dd, J = 21.4, 10.6 Hz, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$
实施例 371	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,5-二甲基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物 470)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2 $(M+H)^+$
实施例 372	2-(4-氯-3-氟苯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t,	MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2

[1850]

	氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物 471)	J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 6H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 21.5, 10.5 Hz, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 5H)	$(M+H)^+$
实施例 373	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-2-羟基-4-{2-[(萘-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 472)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 - 7.74 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 19.6 Hz, 4H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.10 - 1.74 (m, 9H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 527.2 $(M+H)^+$
实施例 374	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-2-羟基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 473)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 18.6 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.0, 10.0, 5.3 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.92 - 1.72 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 561.2 $(M+H)^+$
实施例 375	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-2-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.64 (s,	MS (APCI$^+$) *m/z* 583.2 $(M+H)^+$

[1851]

	羟基-4-{2-[4-(丙烷-1-磺酰基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 474)	1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.11 - 4.93 (m, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.09 - 1.72 (m, 8H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	
实施例 376	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-2-羟基-4-[2-(4-甲基苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物 475)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.00 (m, 3H), 6.88 - 6.77 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.71 (m, 8H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$
实施例 377	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-2-羟基-4-{2-[4-(甲烷磺酰基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 476)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.31 (ddd, J = 13.4, 9.7, 1.7 Hz, 1H), 2.09 - 1.90 (m, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 555.2 $(M+H)^+$
实施例 378	2-(4-叔丁基苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.07	MS (APCI$^+$) *m/z* 533.1 $(M+H)^+$

[1852]

	(化合物 477)	(dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.1, 10.1, 5.5 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 22.3, 10.5 Hz, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H), 1.25 (s, 9H)	
实施例 379	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3,5-二(丙-2-基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 478)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.81 (hept, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.89 - 1.78 (m, 3H), 1.77 (dt, J = 13.5, 2.7 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 12H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 561.3 $(M+H)^+$
实施例 380	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(苯基甲烷磺酰基)氨基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物 479)		MS (ESI+) *m/z* 439 $(M+H)^+$
实施例 381	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(4-氟苯基)乙烷磺酰基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物 480)		MS (ESI+) *m/z* 471 $(M+H)^+$
实施例 382	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(2-氟苯基)甲烷磺酰基]氨基}双环		MS (ESI+) *m/z* 457 $(M+H)^+$

[1853]

	[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物 481)		
实施例 383	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(2-甲基苯基)甲烷磺酰基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物 482)		MS (ESI+) *m/z* 453 $(M+H)^+$
实施例 384	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(3,4-二氟苯基)甲烷磺酰基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物 483)		MS (ESI+) *m/z* 475 $(M+H)^+$
实施例 385	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(3,5-二氟苯基)甲烷磺酰基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物 484)		MS (ESI+) *m/z* 475 $(M+H)^+$
实施例 386	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(2-氟苯氧基)乙烷磺酰基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物 485)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.59 - 7.43 (m, 4H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H)	MS (ESI+) *m/z* 487 $(M+H)^+$
实施例 387	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(3-甲基苯基)甲烷磺酰基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-		MS (ESI+) *m/z* 453 $(M+H)^+$

[1854]

	基)乙酰胺(化合物 486)		
实施例 388	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(4-氟苯基)甲烷磺酰基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物 487)		MS (ESI+) *m/z* 475 $(M+H)^+$
实施例 389	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-苯氧基乙烷磺酰基)氨基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物 488)		MS (ESI+) *m/z* 469 $(M+H)^+$
实施例 390	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(4-氟苯氧基)乙烷磺酰基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物 489)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.29 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H)	MS (ESI+) *m/z* 487 $(M+H)^+$
实施例 391	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(4-氟基苯基)甲烷磺酰基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物 490)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.18 (s, 6H)	MS (ESI+) *m/z* 464 $(M+H)^+$
实施例 392	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(3,5-二氟苯基)乙酰胺基]双环		MS (APCI$^+$) *m/z* 439 $(M+H)^+$

[1855]

	[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物 491)		
实施例 393	*N*-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙基]苯甲酰胺(化合物 492)		MS (APCI$^+$) *m/z* 446 $(M+H)^+$
实施例 394	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(4,6-二甲基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 493)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 2.33 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.7 Hz, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 4H), 1.82 (ddt, J = 15.6, 12.8, 2.6 Hz, 4H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 507.2 $(M+H)^+$
实施例 395	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3-乙基-5-甲基苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物 494)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.60 - 6.55 (m, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 4H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 2.50 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.94 (td, J = 14.0, 13.0, 6.0 Hz, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 6H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$
实施例	2-(4-氯-3-氟苯	^{1}H NMR (400 MHz,	MS (APCI$^+$)

[1856]

	396	氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羟基-4-{2-[(吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 495)	DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 5.4, 1.1 Hz, 1H), 8.01 (ddd, J = 8.8, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.2, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 4H), 1.89 - 1.71 (m, 5H)	*m/z* 478.2 $(M+H)^+$
	实施例 397	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[3,5-二(丙-2-基)苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 496)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 4H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 2.82 (hept, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.13 (td, J = 13.5, 12.0, 8.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.72 (m, 8H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 12H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 561.3 $(M+H)^+$
	实施例 398	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羟基-4-(2-{[6-甲氧基-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 497)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.72 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 13.2, 9.4, 2.3 Hz, 1H),	MS (APCI$^+$) *m/z* 555.1 $(M+H)^+$

		2.03 - 1.90 (m, 3H), 1.92 - 1.69 (m, 6H)	
实施例 399	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 498)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.68 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 3.74 (s, 12H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 3H), 1.92 - 1.69 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 539.2 $(M+H)^+$
实施例 400	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羟基-4-{2-[(6-甲基-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]吡啶-7-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 499)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.23 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.08 - 1.85 (m, 4H), 1.89 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 534.1 $(M+H)^+$
实施例 401	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羟基-4-{2-[(嘧啶-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 500)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.01 (ddd, J = 12.1, 10.4, 4.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.79 (dddd, J =	MS (APCI$^+$) *m/z* 479.2 $(M+H)^+$

[1857]

		20.6, 15.9, 9.1, 3.8 Hz, 6H)	
实施例402	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羟基-4-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物501)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (ddt, J = 7.6, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.07 (ddd, J = 9.5, 3.2, 1.1 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.2, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 12.1, 10.1, 5.1 Hz, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 8H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 545.1 $(M+H)^+$
实施例403	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,5-二甲基苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物502)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (dt, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 6.58 - 6.53 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.35 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2 $(M+H)^+$
实施例404	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-3-羟基-4-[2-(3,4,5-三甲基苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物503)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.31 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 9.7, 3.3 Hz, 1H), 2.31	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$

[1858]

[1859]

		(ddd, J = 12.5, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 - 1.73 (m, 8H)	
实施例 405	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羟基-4-{2-[4-(甲烷磺酰基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 504)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.91 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 555.2 $(M+H)^+$
实施例 406	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羟基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 505)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.11 - 6.97 (m, 3H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.1, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.0, 10.0, 5.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 561.1 $(M+H)^+$
实施例 407	2-(4-叔丁基苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物 506)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 3H), 4.45 - 4.30 (m, 4H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 6H), 1.25	MS (APCI$^+$) *m/z* 533.2 $(M+H)^+$

[1860]

		(s, 9H)	
实施例408	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羟基-4-{2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物507)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.2, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 12.3, 10.1, 5.4 Hz, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 545.1 $(M+H)^+$
实施例409	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-乙氧基苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物508)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 6H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 4H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 8H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 521.2 $(M+H)^+$
实施例410	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-3-羟基-4-[2-(3-甲基苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物509)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 - 6.69 (m, 4H), 4.45 - 4.31 (m, 4H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 - 2.06 (m, 1H), 1.92 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.81 (qd, J = 14.0, 13.5, 7.0 Hz, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$
实施例411	2-(4-氯-3-氟苯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (s,	MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2

[1861]

	氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物 510)	1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.6, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 - 2.14 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.90 - 1.72 (m, 6H)	$(M+H)^+$
实施例 412	2-(4-乙酰基苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物 511)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.95 (m, 3H), 6.82 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 41.0 Hz, 4H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.30 (ddd, J = 13.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 12.2, 10.2, 5.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$
实施例 413	2-[(1,3-苯并噻唑-2-基)氧基]-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物 512)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm7.64 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 13.1, 9.3,	MS (APCI$^+$) *m/z* 534.2 $(M+H)^+$

		2.5 Hz, 1H), 1.97 (dq, J = 11.7, 6.5, 4.0 Hz, 3H), 1.89 - 1.67 (m, 6H)	
实施例 414	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(1,5-二苯基-1*H*-吡唑-3-基)氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 513)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 6H), 7.21 (ddt, J = 13.7, 6.0, 1.7 Hz, 4H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.57 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.96 (s, 0H), 2.30 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J = 11.5, 9.6, 4.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 619.1 $(M+H)^+$
实施例 415	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羟基-4-{2-[(噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 514)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.03 - 4.88 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.9, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 535.0 $(M+H)^+$
实施例 416	2-[(1,2-苯并噁唑-3-基)氧基]-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物 515)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.55 (m, 2H), 7.56 - 7.37 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 2.29	MS (APCI$^+$) *m/z* 518.1 $(M+H)^+$

[1862]

		(ddd, J = 13.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.70 (m, 5H)	
实施例 417	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-(2-{[1-(4-氯苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]氧基}乙酰胺基)-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 516)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 (s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.78 (tt, J = 13.4, 5.7 Hz, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 578.1 $(M+H)^+$
实施例 418	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羟基-4-{2-[(萘-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 517)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.7, 9.3, 2.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 1H), 1.92 (dd, J = 18.3, 9.8 Hz, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 527.2 $(M+H)^+$
实施例 419	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(6-氯哒嗪-3-基)氧基]乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01	MS (APCI$^+$) *m/z* 513.1 $(M+H)^+$

[1863]

	基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 518)	(dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.91 - 4.73 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 13.3, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.69 (m, 9H)	
实施例 420	3-[2-({(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}氨基)-2-氧代基乙氧基]-1,2-噁唑-5-甲酸甲酯(化合物 519)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 5H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 526.1 $(M+H)^+$
实施例 421	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羟基-4-{2-[(2-甲基喹啉-4-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 520)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 - 8.33 (m, 1H), 8.09 (dtd, J = 17.1, 8.5, 1.3 Hz, 2H), 7.87 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.18 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.31 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.11 - 1.88 (m, 3H), 1.80 (tdd, J = 12.9, 6.7, 3.1 Hz, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 542.1 $(M+H)^+$
实施例 422	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-3-羟基-4-[2-(4-甲基苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87	MS (APCI$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$

[1864]

[1865]

	辛-1-基}乙酰胺(化合物 521)	- 6.78 (m, 3H), 4.45 - 4.29 (m, 4H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.93 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 5H)	
实施例 423	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羟基-4-{2-[4-(丙烷-1-磺酰基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 522)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 4H), 1.83 - 1.71 (m, 5H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 583.3 $(M+H)^+$
实施例 424	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-(2-{[4,6-二(吡啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基]氧基}乙酰胺基)-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 523)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 3H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 22.7, 8.2 Hz, 3H), 1.78 (qd, J = 16.5, 15.0, 11.6 Hz, 6H), 1.60 (d, J = 6.0 Hz, 5H), 1.47 (s, 8H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 646.2 $(M+H)^+$
实施例 425	2-(4-乙酰基苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 6.84 (ddd, J =	MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$

[1866]

	羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物524)	9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.9 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.1, 9.4, 1.6 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.1, 10.0, 5.3 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 21.5, 10.1 Hz, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 5H)	

[1867] 实施例426:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-甲基苯氧基)乙酰胺](化合物525)

[1868] 将实施例343D(40.0mg,0.175mmol)、(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU,173mg,0.454mmol)、2-(4-氯-3-甲基苯氧基)乙酸(91mg,0.454mmol)和三乙胺(0.122mL,0.873mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物搅拌3小时。用盐水和饱和$NaHCO_3$淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩(0.14g粗物质)。将浓缩物溶解于四氢呋喃(1.7mL)和甲醇(0.8mL)中并用氢氧化锂(5.02mg,0.209mmol)于水(0.5mL)中的溶液处理。将悬浮液搅拌1小时,用水和盐水稀释,并用乙酸乙酯萃取(3×)。用少量甲醇处理合并的乙酸乙酯层直至形成澄清有机相。浓缩合并的有机层,且残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(46mg,51%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.42(s,1H),7.30(dd,J=8.8,2.9Hz,2H),7.20(s,1H),6.94(ddd,J=9.9,3.1,0.8Hz,2H),6.83-6.66(m,2H),5.12(d,J=4.5Hz,1H),4.40(s,2H),4.37(s,2H),4.06-3.94(m,1H),2.30-2.24(m,7H),2.19-2.09(m,1H),2.00-1.68(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 521.2(M+H)$^+$。

[1869] 实施例427:N,N'-(双环[2.2.1]庚烷-1,4-二基)双[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺](化合物526)

[1870] 标题化合物是使用实施例341中所述的方法,用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸取代2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酸制备。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.15(s,2H),7.53(d,J=8.9Hz,2H),7.23(d,J=2.9Hz,2H),6.97(dd,J=9.0,2.9Hz,2H),4.49(s,4H),2.03(s,2H),1.91 1.81(m,4H),1.77(d,J=6.4Hz,4H);MS(ESI$^+$)m/z 530.9(M+H)$^+$。

[1871] 实施例428:N,N'-(双环[2.2.1]庚烷-1,4-二基)双[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺](化合物527)

[1872] 标题化合物是使用实施例341中所述的方法,用2-(4-氯苯氧基)乙酸取代2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酸制备。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.10(s,2H),7.38 7.29(m,4H),7.00 6.89(m,4H),4.43(s,4H),2.03(s,2H),1.88(d,J=6.3Hz,4H),1.78(dd,J=15.9,10.3Hz,4H);MS(ESI$^+$)m/z 463.1(M+H)$^+$。

[1873] 实施例429:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物528)

[1874] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法,用实施例276A取代实施例338B并用2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.50 7.40(m,2H),7.27(d,J=8.7Hz,1H),7.19(s,1H),6.99(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),

6.77(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),6.69(d,J＝2.7Hz,1H),6.48(dd,J＝8.8,2.8Hz,1H),5.08(s,1H),4.40(s,4H),3.98(dd,J＝9.6,3.1Hz,1H),3.80(s,3H),2.24(ddd,J＝12.4,9.4,2.4Hz,1H),2.14 2.00(m,1H),1.96 1.82(m,2H),1.83 1.69(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 541.2(M+H)$^+$。

[1875] 实施例430:N,N'-(双环[2.2.1]庚烷-1,4-二基)双{2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺}(化合物529)

[1876] 标题化合物是使用实施例341中所述的方法,用2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙酸取代2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.10(s,2H),7.38 7.29(m,4H),7.00 6.89(m,4H),4.43(s,4H),2.03(s,2H),1.88(d,J＝6.3Hz,4H),1.78(dd,J＝15.9,10.3Hz,4H);MS(ESI$^+$)m/z 463.1(M+H)$^+$。

[1877] 实施例431:N,N'-(双环[2.2.1]庚烷-1,4-二基)双(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺)(化合物530)

[1878] 标题化合物是使用实施例341中所述的方法,用2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸取代2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.19(s,2H),7.70 7.63(m,4H),7.11(d,J＝8.6Hz,4H),4.54(s,2H),2.04(s,2H),1.93 1.82(m,4H),1.78(t,J＝6.2Hz,4H);MS(ESI$^+$)m/z 547.8(M+NH_4)$^+$。

[1879] 实施例432:N,N'-(双环[2.2.1]庚烷-1,4-二基)双{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺}(化合物531)

[1880] 标题化合物是使用实施例341中所述的方法,用2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸(实施例166A)取代2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.10(s,2H),7.31(d,J＝8.9Hz,2H),7.12(d,J＝2.5Hz,2H),6.75(dd,J＝8.9,2.6Hz,2H),4.44(s,4H),2.05(s,2H),1.89(d,J＝5.9Hz,4H),1.78(t,J＝6.2Hz,4H);MS(ESI$^+$)m/z 571.8(M+NH_4)$^+$。

[1881] 实施例433:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物532)

[1882] 向2-(4-氟苯氧基)乙酸(20.42mg,0.120mmol)和(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU,45.6mg,0.120mmol)和N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺盐酸(实施例6C,40.5mg,0.12mmol)的混合物中加入在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(62.0mg,0.480mmol)。在室温下搅拌所述混合物20分钟,然后加入水(0.02mL)。残余物通过制备型HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)5μm 100 ÅAXIA™柱250mm×21.2mm,流动速率25mL/min,5-95％梯度的乙腈/缓冲液(0.1％三氟乙酸/水))纯化,得到标题化合物(39mg,0.086mmol,72％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.86(d,J＝9Hz,2H),7.54(d,J＝8Hz,1H),7.26(d,J＝3Hz,1H),7.13(t,J＝8Hz,2H),6.97(m,3H),4.48(s,2H),4.40(s,2H),2.27(s,6H);MS(ESI+)m/z 453(M+H)$^+$。

[1883] 实施例434:2-(3-氯-4-氟苯氧基)-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物533)

[1884] 实施例434A:2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酸叔丁酯

[1885] 在环境温度下,向3-氯-4-氟苯酚(2.13g,14.5mmol)于N,N-二甲基甲酰胺

(14.5mL)中的溶液中加入碳酸钾(4.01g,29.0mmol)和溴乙酸叔丁酯(2.45mL,16.7mmol)。使所述混合物升温至65℃并搅拌4小时。将所述混合物冷却至环境温度并通过微纤维玻璃料过滤。滤液直接通过制备型HPLC[YMC TriArt™C18Hybrid 20μm柱,50×150mm,流动速率75mL/min,40-85%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(3.1g,11.9mmol,82%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.05(t,J=8.8Hz,1H),6.93(dd,J=5.9,3.0Hz,1H),6.76(dt,J=9.1,3.4Hz,1H),4.47(s,2H),1.49(s,9H)。

[1886] 实施例434B:2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酸

[1887] 利用实施例83B中所述的反应和分离条件,用实施例434A的产物取代实施例83A的产物,得到标题化合物。MS(ESI$^-$)m/z 203(M-H)$^-$。

[1888] 实施例434C:2-(3-氯-4-氟苯氧基)-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺

[1889] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用实施例434B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸,并用实施例6C的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.71(s,1H),8.69(s,1H),7.55(d,J=8.9Hz,1H),7.35(t,J=9.1Hz,1H),7.26(d,J=2.9Hz,1H),7.20(dd,J=6.1,3.0Hz,1H),7.01-6.94(m,2H),4.49(s,2H),4.45(s,2H),2.27(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 487/489(M+H)$^+$。

[1890] 实施例435:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物534)

[1891] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用实施例434B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸,并用实施例27D的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.72(s,1H),8.70(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.35(t,J=9.1Hz,1H),7.20(dd,J=6.1,3.1Hz,1H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.97(ddd,J=9.1,3.8,3.0Hz,1H),6.85(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.48(s,2H),4.45(s,2H),2.27(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 471(M+H)$^+$。

[1892] 实施例436:2-(3-氯-4-氟苯氧基)-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.1.1]己-1-基}乙酰胺(化合物535)

[1893] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用实施例434B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸,并用实施例88C的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.71(s,1H),8.69(s,1H),7.55(d,J=8.9Hz,1H),7.35(t,J=9.1Hz,1H),7.26(d,J=2.9Hz,1H),7.20(dd,J=6.1,3.0Hz,1H),7.01-6.94(m,2H),4.49(s,2H),4.45(s,2H),2.27(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 487/489(M+H)$^+$。

[1894] 实施例437:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双{2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺}(化合物536)

[1895] 将实施例343D(40.0mg,0.175mmol)、(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU,173mg,0.454mmol)、2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙酸(100mg,0.454mmol)和三乙胺(0.122mL,0.873mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物搅拌3小时。用盐水和饱和$NaHCO_3$淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩,并在12g二氧化硅柱上,使用Biotage®

Isolera™One快速系统，用庚烷/乙酸乙酯(4:6至3:7)洗脱来纯化，得到43.5mg不纯产物，再通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案)，得到标题化合物(24.8mg，25％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.70-7.61(m，4H)，7.56(s，1H)，7.32(s，1H)，7.09(dd，J＝10.6，8.6Hz，4H)，5.09(s，brd，1H)，4.53(s，2H)，4.50(s，2H)，4.04(dd，J＝9.6，3.1Hz，1H)，2.28(ddd，J＝12.2，9.6，2.2Hz，1H)，2.09(ddd，J＝12.5，10.6，4.7Hz，1H)，1.99-1.70(m，8H)；MS(ESI$^+$)m/z 561.1(M+H)$^+$。

[1896] 实施例438：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[4-(二氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物537)

[1897] 向N-[(3S)-4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺三氟乙酸盐(实施例276A，37.0mg，0.081mmol)、(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1，2，3-三唑并[4，5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU，30.8mg，0.081mmol)和2-(4-(二氟甲基)苯氧基)乙酸(16.37mg，0.081mmol)的混合物中加入在N，N-二甲基甲酰胺(1mL)中的N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(31.4mg，0.243mmol)。在室温下搅拌所述混合物15分钟。然后，加入水(0.02mL)以淬灭反应。残余物通过制备型HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2)5μm100 Å AXIA™柱250mm×21.2mm，流动速率25mL/min，5-95％梯度的乙腈/缓冲液(0.1％三氟乙酸/水))纯化，得到标题化合物(34mg，0.065mmol，80％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.51(s，1H)，7.50(d，J＝8Hz，2H)，7.48(t，J＝8Hz，1H)，7.27(s，1H)，7.04(d，J＝8Hz，2H)，7.02(dd，J＝9，3Hz，1H)，6.95(t，J＝56Hz，1H)，6.81(br d，J＝8Hz，1H)，4.48(s，2H)，4.43(s，2H)，4.02(m，1H)，2.26(m，1H)，2.17(m，1H)，1.75-1.96(m，8H)；MS(ESI+)m/z 527(M+H)$^+$。

[1898] 实施例439：N，N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1，4-二基]双[2-(3，4-二氯苯氧基)乙酰胺](化合物538)

[1899] 将实施例343D(40.0mg，0.175mmol)、(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代基亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-(N-吗啉基)-碳鎓六氟磷酸盐(COMU，194mg，0.454mmol)、2-(3，4-二氯苯氧基)乙酸(100mg，0.454mmol)和三乙胺(0.122mL，0.873mmol)于N，N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的混合物搅拌3小时。用盐水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层，经$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩。将浓缩物溶解于四氢呋喃(1.2mL)和甲醇(0.8mL)中并用1N NaOH(0.5mL)处理。搅拌悬浮液1小时，用水和盐水稀释，并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥并浓缩，且残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案)，得到标题化合物(28.2mg，29％)。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 7.59-7.48(m，3H)，7.30-7.16(m，3H)，6.95(ddd，J＝9.8，8.9，2.9Hz，2H)，5.08(d，J＝4.4Hz，1H)，4.48(s，2H)，4.44(s，2H)，4.09-3.99(m，1H)，2.32-2.20(m，1H)，2.13-2.02(m，1H)，1.98-1.72(m，8H)；MS(ESI$^+$)m/z 561.0(M+H)$^+$。

[1900] 实施例440：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[4-(二氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物539)

[1901] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法，用2-(4-(二氟甲基)苯氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.54-7.43(m，3H)，7.26(s，1H)，7.11-6.98(m，2H)，6.95(t，J＝56.0Hz，1H)，6.87-6.78(m，1H)，5.05(s，1H)，4.46(d，J＝7.0Hz，3H)，4.04(dd，J＝9.6，3.1Hz，1H)，2.28(ddd，J＝12.2，9.5，2.1Hz，1H)，2.13-1.96

(m,1H),2.00-1.73(m,8H);MS(ESI+)m/z 527.0(M+H)+。

[1902] 实施例441:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺]

[1903] 将实施例343D(40.0mg,0.175mmol)、(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU,173mg,0.454mmol)、2-(4-氯苯氧基)乙酸(85mg,0.454mmol)和三乙胺(0.122mL,0.873mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物搅拌3小时。用盐水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。将浓缩物溶解于四氢呋喃(1.2mL)和甲醇(0.8mL)中并用1N NaOH(0.5mL)处理。搅拌悬浮液1小时,用水和盐水稀释,并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥并浓缩,且残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(29.8mg,35%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.46(s,1H),7.37-7.27(m,4H),7.23(s,1H),7.00-6.88(m,4H),5.11(d,J=4.5Hz,1H),4.42(d,J=1.1Hz,2H),4.39(s,2H),4.06-3.97(m,1H),2.27(ddd,J=12.5,9.4,2.5Hz,1H),2.16-2.07(m,1H),1.98-1.71(m,8H);MS(ESI+)m/z 493.0(M+H)+。

[1904] 实施例442:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺)

[1905] 将实施例343D(40.0mg,0.175mmol)、(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU,173mg,0.454mmol)、2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸(100mg,0.454mmol)和三乙胺(0.122mL,0.873mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物搅拌3小时。用盐水和饱和$NaHCO_3$淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。将浓缩物溶解于四氢呋喃(1.7mL)和甲醇(0.8mL)中并用氢氧化锂(5.02mg,0.209mmol)于水(0.5mL)中的溶液处理。搅拌悬浮液1小时,用水和盐水稀释,并用乙酸乙酯萃取(3×)。浓缩合并的有机层,且残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(48.6mg,50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.43(dd,J=6.7,2.8Hz,2H),7.92-7.78(m,2H),7.64(s,1H),7.59-7.45(m,2H),7.40(s,1H),5.04(d,J=4.3Hz,1H),4.65(s,2H),4.62(s,2H),4.09(dt,J=9.7,3.6Hz,1H),2.33-2.21(m,1H),2.06-1.70(m,9H);MS(ESI+)m/z 563.2(M+H)+。

[1906] 实施例443:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺}

[1907] 利用实施例442中所述的反应,用2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸(实施例166A)取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.45(s,1H),7.31(dd,J=8.9,1.8Hz,2H),7.22(s,1H),7.11(dd,J=11.0,2.6Hz,2H),6.73(td,J=8.9,2.6Hz,2H),5.10(d,J=4.4Hz,1H),4.43(s,2H),4.40(s,2H),4.03(dt,J=9.3,3.8Hz,1H),2.28(ddd,J=12.7,9.7,2.5Hz,1H),2.17-2.03(m,1H),2.00-1.71(m,8H);MS(ESI+)m/z 585.0(M+H)+。

[1908] 实施例444:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-4-(3-氯苯基)丁酰胺(化合物543)

[1909] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用4-(3-氯苯基)丁酸(ArkPharm)取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸,并用实施例27D的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲

酸苯甲酯盐酸盐，得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),8.35(s,1H),7.49(t,J＝8.8Hz,1H),7.34-7.20(m,3H),7.15(dt,J＝7.6,1.4Hz,1H),7.08-7.04(m,1H),6.85(ddd,J＝8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.47(s,2H),2.55(t,J＝7.6Hz,2H),2.20(s,6H),2.07-1.99(m,2H),1.81-1.71(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 465(M+H)$^+$。

[1910] 实施例445:2-(3-氯-4-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物544)

[1911] 实施例445A:(S)-(4-(苯甲基氨基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯，盐酸

[1912] 将硫酸镁(0.196g)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH,0.200g)混合于360mL磷酸钾缓冲液(125mM,pH＝7.0)和0.04L异丙醇中。保留60mL所述溶液并用于溶解Codexis KRED P02C2酶(400mg)。将实施例343B(20.0g)加入至340mL残留缓冲溶液中，并用50％(w/w)NaOH将pH值调至7.5。通过加入在60mL缓冲溶液中的酶来引发反应。在40℃下搅拌反应过夜。用50重量/重量％氢氧化钠水溶液将混浊水溶液调至pH>11。将硅藻土(20g)加入至反应混合物中，然后搅拌所得混合物10分钟。过滤反应物以去除所有不溶性物质。将水层装回反应容器中并将在400mL乙酸乙酯中的二碳酸二叔丁酯(16g,1.2当量)装入所述容器中。搅拌两相溶液二小时。常规地检查水层以维持pH>10。在2小时的时候，分离两层，且将水层装回反应容器中。通过高效液相色谱法(HPLC)测定水中残留的氨基醇中间体的量并将溶解于200mL乙酸乙酯的1.2当量二碳酸二叔丁酯加入至反应容器中。维持pH>10。进行所述反应2小时，并分离两层。合并有机层，用含2.5％氢氧化钠(60mL)的盐水洗涤，经由硫酸镁过滤，并真空浓缩。将残留物质溶解于200mL甲基叔丁基醚中，冷却至5℃并将4N HCl的二噁烷溶液(14.0mL)缓慢加入至所述溶液中。通过过滤收集沉淀的物质并在真空中干燥，得到标题化合物(18.1g,75％)。MS(APCI$^+$)m/z 347.4(M+H)$^+$。

[1913] 实施例445B:(S)-(4-氨基-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐

[1914] 在300mL不锈钢容器中，将在甲醇(84ml)中的实施例445A(10.01g,26.1mmol)加入至20％Pd(OH)$_2$/C(潮湿,0.979g,3.56mmol)中。用氩气净化反应器并在50psi氢气下，在40℃下以1200RPM搅拌21小时。过滤反应混合物并浓缩，得到标题化合物(7.3g,95％产率)。MS(APCI$^+$)m/z 257.3(M+H)$^+$。

[1915] 实施例445C:(S)-(2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)二氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲基叔丁酯

[1916] 在0℃下，向实施例445B(10.0022g,34.2mmol)和Na_2CO_3(10.8492g,102mmol)于四氢呋喃(100mL)和水(50mL)中的悬浮液中一次性加入氯甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(10.6051g,41.0mmol)。在0℃下搅拌所述混合物5分钟，使其升温至室温，搅拌90分钟，用乙酸乙酯(150mL)稀释，用水(150mL)和盐水(50mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，并浓缩，得到标题化合物(19.72g,41.2mmol,121％产率)，不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(ESI$^+$)m/z 479.2(M+H)$^+$。

[1917] 实施例445D:(S)-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯盐酸盐

[1918] 将4M氯化氢的二噁烷溶液(17.2mL,68.8mmol)加入至实施例445C(16.37g,34.2mmol)于甲醇(35mL)中的溶液中，并将所述混合物加热至50℃，保持90分钟，浓缩，并用

乙酸乙酯(2×100mL)湿磨。用真空烘箱干燥所述物质,得到标题化合物(13.95g,33.6mmol,98%产率),不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(APCI+)m/z 379.2(M+H)+。

[1919] 实施例445E:(S)-(4-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基)-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯

[1920] 在室温下,将实施例445D(13.95g,33.6mmol)、2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(8.5352g,38.6mmol)和三乙胺(11.8mL,85mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的悬浮液搅拌3分钟,然后加入(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU,15.9613g,42.0mmol),并搅拌所述混合物3.5小时。用乙酸乙酯(300mL)稀释反应混合物,用水(250mL)、0.5N NaOH(200mL)和盐水(100mL)洗涤,并浓缩,得到固体。将所述物质溶解于甲醇(16mL)和四氢呋喃(48mL)中,与1N氢氧化钠水溶液(16mL,16.00mmol)一起搅拌30分钟,浓缩,并用水(100mL)稀释。通过过滤收集所述固体并干燥(真空烘箱),得到标题化合物(17.52g,30.1mmol,90%产率),不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(APCI+)m/z 581.1(M+H)+。

[1921] 实施例445F:(S)-N-(4-氨基-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺

[1922] 向实施例445E(17.52g,30.1mmol)于乙腈(100mL)中的悬浮液中加入二乙胺(31mL,300mmol),并搅拌所述混合物75分钟。然后,浓缩反应混合物,用水(100mL)稀释,用浓HCl(2.5mL,直至约pH 3)酸化,并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。浓缩水层,用异丙醇、乙腈和甲苯稀释,然后再浓缩以去除残留的水。将残余物溶解于甲醇中,过滤以去除一些碎片,并浓缩。用乙腈(45mL)湿磨浓缩物,冷却至0℃,通过过滤收集,并干燥(真空烘箱),得到粗标题化合物。用1N NaOH(30mL)稀释所述物质,用乙酸乙酯(2×50mL)萃取,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩,得到8.1g不纯标题化合物,将其吸附至二氧化硅上并进行色谱分离(0-20%CH_3OH/CH_2Cl_2,80g二氧化硅柱),得到标题化合物(5.4537g,15.18mmol,50.4%产率)。MS(APCI+)m/z 359.1(M+H)+。

[1923] 实施例445G:2-(3-氯-4-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺

[1924] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法,用实施例445F取代实施例338B并用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.57 7.45(m,2H),7.34(t,J=9.1Hz,1H),7.29 7.20(m,2H),7.15(dd,J=6.1,3.0Hz,1H),7.00 6.88(m,2H),5.08(d,J=4.4Hz,1H),4.48(s,2H),4.41(s,2H),4.04(dt,J=9.1,4.1Hz,1H),2.27(ddd,J=12.2,9.5,2.3Hz,1H),2.13 2.01(m,1H),1.97 1.83(m,2H),1.87 1.72(m,6H);MS(ESI+)m/z 545.1(M+H)+。

[1925] 实施例446:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物545)

[1926] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法,用2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53 7.43(m,2H),7.34(t,J=9.1Hz,1H),7.26(s,1H),7.15(dd,J=6.1,3.1Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.93(dt,J=9.2,3.5Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.07(s,1H),4.44(d,J=22.7Hz,4H),4.04(dd,J=9.6,3.1Hz,1H),2.27(ddd,J=12.1,9.5,2.2Hz,1H),2.07(ddd,J

＝12.4,10.6,4.7Hz,1H),1.971.87(m,2H),1.91 1.72(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 529.1(M+H)$^+$。

[1927] 实施例447:2-(3-氯-4-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物546)

[1928] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用实施例434B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸,并用实施例14B的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),8.69(s,1H),7.38-7.31(m,3H),7.20(dd,J＝6.1,3.1Hz,1H),7.00-6.94(m,3H),4.45(s,2H),4.43(s,2H),2.27(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 453(M+H)$^+$。

[1929] 实施例448:N,N'-(双环[1.1.1]戊-1,3-二基)双[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酰胺](化合物547)

[1930] 将(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.15mmol,PharmaBlock)溶解于二氯甲烷(1mL)中并加入三氟乙酸(0.5mL)。在环境温度下搅拌所得溶液30分钟且接着减压浓缩。向所得残余物中依序加入三乙胺(0.13mL,0.91mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(3mL)、实施例434B的产物(65mg,0.32mmol)和(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU,126mg,0.33mmol)。在环境温度下搅拌所得反应混合物30分钟,通过微纤维玻璃料过滤,并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(59mg,0.13mmol,83%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,2H),7.35(t,J＝9.1Hz,2H),7.20(dd,J＝6.1,3.1Hz,2H),6.97(ddd,J＝9.2,3.8,3.1Hz,2H),4.46(s,4H),2.27(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 471(M+H)$^+$。

[1931] 实施例449:N,N'-(2,3-二羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物548)

[1932] 实施例449A:(R)-O-(对甲苯基)硫代碳酸O-(1,4-双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-2-基)酯

[1933] 在环境温度下,向实施例199(0.15g,0.28mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.035g,0.29mmol)和三乙胺(0.043mL,0.31mmol)于CH_2Cl_2(1.1mL)中的悬浮液中加入硫代氯甲酸O-对甲苯酯(0.045mL,0.30mmol)。搅拌所述混合物1小时,然后短暂地加热至回流,得到溶液。将所述混合物冷却至40℃,并使所述混合物搅拌3小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释反应混合物并用CH_2Cl_2(3×10mL)萃取。合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。残余物经由柱色谱法(SiO_2,20%乙酸乙酯/CH_2Cl_2)纯化,得到标题化合物(0.16g,0.23mmol,81%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm7.75(s,1H),7.69(s,1H),7.46(dt,J＝11.6,8.9Hz,2H),7.26-7.19(m,2H),7.06-6.95(m,4H),6.81(dddd,J＝8.5,5.5,2.9,1.2Hz,2H),5.88(dd,J＝9.4,2.1Hz,1H),4.50(s,2H),4.45(s,2H),2.59-2.52(m,1H),2.37(m,1H),2.31(s,3H),2.12-2.00(m,2H),1.96-1.71(m,6H)。

[1934] 实施例449B:N,N'-(双环[2.2.2]辛-2-烯-1,4-二基)双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺)

[1935] 在170℃下,将实施例449A的产物(0.15g,0.23mmol)于甲苯(0.90mL)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(0.10mL)中的溶液微波处理20分钟。用乙酸乙酯(10mL)稀释所述混合物并用1N NaOH(5mL)和盐水(5mL)洗涤。减压浓缩有机层,并使残余物经由柱色谱法(SiO_2,4%

CH_3OH/CH_2Cl_2)纯化,得到标题化合物(0.065g,0.13mmol,56%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.05(s,2H),7.49(t,J=8.9Hz,2H),7.06(dd,J=11.4,2.9Hz,2H),6.84(ddd,J=8.9,2.9,1.1Hz,2H),6.19(s,2H),4.53(s,4H),1.82-1.60(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 511(M+H)$^+$。

[1936] 实施例449C:N,N'-(2,3-二羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[1937] 将实施例449B的产物(0.027g,0.053mmol)和AD-混合物α(0.08g,0.053mmol)于叔丁醇(0.25mL)和水(0.25mL)中的两相悬浮液搅拌16小时。加入丙酮(0.25mL),并再搅拌所述混合物4小时。接着再加入另一等分的AD-混合物α(0.078g,0.053mmol)、叔丁醇(0.25mL)和水(0.25mL),并将所述混合物再搅拌16小时。用$NaHSO_3$(165mg)淬灭反应混合物,搅拌30分钟并用水稀释。用CH_2Cl_2(3×7mL)萃取所述混合物,且合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到粗产物与起始物质的混合物。将所述混合物和AD-混合物α(0.08g,0.053mmol)在叔丁醇(0.25mL)和水(0.25mL)中搅拌72小时。再加入AD-混合物α(0.08g,0.053mmol),并将所述混合物搅拌16小时。加入柠檬酸(5.5mg,0.029mmol),并将所述混合物搅拌16小时。用$NaHSO_3$(165mg)淬灭所述混合物并搅拌60分钟。用水(10mL)稀释所述混合物并用CH_2Cl_2(3×7mL)萃取。合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。残余物经由柱色谱法(SiO_2,1.5%CH_3OH/CH_2Cl_2)纯化,得到标题化合物(0.0059g,10.8μmol,20%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J=8.9Hz,2H),7.31(s,2H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,2H),6.82(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,2H),5.06(dd,J=3.7,1.8Hz,2H),4.47(d,J=1.5Hz,4H),4.04(s,2H),2.06-1.88(m,4H),1.84-1.69(m,4H);MS(ESI$^+$)m/z 545(M+H)$^+$。

[1938] 实施例450:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物549)

[1939] 利用实施例442中所述的反应,用2-(3-氟苯氧基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(s,1H),7.38-7.27(m,2H),7.24(s,1H),6.84-6.73(m,6H),5.08(s,brd,1H),4.44(s,2H),4.41(s,2H),4.02(dd,J=9.8,3.1Hz,1H),2.28(ddd,J=12.6,9.5,2.4Hz,1H),2.17-2.06(m,1H),1.98-1.74(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 461.0(M+H)$^+$。

[1940] 实施例451:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺](化合物550)

[1941] 利用实施例442中所述的反应,用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.42(s,1H),7.21(s,1H),7.17-7.07(m,4H),7.00-6.87(m,4H),5.13(d,J=4.5Hz,1H),4.39(s,2H),4.36(s,2H),4.00(dt,J=8.7,3.7Hz,1H),2.28(ddd,J=12.4,9.5,2.5Hz,1H),2.21-2.07(m,1H),1.99-1.73(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 461.1(M+H)$^+$。

[1942] 实施例452:N-[3-(苯甲基氨基)双环[1.1.1]戊-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺(化合物551)

[1943] 将实施例27D的产物(80mg,0.28mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中并在环境温度下搅拌。加入三乙胺(0.039mL,0.28mmol),随后加入苯甲溴(0.033mL,0.28mmol)。1小时后,加入CH_3OH(1.0mL),且所得溶液通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[YMC

TriArt™C18Hybrid 5μm柱,50×100mm,流动速率70mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(48mg,0.13mmol,46%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.54(s,1H),7.53-7.44(m,1H),7.39-7.33(m,4H),7.33-7.25(m,4H),7.23-7.16(m,2H),7.02(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.80(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.41(s,2H),3.60(s,4H),1.85(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 375(M+H)$^+$。

[1944] 实施例453:外消旋-N,N'-[(1R,2S,4R,5S)-2,5-二羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物552)

[1945] 实施例453A:外消旋-双(4-溴苯甲酸)(1R,2S,4R,5S)-1,4-双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[2.2.2]辛烷-2,5-二基酯

[1946] 在0℃下,向N,N'-(2,5-二氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](130mg,0.216mmol,实施例462)于甲醇-二氯甲烷(1:1,4mL)中的悬浮液中加入硼氢化钠(16.35mg,0.432mmol)。60分钟后,悬浮液变为澄清溶液。用盐水和饱和$NaHCO_3$水溶液处理所述溶液并用CH_2Cl_2萃取。用盐水洗涤有机相,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到三种非对映异构二醇的混合物(115mg,98%产率)。在室温下,向所述三种非对映异构二醇的混合物(115mg,0,211mmol)于CH_2Cl_2(2mL)中的溶液中加入三乙胺(107mg,1.054mmol),随后加入4-溴苯甲酰氯(111mg,0.506mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(5.15mg,0.042mmol)。搅拌反应混合物2小时后,用乙酸乙酯稀释,依序用0.5N HCl、饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物在硅胶上通过色谱法,用0-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到标题化合物(24mg,13%产率),其作为第一非对映异构体洗脱,随后为另外两种非对映异构体。MS(APCI)m/z:913.0(M+H)$^+$。

[1947] 实施例453B:外消旋-N,N'-[(1R,2S,4R,5S)-2,5-二羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[1948] 向外消旋-双(4-溴苯甲酸)(1R,2S,4R,5S)-1,4-双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[2.2.2]辛烷-2,5-二基酯(23mg,0.025mmol,实施例453A)于甲醇中的溶液中加入碳酸钾(7mg,0.050mmol)。搅拌反应混合物2小时。用CH_2Cl_2稀释所述溶液。用盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物在硅胶上通过色谱法,用10-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到标题化合物(5mg,36%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.33(t,J=8.6Hz,2H),6.75(dd,J=10.2,2.9Hz,2H),6.67(ddd,J=8.9,2.8,1.3Hz,2H),6.52(s,2H),5.50(d,J=6.1Hz,2H),4.40(s,4H),4.05-3.88(m,2H),2.33(ddd,J=14.4,8.3,1.3Hz,2H),2.19(dd,J=14.4,2.1Hz,2H),2.10-1.98(m,2H),1.92-1.79(m,2H);MS(APCI)m/z 545.2(M+H)$^+$

[1949] 实施例454:外消旋-N,N'-[(1R,4R,5S)-2-羟基-5-甲氧基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物553)

[1950] 在-78℃下,向外消旋-N,N'-[(1R,2S,4R)-2-甲氧基-5-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](实施例456,20mg,0.036mmol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液中逐滴加入三第二丁基硼氢化锂(1M,0.04mL,0.04mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物2小时。再加入1M三第二丁基硼氢化锂(0.08mL)并在-78℃下继续搅拌2小时。用1M HCl(0.2mL)淬灭反应,用CH_2Cl_2稀释,用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物通过硅胶色谱法,用10-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到部分未反应的起始物质和

呈二种非对映异构体混合物形式的所需醇(10mg,50％总产率),且由^{1}HNMR测定所述二种非对映异构体为2.5:1比率。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.39-7.28(m,2H),6.80-6.70(m,2H),6.66(m,2H),6.61(s,0.3H),6.56(s,0.7H),6.53(s,0.3H),6.48(s,0.7H),4.43-4.31(m,4H),4.25-4.16(m,0.8H),4.01(m,0.3H),3.86-3.70(m,1.8H),3.38(s,0.9H),3.33(s,.2H),3.03(d,0.3H),2.63-2.23(m,4H),2.08-1.89(m,2H),1.86-1.75(m,1H),1.68-1.61(m,1H);MS(APCI)m/z 559.2(M+H)$^+$。

[1951] 实施例455:外消旋-N,N'-[(1R,4R,5R)-2-羟基-5-甲氧基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物554)

[1952] 实施例455A:外消旋-4-溴苯甲酸(1R,4R,5R)-1,4-双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-5-甲氧基双环[2.2.2]辛-2-基酯

[1953] 在环境温度下,向外消旋-N,N'-[(1R,2R,4R)-2-甲氧基-5-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](实施例457,19mg,0.034mmol)于甲醇-二氯甲烷(1:1,2mL)中的溶液中加入硼氢化钠(1.548mg,0.041mmol)。搅拌反应混合物2小时。用盐水和饱和$NaHCO_3$水溶液处理所述溶液并用CH_2Cl_2萃取。合并萃取物,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物通过硅胶色谱法,用0-100％乙酸乙酯-庚烷洗脱来纯化,得到所需醇的混合物(二种非对映异构体)和二种其它副产物。在环境温度下将所述混合物溶解于CH_2Cl_2(2mL)中,将三乙胺(16.28mg,0.161mmol)加入至所述溶液中,随后加入4-溴苯甲酰氯(14.12mg,0.064mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(3.93mg,0.032mmol)。搅拌反应混合物2小时。接着对其进行浓缩,且残余物通过制备型HPLC,在Phenomenex®C8柱(Luna®5μm AXIA™150×30mm)上,用5-100％乙腈/含0.1％三氟乙酸的水洗脱(流动速率为50mL/min)来纯化,得到呈二种非对映异构体的混合物形式的所需苯甲酸酯(2:1比率,由^{1}HNMR测定)。

[1954] 实施例455B:外消旋-N,N'-[(1R,4R,5R)-2-羟基-5-甲氧基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[1955] 向外消旋-4-溴苯甲酸(1R,4R,5R)-1,4-双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-5-甲氧基双环[2.2.2]辛-2-基酯(实施例455A)(5mg,6.74μmol)于CH_3OH中的溶液中加入碳酸钾(1.8mg,0.013mmol)。搅拌反应混合物2小时。接着将其用CH_2Cl_2稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物在硅胶上通过色谱法用10-100％乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到呈二种非对映异构体的混合物形式的标题化合物(1.7:1,通过^{1}HNMR测定)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.38-7.28(m,2H),6.90(s,0.4H),6.80-6.69(m,2H),6.65(m,2H),6.44(s,0.6H),6.43(s,0.6H),6.41(s 0.4H),5.13(m,0.4H),4.44-4.32(m,4H),4.17-4.09(m,0.7H),4.07(d,J＝3.0Hz,0.7H),3.92-3.78(m,1H),3.35(2s,3H),3.08(dd,J＝14.2,8.7Hz,0.4H),2.90(m,0.4H),2.61(m,0.7H),2.28(m,1.4H),2.14(dd,J＝14.1,2.7Hz,0.7H),2.11-2.01(m,1H),1.89(m,2H),1.82-1.64(m,1.7H),1.49(m,0.4H);MS(APCI)m/z 559.2(M+H)$^+$。

[1956] 实施例456:外消旋-N,N'-[(1R,2S,4R)-2-甲氧基-5-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物555)

[1957] 实施例456A:二螺[1,3-二噁烷-2,2'-双环[2.2.2]辛烷-5',2"-[1,3]二噁烷]-1',4'-二甲酸二乙酯

[1958] 向配备磁力搅拌棒的25mL圆底烧瓶装入2,5-二氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二

甲酸二乙酯(0.8g,2.83mmol)、对甲苯磺酸单水合物(0.054g,0.283mmol)、1,3-丙二醇(2.156g,28.3mmol)和甲苯(20mL)。所述烧瓶装备迪恩-斯塔克分水器和冷凝器并在回流下加热反应混合物10小时。使反应混合物冷却,然后在乙酸乙酯与饱和$NaHCO_3$水溶液之间分配。用盐水洗涤有机层,然后干燥(Na_2SO_4),并过滤。减压浓缩滤液,得到标题化合物(0.91g,81%产率),不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.31-4.12(m,4H),4.03(td,J=12.2,2.7Hz,2H),3.99-3.86(m,4H),3.80(ddt,J=11.6,4.8,1.7Hz,2H),2.36-2.17(m,6H),1.92(qt,J=12.6,5.1Hz,2H),1.53-1.42(m,2H),1.30(q,J=7.8,7.1Hz,8H)。

[1959] 实施例456B:5-氧代基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-1,4-二甲酸二乙酯

[1960] 在50℃下,将以上制备的双缩酮(实施例456A,200mg,0.502mmol)和对甲苯磺酸单水合物(9.55mg,0.050mmol)于丙酮(3mL)中的混合物中加热1小时。通过加入25mg Na_2CO_3停止反应,然后使所述混合物在乙酸乙酯与饱和$NaHCO_3$水溶液之间分配。用盐水洗涤有机层,然后干燥(Na_2SO_4),并过滤。减压浓缩滤液,得到标题化合物(170mg,100%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.34-4.13(m,4H),3.95(dtd,J=9.5,7.6,2.6Hz,3H),3.86(ddt,J=11.8,5.5,1.4Hz,1H),3.11(dd,J=19.1,3.1Hz,1H),2.66-2.48(m,2H),2.38-2.18(m,3H),2.05-1.87(m,2H),1.65(ddd,J=13.7,11.4,5.5Hz,1H),1.40-1.32(m,1H),1.29(td,J=7.1,4.5Hz,6H)。

[1961] 实施例456C:外消旋-(1R,4R,5S)-5-羟基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-1,4-二甲酸二乙酯

[1962] 向5-氧代基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-1,4-二甲酸二乙酯(610mg,1.792mmol,实施例456A)于甲醇-二氯甲烷(1:1,10mL)中的溶液中加入硼氢化钠(50.9mg,1.344mmol)。在0℃下搅拌反应混合物3小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液处理所述溶液并用CH_2Cl_2萃取。浓缩有机层,且残余物在硅胶上通过色谱法,用10-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到270mg(44%产率)标题化合物(反式异构体)和其非对映异构体(顺式异构体,先洗脱)(136mg,22%产率)。^1H NMR(501MHz,$CDCl_3$)δppm 4.29-4.15(m,4H),4.06(dtd,J=18.9,12.1,2.6Hz,2H),3.97-3.83(m,2H),2.71(d,J=7.2Hz,1H),2.62(dd,J=13.9,2.6Hz,1H),2.32-2.20(m,2H),2.11(dd,J=14.6,9.4Hz,1H),2.04(dd,J=13.8,1.4Hz,1H),2.02-1.92(m,1H),1.79(ddd,J=12.9,10.7,3.9Hz,1H),1.66(tdd,J=13.2,5.6,2.6Hz,1H),1.55(ddd,J=13.2,10.8,3.9Hz,1H),1.38(ddt,J=13.3,2.7,1.1Hz,1H),1.29(td,J=7.1,3.2Hz,6H)。456C的顺式非对映异构体:^1H NMR(501MHz,$CDCl_3$)δppm 4.27-4.09(m,5H),4.04-3.77(m,4H),3.04-2.95(m,1H),2.64(ddd,J=14.5,9.3,3.1Hz,1H),2.34(d,J=13.5Hz,1H),2.32-2.25(m,1H),2.13-2.04(m,1H),2.01-1.88(m,1H),1.81(dd,J=13.5,2.7Hz,1H),1.74-1.62(m,2H),1.51(dd,J=14.4,2.7Hz,1H),1.36-1.31(m,1H),1.31-1.23(m,6H)。

[1963] 实施例456D:外消旋-(1R,4R,5S)-5-甲氧基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-1,4-二甲酸二乙酯

[1964] 在0℃下,向外消旋-(1R,4R,5S)-5-羟基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-1,4-二甲酸二乙酯(实施例456C,180mg,0.526mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液中加入

氢化钠(27.3mg,0.683mmol)。在环境温度30分钟后,加入碘甲烷(0.098mL,1.577mmol),并在环境温度下搅拌反应混合物2小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液处理所述溶液并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.17-3.91(m,5H),3.86(td,J=12.2,2.5Hz,1H),3.73(ddd,J=24.2,11.8,5.1Hz,2H),3.58(dd,J=9.1,5.2Hz,1H),3.18(s,3H),2.25-2.14(m,3H),2.04(ddd,J=14.1,5.2,2.8Hz,1H),1.97(dd,J=14.0,9.0Hz,1H),1.89-1.75(m,1H),1.70(t,J=12.1Hz,1H),1.55(ddd,J=12.9,11.2,6.8Hz,1H),1.34-1.23(m,1H),1.21(s,1H),1.15(q,J=7.0Hz,6H)。

[1965] 实施例456E:外消旋-(1R,4R,5S)-1-(乙氧基羰基)-5-甲氧基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-4-甲酸

[1966] 向外消旋-(1R,4R,5S)-5-甲氧基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-1,4-二甲酸二乙酯(145mg,0.407mmol,实施例456D)于乙醇(3mL)中的溶液中加入NaOH(2M)(65.1mg,1.627mmol)并在50℃下搅拌反应混合物2小时且接着在回流下加热2小时。浓缩反应混合物,并将残余物溶解于水(5mL)中,用2N HCl酸化至pH 1-2,并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.18(s,1H),4.14-4.00(m,2H),3.95(td,J=11.7,2.4Hz,1H),3.89-3.65(m,3H),3.62(ddd,J=9.1,5.1,1.2Hz,1H),3.18(d,J=1.8Hz,3H),2.21-1.83(m,5H),1.68(tdd,J=12.4,5.5,2.9Hz,2H),1.55-1.43(m,1H),1.40-1.27(m,2H),1.16(t,J=7.1Hz,3H)。

[1967] 实施例456F:外消旋-(1R,4R,5S)-5-甲氧基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-1,4-二甲酸

[1968] 向外消旋-(1R,4R,5S)-1-(乙氧基羰基)-5-甲氧基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-4-甲酸(134mg,0.408mmol,实施例456E)于乙醇(3mL)中的溶液中加入NaOH(2M)(82mg,2.040mmol),并在回流下加热反应混合物10小时。真空浓缩所述溶液。将所得残余物溶解于水中,用2N HCl酸化至pH 1-2,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 11.97(s,2H),4.01(qd,J=13.3,12.3,4.8Hz,1H),3.93-3.69(m,3H),3.62(dd,J=9.3,4.7Hz,1H),3.18(s,3H),2.18-1.96(m,4H),1.86(ddd,J=13.9,4.8,2.8Hz,1H),1.82-1.60(m,2H),1.48(ddd,J=12.6,11.1,6.5Hz,1H),1.42-1.28(m,2H)。

[1969] 实施例456G:外消旋-(1R,4R,5S)-1,4-二氨基-5-甲氧基双环[2.2.2]辛-2-酮双-盐酸盐

[1970] 向外消旋-(1R,4R,5S)-5-甲氧基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-1,4-二甲酸(120mg,0.400mmol,实施例456F)于甲苯(2mL)中的悬浮液中加入2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦杂环己烷2,4,6-三氧化物(0.595mL,0.999mmol),随后加入三乙胺(0.251mL,1.798mmol)和叠氮基三甲基硅烷(0.131mL,0.999mmol)。在环境温度下搅拌反应120分钟,然后在23℃下真空浓缩所述混合物。所述混合物在硅胶上通过色谱法,用0-50%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到外消旋-(1R,4R,5S)-5-甲氧基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-1,4-二羰基二叠氮化物(70mg,50%产率)。在90℃下,将外消旋-(1R,4R,5S)-5-甲氧基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-1,4-二羰基二叠氮化物(68mg,0.194mmol)于甲苯(3mL)中的悬浮液加热2小时。加入浓氯化氢(0.5mL,3.00mmol),然后在90℃下加热所述混合物2小时。蒸发所述溶液,得到标题化合物(35mg,98%产率),不经进一

步纯化即用于下一步骤中。

[1971] 实施例456H:外消旋-N,N'-[(1R,2S,4R)-2-甲氧基-5-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[1972] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(281mg,0.738mmol)处理2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(98mg,0.480mmol)、外消旋-(1R,4R,5S)-1,4-二氨基-5-甲氧基双环[2.2.2]辛-2-酮双-盐酸盐(34mg,0.185mmol,实施例456G)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.193mL,1.107mmol)于二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应6小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水和盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥。去除溶剂。且残余物在硅胶上通过色谱法,用30--60%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到标题化合物(28mg,27%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.74(s,1H),7.33(td,J=8.6,4.4Hz,2H),6.86(s,1H),6.82-6.61(m,4H),4.47-4.34(m,4H),3.75(ddd,J=9.0,3.1,1.5Hz,1H),3.45(dd,J=14.0,9.1Hz,1H),3.33(s,3H),3.24(dd,J=19.0,1.5Hz,1H),3.03-2.85(m,2H),2.75(dd,J=19.1,2.9Hz,1H),1.90(ddt,J=16.2,11.8,3.2Hz,1H),1.66-1.58(m,2H);MS(APCI)m/z 557.2$(M+H)^+$。

[1973] 实施例457:外消旋-N,N'-[(1R,2R,4R)-2-甲氧基-5-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物556)

[1974] 实施例457A:外消旋-(1R,4R,5R)-5-羟基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-1,4-二甲酸二乙酯

[1975] 标题化合物是以实施例456C的顺式非对映异构体形式制备和分离。

[1976] 实施例457B:外消旋-(1R,4R,5R)-5-甲氧基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-1,4-二甲酸二乙酯

[1977] 向外消旋-(1R,4R,5R)-5-羟基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-1,4-二甲酸二乙酯(130mg,0.380mmol,实施例457A)于四氢呋喃(5mL)中的溶液中加入氢化钠(19.74mg,0.494mmol)。30分钟后,加入碘甲烷(0.071mL,1.139mmol),并在环境温度下搅拌反应混合物3小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液处理所述溶液并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机部分,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物通过色谱法,用10-70%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到70mg(52%产率)标题化合物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.11-3.94(m,4H),3.83-3.58(m,5H),3.13(d,J=0.7Hz,3H),2.47(ddd,J=14.0,8.8,3.0Hz,1H),2.15-2.04(m,1H),1.99-1.71(m,4H),1.61-1.41(m,2H),1.37(dd,J=14.1,3.1Hz,1H),1.20-1.15(m,1H),1.12(t,J=7.2Hz,6H);MS(APCI)m/z 357.1$(M+H)^+$。

[1978] 实施例457C:外消旋-(1R,4R,5R)-1,4-二氨基-5-甲氧基双环[2.2.2]辛-2-酮

[1979] 在100℃下,将外消旋-(1R,4R,5R)-5-甲氧基螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-[1,3]二噁烷]-1,4-二甲酸二乙酯(67mg,0.188mmol,实施例457B)于盐酸(313μL,1.880mmol)中的溶液加热3小时。冷却后,将反应混合物溶解于CH_3CN中,并真空浓缩,得到标题化合物(45mg,99%)。^1H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 3.88(ddd,J=9.0,3.0,1.5Hz,1H),3.24(s,3H),3.23-3.16(m,1H),2.49(d,J=2.8Hz,1H),2.46(dd,J=10.3,2.9Hz,1H),2.39(d,J=18.5Hz,1H),2.12(dddd,J=13.0,11.2,4.2,2.1Hz,1H),2.08-2.01(m,1H),1.85(ddd,J=13.7,11.4,5.6Hz,1H),1.74(dd,J=14.4,3.0Hz,1H),1.72-1.63(m,1H)。

[1980] 实施例457D:外消旋-N,N'-[(1R,2R,4R)-2-甲氧基-5-氧代基双环[2.2.2]辛烷-

1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[1981] 标题化合物是使用实施例456H中所述的程序,由实施例457C中制备的物质制备,产率48%。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.81(s,1H),7.73(s,1H),7.49(td,J=8.9,1.8Hz,2H),7.05(ddd,J=28.6,11.4,2.9Hz,2H),6.84(dddd,J=15.6,9.0,2.9,1.2Hz,2H),4.57(s,2H),4.54(s,2H),4.04(dt,J=8.4,2.2Hz,1H),3.28(s,3H),3.07(dd,J=18.8,2.9Hz,1H),2.76(d,J=18.8Hz,1H),2.44(td,J=12.0,5.3Hz,1H),2.34(dd,J=14.1,2.8Hz,1H),2.24(ddd,J=13.8,9.0,2.9Hz,1H),2.19-2.08(m,1H),1.86(td,J=12.2,5.3Hz,1H),1.71(t,J=12.4Hz,1H);MS(APCI)m/z 557.2(M+H)$^+$。

[1982] 实施例458:外消旋-N,N'-[(2R,5S)-2,5-二羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物557)

[1983] 在-10℃下,向N,N'-(2,5-二氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](44mg,0.081mmol,实施例462)于CH_3OH-CH_2Cl_2(2mL)中的溶液中加入硼氢化钠(6.1mg,0.163mmol)。搅拌反应混合物2小时。用盐水和饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭所述溶液并用CH_2Cl_2萃取。用盐水洗涤有机部分,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物通过色谱法,用0-5%CH_3OH/CH_2Cl_2洗脱来纯化,得到标题化合物(第三洗脱的非对映异构体)以及另外二种非对映异构体:外消旋-N,N'-[(1R,2S,4R,5S)-2,5-二羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](第一洗脱的非对映异构体)和外消旋-N,N'-[(1S,2S,4S,5S)-2,5-二羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](第二洗脱的非对映异构体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J=8.9Hz,2H),7.26(s,2H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,2H),6.83(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,2H),5.02(dd,J=4.5,2.9Hz,2H),4.46(s,4H),4.14-4.03(m,1H),4.02-3.93(m,1H),2.41(dd,J=13.7,9.4Hz,1H),2.28-2.17(m,1H),2.15-2.04(m,1H),1.89(t,J=12.4Hz,1H),1.81-1.68(m,3H),1.64(dt,J=13.2,6.6Hz,1H);MS(APCI)m/z 545.2(M+H)$^+$

[1984] 实施例459:(2S)-1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸(化合物558)

[1985] 用1N氢氧化锂(0.158mL,0.158mmol)处理实施例463(0.03g,0.053mmol)于四氢呋喃(1mL)中的溶液并在室温下搅拌2小时。浓缩反应物,且残余物通过制备型HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)5μm100 ÅAXIA™柱250mm×21.2mm,流动速率25mL/min,10-90%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸/水))纯化,得到标题化合物(18mg,62%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.97-2.15(m,7H),2.21-2.31(m,1H),2.35-2.47(m,2H),3.48(br dd,J=11.00,5.62Hz,1H),4.35-4.50(m,4H),6.79(br d,J=9.29Hz,2H),6.90(dt,J=11.25,2.20Hz,2H),7.36(td,J=8.68,1.71Hz,2H),7.46(s,1H);MS(APCI)m/z 558(M+H)$^+$。

[1986] 实施例460:(2R)-1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸(化合物559)

[1987] 用1N氢氧化锂(0.420mL,0.420mmol)处理实施例464(0.08g,0.140mmol)于四氢呋喃(1mL)中的溶液并在室温下搅拌2小时。浓缩反应混合物,且残余物通过制备型HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)5μm100 ÅAXIA™柱250mm×21.2mm,流动速率25mL/min,10-90%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸/水))纯化,得到标题化合物(50mg,64%产

率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.97-2.15(m,7H),2.21-2.31(m,1H),2.35-2.47(m,2H),3.48(br dd,J＝11.00,5.62Hz,1H),4.35-4.50(m,4H),6.79(br d,J＝9.29Hz,2H),6.90(dt,J＝11.25,2.20Hz,2H),7.36(td,J＝8.68,1.71Hz,2H),7.46(s,1H);MS(APCI)m/z 558(M+H)$^+$。

[1988] 实施例461:外消旋-N,N'-[(1S,2S,4S,5S)-2,5-二羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物560)

[1989] 在-10℃下,向N,N'-(2,5-二氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺)(44mg,0.081mmol,实施例462)于CH_3OH-CH_2Cl_2(2mL)中的溶液中加入硼氢化钠(6.1mg,0.163mmol)。搅拌反应混合物2小时。用盐水和饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭所述溶液并用CH_2Cl_2萃取。用盐水洗涤有机部分,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物通过色谱法,用0-5%CH_3OH/CH_2Cl_2洗脱来纯化,得到标题化合物(第二洗脱的非对映异构体)以及其它二种非对映异构体:外消旋-N,N'-[(1R,2S,4R,5S)-2,5-二羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]和外消旋-N,N'-[(2R,5S)-2,5-二羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J＝8.9Hz,2H),7.26(s,2H),7.05(dd,J＝11.4,2.9Hz,2H),6.82(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,2H),5.11(d,J＝4.2Hz,2H),4.47(s,4H),3.97-3.89(m,2H),3.17(d,J＝5.2Hz,0H),2.28-2.17(m,2H),1.93(dd,J＝13.7,3.3Hz,2H),1.90-1.75(m,4H);MS(APCI)m/z 545.2(M+H)$^+$。

[1990] 实施例462:N,N'-(2,5-二氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物561)

[1991] 实施例462A:2,5-二氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二甲酸

[1992] 在100℃下,将2,5-二氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二甲酸二乙酯(2g,7.08mmol)于盐酸(9.45mL,56.7mmol)中的溶液加热4小时。冷却后,将悬浮液溶解于CH_3OH中并浓缩,得到标题化合物(1.6g,100%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 12.96(s,2H),2.93(dd,J＝19.2,2.3Hz,2H),2.80(d,J＝19.1Hz,2H),2.20(pd,J＝8.1,2.7Hz,2H),2.15-2.03(m,2H)。

[1993] 实施例462B:2,5-二氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二羰基叠氮化物

[1994] 向2,5-二氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二甲酸(810mg,3.58mmol)于甲苯(18mL)中的悬浮液中加入2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦杂环己烷2,4,6-三氧化物(5.33mL,8.95mmol),随后加入三乙胺(2.246mL,16.12mmol)和叠氮基三甲基硅烷(1.177mL,8.95mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物2小时,然后减压浓缩反应混合物。残余物在硅胶柱上通过柱色谱法,用0-50%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到标题化合物(410mg,41%产率)。

[1995] 实施例462C:1,4-二氨基双环[2.2.2]辛-2,5-二酮双-盐酸盐

[1996] 在90℃下,将2,5-二氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二羰基叠氮化物(410mg,1.484mmol)于甲苯(12mL)中的悬浮液加热2小时。加入浓氯化氢(3mL,18.00mmol),然后在90℃下再加热所述混合物2小时。减压浓缩所述溶液,得到标题化合物(358mg,100%产率),不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1997] 实施例462D:N,N'-(2,5-二氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[1998] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(1.65g,4.35mmol)处理2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(150mg,0.733mmol)、1,4-二氨基双环[2.2.2]辛烷-2,5-二酮双-盐酸盐(350mg,1.452mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.521mL,8.71mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应12小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水和盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥。去除挥发性物质,并用CH_3CN湿磨残余物,得到标题化合物(330mg)。浓缩母液且再用CH_3CN湿磨,得到第二批标题化合物(130mg)(总计460mg,59%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.78(s,2H),7.34(t,J=8.6Hz,2H),6.79(dd,J=10.2,2.8Hz,2H),6.72(ddd,J=8.8,2.9,1.2Hz,2H),4.44(s,4H),4.06(d,J=19.7Hz,2H),3.25-3.02(m,2H),2.52(dd,J=19.6,2.5Hz,2H),1.98-1.75(m,2H);MS(APCI)m/z 541.1$(M+H)^+$。

[1999] 实施例463:(2S)-1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸甲酯(化合物562)

[2000] 通过超临界流体色谱法(SFC)(ChiralPak®IB,21×250mm,5微米,20%甲醇:CO_2,70g/min,100巴背压)对实施例470(200mg,0.35mmol)进行手性分离,得到标题化合物(45mg,45%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.57(d,J=9.4Hz,2H),7.48(td,J=8.9,1.2Hz,2H),7.01(td,J=11.3,2.9Hz,2H),6.86-6.75(m,2H),4.49-4.37(m,4H),3.56(s,3H),3.54-3.50(m,1H),2.28-1.76(m,8H),1.76-1.55(m,2H);MS(APCI)m/z 572$(M+H)^+$。

[2001] 实施例464:(2R)-1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸甲酯(化合物563)

[2002] 通过超临界流体色谱法(SFC)(ChiralPak IB,21×250mm,5微米,20%甲醇:CO_2,70g/min,100巴背压)对实施例470(200mg,0.35mmol)进行手性分离,得到标题化合物(100mg,100%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.57(d,J=9.4Hz,2H),7.48(td,J=8.9,1.2Hz,2H),7.01(td,J=11.3,2.9Hz,2H),6.86-6.75(m,2H),4.49-4.37(m,4H),3.56(s,3H),3.54-3.50(m,1H),2.28-1.76(m,8H),1.76-1.55(m,2H)。MS(APCI)m/z 572$(M+H)^+$。

[2003] 实施例465

[2004] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[(4-氯苯基)甲氧基]-2-氧代基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物564)

[2005] 实施例465A:2,4-双((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)双环[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸乙酯

[2006] 在0℃下,向实施例512A(0.514g,2.422mmol)和三乙胺(1.013mL,7.27mmol)于CH_2Cl_2(6mL)中的溶液中逐滴加入二甲基硅烷基三氟甲烷磺酸叔丁酯(1.669mL,7.27mmol)。在0℃下搅拌所述混合物1小时,并在室温下搅拌1.5小时。用水淬灭反应并用CH_2Cl_2萃取(2×)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物在25g硅胶柱上,使用Biotage® Isolera™One快速系统,用庚烷/乙酸乙酯(95:5至9:1)洗脱来纯化,得到标题化合物(0.84g,83%);MS(ESI^+)m/z 441.0$(M+H)^+$。

[2007] 实施例465B:4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[2008] 向实施例465A(0.880g,1.997mmol)于甲醇(6mL)和四氢呋喃(8mL)中的溶液中加入氢氧化锂(0.143g,5.99mmol)于水(4mL)中的溶液。搅拌所述混合物7小时。浓缩反应混合

物。用15mL水稀释残留残余物并用5％柠檬酸处理，直至pH＝3。通过过滤收集沉淀，用水洗涤，并用真空烘箱干燥，得到标题化合物(0.450g，76％)；MS(ESI$^+$)m/z 299.1(M+H)$^+$。

[2009] 实施例465C：4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-1-异氰酸根合双环[2.2.2]辛-2-酮

[2010] 向实施例465B于四氢呋喃(6mL)中的混合物中加入三乙胺(0.308mL，2.211mmol)，随后加入2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦杂环戊烷-2,4,6-三氧化物(0.675mL，1.156mmol)(50重量％于乙酸乙酯中)和叠氮基三甲基硅烷(0.153mL，1.156mmol)。搅拌所述混合物3小时。用盐水淬灭所述混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩。残余物在24g硅胶柱上，使用Biotage® Isolera™One快速系统，用庚烷/乙酸乙酯(9:1)洗脱来纯化，得到标题化合物(0.235g，79％)；MS(ESI$^+$)m/z 313.1[M+NH_4]$^+$。

[2011] 实施例465D：1-氨基-4-羟基双环[2.2.2]辛-2-酮盐酸

[2012] 在65℃下，将实施例465C(0.206g，0.697mmol)和1N HCl(3.49mL，3.49mmol)于四氢呋喃(4mL)中的混合物加热6小时。浓缩反应混合物，得到呈盐酸盐形式的标题化合物，不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(APCI$^+$)m/z 156.1(M+H)$^+$。

[2013] 实施例465E：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-羟基-2-氧代基双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺

[2014] 向实施例465D(0.134g，0.697mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物中加入三乙胺(0.874mL，6.27mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.157g，0.767mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU，0.398g，1.046mmol)。搅拌所述混合物过夜。用盐水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层，经$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩。残余物在12g硅胶柱上，使用Biotage® Isolera™One快速系统，用庚烷/乙酸乙酯(1:9)至100％乙酸乙酯洗脱来纯化，得到标题化合物(0.177g，74％)。MS(ESI$^+$)m/z 342.1(M+H)$^+$。

[2015] 实施例465F：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[(4-氯苯基)甲氧基]-2-氧代基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺

[2016] 向实施例465E(65.0mg，0.190mmol)、2,6-二叔丁基吡啶(0.103mL，0.475mmol)和三氟甲烷磺酸银(98mg，0.380mmol)于CH_2Cl_2(4mL)中的混合物中加入1-(溴甲基)-4-氯苯(78mg，0.380mmol)。搅拌反应混合物4小时。过滤反应混合物并浓缩。残余物在二氧化硅柱(12g)上，使用Biotage® Isolera™One快速系统，用庚烷/乙酸乙酯(8:2至6:4)洗脱来纯化，得到标题化合物(59.3mg，67％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.67(s，1H)，7.46(t，J＝8.9Hz，1H)，7.38-7.32(m，2H)，7.32-7.25(m，2H)，7.05(dd，J＝11.4，2.9Hz，1H)，6.82(ddd，J＝9.0，2.9，1.2Hz，1H)，4.54(s，2H)，4.43(s，2H)，2.66(d，J＝1.4Hz，2H)，2.43-2.33(m，2H)，2.02-1.70(m，6H)；MS(ESI$^+$)m/z 466.0(M+H)$^+$。

[2017] 实施例466：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[(4-氯苯基)甲氧基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物565)

[2018] 向实施例465F(50.1mg，0.107mmol)于甲醇(1mL)和CH_2Cl_2(1mL)中的悬浮液中加入四氢硼酸钠(8.13mg，0.215mmol)。搅拌反应混合物2小时。浓缩反应混合物，且残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案)，得到标题化合物(35.0mg，70％)。^{1}H NMR

(400MHz,DMSO-d_6)δ7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.38-7.30(m,2H),7.30-7.21(m,3H),7.02(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.79(ddd,J=9.1,2.9,1.2Hz,1H),5.08(d,J=4.5Hz,1H),4.43(s,2H),4.33(s,2H),4.06(dtd,J=8.4,5.0,3.1Hz,1H),2.17-1.43(m,10H);MS(ESI$^+$)m/z 468.1(M+H)$^+$。

[2019] 实施例467:N,N'-[2-(2-羟基丙-2-基)双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物566)

[2020] 在0℃下,向实施例470(100mg,0.175mmol)于四氢呋喃(3.0mL)和二氯甲烷(30mL)中的混合物中加入溴化甲基镁(0.350mL,1.050mmol),并在环境温度下再搅拌所述混合物16小时。然后,用饱和氯化铵溶液淬灭反应并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,且残余物通过制备型HPLC(40-100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,50mL/min,在Phenomenex®C18 10μm 50mm×250mm柱上)纯化两次,得到48mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.75(s,1H),7.60 7.42(m,3H),7.04(ddd,J=11.5,6.4,2.9Hz,2H),6.82(td,J=9.8,2.7Hz,2H),5.37(s,1H),4.43(s,2H),4.44 4.30(m,2H),2.83(td,J=11.6,7.4Hz,1H),2.57(q,J=9.3,7.9Hz,1H),2.10 1.92(m,3H),1.91 1.70(m,4H),1.62 1.48(m,1H),1.361.21(m,1H),1.17(s,3H),1.11(s,3H);MS(ESI$^+$)m/z 559.0(M+H)$^+$。

[2021] 实施例468:N-[4-(苯甲基氧基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺(化合物567)

[2022] 实施例468A:N-(4-(苯甲基氧基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[2023] 向实施例465E(50.3mg,0.147mmol)、2,6-二叔丁基吡啶(0.070mL,0.324mmol)和三氟甲烷磺酸银(68.1mg,0.265mmol)于CH_2Cl_2(3mL)中的混合物中加入(氯甲基)苯(0.030mL,0.265mmol)。搅拌反应混合物5.5小时。过滤反应混合物并浓缩。残余物在二氧化硅柱(12g)上,使用Biotage®Isolera™One快速系统,用庚烷/乙酸乙酯(8:2至6:4)洗脱来纯化,得到标题化合物(48.1mg,76%)。MS(ESI$^+$)m/z 432.2(M+H)$^+$。

[2024] 实施例468B:N-[4-(苯甲基氧基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[2025] 利用实施例466中所述的反应,用实施例468A取代实施例465F,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.31-7.13(m,6H),7.02(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.80(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),5.08(d,J=4.4Hz,1H),4.44(s,2H),4.33(s,2H),4.13-4.00(m,1H),2.19-1.48(m,10H);MS(ESI$^+$)m/z 434.1(M+H)$^+$。

[2026] 实施例469:N,N'-[2-(羟基甲基)双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物568)

[2027] 将氢化铝(III)锂(0.306mL,0.306mmol)于四氢呋喃(0.5mL)中的悬浮液冷却至0℃,用在四氢呋喃(0.5mL)中的实施例470(0.05g,0.088mmol)处理,并在室温下搅拌20分钟。小心地用水(0.2mL)淬灭反应,用二氯甲烷(1mL)萃取,经硅藻土垫干燥,并浓缩。残余物通过制备型HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)5μm100 ÅAXIA™柱250mm×21.2mm,流动速率25mL/min,10-90%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸/水))纯化,得到标题化合物(27mg,56.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.39(s,1H),7.48(td,J=8.7,3.8Hz,3H),7.02(dt,J=11.3,3.0Hz,2H),6.80(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,2H),5.15(s,1H),4.42

(q,J＝7.3Hz,4H),3.57(t,J＝9.6Hz,1H),3.40-3.34(m,1H),2.45(q,J＝6.0Hz,1H),2.27-2.09(m,2H),2.09-1.88(m,2H),1.88-1.69(m,5H),1.45(ddd,J＝12.8,7.0,2.7Hz,1H);MS(APCI)m/z 544(M+H)$^+$。

[2028] 实施例470:1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸甲酯(化合物569)

[2029] 实施例470A:4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-2-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

[2030] 在N_2下,在-50℃下向实施例198F(19.5g,46.6mmol)、甲苯-4-磺酰基甲基异腈(27.3g,140mmol)和乙醇(4.62mL,79mmol)于二甲氧基乙烷(500mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(26.1g,233mmol)。在-50℃下搅拌所述混合物3小时。用饱和氯化铵水溶液(1500mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。用盐水(300mL)洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物在硅胶上通过柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯＝3:1)纯化,得到标题化合物(16.5g,69.3%产率)。MS(ESI)m/z 409(M+H)$^+$。

[2031] 实施例470B:4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-2-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[2032] 在20℃下,向实施例470A(16.5g,32.3mmol)于四氢呋喃(200mL)、甲醇(50mL)和水(50mL)中的混合物中加入氢氧化钠(2.58g,64.6mmol),并在20℃下搅拌反应混合物12小时。减压浓缩反应混合物。用水(200mL)稀释残余物,用HCl(1N)酸化至pH＝1。通过过滤收集所得沉淀并在高真空下干燥,得到标题化合物(13.5g,100%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.67-2.11(m,9H),2.23-2.38(m,1H),3.36-3.44(m,1H),4.46(s,2H),6.76-6.86(m,1H),7.03(dd,J＝11.36,2.76Hz,1H),7.48(t,J＝8.93Hz,1H),7.73(s,1H),12.85(brs,1H)。

[2033] 实施例470C:(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-2-氰基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2034] 在20℃下,向实施例470B(12g,22.57mmol)于叔丁醇(200mL)中的溶液中加入三乙胺(13.31mL,96mmol)和叠氮磷酸二苯酯(17.53g,63.7mmol),并在N_2下,在80℃下搅拌反应混合物12小时。冷却至20℃后,减压浓缩所得溶液。残余物在硅胶上通过柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯＝3:1)纯化,得到标题化合物(12g,70.9%产率)。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.38(s,8H),1.47-2.39(m,11H),3.80-3.97(m,1H),4.44(s,2H),6.80(dt,J＝8.93,1.41Hz,1H),7.02(dd,J＝11.37,2.81Hz,2H),7.48(t,J＝8.93Hz,1H),7.65(s,1H)。

[2035] 实施例470D:1-氨基-4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸甲酯,盐酸

[2036] 在-50℃下,使HCl(20mL,658mmol)鼓泡进入实施例470C(1g,1.881mmol)于甲醇(20mL)中的溶液中0.5小时。在20℃下搅拌反应2小时,减压浓缩并用水(20mL)稀释。冻干得到标题化合物(1g,76%产率)。MS(ESI)m/z 385(M+H)$^+$。

[2037] 实施例470E:1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸甲酯

[2038] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.794g,2.089mmol)处理实施例470D(0.8g,1.899mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺

(0.829mL,4.75mmol)和2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.388g,1.899mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的悬浮液并在20℃下搅拌20小时。浓缩反应物并通过制备型HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)5μm100 ÅAXIA™柱250mm×21.2mm,流动速率25mL/min,10-90%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸/水))纯化,得到标题化合物(0.82g,76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.57(d,J=9.4Hz,2H),7.48(td,J=8.9,1.2Hz,2H),7.01(td,J=11.3,2.9Hz,2H),6.86-6.75(m,2H),4.49-4.37(m,4H),3.56(s,3H),3.54-3.50(m,1H),2.28-1.76(m,8H),1.76-1.55(m,2H);MS(APCI$^+$)m/z 572(M+H)$^+$。

[2039] 实施例471:2-(2-溴-4-氯-5-氟苯氧基)-N-{2-溴-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-氧代基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物570)

[2040] 标题化合物是在实施例473中的合成中作为次要产物制备。^{1}H NMR(501MHz,$CDCl_3$)δppm 7.68-7.59(m,2H),7.32(t,J=8.6Hz,1H),6.82-6.76(m,2H),6.76-6.69(m,2H),5.54(d,J=2.0Hz,1H),4.49-4.46(m,0H),4.45(d,J=1.1Hz,2H),4.44-4.41(m,0H),4.40(s,2H),3.22-3.00(m,2H),2.84(dddd,J=17.2,11.7,5.5,3.5Hz,1H),2.39-2.17(m,2H),2.17-2.06(m,1H),1.86-1.63(m,2H);MS(APCI)m/z 684.8(M+H)$^+$。

[2041] 实施例472:外消旋-N,N'-[(2S,3R)-2-溴-3-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物571)

[2042] 向N,N'-(2-溴-3-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](实施例473,20mg,0.033mmol)于CH_3OH-CH_2Cl_2(3mL)中的溶液中加入硼氢化钠(1.2mg,0.033mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物0.5小时。接着用饱和$NaHCO_3$水溶液处理所述混合物并用CH_2Cl_2萃取。用盐水洗涤有机部分,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物通过色谱法,用10-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到标题化合物(18mg,90%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.33(td,J=8.6,2.3Hz,2H),6.76(ddd,J=10.1,7.2,2.9Hz,2H),6.68(td,J=9.2,8.4,2.9Hz,3H),6.35(s,1H),5.40(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),4.47-4.30(m,4H),4.22-4.09(m,1H),3.19(d,J=4.6Hz,1H),2.59(t,J=12.2Hz,1H),2.44(td,J=12.3,4.6Hz,1H),2.24-2.12(m,1H),2.12-1.93(m,4H),1.91-1.78(m,1H);MS(APCI)m/z 609.1(M+H)$^+$。

[2043] 实施例473:N,N'-(2-溴-3-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物572)

[2044] 在80℃下,向N,N'-(2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](实施例173,300mg,0.569mmol)于乙酸(3mL)中的溶液中缓慢加入在乙酸(0.5mL)中的溴(95mg,0.597mmol)。在80℃下搅拌反应混合物6小时。接着用乙酸乙酯稀释所述混合物,用水和盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥。在真空中去除挥发性物质,且残余物在硅胶上通过色谱法,用0-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到标题化合物(240mg,70%产率)和相应的二溴化产物(15mg,4%,实施例471)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.64(s,1H),7.33(td,J=8.6,5.8Hz,2H),6.77(dd,J=10.2,2.9Hz,2H),6.70(dddd,J=8.7,5.8,2.9,1.3Hz,2H),6.32(s,1H),5.59(d,J=2.0Hz,1H),4.50-4.34(m,4H),3.21-3.00(m,2H),2.84(m,1H),2.27(ddd,J=13.7,12.2,4.5Hz,1H),2.22-2.12(m,1H),2.12-1.99(m,1H),1.82-1.62(m,2H),MS(APCI)m/z 607.1(M+H)$^+$。

[2045] 实施例474:N,N'-(双环[3.2.1]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰

胺](化合物573)

[2046] 实施例474A:N,N'-(双环[3.2.1]辛-3-烯-1,4-二基)双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺)

[2047] 向实施例245(0.25g,0.412mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的溶液中加入叠氮化钠(0.134g,2.058mmol),并在90℃下搅拌反应混合物16小时,然后在微波照射下在120℃下搅拌45分钟。将反应混合物冷却至环境温度,并使其在水与乙酸乙酯之间分配。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,且残余物通过制备型反相HPLC(10-95%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm 250mm×21.2mm柱上)纯化,得到33mg作为副产物的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.04(s,1H),8.04(s,1H),7.45(td,J=8.9,2.5Hz,2H),7.02(ddd,J=11.4,6.5,2.9Hz,2H),6.80(ddt,J=8.9,2.7,1.3Hz,2H),5.80(t,J=3.7Hz,1H),4.56(s,2H),4.45(s,2H),2.58 2.49(m,1H),2.32(dd,J=16.8,4.7Hz,1H),1.99 1.79(m,6H),1.83 1.70(m,1H);MS(ESI$^+$)m/z 511.1(M+H)$^+$。

[2048] 实施例474B:N,N'-(双环[3.2.1]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[2049] 在10mL压力管中,在50psi氢气和环境温度下将实施例474A(16mg,0.031mmol)于四氢呋喃(3.5mL)中的混合物和5%潮湿Pt/C,即RD0585(5mg,10.53μmol)搅拌2小时。过滤悬浮液,并浓缩滤液。残余物通过制备型反相HPLC(40-100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,59mL/min,在Phenomenex®C18 10μm 250mm×50mm柱上)纯化,得到10mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.99-7.88(m,2H),7.48(t,J=8.9Hz,2H),7.04(dt,J=11.4,3.1Hz,2H),6.83(dtd,J=9.0,2.9,1.1Hz,2H),4.50(s,2H),4.46(s,2H),3.71(dddd,J=10.5,7.9,5.3,2.4Hz,1H),2.12(d,J=12.2Hz,1H),1.95-1.38(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 513.1(M+H)$^+$。

[2050] 实施例475:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-羟基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物574)

[2051] 实施例475A:2-(3-溴-4-氯苯氧基)乙酸叔丁酯

[2052] 向3-溴-4-氯苯酚(0.872g,4.20mmol)和2-溴乙酸叔丁酯(0.931mL,6.31mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的混合物中加入碳酸铯(4.11g,12.61mmol)。在60℃下搅拌反应混合物过夜。冷却后,悬浮液过滤并用乙酸乙酯冲洗。用盐水处理滤液并用乙酸乙酯洗涤(2×)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物在40g二氧化硅柱上,使用Biotage® Isolera™One快速系统,用庚烷/乙酸乙酯(85:15)洗脱来纯化,得到标题化合物(0.910g,67%);MS(DCI$^+$)m/z 340.0(M+NH_4)$^+$。

[2053] 实施例475B:2-(4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)乙酸叔丁酯

[2054] 使实施例475A(0.777g,2.416mmol)、双(频哪醇根基)二硼(0.736g,2.90mmol)、乙酸钾(0.474g,4.83mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物(0.079g,0.097mmol)于1,4-二噁烷(15mL)中的混合物脱气并加热至100℃过夜。浓缩所述混合物。用盐水处理残余物并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物在40g二氧化硅柱上,使用Biotage® Isolera™One快速系统,用庚烷/乙酸乙酯(95:5至90:10)洗脱来纯化,得到标题化合物(0.477g,54%)。MS(ESI$^+$)m/z 386.0(M+

$NH_4)^+$。

[2055] 实施例475C:2-(4-氯-3-羟基苯氧基)乙酸叔丁酯

[2056] 在0℃下,用Oxone®(过氧硫酸氢钾,0.871g,1.416mmol)于水(5mL)中的溶液处理实施例475B(0.373g,1.012mmol)于丙酮(5mL)中的溶液。在0℃下搅拌反应混合物1小时,并在室温下搅拌2小时。用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭反应并浓缩所述混合物。用水处理所得悬浮液并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经MgSO4干燥,过滤,并浓缩。残余物在25g硅胶柱上,使用Biotage® Isolera™ One快速系统,用庚烷/乙酸乙酯(85:15至80:20)洗脱来纯化,得到标题化合物(0.225g,86%);MS(DCI^+)m/z 276.0$(M+NH_4)^+$。

[2057] 实施例475D:2-(4-氯-3-羟基苯氧基)乙酸

[2058] 将实施例475C(0.220g,0.850mmol)和三氟乙酸(1.31mL,17.01mmol)于CH_2Cl_2(6mL)中的混合物搅拌过夜。过滤所得悬浮液,用CH_2Cl_2冲洗,并用真空烘箱干燥,得到标题化合物(0.148g,86%);MS(DCI^+)m/z 220.0$[M+NH_4]^+$。

[2059] 实施例475E:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-羟基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺

[2060] 将实施例338B(50.0mg,0.146mmol)、三乙胺(0.026mL,0.190mmol)、实施例475D(29.6mg,0.146mmol)和(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU,66.6mg,0.175mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物搅拌4小时。用盐水和饱和$NaHCO_3$淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(28.8mg,37%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.17(s,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.41(s,1H),7.26(s,1H),7.19(d,J=8.8Hz,1H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.89-6.75(m,1H),6.51(d,J=2.9Hz,1H),6.36(dd,J=8.8,2.9Hz,1H),5.08(s,brd,1H),4.46(s,2H),4.31(s,2H),4.04(dd,J=9.6,3.1Hz,1H),2.27(ddd,J=12.1,9.6,2.2Hz,1H),2.07(ddd,J=12.3,10.4,4.9Hz,1H),1.99-1.66(m,8H);MS(ESI^+)m/z 527.1(M+H)$^+$。

[2061] 实施例476:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物575)

[2062] 实施例476A:(S)-2-氯-N-(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺

[2063] 标题化合物是使用实施例295A中所述的方法,用实施例338B取代实施例276A制备。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.79(s,1H),7.54(t,J=8.9Hz,1H),7.32(s,1H),7.11(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.89(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),5.14(d,J=4.4Hz,1H),4.53(s,2H),4.10(dt,J=8.8,3.7Hz,1H),3.99(s,2H),2.30(ddd,J=12.6,9.4,2.4Hz,1H),2.12(ddd,J=12.3,10.4,5.0Hz,1H),2.01 1.75(m,8H);MS(ESI^+)m/z 419.0$(M+H)^+$。

[2064] 实施例476B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2065] 标题化合物是使用实施例295B中所述的方法,用实施例476A取代实施例295A并用5-甲基噻唑-2-醇取代5,6-二甲基吡啶-3-醇制备。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.68(s,1H),7.42(t,J=8.9Hz,1H),7.23(s,1H),6.98(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.81-6.73(m,1H),

6.52(d,J＝1.7Hz,1H),5.14(d,J＝4.3Hz,1H),4.69(s,1H),4.39(s,2H),4.11(s,2H),2.20(ddd,J＝12.4,9.5,2.3Hz,1H),2.03(d,J＝1.4Hz,3H),1.96(ddd,J＝12.5,10.1,5.5Hz,1H),1.90-1.74(m,3H),1.70(dd,J＝14.3,9.2Hz,4H),1.65(dd,J＝13.2,2.8Hz,1H);MS(ESI$^+$)m/z 498.1(M+H)$^+$。

[2066] 实施例477:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-({[(4-氯-3-氟苯基)甲基]氨甲酰基}氨基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物576)

[2067] 实施例477A:(S)-(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸2,5-二氧代基吡咯烷-1-基酯

[2068] 在室温下,将实施例338B(200mg,0.583mmol)、碳酸双(2,5-二氧代基吡咯烷-1-基)酯(179mg,0.700mmol)和吡啶(0.071mL,0.875mmol)于乙腈(3.0mL)中的混合物搅拌2天。在高真空下移出所述混合物,得到180mg(64%)标题化合物,不经进一步纯化即使用。MS(APCI$^+$)m/z 484.2(M+H)$^+$。

[2069] 实施例477B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-({[(4-氯-3-氟苯基)甲基]氨甲酰基}氨基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2070] 在50℃下,将实施例477A(61.7mg,0.128mmol)、(4-氯-3-氟苯基)甲胺(0.019mL,0.153mmol)和三乙胺(0.021mL,0.153mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的混合物加热3小时。冷却后,用盐水处理反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(23.7mg,35%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.50(dt,J＝14.5,8.4Hz,2H),7.26-7.15(m,2H),7.11-7.00(m,2H),6.83(ddd,J＝8.9,2.8,1.1Hz,1H),6.18(t,J＝6.1Hz,1H),5.74(s,1H),5.02(d,J＝4.4Hz,1H),4.46(s,2H),4.14(d,J＝6.1Hz,2H),4.01(dt,J＝8.5,3.8Hz,1H),2.23(ddd,J＝12.6,9.4,2.8Hz,1H),2.12-1.98(m,1H),1.95-1.63(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 528.2(M+H)$^+$。

[2071] 实施例478:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(1,3-噻唑-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物577)

[2072] 标题化合物是使用实施例295B中所述的方法,用实施例476A取代实施例295A并用噻唑-2-醇取代5,6-二甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.73(s,1H),7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.25(s,1H),7.05(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.89(d,J＝5.3Hz,1H),6.82(dd,J＝8.8,2.7Hz,1H),6.37(d,J＝5.3Hz,1H),4.46(s,2H),4.23(s,2H),4.03(dd,J＝9.5,3.1Hz,1H),2.24(ddd,J＝12.5,9.5,2.4Hz,1H),2.06(ddd,J＝12.3,10.5,5.0Hz,1H),1.93-1.67(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 484.2(M+H)$^+$。

[2073] 实施例479:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物578)

[2074] 标题化合物是使用实施例295B中所述的方法,用实施例476A取代实施例295A并用4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-醇取代5,6-二甲基吡啶-3-醇制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.75(s,1H),7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.25(s,1H),7.05(dd,J＝11.3,2.9Hz,1H),6.82(dt,J＝9.2,1.8Hz,1H),4.46(s,2H),4.16(s,2H),4.07-3.94(m,1H),2.34(p,J＝3.5,2.9Hz,2H),2.24(ddt,J＝9.5,6.5,2.6Hz,3H),2.05(ddd,J＝12.2,10.3,5.0Hz,1H),1.96-1.67(m,12H);MS(ESI$^+$)m/z 484.2(M+H)$^+$。

[2075] 实施例480:外消旋-N,N'-[(1S,2R,4R)-2-羟基双环[2.2.1]庚烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物579)

[2076] 实施例480A:外消旋-(1R,2S,4S)-4-硝基苯甲酸1,4-双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[2.2.1]庚-2-基酯

[2077] 用偶氮二甲酸二乙酯(74.8mg,0.172mmol)处理外消旋-N,N'-[(1S,2S,4R)-2-羟基双环[2.2.1]庚烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](实施例486,59mg,0.114mmol)、三苯基膦(45.0mg,0.172mmol)和4-硝基苯甲酸(28.7mg,0.172mmol)于甲苯(2mL)中的溶液。接着在110℃下加热所述混合物8小时。浓缩反应混合物并在硅胶上通过色谱法,用0-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到标题化合物(20mg,26%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.34-8.18(m,2H),8.13-8.03(m,2H),7.33(t,J=8.6Hz,1H),7.15(t,J=8.6Hz,1H),7.08(s,1H),6.80-6.70(m,2H),6.68(ddd,J=8.9,2.9,1.3Hz,1H),6.61(dd,J=10.2,2.8Hz,1H),6.53(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),5.33(dd,J=7.1,2.2Hz,1H),4.46-4.24(m,4H),2.57(s,2H),2.51(dd,J=13.9,7.2Hz,1H),2.44-2.26(m,2H),2.10-1.80(m,3H)。

[2078] 实施例480B:外消旋-N,N'-[(1S,2R,4R)-2-羟基双环[2.2.1]庚烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[2079] 向外消旋-(1R,2S,4S)-4-硝基苯甲酸1,4-双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[2.2.1]庚-2-基酯(实施例480A,20mg,0.030mmol)于CH_3OH(2mL)中的溶液中加入碳酸钾(8.32mg,0.060mmol)。搅拌反应混合物2小时。接着用CH_2Cl_2稀释所述混合物,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。残余物在硅胶上通过色谱法,用10-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到标题化合物(12mg,77%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.32(td,J=8.6,3.3Hz,2H),6.93(s,1H),6.76(ddd,J=10.3,5.6,2.9Hz,2H),6.68(dddd,J=9.1,5.1,2.9,1.3Hz,2H),6.61(s,1H),4.45-4.36(m,4H),4.18(td,J=5.6,2.3Hz,1H),3.11(d,J=5.2Hz,1H),2.41-2.27(m,2H),2.25-2.13(m,2H),2.13-2.01(m,1H),1.96(ddd,J=12.9,3.7,2.6Hz,1H),1.82-1.65(m,2H);MS(APCI)m/z 515.2$(M+H)^+$。

[2080] 实施例481:2-(4-氯苯氧基)-N-(3-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物580)

[2081] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用2-(4-氯苯氧基)乙酸(Aldrich)取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸,并用实施例280C的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),8.69(s,1H),7.38-7.30(m,3H),7.14(d,J=2.6Hz,1H),7.00-6.94(m,2H),6.77(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),4.44(s,2H),4.43(s,2H),2.27(s,6H),1.86-1.72(m,6H);MS$(APCI^+)$m/z 481$(M+H)^+$。

[2082] 实施例482:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物581)

[2083] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法,用实施例445E取代实施例338B并用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(d,J=9.0Hz,1H),7.41(s,1H),7.29 7.21(m,2H),7.19 7.06(m,2H),7.00 6.87(m,3H),5.07(s,1H),4.48(s,2H),4.36(s,2H),4.04(dd,J=9.7,3.1Hz,1H),2.27(ddd,J=12.2,

9.5,2.2Hz,1H),2.13 2.01(m,1H),1.98 1.89(m,2H),1.92 1.75(m,5H),1.76(dd,J=5.7,2.4Hz,1H);MS(ESI+)m/z 511.1(M+H)+。

[2084] 实施例483:2-(4-氯苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物582)

[2085] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法,用实施例445E取代实施例338B制备。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.53(d,J=8.9Hz,1H),7.46(s,1H),7.37-7.28(m,2H),7.29-7.21(m,2H),7.00-6.88(m,3H),5.07(d,J=4.3Hz,1H),4.48(s,2H),4.39(s,2H),4.07-4.00(m,1H),2.27(ddd,J=12.3,9.5,2.3Hz,1H),2.07(ddd,J=12.1,10.4,4.6Hz,1H),1.97-1.85(m,2H),1.80(tdd,J=12.8,9.3,6.4Hz,6H);MS(ESI+)m/z 527.0(M+H)+。

[2086] 实施例484:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物583)

[2087] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法,用实施例445E取代实施例338B并用2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.42(d,J=2.9Hz,1H),7.85(d,J=8.8Hz,1H),7.64(s,1H),7.52(dd,J=11.0,8.7Hz,2H),7.29-7.20(m,2H),6.96(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),5.08(d,J=4.3Hz,1H),4.62(s,2H),4.48(s,2H),4.04(d,J=9.5Hz,1H),2.33-2.22(m,1H),2.13-2.01(m,1H),1.93(d,J=11.2Hz,2H),1.90-1.78(m,4H),1.77(dd,J=12.4,2.9Hz,2H);MS(ESI+)m/z562.2(M+H)+。

[2088] 实施例485:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物584)

[2089] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸(CombiBlocks)取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸,并用实施例6C的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。1H NMR(501MHz,DMSO-d6)δppm 8.72(s,1H),8.70(s,1H),7.55(d,J=8.9Hz,1H),7.37(dt,J=10.6,9.3Hz,1H),7.26(d,J=2.9Hz,1H),7.09(ddd,J=12.6,6.7,3.0Hz,1H),6.99(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),6.80(dtd,J=9.2,3.3,1.7Hz,1H),4.49(s,2H),4.44(s,2H),2.27(s,6H);MS(ESI+)m/z 488(M+NH4)+。

[2090] 实施例486:外消旋-N,N'-[(1S,2S,4R)-2-羟基双环[2.2.1]庚烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物585)

[2091] 实施例486A:2-氧代基双环[2.2.1]庚烷-1,4-二甲酸二甲酯

[2092] 在90℃下,将双环[2.2.1]庚烷-1,4-二甲酸二甲酯(1.5g,7.07mmol)、氧化铬(VI)(4.24g,42.4mmol)于乙酸(15mL)中的混合物加热14小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水、饱和NaHCO3和盐水洗涤,干燥(Na2SO4),并浓缩。残余物通过色谱法,用10-60%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到标题化合物(400mg,25%产率)。1H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 3.78(d,J=5.2Hz,6H),2.67(dd,J=18.0,2.5Hz,1H),2.44-2.32(m,2H),2.32-2.16(m,3H),1.98-1.78(m,2H)。

[2093] 实施例486B:外消旋-(1R,2R,4S)-2-羟基双环[2.2.1]庚烷-1,4-二甲酸二甲酯

[2094] 在-78℃下,向2-氧代基双环[2.2.1]庚烷-1,4-二甲酸二甲酯(516mg,2.281mmol,实施例486A)于四氢呋喃(10mL)中的溶液中逐滴加入1N三第二丁基硼氢化锂(2.74mL,2.74mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物0.5小时,随后用0.75mL的1M HCl淬灭。用CH2Cl2稀释

反应混合物，用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，并浓缩。残余物在硅胶上通过色谱法，用10-100％乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化，得到标题化合物(440mg，85％产率)。^1H NMR(501MHz，$CDCl_3$)δppm 4.48(ddt，J＝10.6，4.1，2.1Hz，1H)，3.72(s，3H)，3.69(s，3H)，2.46-2.35(m，2H)，2.32(d，J＝2.6Hz，1H)，2.13-2.06(m，1H)，2.06-2.01(m，1H)，1.91(dt，J＝10.2，2.3Hz，1H)，1.85(ddd，J＝12.4，4.4，1.9Hz，1H)，1.82-1.73(m，1H)，1.42(dt，J＝13.1，3.7Hz，1H)。

[2095] 实施例486C：外消旋-(1R，2R，4S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)双环[2.2.1]庚烷-1，4-二甲酸二甲酯

[2096] 向外消旋-(1R，2R，4S)-2-羟基双环[2.2.1]庚烷-1，4-二甲酸二甲酯(155mg，0.679mmol，实施例486B)于N，N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中加入咪唑(185mg，2.72mmol)，随后加入叔丁基二甲基硅烷基氯化物(307mg，2.037mmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(8.30mg，0.068mmol)。在环境温度下搅拌所述溶液3小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物，用水和盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，并浓缩。残余物通过硅胶色谱法，用0-50％乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化，得到标题化合物(210mg，90％)。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 4.55(ddd，J＝10.1，3.5，1.7Hz，1H)，3.68(d，J＝0.9Hz，5H)，2.50-2.28(m，2H)，2.12-1.68(m，5H)，1.35(dt，J＝12.7，3.3Hz，1H)，0.88(s，9H)，0.02(s，3H)，0.00(s，3H)。

[2097] 实施例486D：外消旋-(1R，2R，4S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)双环[2.2.1]庚烷-1，4-二甲酸

[2098] 向外消旋-(1R，2R，4S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)双环[2.2.1]庚烷-1，4-二甲酸二甲酯(100mg，0.292mmol，实施例486C)于甲醇(1mL)和四氢呋喃(THF，1.5mL)中的溶液中加入氢氧化锂(28mg，1.168mmol)于水(1mL)中的溶液。搅拌所述混合物8小时。用5mL水稀释反应混合物并用1N HCl酸化至pH＝2。用乙酸乙酯萃取所述混合物，用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，并浓缩，得到标题化合物(90mg，98％产率)，不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 4.59(ddd，J＝10.1，3.5，1.6Hz，1H)，3.68(d，J＝4.7Hz，0H)，2.47-2.36(m，2H)，2.09(ddd，J＝12.4，10.0，6.3Hz，1H)，2.00(d，J＝2.1Hz，2H)，1.99-1.88(m，1H)，1.85-1.74(m，1H)，1.39(dt，J＝12.7，2.9Hz，1H)，0.88(s，9H)，0.04(s，3H)，0.03(s，3H)。(以极宽峰显示的二个甲酸质子未积分。)

[2099] 实施例486E：外消旋-(1R，2R，4S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)双环[2.2.1]庚烷-1，4-二胺

[2100] 在90℃下，将外消旋-(1R，2R，4S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)双环[2.2.1]庚烷-1，4-二甲酸(72mg，0.229mmol，实施例486D)、三乙胺(62.8mg，.621mmol)和叠氮磷酸二苯酯(151mg，0.550mmol)于甲苯(2mL)中的混合物搅拌4小时。接着将反应混合物冷却至0℃并加入三甲基硅醇钠(103mg，0.916mmol)，并在环境温度下搅拌混合物1小时，随后用1mL 5％柠檬酸淬灭。用乙醚萃取反应混合物。用1N NaOH将水层碱化至pH10-11且接着用二氯甲烷萃取。用盐水洗涤二氯甲烷萃取物，经Na_2SO_4干燥，并浓缩，得到标题化合物(40mg)，不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 3.80(d，J＝9.5Hz，1H)，2.18-1.98(m，2H)，1.73(dq，J＝23.9，9.4，7.5Hz，3H)，1.62-1.50(m，1H)，1.34-1.30(m，1H)，0.92-0.83(m，1H)，0.81(s，9H)，-0.08(s，3H)，-0.16(s，3H)。

[2101] 实施例486F：外消旋-N，N'-((1R，2R，4S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)双环

[2.2.1]庚烷-1,4-二基)双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺)

[2102] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(237mg,0.624mmol)处理2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(96mg,0.468mmol)、外消旋-(1R,2R,4S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)双环[2.2.1]庚烷-1,4-二胺(40mg,156mmol,实施例486E)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.109mL,0.624mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(2mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应混合物12小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水和盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥。减压去除挥发性物质,且残余物在硅胶上通过色谱法,用0-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到所需产物(25mg,26%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm7.37-7.29(m,2H),6.79-6.69(m,2H),6.69-6.63(m,2H),6.56(s,1H),6.51(s,1H),4.44(ddd,J=10.4,3.7,1.7Hz,1H),4.40(s,2H),4.39(s,2H),2.44-2.37(m,3H),2.36-2.27(m,1H),2.04-1.81(m,3H),1.63(ddt,J=12.4,3.3,1.5Hz,1H),0.89(s,9H),0.06(s,3H),0.04(s,3H);MS(ESI)m/z 629.1$(M+H)^+$

[2103] 实施例486G:外消旋-N,N'-[(1S,2S,4R)-2-羟基双环[2.2.1]庚烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[2104] 用四丁基氟化铵(0.040mL,0.040mmol)处理外消旋-N,N'-((1R,2R,4S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)双环[2.2.1]庚烷-1,4-二基)双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺)(21mg,0.033mmol,实施例486F)于四氢呋喃(2mL)中的溶液且接着在环境温度下搅拌2小时。浓缩反应混合物并在硅胶上通过色谱法(0-85%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到标题化合物(13mg,76%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.38-7.34(m,1H),7.34-7.29(m,1H),6.90(s,1H),6.77(d,J=2.9Hz,1H),6.74(d,J=2.9Hz,1H),6.68(dt,J=2.8,1.3Hz,1H),6.66(dt,J=2.8,1.3Hz,1H),6.48(s,1H),4.51-4.39(m,2H),4.38(s,2H),4.37-4.31(m,1H),2.86-2.73(m,1H),2.57-2.46(m,1H),2.33(dd,J=9.0,3.5Hz,1H),2.27-2.13(m,2H),1.97-1.84(m,1H),1.66(dt,J=12.3,3.4Hz,1H),1.56-1.45(m,1H);MS(APCI)m/z 515.4$(M+H)^+$。

[2105] 实施例487:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物586)

[2106] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法,用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53 7.43(m,2H),7.35(dt,J=10.6,9.3Hz,1H),7.26(s,1H),7.10 6.99(m,2H),6.83(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),6.75(dtd,J=8.6,3.3,1.7Hz,1H),5.07(s,1H),4.47(s,2H),4.39(s,2H),4.04(dd,J=10.0,3.1Hz,1H),3.17(s,0H),2.27(ddd,J=12.3,9.5,2.2Hz,1H),2.07(ddd,J=12.3,10.5,4.7Hz,1H),1.98 1.87(m,2H),1.91 1.78(m,3H),1.82 1.72(m,3H);MS(ESI^+)m/z 513.2$(M+H)^+$。

[2107] 实施例488:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物587)

[2108] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法,用实施例276A取代实施例338B并用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53-7.43(m,2H),7.35(dt,J=10.6,9.3Hz,1H),7.22(s,1H),7.12-6.98(m,2H),6.79(dddd,J=14.1,8.2,3.0,1.4Hz,2H),5.09(d,J=4.4Hz,1H),4.43(d,J=2.1Hz,4H),4.03

(dt,J＝8.4,3.6Hz,1H),2.27(ddd,J＝12.3,9.4,2.3Hz,1H),2.15-2.03(m,1H),1.97-1.86(m,2H),1.91-1.72(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 513.0(M+H)$^+$。

[2109] 实施例489:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酰胺](化合物588)

[2110] 利用实施例442中所述的反应,用2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(s,1H),7.34(td,J＝9.1,2.4Hz,2H),7.24(s,1H),7.16(ddd,J＝14.7,6.1,3.1Hz,2H),6.94(dddd,J＝10.1,9.2,3.8,3.1Hz,2H),5.10(d,J＝4.4Hz,1H),4.44(s,2H),4.41(s,2H),4.03(dt,J＝8.4,3.4Hz,1H),2.27(ddd,J＝12.5,9.4,2.5Hz,1H),2.09(ddd,J＝12.3,10.7,4.5Hz,1H),2.00-1.69(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 529.1(M+H)$^+$。

[2111] 实施例490:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物589)

[2112] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法,用2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.85(d,J＝8.7Hz,1H),7.65(s,1H),7.57 7.43(m,2H),7.26(s,1H),7.05(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.08(s,1H),4.62(s,2H),4.47(s,2H),4.04(dd,J＝9.4,3.1Hz,1H),2.28(ddd,J＝12.0,9.6,2.2Hz,1H),2.07(ddd,J＝12.3,10.5,4.7Hz,1H),1.98 1.73(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 546.1(M+H)$^+$。

[2113] 实施例491:2-(3-氯-4-氟苯氧基)-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物590)

[2114] 实施例491A:N-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺

[2115] 将(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU,823mg,2.16mmol)整份加入至(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(330mg,1.66mmol,CombiBlocks)、2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸(329mg,1.75mmol,CombiBlocks)和三乙胺(0.58mL,4.16mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中。在环境温度下搅拌1小时后,减压浓缩所得溶液,并将残余物溶解于二氯甲烷(5mL)中。将反应混合物冷却至0℃并经1分钟缓慢加入三氟乙酸(2mL)。在环境温度下搅拌所得溶液1小时,减压浓缩,并直接通过制备型HPLC[YMC TriArt^{TM}C18Hybrid20μm柱,25×150mm,流动速率80mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(0.45g,1.68mmol,100%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 269(M+H)$^+$。

[2116] 实施例491B:2-(3-氯-4-氟苯氧基)-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺

[2117] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用实施例434B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸,并用实施例491A的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,2H),7.42-7.31(m,2H),7.20(dd,J＝6.1,3.1Hz,1H),7.09(ddd,J＝12.6,6.7,3.0Hz,1H),6.97(ddd,J＝9.1,3.8,3.0Hz,1H),6.80(dtd,J＝9.2,3.3,1.7Hz,1H),4.46(s,2H),4.44(s,2H),2.27(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 472(M+NH_4)$^+$。

[2118] 实施例492:2-(3-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环

戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物591)

[2119] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用实施例434B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸,并用实施例166B的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(s,2H),7.38-7.30(m,2H),7.20(dd,J=6.1,3.0Hz,1H),7.14(d,J=2.5Hz,1H),6.97(ddd,J=9.1,3.8,3.1Hz,1H),6.77(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),4.46(s,2H),4.44(s,2H),2.27(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 516(M+NH_4)$^+$。

[2120] 实施例493:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双{2-[4-氯-3-(羟基甲基)苯氧基]乙酰胺}(化合物592)

[2121] 向实施例495(0.100g,0.164mmol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入2M硼氢化锂(0.820mL,1.641mmol)于四氢呋喃中的溶液。在40℃下加热所述混合物3小时。冷却后,用盐水和饱和$NaHCO_3$淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩。残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(40.3mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(s,1H),7.29(dd,J=8.7,4.2Hz,2H),7.25(s,1H),7.12(dd,J=4.6,3.2Hz,2H),6.82(ddd,J=12.1,8.7,3.2Hz,2H),5.55-5.03(m,brd,3H),4.51(d,J=1.5Hz,4H),4.41(s,2H),4.38(s,2H),4.01(dd,J=9.6,3.2Hz,1H),2.28(ddd,J=12.5,9.5,2.5Hz,1H),2.14(td,J=9.9,9.0,5.5Hz,1H),1.99-1.71(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 553.1(M+H)$^+$。

[2122] 实施例494:3,3'-{[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[氮烷二基(2-氧代基乙烷-2,1-二基)氧基]}双(6-氯苯甲酸)(化合物593)

[2123] 实施例494A:(S)-5,5'-((((2-(2-(4-氯-3-(甲氧基羰基)苯氧基)乙酰氧基)双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双(氮烷二基))双(2-氧代基乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(2-氯苯甲酸)二甲酯

[2124] 标题化合物是以与实施例495中相同的步骤分离(72.3mg,25%),所述化合物极性低于实施例495。MS(ESI$^+$)m/z 835.0(M+H)$^+$。

[2125] 实施例494B:3,3'-{[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[氮烷二基(2-氧代基乙烷-2,1-二基)氧基]}双(6-氯苯甲酸)

[2126] 用氢氧化锂(20.05mg,0.837mmol)于水(1.0mL)中的溶液处理实施例494A(70.0mg,0.084mmol)于四氢呋喃(1.5mL)和甲醇(1.0mL)中的溶液。搅拌所述混合物3小时。用盐水和5%柠檬酸淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物通过反相HPLC纯化(参见实施例112D中的方案),得到标题化合物(25.4mg,52%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(s,1H),7.44(dd,J=8.9,3.2Hz,2H),7.35-7.24(m,3H),7.09(td,J=9.3,3.2Hz,2H),4.47(s,2H),4.44(s,2H),4.02(dd,J=9.6,3.1Hz,1H),2.27(ddd,J=12.3,9.4,2.3Hz,1H),2.16-2.01(m,1H),2.00-1.69(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 598.0(M+NH_4)$^+$。

[2127] 实施例495:3,3'-{[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[氮烷二基(2-氧代基乙烷-2,1-二基)氧基]}双(6-氯苯甲酸)二甲酯(化合物594)

[2128] 将实施例343D(80.0mg,0.349mmol)、(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU,345mg,0.908mmol)、2-(4-氯-3-(甲氧基

羰基)苯氧基)乙酸(222mg,0.908mmol)和三乙胺(0.243mL,1.746mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物搅拌3小时。用盐水和饱和$NaHCO_3$淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物在25g硅胶柱上,使用Biotage®Isolera™One快速系统,用庚烷/乙酸乙酯(3:7至1:9)洗脱来纯化,得到115mg(54%)标题化合物,所述化合物极性高于实施例494A。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.54(s,1H),7.48(dd,J=8.9,3.1Hz,2H),7.33(dd,J=10.0,3.1Hz,2H),7.29(s,1H),7.14(ddd,J=11.5,8.9,3.1Hz,2H),5.08(d,J=4.4Hz,1H),4.48(s,2H),4.45(s,2H),4.06-4.01(m,1H),3.86(d,J=0.5Hz,6H),2.27(ddd,J=12.4,9.4,2.5Hz,1H),2.09(ddd,J=12.5,10.8,4.5Hz,1H),1.97-1.67(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 609.1(M+H)$^+$。

[2129] 实施例496:N,N'-[(1R,3s,5S,8r)-双环[3.2.1]辛烷-3,8-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物595)

[2130] 将((1R,3s,5S,8r)-8-氨基双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(52mg,0.19mmol,Curpys Chemicals)溶解于二氯甲烷(1mL)中并加入三氟乙酸(1mL)。在环境温度下搅拌所得溶液30分钟且接着减压浓缩。向所得残余物中依序加入三乙胺(0.16mL,1.13mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(3mL)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(81mg,0.40mmol,Aldlab)和(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU,79mg,0.21mmol)。在环境温度下搅拌所得反应混合物30分钟,通过微纤维玻璃料过滤,并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,15-100%梯度的甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(70mg,0.14mmol,73%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.83(d,J=6.4Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.49(td,J=8.9,5.8Hz,2H),7.12(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),7.08(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.89(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.86(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.63(s,2H),4.52(s,2H),3.95(tq,J=12.1,6.4Hz,1H),3.67(q,J=5.2Hz,1H),2.23-2.12(m,2H),1.79-1.71(m,2H),1.69-1.61(m,2H),1.57-1.45(m,4H);MS(ESI$^+$)m/z 513(M+H)$^+$。

[2131] 实施例497:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物596)

[2132] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法,用实施例276A取代实施例338B并用2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.50 7.39(m,2H),7.30(t,J=9.1Hz,1H),7.22 7.10(m,2H),6.98(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.91(ddd,J=9.2,3.8,3.1Hz,1H),6.77(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.06(d,J=4.4Hz,1H),4.40(d,J=3.5Hz,4H),4.09 3.95(m,1H),2.24(ddd,J=12.4,9.7,2.6Hz,1H),2.11 1.99(m,1H),1.93 1.69(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 529.0(M+H)$^+$。

[2133] 实施例498:2-氯-5-[2-({(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}氨基)-2-氧代基乙氧基]苯甲酸甲酯(化合物597)

[2134] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法,用实施例124A取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.51(s,1H),7.50 7.40(m,2H),7.28(d,J=3.1Hz,1H),7.22(s,1H),7.09(dd,J=8.9,3.1Hz,1H),7.01(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.79(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.01(s,1H),4.42(d,J=5.3Hz,4H),4.00(dd,J=9.6,

3.1Hz,1H),3.82(s,3H),2.24(ddd,J=12.3,9.5,2.2Hz,1H),2.03(ddd,J=12.3,10.5,4.8Hz,1H),1.90(d,J=11.7Hz,2H),1.891.68(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 569.1(M+H)$^+$。

[2135] 实施例499:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[4-氯-3-(羟基甲基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物598)

[2136] 标题化合物是使用实施例125中所述的方法,用实施例498取代实施例124制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53 7.44(m,2H),7.32 7.23(m,2H),7.14 7.01(m,2H),6.87 6.76(m,2H),5.07(s,2H),4.48(d,J=15.1Hz,4H),4.38(s,2H),4.04(dd,J=9.6,3.1Hz,1H),2.27(ddd,J=13.1,9.5,2.1Hz,1H),2.07(ddd,J=12.2,10.5,4.7Hz,1H),2.00 1.83(m,3H),1.80(tdt,J=10.0,6.2,3.0Hz,5H);MS(ESI$^+$)m/z 541.3(M+H)$^+$。

[2137] 实施例500:N,N'-(2-甲基-3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺](化合物599)

[2138] 向NaH(12.83mg,0.321mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)中的溶液中加入实施例501D(120mg,0.214mmol),并在环境温度下搅拌反应30分钟。然后,加入碘甲烷(0.020mL,0.321mmol)。二小时后,加入水,并用二氯甲烷萃取水相。有机层经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,且残余物通过反相制备型HPLC(30-100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,50mL/min,在Phenomenex®C18 10μm 250mm×50mm柱上)纯化,得到78mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.51(s,1H),7.87(d,J=1.3Hz,1H),7.55-7.43(m,2H),7.21(ddd,J=15.2,3.0,1.8Hz,2H),7.00-6.88(m,2H),4.65(s,2H),4.56(s,2H),2.77(s,3H),2.72-2.57(m,2H),2.40(td,J=11.8,3.9Hz,2H),1.80(td,J=11.9,4.2Hz,2H),1.50-1.40(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 576.1(M+H)$^+$。

[2139] 实施例501:N,N'-(3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺](化合物600)

[2140] 实施例501A:8-氨基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸甲酯

[2141] 在0℃下,向8-氨基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸(2.62g,13.02mmol,ArkPharm)于甲醇(7.5mL)和二氯甲烷(30mL)中的悬浮液中加入三甲基硅烷基重氮甲烷(9.77mL,19.53mmol),并在环境温度下搅拌所述混合物过夜。用乙酸(2.0mL)淬灭反应并搅拌5分钟。使反应混合物在饱和$NaHCO_3$与二氯甲烷之间分配。有机层经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,得到2.97g标题化合物,不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.78(d,J=0.8Hz,4H),3.56(s,3H),1.88-1.75(m,2H),1.75(d,J=3.9Hz,2H),1.76-1.64(m,2H),1.53-1.42(m,2H),1.44-1.34(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 216.1(M+H)$^+$。

[2142] 实施例501B:8-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸甲酯

[2143] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(3.15g,8.29mmol)处理实施例501A(1.4g,5.53mmol)、2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(1.528g,6.91mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(2.414mL,13.82mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应混合物2小时。使所述混合物在水与二氯甲烷之间分配。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液且通过反相制备型HPLC(30-100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,50mL/min,在Phenomenex®C18 10μm 250mm×50mm柱上)纯化,得到1.6g标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.31(s,1H),7.50(d,J=

8.9Hz,1H),7.14(d,J=2.9Hz,1H),6.91(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),4.59(s,2H),3.82(s,3H),3.52(s,3H),2.06-1.95(m,2H),1.88(td,J=13.4,12.6,4.5Hz,2H),1.67-1.48(m,4H);MS(ESI$^+$)m/z 418.0(M+H)$^+$。

[2144] 实施例501C:N-(1-氨基-3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺

[2145] 在60℃下,将实施例501B(0.8g,1.913mmol)和氯化氢(5.0mL,5.00mmol,1N的水溶液)于丙酮(5.0mL)中的混合物搅拌2小时。浓缩所述混合物,并加入水。通过过滤收集沉淀并空气干燥,得到中间体1-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基)-4-氧代基环己烷-1-甲酸甲酯(0.67g)。将所述固体溶解于甲醇(10mL)中并用7N氨的甲醇溶液(10.0mL,70.0mmol)处理。在环境温度下搅拌反应混合物过夜。通过过滤收集沉淀,用水洗涤,并空气干燥,得到0.55g标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.11(s,1H),7.82(s,1H),7.55(d,J=8.9Hz,1H),7.27(d,J=2.9Hz,1H),6.99(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),4.59(s,2H),2.66(ddd,J=12.5,10.7,4.1Hz,2H),2.26(s,2H),1.77(td,J=11.5,4.2Hz,2H),1.60(td,J=11.3,4.2Hz,2H),1.48-1.35(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 358.1(M+H)$^+$。

[2146] 实施例501D:N,N'-(3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺]

[2147] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(239mg,0.628mmol)处理实施例501C(150mg,0.419mmol)、2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(116mg,0.523mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.219mL,1.256mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应混合物30分钟。使所述混合物在水与二氯甲烷之间分配。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,且残余物通过制备型反相HPLC(30-100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,50mL/min,在Phenomenex®C18 10μm 250mm×50mm柱上)纯化,得到180mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.77(s,1H),8.35(s,1H),7.85(s,1H),7.54(dd,J=9.8,8.9Hz,2H),7.28(t,J=2.8Hz,2H),7.00(dt,J=8.9,2.8Hz,2H),4.60(s,2H),4.53(s,2H),2.76-2.64(m,2H),2.32-2.20(m,2H),1.91(td,J=11.5,4.2Hz,2H),1.58-1.47(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 562.2(M+H)$^+$。

[2148] 实施例502:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物601)

[2149] 标题化合物是使用实施例501D中所述的方法,用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.77(s,1H),8.36(s,1H),7.85(s,1H),7.56(d,J=8.9Hz,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.28(d,J=2.9Hz,1H),7.08(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),7.00(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),6.86(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.60(s,2H),4.52(s,2H),2.76-2.64(m,2H),2.26(dt,J=11.5,7.1Hz,2H),1.91(td,J=11.4,4.2Hz,2H),1.57-1.47(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 544.1(M+H)$^+$。

[2150] 实施例503:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{1-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基}乙酰胺(化合物602)

[2151] 实施例503A:N-(1-氨基-3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[2152] 标题化合物是使用实施例501A-501C中所述的方法,用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸

取代实施例501B中的2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.11(s,1H),7.82(s,1H),7.50(t,J=8.9Hz,1H),7.11(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.86(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.58(s,2H),2.67(ddd,J=12.5,10.7,4.1Hz,2H),1.77(td,J=11.5,4.3Hz,2H),1.67 1.54(m,2H),1.41(dtd,J=12.8,6.7,6.2,2.9Hz,2H);MS(ESI$^+$)m/z 359.2(M+H)$^+$。

[2153] 实施例503B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{1-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺基]-3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基}乙酰胺

[2154] 标题化合物是使用实施例501D中所述的方法,用实施例503A取代实施例501C制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.83(s,1H),8.41(s,1H),7.90(s,1H),7.63-7.52(m,2H),7.33(d,J=2.9Hz,1H),7.17(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),7.06(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),6.93(ddd,J=9.1,2.9,1.2Hz,1H),4.65(s,2H),4.59(s,2H),2.82-2.70(m,2H),2.32(td,J=11.5,4.1Hz,2H),1.97(td,J=11.4,4.1Hz,2H),1.64-1.53(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 544.1(M+H)$^+$。

[2155] 实施例504:N,N'-(3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物603)

[2156] 标题化合物是使用实施例501D中所述的方法,用实施例503A取代实施例501C并用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.30(s,1H),8.00(d,J=7.7Hz,1H),7.50(td,J=8.9,6.6Hz,2H),7.10-6.95(m,2H),6.89-6.77(m,2H),4.61(s,2H),4.51(s,2H),3.68-3.54(m,1H),3.55(s,3H),2.16(d,J=13.4Hz,2H),1.79-1.62(m,4H),1.47(qd,J=13.7,13.3,3.7Hz,2H);MS(ESI$^+$)m/z 528.1(M+H)$^+$。

[2157] 实施例505:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(1-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}-3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基)乙酰胺(化合物604)

[2158] 标题化合物是使用实施例501D中所述的方法,用2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸(实施例166A)取代2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.77(s,1H),8.34(s,1H),7.85(s,1H),7.56(d,J=8.9Hz,1H),7.34-7.25(m,2H),7.14(d,J=2.5Hz,1H),7.00(dd,J=8.9,3.0Hz,1H),6.77(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),4.60(s,2H),4.49(s,2H),2.69(ddd,J=12.6,10.8,4.1Hz,2H),2.26(td,J=11.4,4.0Hz,2H),1.91(td,J=11.5,4.2Hz,2H),1.58-1.47(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 572.2(M+H)$^+$。

[2159] 实施例506:N,N'-(2-甲基-3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物605)

[2160] 标题化合物是使用实施例500中所述的方法,用实施例504取代实施例501D制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm8.54(s,1H),7.91(s,1H),7.50(td,J=8.9,3.9Hz,2H),7.09(ddd,J=17.8,11.3,2.9Hz,2H),6.86(dddd,J=10.2,9.0,2.9,1.2Hz,2H),4.68(s,2H),4.59(s,2H),2.81(s,3H),2.76 2.63(m,2H),2.44(td,J=11.5,4.0Hz,2H),1.84(td,J=12.0,4.2Hz,2H),1.50(dd,J=11.1,4.2Hz,2H);MS(ESI$^+$)m/z 542.1(M+H)$^+$。

[2161] 实施例507:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(5-氯吡啶-2-基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物606)

[2162] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法，用2-(5-氯吡啶-2-基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.52(d,J＝2.6Hz,1H),7.86(dd,J＝8.4,2.6Hz,1H),7.71(s,1H),7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.35(d,J＝8.4Hz,1H),7.24(s,1H),7.05(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.82(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.46(s,2H),4.02(ddd,J＝9.5,3.3,1.2Hz,1H),2.30-2.21(m,1H),2.06(ddd,J＝12.7,10.9,4.8Hz,1H),1.96-1.70(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 496.2(M+H)$^+$。

[2163] 实施例508:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物607)

[2164] 以三氟乙酸盐形式分离的标题化合物是使用实施例338C中所述的方法，用2-(吡啶-3-基氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.52(d,J＝2.8Hz,1H),8.43-8.37(m,1H),7.82(ddd,J＝8.7,2.9,1.2Hz,1H),7.73(dd,J＝8.7,5.1Hz,1H),7.65(s,1H),7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.28(s,1H),7.05(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.83(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.63(2H),4.47(s,2H),4.05(dd,J＝9.5,3.1Hz,1H),2.28(ddd,J＝12.1,9.5,2.1Hz,1H),2.07(ddd,J＝12.4,10.6,4.6Hz,1H),1.98-1.73(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 496.2(M+H)$^+$。

[2165] 实施例509:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物608)

[2166] 标题化合物是使用实施例338C中所述的方法，用2-(4-氯-3-氟苯基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.65(s,1H),7.44(td,J＝8.5,6.4Hz,2H),7.27-7.16(m,2H),7.02(ddd,J＝14.2,9.8,2.4Hz,2H),6.78(dd,J＝8.8,2.5Hz,1H),4.42(s,2H),3.98(dd,J＝9.6,3.1Hz,1H),2.20(ddd,J＝12.4,9.5,2.4Hz,1H),2.00(ddd,J＝12.4,10.2,5.2Hz,1H),1.89-1.63(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 513.2(M+H)$^+$。

[2167] 实施例510:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(4-氯苯基)(2-羟基乙基)氨基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物609)

[2168] 经1分钟时间向实施例104的产物(37mg,0.082mmol)和1,4-二噁烷-2,5-二醇(17mg,0.14mmol,Aldrich)于缓冲溶液(在甲醇中的3.6重量％乙酸钠三水合物和2.4重量％乙酸,0.8mL)中的混合物中逐份加入氰基硼氢化钠(12.9mg,0.21mmol)，随后加入一滴三氟乙酸和一滴水。使所得反应混合物在30℃下搅拌18小时。再加入1,4-二噁烷-2,5-二醇(17mg,0.15mmol)和氰基硼氢化钠(12.9mg,0.21mmol)，随后加入三氟乙酸(0.1mL)。在30℃下搅拌所得溶液10分钟并直接通过制备型HPLC[YMC TriArt^{TM}C18Hybrid 5μm柱,50×100mm,流动速率140mL/min,5-100％梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化，得到标题化合物(34mg,0.07mmol,83％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.74(s,1H),8.67(s,1H),7.45(t,J＝8.9Hz,1H),7.16-7.09(m,2H),7.03(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.56-6.49(m,2H),4.99(brs,1H),4.43(s,2H),3.83(s,2H),3.52(d,J＝5.6Hz,2H),3.41(t,J＝5.7Hz,2H),2.18(s,6H);MS(APCI$^+$)m/z 496(M+H)$^+$。

[2169] 实施例511:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[(3-乙基-1,2-噁唑-5-基)甲氧基]甲基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物610)

[2170] 实施例511A:(3-(((3-乙基异噁唑-5-基)甲氧基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨

基甲酸叔丁酯

[2171] 在0℃下，向(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.24g，1.13mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液中加入氢化钠(0.068g，1.69mmol)。去除冰-水浴，并将所述混合物搅拌15分钟。接着再将所述混合物冷却至0℃，并加入5-(氯甲基)-3-乙基异噁唑(0.16mL，1.24mmol)。在0℃下将所述混合物搅拌20分钟，然后去除冰-水浴，并将所述混合物搅拌2小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)淬灭所述物质并用乙酸乙酯(10mL)稀释。分离各层，并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取水层。合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并减压浓缩。残余物经由柱色谱法(SiO_2，10％乙酸乙酯/庚烷至50％乙酸乙酯/庚烷)纯化，得到标题化合物(45mg，0.14mmol，12％产率)。MS(ESI^+)m/z 267.1$(M-t-Bu)^+$。

[2172] 实施例511B:3-(((3-乙基异噁唑-5-基)甲氧基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-胺，2三氟乙酸

[2173] 向实施例511A的产物(45mg，0.14mmol)于CH_2Cl_2(2mL)中的溶液中加入三氟乙酸(1.1mL，14mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物30分钟。减压浓缩所述混合物，得到标题化合物，不经纯化即使用。MS(ESI^+)m/z 223$(M+H)^+$。

[2174] 实施例511C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[(3-乙基-1,2-噁唑-5-基)甲氧基]甲基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[2175] 向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.037g，0.18mmol)和实施例511B的产物(0.031g，0.14mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中加入三乙胺(0.1mL，0.70mmol)，随后加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(HATU，0.056g，0.18mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物16小时且接着用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭，用CH_2Cl_2(25mL)稀释，并分离各层。用CH_2Cl_2(3×5mL)萃取水层，且合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并减压浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO_2，10％乙酸乙酯/庚烷至80％乙酸乙酯/庚烷)纯化，得到标题化合物(0.035g，0.086mmol，61％产率)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.61(s，1H)，7.45(t，J＝8.9Hz，1H)，7.03(dd，J＝11.4，2.8Hz，1H)，6.81(ddd，J＝9.0，2.8，1.2Hz，1H)，6.36(s，1H)，4.52(s，2H)，4.42(s，2H)，3.52(s，2H)，2.58(q，J＝7.6Hz，2H)，1.90(s，6H)，1.15(t，J＝7.6Hz，3H)；MS(ESI^+)m/z 409.1$(M+H)^+$。

[2176] 实施例512:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物611)

[2177] 实施例512A:4-羟基-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

[2178] 向1-乙酰基-4-氧代基环己烷甲酸乙酯(5.0g，23.56mmol)于乙醇(75mL)中的溶液中加入乙醇钠(1.759mL，4.71mmol)，得到褐色溶液。在环境温度下搅拌3小时后，浓缩反应混合物，并使残余物在饱和柠檬酸与乙酸乙酯之间分配。用盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液，且残余物在硅胶上纯化(0-70％乙酸乙酯/庚烷)，得到2.5g标题化合物。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 4.93(s，1H)，4.04(q，J＝7.1Hz，2H)，2.33(t，J＝1.5Hz，2H)，2.11-1.92(m，2H)，1.86(ddd，J＝13.8，11.0，5.1Hz，2H)，1.68-1.53(m，2H)，1.13(t，J＝7.1Hz，3H)；MS(ESI^+)m/z 213.1$(M+H)^+$。

[2179] 实施例512B:4-(4-氯苯乙氧基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

[2180] 向实施例512A(0.52g，2.450mmol)、2,6-二叔丁基吡啶(1.854mL，8.58mmol)和三

氟甲烷磺酸银(1.889g,7.35mmol)于二氯甲烷(75mL)中的混合物中加入1-(2-溴乙基)-4-氯苯(1.141mL,7.84mmol),并在环境温度下搅拌反应混合物4天。过滤深色悬浮液以去除盐。浓缩滤液,且残余物通过制备型反相HPLC(35-100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,50mL/min,在Phenomenex®C18 10μm 250mm×50mm柱上)纯化,得到0.61g标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.37 7.19(m,4H),4.04(q,J=7.1Hz,2H),3.52(t,J=6.8Hz,2H),2.69(t,J=6.8Hz,2H),2.42(s,2H),2.08 1.95(m,2H),1.93 1.79(m,2H),1.68(t,J=8.2Hz,4H),1.12(t,J=7.1Hz,3H)。

[2181] 实施例512C:4-(4-氯苯乙氧基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[2182] 在环境温度下,将4-(4-氯苯乙氧基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯(0.61g,1.565mmol,实施例512B)和氢氧化钠(3.91mL,31.3mmol)(8M溶液)于甲醇(25mL)中的悬浮液搅拌16小时。浓缩反应混合物,并用1N HCl酸化残余物。通过过滤收集沉淀并在真空烘箱中,在50℃下干燥过夜,得到0.33g标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.38(s,1H),7.32 7.19(m,4H),3.52(t,J=6.8Hz,2H),2.69(t,J=6.8Hz,2H),2.39(s,2H),2.04 1.91(m,42H),1.84(dq,J=14.0,8.1,7.2Hz,2H),1.66(t,J=8.2Hz,4H);MS(ESI$^+$)m/z 323.1(M+H)$^+$。

[2183] 实施例512D:1-氨基-4-(4-氯苯乙氧基)双环[2.2.2]辛-2-酮,盐酸

[2184] 在110℃下,将4-(4-氯苯乙氧基)-2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸(0.33g,1.022mmol,实施例512C)、叠氮磷酸二苯酯(0.331mL,1.534mmol)和三乙胺(0.427mL,3.07mmol)于甲苯(12mL)中的混合物加热2小时。将所述溶液冷却至环境温度并与20mL 3N HCl溶液一起搅拌过夜。过滤悬浮液,得到0.31g呈盐酸盐形式的标题化合物,不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.35(s,3H),7.37 7.31(m,2H),7.30 7.20(m,2H),3.58(t,J=6.8Hz,2H),2.74(t,J=6.7Hz,2H),2.63(s,2H),2.04 1.94(m,1H),1.83(dddd,J=31.7,19.9,11.6,5.5Hz,7H);MS(ESI$^+$)m/z 294.1(M+H)$^+$。

[2185] 实施例512E:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺

[2186] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.073g,0.191mmol)处理实施例512D(0.06g,0.127mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.033g,0.159mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.111mL,0.636mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应16小时。减压浓缩反应物,并将残余物溶解于甲醇与二氯甲烷的混合物(5.0mL,1:1)中并在环境温度下,用硼氢化钠(0.024g,0.636mmol)处理2小时。浓缩反应混合物,且残余物通过制备型反相HPLC(20-100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水,25mL/min,在Phenomenex®C18 5μm(250mm×21.2mm)柱上)纯化,得到45mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.43(t,J=8.9Hz,1H),7.31-7.16(m,5H),7.00(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.78(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.04(d,J=4.4Hz,1H),4.41(s,2H),4.01(ddd,J=11.3,5.9,3.2Hz,1H),3.42(t,J=6.8Hz,2H),2.64(t,J=6.7Hz,2H),2.05-1.90(m,2H),1.94-1.80(m,2H),1.85-1.70(m,1H),1.63-1.33(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 428.1(M+H)$^+$。

[2187] 实施例513:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(苯氧基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物612)

[2188] 实施例513A:(3-(苯氧基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2189] 向小瓶(2mL)中装入苯酚(20.8mg,0.22mmol)、(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(44.5mg,0.21mmol,ArkPharm)、四氢呋喃(0.3mL)和三苯基膦(58.0mg,0.22mmol)。密封所述小瓶并在在超音波仪(75T型VWR)中用超音波处理数分钟,得到澄清溶液。在继续超音波处理的同时,经1分钟时间将偶氮二甲酸二异丙酯(0.044mL,0.22mmol)逐滴加入至反应混合物中。再用超音波处理反应混合物15分钟。所得溶液直接通过制备型HPLC[YMC TriArt^{TM}C18Hybrid 20μm柱,25×150mm,流动速率80mL/min,20-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(33mg,0.114mmol,54.7%产率)。MS(DCI$^+$)m/z 307(M+NH$_4$)$^+$。

[2190] 实施例513B:3-(苯氧基甲基)双环[1.1.1]戊-1-胺,三氟乙酸

[2191] 将实施例513A的产物(30mg,0.104mmol)溶解于二氯甲烷(0.5mL)中并在环境温度下搅拌。整份加入三氟乙酸(1.0mL)。在环境温度下搅拌10分钟后,减压浓缩所得溶液,得到标题化合物(33mg,0.11mmol,100%产率)。MS(DCI$^+$)m/z 190(M+H)$^+$。

[2192] 实施例513C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(苯氧基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺

[2193] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用实施例513B的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm 8.68(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.30-7.23(m,2H),7.07(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.95-6.89(m,3H),6.85(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.47(s,2H),4.09(s,2H),2.02(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 376(M+H)$^+$。

[2194] 实施例514:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-({[5-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物613)

[2195] 实施例514A:(3-(((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2196] 在0℃下,经3分钟向2-氯-5-(二氟甲基)吡啶(0.051mL,0.43mmol)和(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g,0.47mmol)于四氢呋喃(4mL)中的溶液中逐滴加入双(三甲基硅烷基)氨基钾(0.85mL,0.85mmol)(1M的四氢呋喃溶液)。使所述物质升温至环境温度并搅拌3小时。用饱和NaHCO$_3$水溶液(5mL)淬灭所述物质并用乙酸乙酯(5mL)稀释。分离各层,并用乙酸乙酯(3×3mL)萃取水层。合并的有机部分经无水Na$_2$SO$_4$干燥,过滤,并减压浓缩。残余物经由柱色谱法(SiO$_2$,2%乙酸乙酯/庚烷至40%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到标题化合物(85mg,0.25mmol,59%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 285.0(M-t-Bu)$^+$。

[2197] 实施例514B:3-(((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-胺,2三氟乙酸

[2198] 在环境温度下,向实施例517A的产物(85mg,0.25mmol)于CH$_2$Cl$_2$(3mL)中的溶液中加入三氟乙酸(0.36mL,5mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物2小时且接着减压浓缩并与甲苯共沸,得到标题化合物(117mg,0.25mmol,100%产率),不进行表征即使用。

[2199] 实施例514C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-({[5-(二氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺

[2200] 向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.061g,0.300mmol)和实施例517B的产物(0.117g,

0.25mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中加入三乙胺(0.17mL,1.25mmol),随后加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(HATU,0.10g,0.26mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物16小时,然后用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭,用CH_2Cl_2(25mL)稀释,并分离各层。用CH_2Cl_2(3×5mL)萃取水层,且合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO_2,10%乙酸乙酯/庚烷至80%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到标题化合物(34.3mg,0.080mmol,32%产率)。)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.67(s,1H),8.35(d,J=2.1Hz,1H),7.89(dd,J=8.7,2.5Hz,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.17-6.91(m,3H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.45(s,2H),4.43(s,2H),1.98(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 427(M+H)$^+$。

[2201] 实施例515:2-(4-氯苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物614)

[2202] 实施例515A:(S)-(4-(2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2203] 将实施例445B(0.200g,0.683mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU,0.312g,0.820mmol)、2-(4-氯苯氧基)乙酸(0.140g,0.751mmol)和三乙胺(0.238mL,1.708mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物搅拌3小时。用盐水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物在12g硅胶柱上,使用Biotage®Isolera™One快速系统,用庚烷/乙酸乙酯(5:5至4:6)洗脱来纯化,得到标题化合物(0.192g,66%)。MS(ESI$^+$)m/z 423.1(M+H)$^+$。

[2204] 实施例515B:(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺,盐酸

[2205] 将实施例515A(0.185g,0.435mmol)和三氟乙酸(0.335mL,4.35mmol)于CH_2Cl_2(4mL)中的混合物搅拌5小时。浓缩反应混合物,并将残余物溶解于甲醇(2mL)中。用2M HCl(2mL)的乙醚溶液处理所述溶液并搅拌15分钟。浓缩所述溶液,得到标题化合物(0.157g,100%)。所述物质不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(ESI$^+$)m/z 325.3(M+H)$^+$。

[2206] 实施例515C:2-(4-氯苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺

[2207] 将实施例515B(50.0mg,0.138mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU,63.2mg,0.166mmol)、2-(4-氟苯氧基)乙酸(25.9mg,0.152mmol)和三乙胺(0.048mL,0.346mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物搅拌3小时。用盐水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物通过在Phenomenex® Luna®-C18柱(250×30mm,10μm粒度)上进行的HPLC,使用经26分钟20%至100%梯度的乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液(流动速率为50mL/min)纯化,得到标题化合物(34.7mg,53%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.46(s,1H),7.37-7.29(m,2H),7.20(s,1H),7.17-7.06(m,2H),7.00-6.87(m,4H),5.13(d,J=4.5Hz,1H),4.39(s,4H),4.00(dt,J=8.9,3.8Hz,1H),2.28(ddd,J=12.5,9.5,2.5Hz,1H),2.14(td,J=9.9,9.0,5.9Hz,1H),1.97-1.67(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 477.2(M+H)$^+$。

[2208] 实施例516:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(3,4-二氟苯

氧基)乙酰胺](化合物615)

[2209] 将实施例343D(0.040g,0.175mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU,0.173g,0.454mmol)、2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸(0.085g,0.454mmol)和三乙胺(0.122mL,0.873mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物搅拌3小时。用盐水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物通过HPLC纯化(参见实施例515C中的方案),得到标题化合物(47.5mg,55%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm7.47(s,1H),7.35(dtd,J=11.5,9.3,2.3Hz,2H),7.24(s,1H),7.05(dddd,J=15.3,12.6,6.7,3.0Hz,2H),6.76(ddtd,J=10.9,9.1,3.2,1.6Hz,2H),5.10(d,J=4.4Hz,1H),4.43(s,2H),4.40(s,2H),4.03(d,J=9.1Hz,1H),2.28(ddd,J=12.6,9.4,2.5Hz,1H),2.09(ddd,J=12.5,10.7,4.6Hz,1H),1.99-1.71(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 497.1(M+H)$^+$。

[2210] 实施例517:2-(4-氯苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物616)

[2211] 实施例517A:(S)-(4-(2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2212] 利用实施例515A中所述的反应,用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 407.1(M+H)$^+$。

[2213] 实施例517B:(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺,盐酸

[2214] 利用实施例515B中所述的反应,用实施例517A取代实施例515A,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 309.3(M+H)$^+$。

[2215] 实施例517C:2-(4-氯苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺

[2216] 利用实施例515C中所述的反应,分别用实施例517B和2-(4-氯苯氧基)乙酸取代实施例515B和2-(4-氟苯氧基)乙酸,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.41(s,1H),7.37-7.30(m,2H),7.23(s,1H),7.17-7.05(m,2H),6.99-6.86(m,4H),5.11(d,J=4.5Hz,1H),4.42(s,2H),4.36(s,2H),4.01(dt,J=8.3,3.6Hz,1H),2.28(ddd,J=12.4,9.4,2.4Hz,1H),2.17-2.04(m,1H),1.98-1.71(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 477.2(M+H)$^+$。

[2217] 实施例518:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物617)

[2218] 将实施例517B(60.0mg,0.174mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU,79mg,0.209mmol)、2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸(36.0mg,0.191mmol)和三乙胺(0.061mL,0.435mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物搅拌3小时。浓缩反应混合物。用四氢呋喃(1mL)和氢氧化锂(16.67mg,0.696mmol)于水(1mL)中的溶液处理残余物。搅拌所述混合物1小时。用盐水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物通过HPLC纯化(参见实施例515C中的方案),得到标题化合物(44.8mg,54%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.45-7.29(m,2H),7.23(s,1H),7.17-7.02(m,3H),6.98-6.89(m,2H),6.77(dtd,J=8.7,3.3,1.7Hz,1H),5.09(s,brd,1H),4.43(s,2H),4.36(s,2H),4.03(dd,J=9.7,3.1Hz,

1H),2.28(ddd,J＝12.3,9.5,2.3Hz,1H),2.16-2.03(m,1H),1.99-1.69(m,8H);MS(ESI+)m/z 479.1(M+H)+。

[2219] 实施例519:2-(4-氯苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物618)

[2220] 利用实施例518中所述的反应,用实施例515B取代实施例517B,得到标题化合物。1H NMR(501MHz,DMSO-d6)δppm 7.46(s,1H),7.41-7.28(m,3H),7.23(s,1H),7.07(ddd,J＝12.6,6.7,3.1Hz,1H),6.97-6.88(m,2H),6.77(dtd,J＝9.2,3.2,1.7Hz,1H),5.09(s,brd,1H),4.43(s,2H),4.39(s,2H),4.03(dd,J＝9.8,3.1Hz,1H),2.27(ddd,J＝12.5,9.4,2.4Hz,1H),2.09(ddd,J＝12.4,10.7,4.7Hz,1H),1.97-1.69(m,8H);MS(ESI+)m/z 495.2(M+H)+。

[2221] 实施例520:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物619)

[2222] 将实施例338B(50.0mg,0.146mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU,66.6mg,0.175mmol)、2-(4-氟苯氧基)乙酸(27.3mg,0.160mmol)和三乙胺(0.051mL,0.365mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物搅拌3小时。浓缩反应混合物。用四氢呋喃(1mL)和氢氧化锂(13.97mg,0.583mmol)于水(1mL)中的溶液处理残余物。搅拌所述混合物2小时。用盐水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物通过HPLC纯化(参见实施例515C中的方案),得到标题化合物(43.4,60%)。1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.41(s,1H),7.26(s,1H),7.15-7.08(m,2H),7.05(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.97-6.88(m,2H),6.83(ddd,J＝9.0,2.9,1.1Hz,1H),5.06(s,brd,1H),4.47(s,2H),4.36(s,2H),4.04(dd,J＝9.7,3.2Hz,1H),2.27(ddd,J＝12.3,9.5,2.3Hz,1H),2.07(ddd,J＝12.9,11.0,4.7Hz,1H),1.98-1.72(m,8H);MS(ESI+)m/z 495.2(M+H)+。

[2223] 实施例521:N,N'-[(1R,2S,4R,5S)-双环[2.2.1]庚烷-2,5-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物620)

[2224] 标题化合物是通过对实施例529D进行手性制备型SFC(超临界流体色谱法),作为从柱洗脱的第二个峰分离。制备型SFC是在SuperChrom™软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行。制备型SFC系统配备8向制备型柱切换器、CO_2泵、调节泵、自动背压调控器(ABPR)、UV检测器和6位洗脱份收集器。流动相包含在甲醇调节剂存在下,在80g/min流动速率下加压至350psi的完全干燥的未经认证的CO_2所供应的超临界CO_2。柱处于环境温度,且背压调控器设定成维持100巴。将样品溶解于甲醇/二氯甲烷混合物(1:1)中达到6.75mg/mL浓度。将样品以1mL注射液装载至调节剂流中。流动相在55%甲醇:CO_2下保持等浓度。以时间触发洗脱份收集。仪器装备尺寸为30mm i.d.×250mm长度且具有5μm颗粒的Chiralcel® OZ-H柱。绝对立体化学为任意指定的。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.91(d,J＝6.9Hz,2H),7.48(t,J＝8.9Hz,2H),7.05(dd,J＝11.4,2.9Hz,2H),6.84(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,2H),4.49(s,4H),3.53(td,J＝7.6,3.5Hz,2H),2.10(d,J＝4.6Hz,2H),1.60(dd,J＝13.3,8.1Hz,2H),1.45-1.28(m,4H);MS(ESI+)m/z 499.2(M+H)+。

[2225] 实施例522:N,N'-[(1S,2R,4S,5R)-双环[2.2.1]庚烷-2,5-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物621)

[2226] 标题化合物是通过对实施例529D进行手性制备型SFC(超临界流体色谱法),作为从柱洗脱的第一个峰分离。绝对立体化学为任意指定的。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.92(d,J=6.9Hz,2H),7.48(t,J=8.9Hz,2H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,2H),6.84(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,2H),4.49(d,J=1.1Hz,4H),3.53(td,J=7.6,3.6Hz,2H),2.23-1.99(m,2H),1.60(dd,J=13.3,8.1Hz,2H),1.45-1.28(m,4H);MS(ESI$^+$)m/z 499.3(M+H)$^+$。

[2227] 实施例523:5-[2-({(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}氨基)-2-氧代基乙氧基]嘧啶-2-甲酸甲酯(化合物622)

[2228] 标题化合物是使用实施例538中所述的反应条件,作为实施例524中所述的反应的副产物合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.61(s,2H),7.70(s,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.26(s,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,3.0,1.2Hz,1H),4.72(s,2H),4.46(s,2H),4.04(dd,J=9.5,3.0Hz,1H),3.88(s,3H),2.28(ddd,J=12.4,9.5,2.2Hz,1H),2.07(ddd,J=12.3,10.5,4.8Hz,1H),1.97 1.90(m,2H),1.90 1.82(m,1H),1.86 1.73(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 537.3(M+H)$^+$。

[2229] 实施例524:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[(2-氰基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物623)

[2230] 标题化合物是使用实施例538中所述的程序,用5-羟基嘧啶-2-甲腈取代2-甲氧基嘧啶-5-醇合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,2H),7.72(s,1H),7.58 7.42(m,1H),7.27(s,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.76(s,2H),4.46(s,2H),4.04(dd,J=9.6,3.1Hz,1H),2.27(ddd,J=12.5,9.5,2.3Hz,1H),2.06(ddd,J=12.3,10.6,4.7Hz,1H),1.83(s,1H),1.96 1.72(m,7H);MS(ESI$^+$)m/z 504.3(M+H)$^+$。

[2231] 实施例525:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[(2-乙氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物624)

[2232] 实施例525A:5-溴-2-乙氧基嘧啶

[2233] 向5-溴-2-氯嘧啶(0.500g,2.58mmol)于四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入乙醇(1.207mL,20.68mmol)和碳酸钾(2.86g,20.68mmol)。将所述混合物加热至50℃过夜,随后在60℃加热过夜,且在65℃下再加热一天。用水淬灭悬浮液并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物在40g柱上使用Biotage® Isolera™One快速系统,用庚烷/乙酸乙酯(95:5至85:15)洗脱来纯化,得到标题化合物(0.336g,64%)。MS(DCI$^+$)m/z 203.1(M+H)$^+$。

[2234] 实施例525B:2-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶

[2235] 使实施例525A(325.0mg,1.601mmol)、双(频哪醇根基)二硼(813mg,3.20mmol)、乙酸钾(471mg,4.80mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物($PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2,52.3mg,0.064mmol)于二噁烷(12mL)中的混合物脱气并加热至100℃过夜。蒸发溶剂。用盐水处理残余物并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物在40g柱上使用Biotage®Isolera™One快速系统,用庚烷/乙酸乙酯(4:6至5:5)洗脱来纯化,得到标题化合物(0.343g,86%)。MS(ESI$^+$)m/z 251.3(M+H)$^+$。

[2236] 实施例525C:2-乙氧基嘧啶-5-醇

[2237] 在0℃下，用Oxone®(过氧硫酸氢钾)(0.791g，1.287mmol)于水(5mL)中的溶液处理实施例525B(0.230g，0.920mmol)于丙酮(5mL)中的溶液。在0℃下搅拌反应混合物1小时，并在室温下搅拌2.5小时。反应小瓶保持未封盖过夜以浓缩反应混合物。用$Na_2S_2O_3$水溶液处理残留溶液并用乙酸乙酯萃取(2×)。用水洗涤合并的有机层，经$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩。残余物通过HPLC纯化(参见实施例529D中的方案，10至90％乙腈)，得到标题化合物(44.6mg，35％)。MS(DCI$^+$)m/z 141.1(M+H)$^+$。

[2238] 实施例525D：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[(2-乙氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺三氟乙酸盐在Biotage®Initiator微波反应器中，在140℃下将实施例476A(70.0mg，0.167mmol)、实施例525C(35.1mg，0.250mmol)、碳酸钾(46.1mg，0.334mmol)和碘化钾(1.386mg，8.35μmol)于丙酮(2.5mL)中的混合物加热40分钟。过滤反应混合物。浓缩滤液，且残余物通过HPLC纯化(参见实施例529D中的方案)，得到标题化合物(59.4mg，68％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.30(s，2H)，7.54(s，1H)，7.48(t，J＝8.9Hz，1H)，7.27(s，1H)，7.05(dd，J＝11.4，2.8Hz，1H)，6.89-6.69(m，1H)，4.47(d，J＝5.2Hz，4H)，4.28(q，J＝7.0Hz，2H)，4.04(dd，J＝9.6，3.1Hz，1H)，2.27(ddd，J＝12.3，9.5，2.3Hz，1H)，2.07(ddd，J＝12.4，10.5，4.8Hz，1H)，1.99-1.69(m，8H)，1.31(t，J＝7.0Hz，3H)；MS(ESI$^+$)m/z 523.2(M+H)$^+$。

[2239] 实施例526：外消旋-N，N'-[(1R，3R，4R，5R)-3-羟基双环[3.2.1]辛烷-1，4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物625)

[2240] 实施例526A：N，N'-((1S，5R)-双环[3.2.1]辛-3-烯-1，4-二基)双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺)

[2241] 在环境温度下，向实施例198(0.4002g，0.756mmol)和吡啶(0.40mL，4.96mmol)中的悬浮液中加入1M三氟甲烷磺酸酐于CH_2Cl_2中的溶液(1.0mL，1.000mmol)并搅拌所述混合物30分钟。然后，用乙酸乙酯稀释所述混合物，用水和盐水洗涤，并浓缩。残余物在硅胶上进行色谱分离(15％乙酸乙酯/二氯甲烷)，得到标题化合物(0.2917g，0.570mmol，75％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 9.07(s，1H)，8.07(s，1H)，7.48(td，J＝8.9，2.4Hz，2H)，7.06(ddd，J＝11.4，6.4，2.9Hz，2H)，6.83(ddt，J＝9.0，2.8，1.4Hz，2H)，5.83(t，J＝3.9Hz，1H)，4.59(d，J＝1.1Hz，2H)，4.48(s，2H)，2.63-2.53(m，1H)，2.35(dd，J＝17.0，4.6Hz，1H)，2.05-1.70(m，6H)；LC/MS(APCI$^+$)m/z 511(M+H)$^+$。

[2242] 实施例526B：N，N'-[(1R，3R，4R，5R)-3-羟基双环[3.2.1]辛烷-1，4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[2243] 在-78℃下，向实施例526A(0.0970g，0.190mmol)于四氢呋喃(THF)(1.0mL)中的溶液中加入硼烷二甲基硫醚络合物(0.027mL，0.284mmol)，并搅拌所述混合物15分钟，使其升温至环境温度，并搅拌4小时。接着将反应混合物冷却至0℃，用乙醇(0.32mL)、1N NaOH(0.32mL)和30％H_2O_2(0.32mL)淬灭，搅拌5分钟，使其升温，并搅拌1小时。接着用乙酸乙酯稀释所述混合物，用水和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，并浓缩。残余物在硅胶上进行色谱分离(5％异丙醇/二氯甲烷)，得到标题化合物(0.0335g，0.063mmol，33.4％产率)。^{1}H NMR(501MHz，DMSO-d_6)δppm 8.05(s，1H)，8.00(d，J＝7.2Hz，1H)，7.48(td，J＝8.9，1.6Hz，2H)，7.05(ddd，J＝12.2，11.4，2.8Hz，2H)，6.84(dddd，J＝14.0，9.0，2.9，1.2Hz，2H)，4.66(d，J＝5.8Hz，1H)，4.57-4.49(m，2H)，4.46(s，2H)，3.57-3.44(m，2H)，2.22(ddd，J＝12.2，5.8，

2.8Hz,1H),2.13-2.07(m,1H),1.89-1.81(m,1H),1.80-1.75(m,1H),1.73-1.58(m,3H),1.58-1.50(m,2H);MS(ESI⁻)m/z 526.9[M-H]⁻。

[2244] 实施例527:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺}(化合物626)

[2245] 实施例527A:2-((2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基)乙酸

[2246] 在环境温度下,向2-甲氧基嘧啶-5-醇(6.1g,48.4mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中加入碳酸钾(13.37g,97mmol)和溴乙酸叔丁酯(8.16mL,55.6mmol)。接着在65℃下搅拌所述悬浮液1.5小时。将反应混合物冷却至环境温度并用乙酸乙酯(50mL)和H_2O(50mL)稀释。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水层。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液,得到呈粗油状的2-((2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基)乙酸叔丁酯,不经进一步纯化即使用。将所述粗物质溶解于甲醇(90mL)和水(30.0mL)中,向此混合物中加入NaOH(48.0mL,240mmol)(5M水溶液)。在环境温度下搅拌所述反应混合物12小时。减压浓缩所述混合物,得到固体。接着将粗固体溶解于水(200mL)中并用1N HCl水溶液将pH值调至约1。通过过滤分离所得沉淀,用水洗涤并空气干燥,得到标题化合物(5.9g,32.0mmol,66.7%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.37(s,2H),4.79(s,2H),3.87(s,3H)。

[2247] 实施例527B:(S)-1,4-二氨基双环[2.2.2]辛-2-醇,2盐酸

[2248] 在环境温度下,将实施例445B(0.3g,1.025mmol)和4N HCl的二噁烷溶液(2.56mL,10.25mmol)于甲醇(3.0mL)中的溶液搅拌48小时。在高真空下浓缩所述混合物,得到0.21g标题化合物,不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.27(s,3H),8.02(s,3H),5.81(d,J=4.6Hz,1H),3.89 3.82(m,1H),2.21(ddd,J=12.8,9.5,2.8Hz,1H),2.01(dq,J=15.2,4.5Hz,1H),1.91 1.54(m,8H)。

[2249] 实施例527C:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺}

[2250] 在环境温度下,向实施例527A(68.4mg,0.438mmol)、实施例527B(50.0mg,0.194mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.204mL,1.167mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的溶液中逐份加入(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(HATU,185mg,0.486mmol),并在所述温度下搅拌所述混合物30分钟。在高真空下浓缩所述混合物,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。使用经25分钟30-100%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到78mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.33(d,J=12.4Hz,4H),7.54(s,1H),7.30(s,1H),4.50(d,J=15.7Hz,4H),4.07(dd,J=9.7,3.2Hz,1H),3.86(d,J=1.2Hz,6H),2.27(ddd,J=12.2,9.5,2.3Hz,1H),2.04(ddd,J=12.5,10.8,4.9Hz,1H),1.97 1.85(m,3H),1.88 1.74(m,5H);MS(ESI⁺)m/z 489.5(M+H)⁺。

[2251] 实施例528:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-(2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物627)

[2252] 在Biotage®Initiator微波反应器中,在140℃下将实施例476A(0.05g,0.119mmol)、2-(三氟甲基)嘧啶-5-醇(0.039g,0.239mmol)、碳酸钾(0.033g,0.239mmol)和碘化钾(1.386mg,8.35μmol)于丙酮(1.0mL)中的混合物加热45分钟。浓缩所述混合物,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。使用经

25分钟30-100％乙腈(A)和0.1％三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到47mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,2H),7.71(s,1H),7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.26(s,1H),7.05(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.83(dt,J＝9.2,1.9Hz,1H),5.06(s,1H),4.75(s,2H),4.47(s,2H),4.05(dd,J＝9.5,3.1Hz,1H),2.28(ddd,J＝12.0,9.5,2.2Hz,1H),2.12 2.01(m,1H),2.01 1.79(m,5H),1.82 1.73(m,3H);MS(ESI$^+$)m/z 547.2(M+H)$^+$。

[2253] 实施例529:外消旋-N,N'-[(1R,2S,4R,5S)-双环[2.2.1]庚烷-2,5-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物628)

[2254] 实施例529A:外消旋-(1R,2S,4R,5S)-双环[2.2.1]庚烷-2,5-二甲酸二甲酯

[2255] 在20℃下,向双环[3.3.1]壬烷-2,6-二酮(1.556g,9.20mmol)于甲醇(10mL)中的混合物中加入硝酸铽(iii)三水合物(12.27g,27.6mmol)于甲醇(10mL)中的溶液。在20℃下搅拌所述混合物12小时。过滤所得混合物,并减压浓缩滤液。用水(10mL)稀释残余物并用乙酸乙酯(20mL)萃取。用Na_2SO_4干燥有机相并减压浓缩,得到标题化合物(1.4g,产率57.4％),不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.55(dd,J＝12.78,8.99Hz,2H)1.73-1.81(m,1H)1.90-1.96(m,2H)2.35(dd,J＝8.93,5.50Hz,2H)2.55-2.62(m,2H)2.78-2.96(m,1H)3.64-3.70(m,6H)。

[2256] 实施例529B:外消旋-(1R,2S,4R,5S)-双环[2.2.1]庚烷-2,5-二甲酸

[2257] 在20℃下,向实施例529A(1.4g,5.28mmol)于四氢呋喃(15mL)中的混合物中逐滴加入氢氧化锂单水合物(0.664g,15.83mmol)于水(8mL)中的溶液。在20℃下搅拌所述混合物12小时。减压浓缩所述溶液。用水(10mL)稀释残余物,用1M HCl水溶液调至pH＝3,并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。减压浓缩合并的有机相,得到标题化合物(1g,产率82％),不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 1.35-1.43(m,2H)1.50-1.63(m,2H)1.82-1.94(m,2H)2.36(dd,J＝8.99,5.48Hz,2H)2.54(d,J＝4.82Hz,2H)。

[2258] 实施例529C:外消旋-(1R,2S,4R,5S)-双环[2.2.1]庚烷-2,5-二胺

[2259] 在20℃下,在N_2下向实施例529B(300mg,1.303mmol)于甲苯(10mL)中的溶液中依序加入三乙胺(0.509mL,3.65mmol)和叠氮膦酸二苯酯(861mg,3.13mmol)。在N_2下,在90℃下搅拌所述混合物3小时并在45℃下减压浓缩。用盐酸水溶液(3N,10mL)稀释所得残余物并在90℃下搅拌12小时。在45℃下减压浓缩反应溶液,且残余物通过在Phenomenex® Luna®-C18柱(100×30mm,5μm粒度)上进行的制备型HPLC,使用经6分钟1％至100％梯度的乙腈:0.075％三氟乙酸水溶液(流动速率为25mL/min)纯化,得到50mg呈三氟乙酸(TFA)盐形式的产物。用HCl的乙酸乙酯溶液(4N,10mL)处理TFA盐,并过滤所述混合物。收集所述固体并在高真空下干燥,得到呈盐酸盐形式的标题化合物(49.2mg,产率18.01％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.42(br d,J＝13.23Hz,2H)1.66-1.72(m,2H)1.73(s,2H)2.38(br d,J＝4.85Hz,2H)3.02(br s,2H)8.04(br s,6H)。

[2260] 实施例529D:外消旋-N,N'-[(1R,2S,4R,5S)-双环[2.2.1]庚烷-2,5-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[2261] 将实施例529C(0.035g,0.176mmol)、三乙胺(0.122ml,0.879mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.079g,0.387mmol)和HATU(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(0.147g,0.387mmol)于二甲基甲酰胺(DMF)(2ml)中

的混合物搅拌5小时。用水和盐水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。浓缩合并的有机层,且残余物通过在Phenomenex® Luna®C18柱(250×30mm,10μm粒度)上进行的HPLC,使用经26分钟20%至100%梯度的乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液(流动速率为50mL/min)纯化,得到标题化合物(57.5mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.07(s,1H),7.94(d,J=2.6Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.33-7.22(m,2H),7.06(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.90-6.78(m,1H),4.48(s,2H),4.45(d,J=5.0Hz,1H),4.08(dd,J=9.6,3.1Hz,1H),2.36(ddd,J=12.3,9.4,2.2Hz,1H),2.15-1.77(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 488.2(M+H)$^+$。

[2262] 实施例530:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-(2-{[2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物629)

[2263] 标题化合物是使用实施例538中所述的程序,用2-(2,2,2-三氟乙氧基嘧啶-5-醇取代2-甲氧基嘧啶-5-醇合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.38(s,2H),7.57(s,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.26(s,1H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.83(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),4.97(q,J=9.0Hz,2H),4.53(s,2H),4.46(s,2H),4.04(dd,J=9.6,3.1Hz,1H),2.27(ddd,J=12.2,9.5,2.3Hz,1H),2.07(ddd,J=12.5,10.6,4.8Hz,1H),1.93(d,J=10.4Hz,2H),1.85(s,1H),1.901.82(m,1H),1.78(ddd,J=13.1,6.2,4.0Hz,5H);MS(ESI$^+$)m/z 577.2(M+H)$^+$。

[2264] 实施例531:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-(2-{[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物630)

[2265] 标题化合物是使用实施例538中所述的程序,用5-三氟甲基嘧啶-2-醇取代2-甲氧基嘧啶-5-醇合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.71(s,2H),7.72(s,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.27(s,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.86 6.80(m,1H),4.75(s,2H),4.47(s,2H),4.05(dd,J=9.5,3.2Hz,1H),2.28(ddd,J=12.4,9.5,2.3Hz,1H),2.06(ddd,J=12.8,11.0,4.7Hz,1H),1.94(dp,J=10.9,3.0,2.5Hz,2H),1.88(ddd,J=14.7,7.5,2.0Hz,1H),1.86 1.73(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 547.3(M+H)$^+$。

[2266] 实施例532:2-(4-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物631)

[2267] 实施例532A:(S)-(2-羟基-4-(2-((2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基)乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2268] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(2.467g,6.49mmol)处理实施例445B(1.52g,5.19mmol)、2-氯乙酸(0.515g,5.45mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(3.17mL,18.17mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应30分钟。用饱和氯化铵溶液淬灭反应并用二氯甲烷萃取。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,得到2.51g呈油状的粗物质,不经进一步纯化即使用。在20mL微波反应小瓶中,向所述粗物质(0.5g,1.202mol)于丙酮(5.0mL)中的混合物中加入2-甲氧基嘧啶-5-醇(0.303g,2.404mmol)、碳酸钾(0.332g,2.404mmol)和碘化钾(0.014g,0.084mmol),并在Biotage®Initiator微波反应器中,在140℃下加热反应混合物45分钟。过滤所述混合物,并浓缩滤液且在硅胶上纯化(0～10%甲醇/二氯甲烷),得到0.38g标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.32(s,2H),7.50(s,1H),6.02(s,1H),

4.48(s,2H),3.88(d,J＝2.4Hz,1H),3.86(s,3H),3.82(s,1H),2.25(ddd,J＝12.3,9.4,2.5Hz,1H),2.04(ddd,J＝12.4,10.0,4.5Hz,1H),1.95 1.60(m,8H),1.36(s,9H);MS(ESI$^+$)m/z 423.2(M+H)$^+$。

[2269] 实施例532B:(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-((2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基)乙酰胺,三氟乙酸

[2270] 在环境温度下,将实施例532A(0.38g,0.899mmol)和2,2,2-三氟乙酸(5.0mL,64.9mmol)于二氯甲烷(10mL)中的混合物搅拌16小时。浓缩反应物,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm 100ÅAXIA™柱(250mm×50mm),使用经25分钟5-75%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到300mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.32(s,2H),7.78(s,3H),7.70(s,1H),4.50(s,2H),3.99 3.95(m,1H),3.86(s,3H),3.84 3.77(m,2H),2.33(ddd,J＝12.9,9.5,3.0Hz,1H),2.091.93(m,2H),1.92 1.75(m,5H),1.63(q,J＝10.6,10.1Hz,1H),1.591.50(m,1H);MS(ESI$^+$)m/z 323.4(M+H)$^+$。

[2271] 实施例532C:2-(4-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2272] 向实施例532B(60mg,0.137mmol)、2-(4-氟苯氧基)乙酸(24.56mg,0.144mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.084mL,0.481mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)中的混合物中加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(65.3mg,0.172mmol),并在环境温度下搅拌所述混合物1.5小时。浓缩反应物,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm100ÅAXIA™柱(250mm×50mm),使用经25分钟25-95%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到48mg t。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.28(s,2H),7.50(s,1H),7.17(s,1H),7.14-7.03(m,2H),6.91(ddd,J＝11.5,5.7,3.5Hz,2H),4.45(s,2H),4.35(s,2H),4.00-3.91(m,1H),3.82(s,3H),2.24(ddd,J＝12.5,9.5,2.6Hz,1H),2.10(td,J＝9.9,9.0,5.9Hz,1H),1.96-1.83(m,2H),1.76(ddt,J＝13.4,10.1,3.9Hz,6H);MS(ESI$^+$)m/z 475.2(M+H)$^+$。

[2273] 实施例533:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物632)

[2274] 标题化合物是使用实施例532C中所述的程序,用2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸取代2-(4-氟苯氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)d 8.32(s,2H),7.54(s,1H),7.31(d,J＝8.9Hz,1H),7.22(s,1H),7.12(d,J＝2.6Hz,1H),6.74(dd,J＝8.9,2.6Hz,1H),4.49(s,2H),4.43(s,2H),4.03(dd,J＝9.3,3.2Hz,1H),3.86(s,3H),2.28(ddd,J＝12.5,9.5,2.4Hz,1H),2.15 2.04(m,1H),1.92(ddd,J＝11.2,7.4,4.7Hz,2H),1.89 1.73(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 537.3(M+H)$^+$。

[2275] 实施例534:2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物633)

[2276] 标题化合物是使用实施例532C中所述的程序,用实施例574A取代2-(4-氟苯氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.28(s,2H),7.65(t,J＝8.8Hz,1H),7.50(s,1H),7.30(s,1H),7.06(dd,J＝13.1,2.4Hz,1H),6.90(dd,J＝8.8,2.4Hz,1H),4.53(s,2H),4.45

(s,2H),4.03(dd,J=9.5,3.1Hz,1H),3.82(s,3H),2.28 2.18(m,1H),1.99(ddd,J=12.5,10.6,5.0Hz,1H),1.94 1.82(m,3H),1.84 1.68(m,5H);MS(ESI+)m/z 543.2(M+H)+。

[2277] 实施例535:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物634)

[2278] 标题化合物是使用实施例532C中所述的程序,用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-(4-氟苯氧基)乙酸合成。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.32(s,2H),7.54(s,1H),7.35(dt,J=10.7,9.3Hz,1H),7.23(s,1H),7.07(ddd,J=12.6,6.7,3.1Hz,1H),6.77(dtd,J=8.7,3.2,1.6Hz,1H),4.46(d,J=29.4Hz,4H),4.03(dd,J=9.8,3.2Hz,1H),3.86(s,3H),2.27(ddd,J=12.5,9.4,2.5Hz,1H),2.09(ddd,J=12.5,10.7,4.7Hz,1H),1.98 1.86(m,2H),1.89 1.79(m,2H),1.78(ddd,J=12.7,6.8,2.5Hz,4H);MS(ESI+)m/z 493.3(M+H)+。

[2279] 实施例536:2-(4-氯苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物635)

[2280] 标题化合物是使用实施例532C中所述的程序,用2-(4-氯苯氧基)乙酸取代2-(4-氟苯氧基)乙酸合成。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.32(s,2H),7.54(s,1H),7.37 7.30(m,2H),7.23(s,1H),7.006.92(m,2H),4.48(s,2H),4.42(s,2H),4.04 3.98(m,1H),3.86(s,3H),2.27(ddd,J=12.5,9.4,2.6Hz,1H),2.16 2.07(m,1H),1.98 1.86(m,2H),1.83(tt,J=4.2,2.0Hz,1H),1.81(s,3H),1.81 1.74(m,2H);MS(ESI+)m/z 491.4(M+H)+。

[2281] 实施例537:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-(2-{[2-(环丁氧基)嘧啶-5-基]氧基}乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物636)

[2282] 标题化合物是使用实施例538中所述的程序,用2-环丁氧基嘧啶-5-醇取代2-甲氧基嘧啶-5-醇合成。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.25(s,2H),7.49(s,1H),7.44(t,J=8.9Hz,1H),7.22(s,1H),7.01(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.79(dd,J=9.0,3.1Hz,1H),5.00(h,J=7.8,7.4Hz,1H),4.43(d,J=3.4Hz,4H),4.00(dd,J=9.5,3.1Hz,1H),2.34(dddt,J=9.6,7.3,5.4,2.6Hz,2H),2.23(ddd,J=12.3,9.4,2.3Hz,1H),2.08 1.98(m,2H),2.02 1.95(m,1H),1.98 1.77(m,4H),1.74(ddt,J=16.6,6.3,2.9Hz,6H),1.66 1.52(m,1H);MS(ESI+)m/z 549.4(M+H)+。

[2283] 实施例538:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物637)

[2284] 在Biotage®Initiator微波反应器中,在140℃下将实施例476A(0.05g,0.119mmol)、2-甲氧基嘧啶-5-醇(0.030g,0.239mmol)、碳酸钾(0.033g,0.239mmol)和碘化钾(1.386mg,8.35μmol)于丙酮(1.0mL)中的混合物加热45分钟。去除挥发性物质,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。使用经25分钟30-100%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到51.5mg标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.32(s,2H),7.53(s,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.26(s,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.47(d,J=7.9Hz,4H),4.04(dd,J=9.4,3.1Hz,1H),3.86(s,3H),2.27(ddd,J=12.3,9.4,2.3Hz,1H),2.07(ddd,J=12.4,10.5,4.7Hz,1H),1.97 1.88(m,2H),1.90 1.80(m,1H),1.78(ddt,J=13.0,6.0,2.6Hz,5H);MS(ESI+)m/z 509.3(M+H)+。

[2285] 实施例539:外消旋-N,N'-[(1R,3S,4R,5R)-3-羟基双环[3.2.1]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物638)

[2286] 在0℃下,向实施例553(0.0161g,0.031mmol)于甲醇(0.30mL)中的溶液中加入$NaBH_4$(1.2mg,0.032mmol),并搅拌所述混合物1小时。用丙酮淬灭反应混合物,用乙酸乙酯稀释,用1N HCl和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。残余物在硅胶上进行色谱分离(3%异丙醇/二氯甲烷),得到标题化合物(0.0094g,0.018mmol,58.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.97(s,1H),7.66(d,J=8.0Hz,1H),7.48(td,J=8.9,4.2Hz,2H),7.06(ddd,J=20.0,11.4,2.9Hz,2H),6.84(dddd,J=10.0,8.9,2.8,1.2Hz,2H),5.14(d,J=3.8Hz,1H),4.68-4.55(m,2H),4.46(s,2H),3.89-3.75(m,2H),2.45-2.35(m,1H),2.24-2.09(m,2H),1.99-1.85(m,2H),1.85-1.69(m,2H),1.67-1.54(m,1H),1.53-1.42(m,1H);MS(ESI$^+$)m/z 529.4(M+H)$^+$。

[2287] 实施例540:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-3-羟基-4-{2-[(1,2-噁唑-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物639)

[2288] 实施例540A:(S)-(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2289] 标题化合物是如实施例81中所述,用实施例659D的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐制备。MS(ESI$^+$)m/z 387(M-tBu+H)$^+$。

[2290] 实施例540B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-3-羟基-4-{2-[(1,2-噁唑-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物639)

[2291] 利用实施例83C中所述的反应和纯化条件,用2-(异噁唑-3-基氧基)乙酸钾(可购自Enamine)取代实施例83B的产物,并用实施例540A的产物取代实施例9A的产物,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.66(d,J=1.8Hz,1H),7.52-7.44(m,2H),7.33(s,1H),7.02(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.35(d,J=1.8Hz,1H),5.00(s,1H),4.62-4.54(m,2H),4.43(s,2H),4.06(d,J=9.2Hz,1H),2.30-2.20(m,1H),2.06-1.70(m,9H);MS(APCI$^+$)m/z 468(M+H)$^+$。

[2292] 实施例542:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[2-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物641)

[2293] 在0℃下,向实施例9B(0.040g,0.140mmol)和2-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙醛(0.042g,0.21mmol)于甲醇pH4缓冲液(2.4重量%乙酸钠三水合物,3.6重量%乙酸于甲醇中,1.4mL)中的混合物中加入氰基硼氢化钠(0.019g,0.31mmol)。使反应混合物升温至环境温度,搅拌3小时,然后真空浓缩。残余物通过制备型HPLC(Waters XBridge™C18 5μm OBD柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/0.1%三氟乙酸/水)纯化,随后通过正相柱色谱法(乙酸乙酯/庚烷,1-100%)再纯化,得到标题化合物(0.050g,0.11mmol,76%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.91(s,1H),7.51(t,J=8.9Hz,1H),7.42-7.36(m,2H),7.11-7.05(m,3H),6.87(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.52(s,2H),3.12(s,2H),2.29(s,6H),1.29(s,6H);MS 467(M+H)$^+$。

[2294] 实施例543:5-[2-({(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}氨基)-2-氧代基乙氧基]嘧啶-2-甲酸(化合物642)

[2295] 在Biotage®Initiator微波反应器中,在140℃下将实施例476A(75.0mg,

0.179mmol)、5-羟基嘧啶-2-甲酸甲酯(41.4mg,0.268mmol)、碘化钾(1.485mg,8.94μmol)和碳酸钾(49.4mg,0.358mmol)于丙酮(2.5mL)中的混合物加热40分钟。过滤悬浮液并用甲醇冲洗固体。将滤饼溶解于水中并通过HPLC纯化(参见实施例529D中的方案),得到标题化合物(11.2mg,12%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.59(s,2H),7.69(s,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.27(s,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.83(dd,J=9.1,2.8Hz,1H),5.10(d,J=4.4Hz,1H),4.71(s,2H),4.46(s,2H),4.05(d,J=9.5Hz,1H),2.28(ddd,J=12.2,9.4,2.2Hz,1H),2.07(ddd,J=12.3,10.5,4.8Hz,1H),2.00-1.69(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 523.2(M+H)$^+$。

[2296] 实施例544:N,N'-[2-(2-羟基乙基)双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物643)

[2297] 在0℃下,用1M LAH(氢化铝锂)(0.100mL,0.100mmol)于乙醚中的溶液处理实施例573(20.0mg,0.033mmol)于四氢呋喃(THF)(1mL)中的溶液。使反应物升温至室温并搅拌2小时。在0℃下用20%Na/K酒石酸盐淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取(2×)。用20%Na/K酒石酸盐洗涤合并的有机层并浓缩。残余物通过HPLC纯化(参见实施例529D中的方案),得到标题化合物(0.4mg,2%)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.55-7.42(m,3H),7.36(s,1H),7.02(dd,J=11.4,2.9Hz,2H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,2H),4.52-4.35(m,5H),3.48-3.29(m,2H),2.45-2.22(m,2H),2.04(ddd,J=12.9,10.6,2.5Hz,1H),1.95-1.50(m,9H),1.31-1.16(m,1H);MS(APCI$^+$)m/z557.2(M+H)$^+$。

[2298] 实施例545:N,N'-[2-羟基-2-(羟基甲基)双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物644)

[2299] 在环境温度下,将实施例555(0.0210g,0.039mmol)和三(((三氟甲基)磺酰基)氧基)钪(0.019g,0.039mmol)于$ClCH_2CH_2Cl$(0.20mL)中的溶液搅拌20小时。接着用稀乙酸乙酯释反应混合物,用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。残余物在硅胶上进行色谱分离(4%甲醇/二氯甲烷),得到标题化合物(0.0058g,10.37μmol,26.7%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.15(s,1H),7.56(s,1H),7.47(td,J=8.9,6.0Hz,2H),7.02(ddt,J=11.4,10.2,3.4Hz,2H),6.81(tdd,J=9.1,2.9,1.2Hz,2H),5.19(s,1H),5.12(t,J=5.4Hz,1H),4.49-4.39(m,4H),3.33-3.28(m,1H),2.22-2.08(m,2H),2.08-1.98(m,2H),1.95-1.87(m,1H),1.86-1.70(m,4H);LC/MS(APCI$^+$)m/z 559.4(M+H)$^+$。

[2300] 实施例546:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物645)

[2301] 在Biotage®Initiator微波反应器中,在140℃下将实施例476A(0.05g,0.119mmol)、吡唑并[1,5-a]吡啶-5-醇(0.032g,0.239mmol)、碳酸钾(0.033g,0.239mmol)和碘化钾(1.386mg,8.35μmol)于丙酮(1.0mL)中的混合物加热45分钟。浓缩所述混合物,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm 100ÅAXIA™柱(250mm×50mm)。使用经25分钟30-100%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到35mg标题化合物。^{1}HNMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.51(d,J=7.6Hz,1H),7.85(d,J=2.2Hz,1H),7.52(s,1H),7.46(t,J=8.8Hz,1H),7.24(s,1H),7.03(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.89(d,J=2.7Hz,1H),6.81(dd,J=9.0,2.8Hz,1H),6.61(dd,J=7.6,2.7Hz,1H),6.37(d,J=2.1Hz,1H),4.43(d,J=8.1Hz,4H),4.02(dd,J=9.5,3.2Hz,1H),2.27(ddd,J=

12.2,9.5,2.3Hz,1H),2.09 2.00(m,1H),1.98 1.90(m,1H),1.93 1.87(m,1H),1.901.72(m,6H);MS(ESI+)m/z 517.1(M+H)+。

[2302] 实施例547:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(5-氟-2-氧代基嘧啶-1(2H)-基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物646)

[2303] 在Biotage®Initiator微波反应器中,在140℃下将实施例476A(0.05g,0.119mmol)、5-氟嘧啶-2-醇(0.027g,0.239mmol)、碳酸钾(0.033g,0.239mmol)和碘化钾(1.386mg,8.35μmol)于丙酮(1.0mL)中的混合物加热45分钟。浓缩所述混合物,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm100ÅAXIA™柱(250mm×50mm)。使用经25分钟30-100%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到23.0mg标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 8.81(d,J=3.8Hz,1H),8.39(t,J=4.0Hz,1H),7.88(s,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.26(s,1H),7.05(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.83(dd,J=9.1,2.7Hz,1H),4.46(s,2H),4.40(s,2H),4.03(dd,J=9.6,3.4Hz,1H),2.26(ddd,J=12.5,9.4,2.5Hz,1H),2.06(ddd,J=12.5,10.7,5.0Hz,1H),1.96-1.69(m,8H);MS(ESI+)m/z 497.0(M+H)+。

[2304] 实施例548:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]氨基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物647)

[2305] 实施例548A:(S)-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯,盐酸

[2306] 在0℃下,向实施例445A(2.26g,7.72mmol)和碳酸钠(2.454g,23.16mmol)于四氢呋喃(20.0mL)和水(10.00mL)中的悬浮液中一次性加入氯甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(2.396g,9.26mmol)。在0℃下搅拌所述混合物5分钟,然后使其升温至环境温度并搅拌16小时。用乙酸乙酯(100mL)稀释反应混合物,用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸镁干燥,并过滤。浓缩滤液,得到固体。向所述固体于甲醇中的溶液(15mL)中加入4N HCl的二噁烷溶液(9.65mL,38.6mmol),随后在50℃下搅拌2小时。浓缩所述混合物,并用乙酸乙酯湿磨残余物,得到3.46g标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.87(dd,J=15.3,7.6Hz,5H),7.82(s,1H),7.68(dd,J=10.5,7.5Hz,3H),7.46 7.36(m,3H),7.32(dtd,J=13.4,7.5,1.2Hz,3H),7.14(s,1H),5.57(s,1H),4.21(s,3H),3.81(s,1H),3.57(s,3H),2.25(s,1H),2.01(s,1H),1.89(s,2H),1.78(s,7H),1.64(s,1H),1.55(s,1H);MS(ESI+)m/z 379.4(M+H)+。

[2307] 实施例548B:(S)-(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯

[2308] 向实施例548A(2.85g,7.53mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(1.772g,8.66mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(4.60mL,26.4mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(35mL)中的混合物中加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(3.58g,9.41mmol),并在环境温度下搅拌所述混合物30分钟。加入水,并搅拌悬浮液过夜。过滤沉淀,用水洗涤,并空气干燥,得到1.2g标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.88(dd,J=7.5,1.1Hz,3H),7.70(d,J=7.4Hz,3H),7.53-7.29(m,7H),7.24(s,1H),7.06(dd,J=11.4,2.8Hz,2H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.06(s,1H),4.46(s,3H),4.20(s,2H),2.89(s,1H),2.76-2.67(m,3H),2.21(s,1H),2.06(d,J=8.3Hz,1H),1.88(s,

2H),1.74(s,2H);MS(ESI+)m/z 565.2(M+H)+。

[2309] 实施例548C:(S)-N-(4-氨基-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺,盐酸

[2310] 向实施例548B(57.6g,102mmol)于乙腈(300mL)中的溶液中加入二乙胺(100mL,967mmol),并在环境温度下搅拌所述混合物75分钟。浓缩反应混合物,用热庚烷(75mL)湿磨,留下橙色胶状物,与热的叔丁基甲基醚(50mL)一起搅拌并冷却至0℃。过滤所述混合物,用叔丁基甲基醚(30mL)冲洗,从乙酸乙酯(125mL)再沉淀,并干燥,得到白色粉末。将所述物质溶解于0.33M HCl水溶液(257mL)中并用乙酸乙酯(2×100mL)洗涤。浓缩水层,并用叔丁基甲基醚(2×50mL)湿磨,得到标题化合物。浓缩滤液,用乙腈(100mL)稀释,用庚烷(4×40mL)洗涤以去除非极性副产物,与由乙酸乙酯沉淀得到的母液合并,并浓缩,得到18g胶状固体,进行色谱分离(10%甲醇/二氯甲烷,1.5%三乙胺),又得到不纯标题化合物。将所述物质溶解于异丙醇(约50mL)中,与4M HCl的二噁烷溶液(4mL)一起搅拌,并浓缩,得到残余物,将其溶解于水(50mL)中,用乙酸乙酯(2×25mL)洗涤,并浓缩,又得到标题化合物,将其与最初获得的物质组合。将合并的批料标题化合物与热的异丙醇(76mL)一起搅拌,用热乙腈(170mL)稀释,过滤,浓缩,并与甲苯共沸,得到呈白色固体状的标题化合物(30.8185g,81mmol,80%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm8.11(s,2H),7.73-7.41(m,2H),7.06(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.33(s,1H),4.48(d,J=1.2Hz,2H),4.16-4.06(m,1H),3.14(d,J=24.1Hz,1H),2.38-2.02(m,3H),2.01-1.53(m,7H);MS(ESI+)m/z 343.3(M+H)+。

[2311] 实施例548D:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]氨基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺,三氟乙酸

[2312] 向实施例548C(51mg,0.134mmol)和5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-甲醛(55.2mg,0.336mmol)于缓冲溶液((2.4重量%乙酸钠三水合物和3.6重量%乙酸于甲醇中,2.0mL)中的混合物中加入氰基硼氢化钠(25.4mg,0.403mmol),并在环境温度下搅拌所述混合物16小时。在高真空下浓缩反应混合物且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2)10μm 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。使用经25分钟10-95%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到16mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.40(s,2H),7.64(dd,J=8.8,4.9Hz,1H),7.53 7.41(m,2H),7.41(s,1H),7.17 7.02(m,2H),6.88 6.77(m,1H),4.49(s,2H),4.36(s,2H),4.20(dd,J=9.5,2.8Hz,1H),2.38 2.27(m,1H),2.07(dd,J=11.1,4.8Hz,1H),2.01(d,J=10.6Hz,1H),1.99 1.85(m,5H),1.81(s,1H),1.72(dt,J=12.9,3.0Hz,1H);MS(ESI+)m/z 491.4(M+H)+。

[2313] 实施例549:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{[(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]氨基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物648)

[2314] 标题化合物是使用实施例548D中所述的程序,用5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-甲醛取代5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-甲醛合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.42(s,2H),7.91(dd,J=14.8,6.8Hz,1H),7.79 7.69(m,1H),7.49(t,J=8.8Hz,1H),7.41(s,1H),7.06(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.84(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.34(s,1H),4.49(s,2H),4.37(s,2H),4.19(d,J=8.5Hz,1H),2.32(t,J=11.1Hz,1H),2.13 1.98(m,3H),1.89(s,4H),1.80(d,J=10.1Hz,1H),1.71(d,J=12.8Hz,1H);MS(ESI+)m/z 509.3(M+H)+。

[2315] 实施例550:外消旋-2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(1R,3R,4R,5R)-4-{[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙基]氨基}-3-羟基双环[3.2.1]辛-1-基]乙酰胺(化合物649)

[2316] 在0℃下,向实施例526A(0.0604g,0.118mmol)于四氢呋喃(0.60mL)中的溶液中加入硼烷二甲基硫醚络合物(0.037mL,0.390mmol),并搅拌所述混合物过夜,使其逐渐升温至环境温度。将所述混合物冷却至0℃,用甲醇(0.3mL)、1N NaOH(1.1mL)和30%H_2O_2(0.4mL)淬灭,搅拌5分钟,使其经30分钟升温,并加热至50℃,保持1小时。用乙酸乙酯稀释所述混合物,用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。残余物在硅胶上进行色谱分离(5%甲醇/二氯甲烷)并在硅胶上再进行色谱分离(66%乙腈/二氯甲烷-7%异丙醇/二氯甲烷),得到标题化合物(0.0083g,0.016mmol,13.63%产率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.32(dd,J=10.1,7.2Hz,1H),7.29-7.23(m,1H),6.78-6.69(m,2H),6.66(tdd,J=9.6,2.9,1.2Hz,2H),6.52(s,1H),4.37(s,2H),4.07-3.99(m,2H),3.41(ddd,J=10.7,8.9,6.2Hz,1H),3.16(ddd,J=12.7,6.7,4.5Hz,1H),2.86(ddd,J=12.7,5.4,4.2Hz,1H),2.45-2.31(m,3H),2.09-2.01(m,1H),2.01-1.92(m,1H),1.92-1.55(m,5H+水);MS(ESI$^+$)m/z 515.0(M+H)$^+$。

[2317] 实施例551:3-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}丙酰胺(化合物650)

[2318] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.50-7.43(m,3H),7.38(s,1H),7.06-7.00(m,2H),6.82-6.79(m,2H),5.14(d,J=3.4Hz,1H),4.43(s,2H),4.20-4.11(m,2H),4.08-4.03(m,1H),2.56-2.52(m,2H),2.28-2.21(m,1H),2.02-1.64(m,9H);MS(APCI$^+$)m/z 543(M+H)$^+$。

[2319] 实施例552:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物651)

[2320] 标题化合物是使用实施例538中所述的程序,用6-甲氧基吡啶-3-醇取代2-甲氧基嘧啶-5-醇合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.81(d,J=3.0Hz,1H),7.53 7.43(m,2H),7.38(dd,J=9.0,3.1Hz,1H),7.26(s,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.83(dd,J=8.9,3.0Hz,1H),6.77(d,J=9.0Hz,1H),4.42(d,J=33.7Hz,4H),4.04(dd,J=9.5,3.1Hz,1H),3.79(s,2H),2.28(ddd,J=12.0,9.4,2.2Hz,1H),2.07(ddd,J=12.2,10.4,4.8Hz,1H),1.97 1.73(m,3H);MS(ESI$^+$)m/z 508.2(M+H)$^+$。

[2321] 实施例553:N,N'-[(1R,4R,5R)-3-氧代基双环[3.2.1]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物652)

[2322] 在环境温度下,向实施例550(0.0605g,0.114mmol)于CH_2Cl_2(0.60mL)中的悬浮液中加入戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(0.0995g,0.235mmol),并搅拌所述混合物90分钟。然后,用异丙醇淬灭所述混合物,用乙酸乙酯稀释,用饱和$Na_2S_2O_3$、1N NaOH和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。残余物在硅胶上进行色谱分离(50%乙酸乙酯/二氯甲烷),得到标题化合物(0.0450g,0.085mmol,74.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.49(d,J=5.3Hz,1H),7.33(td,J=8.6,4.1Hz,2H),6.83-6.69(m,3H),6.67(ddd,J=7.1,3.5,1.3Hz,2H),4.54-4.46(m,3H),4.40(s,2H),3.33(d,J=14.5Hz,1H),3.05-2.96(m,1H),2.83-2.70(m,2H),2.11(ddd,J=12.1,5.7,3.5Hz,1H),2.06-1.96(m,1H),1.86-1.74(m,2H),1.37(td,J=12.1,10.8,6.9Hz,1H);MS(ESI$^+$)m/z 527.2(M+H)$^+$。

[2323] 实施例554:外消旋-N,N'-[(1S,4S,5R)-双环[3.2.1]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-

氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物653)

[2324] 在20mL Barnstead Hast C反应器中,将实施例526A(0.0318g,0.062mmol)和乙酸乙酯(2mL)加入至潮湿5%Pt/C,即RD0585(0.030g,0.062mmol)中并在氢气(50psi)下,在25℃下搅拌1.1小时。过滤所述混合物,并浓缩滤液,得到标题化合物(0.0098g,0.019mmol,30.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.97(s,1H),7.91(d,J=7.7Hz,1H),7.47(td,J=8.9,0.8Hz,2H),7.03(dt,J=11.4,3.1Hz,2H),6.82(dtd,J=9.0,2.9,1.2Hz,2H),4.50(s,2H),4.46(s,2H),3.71(brs,1H),2.12(brs,1H),1.94-1.82(m,3H),1.78-1.54(m,6H),1.54-1.40(m,1H);MS(ESI$^+$)m/z 513.4(M+H)$^+$。

[2325] 实施例555:N,N'-(螺[双环[2.2.2]辛烷-2,2'-氧杂环丙烷]-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物654)

[2326] 向三甲基碘化亚砜(0.0966g,0.439mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.50mL)中的悬浮液中加入1M 2-甲基丙-2-醇钾于四氢呋喃中的溶液(0.65mL,0.650mmol)。搅拌所述混合物30分钟,并加入固体N,N'-(2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺)(实施例599A,0.1151g,0.218mmol)。搅拌所述混合物过夜,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。残余物在硅胶上进行色谱分离(15%乙酸乙酯/二氯甲烷),得到标题化合物(0.0784g,0.145mmol,66.3%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.70(s,1H),7.47(td,J=8.9,2.7Hz,2H),7.01(ddd,J=11.4,3.7,2.9Hz,2H),6.94(s,1H),6.80(dddd,J=8.3,7.0,2.9,1.1Hz,2H),4.47(s,2H),4.44(s,2H),2.70(d,J=4.4Hz,1H),2.63(d,J=4.4Hz,1H),2.41-2.31(m,2H),2.15-2.01(m,3H),1.97-1.81(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 541.4(M+H)$^+$。

[2327] 实施例556:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}-2-氧代基双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物655)

[2328] 在环境温度下,将实施例538(0.12g,0.236mmol)和戴斯-马丁高碘烷(1,1,1-三(乙酰基氧基)-1,1-二氢-1,2-苯并二氧杂环戊烯-3-(1H)-酮)(0.200g,0.472mmol)于二氯甲烷(4mL)中的悬浮液搅拌2小时。然后,用异丙醇(约0.3mL)、饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(2mL)淬灭反应,并搅拌所述混合物5分钟。通过过滤收集沉淀,用甲醇洗涤并空气干燥,得到标题化合物(0.1g,0.197mmol,84%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.34(s,2H),7.95(s,1H),7.71(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.08(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.55(d,J=9.9Hz,4H),3.86(s,3H),2.87(s,2H),2.48 2.37(m,2H),2.14 1.95(m,4H),1.86(s,1H),1.90 1.80(m,1H);MS(ESI$^+$)m/z 507.4(M+H)$^+$。

[2329] 实施例557:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[(4-氯苯基)(甲基)氨基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物656)

[2330] 利用实施例83C中所述的反应和纯化条件,用2-((4-氯苯基)(甲基)氨基)乙酸盐酸盐(可购自Enamine)取代实施例83B的产物并用实施例540A的产物取代实施例9A,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.34(t,J=8.7Hz,1H),7.16-7.11(m,2H),6.87(dd,J=11.0,2.9Hz,1H),6.76(ddd,J=8.9,2.9,1.3Hz,1H),6.69-6.62(m,2H),4.38(s,2H),4.12(ddd,J=9.5,3.3,1.5Hz,1H),3.88-3.74(m,2H),2.98(s,3H),2.44(ddd,J=13.4,9.4,2.8Hz,1H),2.15-1.78(m,9H);MS(APCI$^+$)m/z 524(M+H)$^+$。

[2331] 实施例558:2-(4-氯苯胺基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟

基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物657)

[2332] 利用实施例83C中所述的反应和纯化条件,用2-((4-氯苯基)氨基)乙酸(可购自Enamine)取代实施例83B的产物并用实施例540A的产物取代实施例9A,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.51-7.44(m,2H),7.22(s,1H),7.13-7.08(m,2H),7.01(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.80(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.56-6.50(m,2H),6.08(t,J=5.8Hz,1H),5.10(d,J=4.1Hz,1H),4.42(s,2H),3.96-3.89(m,1H),3.60-3.48(m,2H),2.30-2.20(m,1H),2.12-2.01(m,1H),1.96-1.69(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 510(M+H)$^+$。

[2333] 实施例559:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-3-羟基-4-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物658)

[2334] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.45(d,J=0.9Hz,1H),7.19(d,J=0.9Hz,1H),7.11(s,1H),7.03(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.21-5.15(m,1H),4.44(s,2H),4.26-4.16(m,2H),4.01-3.95(m,1H),3.73(s,3H),2.28(ddd,J=12.7,9.4,2.9Hz,1H),2.23-2.13(m,1H),1.99-1.73(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 481(M+H)$^+$。

[2335] 实施例560:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物659)

[2336] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.51(s,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.36-7.28(m,1H),7.24(s,1H),7.02(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.84-6.76(m,4H),5.12(d,J=4.2Hz,1H),4.44(s,2H),4.43(s,2H),4.05-3.99(m,1H),2.28(ddd,J=12.6,9.5,2.4Hz,1H),2.10(ddd,J=13.3,9.2,2.7Hz,1H),1.97-1.70(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 495(M+H)$^+$。

[2337] 实施例561:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(3-氯苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物660)

[2338] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.51(s,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.34-7.29(m,1H),7.25(s,1H),7.04-7.00(m,3H),6.91(ddd,J=8.4,2.4,0.9Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.1Hz,1H),5.11(d,J=4.0Hz,1H),4.45(s,2H),4.43(s,2H),4.05-3.99(m,1H),2.27(ddd,J=12.5,9.4,2.6Hz,1H),2.14-2.06(m,1H),1.99-1.74(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 511(M+H)$^+$。

[2339] 实施例562:N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(吡啶-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基]乙酰胺(化合物661)

[2340] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.11(ddd,J=5.0,2.0,0.8Hz,1H),7.72(ddd,J=8.4,7.1,2.0Hz,1H),7.44(d,J=0.9Hz,1H),7.40(s,1H),7.18(d,J=0.9Hz,1H),7.08(s,1H),6.98(ddd,J=7.1,5.0,0.9Hz,1H),6.87(dt,J=8.4,0.9Hz,1H),5.14(d,J=4.6Hz,1H),4.61(s,2H),4.26-4.14(m,2H),4.00-3.92(m,1H),3.72(s,3H),2.32-2.10(m,2H),1.95-1.84(m,2H),1.87-1.71(m,6H);MS(APCI$^+$)m/z 430(M+H)$^+$。

[2341] 实施例563:2-(3-氯苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(吡啶-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物662)

[2342] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.10(ddd,J=

5.0,2.1,0.8Hz,1H),7.71(ddd,J＝8.7,7.1,2.0Hz,1H),7.41(s,1H),7.34-7.28(m,1H),7.24(s,1H),7.05-6.96(m,3H),6.93-6.89(m,1H),6.89-6.85(m,1H),5.16-5.06(m,1H),4.60(s,2H),4.50-4.39(m,2H),4.03-3.95(m,1H),2.26(ddd,J＝12.5,9.5,2.4Hz,1H),2.14-2.04(m,1H),1.96-1.69(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 460(M+H)$^+$。

[2343] 实施例564:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(吡啶-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物663)

[2344] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.11(ddd,J＝5.0,2.0,0.8Hz,1H),7.72(ddd,J＝8.4,7.1,2.0Hz,1H),7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.40(s,1H),7.25(s,1H),7.05(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.98(ddd,J＝7.1,5.0,0.9Hz,1H),6.89-6.85(m,1H),6.83(ddd,J＝8.9,2.9,1.1Hz,1H),5.10-5.04(m,1H),4.61(s,2H),4.50-4.42(m,2H),4.05-3.99(m,1H),2.26(ddd,J＝12.4,9.5,2.4Hz,1H),2.10-2.01(m,1H),1.94-1.69(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 478(M+H)$^+$。

[2345] 实施例565:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物664)

[2346] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.52-7.49(m,2H),7.24(s,1H),7.21(d,J＝2.9Hz,1H),6.94(dd,J＝9.0,2.9Hz,1H),5.95(q,J＝0.8Hz,1H),5.06(d,J＝4.3Hz,1H),4.46(s,2H),4.45(s,2H),4.03-3.98(m,1H),2.28(d,J＝0.9Hz,3H),2.23(ddd,J＝12.5,9.4,2.5Hz,1H),2.07-1.99(m,1H),1.93-1.70(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 498(M+H)$^+$。

[2347] 实施例566:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物665)

[2348] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(s,1H),7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.26(s,1H),7.05(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.99-5.97(m,1H),5.10-5.05(m,1H),4.48(s,2H),4.46(s,2H),4.06-3.99(m,1H),2.31-2.30(m,3H),2.29-2.21(m,1H),2.11-1.99(m,1H),1.97-1.72(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 482(M+H)$^+$。

[2349] 实施例567:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(6-甲氧基嘧啶-4-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物666)

[2350] 标题化合物是使用实施例538中所述的程序,用6-甲氧基嘧啶-4-醇取代2-甲氧基嘧啶-5-醇合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.22(s,1H),7.85(s,1H),7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.25(s,1H),7.05(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.82(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.59(s,1H),4.45(d,J＝12.4Hz,4H),4.02(d,J＝7.7Hz,1H),3.79(s,3H),2.24(t,J＝11.4Hz,1H),1.90(d,J＝6.2Hz,2H),1.81(dd,J＝26.2,14.5Hz,1H),1.77(s,5H),1.71(d,J＝13.2Hz,1H);MS(ESI$^+$)m/z 509.2(M+H)$^+$。

[2351] 实施例568:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(5-甲氧基吡啶-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物667)

[2352] 标题化合物是使用实施例538中所述的程序,用5-甲氧基吡啶-2-醇取代2-甲氧基嘧啶-5-醇合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.72(s,1H),7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.29(dd,J＝9.8,3.2Hz,1H),7.26 7.20(m,2H),7.05(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.83(dt,J＝

8.9,2.0Hz,1H),6.32(d,J=9.8Hz,1H),4.46(s,2H),4.39(s,2H),4.02(dd,J=9.6,3.2Hz,1H),3.61(s,3H),2.25(ddd,J=12.6,9.5,2.4Hz,1H),2.06(ddd,J=12.4,10.4,4.9Hz,1H),1.93 1.83(m,2H),1.85 1.72(m,5H),1.76 1.68(m,1H);MS(ESI+)m/z 508.4(M+H)+。

[2353] 实施例569:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-1-(4-氯苯基)环丙烷-1-甲酰胺(化合物668)

[2354] 向实施例9B(0.020g,0.070mmol)和1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸(0.015g,0.077mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.40mL)中的混合物中加入三乙胺(0.040mL,0.28mmol),随后加入HATU(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(0.029g,0.077mmol)。将所述混合物在环境温度下搅拌过夜,用N,N-二甲基甲酰胺/水(3:1,1.2mL)稀释,过滤,并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(0.027g,0.058mmol,83%产率)。1H NMR(501MHz,DMSO-d6)δppm 8.65(s,1H),7.51(s,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.40-7.34(m,2H),7.34-7.28(m,2H),7.06(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.84(ddd,J=8.9,2.8,1.1Hz,1H),4.45(s,2H),2.17(s,6H),1.32(q,J=3.9Hz,2H),0.93(q,J=4.0Hz,2H);MS(ESI+)m/z 463(M+H)+。

[2355] 实施例570:(2E)-{1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]亚辛-2-基}乙酸(化合物669)

[2356] 向实施例573(40.0mg,0.067mmol)于四氢呋喃(THF)(1mL)和甲醇(0.8mL)中的溶液中加入氢氧化锂单水合物(8.43mg,0.201mmol)于水(0.6mL)中的溶液。搅拌所述混合物5小时。浓缩反应混合物,且残余物通过HPLC纯化(参见实施例529D中的方案),得到标题化合物(13.4mg,35%)。1H NMR(400MHz,吡啶-d5)δppm 8.26(s,1H),8.11(s,1H),7.34(dt,J=22.9,8.7Hz,2H),7.06-6.91(m,2H),6.79(dddd,J=34.1,8.9,3.0,1.2Hz,2H),6.39(t,J=2.5Hz,1H),4.78(s,2H),4.67(s,2H),3.92(d,J=2.5Hz,2H),2.70(td,J=11.4,10.9,5.2Hz,2H),2.30(pd,J=11.9,11.4,5.0Hz,4H),2.15-1.95(m,2H);MS(ESI+)m/z 567.0(M+H)+。

[2357] 实施例571:N,N'-(2-羟基双环[3.2.1]辛烷-1,5-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物670)

[2358] 在环境温度下,向实施例572F(0.11g,0.209mmol)于甲醇(2.0mL)和二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入硼氢化钠(0.020g,0.521mmol),并搅拌所述混合物0.5小时。在真空下去除挥发性物质。残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm100ÅAXIA™柱(250mm×50mm)。使用经25分钟30-100%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到76mg标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.93(d,J=10.0Hz,1H),7.53(s,1H),7.44(td,J=8.9,1.8Hz,2H),7.01(td,J=11.5,2.8Hz,2H),6.79(td,J=8.6,2.9Hz,2H),4.51 4.38(m,4H),3.79(dd,J=10.5,5.8Hz,1H),2.35(dd,J=11.2,2.9Hz,1H),2.03(d,J=11.2Hz,1H),1.96 1.86(m,1H),1.81(q,J=6.0,4.9Hz,2H),1.75(dd,J=11.2,4.9Hz,2H),1.75 1.58(m,1H),1.61 1.45(m,1H),1.37 1.17(m,1H);MS(ESI+)m/z 529.4(M+H)+。

[2359] 实施例572:N,N'-(2-氧代基双环[3.2.1]辛烷-1,5-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物671)

[2360] 实施例572A:8-((三甲基硅烷基)乙炔基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇

[2361] 在氮气气氛下,在-70℃下将正丁基锂的溶液(154mL,2.5M的己烷溶液,384mmol)逐滴加入至乙炔基三甲基硅烷(37.7g,384mmol)于四氢呋喃(800mL)中的溶液中。接着在-78℃下加入逐滴1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(50g,320mmol)于四氢呋喃(800mL)中的溶液,并搅拌0.5小时。在所述温度下搅拌所得溶液1.5小时。通过饱和NH_4Cl水溶液淬灭所述混合物并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并有机层并在40℃下减压浓缩,得到标题化合物(62.7g,产率77%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 3.94(s,4H),1.84-2.06(m,5H),1.74-1.82(m,4H)0.12-0.19(m,9H)。

[2362] 实施例572B:8-乙炔基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇

[2363] 在0℃下,向实施例572A(200g,629mmol)于甲醇(1.2L)中的溶液中加入K_2CO_3(174g,1258mmol),并在环境温度下搅拌所得混合物2小时。在40℃下减压浓缩所述溶液,并用水(100mL)稀释残余物,并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。用盐水(3×30mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并在45℃下减压浓缩。残余物在硅胶上通过快速柱(石油醚:乙酸乙酯=4:1)纯化,得到标题化合物(130g,产率91%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 3.94(s,4H),2.45-2.50(m,1H)2.33(br s,1H),1.89-2.01(m,4H)1.74-1.83(m,4H)。

[2364] 实施例572C:1-(8-羟基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)乙酮

[2365] 向实施例572B(20g,88mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液中加入20g二氧化硅负载的($HgSO_4/H_2SO_4$)、0.1g二氧化硅负载的($HgSO_4/H_2SO_4$)(每克试剂2.54mmol硫酸、0.46mmol $HgSO_4$,5mol%),并在40℃下搅拌所述混合物12小时。过滤所述混合物,并在40℃下减压浓缩滤液,得到(17g,产率77%)标题化合物,直接用于下一步骤中。

[2366] 实施例572D:4-(苯甲基氨基)-1-羟基双环[2.2.2]辛-2-酮

[2367] 在20℃下,向实施例572C(5g,25.6mmol)于甲苯(200mL)中的溶液中依序加入苯甲基胺(8.23g,77mmol)和4-甲基苯磺酸水合物(0.049g,0.256mmol),并在迪恩-斯塔克分水器存在下,在130℃下搅拌反应混合物12小时。去除挥发性物质,并在20℃下将残余物与乙酸乙酯(50mL)和HCl水溶液(150mL,3N)的混合物一起搅拌30分钟。通过过滤收集沉淀,用乙酸乙酯/石油混合物醚(1:3)洗涤,在高真空下干燥,得到标题化合物(5g,产率63.7%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.26-7.39(m,4H),7.22(br d,J=6.48Hz,1H),4.89(br s,1H),3.69(br s,2H),2.64-2.70(m,1H),2.31-2.47(m,3H),1.71-1.91(m,4H),1.71-1.93(m,1H),1.55-1.68(m,2H)。

[2368] 实施例572E:4-氨基-1-羟基双环[2.2.2]辛-2-酮

[2369] 在氩气下,在25℃下向实施例572D(10g,35.5mmol)于四氢呋喃(200mL)中的溶液中加入氢氧化钯/碳(2.492g,17.74mmol)。在氢气(45psi)下,在25℃下搅拌所述混合物12小时。反应混合物经由硅藻土垫过滤,并用甲醇(500mL)洗涤滤饼。在45℃下减压浓缩滤液。残余物通过制备型HPLC(制备型HPLC为在Gilson 281半制备型HPLC系统上进行,使用Phenomenex® Luna®C18(2)10um100ÅAXIA™柱(250mm×80mm)柱。使用乙腈(A)和0.075%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为80mL/min。使用经约30分钟从约30%A至约100%A的线性梯度。检测方法是在220nm和254nm波长下进行的UV)纯化,得到标题化合物(3.5g,产率57.1%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.49(br s,3H),2.62-2.72(m,2H),2.00-2.09(m,2H),1.89-1.98(m,2H),1.84(td,J=12.35,4.40Hz,2H),1.63-1.73(m,2H);

MS(ESI+)m/z 156.1(M+H)+。

[2370] 实施例572F:N,N'-(2-氧代基双环[3.2.1]辛烷-1,5-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[2371] 向实施例572E(1.0g,5.22mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(1.228g,6.00mmol)和N,N-二异丙基乙胺(3.65mL,20.87mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的混合物中逐份加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(2.480g,6.52mmol),并在环境温度下搅拌所述混合物30分钟。然后,用二氯甲烷(100mL)稀释所述混合物,用饱和氯化铵(100mL)洗涤,并浓缩。残余物在硅胶上纯化(0～10%甲醇/二氯甲烷),得到120mg作为副产物的标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.66(d,J=17.6Hz,2H),7.39(td,J=8.8,2.1Hz,2H),6.96(ddd,J=11.1,7.9,2.8Hz,2H),6.82(dddd,J=9.0,6.6,2.9,1.2Hz,2H),4.49(s,2H),4.44(s,2H),3.19(s,1H),2.81 2.59(m,2H),2.40 2.09(m,8H),2.09 1.90(m,2H);MS(ESI+)m/z 527.3(M+H)+。

[2372] 实施例573:(2E)-{1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]亚辛-2-基}乙酸乙酯(化合物672)

[2373] 在0℃下,向膦酰乙酸三乙酯(0.532mL,2.67mmol)于四氢呋喃(THF)(4mL)中的溶液中加入1M(THF)LHMDS(双(三甲基硅烷基)氨基锂)(2.67mL,2.67mmol),并在0℃下搅拌反应混合物1小时。接着在-78℃下,将所述溶液加入至实施例599A(128.0mg,0.243mmol)于THF(6mL)中的溶液。使所述溶液升温至室温并搅拌过夜。用盐水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩。残余物在12g柱上使用Biotage®Isolera™One快速系统,用庚烷/乙酸乙酯(4:6至3:7)洗脱来纯化,得到略带杂质的产物,再通过HPLC纯化(参见实施例529D中的方案),得到标题化合物(88.8mg,61%)。1H NMR(400MHz,吡啶-d5)δppm 8.30(s,1H),8.12(s,1H),7.34(dtd,J=17.5,8.8,1.0Hz,2H),6.97(ddd,J=25.6,11.0,2.8Hz,2H),6.79(dddd,J=31.0,8.9,2.9,1.2Hz,2H),6.15(q,J=1.9,1.4Hz,1H),4.80(s,2H),4.67(s,2H),4.12(qd,J=7.2,1.2Hz,2H),3.79(d,J=2.6Hz,2H),2.68(qd,J=8.3,7.5,2.5Hz,2H),2.28(dq,J=9.2,5.8,3.5Hz,4H),2.01(td,J=10.9,9.7,6.2Hz,2H),1.13(td,J=7.1,1.0Hz,3H);MS(ESI+)m/z 614.1(M+H)+。

[2374] 实施例574:N-[(2S)-4-{[(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]氨基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺(化合物673)

[2375] 实施例574A:2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)乙酸

[2376] 在环境温度下,向3-氟-4-(三氟甲基)苯酚(0.9g,5.00mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中的溶液中加入碳酸钾(1.381g,9.99mmol)和溴乙酸叔丁酯(0.843mL,5.75mmol)。在65℃下搅拌所述混合物16小时,使其冷却至环境温度并用乙酸乙酯(50mL)和H_2O(50mL)稀释。分离各层,并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取水层。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩,得到酯(1.18g,4.96mmol,99%产率)。将所述酯溶解于甲醇/水(3:1,20mL)中并用12.5N NaOH水溶液(4.00mL,50.0mmol)处理。在环境温度下搅拌所述混合物过夜。浓缩所述混合物,并用1N HCl水溶液酸化残余物。通过过滤收集沉淀并空气干燥,得到1.18g标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.68(t,J=8.8Hz,1H),7.14(dd,J=13.1,2.4Hz,1H),6.95(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),4.84(s,2H);MS(ESI+)m/z 236.9(M+H)+。

[2377] 实施例574B:(S)-(4-(2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)乙酰胺基)-3-羟基双环

[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯

[2378] 标题化合物是使用与实施例548B中所述相同的程序,用实施例574A取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.99-7.84(m,2H),7.74-7.64(m,3H),7.46-7.28(m,4H),7.15-6.90(m,2H),5.03(s,1H),4.57(s,2H),4.37(t,J=5.1Hz,1H),4.13(d,J=69.9Hz,3H),3.45(qd,J=7.0,5.1Hz,1H),2.89(s,1H),2.73(s,1H),2.25-1.47(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 599.2(M+H)$^+$。

[2379] 实施例574C:(S)-N-(4-氨基-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)乙酰胺,三氟乙酸

[2380] 标题化合物是使用与实施例548C中所述相同的程序,用实施例574B取代实施例548B合成。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm7.94(s,2H),7.82-7.62(m,1H),7.54-7.35(m,1H),7.09(dd,J=13.1,2.4Hz,1H),6.94(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),4.58(s,3H),4.40(s,1H),3.97(s,2H),2.38-1.51(m,10H);MS(ESI$^+$)m/z 377.1(M+H)$^+$。

[2381] 实施例574D:(S)-N-(4-(((5,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)氨基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)乙酰胺,三氟乙酸

[2382] 标题化合物是使用与实施例548D中所述相同的程序,用实施例574C取代实施例548C(51mg,0.134mmol)并用5,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-甲醛取代5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-甲醛合成。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.69(t,J=8.8Hz,1H),7.50(s,1H),7.40(s,2H),7.11(dd,J=13.1,2.4Hz,1H),6.95(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),4.59(s,2H),4.32(s,2H),4.22(dd,J=9.4,2.8Hz,1H),2.32(s,6H),2.04(q,J=7.9Hz,3H),1.97-1.84(m,4H),1.84-1.67(m,3H);MS(ESI$^+$)m/z 535.3(M+H)$^+$。

[2383] 实施例576:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(5-甲氧基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物675)

[2384] 标题化合物是使用实施例538中所述的程序,用5-甲氧基吡啶-3-醇取代2-甲氧基嘧啶-5-醇合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.87(dd,J=15.6,2.4Hz,1H),7.46(dd,J=19.0,10.1Hz,2H),7.26(s,1H),7.02(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.91(q,J=2.4Hz,1H),6.79(ddd,J=9.0,2.9,1.3Hz,1H),4.43(d,J=3.2Hz,4H),4.00(dd,J=9.7,3.1Hz,1H),3.77(s,3H),2.29 2.19(m,1H),2.08 1.98(m,1H),1.93 1.80(m,2H),1.78(s,4H),1.83 1.69(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 508.3(M+H)$^+$。

[2385] 实施例577:N,N'-[2-(2-甲氧基乙基)-3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物676)

[2386] 向实施例504(60.0mg,0.114mmol)于二甲基甲酰胺(DMF)(1.8mL)中的溶液中加入60%于矿物油中的氢化钠(6.81mg,0.170mmol)和1-溴-2-甲氧基乙烷(0.016mL,0.170mmol)。搅拌反应混合物过夜。用甲醇处理反应物并浓缩。浓缩物通过HPLC纯化(参见实施例529D中的方案),得到标题化合物(48.1mg,72%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.52(s,1H),7.91(s,1H),7.50(q,J=9.0Hz,2H),7.11(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),6.85(dddd,J=21.5,9.0,2.9,1.2Hz,2H),4.67(s,2H),4.59(s,2H),3.45(t,J=6.2Hz,2H),3.37-3.34(m,2H),3.22(s,3H),2.71(td,J=11.9,10.1,5.4Hz,2H),2.49-2.32(m,2H),1.88(td,J=11.8,4.3Hz,2H),1.48(q,J=8.4,5.8Hz,2H);MS(ESI$^+$)m/z 586.3(M+H)$^+$。

[2387] 实施例578:N,N'-(3-氧代基-2-丙基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物677)

[2388] 向实施例504(60.0mg,0.114mmol)于二甲基甲酰胺(DMF)(1.8mL)中的溶液中加入60%于矿物油中的氢化钠(6.81mg,0.170mmol)和1-溴丙烷(0.015mL,0.170mmol)。搅拌反应混合物过夜。用甲醇处理反应物并浓缩。浓缩物通过HPLC纯化(参见实施例529D中的方案),得到标题化合物(45.8mg,71%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.62(s,1H),7.94(s,1H),7.51(td,J=8.9,4.0Hz,2H),7.12(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.95-6.79(m,2H),4.69(s,2H),4.59(s,2H),3.23(dd,J=8.8,6.3Hz,2H),2.73(td,J=11.9,10.2,5.4Hz,2H),2.45(td,J=11.5,4.2Hz,2H),1.88(td,J=11.8,4.3Hz,2H),1.47(tt,J=14.7,7.1Hz,4H),0.76(t,J=7.4Hz,3H);MS(ESI$^+$)m/z 570.1(M+H)$^+$。

[2389] 实施例580:N,N'-[2-(2-羟基乙基)-3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物679)

[2390] 向实施例504(100mg,0.189mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中的溶液中加入NaH(11.36mg,60%于矿物油中,0.284mmol),并在环境温度下搅拌反应15分钟。然后,加入(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(0.061mL,0.284mmol),并搅拌反应混合物16小时。加入甲醇(0.5mL)以淬灭反应,去除挥发性物质,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2)10μm 100ÅAXIA™柱(250mm×50mm)。使用经25分钟40-100%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到68mg硅烷基醚。在环境温度下,将来自前一步骤的硅烷基醚(84mg,0.123mmol)和氯化氢(5.0mL,6.25mmol)于甲醇(5.0mL)中的溶液搅拌过夜。浓缩所述混合物,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm 100ÅAXIA™柱(250mm×50mm)。使用经25分钟30-100%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到32mg标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.54(s,1H),7.92(s,1H),7.54-7.41(m,2H),7.14-7.00(m,2H),6.85(ddd,J=20.0,8.9,2.9Hz,2H),4.67(s,2H),4.59(s,2H),3.44-3.36(m,4H),2.70(td,J=11.9,10.1,5.4Hz,2H),2.43(td,J=11.4,4.2Hz,2H),1.89(td,J=11.8,4.3Hz,2H),1.49(tt,J=11.7,9.9,3.8Hz,2H);MS(+ESI)m/z 572.4(M+H)$^+$。

[2391] 实施例581:2-(3,4-二氯苯氧基)-N-{1-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]-3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基}乙酰胺(化合物680)

[2392] 标题化合物是使用实施例501D中所述的程序,用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.77(s,1H),8.33(s,1H),7.85(s,1H),7.56(d,J=8.9Hz,1H),7.35(dt,J=10.6,9.2Hz,1H),7.28(d,J=2.9Hz,1H),7.10(ddd,J=12.6,6.7,3.1Hz,1H),7.00(dd,J=8.9,3.0Hz,1H),6.80(dtd,J=9.1,3.3,1.6Hz,1H),4.60(s,2H),4.49(s,2H),2.75-2.65(m,2H),2.31-2.22(m,2H),1.91(td,J=11.5,4.3Hz,2H),1.53(dq,J=12.3,8.0,5.8Hz,2H);MS(+ESI)m/z 528.3(M+H)$^+$。

[2393] 实施例585:{[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙基](4-氯苯基)氨基}乙酸(化合物684)

[2394] 将三氟乙酸(0.5mL)直接加入至实施例586的产物(16mg,0.028mmol)中并在40℃下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物。将所得残余物溶解于甲醇(2mL)中,通过微纤维玻璃料过滤并通过HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD柱,50×100mm,流动速率90mL/min,40-

100％梯度的甲醇/缓冲液(0.1％三氟乙酸)]纯化,得到标题化合物(10mg,0.016mmol,57％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6/D_2O)δppm 7.47(t,J＝8.9Hz,1H),7.25-7.19(m,2H),7.04(dd,J＝11.3,2.9Hz,1H),6.84(ddd,J＝9.0,3.0,1.2Hz,1H),6.48-6.42(m,2H),4.44(s,2H),4.18(s,2H),3.95(s,2H),2.22(s,6H);MS(APCI$^+$)m/z 510(M+H)$^+$。

[2395] 实施例586:{[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基)-2-氧代基乙基](4-氯苯基)氨基}乙酸叔丁酯(化合物685)

[2396] 标题化合物是如实施例582C中所述,用实施例104的产物取代实施例582B的产物,并用溴乙酸叔丁酯(Matrix)取代4-(溴甲基)-1-氯-2-氟苯制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),8.61(s,1H),7.47(t,J＝8.9Hz,1H),7.22-7.17(m,2H),7.04(dd,J＝11.3,2.9Hz,1H),6.82(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.48-6.41(m,2H),4.44(s,2H),4.11(s,2H),3.86(s,2H),2.19(s,6H),1.39(s,9H);MS(APCI$^+$)m/z 566(M+H)$^+$。

[2397] 实施例587:({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙基]氨基)乙酸(化合物686)

[2398] 标题化合物是如实施例585中所述,用实施例589的产物取代实施例586的产物制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,120℃)δppm 8.05(s,1H),7.48-7.37(m,2H),7.02-6.97(m,2H),6.87-6.82(m,2H),4.49(s,2H),4.27(t,J＝5.3Hz,2H),3.80(s,2H),3.36-3.31(m,2H),3.02-2.95(m,6H);MS(APCI$^+$)m/z 515(M+H)$^+$。

[2399] 实施例588:({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}[3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙基]氨基)乙酸(化合物687)

[2400] 实施例588A:2-((3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基)乙酸叔丁酯

[2401] 通过制备型HPLC纯化实施例579A中的粗反应混合物,也得到作为较早洗脱份的所述标题化合物(0.76g,1.91mmol,64％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6/D_2O)δppm 7.46(t,J＝8.9Hz,1H),7.02(dd,J＝11.3,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.43(s,2H),3.13(s,2H),1.92(s,6H),1.40(s,9H);MS(APCI$^+$)m/z 399(M+H)$^+$。

[2402] 实施例588B:4-(3-溴丙氧基)-1-氯-2-氟苯

[2403] 将碳酸钾(1.36g,9.83mmol)和4-氯-3-氟苯酚(1.2g,8.19mmol,Pharmablock)与N,N-二甲基甲酰胺(10mL)组合并在环境温度下搅拌。整份加入1,3-二溴丙烷(1.25mL,12.3mmol,Alfa)。在55℃下搅拌所得混合物1小时,然后在65℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至环境温度并经由硅藻土垫过滤。所得溶液直接通过制备型HPLC[YMC TriArt^{TM}C18Hybrid 5μm柱,50×100mm,流动速率140mL/min,5-100％梯度的乙腈/缓冲液(在即将使用前通过使二氧化碳气泡喷射穿过去离子水15分钟所制备的碳酸缓冲液)]纯化,得到标题化合物(0.8g,3.0mmol,37％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(t,J＝8.9Hz,1H),7.09(dd,J＝11.5,2.9Hz,1H),6.85(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.10(t,J＝6.0Hz,2H),3.65(t,J＝6.5Hz,2H),2.24(p,J＝6.3Hz,2H);MS(DCI$^+$)m/z 350(M+NH_4)$^+$。

[2404] 实施例588C:({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}[3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙基]氨基)乙酸叔丁酯

[2405] 标题化合物是如实施例582C中所述,用实施例588A的产物取代实施例582B的产物,并用实施例588B的产物取代4-(溴甲基)-1-氯-2-氟苯制备。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm

7.33(t,J＝8.6Hz,1H),7.27-7.22(m,1H),6.79(s,1H),6.78-6.70(m,2H),6.70-6.62(m,2H),4.39(s,2H),4.00(t,J＝6.1Hz,2H),3.29(s,2H),2.88(t,J＝6.9Hz,2H),2.18(s,6H),1.90(p,J＝6.5Hz,2H),1.47(s,9H);MS(ESI$^+$)m/z 585(M+H)$^+$。

[2406] 实施例588D:({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}[3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙基]氨基)乙酸(化合物687)

[2407] 标题化合物是如实施例585中所述,用实施例588C的产物取代实施例586的产物制备。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.37(t,J＝8.7Hz,1H),7.34(t,J＝8.7Hz,1H),6.92(dd,J＝10.9,2.8Hz,1H),6.87(dd,J＝11.1,2.8Hz,1H),6.81(ddd,J＝8.9,2.9,1.3Hz,1H),6.78(ddd,J＝8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.50(s,2H),4.09(t,J＝5.8Hz,2H),3.94(s,2H),3.30-3.26(m,2H),2.42(s,6H),2.21-2.11(m,2H);MS(APCI$^+$)m/z 529(M+H)$^+$。

[2408] 实施例589:({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙基]氨基)乙酸叔丁酯(化合物688)

[2409] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.33(t,J＝8.6Hz,1H),7.26(t,J＝8.7Hz,1H),6.81(s,1H),6.78-6.61(m,4H),4.40(s,2H),4.00(t,J＝5.9Hz,2H),3.42(s,2H),3.16(t,J＝5.9Hz,2H),2.22(s,6H),1.47(s,9H);MS(ESI$^+$)m/z 571(M+H)$^+$。

[2410] 实施例590:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-氧代基-1-{2-[(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)氧基]乙酰胺基}-2-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基)乙酰胺(化合物689)

[2411] 标题化合物是使用实施例501D中所述的方法,用实施例503A取代实施例501C并用2,2,3,3-四氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇取代2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.79(s,1H),8.36(s,1H),7.85(s,1H),7.51(t,J＝8.8Hz,1H),7.40(d,J＝9.1Hz,1H),7.15-7.07(m,2H),6.94(dd,J＝9.2,2.9Hz,1H),6.87(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.59(s,2H),4.53(s,2H),2.76-2.65(m,2H),2.27(td,J＝11.6,4.6Hz,2H),1.91(td,J＝11.5,4.2Hz,2H),1.57-1.47(m,2H)。MS(+ESI)m/z 606.2(M+H)$^+$。

[2412] 实施例591:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(1-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}-3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基)乙酰胺(化合物690)

[2413] 实施例591A:2-氯-N-(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺

[2414] 用2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(257mg,0.677mmol)处理实施例503A、2-氯乙酸(58.8mg,0.623mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.331mL,1.895mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的混合物,并在环境温度下搅拌反应30分钟。浓缩所述混合物,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。使用经25分钟30-100%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到85mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.65(s,1H),8.53(s,1H),7.80(s,1H),7.47(t,J＝8.9Hz,1H),7.07(dd,J＝11.3,2.9Hz,1H),6.83(ddd,J＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.54(s,2H),4.00(s,2H),2.70-2.59(m,2H),2.20(td,J＝11.4,4.1Hz,2H),1.81(td,J＝11.5,4.2Hz,2H),1.53-1.43(m,2H);MS(+

ESI)m/z 418.2(M+H)$^+$。

[2415] 实施例591B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(1-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙酰胺基}-3-氧代基-2-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基)乙酰胺

[2416] 标题化合物是使用与实施例538中所述相同的程序,用实施例591A取代476A合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.79(s,1H),8.36(s,1H),7.85(s,1H),7.51(t,J=8.8Hz,1H),7.40(d,J=9.1Hz,1H),7.15-7.07(m,2H),6.94(dd,J=9.2,2.9Hz,1H),6.87(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,1H),4.59(s,2H),4.53(s,2H),2.76-2.65(m,2H),2.27(td,J=11.6,4.6Hz,2H),1.91(td,J=11.5,4.2Hz,2H),1.57-1.47(m,2H);MS(+ESI)m/z 508.3(M+H)$^+$。

[2417] 实施例592:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-氧代基-1-{2-[(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)氧基]乙酰胺基}-2-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基)乙酰胺(化合物691)

[2418] 标题化合物是作为与实施例591A中所述的相同的反应的副产物分离。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.91(dd,J=4.4,1.4Hz,1H),8.79(s,1H),8.77-8.67(m,2H),7.91(s,1H),7.68(dd,J=8.4,4.5Hz,1H),7.57(t,J=8.8Hz,1H),7.18(dd,J=11.3,2.9Hz,1H),6.94(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.15(s,2H),4.65(s,2H),2.75(td,J=11.8,3.7Hz,2H),2.34(td,J=11.4,3.9Hz,2H),1.95(td,J=11.3,4.2Hz,2H),1.65-1.55(m,2H);MS(+ESI)m/z 518.3(M+H)$^+$。

[2419] 实施例593:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙基](2-羟基乙基)氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物692)

[2420] 实施例593A:N-(3-((2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙基)(3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[2421] 将碳酸钾(62.4mg,0.45mmol)和实施例90A的产物(50mg,0.11mmol)与N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)组合并在环境温度下搅拌。整份加入实施例588B的产物(91mg,0.34mmol)。在30℃下搅拌所得混合物72小时。反应混合物通过微纤维玻璃料过滤且所得溶液直接通过制备型HPLC[YMC TriArt^{TM}C18Hybrid 5μm柱,50×100mm,流动速率140mL/min,50-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(27mg,0.034mmol,38%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.64(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.06(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),7.03(dd,J=11.6,2.8Hz,1H),6.84(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.80(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.46(s,2H),4.01(t,J=6.1Hz,2H),3.53(t,J=6.7Hz,2H),2.63(t,J=6.8Hz,2H),2.57(t,J=6.7Hz,2H),1.98(s,6H),1.78(p,J=6.5Hz,2H),0.84(s,9H),0.00(s,6H);MS(APCI$^+$)m/z 629(M+H)$^+$。

[2422] 实施例593B:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙基](2-羟基乙基)氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物692)

[2423] 标题化合物是如实施例91中所述,用实施例593A的产物取代实施例90的产物,并在制备型HPLC中用pH10水性缓冲液(用25mM碳酸氢铵调至pH10)取代碳酸缓冲液制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm(含有0.25当量(10重量%)Bu_4NOH)8.63(s,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.43(t,J=8.9Hz,1H),7.05(dd,J=6.6,2.9Hz,1H),7.02(dd,J=6.7,2.8Hz,1H),6.85-6.78(m,2H),4.45(s,2H),4.00(t,J=6.1Hz,2H),3.48-3.38(m,2H),2.60(t,J=6.9Hz,2H),2.52(t,J=6.8Hz,2H),1.96(s,6H),1.77(p,J=6.5Hz,2H)0.25当量Bu_4NOH,

3.18-3.11(m,2H)0.25当量Bu_4NOH,1.61-1.49(m,2H)0.25当量Bu_4NOH,1.30(h,J＝7.3Hz,2H)0.25当量Bu_4NOH,0.92(t,J＝7.3Hz,3H)0.25当量Bu_4NOH;MS(APCI$^+$)m/z 515(M+H)$^+$。

[2424] 实施例594:(2R)-2-({(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}氨基)-4-(4-氯苯氧基)丁酸(化合物693)

[2425] 标题化合物是通过对实施例607D进行手性制备型SFC(超临界流体色谱法),作为从柱洗脱的第二个峰分离。制备型SFC是在SuperChrom™软件控制下运行THAR/Waters SFC 80系统的上进行。制备型SFC系统配备8向制备型柱切换器,CO_2泵、调节泵、自动背压调控器(ABPR)、UV检测器和6位洗脱份收集器。流动相包含在甲醇调节剂存在下,以流动速率80g/min加压至350psi的Dewar完全干燥的未经认证的CO_2所供应的超临界CO_2。柱温为34℃,且背压调控器设定成维持100巴。将样品溶解于甲醇中达到5mg/mL浓度。将样品以2mL注射液装载至调节剂流中。流动相在50％甲醇(含0.1％二乙胺):CO_2下保持等浓度。以时间触发洗脱份收集。仪器装备尺寸为30mm i.d.×250mm长度且具有5μm颗粒的Whelk-O®柱。绝对立体化学为任意指定的。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(t,J＝8.9Hz,1H),7.40-7.28(m,3H),7.04(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),7.02-6.92(m,2H),6.82(dd,J＝9.0,2.8Hz,1H),5.19(s,brd,1H),4.47(d,J＝13.9Hz,2H),4.06(dtd,J＝22.5,11.8,10.8,5.0Hz,3H),2.14-1.41(m,12H);MS(ESI$^+$)m/z 555.3(M+H)$^+$。

[2426] 实施例595:(2S)-2-({(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}氨基)-4-(4-氯苯氧基)丁酸(化合物694)

[2427] 标题化合物是通过对实施例607D进行手性制备型SFC(超临界流体色谱法),作为从柱洗脱的第一个峰分离。绝对立体化学为任意指定的。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(t,J＝8.8Hz,1H),7.38-7.24(m,3H),7.04(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),7.02-6.91(m,2H),6.82(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.17(s,brd,1H),4.45(s,2H),4.06(qt,J＝10.8,5.1Hz,3H),2.19-1.31(m,12H);MS(ESI$^+$)m/z 555.2(M+H)$^+$。

[2428] 实施例596:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(2-甲基-3-氧代基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物695)

[2429] 实施例596A:2-((2-甲基-3-氧代基异吲哚啉-5-基)氧基)乙酸叔丁酯

[2430] 在环境温度下,向6-羟基-2-甲基异吲哚啉-1-酮(0.50g,3.1mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3.6mL)中的溶液中加入碳酸钾(0.847g,6.13mmol)和溴乙酸叔丁酯(0.52mL,3.5mmol)。将所述混合物升温至70℃并将其搅拌2.5小时。然后,将所述混合物冷却至环境温度并用乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)稀释。分离各层,并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取水层。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩,得到标题化合物(0.85g,3.1mmol,定量产率),不经纯化即用于下一步骤。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(d,J＝8.3Hz,1H),7.14(dd,J＝8.3,2.5Hz,1H),7.10(d,J＝2.4Hz,1H),4.74(s,2H),4.37(s,2H),3.06(s,3H),1.42(s,9H);MS(ESI$^+$)m/z 278(M+H)$^+$。

[2431] 实施例596B:2-((2-甲基-3-氧代基异吲哚啉-5-基)氧基)乙酸

[2432] 向实施例596A(0.85g,3.1mmol)于二氯甲烷(4.60mL)中的溶液中加入三氟乙酸(0.24mL,3.1mmol),并在环境温度下搅拌所得混合物1小时,然后浓缩,得到标题化合物,不经纯化即用于下一步骤。MS(ESI$^+$)m/z 222(M+H)$^+$。

[2433] 实施例596C:(S)-(2-羟基-4-(2-((2-甲基-3-氧代基异吲哚啉-5-基)氧基)乙酰

胺基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2434] 利用实施例569中所描述的方法,进行以下修改,得到标题化合物:(1),用实施例445B取代实施例9B;(2)用实施例596B取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸;和(3)通过制备型HPLC(Waters XBridge™C18 5μm OBD柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/0.1%三氟乙酸/水)纯化。MS(ESI+)m/z 460(M+H)+。

[2435] 实施例596D:(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-((2-甲基-3-氧代基异吲哚啉-5-基)氧基)乙酰胺

[2436] 向实施例596C(0.15g,0.33mmol)于二氯甲烷(0.450mL)中的溶液中加入三氟乙酸(0.10mL,1.3mmol),并在环境温度下搅拌所得混合物过夜并浓缩,得到标题化合物,不经纯化即用于下一步骤。MS(ESI+)m/z 360(M+H)+。

[2437] 实施例596E:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(2-甲基-3-氧代基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2438] 利用实施例569中所描述的方法,进行以下修改,得到标题化合物:(1)用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸;(2)用实施例596D取代实施例9B;(3)在纯化以裂解形成的任何酯化产物前,另外将反应混合物与LiOH(1N水溶液,5mL)一起搅拌2小时;以及(4)通过制备型HPLC(Waters XBridge™C18 5μm OBD柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/0.1%三氟乙酸/水)纯化。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.41-7.29(m,3H),7.10(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),6.75(dd,J=10.1,2.9Hz,1H),6.70-6.63(m,1H),6.38(s,1H),6.28(s,1H),4.46-4.38(m,4H),4.35(s,2H),4.18(d,J=8.8Hz,1H),3.22(s,3H),2.57(s,1H),2.47(t,J=11.9Hz,1H),2.15-2.06(m,4H),1.84(dd,J=24.5,13.1Hz,2H),1.72-1.62(m,1H),1.44-1.27(m,1H),1.26(s,1H);MS(ESI+)m/z 546(M+H)+。

[2439] 实施例597:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{[3-(4-氯苯氧基)丙基](甲基)氨基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物696)

[2440] 实施例597A:(S)-(4-((3-(4-氯苯氧基)丙基)氨基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2441] 将碳酸铯(1.0g,3.07mmol)和实施例445B的产物(300mg,1.03mmol)与N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)组合并在环境温度下搅拌。整份加入1-(3-溴丙氧基)-4-氯苯(281mg,1.13mmol,Enamine)。在35℃下搅拌所得混合物18小时。反应混合物经由硅藻土垫过滤,且所得溶液直接通过制备型HPLC[YMC TriArt™C18Hybrid 5μm柱,50×100mm,流动速率140mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(190mg,0.45mmol,44%产率)。MS(ESI+)m/z 425(M+H)+。

[2442] 实施例597B:(S)-(4-((3-(4-氯苯氧基)丙基)氨基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2443] 将实施例597A的产物(140mg,0.33mmol)、三氟乙酸(0.18mL)和甲醛(37重量%于H_2O中,0.073mL)与甲醇(2mL)组合并在环境温度下搅拌。整份加入氰基硼氢化钠(145mg,2.31mmol)。在环境温度下搅拌所得反应混合物1小时,且再加入甲醛(37重量%于H_2O中,0.15mL)、氰基硼氢化钠(145mg,2.31mmol)和三氟乙酸(0.18mL)。在环境温度下再搅拌所得混合物一小时,通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶

液，用氢氧化铵调至pH 10)]纯化，得到标题化合物(110mg，0.25mmol，76％产率)。(APCI$^+$) m/z 439(M+H)$^+$。

[2444] 实施例597C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{[3-(4-氯苯氧基)丙基](甲基)氨基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2445] 标题化合物是如实施例83C中所述，用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(可购自Combi-Blocks)取代实施例83B的产物，并用实施例597B的产物取代实施例9A的产物制备。^{1}H NMR(501MHz，DMSO-d_6)δppm 7.48(t，J＝8.9Hz，1H)，7.34-7.27(m，2H)，7.24(s，1H)，7.05(dd，J＝11.4，2.9Hz，1H)，6.97-6.90(m，2H)，6.82(ddd，J＝8.9，2.9，1.2Hz，1H)，5.01(d，J＝3.9Hz，1H)，4.45(s，2H)，3.99-3.92(m，3H)，2.48-2.37(m，2H)，2.08(s，3H)，2.00(ddd，J＝12.7，10.8，4.7Hz，1H)，1.95-1.81(m，2H)，1.81-1.69(m，4H)，1.63-1.55(m，1H)，1.53-1.34(m，4H)；MS(APCI$^+$)m/z 525(M+H)$^+$。

[2446] 实施例598：N，N'-(双环[1.1.1]戊-1，3-二基)双[3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙酰胺](化合物697)

[2447] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.52(s，2H)，7.41(t，J＝8.9Hz，2H)，7.01(dd，J＝11.5，2.9Hz，2H)，6.77(ddd，J＝9.0，2.8，1.1Hz，2H)，4.13(t，J＝6.1Hz，4H)，2.48-2.41(m，4H)，2.15(s，6H)；MS(APCI$^+$)m/z 499(M+H)$^+$。

[2448] 实施例599：3-[{1，4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-2-基}(甲基)氨基]丙酸(化合物698)

[2449] 实施例599A：N，N'-(2-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1，4-二基)双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺)

[2450] 将实施例198(1g，1.9mmol)和戴斯-马丁高碘烷(1，1，1-三(乙酰基氧基)-1，1-二氢-1，2-苯并二氧杂环戊烯-3-(1H)-酮)(1.60g，3.78mmol)于二氯甲烷(7.6mL)中的悬浮液搅拌2小时。向反应混合物中再加入戴斯-马丁高碘烷(1，1，1-三(乙酰基氧基)-1，1-二氢-1，2-苯并二氧杂环戊烯-3-(1H)-酮)(1.60g，3.78mmol)，并搅拌所述混合物2小时。接着用Na_2SO_3(2mL，饱和水溶液)淬灭反应混合物，搅拌5分钟，用二氯甲烷(2×10mL)萃取，并浓缩。残余物在正相柱上进行色谱分离(25％乙酸乙酯/二氯甲烷)，得到标题化合物(0.85g，1.6mmol，85％产率)。MS(ESI$^+$)m/z 527(M+H)$^+$。

[2451] 实施例599B：N，N'-(2-(甲基氨基)双环[2.2.2]辛烷-1，4-二基)双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺)

[2452] 在50℃下，将实施例599A(0.080g，0.15mmol)、甲基胺盐酸盐(0.031g，0.46mmol)、氯化锌(0.23mL，0.46mmol，1.9M的2-甲基四氢呋喃溶液)和氰基硼氢化钠(0.048g，0.76mmol)于甲醇(1mL)中的混合物搅拌3天。接着浓缩反应混合物，且残余物通过制备型HPLC(Waters XBridge™C18 5μm OBD柱，30×100mm，流动速率40mL/min，5-100％梯度的乙腈/0.1％三氟乙酸/水)纯化，得到标题化合物(0.068g，0.13mmol，87％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 10.51(s，1H)，7.89(s，1H)，7.76(d，J＝6.7Hz，1H)，7.59(t，J＝8.8Hz，1H)，7.49(t，J＝8.8Hz，2H)，7.26(dd，J＝11.0，3.0Hz，1H)，7.04(dd，J＝11.5，2.9Hz，2H)，6.87-6.79(m，2H)，5.29(d，J＝16.5Hz，1H)，5.19(d，J＝16.3Hz，1H)，4.49(t，J＝9.2Hz，4H)，4.05(d，J＝8.7Hz，2H)，3.04(s，3H)，2.57(s，1H)，2.06(d，J＝8.2Hz，1H)，1.91(s，1H)，1.81(d，J＝11.8Hz，2H)，1.72(s，1H)；MS(ESI$^+$)m/z 542(M+H)$^+$。

[2453] 实施例599C:3-((1,4-双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-2-基)(甲基)氨基)丙酸叔丁酯

[2454] 向实施例599B(0.057g,0.11mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.75mL)和丙酮(0.75mL)中的溶液中加入碳酸钾(0.044g,0.32mmol)、碘化钠(0.008g,0.053mmol)和3-溴丙酸叔丁酯(0.050mL,0.32mmol)。在80℃下将所述反应混合物搅拌过夜。再加入碳酸钾(0.044g,0.32mmol)、碘化钠(0.008g,0.053mmol)和3-溴丙酸叔丁酯(0.050mL,0.32mmol),并在80℃下继续搅拌所述混合物2天。再加入碘化钠(0.008g,0.053mmol)和3-溴丙酸叔丁酯(0.050mL,0.32mmol),并在80℃下继续搅拌所述混合物4天。然后,将反应混合物冷却至环境温度,浓缩,用N,N-二甲基甲酰胺/水(3:1,1.2mL)稀释,过滤,并通过制备型HPLC(Waters XBridge™C18 5μm OBD柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/0.1%三氟乙酸/水)纯化,得到标题化合物(0.0093g,0.014mmol,13%产率)。MS(ESI$^+$)m/z 670(M+H)$^+$。

[2455] 实施例599D:3-[{1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-2-基}(甲基)氨基]丙酸

[2456] 利用实施例596D中所描述的方法,用实施例599C取代实施例596C,并将反应时间缩短为4小时代替过夜,且通过制备型HPLC(Waters XBridge™C18 5μm OBD柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/0.1%三氟乙酸/水)纯化,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.33(dd,J=18.1,9.4Hz,2H),6.74(d,J=9.4Hz,2H),6.66(d,J=8.9Hz,2H),4.69(s,1H),4.38(d,J=16.8Hz,4H),3.04(s,2H),3.02(s,3H),2.95(s,2H),1.94-1.50(m,7H),0.88-0.81(m,10H);MS(ESI$^+$)m/z 614(M+H)$^+$。

[2457] 实施例600:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{[2-(4-氯苯氧基)-1-氰基乙基]氨基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物699)

[2458] 向实施例338B(0.060g,0.175mmol)于乙醇(EtOH)(3mL)中的溶液中加入2-(4-氯苯氧基)乙醛(0.036g,0.210mmol),随后逐渐加入三甲基氰硅烷(0.030mL,0.228mmol)且最后整份加入氯化铵(2.81mg,0.053mmol)。在70℃下加热所得混合物过夜。浓缩所述混合物,且残余物通过HPLC纯化(参见实施例529D中的方案),得到标题化合物(8.4mg,7.5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.37(d,J=8.9Hz,2H),7.30(d,J=3.7Hz,1H),7.12-6.96(m,3H),6.83(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),4.48-4.43(m,3H),4.24-4.03(m,3H),2.22-1.41(m,10H);MS(ESI$^+$)m/z 522.3(M+H)$^+$。

[2459] 实施例601:[{1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-2-基}(甲基)氨基]乙酸(化合物700)

[2460] 实施例601A:2-((1,4-双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-2-基)(甲基)氨基)乙酸叔丁酯

[2461] 利用实施例599C中所描述的方法,用溴乙酸叔丁酯取代3-溴丙酸叔丁酯并缩短反应时间(过夜)且仅最初加入反应物,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,诊断峰)δppm 7.90(s,1H),7.66(s,1H),7.48(td,J=8.9,5.5Hz,2H),7.17-7.08(m,1H),7.06-6.98(m,1H),6.92-6.85(m,1H),6.82(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),4.47(d,J=14.8Hz,4H),4.02(d,J=14.6Hz,5H),2.41(s,4H),2.18(s,3H),2.18-2.04(m,1H),1.97(s,2H),1.81(s,3H),1.75(d,J=12.7Hz,1H),1.65(s,1H),1.41(s,9H);MS(ESI$^+$)m/z 656(M+H)$^+$。

[2462] 实施例601B:[{1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-2-基}

(甲基)氨基]乙酸

[2463] 向实施例601A(0.032g,0.043mmol)于二氯甲烷(0.07mL)中的溶液中加入三氟乙酸(0.01mL),并在环境温度下搅拌所得混合物7小时。浓缩反应混合物并通过制备型HPLC(Waters XBridge™C18 5μm OBD柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/0.1%三氟乙酸/水)纯化,得到标题化合物(0.009g,0.014mmol,33%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.32(d,J=8.3Hz,2H),6.70(d,J=21.5Hz,4H),6.23(s,1H),4.45(m,2H),4.35(m,2H),2.66(s,3H),2.14(m,2H),1.29(m,1H),1.26(m,7H),0.84(m,10H);MS(ESI$^+$)m/z 600(M+H)$^+$。

[2464] 实施例602:N,N'-(2-{[3-(羟基甲基)氧杂环丁烷-3-基]氨基}双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物701)

[2465] 利用实施例599B中所述的方法,用(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲醇取代甲基胺盐酸盐,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.73(d,J=3.8Hz,2H),7.48(td,J=8.9,1.4Hz,2H),7.12-7.04(m,1H),7.06-6.98(m,1H),6.88-6.78(m,2H),4.73(s,1H),4.59(d,J=14.8Hz,1H),4.56-4.48(m,2H),4.46(s,2H),4.48-4.42(m,1H),4.33(d,J=7.3Hz,1H),3.83-3.94(m,2H),2.34(d,J=10.9Hz,1H),2.24-2.18(m,2H),2.12(m,1H),1.89(m,1H),1.84(d,J=10.8Hz,2H),1.79(d,J=12.9Hz,1H),1.62(m,1H);MS(ESI$^+$)m/z614(M+H)$^+$。

[2466] 实施例604:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-{[3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙基]氨基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物703)

[2467] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J=8.2Hz,1H),7.47-7.41(m,1H),7.43(s,1H),7.07-6.99(m,2H),6.81(m,J=9.0,4.0,2.9,1.1Hz,2H),4.46(d,J=3.6Hz,1H),4.42(s,2H),4.05-3.99(m,2H),3.69-3.64(m,1H),2.59-2.51(m,2H),1.92-1.68(m,7H),1.64(td,J=11.8,5.7Hz,1H),1.55-1.48(m,1H),1.45-1.36(m,3H);MS(APCI$^+$)m/z 529(M+H)$^+$。

[2468] 实施例605:N-(3-{双[3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺(化合物704)

[2469] 将碳酸铯(40mg,0.12mmol)和实施例27D的产物(35mg,0.12mmol)与N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)组合并在环境温度下搅拌。整份加入实施例588B的产物(36mg,0.14mmol)。在环境温度下搅拌所得混合物3小时且接着在60℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却至环境温度并经由硅藻土垫过滤。所得溶液直接通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸)]纯化,得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(5mg,6.5μmol,5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.26(t,J=8.7Hz,1H),7.21(t,J=8.8Hz,2H),6.79(dd,J=11.1,2.8Hz,1H),6.73(dd,J=11.1,2.8Hz,2H),6.69(ddd,J=8.9,2.9,1.3Hz,1H),6.63(ddd,J=8.9,2.9,1.3Hz,2H),4.11-3.84(m,6H),3.51(t,J=7.2Hz,2H),3.15-3.06(m,2H),2.47(br s,6H),2.12-1.89(m,4H);MS(ESI$^+$)m/z 657(M+H)$^+$。

[2470] 实施例606:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙基]氨基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物705)

[2471] 在实施例605中进行制备型HPLC纯化也得到含有此标题化合物的洗脱份。合并这些洗脱份并减压浓缩。将所得残余物溶解于甲醇中,通过微纤维玻璃料过滤并通过制备型

HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(5mg,10.6μmol,9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6/D_2O)δppm 7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.43(t,J=8.9Hz,1H),7.07-6.97(m,2H),6.88-6.77(m,2H),4.43(s,2H),4.00(t,J=6.4Hz,2H),2.56(t,J=7.0Hz,2H),1.95(s,6H),1.80(p,J=6.7Hz,2H);MS(ESI$^+$)m/z 471(M+H)$^+$。

[2472] 实施例607:2-({(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}氨基)-4-(4-氯苯氧基)丁酸(化合物706)

[2473] 实施例607A:4-(4-氯苯氧基)丁酸乙酯

[2474] 将4-氯苯酚(10g,78mmol)和4-溴丁酸乙酯(22.8g,117mmol)于乙醇(100mL)中的混合物与K_2CO_3(16.1g,117mmol)一起回流12小时。冷却反应混合物并过滤。减压浓缩滤液。向残余物中加入乙酸乙酯(100mL)和H_2O(70mL)。分离二相,并用乙酸乙酯(3×40mL)萃取水相。将合并的有机相合并,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=100:1至5:1)纯化,得到标题化合物(10g,39.1mmol,50%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm=7.33-7.27(m,2H),6.96-6.90(m,2H),4.06(q,J=7.1Hz,2H),3.97(t,J=6.3Hz,2H),2.44(t,J=7.3Hz,2H),1.95(quin,J=6.8Hz,2H),1.17(t,J=7.1Hz,3H)。

[2475] 实施例607B:2-溴-4-(4-氯苯氧基)丁酸乙酯

[2476] 在-70℃下,向二异丙基氨基锂(0.494mL,0.989mmol,2M的正己烷溶液)于无水四氢呋喃(2mL)中的搅拌溶液中加入氯三甲基硅烷(0.188mL,1.48mmol),随后加入在四氢呋喃(0.5mL)中的实施例607A(0.2g,0.824mmol)。在-70℃下搅拌反应混合物2小时并在-70℃下加入1-溴吡咯烷-2,5-二酮(0.147g,0.824mmol)。接着在15℃下搅拌所述混合物1.5小时。向所述混合物中加入乙酸乙酯(4mL)和H_2O(4mL)。分离二相,并用乙酸乙酯(3×4mL)萃取水相。合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩。残余物经由薄层色谱法(TLC((SiO$_2$,石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化,得到标题化合物(0.15g,0.42mmol,50%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.26-7.22(m,2H),6.86-6.80(m,2H),4.56(dd,J=5.7,8.8Hz,1H),4.26(ttd,J=3.6,7.1,10.7Hz,2H),4.15-4.04(m,2H),2.63-2.52(m,1H),2.45-2.35(m,1H),1.31(t,J=7.2Hz,3H)。

[2477] 实施例607C:2-({(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}氨基)-4-(4-氯苯氧基)丁酸乙酯

[2478] 将实施例338B(0.200g,0.583mmol)、实施例607B(0.281g,0.875mmol)和三乙胺(0.163mL,1.167mmol)于二甲基甲酰胺(DMF)(4mL)中的混合物搅拌4天。用盐水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取(2×)。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。残余物在24g柱上使用Biotage®Isolera™One快速系统,用庚烷/乙酸乙酯(5:5至2:8)洗脱来纯化,得到标题化合物(90.6mg,27%)。MS(ESI$^+$)m/z 583.3(M+H)$^+$。

[2479] 实施例607D:2-({(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}氨基)-4-(4-氯苯氧基)丁酸

[2480] 用氢氧化锂单水合物(18.99mg,0.452mmol)于水(0.8ml)中的溶液处理实施例607C(88.0mg,0.151mmol)于四氢呋喃(THF)(1.5ml)和甲醇(MeOH)(1.2ml)中的溶液。在35℃下搅拌所述混合物2小时。蒸发大部分溶剂(浴温为35℃)。用乙酸乙酯和5%柠檬酸处理

残余物。过滤悬浮液。用水和乙酸乙酯冲洗所述固体，并用真空烘箱干燥(T＝45℃)，得到标题化合物(43.0mg，51％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.47(t，J＝8.9Hz，1H)，7.39-7.24(m，3H)，7.04(dd，J＝11.4，2.9Hz，1H)，7.01-6.90(m，2H)，6.82(ddd，J＝9.0，2.9，1.2Hz，1H)，5.15(s，brd，1H)，4.45(s，2H)，4.14-4.00(m，3H)，3.48-3.39。(m，1H)，2.17-1.33(m，12H)；MS(ESI$^+$)m/z 555.3(M+H)$^+$。

[2481] 实施例608：N，N'-{2-[(2-羟基乙基)氨基]双环[2.2.2]辛烷-1，4-二基}双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物707)

[2482] 利用实施例599B中所述的方法，用2-氨基乙醇取代甲基胺盐酸盐，且虽然引起不完全转化，但将反应改变为缩短反应时间(过夜)，得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz，$CDCl_3$)δppm 7.68(s，1H)，7.37-7.31(m，2H)，6.81-6.64(m，4H)，6.29(d，J＝13.2Hz，1H)，4.39(d，J＝12.2Hz，5H)，3.16-3.06(m，4H)，2.28(t，J＝12.2Hz，2H)，2.03(t，J＝11.8Hz，2H)，1.27(d，J＝14.9Hz，3H)，0.87(dd，J＝17.7，6.6Hz，3H)，0.81(s，3H)；MS(ESI$^+$)m/z 572(M+H)$^+$。

[2483] 实施例610：2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]-N-[(3S)-3-羟基-4-{2-[(1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物709)

[2484] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 13.17(s，1H)，12.84(s，1H)，8.04(s，1H)，7.94(s，1H)，7.64(d，J＝8.8Hz，1H)，7.53(s，1H)，7.27(s，1H)，6.93-6.87(m，1H)，6.80(dd，J＝8.8，2.1Hz，1H)，6.76-6.70(m，1H)，6.64(dd，J＝11.7，1.8Hz，1H)，5.16(d，J＝4.2Hz，1H)，4.53-4.42(m，4H)，4.05-3.94(m，1H)，2.36-2.25(m，1H)，2.25-2.13(m，1H)，2.01-1.73(m，8H)；MS(ESI$^+$)m/z 523(M+H)$^+$。

[2485] 实施例611：N，N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1，4-二基]双{2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺}(化合物710)

[2486] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 13.17(br s，2H)，8.05(d，J＝3.5Hz，2H)，7.52(s，1H)，7.28(s，1H)，6.75(dt，J＝16.5，1.4Hz，2H)，6.68-6.61(m，2H)，5.13(d，J＝4.2Hz，1H)，4.50(s，2H)，4.47(s，2H)，4.06-3.99(m，1H)，2.29(td，J＝10.4，9.5，5.1Hz，1H)，2.19-2.07(m，1H)，2.02-1.72(m，8H)；MS(ESI$^+$)m/z 541(M+H)$^+$。

[2487] 实施例612：N，N'-{2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]双环[2.2.2]辛烷-1，4-二基}双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物711)

[2488] 利用实施例599B中所述的方法，用2-(甲基氨基)乙醇取代甲基胺盐酸盐，得到标题化合物。^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 7.32(td，J＝8.6，4.6Hz，2H)，6.7-6.70(m，3H)，6.65(dd，J＝8.7，2.8Hz，2H)，6.15(s，1H)，4.76(d，J＝11.7Hz，1H)，4.56(d，J＝11.7Hz，1H)，4.40-4.30(m，4H)，4.10(d，J＝9.4Hz，1H)，2.70-2.61(m，1H)，2.52(ddd，J＝12.6，9.0，3.1Hz，1H)，2.39-2.27(m，1H)，2.15(s，3H)，2.05(m，1H)，1.93-1.81(m，2H)，0.84(m，7H)；MS(ESI$^+$)m/z 589(M+H)$^+$。

[2489] 实施例613：N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}-3-(4-氯苯基)-3-(甲基氨基)丙酰胺(化合物712)

[2490] 实施例613A：(S)-(2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1，4-二基)二氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯叔丁酯

[2491] 在0℃下，向实施例445B(1.99g，6.83mmol)和Na_2CO_3(2.171g，20.48mmol)于四氢呋喃(20mL)和水(10mL)中的悬浮液中一次性加入固体氯甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(2.12g，

8.19mmol)。在0℃下搅拌反应混合物5分钟,使其升温至环境温度,搅拌2小时,用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(30mL)和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩,得到标题化合物(3.83g,8.00mmol,117%产率),不经纯化即用于下一步骤。MS(ESI^+)m/z 379(M-C(O)OC(CH_3)$_3$+H)$^+$。

[2492] 实施例613B:(S)-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯盐酸盐

[2493] 将HCl的溶液(51mL,204mmol,4M的二噁烷溶液)加入至实施例613A(48.8g,102mmol)于甲醇(100mL)中的溶液中,并将反应混合物加热至50℃,保持90分钟。然后,浓缩所述混合物,并用乙酸乙酯(3×100mL)湿磨残余物。用真空烘箱干燥所述固体,得到标题化合物(45.06g,109mmol,106%产率),不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI^+)m/z 379(M+H)$^+$。

[2494] 实施例613C:(S)-(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯

[2495] 在环境温度下,将实施例613B(5.64g,13.6mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(3.198g,15.63mmol)和三乙胺(4.75mL,34.1mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的悬浮液搅拌3分钟,然后加入HATU(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)(6.459g,16.99mmol)。搅拌反应混合物60分钟,用乙酸乙酯(100mL)稀释,用0.5N NaOH(100mL)、水(125mL)和盐水(50mL)洗涤,并浓缩,得到残余物。将所述物质溶解于甲醇(4mL)和四氢呋喃(4mL)中,并与1N NaOH水溶液(4.1mL,4.1mmol)一起搅拌20分钟,浓缩以去除大部分挥发性物质,用乙酸乙酯(75mL)稀释,用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩,得到标题化合物(8.1g,14mmol,105%产率),不经纯化即用于下一步骤。MS(ESI^+)m/z 565(M+H)$^+$。

[2496] 实施例613D:(S)-N-(4-氨基-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺

[2497] 向实施例613C(7.68g,13.6mmol)于乙腈(40mL)中的溶液中加入二乙胺(14mL,135mmol),并搅拌反应混合物90分钟,浓缩,用水(25mL)稀释,用1N HCl(15mL)酸化,并用乙酸乙酯(2×20mL)洗涤。用50%NaOH水溶液(1mL)碱化水层并用二氯甲烷(3×25mL)萃取。合并的有机部分干燥(Na_2SO_4)并浓缩。用甲基叔丁基醚(2×10mL)湿磨残余物,并干燥(真空烘箱),得到标题化合物(3.63g,10.6mmol,78%产率)。MS(ESI^+)m/z 384(M+CH_3CN)$^+$。

[2498] 实施例613E:(S)-N-(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-3-(4-氯苯基)-3-氧代基丙酰胺

[2499] 在100℃下,将实施例613D(0.0550g,0.160mmol)和3-(4-氯苯基)-3-氧代基丙酸乙酯(0.0422g,0.186mmol)于甲苯(0.65mL)中的悬浮液搅拌过夜且接着浓缩。对残余物进行色谱分离(二氯甲烷-5%甲醇/二氯甲烷)且再进行色谱分离(66-80%乙酸乙酯/二氯甲烷),得到标题化合物(0.031g,0.058mmol,36%产率)。MS(ESI^+)m/z 523(M+H)$^+$。

[2500] 实施例613F:N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}-3-(4-氯苯基)-3-(甲基氨基)丙酰胺

[2501] 利用实施例599B中所述的方法,用实施例613E取代实施例599A并缩短反应时间(过夜),得到标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.94-8.89(m,2H),7.64(s,1H),7.57-7.51(m,2H),7.51-7.44(m,2H),7.48-7.42(m,1H),7.24(d,J=1.6Hz,1H),7.04(dd,J

＝11.4,2.8Hz,1H),6.81(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.03(s,1H),4.55-4.48(m,1H),4.45(s,2H),3.98(d,J＝9.4Hz,1H),2.82-2.68(m,2H),2.43(t,J＝5.3Hz,3H),2.18-1.93(m,2H),1.91-1.52(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 538(M+H)$^+$。

[2502] 实施例614:N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}-3-(4-氯苯基)-3-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙酰胺(化合物713)

[2503] 利用实施例599B中所描述的方法,进行以下修改,得到标题化合物:(1)用实施例613E取代实施例599A;(2)用氧杂环丁烷-3-胺取代甲基胺盐酸盐;以及(3)缩短反应时间(过夜),得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.73(s,2H),7.64(s,1H),7.56-7.48(m,2H),7.48(d,J＝9.0Hz,2H),7.45(s,1H),7.23(s,1H),7.03(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.81(dd,J＝9.2,2.9Hz,1H),4.70-4.59(m,2H),4.54(s,1H),4.44(s,2H),4.31(dd,J＝14.8,7.1Hz,3H),3.97(d,J＝9.3Hz,1H),2.77(t,J＝5.8Hz,2H),2.22-1.93(m,1H),1.83(d,J＝10.9Hz,1H),1.78-1.71(m,4H),1.59(q,J＝12.4,10.5Hz,4H),1.24(s,2H);MS(ESI$^+$)m/z 580(M+H)$^+$。

[2504] 实施例615:N,N'-{2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基}双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物714)

[2505] 利用实施例599B中所述的方法,用2,2,2-三氟乙胺取代甲基胺盐酸盐,且虽然引起不完全转化,但将反应改变为缩短反应时间(过夜),得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.54(d,J＝2.4Hz,2H),7.49(q,J＝9.1Hz,2H),7.07-6.94(m,2H),6.81(ddt,J＝8.9,6.4,1.9Hz,2H),4.45(d,J＝8.3Hz,4H),3.33-3.19(m,1H),3.09(d,J＝7.4Hz,1H),2.41-2.32(m,2H),2.00-1.88(m,3H),1.91-1.72(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 610(M+H)$^+$。

[2506] 实施例616:N,N'-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物715)

[2507] 利用实施例599B中所述的方法,用3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐取代甲基胺盐酸盐并缩短反应时间(过夜),得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.54-7.41(m,5H),7.05-6.99(m,2H),6.81(dddd,J＝8.8,4.3,3.0,1.2Hz,2H),4.47(s,2H),4.42(s,2H),3.54(dq,J＝34.0,11.4Hz,4H),2.09-2.00(m,2H),1.93(s,2H),1.85-1.72(m,3H),1.57(d,J＝12.0Hz,2H),1.54-1.39(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 604(M+H)$^+$。

[2508] 实施例617:N,N'-[2-(甲氧基甲基)双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物716)

[2509] 实施例617A:1,4-双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸甲酯

[2510] 向实施例470D(250mg,0.650mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(166mg,0.812mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.397mL,2.274mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)中的混合物中加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(371mg,0.974mmol),并在环境温度下搅拌所述混合物30分钟。在高真空下去除N,N-二甲基甲酰胺,且残余物通过HPLC(Phenomenex®Luna®C18(2)10μm 100ÅAXIA™柱(250mm×50mm)。使用经25分钟30-100%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到300mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm

7.56(d,J＝9.3Hz,2H),7.48(td,J＝8.9,1.2Hz,2H),7.01(td,J＝11.3,2.8Hz,2H),6.80(dtd,J＝9.0,3.0,1.2Hz,2H),4.50-4.36(m,4H),3.56(s,3H),2.19(dd,J＝12.8,5.9Hz,1H),2.13-2.02(m,2H),2.06-1.84(m,5H),1.74-1.56(m,2H);MS(+ESI)m/z 571.1(M+H)$^+$。

[2511] 实施例617B:N,N'-(2-(羟基甲基)双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺)

[2512] 在0℃下,向实施例617A(300mg,0.525mmol)于四氢呋喃(10.0mL)中的溶液中缓慢加入氢化铝(III)锂(1.838mL,1.838mmol),并在环境温度下搅拌反应60分钟。加入水,并用二氯甲烷(2×50mL)萃取所述混合物。有机部分经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm100ÅAXIA™柱(250mm×50mm)。使用经25分钟30-100%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到100mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.39(s,1H),7.53-7.43(m,3H),7.02(dt,J＝11.3,3.1Hz,2H),6.80(dd,J＝9.0,2.8Hz,2H),5.10(s,1H),4.42(d,J＝7.2Hz,3H),4.37(d,J＝14.6Hz,1H),3.57(dd,J＝10.8,8.3Hz,1H),2.54(s,0H),2.44(p,J＝5.8Hz,1H),2.23-2.11(m,1H),1.99(t,J＝11.9Hz,1H),1.91(dd,J＝11.9,6.0Hz,1H),1.84(d,J＝10.1Hz,3H),1.74(dd,J＝15.5,10.8Hz,2H),1.45(ddd,J＝12.8,7.0,2.7Hz,1H);MS(+ESI)m/z 545.3(M+H)$^+$。

[2513] 实施例617C:N,N'-(2-(甲氧基甲基)双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺)

[2514] 向实施例617B(0.098g,0.180mmol)于二氯甲烷(2.5mL)中的溶液中加入数滴(二乙基氢羟基)三氟硼酸酯(2.285μl,0.018mmol),随后在0℃下逐滴加入(重氮甲基)三甲基硅烷(0.135mL,0.271mmol),并在环境温度下搅拌反应30分钟。再加入1.5当量(重氮甲基)三甲基硅烷并继续搅拌过夜。加入水,并用二氯甲烷(2×20mL)萃取所述混合物。合并有机层,经硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm100ÅAXIA™柱(250mm×50mm)。经25分钟使用35-100%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到12mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.72(s,1H),7.48(q,J＝8.6Hz,3H),7.02(dt,J＝11.4,2.5Hz,2H),6.81(dtd,J＝9.0,3.1,1.2Hz,2H),4.43(d,J＝7.3Hz,4H),3.44-3.37(m,2H),3.20(s,3H),3.24-3.16(m,1H),2.17-2.06(m,1H),2.06-1.92(m,3H),1.84(tdd,J＝19.6,10.9,4.5Hz,5H),1.56(ddd,J＝12.9,6.7,2.1Hz,1H);MS(+ESI)m/z 557.0(M+H)$^+$。

[2515] 实施例618:1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-2-烯-2-甲酸(化合物717)

[2516] 向实施例619(0.0094g,0.017mmol)于四氢呋喃(0.040mL)和甲醇(0.020mL)中的溶液中加入1N氢氧化钠水溶液(0.020mL,0.020mmol),并搅拌所述混合物3小时。然后,用水稀释所述混合物,用二氯甲烷洗涤,用1N HCl水溶液(0.040mL)酸化,用二氯甲烷萃取,干燥(Na_2SO_4),并浓缩,得到标题化合物(0.0056g,10.08μmol,61.1%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.64(s,1H),8.25(s,1H),7.50(td,J＝8.9,5.0Hz,2H),7.26(s,1H),7.07(dd,J＝11.3,2.9Hz,2H),6.86(dt,J＝8.2,3.5Hz,2H),4.56(s,2H),4.50(s,2H),2.49-2.40(m,2H,buried),1.81(td,J＝10.9,4.4Hz,2H),1.70(td,J＝10.5,3.8Hz,2H),1.48(dd,J＝11.9,4.6Hz,2H);MS(ESI$^+$)m/z 555.1(M+H)$^+$。

[2517] 实施例619:1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-2-烯-2-甲酸甲酯(化合物718)

[2518] 实施例619A:三氟甲烷磺酸1,4-双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-2-烯-2-基酯

[2519] 在0℃下,向实施例599A(0.1478g,0.280mmol)和1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺(0.2017g,0.565mmol)于四氢呋喃(0.56mL)中的悬浮液中逐滴加入1M双(三甲基硅烷基)氨基锂的四氢呋喃溶液(0.56mL,0.560mmol),并在0℃下搅拌所述混合物10分钟,并在环境温度下搅拌1小时。再用四氢呋喃(0.56mL)稀释所述混合物,加热至60℃,保持15小时,用乙酸乙酯稀释,用1N NaOH水溶液和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。残余物在硅胶上进行色谱分离(5%乙酸乙酯/CH_2Cl_2),得到标题化合物(0.070g,0.106mmol,37.9%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.42(s,1H),8.35(s,1H),7.48(dt,J=11.3,8.8Hz,2H),7.04(ddd,J=16.9,11.3,2.9Hz,2H),6.84(dddd,J=10.2,8.9,2.9,1.2Hz,2H),6.27(s,1H),4.56(d,J=1.1Hz,4H),2.22-2.09(m,2H),1.81(dtd,J=23.2,11.4,5.4Hz,4H),1.67(td,J=10.6,10.0,4.2Hz,2H);MS(ESI$^-$)m/z 656.7(M+H)$^-$。

[2520] 实施例619B:1,4-双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-2-烯-2-甲酸甲酯

[2521] 用氮气使实施例619A(0.0256g,0.039mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)($PdCl_2$(dppf),1.420mg,1.941μmol)于甲醇(2mL)和三乙胺(6.49μL,0.047mmol)中的溶液脱气,用一氧化碳(50psi)加压,并加热至40℃,保持16小时。浓缩反应混合物,且残余物在硅胶上进行色谱分离(10%乙酸乙酯/二氯甲烷),得到标题化合物(0.0140g,0.025mmol,63.3%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),8.27(s,1H),7.49(td,J=8.9,1.4Hz,2H),7.13(s,1H),7.07(ddd,J=11.4,10.5,2.9Hz,2H),6.86(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,2H),4.56(s,2H),4.52(s,2H),3.61(s,3H),2.04-1.97(m,2H),1.84-1.78(m,2H),1.77-1.68(m,4H);MS(ESI$^+$)m/z 569.0(M+H)$^+$。

[2522] 实施例620:N,N'-[2-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物719)

[2523] 利用实施例599B中所述的方法,用氮杂环丁烷-3-醇取代甲基胺盐酸盐,且虽然引起不完全转化,但将反应改变为缩短反应时间(3小时),得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.87(s,1H),7.75(s,1H),7.54-7.43(m,2H),7.11(s,1H),7.03(ddd,J=11.3,5.4,2.9Hz,2H),6.81(dd,J=7.6,4.6Hz,1H),4.56(d,J=1.9Hz,2H),4.45(s,2H),4.33(m,1H),3.98(m,2H),3.69(m,2H),2.07(d,J=10.3Hz,2H),1.96-1.65(m,6H),1.48(s,2H);MS(ESI$^+$)m/z 586(M+H)$^+$。

[2524] 实施例621:2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]-N-[(3S)-3-羟基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物720)

[2525] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 13.17(s,1H),8.44(d,J=2.8Hz,1H),8.04(s,1H),7.85(d,J=8.7Hz,1H),7.55(dd,J=8.7,2.9Hz,1H),7.52(s,1H),7.40(s,1H),6.75-6.70(m,1H),6.64(dd,J=11.6,1.8Hz,1H),5.05(d,J=4.1Hz,1H),4.65(s,2H),4.47(s,2H),4.11-4.06(m,1H),2.28(ddd,J=12.0,9.6,2.1Hz,1H),2.06-1.73(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 552(M+H)$^+$。

[2526] 实施例622:2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]-N-{(3S)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物721)

[2527] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.17(s,1H),8.04(s,1H),7.52(s,1H),7.21(s,1H),7.17-7.08(m,2H),6.99-6.91(m,2H),6.76-6.71(m,1H),6.64(dd,J=11.6,1.8Hz,1H),5.14(d,J=4.3Hz,1H),4.47(s,2H),4.39(s,2H),4.05-3.95(m,1H),2.29(td,J=10.8,9.7,5.4Hz,1H),2.20-2.09(m,1H),2.03-1.72(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 501(M+H)$^+$。

[2528] 实施例623:N,N'-{2-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基}双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物722)

[2529] 利用实施例599B中所述的方法,用氧杂环丁烷-3-胺取代甲基胺盐酸盐,且虽然引起不完全转化,但将反应改变为缩短反应时间(过夜),得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.78(d,J=12.6Hz,2H),7.53-7.44(m,2H),7.10(dd,J=11.3,3.0Hz,1H),7.03(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.87(dd,J=8.7,2.8Hz,1H),6.82(ddd,J=9.2,2.9,1.2Hz,1H),4.78-4.65(m,3H),4.63-4.50(m,2H),4.50(s,1H),4.46(s,2H),4.15(s,1H),3.71(m,1H),2.29(m,2H),2.15(m,2H),1.92(m,2H),1.80(d,J=7.7Hz,3H),1.60(s,1H);MS(ESI$^+$)m/z 586(M+H)$^+$。

[2530] 实施例624:N,N'-(2-丙基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物723)

[2531] 实施例624A:N,N'-(2-(3-羟基丙-1-炔-1-基)双环[2.2.2]辛-2-烯-1,4-二基)双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺)

[2532] 在60℃下,将实施例619A(.0363g,0.055mmol)、氯化双(三苯基膦)钯(II)($PdCl_2(PPh_3)_2$,2.3mg,3.28μmol)、碘化铜(I)(2.5mg,0.013mmol)、丙-2-炔-1-醇(5μl,0.085mmol)和三乙胺(0.080mL,0.574mmol)于四氢呋喃(0.080mL)中的悬浮液搅拌40分钟。接着浓缩反应混合物,且残余物在硅胶上进行色谱分离(30%乙酸乙酯/二氯甲烷),得到标题化合物(0.0191g,0.034mmol,61.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.15(s,1H),7.79(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,2H),7.09(ddd,J=18.5,11.4,2.8Hz,2H),6.87(dddd,J=17.9,8.9,2.8,1.1Hz,2H),6.57(s,1H),5.26(t,J=5.8Hz,1H),4.55(d,J=7.4Hz,4H),4.19(d,J=5.8Hz,2H),2.06-1.97(m,2H),1.87-1.64(m,6H);LC/MS(APCI$^+$)m/z 565(M+H)$^+$。

[2533] 实施例624B:N,N'-(2-丙基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[2534] 在20mL RS10Hast C反应器中,将实施例624A于甲醇(1.0mL)中的混合物加入至5%Pd/C(潮湿JM#9)(10.0mg,0.042mmol)中,并加入4M HCl的二噁烷溶液(34μL,0.136mmol)。用氩气净化反应器,并在45psi氢气下,在25℃下所述混合物以1200RPM搅拌过夜。过滤反应混合物并浓缩。残余物在硅胶上进行色谱分离(15-30%乙酸乙酯/二氯甲烷),得到标题化合物(0.0040g,7.20μmol,21.43%产率)。^{1}H NMR(501MHz,$CDCl_3$)δppm 7.32(td,J=8.6,1.6Hz,2H),6.74(dd,J=10.3,2.8Hz,2H),6.65(dtd,J=8.9,2.7,1.2Hz,2H),6.09(s,1H),5.99(s,1H),4.35(d,J=2.1Hz,2H),4.32(s,2H),2.51-2.40(m,2H),2.19-2.10(m,1H),2.10-1.97(m,4H),1.95-1.86(m,2H),1.82(td,J=11.2,4.5Hz,1H),1.68(ddd,J=12.7,5.9,2.8Hz,1H),1.50-1.40(m,1H),1.33-1.08(m,3H),0.89(t,J=7.1Hz,3H);MS(ESI

+)m/z 555.3(M+H)+。

[2535] 实施例625:2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]-N-[(3S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物724)

[2536] 标题化合物是使用上述方法制备。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 13.17(s,1H),8.04(s,1H),7.52(s,1H),7.51-7.45(m,1H),7.29(s,1H),7.11(dd,J=12.4,3.0Hz,1H),6.86(ddd,J=9.2,3.0,1.5Hz,1H),6.74-6.71(m,1H),6.64(dd,J=11.6,1.8Hz,1H),5.09(d,J=4.2Hz,1H),4.49(s,2H),4.47(s,2H),4.11-4.02(m,1H),2.36-2.26(m,1H),2.10-1.73(m,9H);MS(ESI+)m/z 585(M+H)+。

[2537] 实施例626:2-(4-氯苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物725)

[2538] 标题化合物是使用上述方法制备。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 13.17(s,1H),8.04(s,1H),7.52(s,1H),7.37-7.30(m,2H),7.24(s,1H),6.99-6.90(m,2H),6.74-6.72(m,1H),6.64(dd,J=11.7,1.8Hz,1H),5.13(d,J=4.3Hz,1H),4.47(s,2H),4.42(s,2H),4.06-3.98(m,1H),2.34-2.24(m,1H),2.18-2.08(m,1H),2.03-1.74(m,8H);MS(APCI+)m/z 517(M+H)+。

[2539] 实施例628:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物727)

[2540] 标题化合物是使用上述方法制备。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 13.17(s,1H),8.04(s,1H),7.52(s,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.26(s,1H),7.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.74-6.71(m,1H),6.64(dd,J=11.6,1.8Hz,1H),5.08(d,J=4.3Hz,1H),4.47(br s,4H),4.08-4.01(m,1H),2.32-2.23(m,1H),2.12-2.02(m,1H),2.02-1.75(m,8H);MS(APCI+)m/z 535(M+H)+。

[2541] 实施例629:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物728)

[2542] 标题化合物是使用上述方法制备。1H NMR(501MHz,DMSO-d6)δppm 13.17(s,1H),8.04(s,1H),7.52(s,1H),7.36(dt,J=10.6,9.3Hz,1H),7.23(s,1H),7.07(ddd,J=12.6,6.7,3.1Hz,1H),6.77(dtd,J=9.1,3.3,1.7Hz,1H),6.73-6.71(m,1H),6.64(dd,J=11.7,1.8Hz,1H),5.10(d,J=4.4Hz,1H),4.47(s,2H),4.43(s,2H),4.06-4.01(m,1H),2.32-2.23(m,1H),2.15-2.05(m,1H),2.01-1.75(m,8H);MS(ESI+)m/z 519(M+H)+。

[2543] 实施例630:3-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{4-[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-1-基}丙酰胺(化合物729)

[2544] 标题化合物是使用上述方法制备。1H NMR(501MHz,DMSO-d6)δppm 7.48(s,1H),7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.41(s,1H),7.36-7.31(m,2H),7.04(dd,J=11.5,2.8Hz,1H),6.95-6.90(m,2H),6.79(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),4.38(s,2H),4.14(t,J=6.1Hz,2H),2.47(t,J=6.1Hz,2H),1.92-1.80(m,12H);MS(APCI+)m/z 509(M+H)+。

[2545] 实施例631:3-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}丙酰胺(化合物730)

[2546] 标题化合物是使用上述方法制备。1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 8.71(s,1H),8.58(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.45(t,J=8.9Hz,1H),7.09-7.03(m,2H),6.85(ddd,J

＝8.9,2.9,1.2Hz,1H),6.81(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.47(s,2H),4.17(t,J＝6.1Hz,2H),2.53-2.50(m,2H),2.22(s,6H);MS(APCI$^+$)m/z 485(M+H)$^+$。

[2547] 实施例632:2-(3-氟-4-甲基苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物731)

[2548] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.43(s,1H),7.20(s,1H),7.16(t,J＝8.9Hz,1H),7.15-7.10(m,2H),6.98-6.92(m,2H),6.73(dd,J＝11.8,2.6Hz,1H),6.67(dd,J＝8.4,2.6Hz,1H),5.13(d,J＝4.3Hz,1H),4.40-4.38(m,2H),4.36(s,2H),4.02-3.96(m,1H),2.28(ddd,J＝12.7,9.5,2.8Hz,1H),2.19-2.09(m,4H),1.99-1.74(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 475(M+H)$^+$。

[2549] 实施例633:2-(4-氯苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(3-氟-4-甲基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物732)

[2550] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.43(s,1H),7.36-7.31(m,2H),7.23(s,1H),7.16(t,J＝8.7Hz,1H),6.97-6.93(m,2H),6.73(dd,J＝11.8,2.6Hz,1H),6.67(dd,J＝8.4,2.6Hz,1H),5.11(d,J＝4.2Hz,1H),4.47-4.39(m,2H),4.36(s,2H),4.04-3.98(m,1H),2.27(ddd,J＝12.4,9.4,2.6Hz,1H),2.14(d,J＝1.8Hz,3H),2.13-2.06(m,1H),1.98-1.74(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 491(M+H)$^+$。

[2551] 实施例634:2-(3-氟-4-甲基苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物733)

[2552] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.49(td,J＝9.1,1.2Hz,1H),7.43(s,1H),7.28(s,1H),7.23-7.14(m,1H),7.12(dd,J＝12.4,3.0Hz,1H),6.86(ddd,J＝9.2,3.0,1.5Hz,1H),6.73(dd,J＝11.9,2.5Hz,1H),6.67(dd,J＝8.4,2.6Hz,1H),5.07(d,J＝4.3Hz,1H),4.49(s,2H),4.36(s,2H),4.09-4.00(m,1H),2.27(ddd,J＝12.2,9.6,2.2Hz,1H),2.14(d,J＝1.8Hz,3H),2.10-2.01(m,1H),1.97-1.71(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 559(M+H)$^+$。

[2553] 实施例635:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(3-氟-4-甲基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物734)

[2554] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.43(s,1H),7.35(dt,J＝10.6,9.3Hz,1H),7.23(s,1H),7.20-7.13(m,1H),7.07(ddd,J＝12.6,6.7,3.0Hz,1H),6.80-6.75(m,1H),6.73(dd,J＝11.9,2.6Hz,1H),6.67(dd,J＝8.4,2.6Hz,1H),5.10(d,J＝4.1Hz,1H),4.43(s,2H),4.36(s,2H),4.08-3.99(m,1H),2.27(ddd,J＝12.4,9.4,2.4Hz,1H),2.14(d,J＝1.8Hz,3H),2.12-2.05(m,1H),1.98-1.71(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 493(M+H)$^+$。

[2555] 实施例636:2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]-N-{(2S)-4-[2-(3-氟-4-甲基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物735)

[2556] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.17(s,1H),8.05(s,1H),7.43(s,1H),7.27(s,1H),7.16(t,J＝8.8Hz,1H),6.78-6.76(m,1H),6.73(dd,J＝11.8,2.6Hz,1H),6.69-6.62(m,2H),5.13(d,J＝4.2Hz,1H),4.50(s,2H),4.36(s,2H),4.07-4.00(m,1H),2.34-2.24(m,1H),2.18-2.08(m,4H),1.99-1.73(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 515(M+H)$^+$。

[2557] 实施例637:2-(3-氟-4-甲基苯氧基)-N-[(3S)-3-羟基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物736)

[2558] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.43(s,1H),7.33-7.24(m,3H),7.16(t,J=8.8Hz,1H),7.05-6.99(m,2H),6.73(dd,J=11.8,2.6Hz,1H),6.67(dd,J=8.4,2.6Hz,1H),5.11(d,J=4.1Hz,1H),4.45(s,2H),4.36(s,2H),4.05-3.97(m,1H),2.32-2.22(m,1H),2.16-2.13(m,3H),2.13-2.06(m,1H),1.98-1.73(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 541(M+H)$^+$。

[2559] 实施例638:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(3-氟-4-甲基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物737)

[2560] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.43(s,1H),7.26(s,1H),7.19-7.14(m,1H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.73(dd,J=11.9,2.6Hz,1H),6.67(dd,J=8.4,2.6Hz,1H),5.10-5.05(m,1H),4.46(s,2H),4.36(s,2H),4.07-4.01(m,1H),2.27(ddd,J=12.4,9.4,2.4Hz,1H),2.14(d,J=1.8Hz,3H),2.10-2.03(m,1H),1.96-1.70(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 509(M+H)$^+$。

[2561] 实施例639:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物738)

[2562] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.18(s,1H),8.05(s,1H),7.51(s,1H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.28(s,1H),7.02(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.78-6.76(m,1H),6.65(dd,J=11.6,1.7Hz,1H),5.13(d,J=4.2Hz,1H),4.50(s,2H),4.43(s,2H),4.07-3.99(m,1H),2.33-2.21(m,1H),2.17-2.08(m,1H),1.99-1.69(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 535(M+H)$^+$。

[2563] 实施例640:2-(4-氯苯氧基)-N-(4-{2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物739)

[2564] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.16(s,1H),8.04(s,1H),7.48(s,1H),7.43(s,1H),7.35-7.29(m,2H),6.96-6.89(m,2H),6.75-6.71(m,1H),6.64(dd,J=11.6,1.8Hz,1H),4.46(s,2H),4.38(s,2H),1.91(s,12H);MS(ESI$^+$)m/z 501(M+H)$^+$。

[2565] 实施例641:2-(4-氯苯氧基)-N-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物740)

[2566] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.41(s,1H),7.40(s,1H),7.36-7.29(m,3H),7.02(ddd,J=12.6,6.7,3.0Hz,1H),6.93-6.88(m,2H),6.76-6.70(m,1H),4.37(s,2H),4.36(s,2H),1.88(s,12H);MS(ESI$^+$)m/z 479(M+H)$^+$。

[2567] 实施例642:2-(4-氯苯氧基)-N-(4-{2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物741)

[2568] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.50-7.44(m,2H),7.40(s,1H),7.33-7.28(m,2H),7.06(dd,J=12.4,2.9Hz,1H),6.93-6.88(m,2H),6.82(ddd,J=9.2,2.9,1.4Hz,1H),4.44(s,2H),4.36(s,2H),1.88(s,12H);MS(ESI$^+$)m/z 545(M+H)$^+$。

[2569] 实施例643:2-(4-氯苯氧基)-N-(4-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺(化合物742)

[2570] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.71(s,1H),7.70(s,1H),7.63-7.58(m,3H),7.38(d,J=2.6Hz,1H),7.23-7.19(m,2H),7.00(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),4.68(s,2H),4.67(s,2H),2.19(br s,12H);MS(ESI$^+$)m/z 523(M+H)$^+$。

[2571] 实施例644:2-(3-氯-4-氟苯氧基)-N-{4-[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物743)

[2572] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.44(s,1H),7.42(s,1H),7.37-7.30(m,3H),7.15(dd,J=6.1,3.1Hz,1H),6.96-6.89(m,3H),4.40(s,2H),4.38(s,2H),1.90(s,12H);MS(ESI$^+$)m/z 495(M+H)$^+$。

[2573] 实施例645:N,N'-(双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双[2-(4-氯苯氧基)乙酰胺](化合物744)

[2574] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.42(s,2H),7.35-7.30(m,4H),6.96-6.89(m,4H),4.38(s,4H),1.90(s,12H);MS(ESI$^+$)m/z 477(M+H)$^+$。

[2575] 实施例646:外消旋-N,N'-[(2R,3R)-2,3-二羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺](化合物745)

[2576] 实施例646A:N,N'-(2-((三乙基硅烷基)氧基)双环[2.2.2]辛-2-烯-1,4-二基)双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺)

[2577] 在-78℃下,向实施例599A(0.1021g,0.194mmol)和三乙胺(0.13mL,0.933mmol)于CH_2Cl_2(1.0mL)中的悬浮液中逐滴加入三乙基硅烷基三氟甲烷磺酸酯(0.13mL,0.575mmol),并搅拌所述混合物30分钟。接着使所述混合物升温并再搅拌30分钟。接着用乙酸乙酯稀释所述混合物,用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),浓缩。残余物在硅胶上进行色谱分离(10%乙酸乙酯/二氯甲烷,较快),得到不纯的标题化合物,不经进一步纯化即使用(0.1240g,0.193mmol,100%产率)。LC/MS(APCI$^+$)m/z 641(M+H)$^+$。

[2578] 实施例646B:外消旋-N,N'-(2-羟基-3-氧代基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基)双(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺)

[2579] 在0℃下,向实施例646A(0.1240g,0.193mmol)和$NaHCO_3$(0.0404g,0.481mmol)于CH_2Cl_2(0.80mL)中的悬浮液中加入3-氯过氧苯甲酸(0.0676g,0.392mmol),并搅拌所述混合物1小时。接着用乙酸乙酯稀释所述混合物,用饱和Na_2SO_3水溶液(0.5mL)淬灭,用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩,得到产物混合物。

[2580] 在甲醇(2mL)中搅拌所述物质与NH_4F(0.0219g,0.591mmol),短暂加热至回流,搅拌2小时,并加热至60℃,保持1小时。再加入NH_4F等分试样(0.0219g,0.591mmol),并搅拌所述混合物1小时。接着对其进行浓缩,用乙酸乙酯稀释,用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。残余物在硅胶上进行色谱分离(33%乙酸乙酯/二氯甲烷),得到不纯的标题化合物(0.0431g,0.079mmol,41.0%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.81(s,1H),7.57(s,1H),7.48(td,J=8.8,3.8Hz,2H),7.10-7.02(m,2H),6.84(dddd,J=8.7,7.2,2.9,1.1Hz,2H),6.04(d,J=5.8Hz,1H),4.56(s,2H),4.54-4.47(m,2H),4.46-4.43(m,1H),2.38-2.27(m,2H),2.18-2.06(m,3H),1.99-1.81(m,2H),1.75-1.65(m,1H);LC/MS(APCI$^+$)m/z 543(M+H)$^+$。

[2581] 实施例646C:外消旋-N,N'-[(2R,3R)-2,3-二羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺]

[2582] 将Bu_4NBH_4(0.0212g,0.082mmol)于乙酸(0.22mL)中的溶液搅拌约3分钟,冷却至0℃,并逐滴加入实施例646B(0.0360g,0.066mmol)于乙酸(0.22mL)和乙腈(0.22mL)中的溶液。搅拌所述混合物2小时,使其升温,保持15分钟,用饱和罗谢尔盐(Rochelle's salt)淬灭,小心地用饱和$NaHCO_3$中和,并用二氯甲烷(3×10mL)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机部分并浓缩。残余物在硅胶上进行色谱分离(25-50%乙腈/二氯甲烷,用15%甲醇/二氯甲烷冲洗),得到标题化合物(0.0186g,0.034mmol,51.5%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J=8.9Hz,2H),7.28(s,2H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,2H),6.83(ddd,J=8.9,2.9,1.2Hz,2H),5.24(d,J=4.6Hz,2H),4.46(s,4H),3.79(d,J=4.3Hz,2H),2.02-1.86(m,4H),1.85-1.67(m,4H);MS(ESI$^+$)m/z 545.1(M+H)$^+$。

[2583] 实施例647:N-{(2S)-2-羟基-4-[2-(4-甲基苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-1-基}-2-[(3-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺(化合物746)

[2584] 标题化合物是使用上述方法制备。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.40(s,1H),7.57(d,J=8.8Hz,1H),7.36(s,1H),7.24(s,1H),7.08(d,J=8.2Hz,2H),6.83-6.77(m,3H),6.75(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),5.21-5.09(m,1H),4.45(s,2H),4.32(s,2H),4.03-3.96(m,1H),2.42(s,3H),2.35-2.14(m,2H),2.22(s,3H),1.99-1.73(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 493(M+H)$^+$。

[2585] 实施例648:2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-N-[(3S)-3-羟基-4-{2-[(3-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物747)

[2586] 标题化合物是使用上述方法制备。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.40(s,1H),7.57(d,J=8.7Hz,1H),7.53(s,1H),7.51-7.45(m,1H),7.25(s,1H),7.08(dd,J=12.4,2.9Hz,1H),6.84(ddd,J=9.2,3.1,1.5Hz,1H),6.81(d,J=2.1Hz,1H),6.75(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),5.19-5.12(m,1H),4.46(br s,J=2.6Hz,4H),4.03-3.96(m,1H),2.42(s,3H),2.35-2.13(m,2H),2.00-1.68(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 581(M+H)$^+$。

[2587] 实施例649:2-(4-氯-3-氟苯胺基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物748)

[2588] 标题化合物是使用上述方法制备。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.49(s,1H),7.47(t,J=8.9Hz,1H),7.25(s,1H),7.20(t,J=8.8Hz,1H),7.02(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.80(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.48(dd,J=12.5,2.6Hz,1H),6.42-6.35(m,2H),5.05(d,J=4.1Hz,1H),4.42(s,2H),4.02-3.92(m,1H),3.59(d,J=5.8Hz,2H),2.30-2.19(m,1H),2.07-1.97(m,1H),1.95-1.67(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 528(M+H)$^+$。

[2589] 实施例650:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-3-羟基-4-{2-[(3-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物749)

[2590] 标题化合物是使用上述方法制备。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 12.40(s,1H),7.57(d,J=8.8Hz,1H),7.53-7.40(m,2H),7.25(s,1H),7.06-6.99(m,1H),6.83-6.78(m,2H),6.75(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),5.17(s,1H),4.50-4.39(m,4H),4.03-3.97(m,1H),2.42(s,3H),2.36-2.10(m,2H),2.01-1.64(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 531(M+H)$^+$。

[2591] 实施例651:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧

基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物750)

[2592] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.54-7.44(m,3H),7.29(s,1H),7.11(dd,J=12.4,3.0Hz,1H),7.02(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.86(ddd,J=9.2,3.0,1.5Hz,1H),6.81(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.08(s,1H),4.49(s,2H),4.43(s,2H),4.10-4.00(m,1H),2.32-2.22(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.98-1.71(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 579(M+H)$^+$。

[2593] 实施例652:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[4-氟-2-(甲烷磺酰基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物751)

[2594] 实施例652A:2-(4-氟-2-(甲基磺酰基)苯氧基)乙酸叔丁酯

[2595] 利用实施例596A中所描述的方法,用4-氟-2-(甲基磺酰基)苯酚取代6-羟基-2-甲基异吲哚啉-1-酮,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 249(M-tBu+H)$^+$。

[2596] 实施例652B:2-(4-氟-2-(甲基磺酰基)苯氧基)乙酸

[2597] 向实施例652A(0.320g,1.05mmol)于甲醇(0.53mL)和水(0.53mL)中的溶液中加入NaOH(1.05mL,5.26mmol,5M水溶液)。在环境温度下搅拌反应混合物过夜,浓缩,用1N HCl酸化,并再次浓缩,得到标题化合物(0.26g,1.05mmol,定量产率),不经纯化即用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.49(s,1H),7.48(dq,J=8.9,4.9,4.1Hz,2H),7.11(dd,J=8.9,4.0Hz,1H),4.37(s,2H),2.54(s,3H)。

[2598] 实施例652C:(S)-(4-(2-(4-氟-2-(甲基磺酰基)苯氧基)乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2599] 利用实施例569中所描述的方法,用实施例445B取代实施例9B,并用实施例652B取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.67-7.51(m,2H),7.39(s,1H),7.26(dd,J=9.0,4.0Hz,1H),6.03(s,1H),4.91(d,J=4.2Hz,1H),4.64(s,2H),3.88(d,J=9.5Hz,1H),3.35(s,3H),2.25(t,J=11.5Hz,1H),2.11-1.95(m,1H),1.95-1.59(m,8H),1.36(s,9H);MS(ESI$^+$)m/z 487(M+H)$^+$。

[2600] 实施例652D:(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氟-2-(甲基磺酰基)苯氧基)乙酰胺

[2601] 利用实施例596D中所描述的方法,用实施例652C取代实施例596C,利用较短反应时间(1小时),得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 387(M+H)$^+$。

[2602] 实施例652E:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[4-氟-2-(甲烷磺酰基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2603] 利用实施例569中所描述的方法,用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,并用实施例652D取代实施例9B,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.6-7.49(m,2H),7.44(t,J=8.9Hz,1H),7.38(s,1H),7.30-7.13(m,2H),7.02(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.79(ddd,J=8.9,2.9,1.1Hz,1H),5.06(d,J=4.4Hz,1H),4.61(s,2H),4.43(s,2H),4.1-3.92(m,1H),3.32(s,3H),2.24(dd,J=13.0,9.8Hz,1H),2.10-1.97(m,1H),1.95-1.67(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 573(M+H)$^+$。

[2604] 实施例653:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[(6-氯-4-甲基-3-氧代基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物752)

[2605] 2-((6-氯-3-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)氧基)乙酸乙酯

[2606] 遵循Combs等人(J.Med.Chem.1990,33,380)所报导的程序,通过使苯甲酸3-氨基-5-氯-2-羟基苯酯与氯乙酰氯反应形成苯甲酸6-氯-3-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基酯。在苯甲酰基脱保护后,如实施例596A中所述,使苯酚与2-溴乙酸乙酯反应,形成标题化合物。

[2607] 实施例653A:2-((6-氯-4-甲基-3-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)氧基)乙酸乙酯

[2608] 向2-((6-氯-3-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)氧基)乙酸乙酯(0.10g,0.35mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入氢化钠(0.017g,0.420mmol,60重量%于矿物油中的分散液),并在10分钟后,加入碘甲烷(0.03mL,0.42mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物过夜,用水(5mL)稀释,并用二氯甲烷(3×10mL)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机部分,过滤,并浓缩,得到标题化合物(0.10g,0.35mmol,定量产率),不经纯化即用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 6.68(d,J=2.2Hz,1H),6.62(d,J=2.2Hz,1H),4.67(d,J=7.8Hz,4H),4.28(q,J=7.2Hz,2H),3.33(s,3H),1.30(t,J=7.1Hz,3H)。MS(ESI$^+$)m/z 300 $(M+H)^+$。

[2609] 实施例653B:2-((6-氯-4-甲基-3-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)氧基)乙酸

[2610] 利用实施例652B中所描述的方法,用实施例653A取代实施例652A,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 6.16(s,1H),6.10(s,1H),4.12-4.02(m,2H),3.97(s,2H),3.46(s,3H)。

[2611] 实施例653C:(S)-(4-(2-((6-氯-4-甲基-3-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)氧基)乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2612] 利用实施例569中所描述的方法,用实施例445B取代实施例9B,并用实施例653B取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.39(s,1H),6.87(d,J=2.2Hz,1H),6.74(d,J=2.3Hz,1H),5.99(s,1H),4.61(s,2H),4.41(s,2H),3.84(d,J=8.7Hz,1H),3.22(s,3H),2.86(s,3H),2.21(t,J=11.7Hz,1H),1.99(s,1H),1.77-1.63(m,8H),1.33(d,J=1.5Hz,9H);MS(ESI$^+$)m/z 410(M-C(O)OC$(CH_3)_3$+H)$^+$。

[2613] 实施例653D:(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-((6-氯-4-甲基-3-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)氧基)乙酰胺

[2614] 利用实施例596D中所描述的方法,用实施例653C取代实施例596C,利用较短反应时间(1小时),得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z410$(M+H)^+$。

[2615] 实施例653E:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[(6-氯-4-甲基-3-氧代基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2616] 利用实施例569中所描述的方法,用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,并用实施例653D取代实施例9B,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6,诊断峰)δppm 7.5-7.42(m,2H),7.26(s,1H),7.05(d,J=8.8Hz,1H),6.91(s,1H),6.84(m,1H),6.78(s,1H),5.08(m,1H),4.65(s,2H),4.46(s,2H),4.45(s,2H),4.03(m,1H),1.93(m,2H),1.78(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 596$(M+H)^+$。

[2617] 实施例655:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[(6-氯-3-氧代基-3,4-二氢-

2H-1,4-苯并噁嗪-8-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物754)

[2618] 实施例655A:2-((6-氯-3-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)氧基)乙酸

[2619] 利用实施例652B中所描述的方法,用2-((6-氯-3-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)氧基)乙酸乙酯取代实施例652A,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 10.86(s,1H),6.67(d,J=2.3Hz,1H),6.62(d,J=2.3Hz,1H),4.73(s,2H),4.57(s,2H)。

[2620] 实施例655B:(S)-(4-(2-((6-氯-3-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)氧基)乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2621] 利用实施例569中所描述的方法,用实施例445B取代实施例9B,并用实施例655A取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 496(M+H)$^+$。

[2622] 实施例655C:(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-((6-氯-3-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)氧基)乙酰胺

[2623] 利用实施例596D中所描述的方法,用实施例655B取代实施例596C,利用较短反应时间(2.5小时),得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 396(M+H)$^+$。

[2624] 实施例655D:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[(6-氯-3-氧代基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2625] 利用实施例569中所描述的方法,用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,并用实施例655C取代实施例9B,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.78(s,1H),7.52-7.39(m,2H),7.26(s,1H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.83(d,J=7.2Hz,1H),6.65(d,J=2.3Hz,1H),6.56(d,J=2.3Hz,1H),5.08(d,J=4.3Hz,1H),4.58(s,2H),4.46(s,2H),4.43(s,2H),4.03(s,1H),2.25(d,J=11.7Hz,1H),2.07(s,1H),1.95-1.68(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 582(M+H)$^+$。

[2626] 实施例656:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物755)

[2627] 实施例656A:2-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙酸叔丁酯

[2628] 利用实施例596A中所描述的方法,用4-氟-2-甲基苯酚取代6-羟基-2-甲基异吲哚啉-1-酮,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.02(ddd,J=9.2,3.2,0.9Hz,1H),6.96-6.88(m,1H),6.82(dd,J=9.0,4.6Hz,1H),4.65(s,2H),2.20(s,3H),1.42(s,9H);MS(ESI$^+$)m/z 240(M+H)$^+$。

[2629] 实施例656B:2-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙酸

[2630] 利用实施例652B中所描述的方法,用实施例656A取代实施例652A,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.46(s,1H),6.95(dd,J=9.3,3.2Hz,1H),6.86(td,J=8.7,3.2Hz,1H),6.71(dd,J=9.0,4.8Hz,1H),4.18(s,2H),2.17(s,3H),1.12(s,1H)。

[2631] 实施例656C:(S)-(4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2632] 利用实施例569中所描述的方法,用实施例445B取代实施例9B,并用实施例656B取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.27(s,1H),

7.02(ddd,J＝9.3,3.2,0.9Hz,1H),6.98-6.89(m,1H),6.78(dd,J＝9.0,4.6Hz,1H),6.02(s,1H),4.90(d,J＝4.0Hz,1H),4.36(s,2H),3.87(dd,J＝9.0,4.1Hz,1H),2.25(ddd,J＝12.3,9.4,2.5Hz,1H),2.19(s,3H),2.04(ddd,J＝12.3,10.1,5.0Hz,1H),1.95-1.58(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 323(M-C(O)OC(CH$_3$)$_3$+H)$^+$。

[2633] 实施例656D:(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙酰胺

[2634] 利用实施例596D中所描述的方法,用实施例656C取代实施例596C,利用较短反应时间(3小时),得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z323(M+H)$^+$。

[2635] 实施例656:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺

[2636] 利用实施例569中所描述的方法,用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,并用实施例656D取代实施例9B,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d$_6$)δppm 7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.31(s,1H),7.26(s,1H),7.04(ddd,J＝12.1,10.3,2.9Hz,2H),6.94(td,J＝8.7,3.3Hz,1H),6.83(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.78(dd,J＝9.0,4.7Hz,1H),5.08(d,J＝4.3Hz,1H),4.46(s,2H),4.37(s,2H),4.09-3.98(m,1H),2.33-2.23(m,1H),2.19(s,3H),2.07(td,J＝11.7,4.7Hz,1H),1.93(d,J＝10.7Hz,2H),1.90-1.73(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 509(M+H)$^+$。

[2637] 实施例658:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[4-氯-3-(甲氧基甲基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物757)

[2638] 利用实施例653A中所描述的方法,用实施例499取代2-((6-氯-3-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)氧基)乙酸乙酯并用N,N-二甲基甲酰胺/水(1.2mL,3:1)稀释,以通过制备型HPLC[Waters XBridge^{TM}C18 5μm OBD柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100％梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,CDCl$_3$)δppm 7.33(t,J＝8.6Hz,1H),7.28(s,1H),7.06(d,J＝3.1Hz,1H),6.78-6.71(m,2H),6.66(ddd,J＝8.8,2.9,1.3Hz,1H),6.35(s,1H),6.25(s,1H),4.79(d,J＝2.0Hz,1H),4.51(s,2H),4.40(d,J＝2.4Hz,2H),4.35(s,2H),4.18(d,J＝8.9Hz,1H),3.49(s,3H),2.57(ddd,J＝12.3,8.8,3.0Hz,1H),2.48(t,J＝11.8Hz,1H),2.11(td,J＝11.7,8.8Hz,2H),2.04(d,J＝26.6Hz,1H),2.01-1.88(m,2H),1.88-1.77(m,2H),1.65(dd,J＝12.0,6.7Hz,1H);MS(ESI$^+$)m/z 555(M+H)$^+$。

[2639] 实施例659:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物758)

[2640] 实施例659A:2-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)氧基)乙酸叔丁酯

[2641] 在环境温度下,向2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇(1g,6.57mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中加入碳酸钾(1.82g,13.2mmol)和溴乙酸叔丁酯(1.11mL,7.56mmol)。使所述混合物升温至65℃并将其搅拌3小时。接着将所述混合物冷却至环境温度并搅拌20小时。用乙酸乙酯(20mL)和H$_2$O(20mL)稀释所述混合物。分离各层并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取水层。合并的有机部分经无水Na$_2$SO$_4$干燥,过滤,并减压浓缩。残余物经由柱色谱法(SiO$_2$,50％乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到标题化合物(1.5g,5.63mmol,86％产率)。MS(ESI$^+$)m/z 211.1(M-t-Bu+H)$^+$。

[2642] 实施例659B:2-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)氧基)乙酸

[2643] 向实施例659A的产物(1.5g,5.63mmol)于甲醇(15mL)和水(5.00mL)中的混合物中加入NaOH水溶液(5M,5.63mL,28.2mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物1.5小时且接着减压浓缩,得到残余物,将其溶解于水中。用浓HCl将pH值调至约1,并经由过滤分离所得固体,得到标题化合物(1.01g,4.81mmol,85%产率)。MS(ESI+)m/z 211.3(M+H)+。

[2644] 实施例659C:(S)-(4-(苯甲基氨基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯,盐酸(实施例445A的替代制备方法)

[2645] 将水(3.24L)装入一个6L带夹套的反应容器中,随后装入七水合氯化镁(1.46g,7.1mmol)、$NADP^+$(1.8g,2.3mmol)和磷酸一钾(6.93g,526mmol)。所有组分溶解,随后用50重量/重量%NaOH将pH值调至pH 7.5,得到所需缓冲液(保持200mL)。将实施例343B的产物(180g,569mmol)加入至缓冲液中,并用50重量/重量%NaOH将pH值再调至pH 7.5。最后,将异丙醇(360mL,10体积/体积%)加入至反应物中,随后加入溶解于保持的200mL缓冲液中的酶(3.6g,KRED P2C02,Codexis,Redwood City,CA)。使这一反应在40℃下进行16小时,并将pH值保持在7.5与8.0之间。反应完成后,将缓冲液调至pH 12并在这一值下保持30分钟。反应物经由硅藻土过滤以去除催化剂。将二碳酸二叔丁酯(20.7g,98mmol,1.25当量)加入至3.6L乙酸乙酯中,并将所述溶液装入含有过滤水性部分的反应容器中。在适度搅拌下,使这一反应在30℃下进行2.5小时。2.5小时后,分离二层并测定水性部分中的残留氨基-醇产物。将二碳酸二叔丁酯(相对于残留氨基-醇,1.25当量)加入至2.0L乙酸乙酯中并装入反应容器中。使所述反应在30℃下进行2.5小时,然后分离有机层和水层。用2.5%NaOH(560mL)洗涤合并的有机层并经Na_2SO_4干燥。在真空中去除乙酸乙酯,并将残余物溶解于甲基叔丁基醚(MTBE)(1.8L)中,得到0.2M产物溶液。所述反应物装备顶置式搅拌器,冷却至0℃并缓慢加入4N HCl的二噁烷溶液(169mL,相对于产物为1.5当量)。标题化合物从溶液中沉淀析出,并在0℃下搅拌5分钟后,通过过滤收集。用甲基叔丁基醚(MTBE)(100mL)洗涤白色固体并真空干燥过夜,得到标题化合物(160g,418mmol,79%产率)。MS(APCI+)m/z 347.4(M+H)+。

[2646] 实施例659D:(S)-(4-氨基-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(实施例445B的替代性制备方法)

[2647] 在2L Hastelloy C反应器中,将在甲醇(1375mL)中的实施例659C的产物(163.7g,427mmol)加入至20%$Pd(OH)_2/C$(潮湿,16g,58mmol)中。用氩气净化反应器并在50psi氢气和40℃下搅拌。在达到38℃后,搅拌反应混合物11.3小时。使反应器通风且材料经由45μm尼龙过滤器过滤以去除催化剂并减压浓缩,得到标题化合物(121.49g,415mmol,97%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.14(s,3H),6.12(s,1H),5.09(d,J=4.2Hz,1H),3.90(dt,J=9.4,3.0Hz,1H),2.11(ddd,J=12.8,9.5,3.0Hz,1H),2.06-1.94(m,1H),1.88-1.50(m,7H),1.32(s,9H)。

[2648] 实施例659E:(S)-(4-(2-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)氧基)乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2649] 在环境温度下,向实施例659D的产物(0.13g,0.44mmol)和实施例659B的产物(0.121g,0.58mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中加入三乙胺(0.25mL,1.78mmol)。搅拌所述混合物5分钟,然后经3分钟逐份加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(HATU,0.219g,0.577mmol)。搅拌所述混

合物2小时，然后加入NaOH(10％，0.2mL)，并将所述混合物搅拌20分钟。用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释所述混合物，并分离各层。用乙酸乙酯(3×3mL)萃取水层。合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并减压浓缩。残余物经由柱色谱法(SiO_2，10％甲醇/乙酸乙酯)纯化，得到标题化合物(0.2g，0.446mmol，100％产率)。MS(ESI$^+$)m/z 393.1(M-t-Bu+H)$^+$。

[2650] 实施例659F：(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)氧基)乙酰胺，三氟乙酸

[2651] 向实施例659E的产物(0.2g，0.446mmol)于CH_2Cl_2(4mL)中的溶液中加入三氟乙酸(1.031mL，13.4mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物2小时且接着减压浓缩，得到标题化合物(0.3g，0.520mmol，定量产率)。MS(ESI$^+$)m/z 349.3(M+H)$^+$。

[2652] 实施例659G：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2653] 向实施例659F的产物(0.09g，0.156mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中加入2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.035g，0.172mmol)和三乙胺(0.087mL，0.625mmol)，随后加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(HATU，0.071g，0.187mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物16小时。接着所述混合物直接通过制备型HPLC[Waters XBridge^{TM}C18 5μm OBD^{TM}柱，30×100mm，流动速率40mL/min，5-100％梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液，用氢氧化铵调至pH 10)]纯化，得到标题化合物(0.050g，0.093mmol，60％产率)。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 7.48(t，J＝8.9Hz，1H)，7.35(s，1H)，7.27(s，1H)，7.06(dd，J＝11.4，2.9Hz，1H)，6.83(ddd，J＝9.0，2.9，1.2Hz，1H)，6.75(d，J＝8.8Hz，1H)，6.44(d，J＝2.9Hz，1H)，6.40(dd，J＝8.8，2.9Hz，1H)，5.08(d，J＝4.4Hz，1H)，4.47(s，2H)，4.27(s，2H)，4.23-4.13(m，4H)，4.04(dq，J＝8.6，3.0Hz，1H)，2.27(ddd，J＝12.4，9.5，2.3Hz，1H)，2.11-2.02(m，1H)，1.98-1.70(m，8H)；MS(ESI$^+$)m/z 535.2(M+H)$^+$。

[2654] 实施例660：2-(4-氯苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物759)

[2655] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 7.54(s，1H)，7.52-7.45(m，1H)，7.37-7.30(m，2H)，7.25(s，1H)，7.09(dd，J＝12.4，2.9Hz，1H)，6.99-6.92(m，2H)，6.84(ddd，J＝9.2，3.0，1.4Hz，1H)，5.13(d，J＝4.4Hz，1H)，4.46(s，2H)，4.42(d，J＝1.0Hz，2H)，4.05-3.98(m，1H)，2.28(ddd，J＝12.4，9.5，2.5Hz，1H)，2.16-2.06(m，1H)，1.98-1.88(m，2H)，1.88-1.74(m，6H)；MS(APCI$^+$)m/z 560(M+H)$^+$。

[2656] 实施例661：2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-[(2S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物760)

[2657] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.53(s，1H)，7.51-7.44(m，1H)，7.31(d，J＝8.9Hz，1H)，7.23(s，1H)，7.12(d，J＝2.6Hz，1H)，7.08(dd，J＝12.4，3.0Hz，1H)，6.84(ddd，J＝9.2，3.0，1.5Hz，1H)，6.75(dd，J＝8.9，2.6Hz，1H)，5.12(d，J＝4.0Hz，1H)，4.46(s，2H)，4.43(s，2H)，4.07-4.00(m，1H)，2.34-2.23(m，1H)，2.16-2.04(m，1H)，1.99-1.71(m，8H)；MS(APCI$^+$)m/z 607(M+H)$^+$。

[2658] 实施例662：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧

基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物761)

[2659] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(s,1H),7.51-7.45(m,2H),7.26(s,1H),7.12-7.02(m,2H),6.87-6.80(m,2H),5.08(d,J=4.2Hz,1H),4.47(s,2H),4.46(s,2H),4.08-4.01(m,1H),2.32-2.22(m,1H),2.11-2.02(m,1H),1.99-1.66(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 579(M+H)$^+$。

[2660] 实施例663:2-(4-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物762)

[2661] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(s,1H),7.48(td,J=9.1,1.2Hz,1H),7.21(s,1H),7.15-7.10(m,2H),7.08(dd,J=12.4,3.0Hz,1H),6.98-6.93(m,2H),6.84(ddd,J=9.2,3.0,1.4Hz,1H),5.14(d,J=4.3Hz,1H),4.46(s,2H),4.39(d,J=1.0Hz,2H),4.03-3.98(m,1H),2.32-2.25(m,1H),2.19-2.09(m,1H),1.99-1.72(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 545(M+H)$^+$。

[2662] 实施例664:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物763)

[2663] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(s,1H),7.51-7.46(m,1H),7.36(dt,J=10.6,9.3Hz,1H),7.23(s,1H),7.11-7.04(m,2H),6.84(ddd,J=9.2,3.0,1.4Hz,1H),6.77(dtd,J=9.1,3.3,1.7Hz,1H),5.10(d,J=4.4Hz,1H),4.46(s,2H),4.43(s,2H),4.06-4.00(m,1H),2.28(ddd,J=12.4,9.4,2.4Hz,1H),2.09(ddd,J=12.4,10.8,4.7Hz,1H),1.98-1.74(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 563(M+H)$^+$。

[2664] 实施例665:2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-N-[(3S)-3-羟基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物764)

[2665] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.53(s,1H),7.51-7.45(m,1H),7.33-7.23(m,3H),7.08(dd,J=12.4,3.0Hz,1H),7.05-6.99(m,2H),6.84(ddd,J=9.1,2.9,1.4Hz,1H),5.11(d,J=4.1Hz,1H),4.46(s,2H),4.45(s,2H),4.08-3.99(m,1H),2.34-2.22(m,1H),2.15-2.07(m,1H),1.98-1.71(m,9H);MS(APCI$^+$)m/z 611(M+H)$^+$。

[2666] 实施例666:2-[3-氟-4-(甲烷磺酰基)苯氧基]-N-[(3S)-3-羟基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物765)

[2667] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.76(t,J=8.7Hz,1H),7.62(s,1H),7.33-7.24(m,3H),7.07(dd,J=12.4,2.4Hz,1H),7.04-6.99(m,2H),6.96(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),5.12(d,J=4.0Hz,1H),4.56(s,2H),4.45(s,2H),4.07-3.97(m,1H),3.26(s,3H),2.28(ddd,J=12.4,9.5,2.3Hz,1H),2.16-2.06(m,1H),1.99-1.73(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 605(M+H)$^+$。

[2668] 实施例667:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-[(2S)-4-{2-[3-氟-4-(甲烷磺酰基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物766)

[2669] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.76(t,J=8.6Hz,1H),7.62(s,1H),7.31(d,J=8.8Hz,1H),7.23(s,1H),7.12(d,J=2.6Hz,1H),7.07(dd,J=12.3,2.4Hz,1H),6.96(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),6.74(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),5.11

(d,J＝4.1Hz,1H),4.56(s,2H),4.43(s,2H),4.06-4.00(m,1H),3.26(s,3H),2.28(ddd,J＝12.4,9.5,2.4Hz,1H),2.14-2.06(m,1H),1.98-1.72(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 601(M+H)$^+$。

[2670] 实施例668:2-[3-氟-4-(甲烷磺酰基)苯氧基]-N-{(3S)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物767)

[2671] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.76(t,J＝8.7Hz,1H),7.62(s,1H),7.21(s,1H),7.16-7.09(m,2H),7.07(dd,J＝12.4,2.4Hz,1H),6.98-6.92(m,3H),5.14(d,J＝3.0Hz,1H),4.56(s,2H),4.39(s,2H),4.04-3.97(m,1H),3.26(s,3H),2.33-2.24(m,1H),2.20-2.07(m,1H),1.99-1.72(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 539(M+H)$^+$。

[2672] 实施例669:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[3-氟-4-(甲烷磺酰基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物768)

[2673] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 1.72-1.99(m,8H),2.04-2.13(m,1H),2.24-2.31(m,1H),3.26(s,3H),3.98-4.07(m,1H),4.43(s,2H),4.56(s,2H),5.10(d,J＝4.3Hz,1H),6.74-6.80(m,1H),6.96(dd,J＝8.9,2.4Hz,1H),7.04-7.09(m,2H),7.23(s,1H),7.32-7.39(m,1H),7.62(s,1H),7.76(t,J＝8.7Hz,1H);MS(APCI$^+$)m/z 557(M+H)$^+$。

[2674] 实施例670:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[3-氟-4-(甲烷磺酰基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物769)

[2675] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.77(t,J＝8.7Hz,1H),7.62(s,1H),7.48(t,J＝8.9Hz,1H),7.26(s,1H),7.09-7.03(m,2H),6.96(dd,J＝8.9,2.4Hz,1H),6.83(ddd,J＝8.9,2.9,1.1Hz,1H),5.09(d,J＝4.0Hz,1H),4.57(s,2H),4.47(s,2H),4.07-4.01(m,1H),3.26(s,3H),2.32-2.24(m,1H),2.10-2.03(m,1H),1.98-1.73(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 573(M+H)$^+$。

[2676] 实施例674:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-[(2S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物773)

[2677] 实施例674A:(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)乙酰胺,三氟乙酸

[2678] 向实施例445B(0.5g,1.708mmol)、实施例574A(0.468g,1.964mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.044mL,5.98mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中的混合物中加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(2.67mL,2.135mmol),并在环境温度下搅拌所述混合物16小时。在高真空下去除挥发性物质,并将残余物溶解于20mL四氢呋喃中且用20mL 1N LiOH水溶液处理1小时。浓缩所述混合物,并使残余物悬浮于二氯甲烷(10mL)中并用三氟乙酸(1.97mL,25.6mmol)处理45分钟。真空浓缩所述混合物,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm 100Å AXIA™柱(250mm×50mm)。使用经25分钟30-100%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到670mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.25(s,1H),7.69(d,J＝15.2Hz,4H),7.60(t,J＝8.8Hz,1H),6.97(dd,J＝13.1,2.4Hz,1H),6.84(dd,J＝8.8,2.3Hz,1H),4.48(d,J＝5.8Hz,2H),3.73(d,J＝8.1Hz,1H),2.26(ddd,J＝12.9,9.5,

2.9Hz,1H),1.96(ddd,J＝13.7,8.6,4.9Hz,1H),1.93-1.80(m,1H),1.75(ddt,J＝21.5,10.7,5.9Hz,5H),1.61-1.42(m,2H);MS(+ESI)m/z 377.1(M+H)$^+$。

[2679] 实施例674B:(S)-2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)-N-(4-(2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)乙酰胺

[2680] 向实施例674A(50mg,0.102mmol)、2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸(26.0mg,0.112mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.089mL,0.510mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中的混合物中加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.510mL,0.127mmol)并在环境温度下搅拌所述混合物120分钟。浓缩所述混合物,且残余物通过制备型HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm 100ÅAXIA™柱(250mm×50mm)。使用经25分钟20-95%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到41mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.67(t,J＝8.8Hz,1H),7.57(s,1H),7.29(d,J＝8.9Hz,1H),7.20(s,1H),7.10(d,J＝2.5Hz,1H),7.04(dd,J＝13.1,2.4Hz,1H),6.89(dd,J＝8.8,2.3Hz,1H),6.72(dd,J＝8.9,2.6Hz,1H),5.05(s,1H),4.52(s,2H),4.41(s,2H),4.01(dd,J＝9.5,3.2Hz,1H),2.26(ddd,J＝12.5,9.5,2.4Hz,1H),2.12-2.03(m,1H),1.97-1.84(m,2H),1.87-1.71(m,6H);MS(+ESI)m/z＝591.1(M+H)$^+$。

[2681] 实施例675:2-(4-氯苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[3-(二氟甲基)-4-氟苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物774)

[2682] 实施例675A:3-(二氟甲基)-4-氟苯酚

[2683] 向5-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-氟苯甲醛(0.5g,2mmol)于二氯甲烷(8.6mL)中的溶液中加入DAST(二乙氨基三氟化硫)(0.65mL,4.9mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物过夜且接着用$NaHCO_3$(饱和水溶液)稀释,直至pH值为8-9。然后,分离各层并干燥(Na_2SO_4)有机层并浓缩,得到标题化合物(0.3g,1.9mmol,92%产率),不经进一步纯化即用于下一步骤。

[2684] 实施例675B:2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯氧基)乙酸叔丁酯

[2685] 利用实施例596A中所描述的方法,用实施例675A取代6-羟基-2-甲基异吲哚啉-1-酮,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.38-7.32(m,1H),7.21-7.13(m,2H),7.02-6.95(m,1H),4.76(s,2H),1.46(s,9H)。

[2686] 实施例675C:2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯氧基)乙酸

[2687] 利用实施例652B中所描述的方法,用实施例675B取代实施例652A,得到标题化合物。^{1}H NMR 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.17(d,J＝12.2Hz,1H),7.34-7.27(m,1H),7.16-7.12(m,2H),6.99-6.97(m,1H),4.74(s,2H)。

[2688] 实施例675D:(S)-(4-(2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯氧基)乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2689] 利用实施例569中所描述的方法,用实施例445B取代实施例9B,并用实施例675C取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 459(M+H)$^+$。

[2690] 实施例675E:(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯氧基)乙酰胺

[2691] 利用实施例596D中所描述的方法,用实施例675D取代实施例596C,利用较短反应

时间(2.5小时),得到标题化合物。MS(ESI+)m/z 359(M+H)+。

[2692] 实施例675F:2-(4-氯苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[3-(二氟甲基)-4-氟苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2693] 向实施例675E(0.028g,0.078mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.44mL)中的溶液中加入三乙胺(0.08mL,0.6mmol),随后加入2-(4-氯苯氧基)乙酰氯(0.01mL,0.08mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物过夜,用N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)稀释,并通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(0.020g,0.038mmol,49%产率)。1H NMR(501MHz,DMSO-d6)δppm 7.52(s,1H),7.34(d,J=8.9Hz,2H),7.27-7.21(m,2H),7.16-7.09(m,2H),6.96(d,J=8.7Hz,2H),6.78(d,J=9.0Hz,1H),4.43(s,2H),4.42(s,2H),4.02(d,J=8.7Hz,1H),2.30-2.27(m,1H),2.14-2.09(m,1H),1.95-1.91(m,1H),1.86-1.77(m,7H);MS(ESI+)m/z 527(M+H)+。

[2694] 实施例676:2-[3-(二氟甲基)-4-氟苯氧基]-N-{(3S)-4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物775)

[2695] 利用实施例569中所描述的方法,用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,并用实施例675E取代实施例9B,得到标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.51(s,1H),7.41-7.26(m,2H),7.24(s,1H),7.18-7.01(m,2H),6.77(d,J=9.1Hz,1H),6.62(s,1H),5.10(s,1H),4.43(s,4H),4.04(s,1H),2.30-2.24(m,1H),2.12-2.06(m,1H),1.94-1.92(m,1H),1.88-1.57(m,7H);MS(ESI+)m/z 529(M+H)+。

[2696] 实施例677:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[2-(甲氧基甲基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物776)

[2697] 实施例677A:2-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)乙酸叔丁酯

[2698] 利用实施例596A中所描述的方法,用2-(甲氧基甲基)苯酚取代6-羟基-2-甲基异吲哚啉-1-酮,得到标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.41-7.34(m,1H),7.34-7.25(m,1H),7.01(td,J=7.4,1.0Hz,1H),6.92(dd,J=8.3,1.0Hz,1H),4.73(s,2H),4.51(s,2H),3.38(s,3H),1.47(s,9H)。

[2699] 实施例677B:2-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)乙酸

[2700] 利用实施例652B中所描述的方法,用实施例677A取代实施例652A,得到标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.27(dd,J=7.5,1.7Hz,1H),7.19(td,J=7.8,1.8Hz,1H),6.91(td,J=7.5,1.0Hz,1H),6.83(dd,J=8.2,1.0Hz,1H),4.66(s,2H),4.41(s,2H),3.28(s,3H)。

[2701] 实施例677C:(S)-(2-羟基-4-(2-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2702] 利用实施例569中所描述的方法,用实施例445B取代实施例9B,并用实施例677B取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。MS(ESI+)m/z 435(M+H)+。

[2703] 实施例677D:(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(2-(甲氧基甲基)苯氧基)乙酰胺

[2704] 利用实施例596D中所描述的方法,用实施例677C取代实施例596C,利用较短反应时间(1.5小时),得到标题化合物。MS(ESI+)m/z 335(M+H)+。

[2705] 实施例677E:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[2-(甲氧基甲基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2706] 利用实施例569中所描述的方法,进行以下修改,得到标题化合物:(1)用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸;(2)用实施例677D取代实施例9B;以及(3)在纯化以裂解所形成的任何酯化产物前,另外将反应混合物与LiOH(1N水溶液,5mL)一起搅拌2小时。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.32-7.22(m,4H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.99-6.92(m,1H),6.92-6.87(m,1H),6.86-6.80(m,1H),5.09(d,J=4.4Hz,1H),4.46(s,2H),4.45(s,2H),4.43(s,2H),4.07-4.01(m,1H),3.30(s,3H),2.30-2.20(m,1H),2.07-2.02(m,1H),1.96-1.72(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 521(M+H)$^+$。

[2707] 实施例678:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[3-(甲氧基甲基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物777)

[2708] 实施例678A:2-(3-(甲氧基甲基)苯氧基)乙酸叔丁酯

[2709] 利用实施例596A中所描述的方法,用3-(甲氧基甲基)苯酚取代6-羟基-2-甲基异吲哚啉-1-酮,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.31(t,J=7.8Hz,1H),6.99-6.92(m,1H),6.92-6.82(m,2H),4.69(s,2H),4.43(s,2H),3.33(s,3H),1.48(s,9H)。

[2710] 实施例678B:2-(3-(甲氧基甲基)苯氧基)乙酸

[2711] 利用实施例652B中所描述的方法,用实施例678A取代实施例652A,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.25(t,J=7.8Hz,1H),6.93-6.79(m,3H),4.66(s,2H),4.37(s,2H),3.28(s,3H)。

[2712] 实施例678C:(S)-(2-羟基-4-(2-(3-(甲氧基甲基)苯氧基)乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2713] 利用实施例569中所描述的方法,用实施例445B取代实施例9B,并用实施例678B取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 435(M+H)$^+$。

[2714] 实施例678D:(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(3-(甲氧基甲基)苯氧基)乙酰胺

[2715] 利用实施例596D中所描述的方法,用实施例678C取代实施例596C,利用较短反应时间(1.5小时),得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 335(M+H)$^+$。

[2716] 实施例678:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[3-(甲氧基甲基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2717] 利用实施例569中所描述的方法,用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,并用实施例678D取代实施例9B,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.41(s,1H),7.30-7.21(m,2H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.91-6.85(m,2H),6.82(ddt,J=8.8,3.3,1.7Hz,2H),5.07(d,J=4.4Hz,1H),4.46(s,2H),4.37(s,4H),4.11-3.99(m,1H),3.28(s,3H),2.38-2.20(m,1H),2.16-2.00(m,1H),1.97-1.68(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 521(M+H)$^+$。

[2718] 实施例679:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-乙基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物778)

[2719] 实施例679A:(S)-(4-(2-(4-乙基苯氧基)乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2720] 在环境温度下,向实施例659D的产物(0.266g,0.908mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液中加入三乙胺(0.506mL,3.63mmol),随后加入(4-乙基苯氧基)乙酰氯(0.199g,1mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物一小时,然后所述混合物直接通过柱色谱法(SiO_2,10%甲醇/乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(0.29g,0.693mmol,76%产率)。MS(ESI^+)m/z 363$(M-t-Bu+H)^+$。

[2721] 实施例679B:(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-乙基苯氧基)乙酰胺,三氟乙酸盐

[2722] 向实施例679A的产物(0.29g,0.693mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的溶液中加入三氟乙酸(1.60mL,20.8mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物2小时,然后减压浓缩,得到标题化合物(0.38g,0.695mmol,100%产率)。MS(ESI^+)m/z 319.4$(M+H)^+$。

[2723] 实施例679C:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-乙基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺

[2724] 向实施例679B的产物(0.055g,0.10mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中加入(3,4-二氟苯氧基)乙酸(0.021g,0.11mmol)和三乙胺(0.056mL,0.40mmol),随后加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(HATU,0.046g,0.121mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物16小时。接着所述混合物直接通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD™柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(0.025g,0.051mmol,51%产率)。^1H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.38-7.29(m,2H),7.21(s,1H),7.09(d,J=8.5Hz,2H),7.05(ddd,J=12.6,6.8,3.1Hz,1H),6.82-6.78(m,2H),6.75(dtd,J=9.1,3.3,1.6Hz,1H),5.07(d,J=4.4Hz,1H),4.41(s,2H),4.31(s,2H),4.06-3.97(m,1H),2.54-2.49(m,2H),2.26(ddd,J=12.4,9.4,2.4Hz,1H),2.07(ddd,J=12.1,10.5,4.6Hz,1H),1.95-1.87(m,2H),1.85-1.72(m,6H),1.12(t,J=7.6Hz,3H);MS(ESI^+)m/z 489.2$(M+H)^+$。

[2725] 实施例680:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氟苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙酰胺(化合物779)

[2726] 实施例680A:N-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氟苯基)-2-羟基乙酰胺

[2727] 利用实施例569中所描述的方法,用2-(4-氟苯基)-2-羟基乙酸取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),8.54(s,1H),7.55-7.35(m,3H),7.22-7.10(m,2H),7.06(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.84(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.17(d,J=4.8Hz,1H),4.86(d,J=4.8Hz,1H),4.47(s,2H),2.22(s,6H);MS(ESI^+)m/z 437$(M+H)^+$。

[2728] 实施例680B:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氟苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙酰胺

[2729] 利用实施例599C中所描述的方法,进行以下修改,得到标题化合物:(1)用实施例680A取代实施例599B;(2)用2-溴乙醇取代3-溴丙酸叔丁酯;(3)不利用N,N-二甲基甲酰胺;(4)65℃;以及(5)通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]

纯化。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),8.60(s,1H),7.49(t,J＝8.9Hz,1H),7.43-7.37(m,2H),7.22-7.15(m,2H),7.07(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.85(ddd,J＝9.0,2.8,1.1Hz,1H),4.80(t,J＝5.7Hz,1H),4.75(d,J＝8.8Hz,1H),4.46(s,2H),3.55(p,J＝5.6,5.0Hz,2H),3.45-3.36(m,2H),2.23(d,J＝3.7Hz,6H);MS(ESI$^+$)m/z 481(M+H)$^+$。

[2730] 实施例681:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物780)

[2731] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(s,1H),7.34-7.27(m,3H),7.23(s,1H),7.12(d,J＝2.5Hz,1H),7.02-6.97(m,2H),6.74(dd,J＝8.9,2.6Hz,1H),5.10(s,1H),4.43(s,2H),4.42(s,2H),4.06-3.99(m,1H),2.32-2.23(m,1H),2.16-2.05(m,1H),1.98-1.71(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 589(M+H)$^+$。

[2732] 实施例682:2-(4-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物781)

[2733] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(s,1H),7.32-7.26(m,2H),7.21(s,1H),7.16-7.08(m,2H),7.02-6.91(m,4H),5.21-5.04(m,1H),4.42(s,2H),4.39(s,2H),4.03-3.97(m,1H),2.33-2.23(m,1H),2.20-2.08(m,1H),2.00-1.71(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 527(M+H)$^+$。

[2734] 实施例683:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-乙基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物782)

[2735] 向实施例679B的产物(0.045g,0.082mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中加入2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.018g,0.086mmol)和三乙胺(0.046mL,0.329mmol),随后加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(HATU,0.038g,0.099mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物16小时。接着所述混合物直接通过制备型HPLC[Waters XBridge^{TM}C18 5μm OBD^{TM}柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸)]纯化,得到标题化合物(0.03g,0.059mmol,72%产率)。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.46(t,J＝8.9Hz,1H),7.34(s,1H),7.24(s,1H),7.12-7.06(m,2H),7.03(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.83-6.77(m,3H),5.05(d,J＝4.4Hz,1H),4.44(s,2H),4.31(s,2H),4.06-3.98(m,1H),2.55-2.49(m,2H),2.26(ddd,J＝12.3,9.4,2.3Hz,1H),2.09-2.01(m,1H),1.96-1.72(m,8H),1.12(t,J＝7.6Hz,3H);MS(ESI$^+$)m/z 505.1(M+H)$^+$。

[2736] 实施例684:2-(4-氯苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物783)

[2737] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(s,1H),7.37-7.27(m,4H),7.23(s,1H),7.02-6.93(m,4H),5.18-5.08(m,1H),4.42(s,4H),4.05-3.97(m,1H),2.32-2.24(m,1H),2.17-2.07(m,1H),1.99-1.71(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 543(M+H)$^+$。

[2738] 实施例685:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物784)

[2739] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(s,1H),7.36(dt,J＝10.7,9.4Hz,1H),7.31-7.27(m,2H),7.23(s,1H),7.07(ddd,J＝12.6,6.7,

3.0Hz,1H),7.02-6.97(m,2H),6.79-6.75(m,1H),5.09(d,J=4.3Hz,1H),4.43(s,2H),4.42(s,2H),4.06-4.00(m,1H),2.31-2.24(m,1H),2.13-2.05(m,1H),1.98-1.73(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 545(M+H)$^+$。

[2740] 实施例686:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺}(化合物785)

[2741] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(s,1H),7.34-7.24(m,5H),7.05-6.96(m,4H),5.11(d,J=4.1Hz,1H),4.45(s,2H),4.42(s,2H),4.05-3.99(m,1H),2.31-2.22(m,1H),2.16-2.06(m,1H),1.98-1.73(m,8H);MS(APCI$^+$)m/z 593(M+H)$^+$。

[2742] 实施例687:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-[(3S)-3-羟基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物786)

[2743] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.45(s,1H),7.34-7.27(m,3H),7.26(s,1H),7.09(d,J=2.5Hz,1H),7.05-6.99(m,2H),6.72(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),5.11(d,J=4.4Hz,1H),4.45(s,2H),4.39(s,2H),4.07-3.99(m,1H),2.35-2.22(m,1H),2.18-2.06(m,1H),1.99-1.70(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 589(M+H)$^+$。

[2744] 实施例688:2-(4-氯苯氧基)-N-{(2S)-2-羟基-4-[2-(4-甲基苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物787)

[2745] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.37-7.31(m,3H),7.22(s,1H),7.10-7.05(m,2H),6.98-6.93(m,2H),6.82-6.77(m,2H),5.10(d,J=4.4Hz,1H),4.42(s,2H),4.32(s,2H),4.04-3.96(m,1H),2.33-2.24(m,1H),2.22(s,3H),2.16-2.05(m,1H),1.98-1.73(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 473(M+H)$^+$。

[2746] 实施例689:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-{(2S)-2-羟基-4-[2-(4-甲基苯氧基)乙酰胺基]双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物788)

[2747] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.39-7.32(m,2H),7.22(s,1H),7.10-7.04(m,3H),6.82-6.75(m,3H),5.09(d,J=4.4Hz,1H),4.43(s,2H),4.32(s,2H),4.06-4.00(m,1H),2.28(ddd,J=12.4,9.6,2.6Hz,1H),2.22(s,3H),2.13-2.05(m,1H),1.99-1.71(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 475(M+H)$^+$。

[2748] 实施例690:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[4-氯-2-(2-羟基乙酰胺基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物789)

[2749] 在冰浴中,向实施例701(0.023g,0.042mmol)于CH_2Cl_2(0.42mL)中的溶液中加入三溴化硼(0.085mL,0.085mmol,1M的CH_2Cl_2溶液)。使反应混合物升温至环境温度过夜。用水(1mL)、二氯甲烷(2mL)、乙酸乙酯(2mL)和甲醇(3mL)稀释所述混合物,并分离各层。用甲醇和乙酸乙酯(2×10mL,1:1)萃取水层,分离各层,并干燥(Na_2SO_4)合并的有机层,过滤,并浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺/水(1.2mL,3:1)稀释残余物并通过制备型HPLC[Waters XBridge^{TM}C18 5μm OBD柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(0.006g,0.011mmol,26%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.38(s,1H),8.72(d,J=4.5Hz,2H),8.24(d,J=2.6Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.17-7.02(m,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.85(d,J=6.8Hz,1H),6.10-6.00(m,1H),4.59(s,2H),4.47(s,2H),4.03(d,J=5.5Hz,

2H),2.25(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 526(M+H)$^+$。

[2750] 实施例691:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[3-(二氟甲基)-4-氟苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物790)

[2751] 利用实施例569中所描述的方法,用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,并用实施例675E取代实施例9B,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.51-7.43(m,2H),7.33-7.22(m,2H),7.15-7.07(m,2H),7.05-7.00(m,1H),6.80(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.06(d,J=4.3Hz,1H),4.44(s,2H),4.41(s,2H),4.02(dd,J=9.3,4.3Hz,1H),2.24(ddd,J=12.2,9.4,2.3Hz,1H),2.11-1.99(m,1H),1.96-1.70(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 545(M+H)$^+$。

[2752] 实施例692:{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酸2-(4-氯苯基)-2-(2-羟基乙酰胺基)乙酯(化合物791)

[2753] 实施例692A:(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(4-氯苯基)乙酯

[2754] 向(1-(4-氯苯基)-2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.030g,0.11mmol)、实施例9B(0.030g,0.11mmol)和氯甲酸4-硝基苯酯(0.032g,0.16mmol)于乙腈(1.5mL)中的溶液中加入汉氏碱(0.037mL,0.21mmol)和吡啶(0.04mL,0.5mmol)。在Biotage®Initiator微波反应器中,在115℃下搅拌反应混合物30分钟且接着浓缩。残余物通过制备型HPLC[Waters XBridge^{TM}C18 5μm OBD柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到标题化合物(0.013g,0.022mmol,21%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(s,1H),7.93(s,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.42-7.29(m,4H),7.06(dd,J=11.5,2.7Hz,1H),6.84(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),4.72(s,1H),4.46(s,2H),3.99(d,J=7.5Hz,2H),2.11(s,6H),1.35(s,9H);MS(ESI$^+$)m/z 482(M-Boc+H)$^+$。

[2755] 实施例692B:(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸2-氨基-2-(4-氯苯基)乙酯

[2756] 利用实施例596D中所描述的方法,用实施例692A取代实施例596C,利用较短反应时间(1.5小时),得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 482(M+H)$^+$。

[2757] 实施例692C:(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸2-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙酰胺基)-2-(4-氯苯基)乙酯

[2758] 利用实施例569中所描述的方法,用2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙酸钾取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,用实施例692B取代实施例9B且不经纯化,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 654(M+H)$^+$。

[2759] 实施例692D:{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}氨基甲酸2-(4-氯苯基)-2-(2-羟基乙酰胺基)乙酯

[2760] 向实施例692C(0.021g,0.032mmol)于甲醇(0.1mL)中的溶液中加入乙酰氯(0.3μL,0.005mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物2小时,然后用CH_2Cl_2(5mL)稀释,并用$NaHCO_3$(饱和水溶液,1mL)中和。分离有机层且接着真空浓缩。用N,N-二甲基甲酰胺(1mL)稀释残余物,并通过制备型HPLC[Waters XBridge^{TM}C18 5μm OBD柱,30×100mm,流动速率40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调至pH 10)]纯化,得到

标题化合物(0.006g,0.011mmol,34%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.64(s,1H),8.28(d,J=8.5Hz,1H),7.92(s,1H),7.46(t,J=8.9Hz,1H),7.36(s,4H),7.03(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.81(dt,J=8.9,1.7Hz,1H),5.51(t,J=5.8Hz,1H),5.06(s,1H),4.43(s,2H),4.22-4.04(m,2H),3.80(d,J=4.9Hz,2H),2.12(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z540(M+H)$^+$。

[2761] 实施例693:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-{2-[(6-甲氧基吡啶-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物792)

[2762] 标题化合物是使用实施例538中所述的程序,用6-甲氧基吡啶-2-醇取代2-甲氧基嘧啶-5-醇合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.81(d,J=3.1Hz,1H),7.53 7.42(m,2H),7.38(dd,J=9.0,3.2Hz,1H),7.26(s,1H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),6.76(d,J=9.0Hz,1H),4.47(s,2H),4.38(s,2H),4.04(dd,J=9.6,3.1Hz,1H),3.79(s,3H),2.28(ddd,J=12.1,9.0,1.9Hz,1H),2.07(ddd,J=12.2,10.3,4.6Hz,1H),1.98 1.89(m,2H),1.941.73(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 508.2(M+H)$^+$。

[2763] 实施例694:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物793)

[2764] 标题化合物是使用实施例538中所述的程序,用4-氯-2-甲氧基苯酚取代2-甲氧基嘧啶-5-醇合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.33(s,1H),7.26(s,1H),7.09-6.99(m,2H),7.02-6.86(m,2H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.01(s,1H),4.42(d,J=37.2Hz,4H),4.08-4.00(m,1H),3.80(s,3H),2.27(ddd,J=12.5,9.4,2.4Hz,1H),2.07(ddd,J=11.9,10.0,5.2Hz,1H),1.96-1.71(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 541.1(M+H)$^+$。

[2765] 实施例698:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{4-氯-2-[(2-羟基乙基)氨基]苯氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物797)

[2766] 实施例698A:2-(2-((2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙基)氨基)-4-氯苯氧基)乙酸

[2767] 利用实施例596A中所描述的方法,进行以下修改,得到标题化合物:(1)用(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷取代溴乙酸叔丁酯;(2)用实施例701B取代6-羟基-2-甲基异吲哚啉-1-酮;(3)用甲醇代替N,N-二甲基甲酰胺;以及(4)65℃。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 6.56(d,J=8.4Hz,1H),6.47(d,J=2.5Hz,1H),6.40(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),5.91(t,J=6.1Hz,1H),4.04(s,2H),3.12(q,J=6.1,Hz,4H),0.83(s,9H),0.01(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 359(M+H)$^+$。

[2768] 实施例698B:2-(2-((2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙基)氨基)-4-氯苯氧基)-N-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[2769] 利用实施例569中所描述的方法,用实施例698A取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 626(M+H)$^+$。

[2770] 实施例698C:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{4-氯-2-[(2-羟基乙基)氨基]苯氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺

[2771] 向实施例698B(0.0084g,0.013mmol)于四氢呋喃(0.08mL)中的溶液中加入TBAF(四正丁基氟化铵)(0.01mL,0.01mmol)。在环境温度下搅拌所述反应混合物1小时,然后浓缩。将残余物溶解于庚烷中并经由二氧化硅和硅藻土塞过滤。然后,用二氯甲烷冲洗二氧化

硅塞以收集不纯的标题化合物，再通过正相柱色谱法(乙酸乙酯/庚烷，0-100％)纯化，得到标题化合物(0.0034g，0.0066mmol，51％产率)。^{1}H NMR(501MHz，DMSO-d_6)δppm 8.71(d，J＝9.3Hz，2H)，7.50(t，J＝8.9Hz，1H)，7.07(d，J＝11.3Hz，1H)，6.85(d，J＝9.9Hz，1H)，6.72(d，J＝8.6Hz，1H)，6.56(s，1H)，6.50(d，J＝8.7Hz，1H)，5.50(s，1H)，4.76(t，J＝5.5Hz，1H)，4.48(s，2H)，4.41(s，2H)，3.56(q，J＝5.8Hz，2H)，3.16(q，J＝5.9Hz，2H)，2.29(s，6H)；MS(ESI$^+$)m/z 512(M+H)$^+$。

[2772] 实施例699：2-[(2，2-二氟-2H-1，3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-{(3S)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物798)

[2773] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.45(s，1H)，7.31(d，J＝8.9Hz，1H)，7.20(s，1H)，7.16-7.07(m，3H)，6.98-6.92(m，2H)，6.72(dd，J＝8.9，2.6Hz，1H)，5.13(d，J＝4.3Hz，1H)，4.39(s，2H)，4.39(s，2H)，4.04-3.97(m，1H)，2.28(ddd，J＝12.5，9.4，2.5Hz，1H)，2.20-2.10(m，1H)，1.98-1.73(m，8H)；MS(ESI$^+$)m/z 523(M+H)$^+$。

[2774] 实施例700：2-(4-氯苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[(2，2-二氟-2H-1，3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物799)

[2775] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.45(s，1H)，7.36-7.29(m，3H)，7.23(s，1H)，7.09(d，J＝2.6Hz，1H)，6.98-6.93(m，2H)，6.72(dd，J＝8.9，2.6Hz，1H)，5.11(d，J＝3.4Hz，1H)，4.42(s，2H)，4.39(s，2H)，4.05-3.98(m，1H)，2.33-2.22(m，1H)，2.17-2.05(m，1H)，1.98-1.72(m，8H)；MS(ESI$^+$)m/z 539(M+H)$^+$。

[2776] 实施例701：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[4-氯-2-(2-甲氧基乙酰胺基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物800)

[2777] 实施例701A：2-(4-氯-2-硝基苯氧基)乙酸叔丁酯

[2778] 利用实施例596A中所描述的方法，用4-氯-2-硝基苯酚取代6-羟基-2-甲基异吲哚啉-1-酮，得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.11-7.90(m，1H)，7.71(dd，J＝9.0，2.7Hz，1H)，7.31(d，J＝9.1Hz，1H)，4.92(s，2H)，1.40(s，9H)。

[2779] 实施例701B：2-(2-氨基-4-氯苯氧基)乙酸叔丁酯

[2780] 向实施例701A(1.304g，4.53mmol)于丙酮(15mL)和水(3mL)中的溶液中加入氯化铵(3.64g，68.0mmol)，随后加入锌粉(4.45g，68.0mmol)。在环境温度下搅拌所述反应混合物1.5小时且接着在乙酸乙酯存在下，经由硅藻土过滤。减压浓缩滤液，得到标题化合物(1.14g，4.44mmol，97％产率)，不经进一步纯化即用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 6.73-6.64(m，2H)，6.46(dd，J＝8.5，2.6Hz，1H)，5.04(s，2H)，4.59(s，2H)，1.43(s，9H)；MS(ESI$^+$)m/z 202(M-C(O)OC(CH_3)$_3$+H)$^+$。

[2781] 实施例701C：2-(4-氯-2-(2-甲氧基乙酰胺基)苯氧基)乙酸叔丁酯

[2782] 向实施例701B(0.070g，0.27mmol)于二氯甲烷(1.5mL)中的溶液中加入三乙胺(0.05mL，0.33mmol)和甲氧基乙酰氯(0.03mL，0.3mmol)。在环境温度下搅拌所述混合物1小时，用水(1mL)稀释，并用二氯甲烷(3×5mL)萃取。合并的有机层干燥(Na_2SO_4)，过滤，并浓缩，得到标题化合物(0.070g，0.27mmol，定量产率)，不经进一步纯化即用于下一步骤。^{1}H NMR(501MHz，DMSO-d_6)δppm 9.10(s，1H)，8.27(d，J＝2.6Hz，1H)，7.12(dd，J＝8.8，2.6Hz，1H)，7.06(d，J＝8.8Hz，1H)，4.80(s，2H)，4.06(s，2H)，3.42(s，3H)，1.42(s，9H)；MS(ESI$^+$)

m/z 274(M-C(O)OC(CH3)3+H)+。

[2783] 实施例701D:2-(4-氯-2-(2-甲氧基乙酰胺基)苯氧基)乙酸

[2784] 利用实施例652B中所描述的方法,用实施例701C取代实施例652A,得到标题化合物。MS(ESI+)m/z 274(M+H)+。

[2785] 实施例701E:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[4-氯-2-(2-甲氧基乙酰胺基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[2786] 利用实施例569中所描述的方法,用实施例701D取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 9.32(s,1H),8.79(s,1H),8.73(s,1H),8.11(d,J=2.7Hz,1H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.14(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),7.07(dd,J=11.5,2.8Hz,1H),7.00(d,J=8.8Hz,1H),6.85(d,J=8.9Hz,1H),4.56(s,2H),4.47(d,J=5.0Hz,2H),4.05(s,2H),3.78(s,3H),2.26(s,6H);MS(ESI+)m/z 540(M+H)+。

[2787] 实施例705:2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]-N-{(3S)-4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物804)

[2788] 标题化合物是使用上述方法制备。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.45(s,1H),7.40-7.28(m,2H),7.23(s,1H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),7.09-7.03(m,1H),6.81-6.75(m,1H),6.72(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),5.09(d,J=4.0Hz,1H),4.43(s,2H),4.40(s,2H),4.07-3.99(m,1H),2.34-2.22(m,1H),2.16-2.04(m,1H),1.98-1.72(m,8H);MS(APCI+)m/z 541(M+H)+。

[2789] 实施例706:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[2-(2-羟基乙氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺(化合物805)

[2790] 实施例706A:2,2'-(1,2-亚苯基双(氧基))二乙酸二叔丁酯

[2791] 利用实施例596A中所描述的方法,用焦儿茶酚取代6-羟基-2-甲基异吲哚啉-1-酮,得到标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 6.89(s,4H),4.64(s,4H),1.42(s,18H)。

[2792] 实施例706B:2-(2-(2-羟基乙氧基)苯氧基)乙酸叔丁酯

[2793] 向实施例706A(0.073g,0.22mmol)于四氢呋喃(2mL)中的冷却(0℃)溶液中加入DIBAL-H(氢化二异丁基铝)(0.32mL,0.32mmol,1.0M的甲苯溶液)。搅拌所述反应混合物并经3小时使其逐渐升温至环境温度。然后,向反应混合物中再加入DIBAL(0.3mL,0.32mmol,1.0M的甲苯溶液),并在继续搅拌18小时后,用饱和罗谢尔盐水溶液(1mL)淬灭反应混合物并用二氯甲烷(3×10mL)萃取。干燥(Na2SO4)合并的有机层,过滤,并浓缩,得到标题化合物(0.058g,0.22mmol,定量产率),不经纯化即用于下一步骤。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.02-6.94(m,1H),6.92-6.82(m,3H),4.80(q,J=5.5Hz,1H),4.64(d,J=6.2Hz,2H),3.98(q,J=5.2,4.7Hz,2H),3.70(p,J=5.0Hz,2H),1.42(d,J=1.3Hz,9H)。

[2794] 实施例706C:2-(2-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙氧基)苯氧基)乙酸叔丁酯

[2795] 用TBS-Cl(叔丁基二甲基氯硅烷)(0.073g,0.49mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.63mL)中的溶液处理实施例706B(0.059g,0.22mmol)和咪唑(0.053g,0.77mmol)的混合物。在环境温度下搅拌所得均质溶液4小时且接着使其在盐水(15mL)与(1:1)己烷/Et2O(3×30mL)之间分配。冷却有机层并用冷1N HCl(5mL)洗涤,干燥(Na2SO4),过滤,并真空浓缩,得到标题化合物(0.083g,0.22mmol,98%产率),不经进一步纯化即用于下一步骤。1H NMR

(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.02-6.79(m,4H),4.61(d,J=22.5Hz,2H),4.00(ddd,J=16.3,5.6,4.4Hz,2H),3.90(q,J=4.8Hz,2H),1.46-1.37(m,9H),0.86(d,J=1.2Hz,9H),0.06(d,J=0.9Hz,6H);MS(ESI$^+$)m/z 327(M-C(O)OC(CH_3)$_3$+H)$^+$。

[2796] 实施例706D:2-(2-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙氧基)苯氧基)乙酸

[2797] 利用实施例652B中所描述的方法,用实施例706C取代实施例652A,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.02-6.80(m,4H),3.99(t,J=5.0Hz,3H),3.89(dd,J=5.6,4.3Hz,3H),0.85(s,9H),0.05(s,6H)。

[2798] 实施例706E:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[2-(2-羟基乙氧基)苯氧基]乙酰胺基}双环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺

[2799] 利用实施例569中所描述的方法,用实施例706D取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.71(s,1H),8.51(s,1H),7.49(t,J=8.8Hz,1H),7.13-6.99(m,2H),6.99-6.80(m,4H),4.89(s,1H),4.47(d,J=5.1Hz,2H),4.42(s,2H),4.00(t,J=5.0Hz,2H),3.75-3.70(m,2H),2.27(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 479(M+H)$^+$。

[2800] 实施例708:N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}-3-(4-氯苯基)-3-氧代基丙酰胺(化合物807)

[2801] 在100℃下,将实施例548C(0.0550g,0.160mmol)和3-(4-氯苯基)-3-氧代基丙酸乙酯(0.0422g,0.186mmol)于甲苯(0.65mL)中的悬浮液搅拌过夜,浓缩,并在硅胶上进行色谱分离(0-5%甲醇/二氯甲烷)并在硅胶上再进行色谱分离(66-80%乙酸乙酯/二氯甲烷),得到呈通过^{1}H NMR测定的约0.55:1互变异构体混合物形式的标题化合物(0.0305g,0.058mmol,36.3%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.98-7.91(m,2H),7.80(s,0.55H),7.75(s,1H),7.67-7.62(d,J=8.4Hz,1.1H),7.63-7.58(m,2H),7.53(d,J=8.4Hz,1.1H),7.51-7.45(m,1.55H),7.29(s,0.55H),7.25(s,1H),7.08-7.02(m,1.55H),6.86-6.78(m,1.55H),5.76(s,0.55H),5.12(d,J=4.3Hz,0.55H),5.06(d,J=4.4Hz,1H),4.50-4.42(m,3.10H),4.16-3.97(m,1.55H),3.81(s,2H),2.31(t,J=11.4Hz,0.55H),2.24(td,J=11.3,10.5,5.3Hz,1H),2.13-1.67(m,14H);MS(ESI$^+$)m/z 523.2(M+H)$^+$。

[2802] 实施例711:(3S)-3-氨基-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-4-苯基丁酰胺(化合物810)

[2803] 利用实施例569中所描述的方法,用(S)-3-氨基-4-苯基丁酸取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,2H),7.89(s,2H),7.49(t,J=8.9Hz,1H),7.35(dd,J=8.1,6.6Hz,2H),7.28(t,J=7.3Hz,1H),7.24-7.21(m,2H),7.06(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),6.88-6.80(m,1H),4.47(s,2H),2.96(dd,J=13.6,5.6Hz,2H),2.74(d,J=8.6Hz,1H),2.31(d,J=7.7Hz,2H),2.21(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 446(M+H)$^+$。

[2804] 实施例715:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氟-3-甲基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物814)

[2805] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J=8.9Hz,1H),7.37(s,1H),7.26(s,1H),7.07-7.02(m,2H),6.85-6.81(m,2H),6.73(dt,J=8.9,3.6Hz,1H),5.08(s,1H),4.50-4.42(m,2H),4.33(s,2H),4.06-4.00(m,1H),2.27(ddd,J=12.4,9.5,2.3Hz,1H),2.19(d,J=1.9Hz,3H),2.12-2.01(m,1H),1.96-1.74(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 509(M+H)$^+$。

[2806] 实施例716:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氟-3-甲基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物815)

[2807] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.41-7.31(m,2H),7.23(s,1H),7.10-7.01(m,2H),6.84(dd,J=6.4,3.1Hz,1H),6.80-6.70(m,2H),5.09(d,J=4.2Hz,1H),4.43(s,2H),4.33(s,2H),4.07-3.99(m,1H),2.32-2.23(m,1H),2.19(d,J=2.0Hz,3H),2.13-2.03(m,1H),1.97-1.72(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 493(M+H)$^+$。

[2808] 实施例717:2-(4-氯苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氟-3-甲基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物816)

[2809] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.37(s,1H),7.36-7.30(m,2H),7.23(s,1H),7.04(t,J=9.2Hz,1H),6.98-6.93(m,2H),6.84(ddd,J=6.4,3.2,0.8Hz,1H),6.73(dt,J=9.0,3.6Hz,1H),5.11(s,1H),4.46-4.37(m,2H),4.33(s,2H),4.04-3.98(m,1H),2.28(ddd,J=12.3,9.4,2.4Hz,1H),2.19(d,J=1.9Hz,3H),2.15-2.08(m,1H),1.98-1.71(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 491(M+H)$^+$。

[2810] 实施例718:2-(4-氟-3-甲基苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物817)

[2811] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.37(s,1H),7.21(s,1H),7.15-7.09(m,2H),7.04(t,J=9.1Hz,1H),6.98-6.92(m,2H),6.86-6.82(m,1H),6.73(dt,J=8.9,3.6Hz,1H),5.13(s,1H),4.43-4.35(m,2H),4.33(s,2H),4.02-3.97(m,1H),2.28(ddd,J=12.6,9.5,2.8Hz,1H),2.20-2.18(m,3H),2.16-2.11(m,1H),1.98-1.74(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 475(M+H)$^+$。

[2812] 实施例719:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[4-氟-3-(甲烷磺酰基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物818)

[2813] 实施例719A:2-(4-氟-3-(甲基磺酰基)苯氧基)乙酸叔丁酯

[2814] 利用实施例596A中所描述的方法,用4-氟-3-(甲基磺酰基)苯酚取代6-羟基-2-甲基异吲哚啉-1-酮,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.48(t,J=9.3Hz,1H),7.39-7.30(m,1H),7.25(dd,J=5.5,3.2Hz,1H),4.77(s,2H),3.33-3.31(m,3H),1.43(s,9H)。

[2815] 实施例719B:2-(4-氟-3-(甲基磺酰基)苯氧基)乙酸

[2816] 利用实施例652B中所描述的方法,用实施例719A取代实施例652A,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.28(s,1H),7.42(t,J=9.2Hz,1H),7.31-7.10(m,2H),4.45(s,2H),3.30(s,3H)。

[2817] 实施例719C:(S)-(4-(2-(4-氟-3-(甲基磺酰基)苯氧基)乙酰胺基)-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2818] 利用实施例569中所描述的方法,用实施例445B取代实施例9B,并用实施例719B取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 487(M+H)$^+$。

[2819] 实施例719D:(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氟-3-(甲基磺酰基)苯氧基)乙酰胺

[2820] 利用实施例596D中所描述的方法,用实施例719C取代实施例596C,得到标题化合物。MS(ESI$^+$)m/z 387(M+H)$^+$。

[2821] 实施例719E:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[4-氟-3-(甲烷磺酰基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2822] 利用实施例569中所描述的方法,用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,并用实施例719D取代实施例9B,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 7.59(s,1H),7.47(t,J=9.2Hz,1H),7.40-7.33(m,1H),7.33-7.27(m,2H),7.23(s,1H),7.07(ddd,J=12.6,6.7,3.1Hz,1H),6.77(ddt,J=8.8,4.9,2.4Hz,1H),5.10(s,1H),4.48(s,2H),4.43(s,2H),4.03(d,J=9.1Hz,1H),3.31(s,3H),2.31-2.23(m,1H),2.12-2.06(m,1H),1.96-1.90(m,2H),1.86-1.77(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 557(M+H)$^+$。

[2823] 实施例720:2-[4-氟-3-(甲烷磺酰基)苯氧基]-N-{(3S)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物819)

[2824] 利用实施例569中所描述的方法,用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸,并用实施例719D取代实施例9B,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.59(s,1H),7.47(t,J=9.2Hz,1H),7.31(dd,J=8.7,4.2Hz,2H),7.20(s,1H),7.12(t,J=8.8Hz,2H),7.00-6.89(m,2H),5.14(s,1H),4.48(s,2H),4.39(s,2H),4.01(s,1H),3.32(s,3H),2.28(t,J=11.5Hz,1H),2.15(d,J=11.5Hz,1H),1.96-1.88(m,2H),1.85-1.77(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 539(M+H)$^+$。

[2825] 实施例722:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺}(化合物821)

[2826] 向实施例574C(75mg,0.153mmol)、实施例574A(38.2mg,0.161mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.107mL,0.612mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的混合物中加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.765mL,0.191mmol),并在环境温度下搅拌所述混合物1小时。在高真空下去除N,N-二甲基甲酰胺,且残余物通过HPLC(Phenomenex® Luna®C18(2)10μm 100ÅAXIA™柱(250mm×50mm)。使用经25分钟30-100%乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)的梯度,流动速率为50mL/min)纯化,得到55mg标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.69(t,J=8.8Hz,2H),7.59(s,1H),7.34(s,1H),7.08(td,J=13.1,2.4Hz,2H),6.93(td,J=8.6,2.3Hz,2H),5.05(d,J=4.3Hz,1H),4.56(d,J=13.0Hz,4H),4.07(dt,J=7.9,2.9Hz,1H),2.33-2.22(m,1H),2.03(ddd,J=12.3,10.6,4.9Hz,1H),1.99-1.84(m,3H),1.88-1.73(m,5H);MS(+ESI)m/z 597.1(M+H)$^+$。

[2827] 实施例723:2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-N-[(2S)-4-{2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物822)

[2828] 实施例723A:2-(4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)乙酸

[2829] 标题化合物是使用实施例574A与中所述相同的程序,用4-氟-3-(三氟甲基)苯酚取代3-氟-4-(三氟甲基)苯酚合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.40(t,J=9.7Hz,1H),7.30-7.18(m,2H),4.75(s,2H)。

[2830] 实施例723B:(S)-N-(4-氨基-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)乙酰胺,三氟乙酸

[2831] 标题化合物是使用与实施例674A中所述相同的程序,用实施例723A取代实施例574A合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.78(s,3H),7.70(s,1H),7.44(t,J=9.6Hz,1H),

7.32-7.21(m,2H),4.51(d,J＝5.8Hz,2H),3.85-3.77(m,1H),2.33(ddd,J＝12.9,9.5,2.9Hz,1H),2.10-1.94(m,2H),1.97-1.80(m,4H),1.79(q,J＝6.8,5.9Hz,1H),1.69-1.49(m,2H);MS(+ESI)m/z 377(M+H)$^+$。

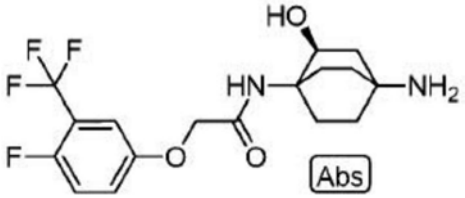
[2832] 实施例723C:2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-N-[(2S)-4-{2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2833] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序,用实施例723B取代实施例674A并用实施例574A取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.69(t,J＝8.8Hz,1H),7.53(s,1H),7.45(t,J＝9.5Hz,1H),7.33(s,1H),7.26(dd,J＝8.3,4.3Hz,2H),7.10(dd,J＝13.1,2.4Hz,1H),6.94(dd,J＝8.9,2.3Hz,1H),5.05(s,1H),4.57(s,2H),4.48(s,2H),4.07(d,J＝8.5Hz,1H),2.32-2.21(m,1H),2.03(ddd,J＝12.5,10.7,4.9Hz,1H),1.99-1.85(m,3H),1.80(ddd,J＝18.7,10.4,4.5Hz,5H);MS(ESI$^+$)m/z 597.1(M+H)$^+$。

[2834] 实施例724:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双{2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺}(化合物823)

[2835] 实施例724A:(S)-(4-(2-(4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)乙酰胺基)-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯

[2836] 标题化合物是使用与实施例574B中所述相同的程序,用723A取代实施例574A合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.84(d,J＝7.5Hz,2H),7.66(d,J＝7.4Hz,2H),7.46-7.20(m,8H),6.99(s,1H),4.47(s,2H),4.16(s,3H),3.99(s,1H),2.17(s,1H),2.01(s,1H),1.87-1.81(m,3H),1.81-1.63(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 599.3(M+H)$^+$。

[2837] 

[2838] 实施例724B:(S)-N-(4-氨基-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)乙酰胺,三氟乙酸

[2839] 标题化合物是使用与实施例574C中所述相同的程序,用724A取代实施例574B合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.83(s,3H),7.46-7.33(m,2H),7.29-7.19(m,2H),5.18(s,1H),4.48(s,2H),4.15-4.07(m,1H),2.11(ddd,J＝12.8,9.4,2.9Hz,1H),2.07-1.89(m,3H),1.92-1.75(m,1H),1.68(ddd,J＝14.2,10.6,6.8Hz,3H),1.64-1.47(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 377.1(M+H)$^+$。

[2840] 实施例724C:N,N'-[(2S)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双{2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺}

[2841] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序,用实施例724B取代实施例674A并用实施例723A取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.54(s,1H),7.50-7.40(m,2H),7.28(qd,J＝8.7,8.1,3.3Hz,5H),5.08(s,1H),4.50(d,J＝12.4Hz,4H),4.04(dd,J＝9.7,3.0Hz,1H),2.27(ddd,J＝12.4,9.4,2.4Hz,1H),2.07(ddd,J＝12.2,10.5,4.6Hz,1H),1.98-1.87(m,2H),1.90-

1.81(m,1H),1.85-1.73(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 597.1(M+H)$^+$。

[2842] 实施例725:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物824)

[2843] 实施例725A:2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)乙酸叔丁酯

[2844] 经3分钟时间将叔丁醇钾(1.04g,9.29mmol)逐份加入至2-羟基乙酸叔丁酯(1.17g,8.85mmol)于四氢呋喃(8mL)中的溶液中。在环境温度下搅拌10分钟后,缓慢加入2-溴-6-(三氟甲基)吡啶(1.0g,4.42mmol,Matrix)于四氢呋喃(8mL)中的溶液。在环境温度下搅拌所述混合物1小时,然后使其在二氯甲烷(2×50mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)之间分配。合并有机层并经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物(1.23g,4.44mmol,100%产率)。(ESI$^+$)m/z 222(M-tBu+H)$^+$。

[2845] 实施例725B:2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)乙酸

[2846] 向实施例725A的产物(1.23g,4.44mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液中整份加入三氟乙酸(4.0mL)。在环境温度下搅拌所得反应混合物1小时,然后减压浓缩,得到标题化合物(1.0g,4.5mmol,100%产率)。(ESI$^+$)m/z 222(M+H)$^+$。

[2847] 实施例725C:(S)-(2-羟基-4-(2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2848] 利用实施例81中所述的反应和纯化条件,用实施例725B的产物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸,并用实施例445B的产物取代(4-氨基双环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苯甲酯盐酸盐,得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.00-7.94(m,1H),7.53(s,1H),7.47(d,J=7.3Hz,1H),7.19(dd,J=8.4,0.8Hz,1H),6.01(s,1H),4.87(d,J=4.0Hz,1H),4.64(s,2H),3.87-3.80(m,1H),2.21(ddd,J=12.6,9.3,2.7Hz,1H),2.06-1.99(m,1H),1.91-1.57(m,8H),1.35(s,9H);MS(ESI$^+$)m/z 404(M-tBu+H)$^+$。

[2849] 实施例725D:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2850] 标题化合物是如实施例83C中所述,用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代实施例83B的产物,并用实施例725C的产物取代实施例9A的产物制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.97(ddd,J=8.4,7.4,0.8Hz,1H),7.57(s,1H),7.51-7.45(m,2H),7.24(s,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.82(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),5.05(br s,1H),4.65(s,2H),4.46(s,2H),4.05-3.96(m,1H),2.29-2.18(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.96-1.68(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 546(M+H)$^+$。

[2851] 实施例726:2-(4-氯苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物825)

[2852] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.00-7.95(m,1H),7.57(s,1H),7.47(d,J=7.3Hz,1H),7.36-7.30(m,2H),7.24-7.17(m,2H),6.98-6.91(m,2H),5.08(d,J=3.3Hz,1H),4.65(s,2H),4.41(s,2H),4.03-3.93(m,1H),2.24(ddd,J=12.6,9.4,2.5Hz,1H),2.15-2.06(m,1H),1.95-1.67(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 528(M+H)$^+$。

[2853] 实施例727:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[4-氟-3-(甲烷磺酰基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物826)

[2854] 利用实施例569中所描述的方法,用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代1-(4-氯苯基)

环丙烷甲酸，并用实施例719D取代实施例9B，得到标题化合物。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δ ppm 7.59(s,1H),7.47(q,J＝8.9Hz,2H),7.35-7.28(m,2H),7.26(s,1H),7.05(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.85-6.79(m,1H),5.08(s,1H),4.48(s,2H),4.46(s,2H),4.04(d,J＝9.5Hz,1H),3.24(s,3H),2.27(t,J＝11.3Hz,1H),2.06(dt,J＝11.8,6.5Hz,1H),1.92(d,J＝10.1Hz,2H),1.89-1.73(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 573(M+H)$^+$。

[2855] 实施例728:N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氯苯氧基)-4-羟基丁酰胺(化合物827)

[2856] 向实施例9B(0.040g,0.14mmol)和3-(4-氯苯氧基)二氢呋喃-2(3H)-酮(0.025g,0.12mmol)于二氯甲烷(0.35mL)中的混合物中加入三甲基铝(0.070mL,0.14mmol)。在环境温度下搅拌所述反应混合物2.5小时，用柠檬酸水溶液(1mL)、$NaHCO_3$(饱和水溶液，1mL)和二氯甲烷(10mL)稀释。分离各层，并用二氯甲烷(2×10mL)萃取水层。合并的有机部分经无水Na_2SO_4干燥，过滤，并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC[Waters XBridge™C18 5μm OBD柱，30×100mm，流动速率40mL/min，5-100％梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液，用氢氧化铵调至pH 10)]纯化，得到标题化合物(0.030g,0.060mmol,43％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.72(s,1H),8.69(s,1H),7.49(t,J＝8.9Hz,1H),7.38-7.29(m,2H),7.06(dd,J＝11.4,2.8Hz,1H),6.95-6.88(m,2H),6.84(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.62(t,J＝5.1Hz,1H),4.57(t,J＝6.4Hz,1H),4.46(s,2H),3.51(q,J＝6.1Hz,2H),2.21(s,6H),1.89(q,J＝6.4Hz,2H);MS(ESI$^+$)m/z 497(M+H)$^+$。

[2857] 实施例729:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物828)

[2858] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序，用实施例724B取代实施例674A并用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.54-7.40(m,3H),7.29(h,J＝3.5Hz,3H),7.02(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.52(s,2H),4.44(s,2H),4.05(dd,J＝9.6,3.0Hz,1H),1 2.28(ddd,J＝12.4,9.4,2.3Hz,1H),2.08(ddd,J＝12.1,10.4,4.6Hz,1H),1.98-1.87(m,2H),1.92-1.72(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 563.1(M+H)$^+$。

[2859] 实施例730:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物829)

[2860] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序，用实施例724B取代实施例674A并用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.54-7.40(m,3H),7.29(h,J＝3.5Hz,3H),7.02(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.81(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),4.52(s,2H),4.44(s,2H),4.05(dd,J＝9.6,3.0Hz,1H),1 2.28(ddd,J＝12.4,9.4,2.3Hz,1H),2.08(ddd,J＝12.1,10.4,4.6Hz,1H),1.98-1.87(m,2H),1.92-1.72(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 547.2(M+H)$^+$。

[2861] 实施例731:2-(4-氯苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物830)

[2862] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序，用实施例724B取代实施例674A并用2-(4-氯苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.54-7.40(m,2H),7.37-7.24(m,5H),6.98-6.89

(m,2H),4.51(s,2H),4.39(s,2H),4.04(dd,J＝9.5,3.1Hz,1H),2.28(ddd,J＝12.3,9.5,2.3Hz,1H),2.13-2.01(m,1H),1.93(d,J＝9.8Hz,2H),1.89-1.81(m,2H),1.78(ddt,J＝13.3,6.0,3.4Hz,4H);MS(ESI$^+$)m/z 545.1(M+H)$^+$。

[2863] 实施例732:2-(4-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物831)

[2864] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序,用实施例724B取代实施例674A并用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.49-7.40(m,2H),7.29(dt,J＝5.9,3.5Hz,3H),7.16-7.07(m,2H),6.97-6.89(m,2H),4.51(s,2H),4.36(s,2H),4.04(dd,J＝9.8,3.1Hz,1H),2.28(ddd,J＝12.5,9.4,2.4Hz,1H),2.07(ddd,J＝12.5,10.8,4.6Hz,1H),1.94(dq,J＝10.7,2.9Hz,2H),1.91-1.82(m,2H),1.80(dddd,J＝16.0,12.6,6.7,3.8Hz,4H);MS(ESI$^+$)m/z 529.2(M+H)$^+$。

[2865] 实施例733:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物832)

[2866] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序,用实施例574C取代实施例674A并用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.69(t,J＝8.8Hz,1H),7.53-7.43(m,2H),7.34(s,1H),7.10(dd,J＝13.1,2.4Hz,1H),7.02(dd,J＝11.4,2.9Hz,1H),6.94(dd,J＝8.8,2.4Hz,1H),6.81(ddd,J＝9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.05(s,1H),4.57(s,2H),4.43(s,2H),4.07(dd,J＝9.5,3.1Hz,1H),2.32-2.21(m,1H),2.09-1.71(m,9H);MS(ESI$^+$)m/z 563.2(M+H)$^+$。

[2867] 实施例734:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物833)

[2868] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序,用实施例574C取代实施例674A并用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.69(t,J＝8.8Hz,1H),7.47(s,1H),7.40-7.30(m,2H),7.13-6.96(m,2H),6.94(dd,J＝8.8,2.4Hz,1H),6.75(dtd,J＝9.2,3.3,1.6Hz,1H),4.94(s,1H),4.57(s,2H),4.40(s,2H),4.07(dd,J＝9.6,3.1Hz,1H),2.27(ddd,J＝13.4,9.6,1.9Hz,1H),2.03(ddd,J＝12.6,10.9,4.8Hz,1H),1.98-1.87(m,3H),1.89-1.72(m,5H)。MS(ESI$^+$)m/z 529.2(M+H)$^+$。

[2869] 实施例735:2-(4-氯苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物834)

[2870] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序,用实施例574C取代实施例674A并用2-(4-氯苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.69(t,J＝8.7Hz,1H),7.47(s,1H),7.37-7.29(m,3H),7.10(dd,J＝13.0,2.4Hz,1H),6.97-6.89(m,3H),5.03(s,1H),4.57(s,2H),4.39(s,2H),4.07(dd,J＝9.6,3.1Hz,1H),2.27(ddd,J＝13.5,9.6,1.8Hz,1H),2.02(ddd,J＝12.6,10.8,4.8Hz,1H),1.99-1.84(m,3H),1.87-1.78(m,1H),1.79(s,2H),1.80-1.72(m,2H);MS(ESI$^+$)m/z 545.2(M+H)$^+$。

[2871] 实施例736:2-(4-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物835)

[2872] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序,用实施例574C取代实施例674A并用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.69(t,J=8.8Hz,1H),7.41(s,1H),7.34(s,1H),7.16-7.06(m,3H),6.93(ddt,J=8.5,6.5,3.1Hz,3H),5.04(s,1H),4.57(s,2H),4.36(s,2H),4.07(dd,J=9.5,3.1Hz,1H),2.27(ddd,J=13.2,9.5,1.9Hz,1H),2.03(ddd,J=12.6,10.9,4.9Hz,1H),2.00-1.87(m,3H),1.89-1.73(m,5H);MS(ESI$^+$)m/z 529.0(M+H)$^+$。

[2873] 实施例737:2-(4-氯苯氧基)-N-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}乙酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基]乙酰胺(化合物836)

[2874] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(501MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),8.68(s,1H),8.02-7.96(m,1H),7.50(d,J=7.3Hz,1H),7.37-7.32(m,2H),7.21(d,J=8.4Hz,1H),6.99-6.94(m,2H),4.69(s,2H),4.42(s,2H),2.22(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 470(M+H)$^+$。

[2875] 实施例738:2-(4-氯苯氧基)-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]双环[1.1.1]戊-1-基}乙酰胺(化合物837)

[2876] 标题化合物是使用上述方法制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.70(s,1H),8.69(s,1H),7.41-7.31(m,3H),7.09(ddd,J=12.6,6.7,3.0Hz,1H),7.00-6.93(m,2H),6.80(dtd,J=9.2,3.3,1.7Hz,1H),4.44(s,2H),4.43(s,2H),2.27(s,6H);MS(ESI$^+$)m/z 437(M+H)$^+$。

[2877] 实施例739:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-(2-{[6-(五氟-λ^6-硫基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物838)

[2878] 实施例739A:5-溴吡啶-2-硫醇

[2879] 在N_2下,在20℃下向5-溴吡啶-2-醇(19g,109mmol)于甲苯(500mL)中的溶液中分数份加入2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷2,4-二硫化物(22.08g,54.6mmol)。在110℃下搅拌所述混合物1小时,并冷却至20℃。通过过滤收集沉淀并通过高真空干燥,得到标题化合物(17.6g,产率84%)。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.18(d,J=9.26Hz,1H)7.51(dd,J=9.26,1.76Hz,1H)7.89(d,J=1.76Hz,1H)。

[2880] 实施例739B:1,2-双(5-溴吡啶-2-基)二硫烷

[2881] 在N_2下,在20℃下向NaOH(7.67g,192mmol)于水(600mL)中的溶液中加入实施例739A(32g,167mmol),并搅拌所述混合物30分钟。将六氰基高铁(III)酸钾(63.1g,192mmol)于水(500mL)中的溶液逐滴加入至所述混合物中。在20℃下搅拌所得反应混合物14小时。通过过滤收集沉淀,用水洗涤并通过高真空干燥,得到标题化合物(29g,产率88%)。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.60(d,J=8.82Hz,2H)8.05(dd,J=8.60,2.43Hz,2H)8.64(d,J=1.76Hz,2H)。

[2882] 实施例739C:5-溴-2-(氯四氟-λ^6-硫基)吡啶

[2883] 在0℃下,使无水氯气(通过浓硫酸干燥,18g,254mmol)缓慢鼓泡穿过无水氟化钾(12.5g,215mmol)于无水乙腈(60mL)中的溶液。将排气孔连接至填充有$CaCl_2$的注射器。接着用封盖再密封所述瓶并称重。在0℃下,将实施例739B(5g,13.22mmol)整份加入至反应混

合物中。在0℃下搅拌所得混合物2小时并在20℃下搅拌20小时。在手套箱中过滤所述混合物，并减压浓缩滤液，得到标题化合物(7.5g，产率94％)，直接用于下一步骤中。

[2884] 实施例739D：5-溴-2-(五氟-λ6-硫基)吡啶

[2885] 在PFA密封的PFA管中，在N_2下将实施例739C(2.5g，8.32mmol)和氟化银(I)(2.111g，16.64mmol)的混合物迅速并充分地混合并加热至60℃，保持20小时。用二氯甲烷处理残余物并过滤固体。减压浓缩滤液，且残余物在Al_2O_3上通过柱色谱法(石油醚:二氯甲烷＝10:1)纯化，得到标题化合物(0.83g，产率35.1％)，将其储存于PFA瓶中。^{1}H NMR:(400MHz，DMSO)δppm 7.67(d，J＝8.38Hz，1H)8.06(d，J＝8.38Hz，1H)8.66(d，J＝1.76Hz，1H)。

[2886] 实施例739E：(6-(五氟-λ6-硫基)吡啶-3-基)硼酸

[2887] 在N_2下，在-78℃下向实施例739D(500mg，1.672mmol)和硼酸三异丙酯(1573mg，8.36mmol)于四氢呋喃(20mL)中的搅拌溶液中逐滴加入正丁基锂(1.003mL，2.5mmol于正己烷中)。在-78℃下搅拌所述混合物30分钟。在-78℃下用饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应并用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层，经Na_2SO_4干燥，并减压浓缩。用二氯甲烷处理残余物并过滤。通过高真空干燥滤饼，得到标题化合物(271mg，产率62.5％)。^{1}H NMR:(400MHz，CD_3OD)δppm 7.83(d，J＝8.38Hz，1H)，8.31(br d，J＝8.16Hz，1H)，8.76(s，1H)。

[2888] 实施例739F：6-(五氟-λ6-硫基)吡啶-3-醇

[2889] 在20℃下，向实施例739E(1.2g，4.58mmol)和三乙胺(6.38mL，45.8mmol)于乙醇(100mL)和水(10mL，555mmol)中的搅拌溶液中加入亚碘酰苯二乙酸酯(7.37g，22.89mmol)，并在20℃下搅拌所述混合物12小时。减压浓缩反应混合物。用水(250mL)稀释残余物并用二氯甲烷(3×100mL)萃取。减压浓缩合并的有机层，且残余物通过在Phenomenex® Luna® C18柱(250×50mm，10μm粒度)上进行的制备型HPLC，使用经20分钟25％至55％乙腈:0.09％三氟乙酸水溶液的梯度(流动速率为80mL/min)纯化。用二氯甲烷(3×100mL)萃取所需HPLC洗脱份，并减压浓缩合并的有机层，得到标题化合物(751mg，产率80％)。^{1}H NMR:(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.42(br d，J＝8.16Hz，1H)，7.82(br d，J＝9.04Hz，1H)，8.09(d，J＝2.43Hz，1H)，11.12(s，1H)。

[2890] 实施例739G：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羟基-4-(2-{[6-(五氟-λ6-硫基)吡啶-3-基]氧基}乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺

[2891] 在Biotage® Initiator微波反应器中，在140℃下将实施例476A(55.0mg，0.131mmol)、实施例739F(43.5mg，0.197mmol)、碘化钾(1.089mg，6.56μmol)和碳酸钾(36.3mg，0.262mmol)于丙酮(3mL)中的混合物加热30分钟。过滤反应混合物。浓缩滤液，且残余物通过HPLC纯化(参见实施例529D中的方案)，得到标题化合物(52.3mg，66％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.27(d，J＝3.0Hz，1H)，7.97(d，J＝9.0Hz，1H)，7.67(s，1H)，7.59(dd，J＝9.1，2.9Hz，1H)，7.48(t，J＝8.9Hz，1H)，7.26(s，1H)，7.05(dd，J＝11.4，2.8Hz，1H)，6.83(ddd，J＝9.0，2.9，1.2Hz，1H)，4.65(s，2H)，4.47(s，2H)，4.04(dd，J＝9.5，3.1Hz，1H)，2.28(ddd，J＝12.1，9.5，2.1Hz，1H)，2.07(ddd，J＝12.4，10.6，4.7Hz，1H)，1.98-1.64(m，8H)：MS(ESI^+)m/z 604.2$(M+H)^+$。

[2892] 实施例742：2-(4-氯-3-甲基苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧

基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物841)

[2893] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序,用2-(4-氯-3-甲基苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.69(t,J=8.8Hz,1H),7.59(s,1H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),7.21(s,1H),7.07(dd,J=13.1,2.4Hz,1H),6.97-6.88(m,2H),6.79(dd,J=8.7,3.1Hz,1H),4.54(s,2H),4.40(d,J=1.1Hz,2H),4.04-3.97(m,1H),2.28(s,3H),2.32-2.23(m,1H),2.19-2.09(m,1H),1.99-1.86(m,2H),1.87-1.74(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 559.2(M+H)$^+$。

[2894] 实施例743:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物842)

[2895] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序,用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.69(t,J=8.8Hz,1H),7.59(s,1H),7.36(dt,J=10.7,9.4Hz,1H),7.23(s,1H),7.12-7.02(m,2H),6.92(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),6.77(ddt,J=9.1,3.3,1.7Hz,1H),4.96(s,1H),4.54(s,2H),4.43(s,2H),4.03(dd,J=9.6,3.1Hz,1H),2.28(ddd,J=12.4,9.5,2.4Hz,1H),2.15-2.03(m,1H),1.98-1.83(m,2H),1.80(tdt,J=11.4,6.3,2.7Hz,6H);MS(ESI$^+$)m/z 547.2(M+H)$^+$。

[2896] 实施例744:2-(4-氯苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物843)

[2897] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序,用2-(4-氯苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.69(t,J=8.8Hz,1H),7.59(s,1H),7.38-7.29(m,2H),7.23(s,1H),7.07(dd,J=13.1,2.4Hz,1H),7.00-6.88(m,3H),4.54(s,2H),4.42(s,2H),4.01(dd,J=9.7,3.2Hz,1H),2.28(ddd,J=12.4,9.5,2.4Hz,1H),2.18-2.03(m,1H),1.93(ddd,J=11.7,5.3,2.9Hz,2H),1.91-1.73(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 545.1(M+H)$^+$。

[2898] 实施例745:2-(4-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物844)

[2899] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序,用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.69(t,J=8.8Hz,1H),7.59(s,1H),7.21(s,1H),7.18-7.02(m,3H),7.00-6.85(m,3H),4.54(s,2H),4.05-3.94(m,1H),2.28(ddd,J=12.5,9.4,2.5Hz,1H),2.14(td,J=9.9,9.0,5.8Hz,1H),2.07-1.84(m,2H),1.88-1.74(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 529.2(M+H)$^+$。

[2900] 实施例746:2-(3,4-二氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物845)

[2901] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序,用实施例723B取代实施例674A并用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.51(s,1H),7.45-7.17(m,6H),7.03(ddd,J=12.7,6.7,3.1Hz,1H),6.78-6.69(m,1H),4.44(s,2H),4.39(s,2H),4.00(dd,J=9.6,3.1Hz,1H),2.23(ddd,J=12.3,9.5,2.3Hz,1H),2.11-1.99(m,1H),1.97-1.83(m,2H),1.77(dddt,J=16.1,12.6,6.2,3.5Hz,6H);MS(ESI$^+$)m/z 547.2(M+H)$^+$。

[2902] 实施例747:2-(4-氯苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物846)

[2903] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序,用实施例723B取代实施例674A并用2-(4-氯苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.51(s,1H),7.40(t,J=9.5Hz,1H),7.34-7.25(m,2H),7.29-7.17(m,3H),6.98-6.87(m,2H),4.97(s,1H),4.44(s,2H),4.38(s,2H),3.98(dd,J=9.6,3.1Hz,1H),2.23(ddd,J=12.5,9.4,2.4Hz,1H),2.13-2.02(m,1H),1.96-1.69(m,8H);MS(ESI$^+$)m/z 547.2(M+H)$^+$。

[2904] 实施例748:2-(4-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物847)

[2905] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序,用实施例723B取代实施例674A并用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.51(s,1H),7.45-7.36(m,1H),7.23(dd,J=8.4,4.3Hz,2H),7.17(s,1H),7.14-7.02(m,2H),6.98-6.86(m,2H),5.11(s,1H),4.44(s,2H),4.35(s,2H),3.97(dd,J=9.7,3.1Hz,1H),2.24(ddd,J=12.5,9.5,2.5Hz,1H),2.17-2.02(m,1H),1.89(t,J=8.1Hz,2H),1.87-1.69(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 529.3(M+H)$^+$。

[2906] 实施例749:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物848)

[2907] 标题化合物是使用与实施例674B中所述相同的程序,用实施例723B取代实施例674A并用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氧基)乙酸合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.51(s,1H),7.42(dt,J=15.9,9.2Hz,2H),7.23(h,J=3.4Hz,3H),7.01(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.79(dd,J=8.7,2.7Hz,1H),4.43(d,J=6.2Hz,4H),4.00(dd,J=9.6,3.1Hz,1H),2.23(ddd,J=12.2,9.5,2.2Hz,1H),2.03(ddd,J=12.6,10.7,4.8Hz,1H),1.89(d,J=10.8Hz,2H),1.89-1.69(m,6H);MS(ESI$^+$)m/z 563.2(M+H)$^+$。

[2908] 实施例750:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物849)

[2909] 标题化合物是使用与实施例538中所述相同的程序,用3-氟-4-(三氟甲基)苯酚取代2-甲氧基嘧啶-5-醇合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.54(s,1H),7.46(dt,J=15.7,9.1Hz,2H),7.31-7.22(m,3H),7.05(dd,J=11.4,2.9Hz,1H),6.83(ddd,J=9.0,2.9,1.2Hz,1H),5.09(s,1H),4.47(d,J=6.2Hz,4H),4.04(dd,J=9.8,3.0Hz,1H),2.27(ddd,J=12.2,9.5,2.2Hz,1H),2.07(ddd,J=12.5,10.7,4.7Hz,1H),1.97-1.89(m,2H),1.87(s,1H),1.80(tdd,J=12.2,7.0,3.1Hz,5H);MS(ESI$^+$)m/z 563.0(M+H)$^+$。

[2910] 下表中的化合物是使用上述方法制备。

[2911]

实施例	名称 (化合物编号)	NMR	MS
实施例 541	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺 (化合物 640)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1	MS (APCI$^+$) *m/z* 512 (M+H)$^+$

[2912]

实施例	名称 (化合物编号)	NMR	MS
		H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.68 (m, 6H)	
实施例 575	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺 (化合物 674)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.06 (s, brd, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.9, 11.0, 4.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 495.2 (M+H)$^+$
实施例 579	2-(4-氯苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺 (化合物 678)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (s, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (ddd, J = 12.6, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.77 (dtd, J = 9.2, 3.2, 1.7 Hz, 1H), 5.09 (s, brd, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J = 12.4, 10.7, 4.7 Hz, 1H), 1.97 - 1.69 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 495.2 (M+H)$^+$
实施例 582	2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺 (化合物 681)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.17 - 7.02 (m, 3H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.77 (dtd, J = 8.7, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 5.09 (s, brd, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.69 (m,	(ESI$^+$) *m/z* 479.1 (M+H)$^+$

[2913]

实施例	名称 (化合物编号)	NMR	MS
		8H)。	
实施例 583	2-(4-氯苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺 (化合物 682)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.41 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 6.99 - 6.86 (m, 4H), 5.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (dt, J = 8.3, 3.6 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.71 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 477.2 (M+H)$^+$
实施例 584	*N*,*N*'-[(2*S*)-2-羟基双环[2.2.2]辛烷-1,4-二基]双[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺] (化合物 683)	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.35 (dtd, J = 11.5, 9.3, 2.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (dddd, J = 15.3, 12.6, 6.7, 3.0 Hz, 2H), 6.76 (ddtd, J = 10.9, 9.1, 3.2, 1.6 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.28 (dddd, J = 12.6, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J = 12.5, 10.7, 4.6 Hz, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 497.1 (M+H)$^+$
实施例 603	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-2-羟基-4-{2-[(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 702)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.1, 2.9 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.01 (s, brd, 1H), 4.45 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.5, 10.6, 4.7 Hz, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 607.2 (M+H)$^+$。

[2914]

实施例	名称 (化合物编号)	NMR	MS
实施例609	2-(4-氯苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺 (化合物 708)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 7.00 - 6.87 (m, 4H), 5.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 4H), 4.00 (dt, J = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.14 (td, J = 9.9, 9.0, 5.9 Hz, 1H), 1.97 - 1.67 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 477.2 (M+H)$^+$
实施例627	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺 (化合物 726)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.07 (s, brd, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.9, 11.0, 4.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.70 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 557.1 (M+H)$^+$。
实施例654	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羟基-4-{2-[(4-甲基嘧啶-2-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 753)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 493 (M+H)$^+$
实施例657	2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 - 7.31 (m, 2	(ESI$^+$) *m/z* 50

[2915]

实施例	名称 (化合物编号)	NMR	MS
	-(4-氟-3-甲氧基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺 (化合物 756)	H), 7.23 (s, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 2H), 6.82 - 6.67 (m, 2 H), 6.42 (dt, J = 8.9, 3.1 H z, 1H), 5.10 (s, brd, 1H), 4. 43 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.0 3 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.1 0 (ddd, J = 12.2, 10.6, 4.5 Hz, 1H), 2.00 - 1.72 (m, 8 H)。	9.1 (M +H)$^+$。
实施例 671	2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氟-3-甲氧基苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺 (化合物 770)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 (s, 1H), 7.41 - 7. 30 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7. 11 (dd, J = 11.3, 8.9 Hz, 1 H), 7.04 (ddd, J = 12.7, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 6.3, 3.2 Hz, 2H), 6.45 (dt, J = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 4H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.7, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.15 (tt, J = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 2.00 - 1.72 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 50 9.1 (M +H)$^+$。
实施例 672	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氟-3-甲氧基苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺 (化合物 771)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.55 - 7.40 (m, 2 H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 11.3, 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.3, 3.0 Hz, 1H), 6.45 (dt, J = 8. 9, 3.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.14 (td, J = 10.0, 9.1, 5.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.72 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 52 5.1 (M +H)$^+$。
实施例	2-(4-氯-3-氟苯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-	(ESI$^+$)

[2916]

实施例	名称 (化合物编号)	NMR	MS
673	氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺 (化合物 772)	d6) δ 7.56 - 7.37 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.70 (m, 8H)。	*m/z* 579.3 $(M+H)^+$。
实施例 695	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氟-3-甲氧基苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺 (化合物 794)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.4, 2.9 Hz, 1H), 6.42 (dt, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.1, 9.5, 2.1 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.1, 10.4, 4.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.73 (m, 8H)。	(ESI^+) *m/z* 525.2 $(M+H)^+$。
实施例 696	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[3-(二氟甲氧基)-4-氟苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺 (化合物 795)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 - 7.20 (m, 5H), 7.07 - 6.93 (m, 2H), 6.89 - 6.76 (m, 2H), 4.43 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 4.03 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 1H), 1.98 - 1.70 (m, 8H)。	(ESI^+) *m/z* 561.1 $(M+H)^+$。

[2917]

实施例	名称 (化合物编号)	NMR	MS
实施例 697	2-[3-(二氟甲氧基)-4-氟苯氧基]-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺 (化合物 796)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (s, 1H), 7.44 - 7.20 (m, 4H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 6.84 (dt, J = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 6.75 (dtd, J = 8.6, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.73 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 545.2 (M+H)$^+$。
实施例 702	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺 (化合物 801)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 7.14 - 6.88 (m, 3H), 6.80 (dddd, J = 20.0, 9.1, 2.9, 1.3 Hz, 2H), 5.08 (s, brd, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.6, 1.9 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.3, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.70 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 561.3 (M+H)$^+$
实施例 703	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺 (化合物 802)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.21 (m, 2H), 7.15 - 6.91 (m, 3H), 6.80 (dtd, J = 9.1, 2.8, 1.3 Hz, 2H), 5.08 (s, brd, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 12.3, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.73 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 561.2 (M+H)$^+$

[2918]

实施例	名称 (化合物编号)	NMR	MS
实施例 704	2-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯氧基]-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺 (化合物 803)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (s, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 3H), 7.14 - 6.89 (m, 3H), 6.84 - 6.70 (m, 2H), 5.07 (s, brd, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 12.3, 10.4, 4.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.69 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 545.1 (M+H)$^+$
实施例 707	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羟基-4-{2-[(哒嗪-3-基)氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物 806)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (dd, J = 4.5, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.91 - 4.77 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 13.2, 9.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.70 (m, 9H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 479 (M+H)$^+$
实施例 709	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3-(二氟甲氧基)-4-氟苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺 (化合物 808)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 10.4, 9.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 3.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 5.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.28 (td, J = 11.2, 10.6, 5.0 Hz, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.69 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 561.2 (M+H)$^+$

[2919]

实施例	名称 (化合物编号)	NMR	MS
实施例 710	2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羟基-4-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物809)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.04 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 6.75 (dtd, J = 9.1, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.99 (s, brd, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.69 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 529.1 (M+H)$^+$
实施例 712	2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙酰胺基]-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺(化合物811)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.35 (dt, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 7.04 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.75 (dtd, J = 9.2, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 5.12 (s, brd, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 4H), 4.01 (ddd, J = 9.5, 3.3, 1.3 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.7, 9.5, 2.8 Hz, 1H), 2.15 (tt, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 479.1 (M+H)$^+$
实施例 713	2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}-3-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物812)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (dt, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (ddd, J = 6.4, 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 6.75 (dtd, J = 9.2, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.1, 10.4, 4.6 Hz, 1H), 1.99 - 1.69 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 563.1 (M+H)$^+$

[2920]

实施例	名称 (化合物编号)	NMR	MS
实施例 714	2-(4-氯苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰胺基]-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基}乙酰胺 (化合物 813)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.82 - 6.65 (m, 1H), 5.10 (s, brd, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.67 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 495.2 (M+H)$^+$
实施例 721	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酰胺基}-2-羟基双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺 (化合物 820)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 - 7.37 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dt, J = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 6.83 (dt, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.6, 10.6, 4.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.71 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 579.0 (M+H)$^+$
实施例 740	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-2-羟基-4-{2-[4-(五氟-λ^6-硫基)苯氧基]乙酰胺基}双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺 (化合物 839)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.90 - 7.74 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 3H), 6.83 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 5.04 (s, brd, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.0, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 10.5, 6.6 Hz, 1H), 1.99 - 1.63 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 603.0 (M+H)$^+$

[2921]

实施例	名称 (化合物编号)	NMR	MS
实施例 741	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-2-羟基-4-(2-苯氧基乙酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基]乙酰胺(化合物840)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 3H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.2, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.72 (m, 8H)。	(ESI$^+$) *m/z* 477.2 (M+H)$^+$

[2922] 实施例751:例示性化合物在白质消融性疾病(VWMD)的体外模型中的活性

[2923] 为了在细胞情况下测试本发明的例示性化合物,先构建稳定的VWMD细胞系。ATF4报告子是如Sidrauski等人(eLife 2013)中所述,通过在不含起始子甲硫氨酸的萤火虫荧光素酶(FLuc)编码序列前融合人全长ATF4 5'-UTR(NCBI登录号BC022088.2)制备。使用所述构建体,使用标准方法产生重组逆转录病毒,并使用所得病毒上清液转导HEK293T细胞,然后随后用嘌呤霉素选择以产生稳定细胞系。

[2924] 将带有ATF4荧光素酶报告子的HEK293T细胞以30,000个细胞/孔涂铺于涂有聚赖氨酸的384孔板(Greiner Bio-one)上。次日,用1μg/mL衣霉素(tunicamycin)和200nM式(I)化合物处理细胞7小时。根据制造商的说明,使用One Glo(Promega)测量发光度。将细胞维持在补充有10%热灭活FBS(Gibco)和抗生素-抗霉菌溶液(Gibco)且含L-谷氨酰胺的DMEM中。

[2925] 下表2概述了使用ATF4-Luc测定所获得的本发明的例示性化合物的EC_{50}数据。在这个表中,"A"表示EC_{50}小于10nM;"B"为EC_{50}在10nM与50nM之间;"C"为EC_{50}在50nM与250nM之间;"D"表示EC_{50}在250nM与500nM之间;"E"表示EC_{50}在500nM与2μM之间;"F"表示EC_{50}大于2μM;以及"G"指示未得到数据。

[2926] 表2:ATF4-Luc测定中本发明的例示性化合物的EC_{50}值。

[2927]

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
100	A
101	B
102	C
103	B
104	D
105	B
106	A
107	C
108	B
109	E
110	E
111	A
112	A
113	C
114	B
115	C
116	A
117	A
118	B
119	C
120	B
121	A
122	A
123	B
124	B
125	A
126	A
127	E
128	E
129	G
130	B
131	B

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
132	C
133	C
134	C
135	D
136	D
137	E
138	D
139	D
140	C
141	E
142	B
143	F
144	D
145	F
146	A
147	C
148	C
149	B
150	B
151	A
152	C
153	C
154	D
155	B
156	B
157	B
158	A
159	C
160	C
161	C
162	B
163	D

[2928]

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
164	E
165	C
166	D
167	E
168	C
169	D
170	F
171	A
172	D
173	C
174	D
175	A
176	B
177	A
178	F
179	F
180	C
181	F
182	F
183	A
184	C
185	B
186	A
187	C
188	C
189	E
190	E
191	E
192	E
193	F
194	F
195	B
196	B
197	C
198	C
199	C
200	F
201	E
202	F
203	C

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
204	E
205	F
206	C
207	C
208	C
209	F
210	F
211	F
212	F
213	C
214	C
215	C
216	C
217	E
218	E
219	A
220	E
221	E
222	A
223	E
224	C
225	B
226	B
227	A
228	A
229	E
230	B
231	F
232	E
233	B
234	C
235	C
236	B
237	C
238	B
239	F
240	A
241	B
242	B
243	D

[2929]

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
244	A
245	B
246	B
247	C
248	C
249	D
250	C
251	B
252	C
253	B
254	D
255	C
256	C
257	D
258	A
259	D
260	A
261	B
262	B
263	E
264	E
265	B
266	A
267	C
268	B
269	B
270	D
271	B
272	A
273	A
274	A
275	E
276	B
277	D
278	B
279	D
280	F
281	E
282	F
283	E

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
284	B
285	C
286	C
287	C
288	C
289	C
290	E
291	D
292	E
293	D
294	B
295	C
296	F
297	A
298	A
299	B
300	B
301	A
302	A
303	B
304	E
305	A
306	A
307	F
308	A
309	C
310	C
311	A
312	C
313	A
314	F
315	E
316	E
317	F
318	B
319	A
320	E
321	E
322	C
323	F

[2930]

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
324	F
325	F
326	C
327	F
328	F
329	A
330	A
331	A
332	B
333	D
334	E
335	A
336	A
337	A
338	B
339	A
340	C
341	C
342	D
343	C
344	A
345	A
346	C
347	D
348	B
349	E
350	C
351	D
352	E
353	A
354	A
355	C
356	B
357	A
358	A
359	B
360	F
361	F
362	A
363	A

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
364	A
365	A
366	B
367	F
368	A
369	F
370	F
371	D
372	C
373	C
374	F
375	C
376	D
377	E
378	B
379	A
380	B
381	E
382	F
383	F
384	F
385	E
386	F
387	A
388	B
389	D
390	C
391	D
392	A
393	A
394	A
395	E
396	B
397	B
398	B
399	B
400	C
401	B
402	C
403	E

[2931]

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
404	E
405	C
406	B
407	C
408	A
409	A
410	A
411	B
412	C
413	D
414	A
415	A
416	A
417	G
418	B
419	C
420	A
421	C
422	D
423	F
424	G
425	E
426	C
427	E
428	E
429	C
430	E
431	C
432	C
433	C
434	D
435	D
436	C
437	A
438	A
439	A
440	A
441	B
442	A
443	A

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
444	B
445	A
446	F
447	F
448	F
449	B
450	B
451	F
452	A
453	B
454	A
455	F
456	A
457	F
458	F
459	F
460	B
461	F
462	F
463	F
464	B
465	A
466	A
467	A
468	A
469	F
470	B
471	A
472	A
473	A
474	F
475	A
476	C
477	F
478	F
479	F
480	F
481	F
482	F
483	F

[2932]

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
484	F
485	E
486	F
487	F
488	F
489	E
490	E
491	F
492	F
493	F
494	D
495	B
496	E
497	E
498	D
499	F
500	F
501	A
502	C
503	B
504	C
505	A
506	D
507	A
508	B
509	A
510	A
511	B
512	F
513	F
514	B
515	A
516	F
517	A
518	B
519	F
520	B
521	A
522	F
523	F

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
524	B
525	A
526	B
527	B
528	A
529	B
530	E
531	D
532	A
533	A
534	A
535	B
536	A
537	A
538	A
539	A
540	A
541	B
542	A
543	C
544	A
545	A
546	A
547	A
548	A
549	C
550	A
551	E
552	A
553	A
554	A
555	B
556	B
557	A
558	E
559	E
560	A
561	A
562	A
563	A

[2933]

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
564	F
565	E
566	B
567	E
568	A
569	A
570	C
571	B
572	B
573	A
574	A
575	F
576	B
577	F
578	F
579	B
580	A
581	A
582	A
583	A
584	A
585	A
586	A
587	A
588	A
589	A
590	A
591	A
592	E
593	F
594	F
595	F
596	A
597	B
598	A
599	B
600	A
601	A
602	A
603	A

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
604	B
605	C
606	C
607	C
608	C
609	F
610	F
611	B
612	F
613	E
614	A
615	A
616	A
617	A
618	A
619	A
620	A
621	A
622	E
623	B
624	A
625	A
626	F
627	A
628	A
629	C
630	A
631	C
632	B
633	B
634	C
635	B
636	D
637	A
638	A
639	C
640	A
641	F
642	F
643	A

[2934]

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
644	A
645	A
646	E
647	C
648	B
649	A
650	A
651	A
652	B
653	A
654	A
655	B
656	B
657	C
658	C
659	A
660	A
661	F
662	D
663	B
664	B
665	B
666	C
667	F
668	F
669	C
670	E
671	E
672	B
673	C
674	A
675	B
676	D
677	E
678	A
679	C
680	A
681	A
682	A
683	A

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
684	F
685	F
686	E
687	E
688	C
689	C
690	D
691	F
692	D
693	E
694	D
695	E
696	B
697	F
698	D
699	B
700	D
701	B
702	A
703	A
704	D
705	B
706	D
707	A
708	A
709	A
710	A
711	A
712	E
713	F
714	B
715	B
716	B
717	C
718	A
719	B
720	A
721	A
722	A
723	B

[2935]

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
724	A
725	A
726	A
727	A
728	A
729	C
730	B
731	A
732	A
733	A
734	A
735	A
736	A
737	A
738	A
739	A
740	B
741	B
742	A
743	A
744	A
745	A
746	B
747	B
748	B
749	A
750	A
751	F
752	E
753	D
754	F
755	A
756	A
757	B
758	A
759	A
760	A
761	A
762	A
763	A

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
764	B
765	D
766	C
767	D
768	C
769	B
770	A
771	A
772	A
773	A
774	A
775	A
776	F
777	B
778	B
779	F
780	A
781	A
782	A
783	A
784	A
785	C
786	A
787	A
788	A
789	C
790	A
791	F
792	A
793	A
794	A
795	A
796	B
797	C
798	A
799	A
800	C
801	A
802	A
803	A

[2936]

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
804	A
805	E
806	E
807	B
808	A
809	A
810	F
811	A
812	A
813	A
814	A
815	A
816	A
817	A
818	D
819	E
820	A
821	A
822	A
823	A
824	B
825	C
826	C
827	C

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}
828	A
829	A
830	A
831	A
832	A
833	A
834	A
835	A
836	D
837	A
838	A
839	A
840	A
841	A
842	A
843	A
844	A
845	A
846	A
847	A
848	A
849	A

[2937] 通过使用Gene Art CRISPR核酸酶载体,用OFP Reporter试剂盒(ThermoFisher;参见下表3),将VWMD突变引入HEK293T ATF4-Fluc稳定细胞系的基因组中。使用CRISPR设计工具(http://crispr.mit.edu)设计向导RNA并连接至CRISPR OFP核酸酶载体。为了获得在基因组中并入VWMD点突变的同源定向修复(HDR),通过含有特定所关注突变的整合DNA技术合成150bp ssDNA超聚体(ultramer)寡核苷酸。除VWMD突变外,ssDNA HDR模板还含有CRISPR gRNA序列的PAM位点的沉默突变(以避免进一步Cas9切割)并在突变每一侧含有75个同源性碱基对。

[2938] 使用脂染胺(lipofectamine)3000(ThermoFisher)或SF细胞系4D-nucleofector X试剂盒(Lonza),根据制造商的说明书,用500ng CRISPR OFP核酸酶载体和1μL的10μM ssDNA HDR模板转染HEK293T ATF4-Fluc细胞。回收2-3天后,将在FACS Aria II(BD Biosciences)上呈阳性OFP表达的单一细胞分选至96孔板各孔中并使其恢复1-2周。

[2939] 通过用PureLink Genomic DNA试剂盒(ThermoFisher)收集基因组DNA,在编辑位点附近扩增约500bp基因座并对扩增子测序,检查所得克隆的CRISPR编辑和HDR情况。通过TA克隆(Invitrogen)并对扩增子测序,得到克隆中各等位基因的序列,进一步检查在预期的CRISPR编辑位点附近展示不明确的色谱图信号的克隆。所得典型克隆对于VWMD点突变为半合子形式,其中一个或两个等位基因带有所需突变且其余等位基因敲除(编辑成产生未

成熟的终止密码子)。

[2940] 下表3概述了针对VWMD eIF2B突变体使用ATF4-Luc测定所获得的本发明的例示性化合物的EC_{50}数据。在这个表中,“A”表示EC_{50}小于10nM;“B”为EC_{50}在10nM与50nM之间;“C”为EC_{50}在50nM与250nM之间;“D”表示EC_{50}在250nM与500nM之间;“E”表示EC_{50}在500nM与2μM之间;和“F”表示EC_{50}大于2μM。

[2941] 表3:例示性eIF2B突变体和相应ATF4-Luc EC50数据

[2942]

化合物编号	ATF4-Luc EC_{50}						
	B1 V183F	B3 H341Q	B3 I346T	B4 R357W	B4 R483W	B5 R113H	B5 R195H
112	A	A	A	A	A	A	A
175	C	B	A	B	A	B	B
217	F	E	E	E	F	F	E
297	A	A	A	A	A	A	A

[2943] 等效物和范围

[2944] 除非作相反指示或从上下文另外显而易见,否则在权利要求书中,冠词如“一个(种)”和“所述”可意指一个(种)或超过一个(种)。除非作相反指示或从上下文另外显而易见,否则在一组一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或描述视为满足群组成员中的一个、超过一个抑或全部存在于、用于或以其它方式与给定产物或方法相关。本发明包括群组中仅一个成员存在于、用于或以其它方式与给定产物或方法相关的实施方案。本发明包括超过一个或所有群组成员存在于、用于或以其它方式与给定产物或方法相关的实施方案。

[2945] 另外,本发明涵盖所有变化、组合和置换,其中将来自一个或多个所列权利要求的一个或多个限制、要素、条款和描述项引入另一权利要求中。举例来说,从属于另一权利要求的任何权利要求可修改成包括在从属于相同基础权利要求的任何其它权利要求中所见的一个或多个限制。在以清单,例如以马库西群组(Markush group)形式呈现要素时,还公开了由所述要素组成的各亚组,且任何要素可从所述群组中去除。应理解,一般来说,在提及本发明或本发明的各方面包含特定要素和/或特征的情况下,本发明的某些实施方案或本发明的各方面由或基本上由这类要素和/或特征组成。为简单起见,本文中未用相同的话具体陈述那些实施方案。还应注意,术语“包含”和“含有”意图为开放性的且允许包括其它要素或步骤。在给定范围的情况下,终点包括在内。此外,除非另外指示或从上下文和本领域的普通技术人员的理解另外显而易见,以范围表示的值在本发明的不同实施方案中可呈现所述范围内的任何特定值或子范围,除非上下文另外明确规定,否则精确至所述范围下限单位的十分之一。

[2946] 本申请提及各种颁予的专利、公开的专利申请、杂志文章和其它出版物,全部都以引用的方式并入本文中。如果在并入的任何参考文献与本说明书之间存在矛盾,那么以本说明书为准。此外,在现有技术范围内的本发明的任何特定实施方案可明确地排除在任何一个或多个权利要求外。由于这类实施方案被认为是本领域的普通技术人员所知的,故可将其排除在外,即使在本文中未明确陈述排除。本发明的任何特定实施方案可出于任何原因而被排除在任何权利要求外,无论是否与现有技术的存在性有关。

[2947] 本领域的技术人员将认识到,或仅使用常规实验就能够确定本文所述的具体实施方案的许多等效物。本文所描述的本发明实施方案的范围不意图局限于以上描述,而是如所附权利要求书中所陈述。本领域的普通技术人员应理解,可在不偏离如以下权利要求书所界定的本发明的精神或范围的情况下,对这个描述进行各种改变和修改。