



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I797186 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：107138954

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07D231/12 (2006.01)**C07D241/20 (2006.01)****C07D261/08 (2006.01)****C07D263/32 (2006.01)****C07D275/02 (2006.01)****C07D277/24 (2006.01)****C07D307/46 (2006.01)****C07D333/06 (2006.01)****C07D413/04 (2006.01)****C07D471/04 (2006.01)****C07D487/04 (2006.01)****A61K31/34 (2006.01)****A61K31/381 (2006.01)****A61K31/415 (2006.01)****A61K31/42 (2006.01)****A61K31/421 (2006.01)****A61K31/425 (2006.01)****A61K31/426 (2006.01)****A61K31/437 (2006.01)****A61K31/4375 (2006.01)****A61K31/4439 (2006.01)****A61K31/4965 (2006.01)****A61K31/506 (2006.01)****A61K31/519 (2006.01)**

(30)優先權：2017/11/02 美國

62/580,742

2018/03/14 美國

62/643,063

(71)申請人：美商嘉來克生命科學有限責任公司(美國) CALICO LIFE SCIENCES LLC (US)

美國

美商艾伯維有限公司(美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72)發明人：馬汀 凱瑟琳 安 MARTIN, KATHLEEN ANN (US)；希卓斯基 卡美拉

SIDRAUSKI, CARMELA (US)；佛斯特 珍妮佛 M FROST, JENNIFER M.

(US)；普利烏希奇福 馬瑞那 A PLIUSHCHEV, MARINA A. (US)；童 芸頌

TONG, YUNSONG (US)；布雷克 勞倫斯 A BLACK, LAWRENCE A. (US)；

徐 向東 XU, XIANGDONG (US)；施 雷 SHI, LEI (US)；張擎威 ZHANG,

QINGWEI (US)；鍾勝元 CHUNG, SEUNGWON (KR)；史威斯 瑞姆茲 法拉

SWEIS, RAMZI FARAH (US)；達特 麥克 J DART, MICHAEL J. (US)；雷道

夫 約翰 T RANDOLPH, JOHN T. (US)；穆羅斯基 凱斯林 MURAUSKI,

KATHLEEN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201808888A

US 2016/0096800A1

審查人員：葉士緯

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 704 頁

(54)名稱

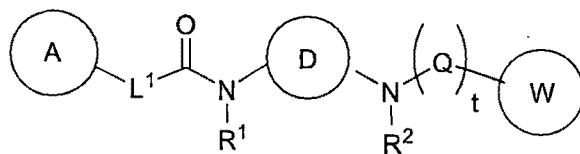
整合應激路徑之調節劑

(57)摘要

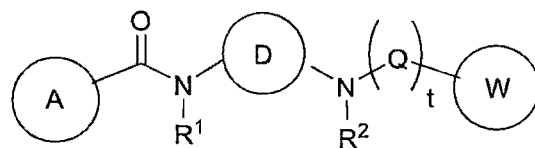
本文提供可用於調節整合應激反應(ISR)及用於治療相關疾病、病症及病況之化合物、組成物及方法。

Provided herein are compounds, compositions, and methods useful for modulating the integrated stress response (ISR) and for treating related diseases; disorders and conditions.

特徵化學式：



式(I)



式(II)

I797186

【發明摘要】

【中文發明名稱】整合應激路徑之調節劑

【英文發明名稱】MODULATORS OF THE INTEGRATED STRESS PATHWAY

【中文】

本文提供可用於調節整合應激反應(ISR)及用於治療相關疾病、病症及病況之化合物、組成物及方法。

【英文】

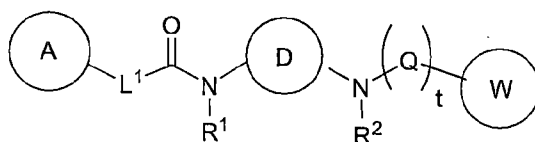
Provided herein are compounds, compositions, and methods useful for modulating the integrated stress response (ISR) and for treating related diseases; disorders and conditions.

【指定代表圖】無

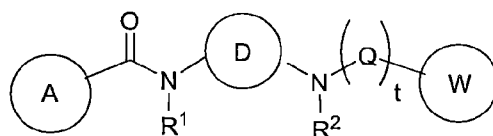
【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)



式(II)

【發明說明書】

【中文發明名稱】整合應激路徑之調節劑

【英文發明名稱】MODULATORS OF THE INTEGRATED STRESS PATHWAY

【技術領域】

無

【先前技術】

【0001】 在後生動物中，各種應激信號在共同效應子，即轉譯起始因子 eIF2 α 之絲胺酸 51 處會聚於單一磷酸化事件。該步驟在哺乳動物細胞中利用四種 eIF2 α 激酶進行：響應於內質網(ER)中未摺疊蛋白質之積累的 PERK、響應於胺基酸饑餓及紫外光之 GCN2、響應於病毒感染及代謝應激之 PKR 及響應於血色素缺乏之 HRI。此信號傳導路徑集合稱為「整合應激反應」(integrated stress response, ISR)，因為該等路徑會聚於同一分子事件。eIF2 α 磷酸化使轉譯減弱，且使得細胞能對抗不同應激(Wek, R.C.等人 *Biochem Soc Trans* (2006) 34(Pt 1):7-11)。

eIF2 (包含三個次單元，即 α 、 β 及 γ)結合 GTP 及起始子 Met-tRNA 形成三元複合物(eIF2-GTP-Met-tRNA_i)，該複合物又與 40S 核糖體次單元締合，掃描 mRNA 之 5'UTR 以選出起始 AUG 密碼子。在 α 次單元磷酸化後，eIF2 變為其 GTP 交換因子(GEF)之競爭性抑制劑，即 eIF2B (Hinnebusch, A.G.及 Lorsch, J.R. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* (2012) 4(10))。磷酸化之 eIF2 緊密且無效結合至 eIF2B 阻止 eIF2 複合物裝載 GTP，由此阻斷三元複合物形成並減少轉譯起始 (Krishnamoorthy, T.等人, *Mol Cell Biol* (2001) 21(15):5018-5030)。由於 eIF2B 之含量低於 eIF2，故總 eIF2 中僅一小部分磷酸化對細胞中之 eIF2B 活性具有巨大影響。【0003】 eIF2B 係一個複雜的分子機器，由 eIF2B1 至 eIF2B5 五個不同次

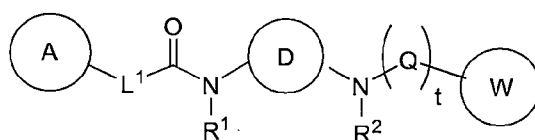
單元組成。eIF2B5 催化 GDP/GTP 交換反應且連同部分同源之次單元 eIF2B3 一起構成「催化核心」(Williams, D.D.等人, *J Biol Chem* (2001) 276:24697-24703)。其餘三個次單元(eIF2B1、eIF2B2 及 eIF2B4)亦彼此高度同源且形成「調控性次複合物」，為 eIF2B 之受質 eIF2 提供結合位點(Dev, K.等人, *Mol Cell Biol* (2010) 30:5218-5233)。eIF2 中 GDP 與 GTP 交換受其專用鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF) eIF2B 催化。eIF2B 在細胞中以八聚體(B1₂ B2₂ B3₂ B4₂ B5₂)或以兩個五聚體之二聚體形式存在(Gordiyenko, Y.等人, *Nat Commun* (2014) 5:3902；Wortham, N.C.等人, *FASEB J* (2014) 28:2225-2237)。分子如 ISRIB 與 eIF2B 二聚體相互作用並使該二聚體構形穩定，由此增強固有 GEF 活性且使細胞對 eIF2 α 之細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，可調節 eIF2B 活性之小分子治療劑可能使 UPR 之 PERK 分支以及整個 ISR 衰減，並因此可用於預防及/或治療各種疾病，諸如神經退化性疾病、腦白質營養不良、癌症、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病。

【發明內容】

【0004】 本發明之特徵在於用於調節 eIF2B (例如活化 eIF2B)及使 ISR 信號傳導路徑衰減之化合物、組成物及方法。在一些實施例中，本發明之特徵在於一種 eIF2B 調節劑(例如 eIF2B 活化劑)，其包含式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體。在其他實施例中，本發明之特徵在於使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體治療疾病或病症，例如神經退化性疾病、腦白質營養不良、癌症、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或與 eIF2B 或 ISR 路徑(例如 eIF2 路徑)中之成分之功能減

退相關之疾病或病症的方法。

【0005】 在一個態樣中，本發明之特徵在於涉及一種式(I)之化合物：



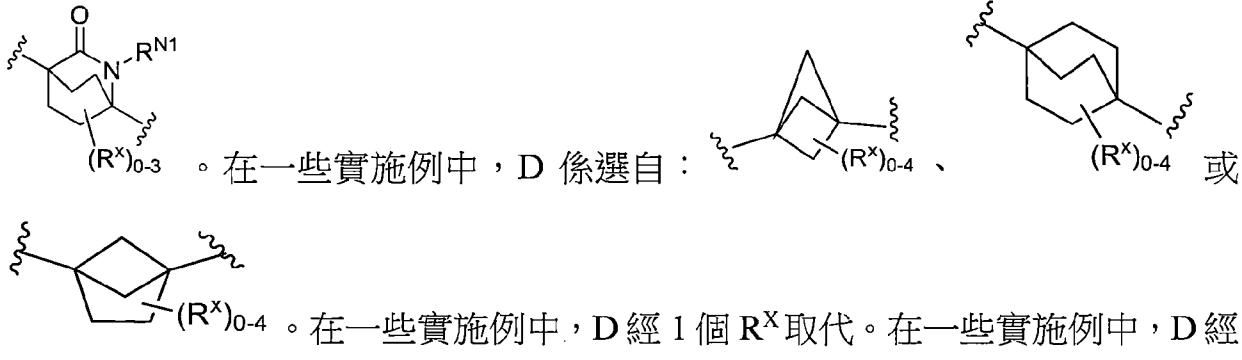
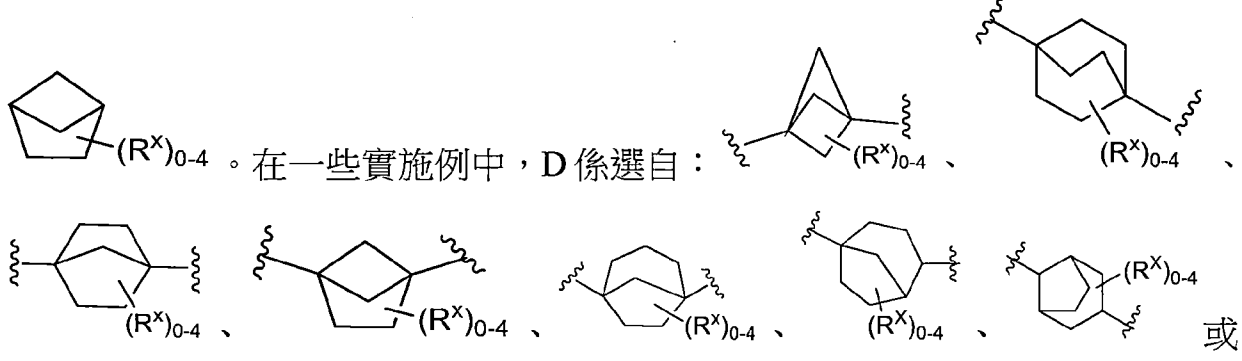
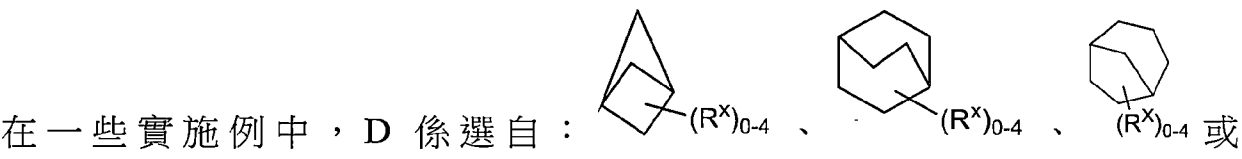
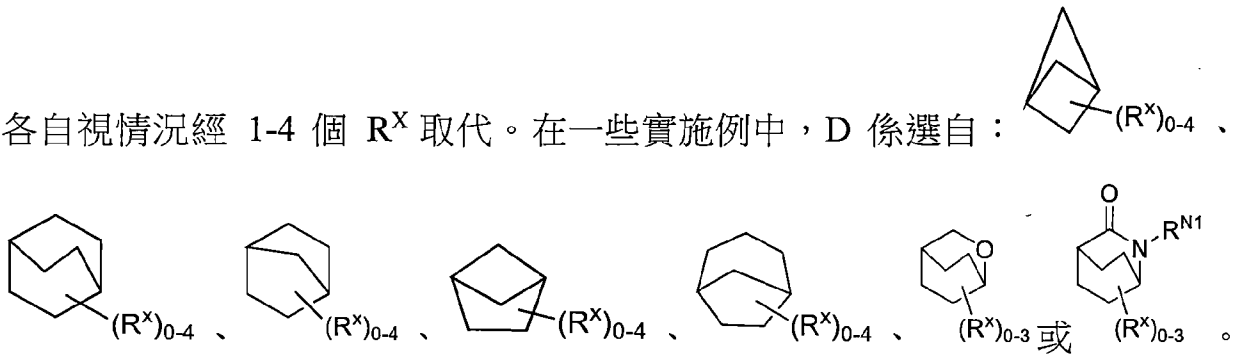
式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，其中 D 係橋連雙環環烷基、橋連雙環雜環基或立方烷基，其中各橋連雙環環烷基、橋連雙環雜環基或立方烷基視情況經 1-4 個 R^X 取代；且其中若該橋連雙環雜環基含有可取代氮部分，則該可取代氮部分可視情況經 R^{N1} 取代； L^1 係 C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸烯基或 2-7 員伸雜烷基，其中各 C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸烯基或 2-7 員伸雜烷基視情況經 1-5 個 R^X 取代； R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_2 - C_6 烷基、羥基- C_2 - C_6 烷基或矽烷基氧基- C_2 - C_6 烷基；Q 係 $C(O)$ 或 $S(O)_2$ ； R^{N1} 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_2 - C_6 烷基、鹵基- C_2 - C_6 烷基、胺基- C_2 - C_6 烷基、氰基- C_2 - C_6 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 及 $-S(O)_2 R^D$ ；A 及 W 各自獨立地為苯基或 5-6 員雜芳基，其中各苯基或 5-6 員雜芳基視情況經 1-5 個 R^Y 取代；各 R^X 獨立地選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、胺基- C_1 - C_6 烷基、氰基- C_1 - C_6 烷基、側氧基、鹵基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2 R^D$ 及 G^2 ；各 R^Y 獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、羥基- C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烯基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、胺基- C_1 - C_6 烷基、醯胺基- C_1 - C_6 烷基、氰基- C_1 - C_6 烷基、矽烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基、羥基- C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6

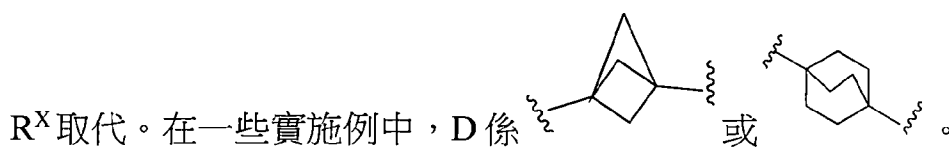
烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷氧基、側氧基、鹵基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2R^D$ 、 $S(O)NR^B R^C$ 、 $-NR^B S(O)_2R^D$ 、 $-OS(O)R^D$ 、 $-OS(O)_2R^D$ 、 $R^F S-C_1-C_6$ 烷基、 $R^D C(O)NR^B-C_1-C_6$ 烷基、 $(R^B)(R^C)N-C_1-C_6$ 烷氧基、 $R^D OC(O)NR^B-C_1-C_6$ 烷基、 G^1 、 $G^1-C_1-C_6$ 烷基、 $G^1-N(R^B)$ 、 $G^1-C_1-C_6$ 烯基、 G^1-O 、 $G^1 C(O)NR^B-C_1-C_6$ 烷基及 $G^1-NR^B C(O)$ ；或相鄰原子上之 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成稠合苯基、3-7 員稠合環烷基環、3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員稠合雜芳基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代；各 G^1 或 G^2 獨立地為 3-7 員環烷基、4-7 員雜環基、芳基或 5-6 員雜芳基，其中各 3-7 員環烷基、4-7 員雜環基、芳基或 5-6 員雜芳基視情況經 1-6 個 R^Z 取代；各 R^Z 獨立地選自由以下組成之群： C_1-C_6 烷基、羥基- C_1-C_6 烷基、鹵基- C_1-C_6 烷基、鹵基、氰基、側氧基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 及 $-S(O)_2R^D$ ； R^A 在每次出現時獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、鹵基- C_1-C_6 烷基、 $-RA^1$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 或 $-C(O)OR^D$ ； R^B 及 R^C 各自獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、羥基- C_1-C_6 烷基、 $G^1-C_1-C_6$ 烷基、苯基、5-6 員雜芳基、3-7 員環烷基或 4-7 員雜環基，其中各烷基、苯基、環烷基或雜環基視情況經 1-6 個 R^Z 取代；或 R^B 及 R^C 連同其所連接之原子一起形成視情況經 1-6 個 R^Z 取代之 3-7 員環烷基或雜環基環； R^D 在每次出現時獨立地為 C_1-C_6 烷基、羥基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基或鹵基- C_1-C_6 烷基；各 R^E 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基或鹵基- C_1-C_6 烷基；各 R^F 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基或鹵基；各 RA^1 係 3-7 員環烷基或 4-7 員雜環基； m 在 R^F 係氫或 C_1-C_6 烷基時為 1，在 R^F 係 C_1-C_6 烷基時為 3，或在 R^F 係鹵基時為 5；且 t 係 0 或 1。

【0006】 在一些實施例中， D 係橋連雙環環烷基或橋連雙環雜環基，其各自

視情況經 1-4 個 R^X 取代。在一些實施例中，D 係橋連雙環 5-8 員環烷基或雜環基，其各自視情況經 1-4 個 R^X 取代。在一些實施例中，D 係選自雙環[1.1.1]戊烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[2.1.1]己烷、雙環[3.2.1]辛烷、2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷或 2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷，其各自視情況經 1-4 個 R^X 基團取代。在一些實施例中，D 係選自雙環[1.1.1]戊烷、雙環[2.2.2]辛烷或雙環[2.1.1]己烷，其



一個 R^X 取代，且 R^X 係鹵基或-OR^A (例如氟、OH)。在一些實施例中，D 經 0 個



【0007】 在一些實施例中， L^1 係視情況經 1-5 個 R^X 取代之 2-7 員伸雜烷基。在一些實施例中， L^1 係經 0 個 R^X 取代之 2-7 員伸雜烷基。在一些實施例中， L^1 係 CH_2OCH_2- 、 CH_2O- ，其中「- $*$ 」指示與 A 之連接點。

【0008】 在一些實施例中， L^1 係 CH_2O- ，其中「- $*$ 」指示與 A 之連接點。

【0009】 在一些實施例中，Q 係 $C(O)$ 。在一些實施例中，Q 係 $S(O)_2$ 。

【0010】 在一些實施例中，t 係 1。在一些實施例中，t 係 0。

【0011】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基(例如 CH_3)。在一些實施例中， R^1 及 R^2 各自獨立地為氫。在一些實施例中， R^1 及 R^2 之一獨立地為氫且 R^1 及 R^2 中另一個獨立地為 C_1 - C_6 烷基(例如 CH_3)。

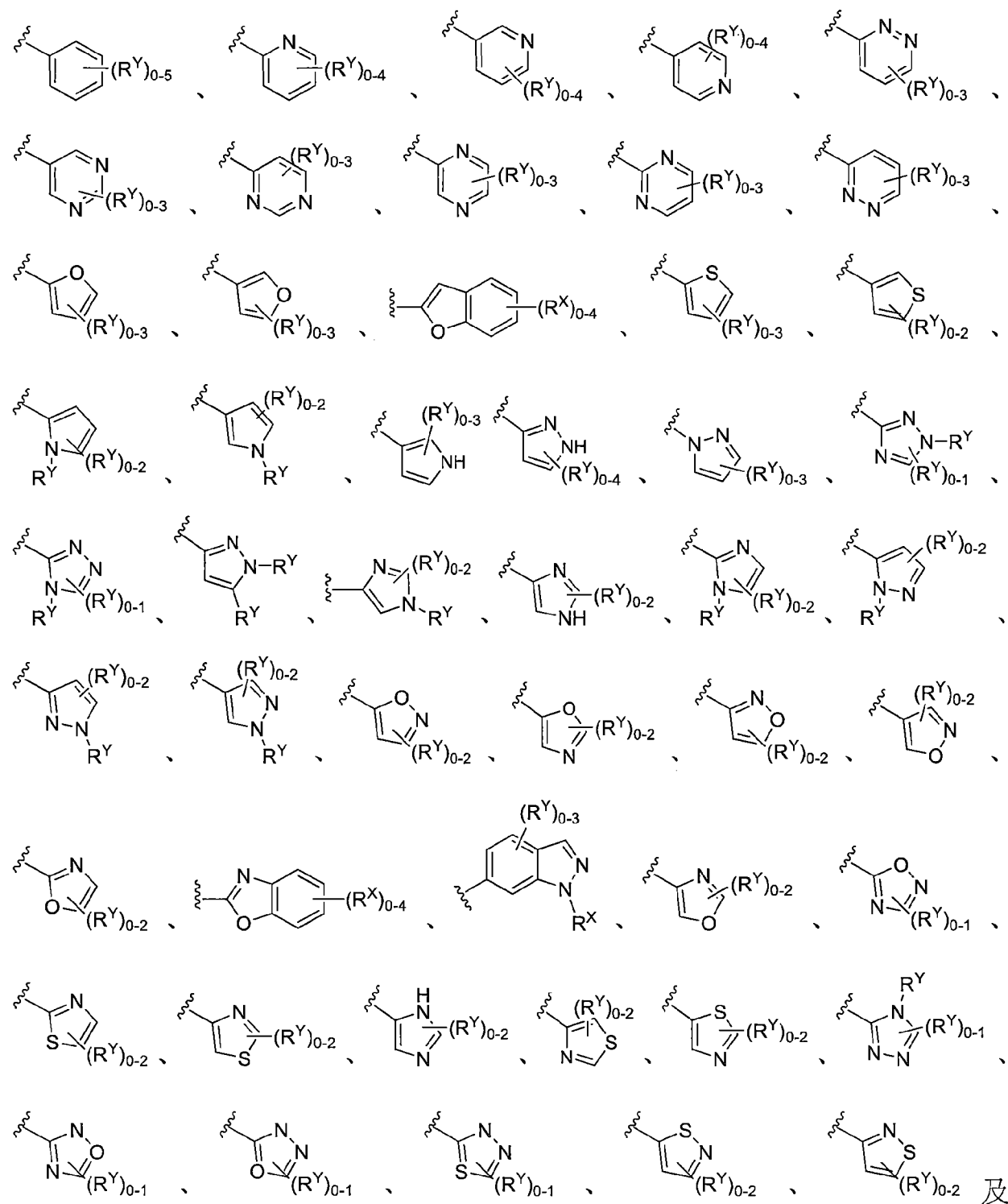
【0012】 在一些實施例中，A 係苯基且 W 獨立地為苯基或 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為苯基。在一些實施例中，A 係苯基且 W 係 5-6 員雜芳基。

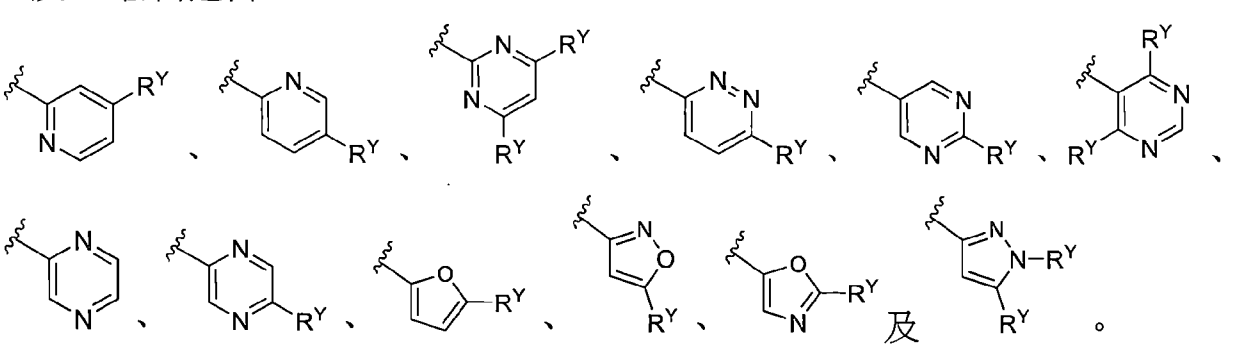
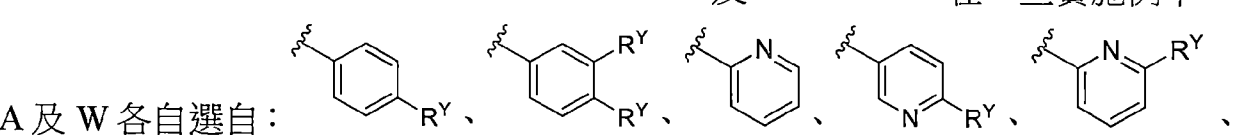
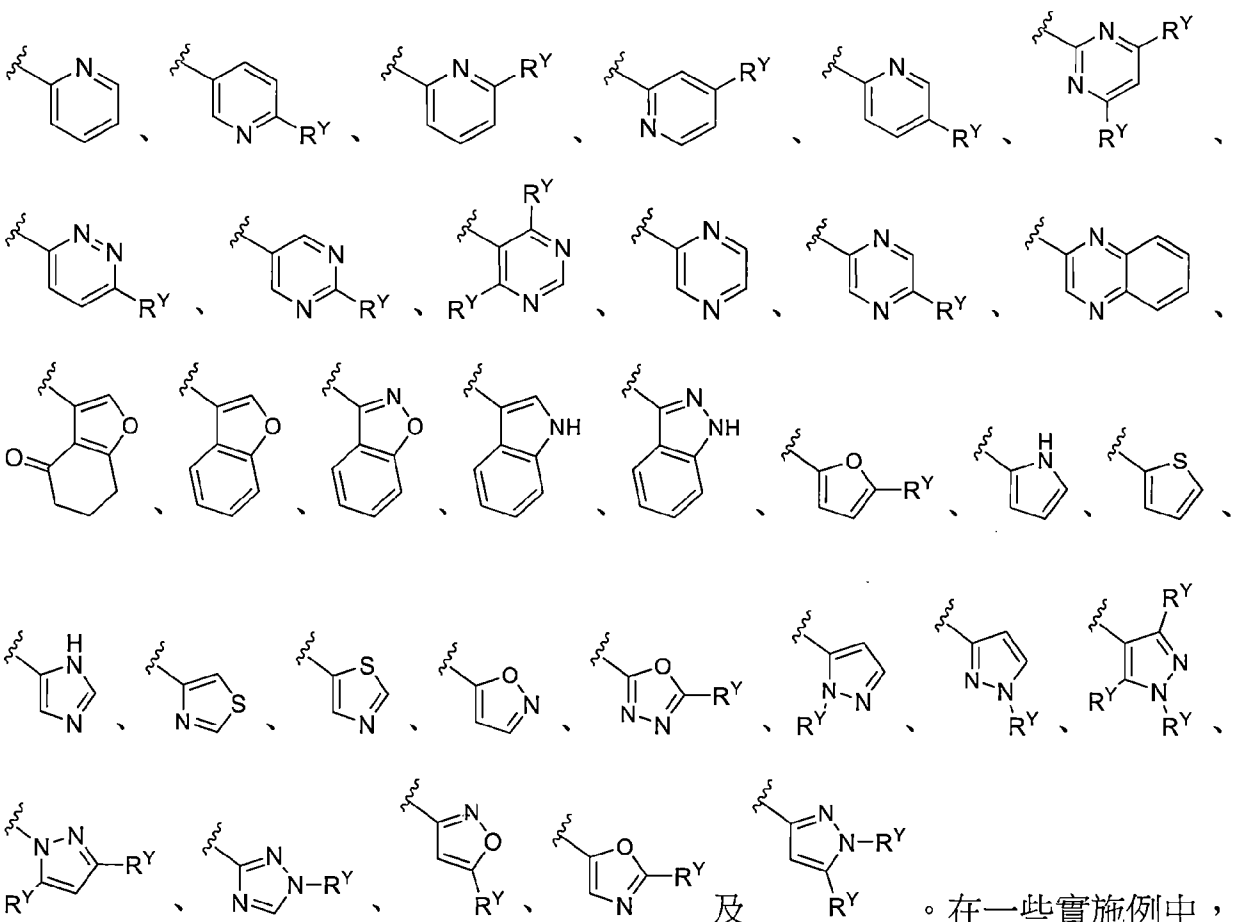
【0013】 在一些實施例中，W 係單環 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，W 之相鄰原子上之 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合環烷基或雜環基，其視情況經 1-5 個 R^X 取代，形成雙環雜芳基。在一些實施例中，W 係 10 員雜芳基、9 員雜芳基、6 員雜芳基或 5 員雜芳基。在一些實施例中，W 係在價態允許時含有氮、氧或硫之雜芳基。

【0014】 在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為視情況經 1-5 個 R^Y 取代之苯基或 5-6 員雜芳基，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、矽烷基氧基- C_1 - C_6 烷基、鹵

基、-OR^A、環烷基、雜環基、-C(O)OH、-C(O)OR^D或 G¹。在一些實施例中，A及 W 各自獨立地為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況經 1-5 個 R^Y基團取代。

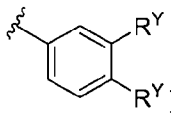
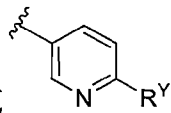
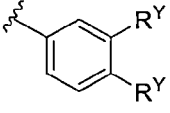
【0015】 在一些實施例中，A及W各自選自：



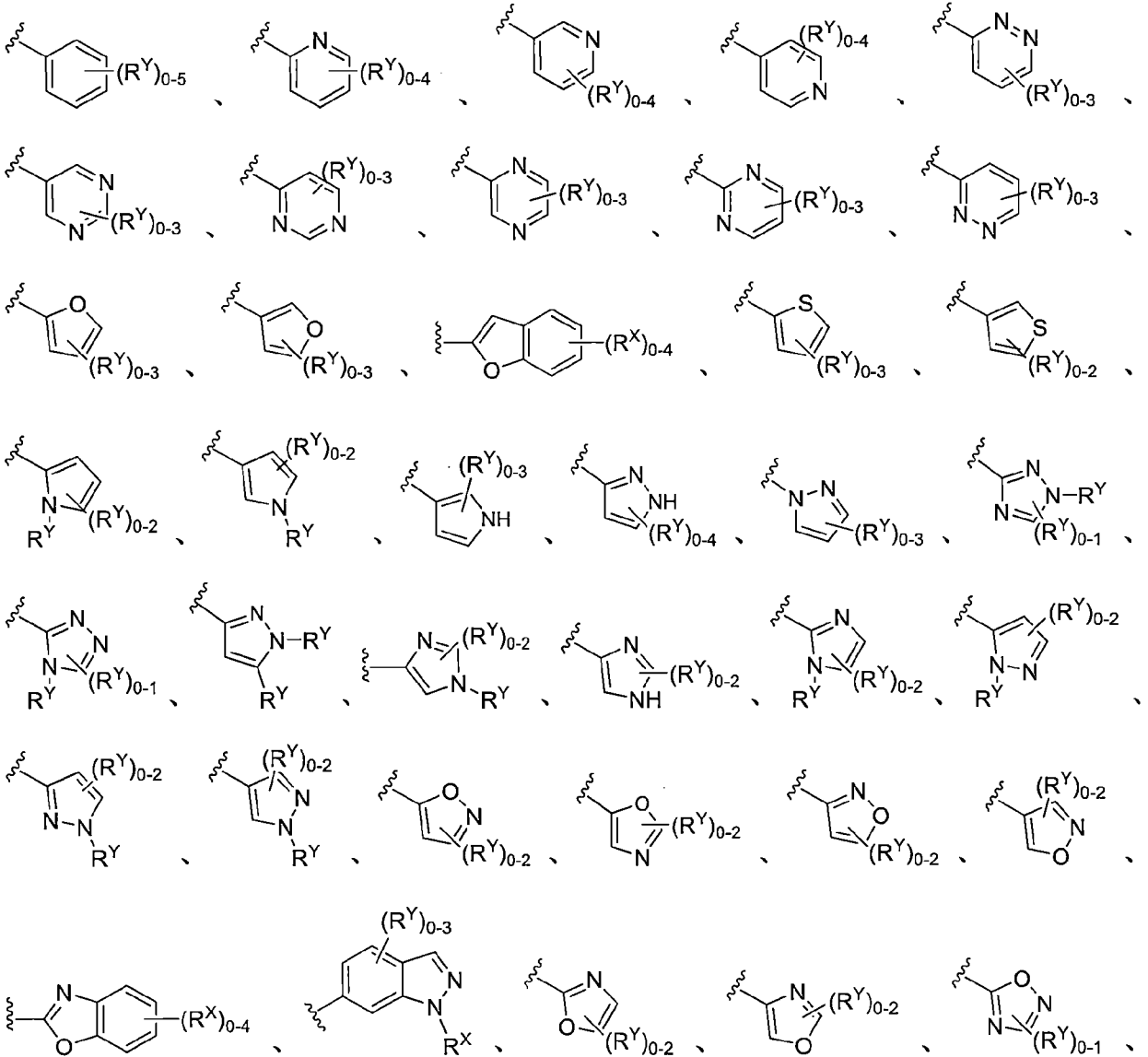


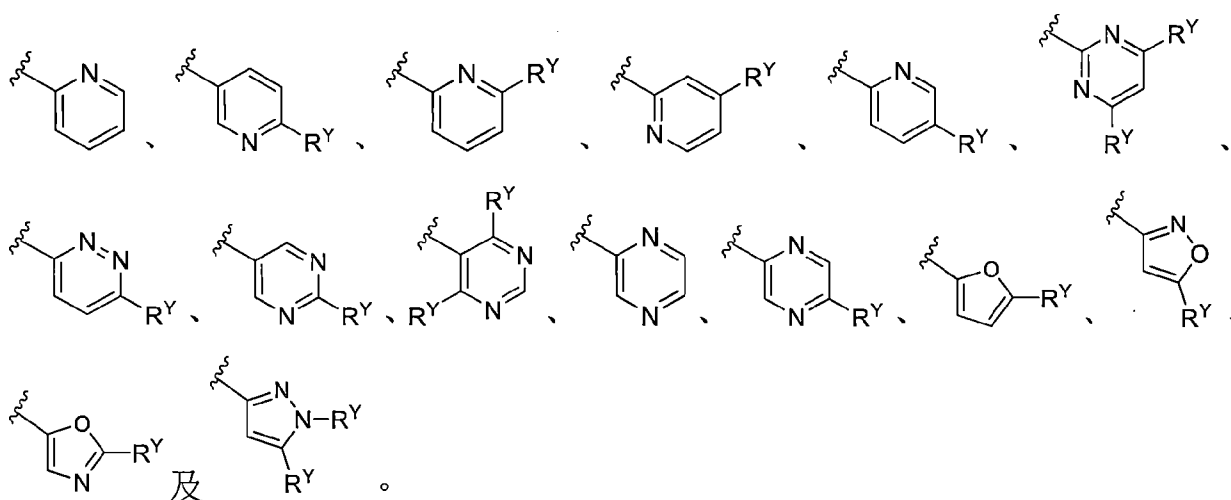
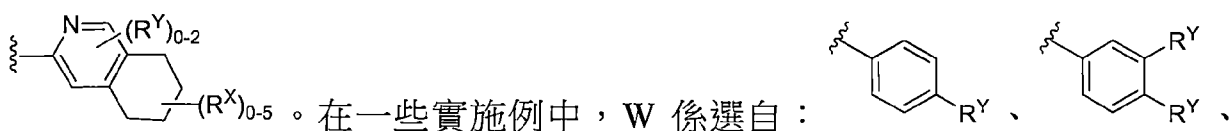
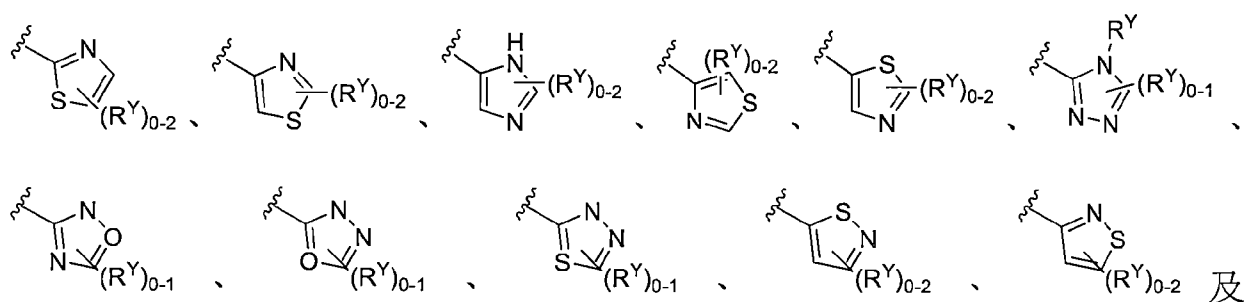
【0016】 在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基或 5-6 員雜芳基，A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代，且各 R^Y 獨立地為 C₁-C₆ 烷基、經基-C₁-C₆ 烷基、鹵基-C₁-C₆ 烷基、鹵基-C₁-C₆ 烷氧基、矽烷氧基-C₁-C₆ 烷氧基、經基 C₁-C₆

烷氧基、鹵基、 $-OR^A$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 G^I 。在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中 A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代。

【0017】 在一些實施例中，A 係  或 。在一些實施例中，A 係 。

【0018】 在一些實施例中，W 係選自：





【0019】 在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氯、氟、側氧基、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH=CHCH_2OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CF_3 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 CH_2SCH_3 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 CH_2CN 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、

CH₂NHC(O)CH₃、CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、CH=CHCH₂OCH₃、CH=CHC(CH₃)₂OH、
N(CH₃)₂、N(CH₂CH₃)₂、NHCH₂CH₃、NHC(O)CH₃、NHC(O)CH₂OCH₃、
NHC(O)CH₂OH、NHCH₂CH₂OH、NHS(O)₂CH₃、SCH₃、SCH₂CH₃、SO₂NH₂、
S(O)CH₃、S(O)₂CH₃、G¹、C(O)NHG¹、N(CH₃)CH₂G¹、NHG¹、OG¹、CH₂G¹、
CH₂CH₂G¹、CH₂NHC(O)G¹或CH=CHG¹。在一些實施例中，各 R^Y獨立地為氯、
氟、CN、OH、CF₃、CHF₂、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH=CHCH₂OH、
CH₂CH₂OH、CH₂NH₂、NHCH₃、CH₂NHC(O)CH₃、N(CH₂CH₃)₂、CH₂N(CH₃)₂、
C(CH₃)₂OH、OCH₃、CH₂OH、CH₂OCH₃、OCH₂CH₂OH、OCHF₂、OCF₃、OCH₃、
CH₂OH、C(O)OH、CH₂CN、C(O)OCH₂CH₃、C(O)NHCH₂CH₃、
OCH₂CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃或 G¹。

【0020】 在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地經相鄰原子上之 2 個 R^Y取代，
且該 2 個 R^Y連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員雜芳基
環，其各自視情況經 1-5 個 R^X取代。在一些實施例中，該 2 個 R^Y連同其所連接
之原子一起形成苯基、二氧雜環戊烷基、二噁烷基、六氫嘧啶基、吡啶基、吡
啶基、嘧啶基或環己基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X取代。在一些實施例中，
各 R^X獨立地為 C₁-C₆烷基、氟、氯、側氧基、OCH₃、C(O)OCH₃或 G²。

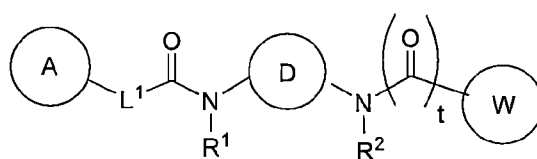
【0021】 在一些實施例中，G¹或 G²係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環
己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、
苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡啶基、N-嗎啉基、呋喃基、咪
唑基、三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z取
代。在一些實施例中，G¹係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃
基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡

嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0022】 在一些實施例中， G^1 係吡咯啉基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、嗎啉基、呋喃基、咪唑基、三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啉基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0023】 在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、鹵基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $C(O)R^D$ 或 $C(O)OR^D$ 。在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為氟、氯、OH、 OCH_3 、側氧基、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$ 。在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 $C(O)OR^D$ (例如 OH、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。

【0024】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-b)之化合物：



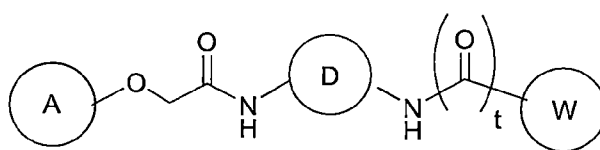
式(I-b)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，其中 D 係雙環[1.1.1]戊烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷或雙環[2.1.1]己烷，其各自視情況經 1-4 個 R^X 取代； L^1 係 CH_2O^* ，其中「 * 」指示與 A 之連接點； R^1 及 R^2 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基；A 係視情況經 1-2 個 R^Y 取代之苯基；W 係苯基或 5-6 員雜芳基，其中各苯基或 5-6 員雜芳基視情況經

1-5 個 R^Y 取代；各 R^X 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、氟、氯、側氧基、OH、 OCH_3 、 $C(O)OCH_3$ 或 G^2 ；各 R^Y 獨立地為氯、氟、側氧基、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH=CHCH_2OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CF_3 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 CH_2SCH_3 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 CH_2CN 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $CH=CHCH_2OCH_3$ 、 $CH=CHC(CH_3)_2OH$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $NHC(O)CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHS(O)_2CH_3$ 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $S(O)CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 G^1 、 $C(O)NHG^1$ 、 $N(CH_3)CH_2G^1$ 、 NHG^1 、 OG^1 、 CH_2G^1 、 $CH_2CH_2G^1$ 、 $CH_2NHC(O)G^1$ 或 $CH=CHG^1$ ；或相鄰原子上之 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成 5-7 員稠合雜環基環、5-6 員稠合雜芳基、5-6 員稠合環烷基或稠合苯基，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代； G^1 及 G^2 各自獨立地為吡咯啉基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、吡啶基、吡嗪基、苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻吩基、吡唑基、N-嗎啉基、呋喃基、咪唑基、三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代；各 R^Z 獨立地為氟、氯、OH、 OCH_3 、側氧基、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 $C(O)CH_3$

或 $C(O)OC(CH_3)_3$ ；且 t 係 0 或 1。

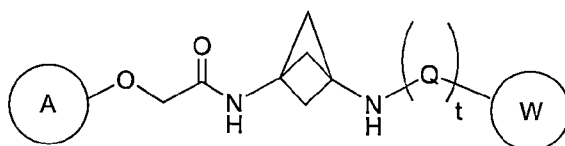
【0025】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-c)之化合物：



式(I-c)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體。

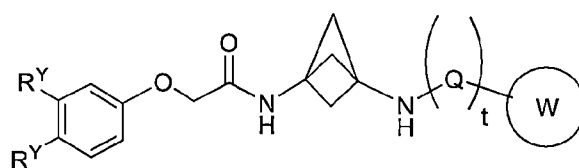
【0026】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-d)之化合物：



式(I-d)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體。

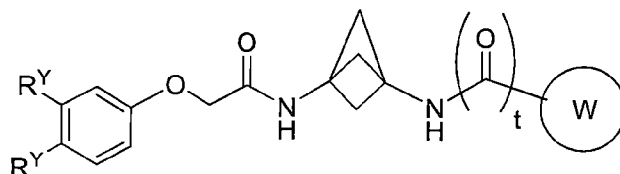
【0027】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-e)之化合物：



式(I-e)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體。

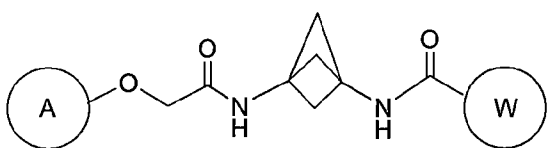
【0028】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-f)之化合物：



式(I-f)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體。

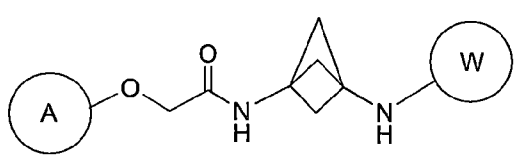
【0029】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-g)之化合物：



式(I-g)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體。

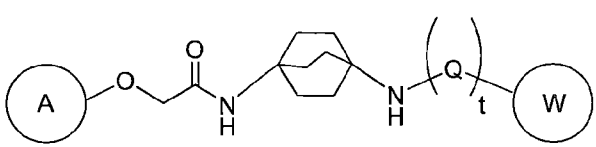
【0030】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-h)之化合物：



式(I-h)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體。

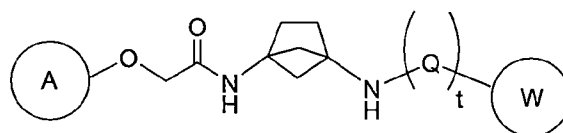
【0031】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-i)之化合物：



式(I-i)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體。

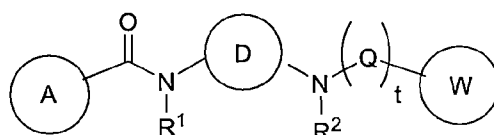
【0032】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-j)之化合物：



式(I-j)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體。

【0033】 本文亦揭示式(II)之化合物：



式(II)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，其中：

D 係橋連雙環環烷基、橋連雙環雜環基或立方烷基，其中各橋連雙環環烷基、橋連雙環雜環基或立方烷基視情況經 1-4 個 R^X 取代；且其中若該橋連雙環雜環基含有可取代氮部分，則該可取代氮部分可視情況經 R^{N1} 取代；

R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_2 - C_6 烷基、羥基- C_2 - C_6 烷基或矽烷基氧基- C_2 - C_6 烷基；

R^{N1} 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_2 - C_6 烷基、鹵基- C_2 - C_6 烷基、胺基- C_2 - C_6 烷基、氰基- C_2 - C_6 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 及 $-S(O)_2 R^D$ ；

Q 係 $C(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

A 及 W 各自獨立地為苯基或 5-6 員雜芳基，其中各苯基或 5-6 員雜芳基視情況經 1-5 個 R^Y 取代；

各 R^X 獨立地選自由以下組成之群：C₁-C₆ 烷基、羥基-C₁-C₆ 烷基、鹵基-C₁-C₆ 烷基、胺基-C₁-C₆ 烷基、氰基-C₁-C₆ 烷基、側氧基、鹵基、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 及 G²；

各 R^Y 獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基、羥基-C₁-C₆ 烷基、羥基-C₁-C₆ 烯基、鹵基-C₁-C₆ 烷基、鹵基-C₁-C₆ 烷氧基、胺基-C₁-C₆ 烷基、鹽胺基-C₁-C₆ 烷基、氰基-C₁-C₆ 烷基、矽烷氧基-C₁-C₆ 烷氧基、羥基-C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烯基、C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷氧基、側氧基、鹵基、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、S(O)NR^BR^C、-NR^BS(O)₂R^D、-OS(O)R^D、-OS(O)₂R^D、R^FS-C₁-C₆ 烷基、R^DC(O)NR^B-C₁-C₆ 烷基、(R^B)(R^C)N-C₁-C₆ 烷氧基、R^DOC(O)NR^B-C₁-C₆ 烷基、G¹、G¹-C₁-C₆ 烷基、G¹-N(R^B)、G¹-C₁-C₆ 烯基、G¹-O-、G¹C(O)NR^B-C₁-C₆ 烷基及 G¹-NR^BC(O)；或

相鄰原子上之 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成稠合苯基、3-7 員稠合環烷基環、3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員稠合雜芳基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代；

各 G¹ 或 G² 獨立地為 3-7 員環烷基、4-7 員雜環基、芳基或 5-6 員雜芳基，其中各 3-7 員環烷基、4-7 員雜環基、芳基或 5-6 員雜芳基視情況經 1-6 個 R^Z 取代；

各 R^Z 獨立地選自由以下組成之群：C₁-C₆ 烷基、羥基-C₁-C₆ 烷基、鹵基-C₁-C₆ 烷基、鹵基、氰基、側氧基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、

$-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{D}}$ ；

R^{A} 在每次出現時獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{RA}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ ；

R^{B} 及 R^{C} 各自獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、羥基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{G}^1\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、3-7 員環烷基或 4-7 員雜環基，其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經 1-6 個 R^{Z} 取代；
或

R^{B} 及 R^{C} 連同其所連接之原子一起形成視情況經 1-6 個 R^{Z} 取代之 3-7 員環烷基或雜環基環；

R^{D} 在每次出現時獨立地為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各 R^{E} 獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各 R^{F} 獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或鹵基；

各 RA^1 係 3-7 員環烷基或 4-7 員雜環基；

m 在 R^{F} 係氫或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基時為 1，在 R^{F} 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基時為 3，或在 R^{F} 係鹵基時為 5；且

t 係 0 或 1。

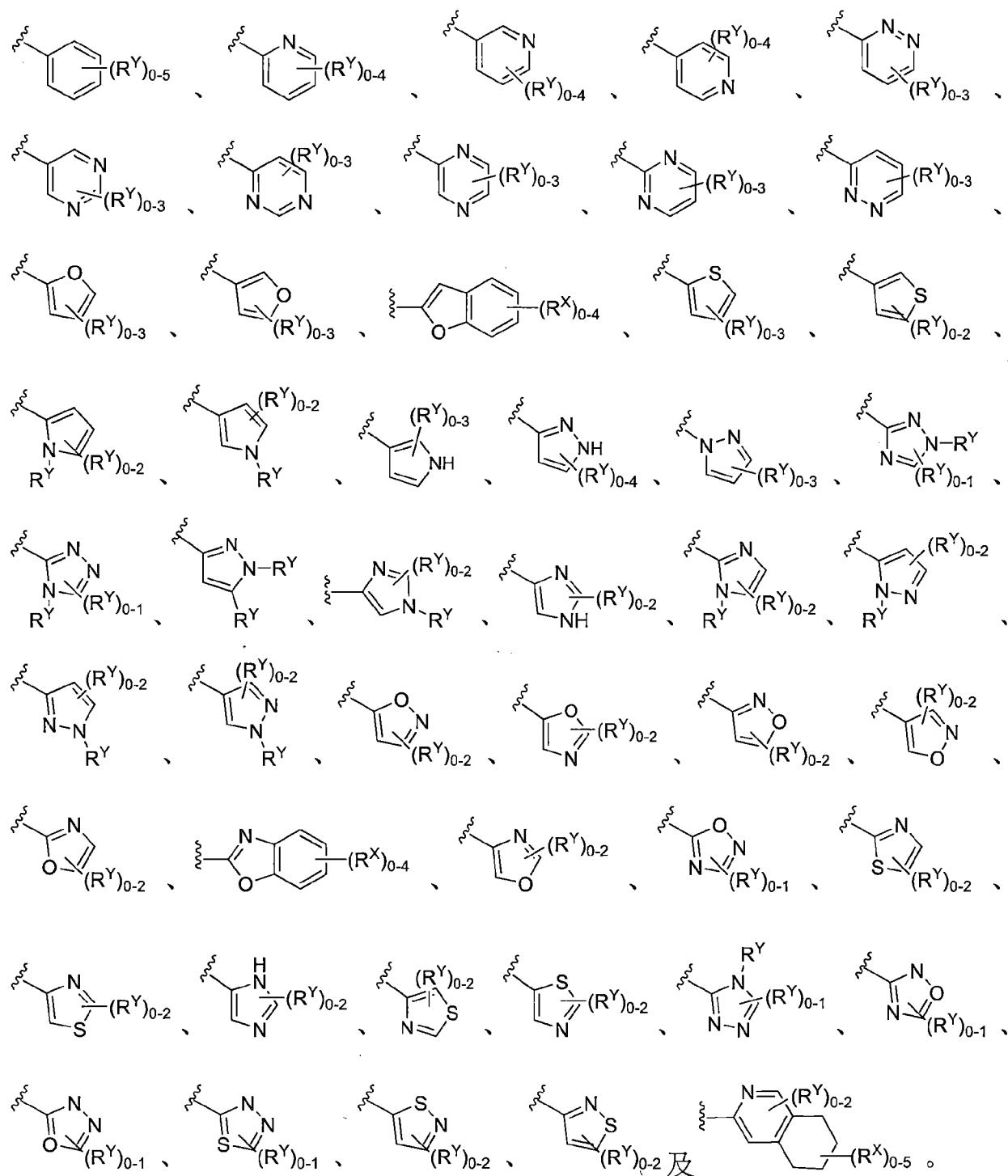
【0034】 在一些實施例中，D 係選自由以下組成之群：



。在一些實施例中，各 R^{X} 獨立地選自由以下組成之群：側氧基、 $-\text{OR}^{\text{A}}$ (例如 OH 或 OCH_3)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ (例

如-C(O)OCH₃)、鹵基及羥基-C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹及 R²各自獨立地為氫或 CH₃。

【0035】 在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地選自由以下組成之群：



【0036】 在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氯、氟、側氧基、CN、OH、CF₃、

CHF₂、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH=CHCH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂NH₂、NHCH₃、CH₂NHC(O)CH₃、N(CH₂CH₃)₂、CH₂N(CH₃)₂、C(CH₃)₂OH、CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₃、C(CH₃)₃、CH₂CH(CH₃)₂、CH₂CH₂OH、CH(OH)CH₃、CH₂CH₂CH₂OCH₃、CH₂CF₃、CH₂C(CH₃)₂OH、CH₂SCH₃、CH₂CN、CH₂CH₂CN、CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、CH₂NHC(O)CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OCH₂CH₂OCH₃、OCH(CH₃)₂、OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂N(CH₃)₂、CH₂OH、CH₂OCH₃、OCH₂CH₂OH、OCHF₂、OCF₃、OCH₃、CH₂OH、C(O)OH、C(O)CH₃、C(O)OCH₃、C(O)NH₂、C(O)NHCH₂CH₂CH₂OH、CH₂CN、C(O)OCH₂CH₃、C(O)NHCH₂CH₃、OCH₂CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃、CH₂N(CH₃)₂、CH₂NHC(O)CH₃、CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、CH=CHCH₂OCH₃、CH=CHC(CH₃)₂OH、N(CH₃)₂、N(CH₂CH₃)₂、NHCH₂CH₃、NHC(O)CH₃、NHC(O)CH₂OCH₃、NHS(O)₂CH₃、SCH₃、SCH₂CH₃、SO₂NH₂、S(O)CH₃、S(O)₂CH₃、G¹、C(O)NHG¹、N(CH₃)CH₂G¹、NHG¹、OG¹、CH₂G¹、CH₂CH₂G¹、CH₂NHC(O)G¹或CH=CHG¹。

【0037】 在一些實施例中，A及W各自獨立地經相鄰原子上之2個R^Y取代，且該2個R^Y連同其所連接之原子一起形成5-7員稠合雜環基環、5-6員稠合雜芳基環、5-6員稠合環烷基或稠合苯基，其各自視情況經1-5個R^X取代。在一些實施例中，該2個R^Y連同其所連接之原子一起形成二氧雜環戊烷基、六氫嘧啶基、吡啶基或嘧啶基環，其各自視情況經1-5個R^X取代。在一些實施例中，各R^X獨立地為C₁-C₆烷基、氟、氯、側氧基、OH、OCH₃、C(O)OCH₃或G²。

【0038】 在一些實施例中，G¹係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、N-嗎啉基、呋喃基、咪唑基、

三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $C(O)R^D$ 或 $C(O)OR^D$ (例如氟、氯、OH、 OCH_3 、側氧基、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。

【0039】 在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物係選自表 1 中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體。

【0040】 在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係調配為包含該化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥學上可接受之組成物。

【0041】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種治療受試者之神經退化性疾病、腦白質營養不良、癌症、發炎性疾病、自體免疫性疾病、病毒感染、皮膚病、纖維化疾病、血紅蛋白疾病、腎病、聽力損失病況、眼部疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或粒線體疾病，或者與 eIF2B 或 ISR 路徑(例如 eIF2 路徑)中成分之功能減退有關之疾病或病症的方法，其中該方法包括向受試者投與式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，或其組成物。

【0042】 在一些實施例中，該方法包括治療神經退化性疾病。在一些實施例中，該神經退化性疾病包含腦白質營養不良、腦白質病變、髓鞘發育不良或脫髓鞘疾病、智力障礙症候群、認知功能障礙、神經膠質細胞功能異常或腦損傷(例如外傷性腦損傷或毒素誘發之腦損傷)。該神經退化性疾病包含白質消融性腦病、兒童共濟失調伴隨 CNS 髓鞘發育不良、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、肌萎縮側索硬化、克-雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、額顳葉型癡呆、格-

施-沙三氏病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、癡呆(例如 HIV 相關癡呆或路易體性癡呆)、庫魯病(kuru)、多發性硬化症、帕金森氏病(Parkinson's disease)或朊病毒病。該神經退化性疾病包含白質消融性腦病。

【0043】 在一些實施例中，該方法包括治療癌症。在一些實施例中，該癌症包含胰臟癌、乳癌、多發性骨髓瘤或分泌細胞癌。

【0044】 在一些實施例中，該方法包括治療發炎性疾病。在一些實施例中，該發炎性疾病包含術後認知功能異常、關節炎(例如類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎或幼年型特發性關節炎)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、糖尿病(例如青少年發作型糖尿病或第 1 型糖尿病)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏腦炎(Hashimoto's encephalitis)、橋本氏甲狀腺炎、強直性脊柱炎、牛皮癬、修格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、血管炎、腎小球性腎炎、自體免疫性甲狀腺炎、白塞特氏病(Behcet's disease)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、大皰性類天疱瘡、肉狀瘤病、魚鱗癬、葛瑞夫茲氏眼病(Graves ophthalmopathy)、發炎性腸病、阿迪森氏病(Addison's disease)、白斑病、哮喘(例如過敏性哮喘)、尋常痤瘡、乳糜瀉、慢性前列腺炎、盆腔發炎性疾病、再灌注損傷、肉狀瘤病、移植排斥反應、間質性膀胱炎、動脈粥樣硬化或異位性皮炎。

【0045】 在一些實施例中，該方法包括治療肌肉骨骼疾病。在一些實施例中，該肌肉骨骼疾病包含肌營養不良(例如杜興氏肌營養不良(Duchenne muscular dystrophy)、貝克氏肌營養不良(Becker muscular dystrophy)、遠端肌營養不良、先天性肌營養不良、埃-德二氏肌營養不良(Emery-Dreifuss muscular dystrophy)、

面肩胛肱型肌營養不良或肌強直性營養不良)、多發性硬化症、肌萎縮側索硬化、原發性側索硬化、進行性肌萎縮、進行性延髓麻痹、假延髓病性麻痹、脊髓性肌萎縮、進行性脊髓延髓肌萎縮、脊髓強直、脊髓性肌萎縮、重症肌無力、神經痛、纖維肌痛、馬-約二氏病(Machado-Joseph disease)、痙攣肌束震顫症候群、弗里德里希氏共濟失調(Freidrich's ataxia)、肌消耗病症(例如肌萎縮、少肌症、惡病質)、包涵體肌病、運動神經元疾病或麻痹。

【0046】 在一些實施例中，該方法包括治療代謝疾病。在一些實施例中，該代謝疾病包含非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、肝纖維化、肥胖症、心臟病、動脈粥樣硬化、關節炎、胱胺酸病、糖尿病(例如第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病或妊娠性糖尿病)、苯酮尿酸症、增生性視網膜病變或克-薩二氏病(Kearns-Sayre disease)。

【0047】 在一些實施例中，該方法包括治療粒線體疾病。在一些實施例中，該粒線體疾病與粒線體功能異常、一或多個粒線體蛋白質突變或者一或多個粒線體 DNA 突變有關或由其引起。在一些實施例中，該粒線體疾病係粒線體肌病。在一些實施例中，該粒線體疾病係選自由以下組成之群：巴斯氏症候群(Barth syndrome)、慢性進行性外眼肌麻痹(cPEO)、克-薩二氏症候群(KSS)、萊氏症候群(Leigh syndrome)(例如 MILS 或母系遺傳性萊氏症候群)、粒線體 DNA 耗竭症候群(MDDS，例如阿爾珀斯氏症候群(Alpers syndrome))、粒線體腦肌病(例如粒線體腦肌病、乳酸性酸中毒及中風樣發作(MELAS))、粒線體神經胃腸型腦肌病(MNGIE)、肌陣攣癇伴破碎樣紅纖維(MERRF)、神經病、共濟失調、色素性視網膜炎(NARP)、萊伯氏遺傳性視神經病(Leber's hereditary optic neuropathy，LHON)及皮爾遜氏症候群(Pearson syndrome)。

【0048】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種治療受試者的與 eIF2B 活性或含量調節(例如降低)、eIF2 α 活性或含量調節(例如降低)、eIF2 α 磷酸化調節(例如增加)、磷酸化 eIF2 α 路徑活性之調節(例如增加)或 ISR 活性調節(例如增加)相關之疾病或病症的方法，其中該方法包括向受試者投與式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，或其組成物。在一些實施例中，該疾病可由與 eIF2 路徑(例如 eIF2 α 信號傳導路徑或 ISR 路徑)之成員相關之基因或蛋白質序列突變引起。

【0049】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種治療受試者之癌症的方法，該方法包括向該受試者投與式(I)或式(II)之化合物與免疫治療劑的組合。

【實施方式】

交叉申請

【0050】 本申請案主張 2017 年 11 月 2 日提交之美國臨時申請案第 62/580,742 號及 2018 年 3 月 14 日提交之美國臨時申請案第 62/643,063 號的優先權，該等申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0051】 本發明之特徵在於用於例如調節(例如活化) eIF2B 及減弱 ISR 信號傳導路徑之化合物、組成物及方法，其包含式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體。

定義

化學定義

【0052】 以下更詳細地描述具體官能基及化學術語之定義。化學元素係根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS 版, *Handbook of Chemistry and Physics*, 第 75 版封面內頁標識，且特定官能基一般係如其中所述來定義。另外

地，有機化學之一般原理以及特定官能部分及反應性描述於以下文獻中：Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999；Smith 及 March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 第 5 版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989；及 Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 第 3 版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

【0053】 本文使用之縮寫具有其在化學及生物領域內之習知含義。本文陳述之化學結構及化學式係根據化學領域中已知之標準化學價規則構建。

【0054】 本文所述之化合物可包含一或多個不對稱中心，並因此可以各種異構體形式，例如以對映異構體及/或非對映異構體存在。舉例而言，本文所述之化合物可呈個別對映異構體、非對映異構體或幾何異構體形式，或可呈立體異構體混合物形式，包括外消旋混合物及富集一或多種立體異構體之混合物形式。異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法，包括對掌性高壓液相層析法 (HPLC) 以及對掌性鹽之形成及結晶自混合物分離；或較佳異構體可藉由不對稱合成法製備。參見例如 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)；及 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel 編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本發明亦涵蓋呈實質上不含其他異構體之個別異構體形式及替代地，呈多種異構體之混合物形式的本文所述之化合物。

【0055】 如本文所使用，純對映異構體化合物實質上不含該化合物之其他對映異構體或立體異構體(亦即，對映異構體過量)。換言之，該化合物之「S」形

式實質上不含該化合物之「R」形式且因此，呈「R」形式之對映異構體過量。術語「對映異構純」或「純對映異構體」表示，該化合物包含超過 75 重量%、超過 80 重量%、超過 85 重量%、超過 90 重量%、超過 91 重量%、超過 92 重量%、超過 93 重量%、超過 94 重量%、超過 95 重量%、超過 96 重量%、超過 97 重量%、超過 98 重量%、超過 99 重量%、超過 99.5 重量%或超過 99.9 重量%之對映異構體。在某些實施例中，該等重量係以該化合物之所有對映異構體或立體異構體之總重量計。

【0056】 在本文所提供之組成物中，對映異構純化合物可存在其他活性或無活性成分。舉例而言，包含對映異構純 R-化合物之醫藥組成物可包含例如約 90% 賦形劑及約 10%對映異構純 R-化合物。在某些實施例中，該等組成物中之對映異構純 R-化合物以該化合物之總重量計可例如包含至少約 95 重量% R-化合物及至多約 5 重量% S-化合物。舉例而言，包含對映異構純 S-化合物之醫藥組成物可包含例如約 90%賦形劑及約 10%對映異構純 S-化合物。在某些實施例中，該等組成物中之對映異構純 S-化合物以該化合物之總重量計可例如包含至少約 95 重量% S-化合物及至多約 5 重量% R-化合物。在某些實施例中，活性成分可利用極少或不利用賦形劑或載劑調配。

【0057】 本文所述之化合物亦可包含一或多個同位素取代。舉例而言，H 可呈任何同位素形式，包括 ^1H 、 ^2H (D 或氘)及 ^3H (T 或氚)；C 可呈任何同位素形式，包括 ^{12}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ；O 可呈任何同位素形式，包括 ^{16}O 及 ^{18}O ；及類似物。

【0058】 冠詞「一個(種)」在本文中用於指一個(種)或一個(種)以上(亦即，至少一個(種))該冠詞之語法賓語。舉例而言，「一種類似物」意思指一種類似物或多於一種類似物。

【0059】 在列出值之範圍時，預期涵蓋在該範圍內的每個值及子範圍。舉例而言，「C₁-C₆烷基」意欲涵蓋 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅ 及 C₅-C₆ 烷基。

【0060】 以下術語意欲具有以下所呈現之含義且可用於理解本發明之描述及預定範圍。

【0061】 「烷基」係指具有 1 至 20 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基(「C₁-C₂₀ 烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 12 個碳原子(「C₁-C₁₂ 烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 8 個碳原子(「C₁-C₈ 烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個碳原子(「C₁-C₆ 烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 5 個碳原子(「C₁-C₅ 烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 4 個碳原子(「C₁-C₄ 烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 3 個碳原子(「C₁-C₃ 烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 2 個碳原子(「C₁-C₂ 烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 1 個碳原子(「C₁ 烷基」)。在一些實施例中，烷基具有 2 至 6 個碳原子(「C₂-C₆ 烷基」)。C₁-C₆ 烷基之實例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、異丙基(C₃)、正丁基(C₄)、第三丁基(C₄)、第二丁基(C₄)、異丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、第三戊基(C₅)及正己基(C₆)。烷基之其他實例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)及類似基團。烷基在每種情況下可獨立地視情況經取代，亦即未經取代(「未經取代之烷基」)或經一或多個取代基，例如 1 至 5 個取代基、1 至 3 個取代基或 1 個取代基取代(「經取代烷基」)。在某些實施例中，烷基係未經取代之 C₁₋₁₀ 烷基(例如-CH₃)。在某些實施例中，烷基係經取代之 C₁₋₆ 烷基。常用烷基縮寫包括 Me (-CH₃)、Et (-CH₂CH₃)、iPr (-CH(CH₃)₂)、nPr

($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、n-Bu ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)或 i-Bu ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)。

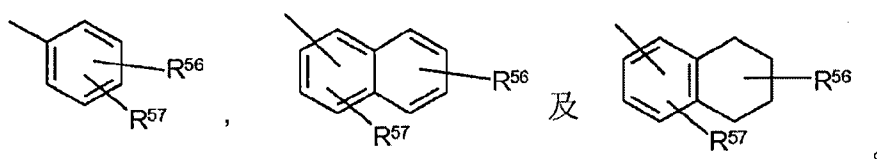
【0062】 除非另外規定，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「伸烷基」意思指衍生自烷基之二價基團，例如但不限於 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。典型地，烷基(或伸烷基)將具有 1 至 24 個碳原子，且在本發明中該等基團較佳具有 10 個或更少碳原子。除非另外規定，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「伸烯基」意思指衍生自烯烴之二價基團。伸烷基可描述為例如 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 員伸烷基，其中術語「員」係指該部分內之非氫原子。

【0063】 「烯基」係指具有 2 至 20 個碳原子、一或多個碳-碳雙鍵且不含參鍵之直鏈或支鏈烴基(「 $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ 烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 10 個碳原子(「 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 8 個碳原子(「 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 6 個碳原子(「 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 5 個碳原子(「 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 4 個碳原子(「 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 至 3 個碳原子(「 $\text{C}_2\text{-C}_3$ 烯基」)。在一些實施例中，烯基具有 2 個碳原子(「 C_2 烯基」)。該一或多個碳-碳雙鍵可在內部(諸如在 2-丁烯基中)或在末端(諸如在 1-丁烯中)。 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基之實例包括乙烯基(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)及類似基團。 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基之實例包括前述 C_{2-4} 烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)及類似基團。烯基之其他實例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)及類似基團。烯基在每種情況下可獨立地視情況經取代，亦即未經取代(「未經取代之烯基」)或經一或多個取代基，例如 1 至 5 個取代基、1 至 3 個取代基或 1 個取代基取代(「經取代烯基」)。在某些實施例中，烯基係未經取代之 C_{2-10} 烯基。在某些實施例中，烯基係經取代之 C_{2-6} 烯基。

【0064】 「芳基」係指具有 6-14 個環碳原子及零個雜原子提供於芳族環系統中之單環或多環(例如雙環或三環) $4n+2$ 芳族環系統(例如在環陣列中共用 6、10 或 14 個 π 電子)的基團(「C₆-C₁₄ 芳基」)。在一些實施例中，芳基具有六個環碳原子(「C₆ 芳基」；例如苯基)。在一些實施例中，芳基具有十個環碳原子(「C₁₀ 芳基」；例如萘基，諸如 1-萘基及 2-萘基)。在一些實施例中，芳基具有十四個環碳原子(「C₁₄ 芳基」；例如蒽基)。芳基可描述為例如 C₆-C₁₀ 員芳基，其中術語「員」係指該部分內之非氫環原子。芳基部分包括但不限於苯基、萘基、蒽基及四氫萘基。芳基在每種情況下可獨立地視情況經取代，亦即未經取代(「未經取代之芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代芳基」)。在某些實施例中，芳基係未經取代之 C₆-C₁₄ 芳基。在某些實施例中，芳基係經取代之 C₆-C₁₄ 芳基。

【0065】 在某些實施例中，芳基經一或多個選自以下之基團取代：鹵基、C₁-C₈ 烷基、鹵基-C₁-C₈ 烷基、鹵氧基-C₁-C₈ 烷基、氰基、羥基、烷氧基 C₁-C₈ 烷基及胺基。

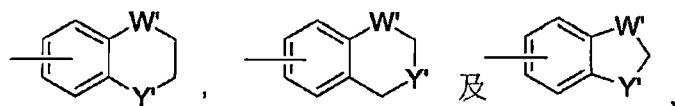
【0066】 代表性經取代芳基之實例包括以下：



其中 R⁵⁶ 及 R⁵⁷ 之一可為氫且 R⁵⁶ 及 R⁵⁷ 中至少一個各自獨立地選自 C₁-C₈ 烷基、鹵基-C₁-C₈ 烷基、4-10 員雜環基、烷醯基、烷氧基-C₁-C₈ 烷基、雜芳基氧基、烷基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、NR⁵⁸COR⁵⁹、NR⁵⁸SOR⁵⁹ NR⁵⁸SO₂R⁵⁹、C(O)O 烷基、C(O)O 芳基、CONR⁵⁸R⁵⁹、CONR⁵⁸OR⁵⁹、NR⁵⁸R⁵⁹、SO₂NR⁵⁸R⁵⁹、S-烷基、S(O)-烷基、S(O)₂-烷基、S-芳基、S(O)-芳基、S(O₂)-芳基；或 R⁵⁶ 及 R⁵⁷ 可接合

形成具有 5 至 8 個原子之環狀環(飽和或不飽和)，視情況含有一或多個選自基團 N、O 或 S 之雜原子。

【0067】 具有稠合雜環基之其他代表性芳基包括以下：



其中各 W 係選自 $C(R^{66})_2$ 、 NR^{66} 、O 及 S；且各 Y 係選自羰基、 NR^{66} 、O 及 S；且 R^{66} 獨立地為氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、4-10 員雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基及 5-10 員雜芳基。

【0068】 單獨或作為另一取代基之一部分的「伸芳基」及「伸雜芳基」意思指分別衍生自芳基及雜芳基之二價基團。雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、嘧啶基、噻吩基(thiophenyl)、噻吩基(thienyl)、呋喃基、吡咯基、苯并噁二唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二噁烷基、硫雜萘基、吡咯并吡啶基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、吡啶并吡嗪基、喹啉酮基、苯并異噁唑基、咪唑并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并硫苯基、苯基、萘基、聯苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、異噁唑基、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、異喹啉基、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、異噻唑基、吡啶并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基或喹啉基。以上實例可經取代或未經取代且以上各雜芳基實例之二價基團係伸雜芳基之非限制性實例。

【0069】 除非另外規定，否則單獨或作為另一取代基之一部分的「鹵基」或「鹵素」意思指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)原子。單獨或作為另一取代基之一部分的術語「鹵基」係指氟、氯、溴或碘原子。在某些實施例中，鹵基係氟或

氮。

【0070】 另外，術語諸如「鹵烷基」意圖包括單鹵烷基及聚鹵烷基。舉例而言，術語「鹵基-C₁-C₆烷基」包括但不限於氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及類似基團。

【0071】 除非另外規定，否則單獨或與另一術語組合之術語「雜烷基」意思指包括至少一個碳原子及至少一個選自由 O、N、P、Si 及 S 組成之群之雜原子的非環狀穩定直鏈或支鏈，或其組合，且其中氮及硫原子可視情況經氧化，且氮雜原子可視情況經四級銨化。雜原子 O、N、P、S 及 Si 可位於雜烷基之任何內部位置處或烷基與分子其餘部分連接之位置處。例示性雜烷基包括但不限於：
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、
 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 及 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 。
 至多兩個或三個雜原子可為連續的，諸如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。當陳述「雜烷基」，隨後陳述特定雜烷基，諸如 $-\text{CH}_2\text{O}$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 或類似基團時，應理解，術語雜烷基及 $-\text{CH}_2\text{O}$ 或 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 並非多餘的或不互相排斥。實際上，陳述特定雜烷基以便瞭解。因此，術語「雜烷基」在本文中不應解釋為排除特定雜烷基，諸如 $-\text{CH}_2\text{O}$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ 或類似基團。

【0072】 類似地，除非另外規定，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「伸雜烷基」意思指衍生自雜烷基之二價基團，例如但不限於 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 。伸雜烷基可描述為例如 2-7 員伸雜烷基，其中術語「員」係指該部分內之非氫原子。對於伸雜烷基，雜原子亦可佔據任一個或兩個鏈末端(例如伸烷基氧基、伸烷基二氧基、伸烷基胺基、伸烷基二胺基及類似基團)。又另外，

對於伸烷基及伸雜烷基連接基團，連接基團之化學式的書寫方向不表明連接基團之取向。舉例而言，式- $C(O)_2R'$ -可表示- $C(O)_2R'$ -及- $R'C(O)_2$ -。

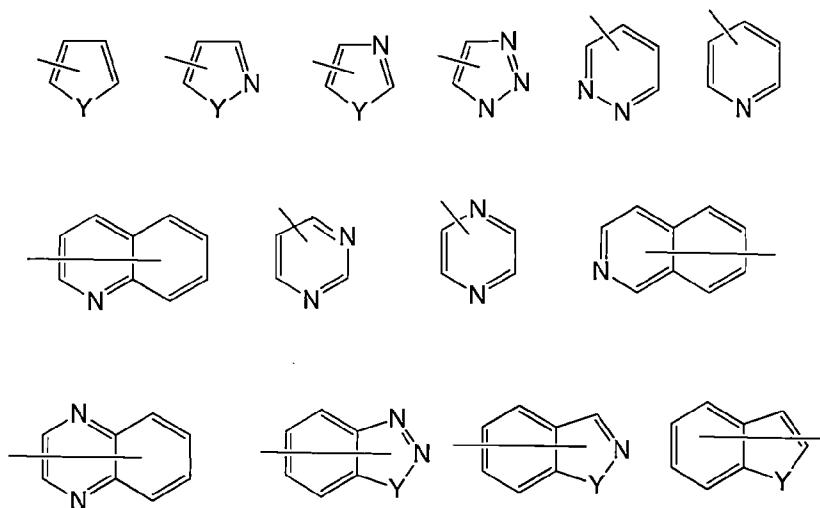
【0073】 「雜芳基」係指具有環碳原子及 1-4 個環雜原子提供於芳族環系統中之 5-10 員單環或雙環 $4n+2$ 芳族環系統(例如環陣列中共有 6 或 10 個 π 電子)之基團，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-10 員雜芳基」)。在含有一或多個氮原子之雜芳基中，若價態允許，則連接點可為碳或氮原子。雜芳基雙環系統可在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜芳基」亦包括如以上所定義之雜芳基環與一或多個芳基稠合之環系統，其中連接點在芳基或雜芳基環上，且在此類情況下，環成員之數量指定稠合(芳基/雜芳基)環系統中環成員之數量。對於一個環不含雜原子之雙環雜芳基(例如吡啶基、喹啉基、呋喃基及類似基團)，連接點可在任一個環上，亦即，帶有雜原子之環(例如 2-吡啶基)或不含雜原子之環(例如 5-吡啶基)。雜芳基可描述為例如 6-10 員雜芳基，其中術語「員」係指該部分內之非氫環原子。

【0074】 在一些實施例中，雜芳基係具有環碳原子及 1-4 個環雜原子提供於芳族環系統中之 5-10 員芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-10 員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基係具有環碳原子及 1-4 個環雜原子提供於芳族環系統中之 5-8 員芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-8 員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基係具有環碳原子及 1-4 個環雜原子提供於芳族環系統中之 5-6 員芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-6 員雜芳基」)。在一些實施例中，5-6 員雜芳基具有 1-3 個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6 員雜芳基具有 1-2 個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6 員雜芳基具有 1 個選自氮、氧及硫之環雜原子。雜芳基在

每種情況下可獨立地視情況經取代，亦即未經取代(「未經取代之雜芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代雜芳基」)。在某些實施例中，雜芳基係未經取代之 5-14 員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基係經取代之 5-14 員雜芳基。

【0075】 含有一個雜原子之例示性 5 員雜芳基包括但不限於吡咯基、呋喃基及噻吩基。含有兩個雜原子之例示性 5 員雜芳基包括但不限於咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基及異噻唑基。含有三個雜原子之例示性 5 員雜芳基包括但不限於三唑基、噁二唑基及噻二唑基。含有四個雜原子之例示性 5 員雜芳基包括但不限於四唑基。含有一個雜原子之例示性 6 員雜芳基包括但不限於吡啶基。含有兩個雜原子之例示性 6 員雜芳基包括但不限於嘧啶基、嘧啶基及吡嗪基。含有三個或四個雜原子之例示性 6 員雜芳基分別包括但不限於三嗪基及四嗪基。含有一個雜原子之例示性 7 員雜芳基包括但不限於氮雜環庚三烯基、氧雜環庚三烯基及硫雜環庚三烯基。例示性 5,6-雙環雜芳基包括但不限於吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、異苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚嗪基及嘌呤基。例示性 6,6-雙環雜芳基包括但不限於萘啶基、喹啶基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基及喹啉基。

【0076】 代表性雜芳基之實例包括下式：



其中各 Y 係選自羰基、N、NR⁶⁵、O 及 S；且 R⁶⁵ 獨立地為氫、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、4-10 員雜環基、C₆-C₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基。

【0077】 「環烷基」係指在非芳族環系統中具有 3 至 10 個環碳原子及零個雜原子之非芳族環狀烴基(「C₃-C₁₀ 環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 8 個環碳原子(「C₃-C₈ 環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 6 個環碳原子(「C₃-C₆ 環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 6 個環碳原子(「C₃-C₆ 環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有 5 至 10 個環碳原子(「C₅-C₁₀ 環烷基」)。環烷基可描述為例如 C₄-C₇ 員環烷基，其中術語「員」係指該部分內之非氫環原子。例示性 C₃-C₆ 環烷基包括但不限於環丙基(C₃)、環丙烯基(C₃)、環丁基(C₄)、環丁烯基(C₄)、環戊基(C₅)、環戊烯基(C₅)、環己基(C₆)、環己烯基(C₆)、環己二烯基(C₆)及類似基團。例示性 C₃-C₈ 環烷基包括但不限於前述 C₃-C₆ 環烷基，以及環庚基(C₇)、環庚烯基(C₇)、環庚二烯基(C₇)、環庚三烯基(C₇)、環辛基(C₈)、環辛烯基(C₈)、立方烷基(C₈)、雙環[1.1.1]戊基(C₅)、雙環[2.2.2]辛基(C₈)、雙環[2.1.1]己基(C₆)、雙環[3.1.1]庚基(C₇)及類似基團。例示性 C₃-C₁₀ 環烷基包括但不限於前述 C₃-C₈ 環烷基以及環壬基(C₉)、環壬烯基(C₉)、環癸基(C₁₀)、環癸烯基

(C₁₀)、八氫-1*H*-茛基(C₉)、十氫萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)及類似基團。如前述實例說明，在某些實施例中，環烷基係單環(「單環之環烷基」)或含有稠合、橋連或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環之環烷基」)且可為飽和的或可為部分不飽和的。「環烷基」亦包括如上文所定義之環烷基環與一或多個芳基稠合之環系統，其中連接點係在環烷基環上且在此類情況下，碳原子之數量仍指定環烷基環系統中碳原子之數量。環烷基在每種情況下可獨立地視情況經取代，亦即未經取代(「未經取代之環烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代環烷基」)。在某些實施例中，環烷基係未經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基。在某些實施例中，環烷基係經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基。

【0078】 在一些實施例中，「環烷基」係具有 3 至 10 個環碳原子之單環飽和環烷基(「C₃-C₁₀ 環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 8 個環碳原子(「C₃-C₈ 環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 6 個環碳原子(「C₃-C₆ 環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有 5 至 6 個環碳原子(「C₅-C₆ 環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有 5 至 10 個環碳原子(「C₅-C₁₀ 環烷基」)。C₅-C₆ 環烷基之實例包括環戊基(C₅)及環己基(C₆)。C₃-C₆ 環烷基之實例包括前述 C₅-C₆ 環烷基以及環丙基(C₃)及環丁基(C₄)。C₃-C₈ 環烷基之實例包括前述 C₃-C₆ 環烷基以及環庚基(C₇)及環辛基(C₈)。除非另外說明，否則環烷基在每種情況下獨立地未經取代(「未經取代之環烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代環烷基」)。在某些實施例中，環烷基係未經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基。在某些實施例中，環烷基係經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基。

【0079】 「雜環基」或「雜環」係指具有環碳原子及 1 至 4 個環雜原子之 3 至 10 員非芳族環系統基團，其中各雜原子獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽

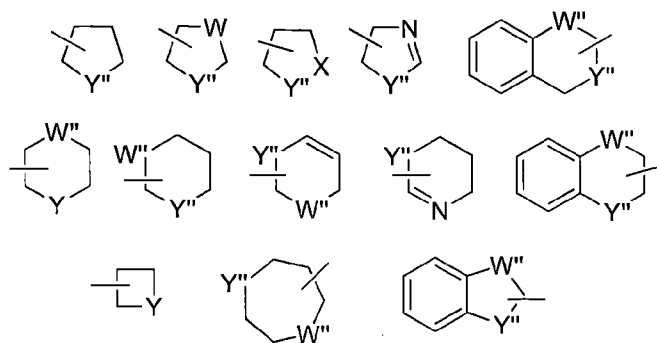
(「3-10 員雜環基」)。在含有一或多個氮原子之雜環基中，若價態允許，則連接點可為碳或氮原子。雜環基可為單環(「單環雜環基」)或稠合、橋連或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環雜環基」)，且可為飽和或可為部分不飽和的。雜環基雙環系統可在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜環基」亦包括如以上所定義之雜環基環與一或多個環烷基稠合之環系統，其中連接點係在環烷基或雜環基環上；或如以上所定義之雜環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點係在雜環基環上，且在此類情況下，環成員之數量亦指定雜環基系統中環成員之數量。雜環基可描述為例如 3-7 員雜環基，其中術語「員」係指該部分內之非氫環原子，亦即碳、氮、氧、硫、硼、磷及矽。雜環基在每種情況下可獨立地視情況經取代，亦即未經取代(「未經取代之雜環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代雜環基」)。在某些實施例中，雜環基係未經取代之 3-10 員雜環基。在某些實施例中，雜環基係經取代之 3-10 員雜環基。

【0080】 在一些實施例中，雜環基係具有環碳原子及 1-4 個環雜原子之 5-10 員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「5-10 員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基係具有環碳原子及 1-4 個環雜原子之 5-8 員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-8 員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基係具有環碳原子及 1-4 個環雜原子之 5-6 員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-6 員雜環基」)。在一些實施例中，5-6 員雜環基具有 1-3 個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6 員雜環基具有 1-2 個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6 員雜環基具有一個選自氮、氧及硫之環雜原子。

【0081】 含有一個雜原子之例示性 3 員雜環基包括但不限於氮雜環丙烷基、

氧雜環丙烷基、硫雜環丙烷基。含有一個雜原子之例示性 4 員雜環基包括但不限於氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基及硫雜環丁烷基。含有一個雜原子之例示性 5 員雜環基包括但不限於四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啉基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮。含有兩個雜原子之例示性 5 員雜環基包括但不限於二氧雜環戊烷基、氧硫雜環戊烷、二硫雜環戊烷及噁唑啉-2-酮。含有三個雜原子之例示性 5 員雜環基包括但不限於三唑啉基、噁二唑啉基及噻二唑啉基。含有一個雜原子之例示性 6 員雜環基包括但不限於哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基及噻烷基。含有兩個雜原子之例示性 6 員雜環基包括但不限於哌嗪基、嗎啉基、二噻烷基、二噁烷基。含有兩個雜原子之例示性 6 員雜環基包括但不限於三嗪烷基。含有一個雜原子之例示性 7 員雜環基包括但不限於氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含有一個雜原子之例示性 8 員雜環基包括但不限於氮雜環辛烷基、氧雜環辛烷基及硫雜環辛烷基。與 C₆芳基環稠合之例示性 5 員雜環基(在本文中又稱為 5,6-雙環雜環)包括但不限於吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基及類似基團。與芳基環稠合之例示性 6 員雜環基(在本文中又稱為 6,6-雙環雜環)包括但不限於四氫喹啉基、四氫異喹啉基及類似基團。

【0082】 雜環基之具體實例顯示於以下說明性實例中：



其中各 W⁶⁷係選自 CR⁶⁷、C(R⁶⁷)₂、NR⁶⁷、O 及 S；且各 Y⁶⁷係選自 NR⁶⁷、O 及 S；且 R⁶⁷獨立地為氫、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、4-10 員雜環基、C₆-C₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基。該等雜環基環可視情況經一或多個選自由以下組成之群的基團取代：醯基、醯基胺基、醯氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基(例如醯胺基)、胺基羰基胺基、胺基磺醯基、磺醯基胺基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫醇基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O)₂-烷基及-S(O)₂-芳基。取代基團包括提供例如內醯胺及脲衍生物之羰基或硫羰基。

【0083】 「含氮雜環基」意思指含有至少一個氮原子之 4 至 7 員非芳族環狀基團，例如但不限於嗎啉、哌啶(例如 2-哌啶基、3-哌啶基及 4-哌啶基)、吡咯啉(例如 2-吡咯啉基及 3-吡咯啉基)、氮雜環丁烷、吡咯啉酮、咪唑啉、咪唑啉酮、2-吡唑啉、吡唑啉、哌嗪及 N-烷基哌嗪，諸如 N-甲基哌嗪。具體實例包括氮雜環丁烷、哌啶酮及哌嗪酮。

【0084】 「胺基」係指基團-NR⁷⁰R⁷¹，其中 R⁷⁰及 R⁷¹各自獨立地為氫、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、4-10 員雜環基、C₆-C₁₀ 芳基及 5-10 員雜芳基。在一些實施例中，胺基係指 NH₂。

【0085】 「氰基」係指基團-CN。

【0086】 「羥基」係指基團-OH。

【0087】 本文所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經取代(例如「經取代」或「未經取代」之烷基、「經取代」或「未經取代」之烯基、「經取代」或「未經取代」之炔基、「經取代」或「未經取代」之環烷基、「經取代」或「未經取代」之雜環基、「經取代」或「未經取代」

之芳基，或者「經取代」或「未經取代」之雜芳基)。一般而言，術語「經取代」無論前面是否有術語「視情況」均意謂，一個基團(例如碳或氮原子)上存在之至少一個氫經可容許之取代基，例如在取代後產生穩定化合物，例如不會諸如藉由重排反應、環化反應、消除反應或其他反應而自發地發生轉化之化合物的取代基置換。除非另外指示，否則「經取代」基團在該基團之一或多個可取代位置處具有取代基，且當任何給定結構中超過一個位置經取代時，該取代基在每個位置處係相同或不同的。術語「經取代」擬包括用所有可容許之有機化合物取代基，諸如本文所描述的將形成穩定化合物之任何取代基進行的取代。本發明涵蓋任何及所有此類組合，以便獲得穩定化合物。出於本發明之目的，雜原子如氮可具有氫取代基及/或如本文所描述之任何適合取代基，該等取代基滿足雜原子之價態且使得形成穩定部分。

【0088】 兩個或兩個以上取代基可視情況接合形成芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基。此類所謂的成環取代基典型地但非必需地連接至環狀基礎結構。在一個實施例中，成環取代基連接至基礎結構之相鄰成員。舉例而言，連接至環狀基礎結構之相鄰成員的兩個成環取代基產生稠合環結構。在另一個實施例中，成環取代基連接至基礎結構之單一成員。舉例而言，連接至環狀基礎結構之單一成員的兩個成環取代基產生螺環結構。在又另一個實施例中，成環取代基連接至基礎結構之不相鄰成員。

【0089】 「抗衡離子」或「陰離子性抗衡離子」係與陽離子性四級胺基締合的帶負電基團，以便維持電中性。例示性抗衡離子包括鹵離子(例如 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^-)、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、磺酸根離子(例如甲烷磺酸根、三氟甲烷磺酸根、對甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟腦磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸

-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根及類似離子)及羧酸根離子(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、乙醇酸根及類似離子)。

【0090】術語「醫藥學上可接受之鹽」意欲包括根據在本文所述化合物上所發現之特定取代基，利用相對無毒之酸或鹼製備的活性化合物之鹽。當本發明化合物含有相對呈酸性之官能基時，可藉由使此類化合物之中性形式與足量所需鹼以純淨形式或在適合惰性溶劑中接觸來獲得鹼加成鹽。醫藥學上可接受之鹼加成鹽之實例包括鈉、鉀、鈣、銨、有機胺基或鎂鹽，或類似鹽。當本發明化合物含有相對呈鹼性之官能基時，可藉由使此類化合物之中性形式與足量所需酸以純淨形式或在適合惰性溶劑中接觸來獲得酸加成鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括衍生自無機酸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及類似酸的鹽，以及衍生自相對無毒之有機酸如乙酸、丙酸、異丁酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲烷磺酸及類似酸的鹽。亦包括胺基酸如精胺酸及類似胺基酸之鹽，以及有機酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及類似酸之鹽(參見例如 Berge 等人, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977))。本發明的某些特定化合物含有鹼性及酸性官能基，該等官能基使化合物能夠轉化成鹼加成鹽或酸加成鹽。熟習此項技術者已知之其他醫藥學上可接受之載劑適用於本發明。鹽往往會更易溶於水性或其他質子性溶劑中，該等溶劑係相應游離鹼形式。在其他情況下，製劑可為在第一緩衝液中，例如在 pH 值範圍為 4.5 至 5.5 之 1 mM-50 mM 組胺酸、0.1%-2%蔗糖、2%-7%甘露糖醇中的凍乾粉末，該第一緩衝液在使用前與第二緩衝液組合。

【0091】 因此，本發明化合物可以鹽形式，諸如與醫藥學上可接受之酸形成之鹽形式存在。本發明包括此類鹽。此類鹽之實例包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、甲烷磺酸鹽、硝酸鹽、順丁烯二酸鹽、醋酸鹽、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽(例如(+)-酒石酸鹽、(-)-酒石酸鹽或其混合物，包括外消旋混合物)、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽及與胺基酸如麩胺酸形成之鹽。該等鹽可藉由熟習此項技術者已知之方法製備。

【0092】 該等化合物之中性形式較佳藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離母體化合物再生。化合物之母體形式的某些物理特性，諸如在極性溶劑中之溶解性，不同於各種鹽形式。

【0093】 除鹽形式外，本發明提供呈前藥形式之化合物。本文所述化合物之前藥係在生理條件下易於發生化學變化以提供本發明化合物之化合物。另外，可在離體環境中藉由化學或生物化學方法將前藥轉化成本發明之化合物。舉例而言，前藥當放於含適合酶或化學試劑之經皮貼片儲集器中時可緩慢轉化成本發明化合物。

【0094】 某些本發明化合物可以未溶劑化形式以及溶劑化形式，包括水合形式存在。一般而言，溶劑化形式等效於未溶劑化形式且涵蓋在本發明之範圍內。某些本發明化合物可以多種結晶或非晶形式存在。一般而言，所有物理形式對於本發明所涵蓋之用途係等效的且意圖在本發明之範圍內。

【0095】 如本文所使用，術語「鹽」係指用於本發明方法中之化合物的酸或鹼鹽。可接受之鹽的示例性實例為礦物酸(鹽酸、氫溴酸、磷酸及類似酸)鹽、有機酸(醋酸、丙酸、麩胺酸、檸檬酸及類似酸)鹽、四級銨(碘甲烷、碘乙烷及類似物)鹽。

【0096】 某些本發明化合物具有不對稱碳原子(光學或對掌性中心)或雙鍵；對映異構體、外消旋物、非對映異構體、互變異構體、幾何異構體、可根據絕對立體化學定義之立體異構形式，如(R)-或(S)-，或如針對胺基酸之(D)-或(L)-，及個別異構體均涵蓋在本發明之範圍內。本發明化合物不包括此項技術中已知太不穩定而無法合成及/或分離之化合物。本發明意圖包括呈外消旋及光學純形式之化合物。光學活性(R)-及(S)-，或(D)-及(L)-異構體可以使用對掌性合成子或對掌性試劑製備，或者使用習知技術解析。當本文所描述之化合物含有烯系鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另作說明，否則預期該等化合物包括 E 及 Z 幾何異構體。

【0097】 如本文所使用，術語「異構體」係指具有相同原子序數及種類且因此具有相同分子量，但該等原子之結構佈置或組態不同的化合物。

【0098】 如本文所使用，術語「互變異構體」係指平衡存在且易於自一種異構形式轉化成另一種異構形式的兩種或兩種以上結構異構體之一。

【0099】 熟習此項技術者應顯而易見，某些本發明化合物可以互變異構形式存在，該等化合物之所有此類互變異構形式均在本發明之範圍內。

【0100】 術語「治療(treating/treatment)」係指成功治療或改善損傷、疾病、病變或病況之任何指征，包括任何客觀或主觀參數，諸如症狀之消除、緩解、減輕，或使患者更能忍受損傷、病變或病況；減慢退化或惡化之速率；使退化之最終結果不易造成虛弱；改善患者之身體或心理健康。症狀之治療或改善可以基於客觀或主觀參數；包括體檢、神經精神檢查及/或精神評價之結果。舉例而言，本文中之某些方法治療癌症(例如胰臟癌、乳癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞癌)、神經退化性疾病(例如阿茲海默氏病、帕金森氏病、額顳葉型癡呆)、腦白

質營養不良(例如白質消融性腦病、兒童共濟失調伴隨 CNS 髓鞘形成不足)、術後認知功能障礙、外傷性腦損傷、中風、脊髓損傷、智力障礙症候群、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或者與 eIF2B 或信號轉導或信號傳導路徑中之成分的功能減退，包括 ISR 及降低之 eIF2 路徑活性相關的疾病或病症)。舉例而言，本文中之某些方法藉由降低或減小或防止癌症之發生、生長、轉移或進展，或減輕癌症之症狀來治療癌症；藉由改善精神健康、增加精神功能、減慢精神功能之減退、減少癡呆症、延緩癡呆症之發作、改善認知技能、減少認知技能之喪失、改善記憶、減小記憶退化、減少神經退化之症狀或延長存活期來治療神經退化；藉由減少白質消融性腦病之症狀，或減少白質損失，或減少髓磷脂損失，或增加髓磷脂之量，或增加白質之量來治療白質消融性腦病；藉由減少兒童共濟失調伴隨 CNS 髓鞘形成不足之症狀，或增加髓磷脂含量，或減少髓磷脂損失來治療兒童共濟失調伴隨 CNS 髓鞘形成不足；藉由減少智力障礙症候群之症狀來治療智力障礙症候群；藉由治療發炎性疾病之症狀來治療發炎性疾病；藉由治療肌肉骨骼疾病之症狀來治療肌肉骨骼疾病；或藉由治療代謝疾病之症狀來治療代謝疾病。本文所述之疾病、病症或病況(例如癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或者與 eIF2B 或信號轉導路徑，包括 eIF2 路徑、eIF2 α 磷酸化或 ISR 路徑中之成分之功能減退相關的病況或疾病)的症狀將係已知的或可由普通熟習此項技術者確定。術語「治療」及其相關表述包括預防疾病、病變、病況或疾病(例如預防本文所述疾病、病症或病況之一或多種症狀的發展)。

【0101】 「有效量」係足以實現指定目的(例如實現投與其之作用、治療疾病、降低酶活性、增加酶活性或減少疾病或病況之一或多種症狀)的量。「有效

量」之實例係足以促成疾病一或多種症狀之治療、預防或減少的量，亦可稱為「治療有效量」。藥物之「預防有效量」係當投與受試者時將具有預期之預防作用，例如預防或延遲損傷、疾病、病變或病況之發作(或再發生)，或降低損傷、疾病、病變或病況，或其症狀發作(或再發生)之可能性的藥物之量。投與一次劑量未必會出現完全預防作用，且可能僅在投與一系列劑量之後才發生。因此，預防有效量可以一或多次投藥進行投與。確切劑量將取決於治療目的，且可以由熟習此項技術者使用已知技術確定(參見例如，Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第 1-3 卷, 1992)；Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999)；Pickar, *Dosage Calculations* (1999)；及 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第 20 版, 2003, Gennaro 編, Lippincott, Williams & Wilkins)。

【0102】 一或多種症狀之「減少」(及該短語之語法等效表示)意思指降低症狀之嚴重程度或頻率，或消除症狀。

【0103】 在與疾病(例如本文所述之疾病或病症，例如癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或者與 eIF2B 或信號轉導路徑，包括 eIF2 路徑、eIF2 α 磷酸化或 ISR 路徑中之成分之功能減退相關的疾病或病症)相關之物質或物質活性或功能情況下，術語「相關(associated)」或「與...相關(associated with)」意思指，該疾病係(完全或部分地)由，或該疾病之症狀係(完全或部分地)由該物質或物質活性或功能引起。舉例而言，與 eIF2B 功能減退相關之疾病或病況之症狀可為(完全或部分地)由 eIF2B 活性降低(例如 eIF2B 活性或含量降低、eIF2 α 磷酸化或磷酸化 eIF2 α 活性增加，或 eIF2 活性降低，或磷酸化 eIF2 α 信號轉導或 ISR 信號傳導路徑之活性增加)引起之症狀。如

本文所使用，若一種致病因素描述為與疾病相關，則其可作為治療該疾病之靶。舉例而言，與 eIF2 活性或 eIF2 路徑活性降低有關之疾病可用有效增加 eIF2 或 eIF2 路徑之含量或活性，或降低磷酸化 eIF2 α 活性或 ISR 路徑之藥劑(例如本文所述之化合物)治療。舉例而言，與磷酸化 eIF2 α 有關之疾病可用有效降低磷酸化 eIF2 α 或磷酸化 eIF2 α 之下游成分或效應子之活性水準的藥劑(例如本文所述之化合物)治療。舉例而言，與 eIF2 α 有關之疾病可用有效增加 eIF2 或 eIF2 之下游成分或效應子之活性水準的藥劑(例如本文所述之化合物)治療。

【0104】 「對照」或「對照實驗」係根據其普通意義使用且指如在平行實驗中一般但省略實驗程序、試劑或變量來處理實驗受試者或試劑之實驗。在一些情況下，對照係用作評價實驗效果之比較標準。

【0105】 「接觸」係根據其普通意義使用且指使至少兩個不同物種(例如化合物，包括生物分子或細胞在內)變得足夠接近以發生反應、相互作用或物理接觸的程序。不過，應理解，由此得到的反應產物可由添加之試劑之間的反應或由自一或多種所添加的可產生反應混合物之試劑得到的中間物直接產生。術語「接觸」可包括使兩個物種反應、相互作用或物理觸碰，其中該兩個物種可為如本文所述之化合物及蛋白質或酶(例如 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分)。在一些實施例中，接觸包括使本文所述之化合物與參與信號傳導路徑之蛋白質或酶(例如 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分)相互作用。

【0106】 如本文所定義，有關蛋白質-抑制劑(例如拮抗劑)之術語「抑制(inhibition/inhibit/inhibiting)」及類似表述意謂相對於在無抑制劑存在下蛋白質之活性或功能，不利地影響(例如降低)蛋白質之活性或功能。在一些實施例中，抑制係指減少疾病或疾病症狀。在一些實施例中，抑制係指降低信號轉導路徑或

信號傳導路徑之活性。因此，抑制至少部分包括部分或完全地阻斷刺激作用；降低、防止或延遲活化；或使信號轉導或酶活性或蛋白質之量失活、脫敏或下調。在一些實施例中，抑制係指降低信號轉導路徑或信號傳導路徑(例如 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑、eIF2 α 磷酸化所活化之路徑、或 ISR 路徑之成分)之活性。因此，抑制可以至少部分包括部分或完全地降低刺激作用；降低或減少活化作用；或使疾病中增加之信號轉導或酶活性或蛋白質之量(例如 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分，其中其各自與癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病相關)失活、脫敏或下調。抑制可以至少部分包括部分或完全地降低刺激作用；降低或減少活化作用；或使可以調節另一蛋白質之含量或增加細胞存活的信號轉導或酶活性或蛋白質之量(例如 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分)失活、脫敏或下調(例如磷酸化 eIF2 α 路徑活性降低可增加細胞之細胞存活，該等細胞相對於無病對照可出現或可不出現磷酸化 eIF2 α 路徑活性之增加，或相對於無病對照，eIF2 α 路徑活性降低可增加細胞中之細胞存活，該等細胞可出現或可不出現 eIF2 α 路徑活性之增加)。

【0107】 如本文所定義，關於蛋白質-活化劑(例如促效劑)相互作用之術語「活化(activation/activate/activating)」及類似表述意謂相對於在無活化劑(例如本文所述之化合物)存在下蛋白質之活性或功能，有利地影響(例如增加)蛋白質(例如 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分)之活性或功能。在一些實施例中，活化係指增加信號轉導路徑或信號傳導路徑(例如 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分)之活性。因此，活化可以至少部分包括部分或完全地增加刺激作用；增加或實現活化作用；或使疾病中降低之信號轉導或酶活性或蛋白質之量(例如與癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾

病或代謝疾病相關的 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分的含量)活化、敏感或上調。活化可以至少部分包括部分或完全地增加刺激作用；增加或實現活化作用；或使可調節另一蛋白質含量或增加細胞存活的信號轉導或酶活性或蛋白質之量(例如 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分)活化、敏感或上調(例如 eIF2 α 活性增加可增加細胞之細胞存活，該等細胞相對於無病對照可出現或可不出現 eIF2 α 活性降低)。

【0108】 術語「調節」係指靶分子含量或靶分子功能之增加或降低。在一些實施例中，調節 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分可減輕與 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分相關之疾病(例如癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病)或並非由 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分引起但可能得益於 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分調節(例如降低 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑成分之含量或活性水準)之疾病的一或多種症狀之嚴重程度。

【0109】 如本文所使用，術語「調節劑」係指調節(例如增加或降低)靶分子之含量或靶分子之功能。在實施例中，eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分的調節劑係抗癌劑。在實施例中，eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分的調節劑係神經保護劑。在實施例中，eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分的調節劑係記憶增強劑。在實施例中，eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分的調節劑係記憶增強劑(例如長期記憶增強劑)。在實施例中，eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分的調節劑係消炎劑。在實施例中，eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分的調節劑係疼痛減輕劑。

【0110】 有需要之「患者」或「受試者」係指罹患或易患上可藉由投與本文

所提供之化合物或醫藥組成物治療之疾病或病況的活生物體。非限制性實例包括人類、其他哺乳動物、牛科動物、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、綿羊、牛、鹿及其他非哺乳動物類動物。在一些實施例中，患者係人類。在一些實施例中，患者係家養動物。在一些實施例中，患者係狗。在一些實施例中，患者係鸚鵡。在一些實施例中，患者係家畜。在一些實施例中，患者係哺乳動物。在一些實施例中，患者係貓。在一些實施例中，患者係馬。在一些實施例中，患者係牛科動物。在一些實施例中，患者係犬科動物。在一些實施例中，患者係貓科動物。在一些實施例中，患者係猿。在一些實施例中，患者係猴。在一些實施例中，患者係小鼠。在一些實施例中，患者係實驗動物。在一些實施例中，患者係大鼠。在一些實施例中，患者係倉鼠。在一些實施例中，患者係測試動物。在一些實施例中，患者係新生動物。在一些實施例中，患者係新生兒。在一些實施例中，患者係新生哺乳動物。在一些實施例中，患者係老年動物。在一些實施例中，患者係老年人。在一些實施例中，患者係老年哺乳動物。在一些實施例中，患者係老年患者。

【0111】 「疾病」、「病症」或「病況」係指能夠用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療之患者或受試者的狀態或健康狀況。在一些實施例中，本文所述之化合物及方法包含例如經由投與式(I)或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽減少或消除該疾病、病症或病況之一或多種症狀。

【0112】 如本文所使用，術語「信號傳導路徑」係指細胞與視情況細胞外成分(例如蛋白質、核酸、小分子、離子、脂質)之間的一系列相互作用，該等相互作用將一種成分之變化轉移至一或多種其他成分，該一或多種其他成分又將變化轉移至另外的成分，其視情況傳播至其他信號傳導路徑成分。

【0113】 「醫藥學上可接受之賦形劑」及「醫藥學上可接受之載劑」係指有助於向受試者投與活性劑及受試者吸收活性劑的物質且可包括在本發明之組成物中，而不會對患者造成顯著不良毒理學作用。醫藥學上可接受之賦形劑的非限制性實例包括水、NaCl、標準生理食鹽水溶液、乳酸化林格氏溶液(lactated Ringer's)、標準蔗糖、標準葡萄糖、黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、包衣劑、甜味劑、調味劑、鹽溶液(諸如林格氏溶液)、醇、油、明膠、碳水化合物諸如乳糖、直鏈澱粉或澱粉、脂肪酸酯、羥甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮及著色劑，及類似物。此類製劑可經滅菌且必要時，與不會與本發明化合物發生有害反應的助劑，諸如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、影響滲透壓之鹽、緩衝劑、著色劑及/或芳族物質及類似物混合。熟習此項技術者將認識到，其他醫藥賦形劑亦可用於本發明中。

【0114】 術語「製劑」意欲包括活性化合物與作為提供膠囊之載劑之囊封材料的調配物，其中活性成分在其他載劑存在或不存在下經載劑包圍，由此與其締合。類似地，包括扁囊劑及糖錠。錠劑、粉劑、膠囊、丸劑、扁囊劑及糖錠可用作適合經口投與之固體劑型。

【0115】 如本文所使用，術語「投與」意謂向受試者經口投與、以栓劑形式投與、表面接觸、靜脈內、非經腸、腹膜內、肌肉內、病變內、鞘內、顱內、鼻內或皮下投與，或植入緩慢釋放裝置，例如微型滲透泵。投與係藉由任何途徑，包括非經腸及經黏膜(例如經頰、舌下、顎、齒齦、鼻、陰道、直腸或經皮)投與。非經腸投與包括例如靜脈內、肌肉內、動脈內、皮內、皮下、腹膜內、室內及顱內投與。其他遞送模式包括但不限於，使用脂質體調配物、靜脈內輸注、經皮貼片等。「共投與」意思指，本文所述之組成物係在投與一或多種另

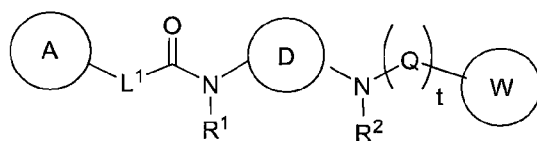
外的療法(例如抗癌劑、化學治療劑或神經退化性疾病之治療)之同時、即將投與該一或多種另外的療法之前或在投與該一或多種另外的療法之後立即投與。本發明之化合物可單獨投與或可共投與患者。共投與意圖包括同時或依序投與個別化合物或化合物組合(超過一種化合物或藥劑)。因此，必要時，該等製劑亦可與其他活性物質組合(例如以減少代謝降解)。

【0116】 如本文所使用，術語「eIF2B」係指異五聚真核轉譯起始因子 2B。eIF2B 係由五個次單元構成：eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4 及 eIF2B5。eIF2B1 係指與 Entrez 基因 1967、OMIM 606686、Uniprot Q14232 及/或 RefSeq (蛋白質) NP_001405 相關之蛋白質。eIF2B2 係指與 Entrez 基因 8892、OMIM 606454、Uniprot P49770 及/或 RefSeq (蛋白質) NP_055054 相關之蛋白質。eIF2B3 係指與 Entrez 基因 8891、OMIM 606273、Uniprot Q9NR50 及/或 RefSeq (蛋白質) NP_065098 相關之蛋白質。eIF2B4 係指與 Entrez 基因 8890、OMIM 606687、Uniprot Q9UI10 及/或 RefSeq (蛋白質) NP_751945 相關之蛋白質。eIF2B5 係指與 Entrez 基因 8893、OMIM 603945、Uniprot Q13144 及/或 RefSeq (蛋白質) NP_003898 相關之蛋白質。

【0117】 術語「eIF2alpha」、「eIF2a」或「eIF2 α 」可互換且指蛋白質「真核轉譯起始因子 2 α 次單元 eIF2S1」。在實施例中，「eIF2alpha」、「eIF2a」或「eIF2 α 」係指人類蛋白質。術語「eIF2alpha」、「eIF2a」或「eIF2 α 」中包括該蛋白質之野生型及突變形式。在實施例中，「eIF2alpha」、「eIF2a」或「eIF2 α 」係指與 Entrez 基因 1965、OMIM 603907、UniProt P05198 及/或 RefSeq (蛋白質) NP_004085 相關之蛋白質。在實施例中，以上剛剛提到之參考編號係指在本申請案提交日瞭解之蛋白質及相關核酸。

化合物

【0118】 在一個態樣中，本發明之特徵在於式(I)之化合物：



式(I)

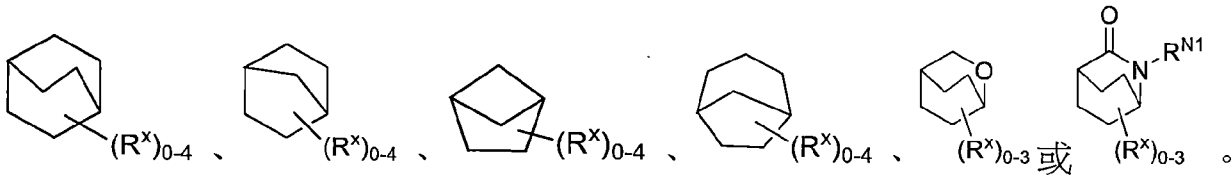
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，其中 D 係橋連雙環環烷基、橋連雙環雜環基或立方烷基，其中各橋連雙環環烷基、橋連雙環雜環基或立方烷基視情況經 1-4 個 R^X 取代；且其中若該橋連雙環雜環基含有可取代氮部分，則該可取代氮部分可視情況經 R^{N1} 取代； L^1 係 C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸烯基或 2-7 員伸雜烷基，其中各 C_1 - C_6 伸烷基、 C_1 - C_6 伸烯基或 2-7 員伸雜烷基視情況經 1-5 個 R^X 取代； R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_2 - C_6 烷基、羥基- C_2 - C_6 烷基或矽烷基氧基- C_2 - C_6 烷基；Q 係 $C(O)$ 或 $S(O)_2$ ； R^{N1} 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_2 - C_6 烷基、鹵基- C_2 - C_6 烷基、胺基- C_2 - C_6 烷基、氰基- C_2 - C_6 烷基、 $-C(O)NR^{BRC}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 及 $-S(O)_2R^D$ ；A 及 W 各自獨立地為苯基或 5-6 員雜芳基，其中各苯基或 5-6 員雜芳基視情況經 1-5 個 R^Y 取代；各 R^X 獨立地選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、胺基- C_1 - C_6 烷基、氰基- C_1 - C_6 烷基、側氧基、鹵基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^{BRC}$ 、 $-NR^{BRC}(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^{BRC}$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2R^D$ 及 G^2 ；各 R^Y 獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、羥基- C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烯基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、胺基- C_1 - C_6 烷基、醯胺基- C_1 - C_6 烷基、氰基- C_1 - C_6 烷基、矽烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基、羥基- C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6

烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷氧基、側氧基、鹵基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2R^D$ 、 $S(O)NR^B R^C$ 、 $-NR^B S(O)_2R^D$ 、 $-OS(O)R^D$ 、 $-OS(O)_2R^D$ 、 $R^F S-C_1-C_6$ 烷基、 $R^D C(O)NR^B-C_1-C_6$ 烷基、 $(R^B)(R^C)N-C_1-C_6$ 烷氧基、 $R^D OC(O)NR^B-C_1-C_6$ 烷基、 G^1 、 $G^1-C_1-C_6$ 烷基、 $G^1-N(R^B)$ 、 $G^1-C_1-C_6$ 烯基、 G^1-O 、 $G^1 C(O)NR^B-C_1-C_6$ 烷基及 $G^1-NR^B C(O)$ ；或相鄰原子上之 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成稠合苯基、3-7 員稠合環烷基環、3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員稠合雜芳基環，各自視情況經 1-5 個 R^X 取代；各 G^1 或 G^2 獨立地為 3-7 員環烷基、4-7 員雜環基、芳基或 5-6 員雜芳基，其中各 3-7 員環烷基、4-7 員雜環基、芳基或 5-6 員雜芳基視情況經 1-6 個 R^Z 取代；各 R^Z 獨立地選自由以下組成之群： C_1-C_6 烷基、羥基- C_1-C_6 烷基、鹵基- C_1-C_6 烷基、鹵基、氰基、側氧基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 及 $-S(O)_2R^D$ ； R^A 在每次出現時獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、鹵基- C_1-C_6 烷基、 $-RA^1$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 或 $-C(O)OR^D$ ； R^B 及 R^C 各自獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、羥基- C_1-C_6 烷基、 $G^1-C_1-C_6$ 烷基、苯基、5-6 員雜芳基、3-7 員環烷基或 4-7 員雜環基，其中各烷基、苯基、環烷基或雜環基視情況經 1-6 個 R^Z 取代；或 R^B 及 R^C 連同其所連接之原子一起形成視情況經 1-6 個 R^Z 取代之 3-7 員環烷基或雜環基環； R^D 在每次出現時獨立地為 C_1-C_6 烷基、羥基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基或鹵基- C_1-C_6 烷基；各 R^E 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基或鹵基- C_1-C_6 烷基；各 R^F 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基或鹵基；各 RA^1 係 3-7 員環烷基或 4-7 員雜環基； m 在 R^F 係氫或 C_1-C_6 烷基時為 1，在 R^F 係 C_1-C_6 烷基時為 3，或在 R^F 係鹵基時為 5；且 t 係 0 或 1。

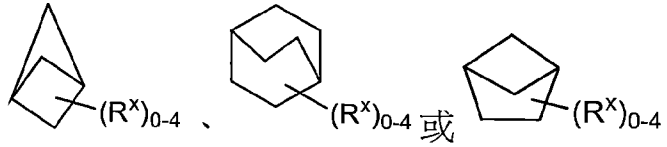
【0119】 在一些實施例中， D 係橋連雙環環烷基或橋連雙環雜環基，其各自

視情況經 1-4 個 R^X 取代。在一些實施例中，D 係橋連雙環 5-8 員環烷基或雜環基，其各自視情況經 1-4 個 R^X 取代。在一些實施例中，D 係選自雙環[1.1.1]戊烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[2.1.1]己烷、雙環[3.2.1]辛烷、2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷或 2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷，其各自視情況經 1-4 個 R^X 基團取代。在一些實施例中，D 係選自雙環[1.1.1]戊烷、雙環[2.2.2]辛烷或雙環[2.1.1]己烷，其

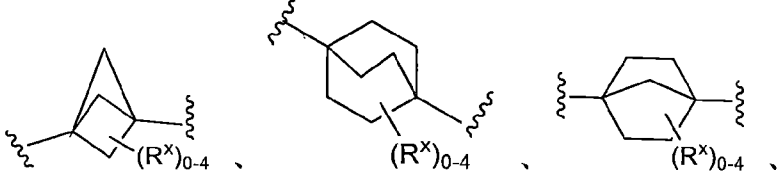
各自視情況經 1-4 個 R^X 取代。在一些實施例中，D 係選自：



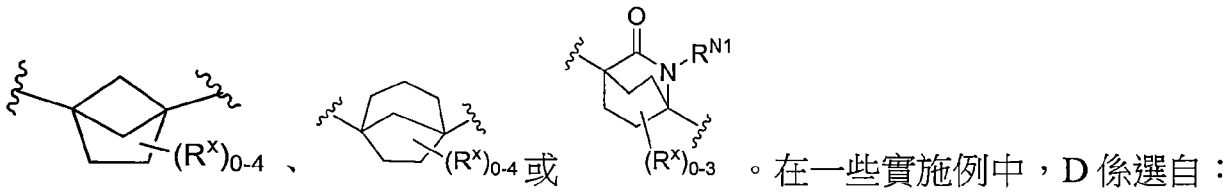
在一些實施例中，D 係選自：



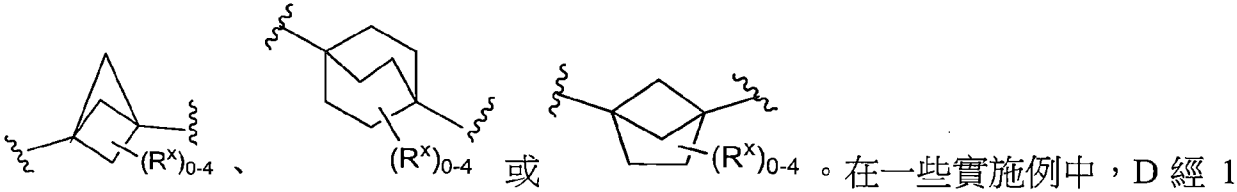
些實施例中，D 係選自：



在一些實施例中，D 係選自：

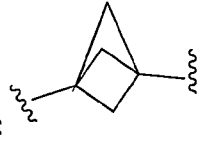


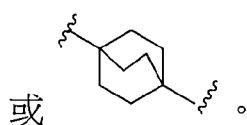
在一些實施例中，D 係選自：



個 R^X 取代。在一些實施例中，D 經一個 R^X 取代，且 R^X 係鹵基或-OR^A (例如氟、

OH)。在一些實施例中，D 經 0 個 R^X 取代。在一些實施例中，D 係





【0120】 在一些實施例中， L^1 係視情況經 1-5 個 R^X 取代之 2-7 員伸雜烷基。在一些實施例中， L^1 係經 0 個 R^X 取代之 2-7 員伸雜烷基。在一些實施例中， L^1 係 CH_2OCH_2- 、 CH_2O- ，其中「- $*$ 」指示與 A 之連接點。

【0121】 在一些實施例中， L^1 係 CH_2O- ，其中「- $*$ 」指示與 A 之連接點。

【0122】 在一些實施例中，Q 係 $C(O)$ 。在一些實施例中，Q 係 $S(O)_2$ 。

【0123】 在一些實施例中，t 係 1。在一些實施例中，t 係 0。

【0124】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基(例如 CH_3)。在一些實施例中， R^1 及 R^2 各自獨立地為氫。在一些實施例中， R^1 及 R^2 之一獨立地為氫且 R^1 及 R^2 中另一個獨立地為 C_1 - C_6 烷基(例如 CH_3)。

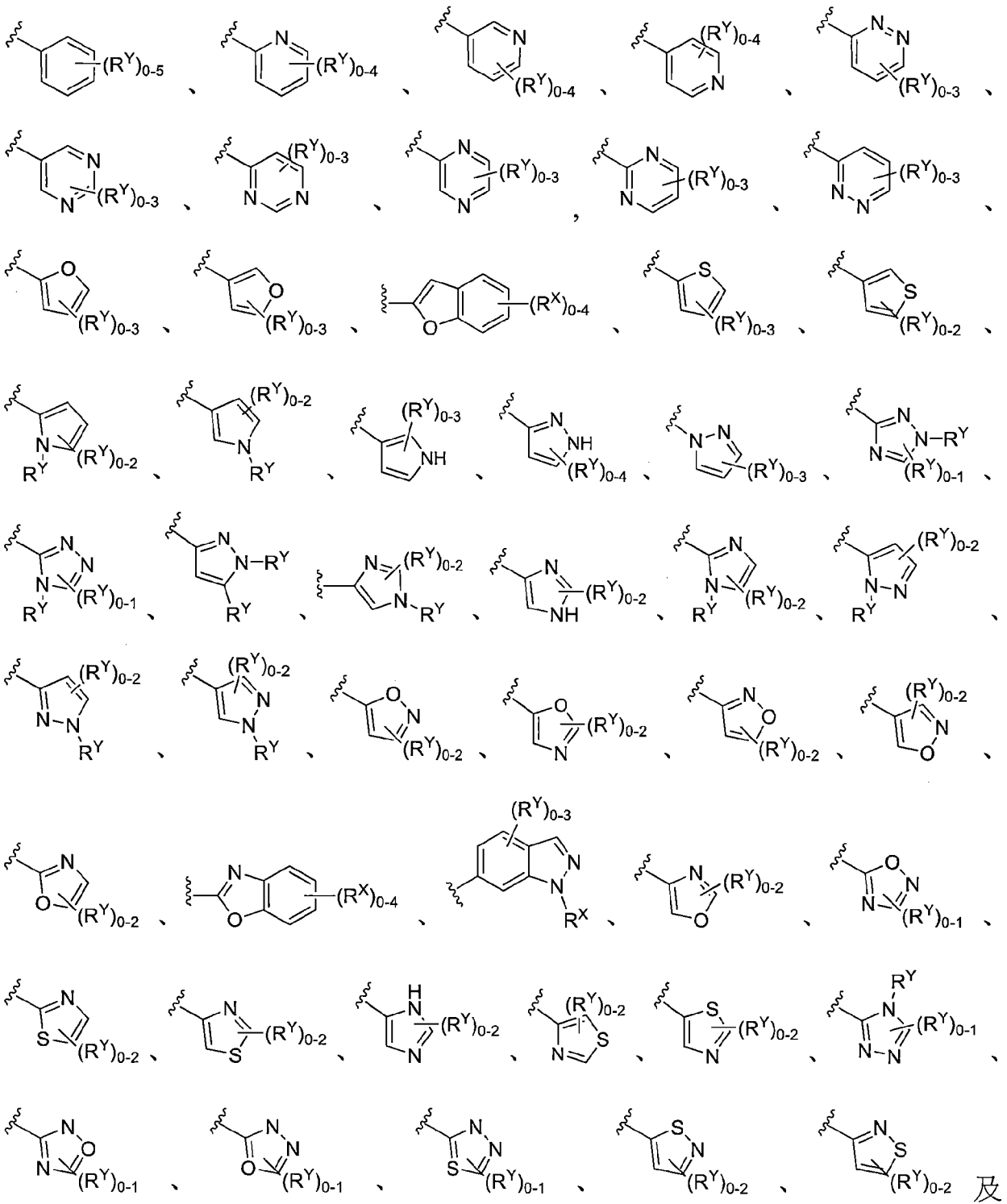
【0125】 在一些實施例中，A 係苯基且 W 獨立地為苯基或 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為苯基。在一些實施例中，A 係苯基且 W 係 5-6 員雜芳基。

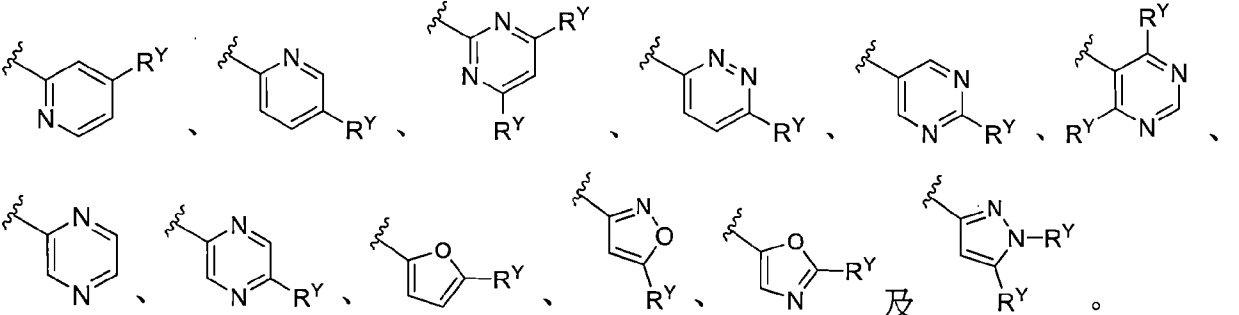
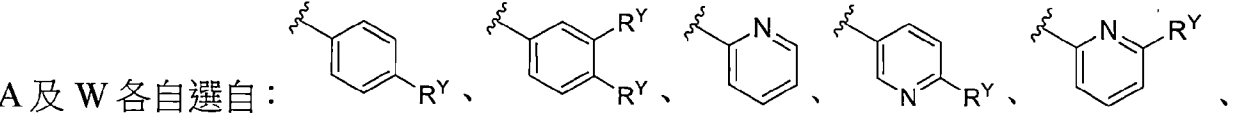
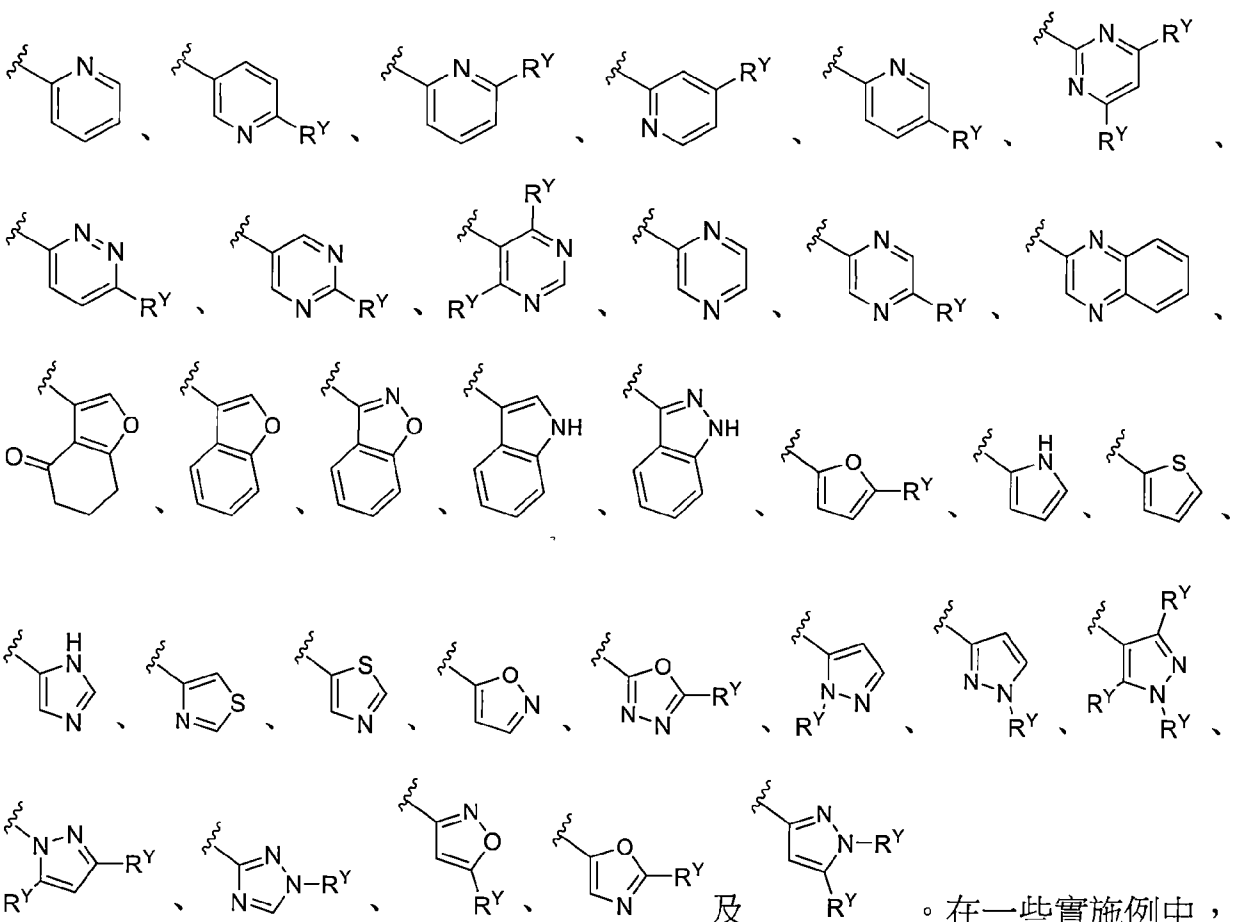
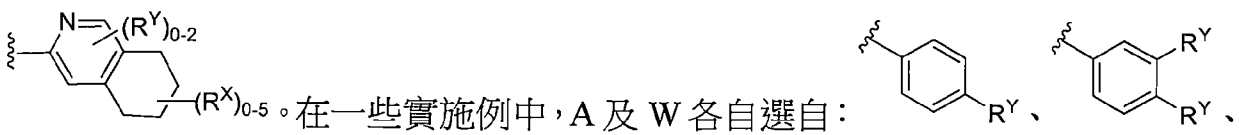
【0126】 在一些實施例中，W 係單環 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，W 之相鄰原子上的 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合環烷基或雜環基，其視情況經 1-5 個 R^X 取代，形成雙環雜芳基。在一些實施例中，W 係 10 員雜芳基、9 員雜芳基、6 員雜芳基或 5 員雜芳基。在一些實施例中，W 係在價態允許時含有氮、氧或硫之雜芳基。

【0127】 在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為視情況經 1-5 個 R^Y 取代之苯基或 5-6 員雜芳基，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、矽烷基氧基- C_1 - C_6 烷基、鹵

基、-OR^A、環烷基、雜環基、-C(O)OH、-C(O)OR^D或 G^I。在一些實施例中，A及 W 各自獨立地為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況經 1-5 個 R^Y 基團取代。

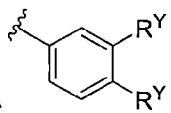
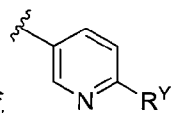
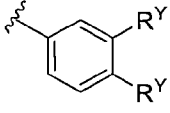
【0128】 在一些實施例中，A 及 W 各自選自：



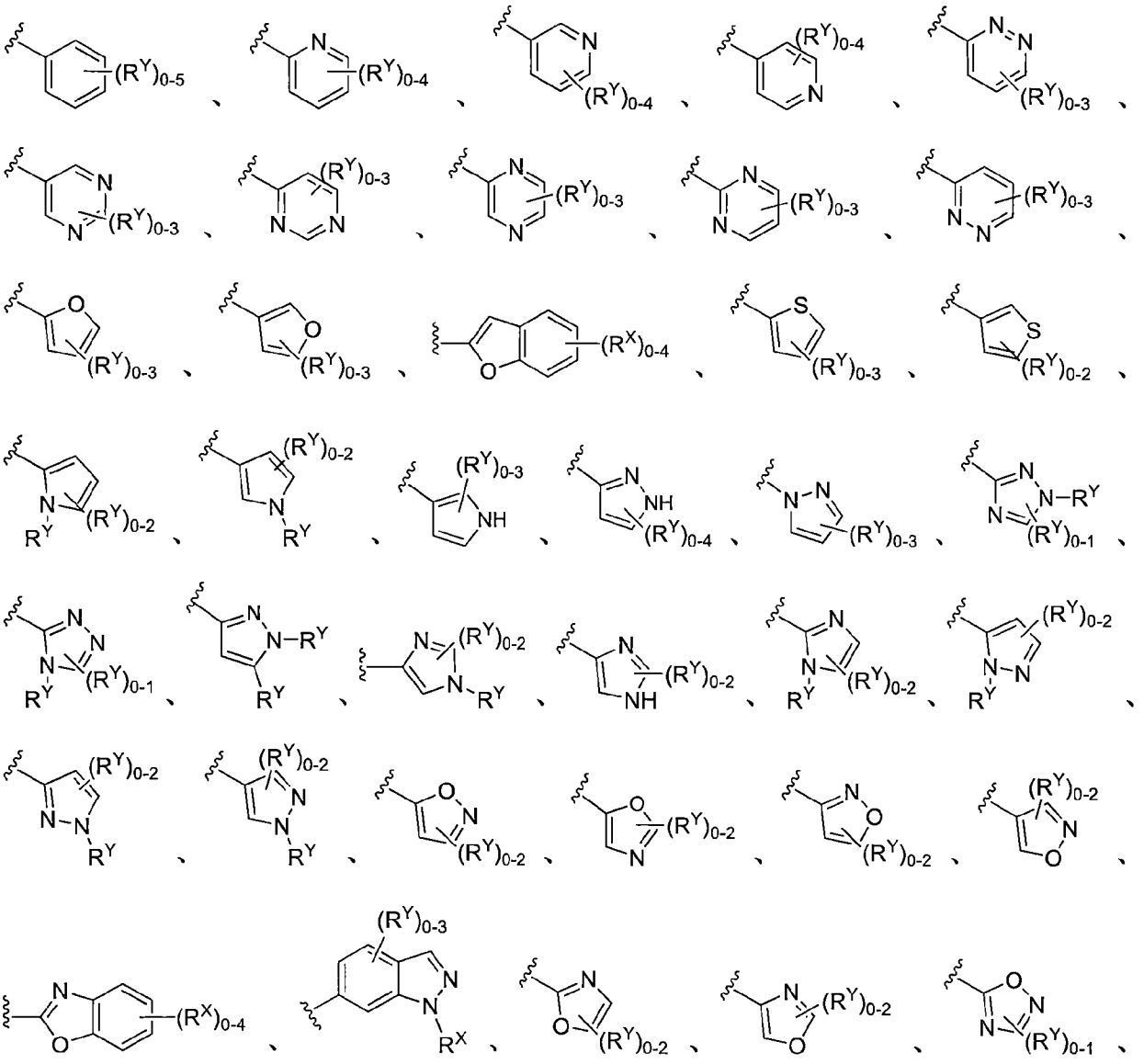


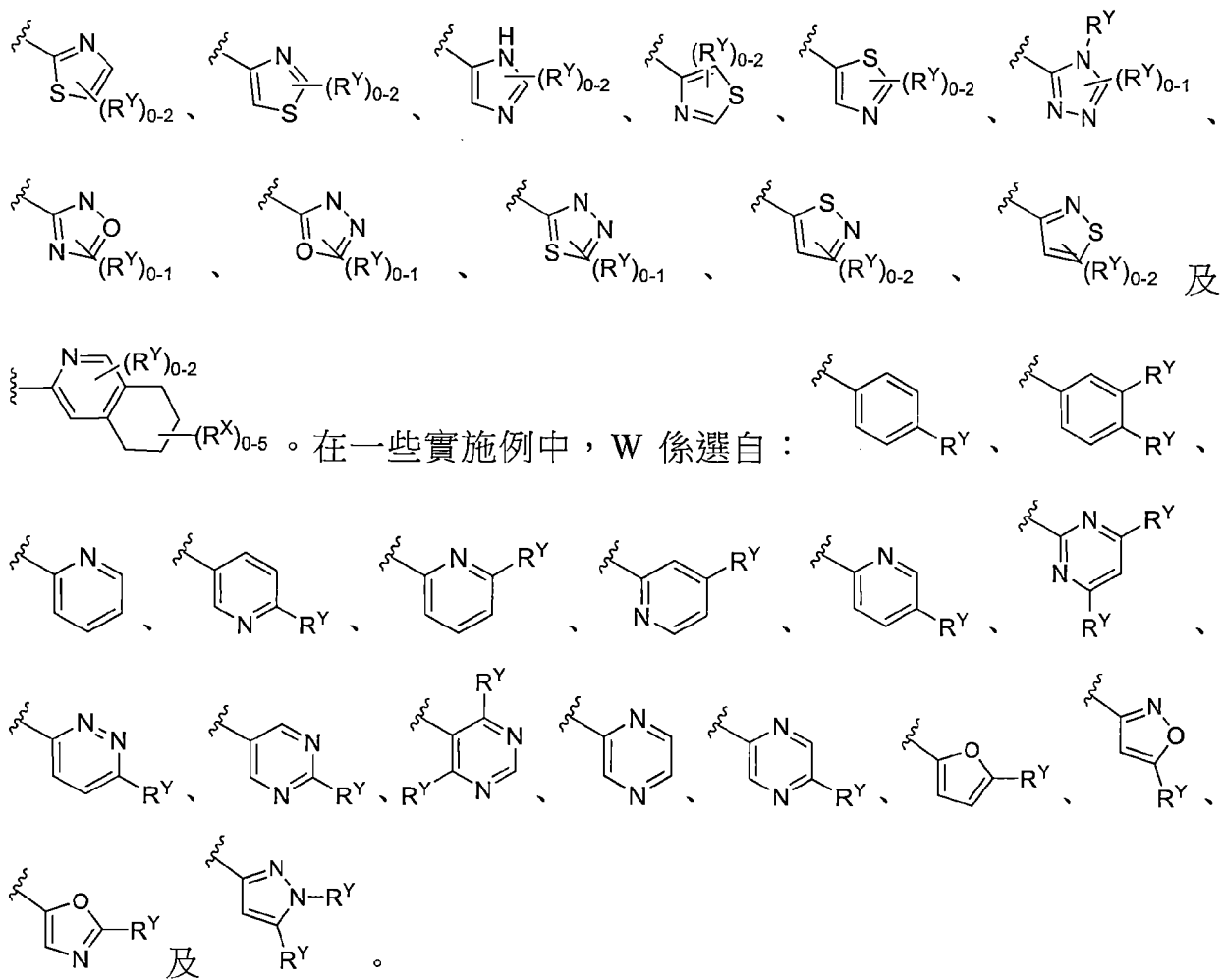
【0129】 在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基或 5-6 員雜芳基，A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、矽烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基、羥基 C_1 - C_6

烷氧基、鹵基、 $-OR^A$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 G^I 。在一些實施例中，A係苯基或吡啶基且W係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中A及W各自視情況經1-5個 R^Y 取代。

【0130】 在一些實施例中，A係  或 。在一些實施例中，A係 。

【0131】 在一些實施例中，W係選自：





【0132】 在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氯、氟、側氧基、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH=CHCH_2OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CF_3 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 CH_2SCH_3 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 CH_2CN 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、

CH₂NHC(O)CH₃、CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、CH=CHCH₂OCH₃、CH=CHC(CH₃)₂OH、
 N(CH₃)₂、N(CH₂CH₃)₂、NHCH₂CH₃、NHC(O)CH₃、NHC(O)CH₂OCH₃、
 NHC(O)CH₂OH、NHCH₂CH₂OH、NHS(O)₂CH₃、SCH₃、SCH₂CH₃、SO₂NH₂、
 S(O)CH₃、S(O)₂CH₃、G¹、C(O)NHG¹、N(CH₃)CH₂G¹、NHG¹、OG¹、CH₂G¹、
 CH₂CH₂G¹、CH₂NHC(O)G¹或CH=CHG¹。在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氯、
 氟、CN、OH、CF₃、CHF₂、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH=CHCH₂OH、
 CH₂CH₂OH、CH₂NH₂、NHCH₃、CH₂NHC(O)CH₃、N(CH₂CH₃)₂、CH₂N(CH₃)₂、
 C(CH₃)₂OH、OCH₃、CH₂OH、CH₂OCH₃、OCH₂CH₂OH、OCHF₂、OCF₃、OCH₃、
 CH₂OH、C(O)OH、CH₂CN、C(O)OCH₂CH₃、C(O)NHCH₂CH₃、
 OCH₂CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃或 G¹。

【0133】 在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地經相鄰原子上之 2 個 R^Y 取代，
 且該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員雜芳基
 環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成苯
 基、二氧雜環戊烷基、二噁烷基、六氫嘧啶基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基或
 環己基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為
 C₁-C₆ 烷基、氟、氯、側氧基、OCH₃、C(O)OCH₃或 G²。

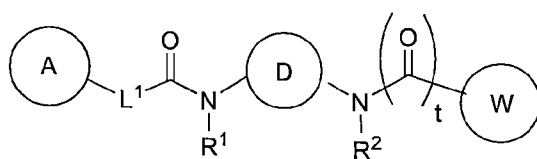
【0134】 在一些實施例中，G¹ 或 G² 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環
 己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、
 苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡啶基、N-嗎啉基、呋喃基、咪
 唑基、三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取
 代。在一些實施例中，G¹ 係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃
 基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡

嗟基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0135】 在一些實施例中， G^1 係吡咯啉基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、嗎啉基、呋喃基、咪唑基、三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啉基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0136】 在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、鹵基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $C(O)R^D$ 或 $C(O)OR^D$ 。在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為氟、氯、OH、 OCH_3 、側氧基、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$ 。在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 $C(O)OR^D$ (例如 OH、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。

【0137】 在一個態樣中，本發明之特徵在於式(I-a)之化合物：



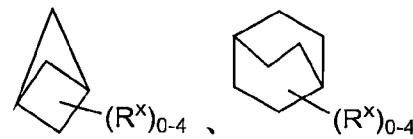
式(I-a)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，其中 D 係橋連雙環環烷基、橋連雙環雜環基或立方烷基，其中各橋連雙環環烷基、橋連雙環雜環基或立方烷基視情況經 1-4 個 R^X 取代； L^1 係 C_1 - C_6 伸烷基或 2-7 員伸雜烷基，其中各 C_1 - C_6 伸烷基或 2-7 員伸雜烷基視情況經 1-5 個 R^X 取代； R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_2 - C_6 烷基、羥

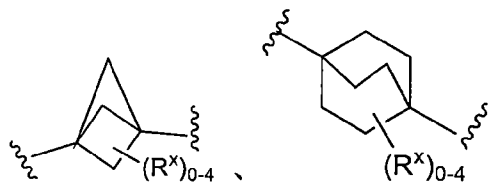
基-C₂-C₆烷基或矽烷基氧基-C₂-C₆烷基；A及W各自獨立地為苯基或5-6員雜芳基，其中各苯基或5-6員雜芳基視情況經1-5個R^Y取代；各R^X獨立地選自由以下組成之群：C₁-C₆烷基、羥基-C₁-C₆烷基、鹵基-C₁-C₆烷基、胺基-C₁-C₆烷基、氰基-C₁-C₆烷基、側氧基、鹵基、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-SR^E、-S(O)R^D及-S(O)₂R^D；各R^Y獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁-C₆烷基、羥基-C₁-C₆烷基、鹵基-C₁-C₆烷基、鹵基-C₁-C₆烷氧基、胺基-C₁-C₆烷基、氰基-C₁-C₆烷基、矽烷氧基-C₁-C₆烷氧基、羥基-C₁-C₆烷氧基、側氧基、鹵基、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及G¹；或相鄰原子上之2個R^Y基團連同其所連接之原子一起形成3-7員稠合環烷基環、3-7員稠合雜環基環或5-6員稠合雜芳基環，其各自視情況經1-5個R^X取代；各G¹獨立地為3-7員環烷基、4-7員雜環基、芳基或5-6員雜芳基，其中各3-7員環烷基、4-7員雜環基、芳基或5-6員雜芳基視情況經1-3個R^Z取代；各R^Z獨立地選自由以下組成之群：C₁-C₆烷基、羥基-C₁-C₆烷基、鹵基-C₁-C₆烷基、鹵基、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及-S(O)₂R^D；R^A在每次出現時獨立地為氫、C₁-C₆烷基、鹵基-C₁-C₆烷基、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH或-C(O)OR^D；R^B及R^C各自獨立地為氫或C₁-C₆烷基；或R^B及R^C連同其所連接之原子一起形成視情況經1-3個R^Z取代的3-7員環烷基或雜環基環；R^D在每次出現時獨立地為C₁-C₆烷基或鹵基-C₁-C₆烷基；各R^E獨立地為氫、C₁-C₆烷基或鹵基-C₁-C₆烷基；各R^F獨立地為氫、C₁-C₆烷基或鹵基；m在R^F係氫或C₁-C₆烷基時為1，在R^F係C₁-C₆烷基時為3，或在R^F係鹵基時為5；且t係0或1。

【0138】 在一些實施例中，D 係視情況經 1-4 個 R^X 取代之橋連雙環環烷基。在一些實施例中，D 係視情況經 1-4 個 R^X 取代之橋連 5-8 員環烷基。在一些實施例中，D 係選自雙環[1.1.1]戊烷、雙環[2.2.2]辛烷或雙環[2.1.1]己烷，其各自視

情況經 1-4 個 R^X 取代。在一些實施例中，D 係選自：



或 。在一些實施例中，D 係選自：



或 。在一些實施例中，D 經 1 個 R^X 取代。在一些實施例中，D 經一個 R^X 取代，且 R^X 係 $-OR^A$ (例如 OH)。在一些實施例中，D 經 0 個 R^X 取代。

在一些實施例中，D 係 。

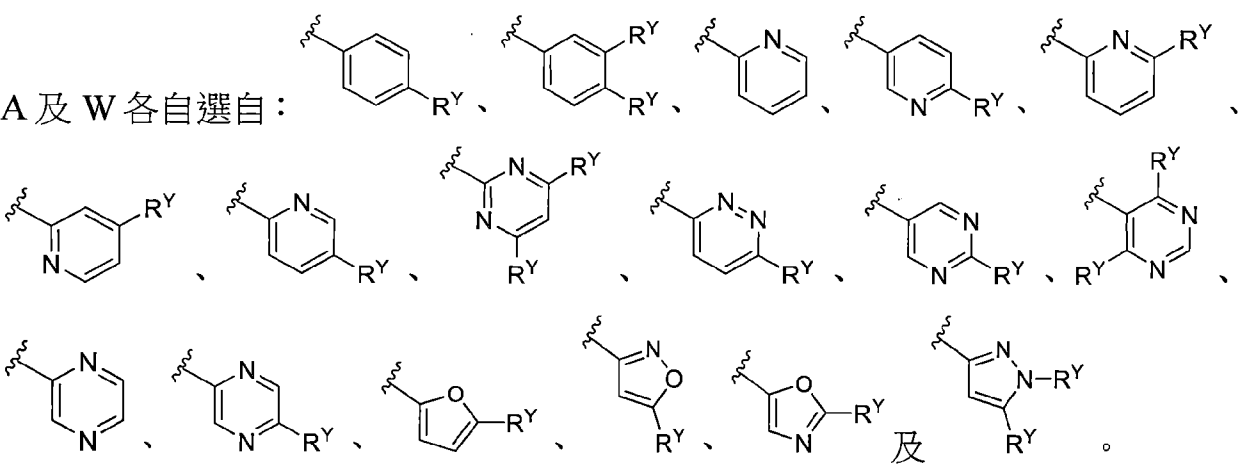
【0139】 在一些實施例中， L^1 係視情況經 1-5 個 R^X 取代之 2-7 員伸雜烷基。在一些實施例中， L^1 係經 0 個 R^X 取代之 2-7 員伸雜烷基。在一些實施例中， L^1 係 CH_2O^* ，其中「 $-^*$ 」指示與 A 之連接點。

【0140】 在一些實施例中，t 係 1。在一些實施例中，t 係 0。

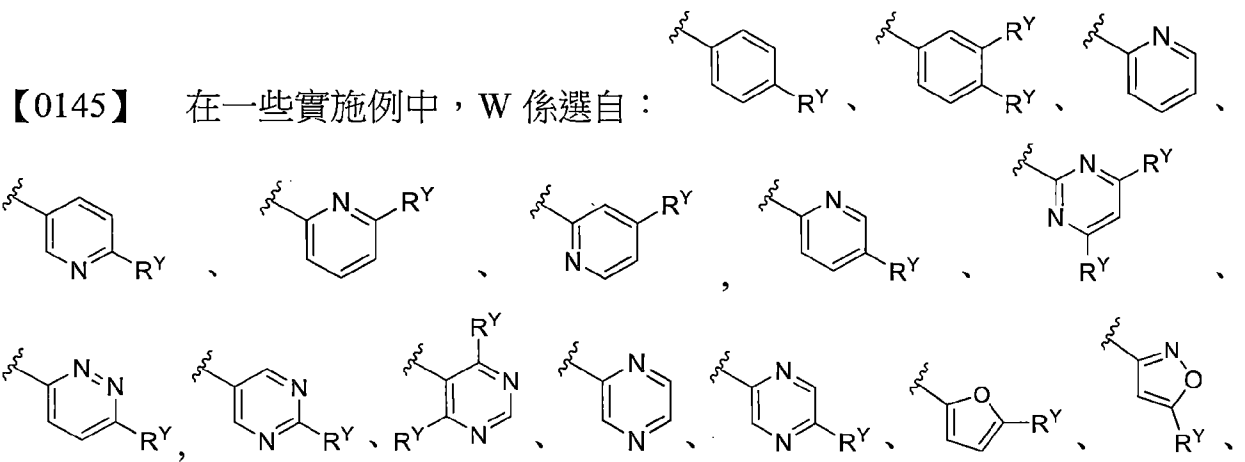
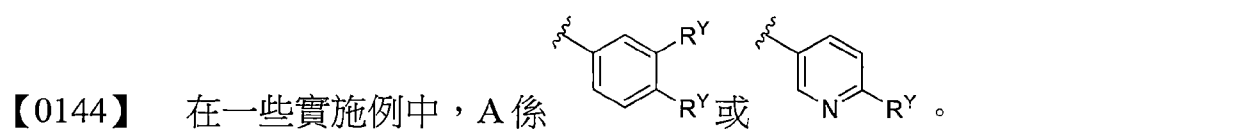
【0141】 在一些實施例中， R^1 及 R^2 各自獨立地為氫。

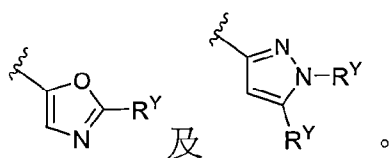
【0142】 在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為視情況經 1-5 個 R^Y 取代之苯基或 5-6 員雜芳基，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、矽烷基氧基- C_1 - C_6 烷基、鹵基、 $-OR^A$ 、環烷基、雜環基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 G^1 。在一些實施例中，A

及 W 各自獨立地為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況經 1-5 個 R^Y 基團取代。在一些實施例中，



【0143】 在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基或 5-6 員雜芳基，A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代，且各 R^Y 獨立地為 C₁-C₆ 烷基、羥基-C₁-C₆ 烷基、鹵基-C₁-C₆ 烷基、鹵基-C₁-C₆ 烷氧基、矽烷氧基-C₁-C₆ 烷氧基、羥基 C₁-C₆ 烷氧基、鹵基、-OR^A、-C(O)OH、-C(O)OR^D 或 G¹。在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中 A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代。



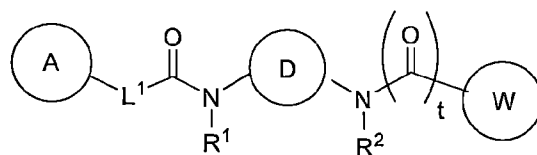


【0146】 在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氯、氟、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $C(O)OH$ 、 $OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 或 G^1 。

【0147】 在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地經相鄰原子上之 2 個 R^Y 取代，且該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員雜芳基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成二氧雜環戊烷基、六氫嘧啶基、吡啶基或嘧啶基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氟。

【0148】 在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 $C(O)OR^D$ (例如 OH 、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。

【0149】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-b)之化合物：



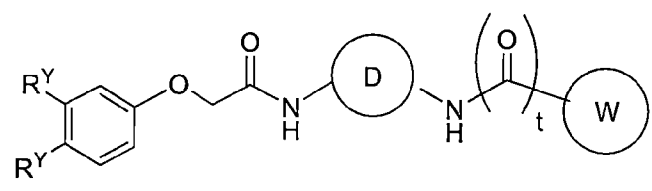
式(I-b)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，其中 D 係雙環[1.1.1]戊烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷或雙環[2.1.1]己烷，其各自視情況經 1-4 個 R^X 取代； L^1 係 CH_2O^* ，其中「 * 」指示

與 A 之連接點； R^1 及 R^2 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基；A 係視情況經 1-2 個 R^Y 取代之苯基；W 係苯基或 5-6 員雜芳基，其中各苯基或 5-6 員雜芳基視情況經 1-5 個 R^Y 取代；各 R^X 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、氟、氯、側氧基、OH、 OCH_3 、 $C(O)OCH_3$ 或 G^2 ；各 R^Y 獨立地為氯、氟、側氧基、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH=CHCH_2OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CF_3 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 CH_2SCH_3 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 CH_2CN 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $CH=CHCH_2OCH_3$ 、 $CH=CHC(CH_3)_2OH$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $NHC(O)CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHS(O)_2CH_3$ 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $S(O)CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 G^1 、 $C(O)NHG^1$ 、 $N(CH_3)CH_2G^1$ 、 NHG^1 、 OG^1 、 CH_2G^1 、 $CH_2CH_2G^1$ 、 $CH_2NHC(O)G^1$ 或 $CH=CHG^1$ ；或相鄰原子上之 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成 5-7 員稠合雜環基環、5-6 員稠合雜芳基、5-6 員稠合環烷基或稠合苯基，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代； G^1 及 G^2 各自獨立地為吡咯啉基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、N-嗎啉基、呋喃基、咪

唑基、三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代；各 R^Z 獨立地為氟、氯、OH、OCH₃、側氧基、CH₃、CHF₂、CF₃、C(O)CH₃ 或 C(O)OC(CH₃)₃；且 t 係 0 或 1。

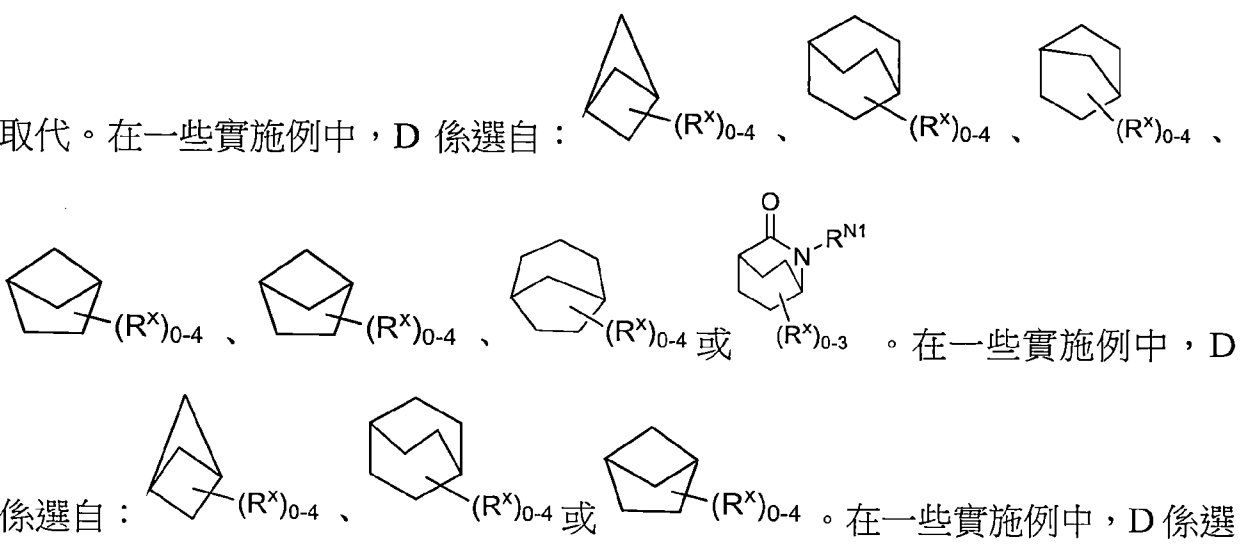
【0150】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-c)之化合物：

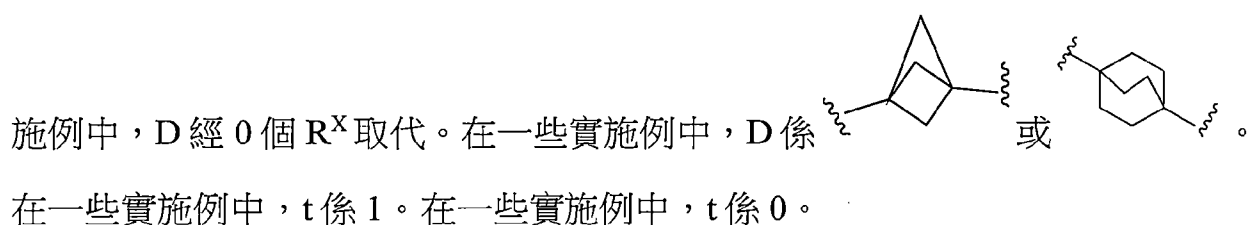
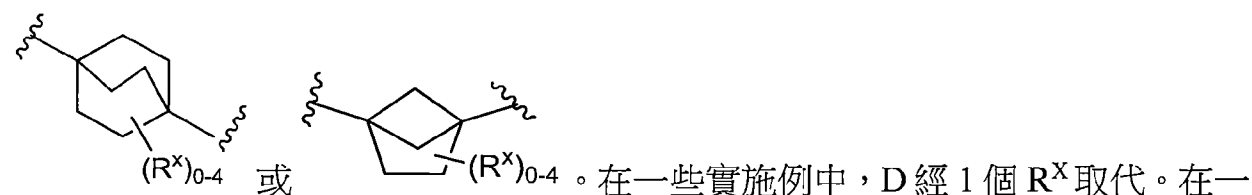
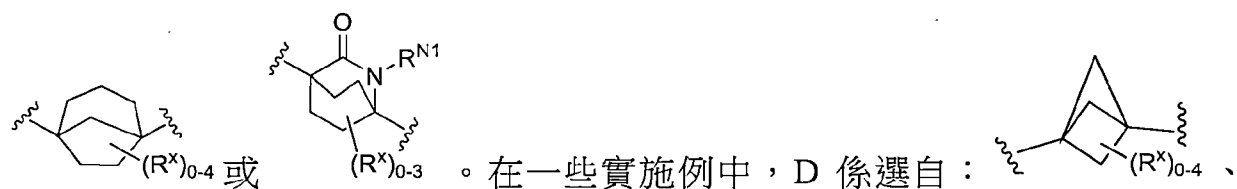
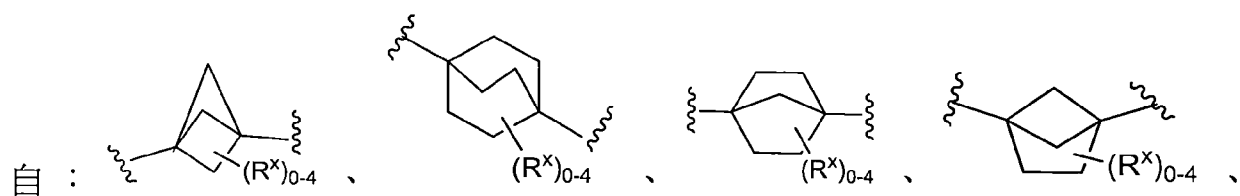


式(I-c)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，其中 W、D、 R^Y 及 t 各自如關於式(I)所定義。

【0151】 在一些實施例中，D 係橋連雙環環烷基或橋連雙環雜環基，其各自視情況經 1-4 個 R^X 取代。在一些實施例中，D 係橋連雙環 5-8 員環烷基或雜環基，其各自視情況經 1-4 個 R^X 取代。在一些實施例中，D 係選自雙環[1.1.1]戊烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[2.1.1]己烷、雙環[3.2.1]辛烷或 2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷，其各自視情況經 1-4 個 R^X 基團取代。在一些實施例中，D 係選自雙環[1.1.1]戊烷、雙環[2.2.2]辛烷或雙環[2.1.1]己烷，其各自視情況經 1-4 個 R^X





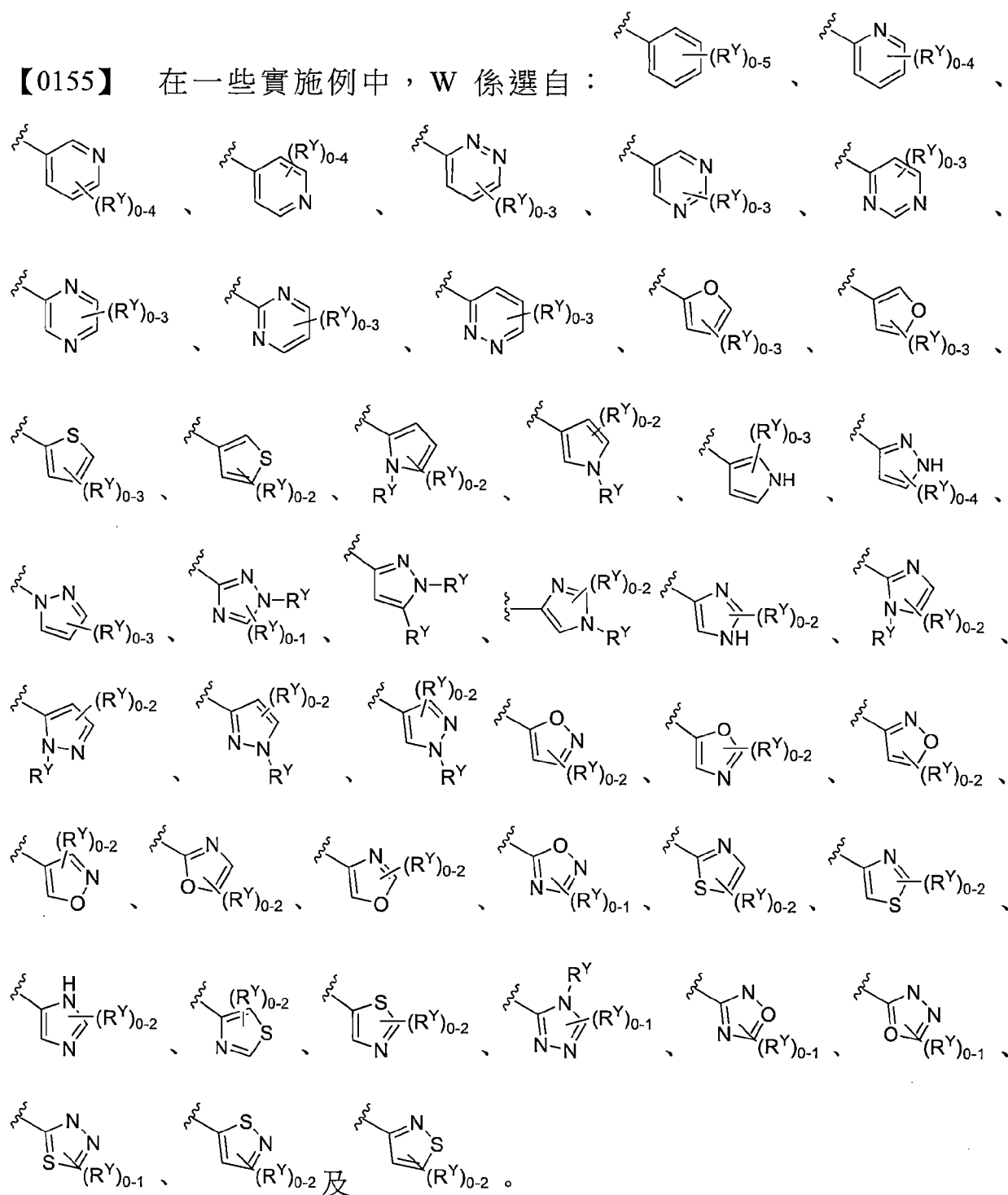
【0152】 在一些實施例中，W 係苯基或 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，W 係苯基。在一些實施例中，W 係 5-6 員雜芳基。

【0153】 在一些實施例中，W 係單環 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，W 之相鄰原子上的 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合環烷基或雜環基，其視情況經 1-5 個 R^x 取代，形成雙環雜芳基。在一些實施例中，W 係 10 員雜芳基、9 員雜芳基、6 員雜芳基或 5 員雜芳基。在一些實施例中，W 係在價態允許時含有氮、氧或硫之雜芳基。

【0154】 在一些實施例中，W 獨立地為視情況經 1-5 個 R^Y 取代之苯基或 5-6 員雜芳基，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、矽烷基氧基- C_1 - C_6 烷基、鹵基、 $-OR^A$ 、

環烷基、雜環基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ 或 G^{I} 。在一些實施例中，W係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況經1-5個 R^{Y} 基團取代。

【0155】 在一些實施例中，W係選自：



【0156】 在一些實施例中，各 R^{Y} 獨立地選自氯、氟、側氧基、CN、OH、 CF_3 、

CHF₂、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH=CHCH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂NH₂、NHCH₃、CH₂NHC(O)CH₃、N(CH₂CH₃)₂、CH₂N(CH₃)₂、C(CH₃)₂OH、CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₃、C(CH₃)₃、CH₂CH(CH₃)₂、CH₂CH₂OH、CH(OH)CH₃、CH₂CH₂CH₂OCH₃、CH₂CF₃、CH₂C(CH₃)₂OH、CH₂SCH₃、CH₂CN、CH₂CH₂CN、CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、CH₂NHC(O)CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OCH₂CH₂OCH₃、OCH(CH₃)₂、OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂N(CH₃)₂、CH₂OH、CH₂OCH₃、OCH₂CH₂OH、OCHF₂、OCF₃、OCH₃、CH₂OH、C(O)OH、C(O)CH₃、C(O)OCH₃、C(O)NH₂、C(O)NHCH₂CH₂CH₂OH、CH₂CN、C(O)OCH₂CH₃、C(O)NHCH₂CH₃、OCH₂CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃、CH₂N(CH₃)₂、CH₂NHC(O)CH₃、CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、CH=CHCH₂OCH₃、CH=CHC(CH₃)₂OH、N(CH₃)₂、N(CH₂CH₃)₂、NHCH₂CH₃、NHC(O)CH₃、NHC(O)CH₂OCH₃、NHS(O)₂CH₃、SCH₃、SCH₂CH₃、SO₂NH₂、S(O)CH₃、S(O)₂CH₃、G¹、C(O)NHG¹、N(CH₃)CH₂G¹、NHG¹、OG¹、CH₂G¹、CH₂CH₂G¹、CH₂NHC(O)G¹或CH=CHG¹。

【0157】 在一些實施例中，各 R^Y獨立地為氯、氟、CN、OH、CF₃、CHF₂、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH=CHCH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂NH₂、NHCH₃、CH₂NHC(O)CH₃、N(CH₂CH₃)₂、CH₂N(CH₃)₂、C(CH₃)₂OH、OCH₃、CH₂OH、CH₂OCH₃、OCH₂CH₂OH、OCHF₂、OCF₃、OCH₃、CH₂OH、C(O)OH、CH₂CN、C(O)OCH₂CH₃、C(O)NHCH₂CH₃、OCH₂CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃或G¹。

【0158】 在一些實施例中，各 R^Y獨立地為氯、氟、CF₃、CHF₂、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₂CH₃、OCH₃、CH₂OH、OCH₂CH₂OH、OCHF₂、OCF₃、C(O)OH、OCH₂CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃或G¹。

【0159】 在一些實施例中，W係經相鄰原子上之2個R^Y取代，且該2個R^Y

連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員雜芳基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成二氧雜環戊烷基、六氫嘧啶基、吡啶基或嘧啶基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為氟。

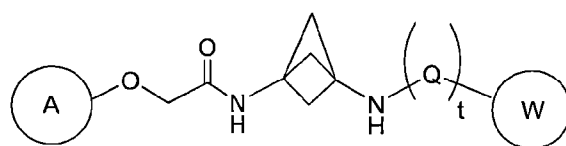
【0160】 在一些實施例中， G^1 或 G^2 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、N-嗎啉基、呋喃基、咪唑基、三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0161】 在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、N-嗎啉基、呋喃基、咪唑基、三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0162】 在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $C(O)R^D$ 或 $C(O)OR^D$ (例如氟、氯、OH、 OCH_3 、側氧基、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 $C(O)OR^D$ (例如 OH、 $C(O)CH_3$ 或

$C(O)OC(CH_3)_3$ 。

【0163】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-d)之化合物：



式(I-d)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，其中 A、W、Q 及 t 各自如關於式(I)所定義。

【0164】 在一些實施例中，Q 係 $C(O)$ 。在一些實施例中，Q 係 $S(O)_2$ 。

【0165】 在一些實施例中，t 係 1。在一些實施例中，t 係 0。

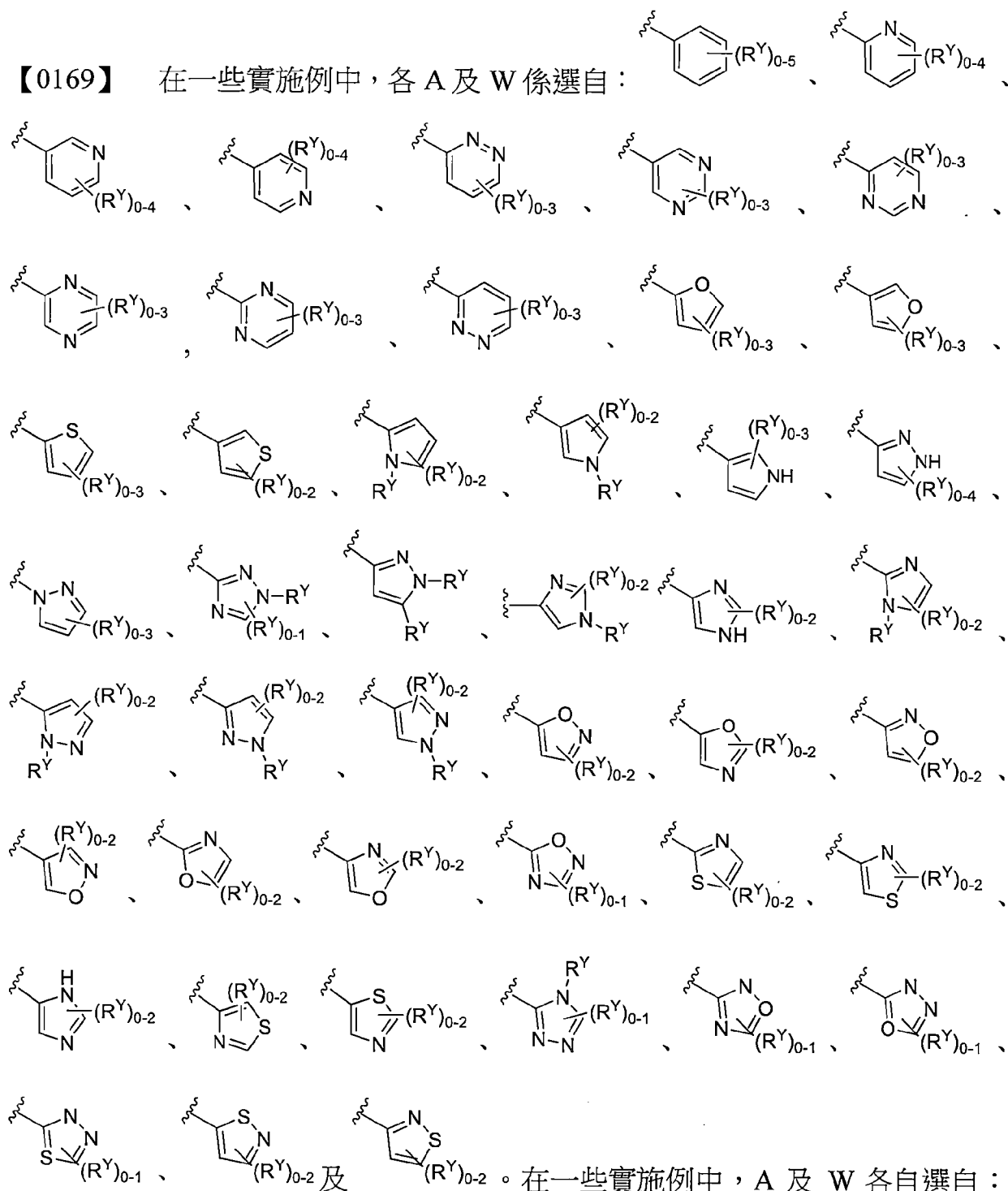
【0166】 在一些實施例中，A 係苯基且 W 獨立地為苯基或 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為苯基。在一些實施例中，A 係苯基且 W 係 5-6 員雜芳基。

【0167】 在一些實施例中，W 係單環 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，W 之相鄰原子上的 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合環烷基或雜環基，其視情況經 1-5 個 R^X 取代，形成雙環雜芳基。在一些實施例中，W 係 10 員雜芳基、9 員雜芳基、6 員雜芳基或 5 員雜芳基。在一些實施例中，W 係在價態允許時含有氮、氧或硫之雜芳基。

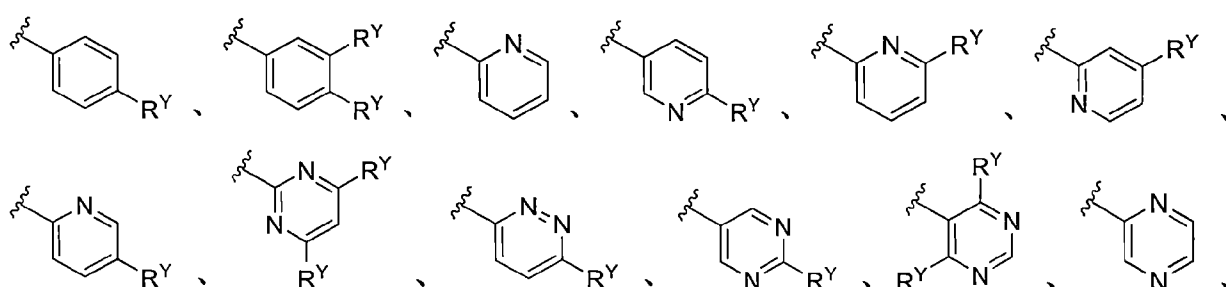
【0168】 在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為視情況經 1-5 個 R^Y 取代之苯基或 5-6 員雜芳基，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、矽烷基氧基- C_1 - C_6 烷基、鹵基、 $-OR^A$ 、環烷基、雜環基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 G^I 。在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑

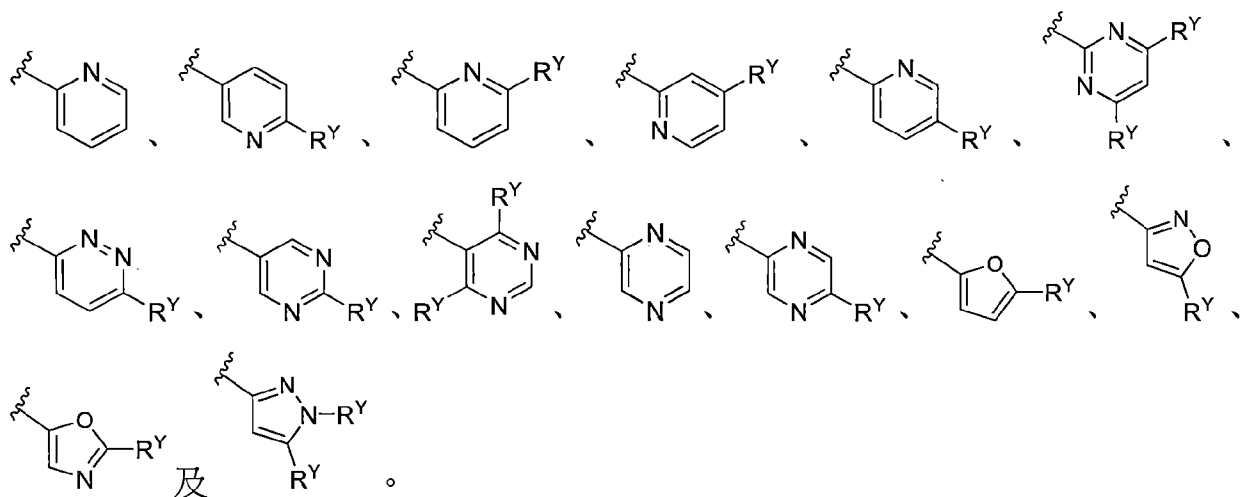
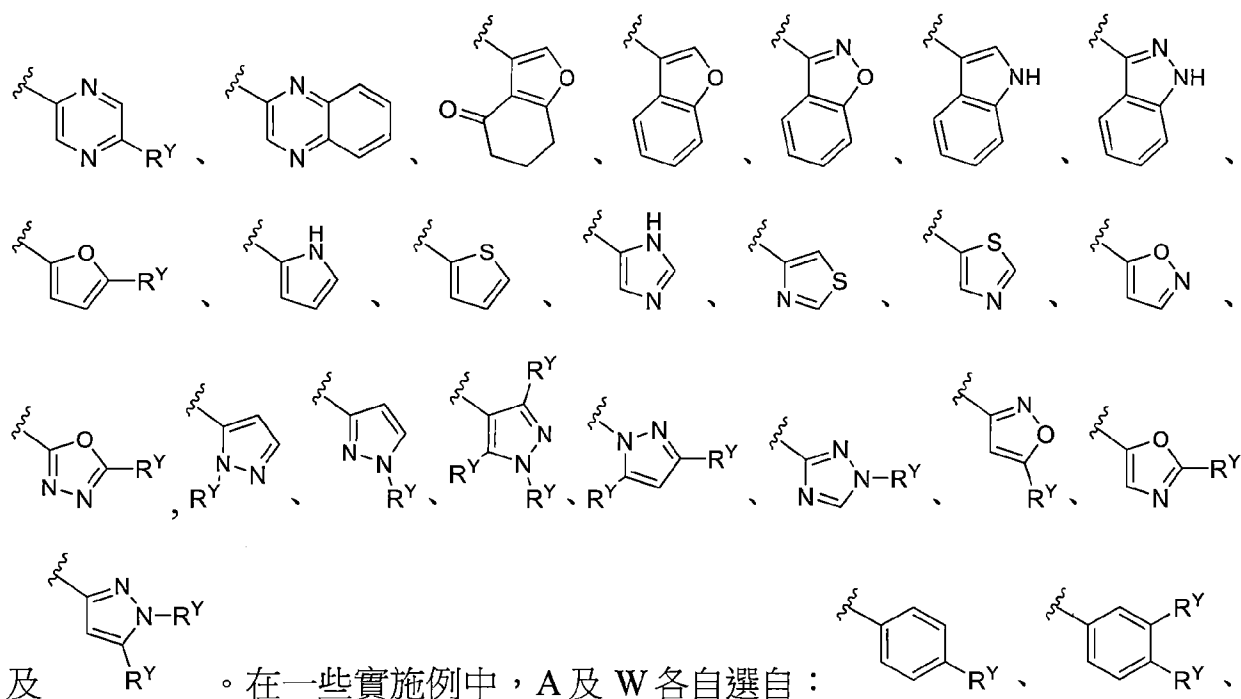
基、呋喃基或吡啶基，其各自視情況經 1-5 個 R^Y 基團取代。

【0169】 在一些實施例中，各 A 及 W 係選自：



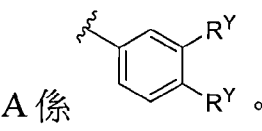
在一些實施例中，A 及 W 各自選自：



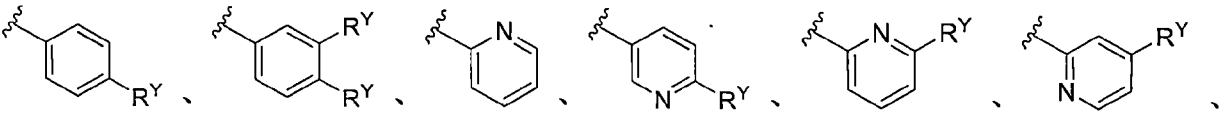
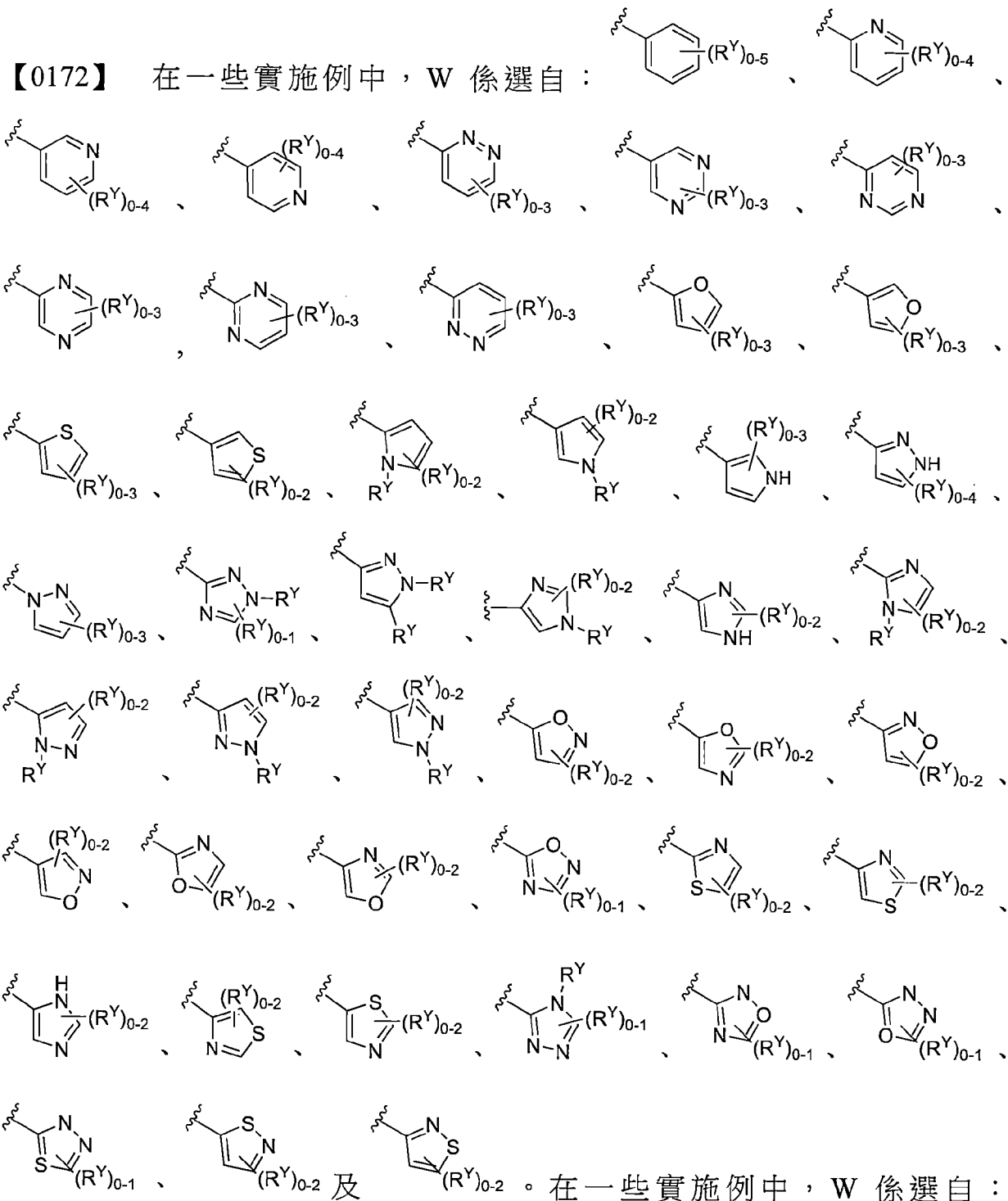


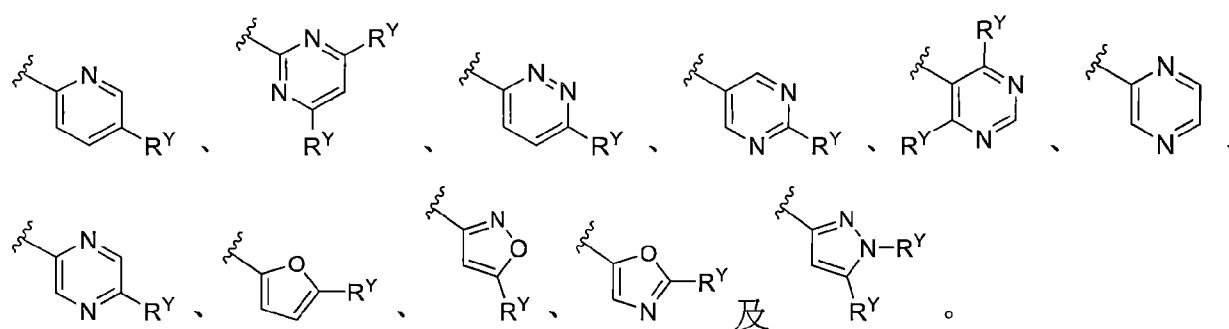
【0170】 在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基或 5-6 員雜芳基，A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、矽烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基、羥基 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、 $-OR^A$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 G^1 。在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中 A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代。

【0171】 在一些實施例中，A 係 或 。在一些實施例中，



【0172】 在一些實施例中，W 係選自：





【0173】 在一些實施例中，各 R^Y 獨立地選自氯、氟、側氧基、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH=CHCH_2OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CF_3 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 CH_2SCH_3 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 CH_2CN 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $CH=CHCH_2OCH_3$ 、 $CH=CHC(CH_3)_2OH$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $NHS(O)_2CH_3$ 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $S(O)CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 G^1 、 $C(O)NHG^1$ 、 $N(CH_3)CH_2G^1$ 、 NHG^1 、 OG^1 、 CH_2G^1 、 $CH_2CH_2G^1$ 、 $CH_2NHC(O)G^1$ 或 $CH=CHG^1$ 。在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氯、氟、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH=CHCH_2OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 CH_2CN 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或 G^1 。

【0174】 在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地經相鄰原子上之 2 個 R^Y 取代，且該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員雜芳基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成二氧雜環戊烷基、六氫嘧啶基、吡啶基或嘧啶基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、氟、氯、側氧基、 OCH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 或 G^2 。

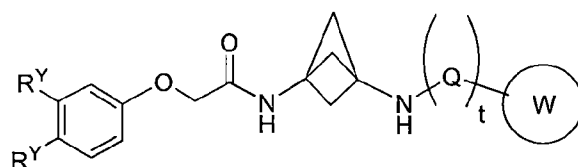
【0175】 在一些實施例中， G^1 或 G^2 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、N-嗎啉基、呋喃基、咪唑基、三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0176】 在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、N-嗎啉基、呋喃基、咪唑基、三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0177】 在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^D$ 、鹵基、鹵基 $\text{C}_1\text{-C}_6$

烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $C(O)R^D$ 或 $C(O)OR^D$ (例如氟、氯、OH、 OCH_3 、側氧基、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 $C(O)OR^D$ (例如 OH、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。

【0178】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-e)之化合物：



式(I-e)

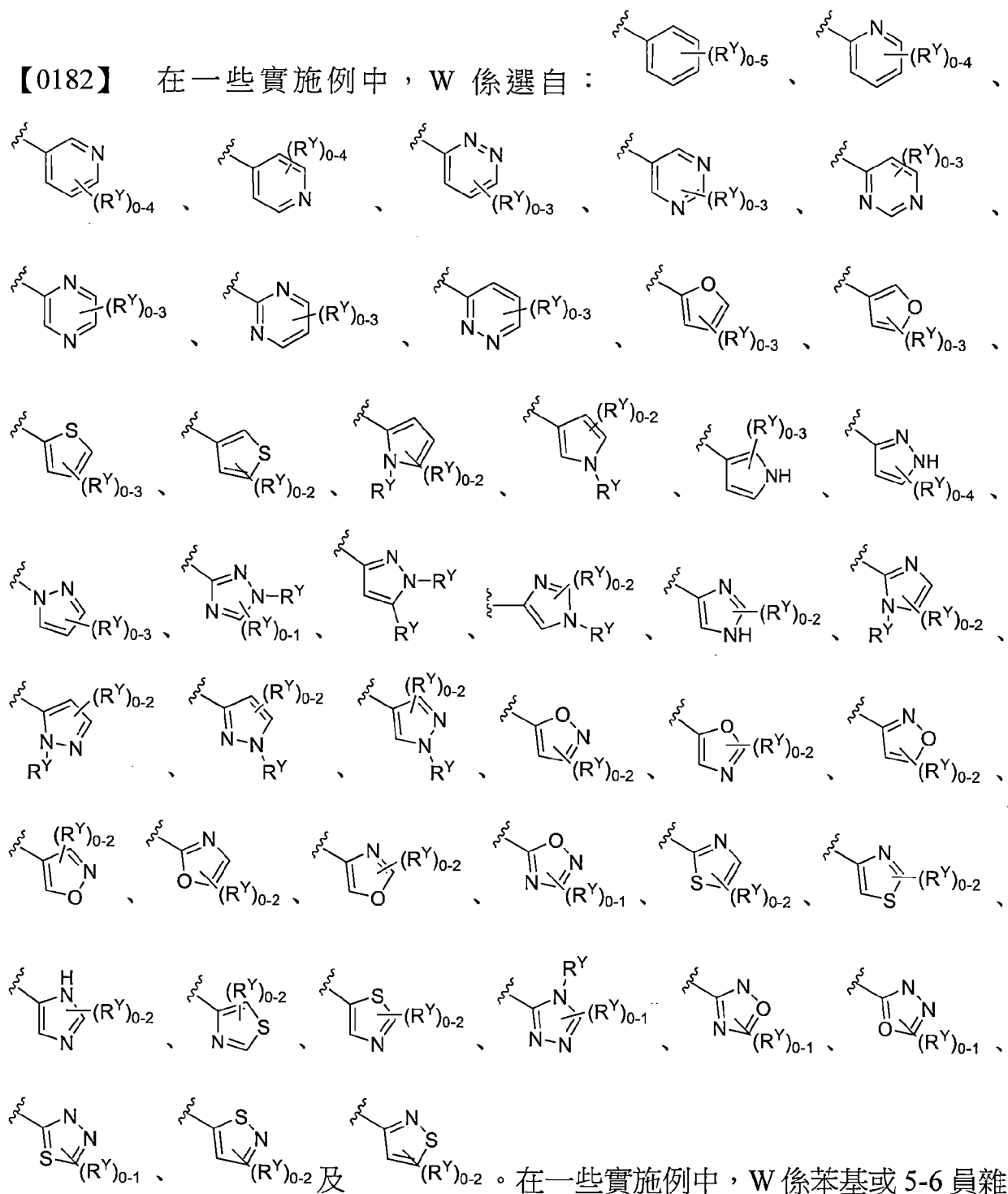
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，其中 W、Q、 R^Y 及 t 各自如關於式(I)所定義。

【0179】 在一些實施例中，W 係苯基或 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，W 係苯基。在一些實施例中，W 係 5-6 員雜芳基。

【0180】 在一些實施例中，W 之相鄰原子上的 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合環烷基或雜環基，其視情況經 1-5 個 R^X 取代，形成雙環雜芳基。在一些實施例中，W 係 10 員雜芳基、9 員雜芳基、6 員雜芳基或 5 員雜芳基。在一些實施例中，W 係在價態允許時含有氮、氧或硫之雜芳基。

【0181】 在一些實施例中，W 係視情況經 1-5 個 R^Y 取代之苯基或 5-6 員雜芳基，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、矽烷基氧基- C_1 - C_6 烷基、鹵基、 $-OR^A$ 、環烷基、雜環基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 G^I 。在一些實施例中，W 係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況經 1-5 個 R^Y 基團取代。

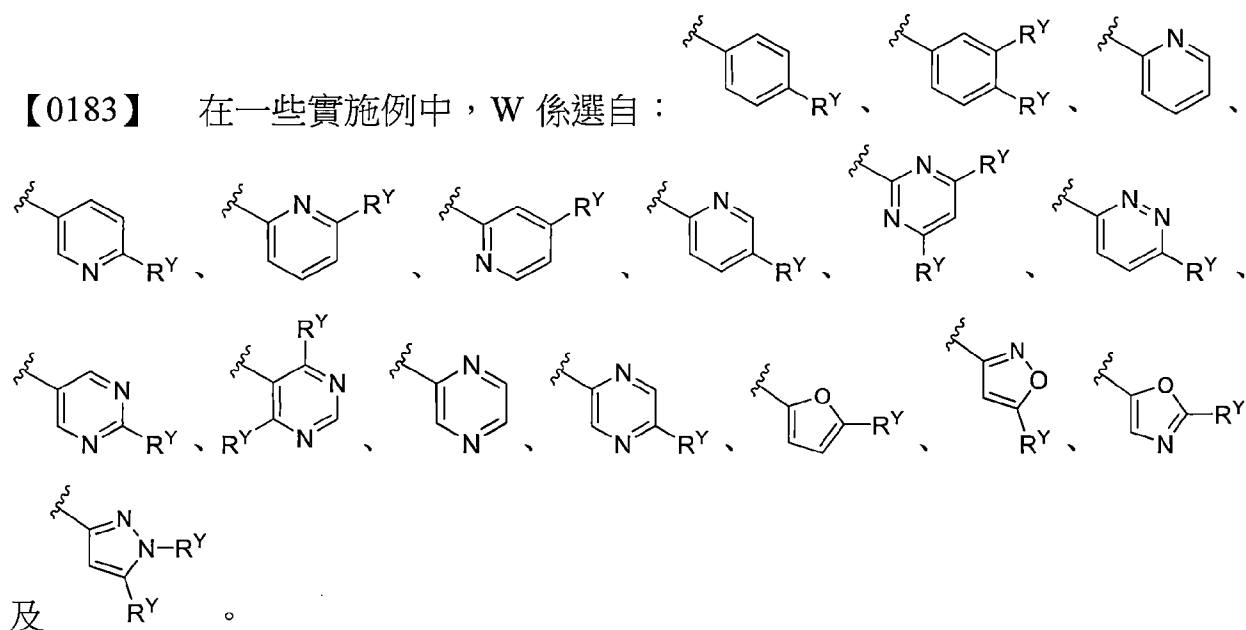
【0182】 在一些實施例中，W 係選自：



芳基，且視情況經 1-5 個 R^Y取代，其中各 R^Y獨立地為 C₁-C₆烷基、經基-C₁-C₆烷基、鹵基-C₁-C₆烷基、鹵基-C₁-C₆烷氧基、矽烷氧基-C₁-C₆烷氧基、經基 C₁-C₆烷氧基、鹵基、-OR^A、-C(O)OH、-C(O)OR^D或 G^I。在一些實施例中，W 係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其

視情況經 1-5 個 R^Y 取代。

【0183】 在一些實施例中，W 係選自：



【0184】 在一些實施例中，各 R^Y 獨立地選自氯、氟、側氧基、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH=CHCH_2OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CF_3 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 CH_2SCH_3 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 CH_2CN 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $CH=CHCH_2OCH_3$ 、 $CH=CHC(CH_3)_2OH$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $NHS(O)_2CH_3$ 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $S(O)CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 G^1 、 $C(O)NHG^1$ 、 $N(CH_3)CH_2G^1$ 、 NHG^1 、

OG^1 、 CH_2G^1 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{G}^1$ 、 $\text{CH}_2\text{NHC(O)G}^1$ 或 CH=CHG^1 。在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氯、氟、 CN 、 OH 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH=CHCH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CH_2NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$ 、 $\text{N(CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$ 、 $\text{C(CH}_3)_2\text{OH}$ 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 OCHF_2 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 C(O)OH 、 CH_2CN 、 $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C(O)NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi(CH}_3)_2\text{C(CH}_3)_3$ 或 G^1 。

【0185】 在一些實施例中， W 經相鄰原子上之 2 個 R^Y 取代，且該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員雜芳基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成二氧雜環戊烷基、六氫嘧啶基、吡啶基或嘧啶基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、氟、氯、側氧基、 OCH_3 、 C(O)OCH_3 或 G^2 。

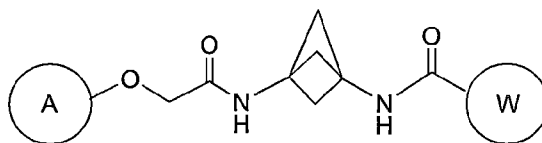
【0186】 在一些實施例中， G^1 或 G^2 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、 N -嗎啉基、呋喃基、咪唑基、三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0187】 在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、 N -嗎啉基、呋喃基、咪唑基、

三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啉基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0188】 在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基、 $C(O)R^D$ 或 $C(O)OR^D$ (例如氟、氯、OH、 OCH_3 、側氧基、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基或 $C(O)OR^D$ (例如 OH、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。

【0189】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-f)之化合物：



式(I-f)

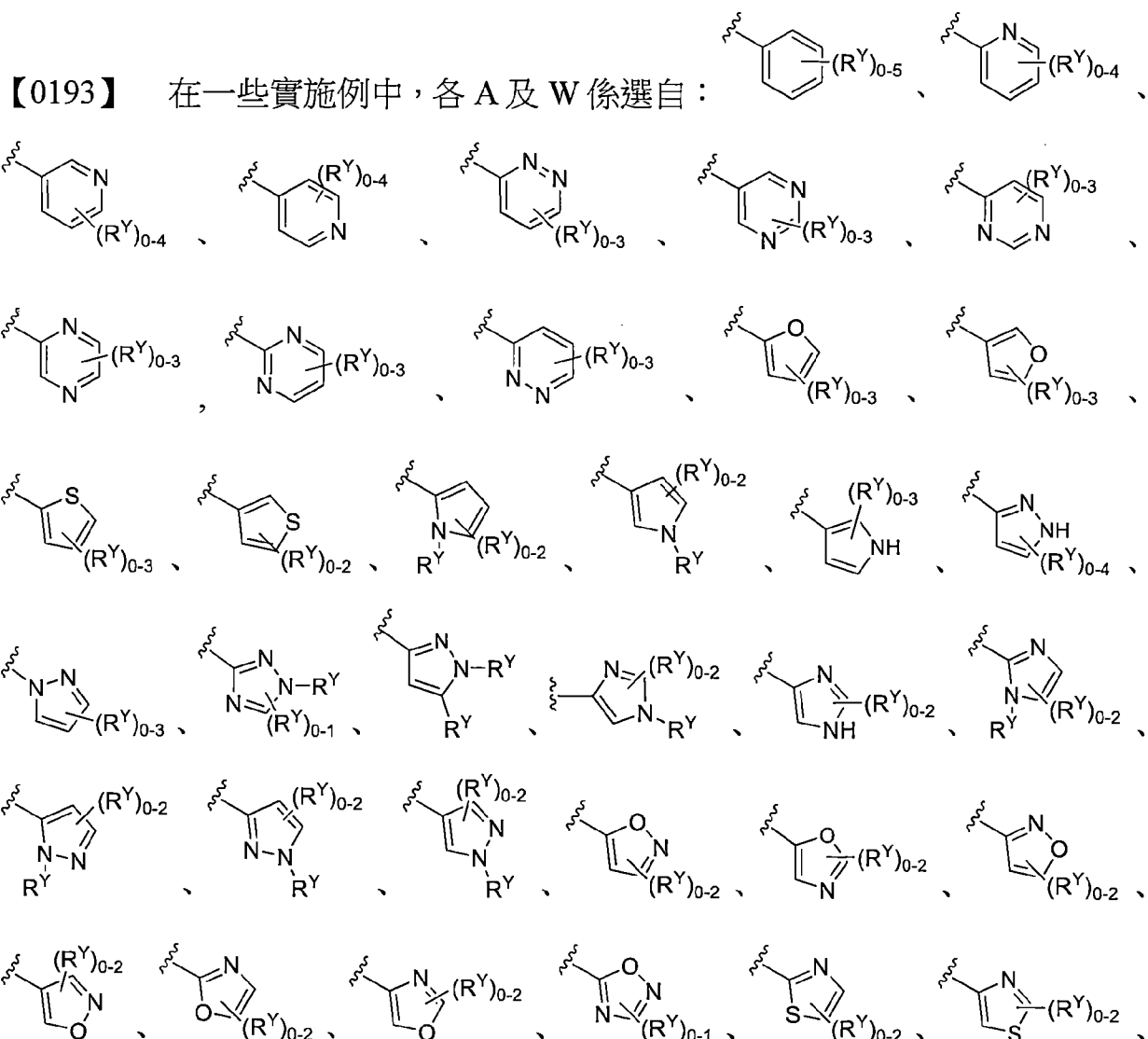
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，其中 A 及 W 各自如關於式(I)所定義。

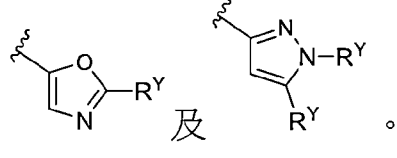
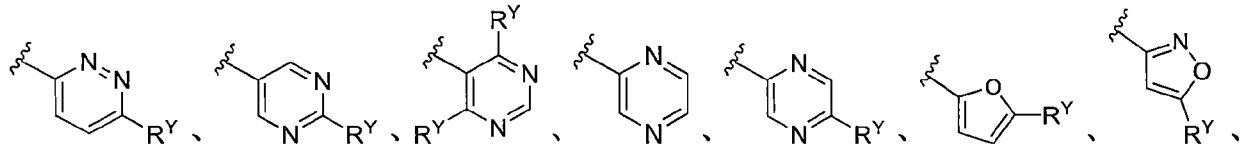
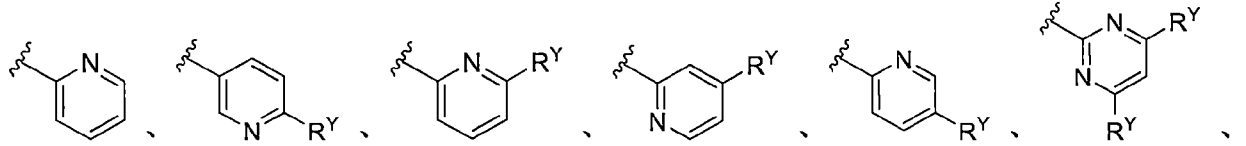
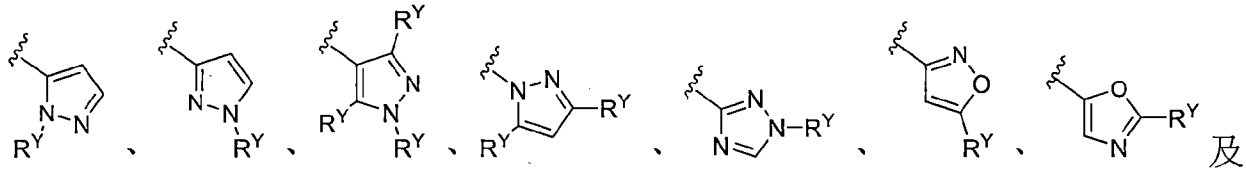
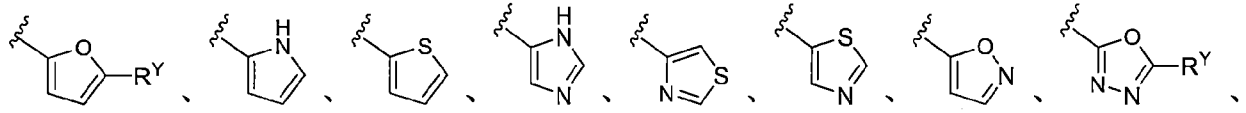
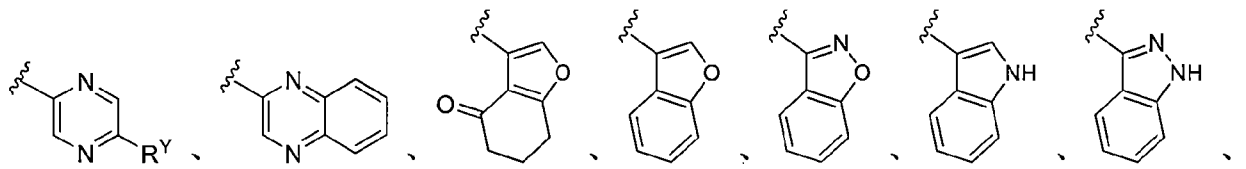
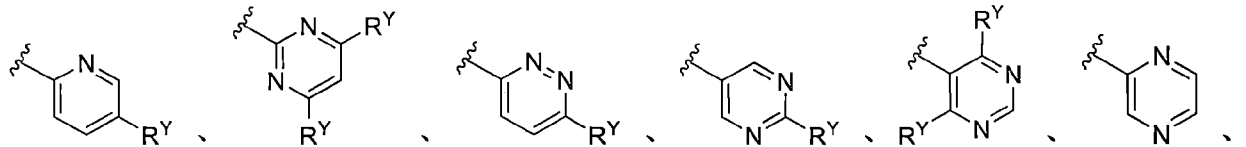
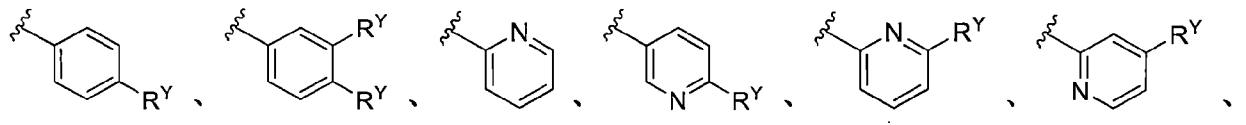
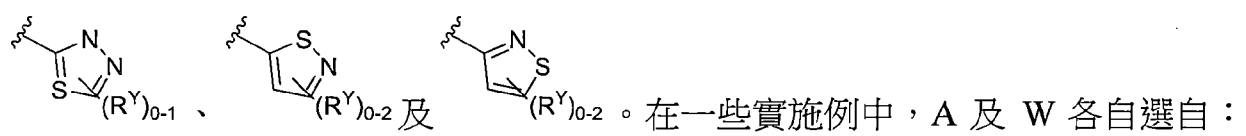
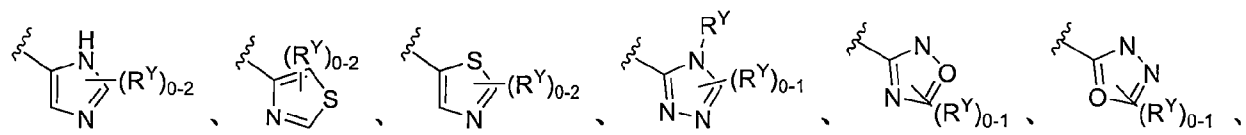
【0190】 在一些實施例中，A 係苯基且 W 獨立地為苯基或 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為苯基。在一些實施例中，A 係苯基且 W 係 5-6 員雜芳基。

【0191】 在一些實施例中，W 係單環 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，W 之相鄰原子上的 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合環烷基或雜環基，其視情況經 1-5 個 R^X 取代，形成雙環雜芳基。在一些實施例中，W 係 10 員雜芳基、9 員雜芳基、6 員雜芳基或 5 員雜芳基。在一些實施例中，W 係在價

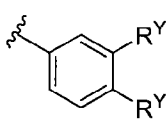
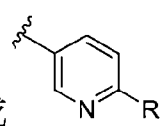
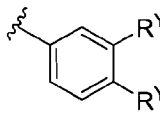
態允許時含有氮、氧或硫之雜芳基。

【0192】 在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為視情況經 1-5 個 R^Y 取代之苯基或 5-6 員雜芳基，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、矽烷基氧基- C_1 - C_6 烷基、鹵基、 $-OR^A$ 、環烷基、雜環基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 G^I 。在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況經 1-5 個 R^Y 基團取代。

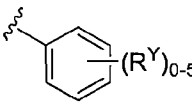
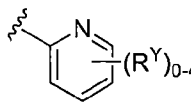
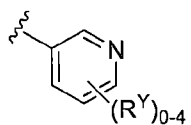
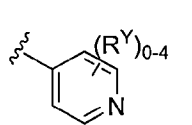
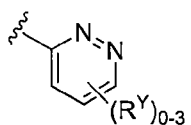
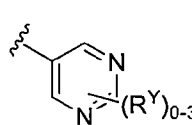
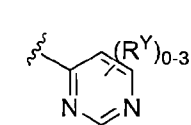
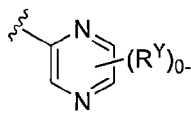
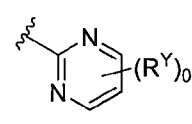
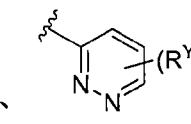
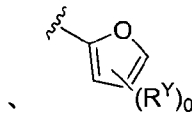
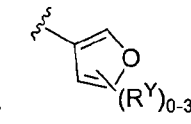
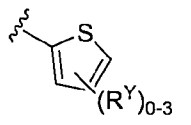
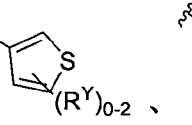
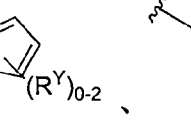
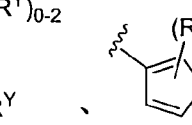
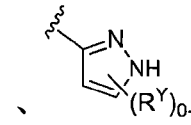
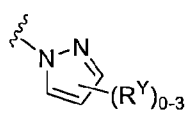
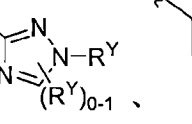
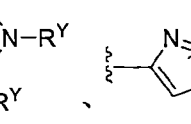
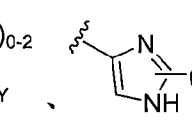
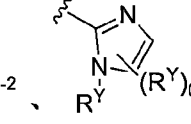
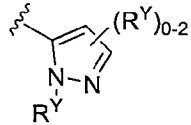
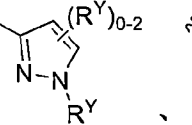
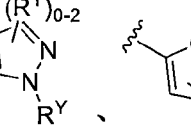
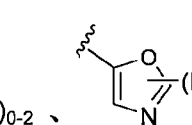
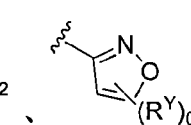


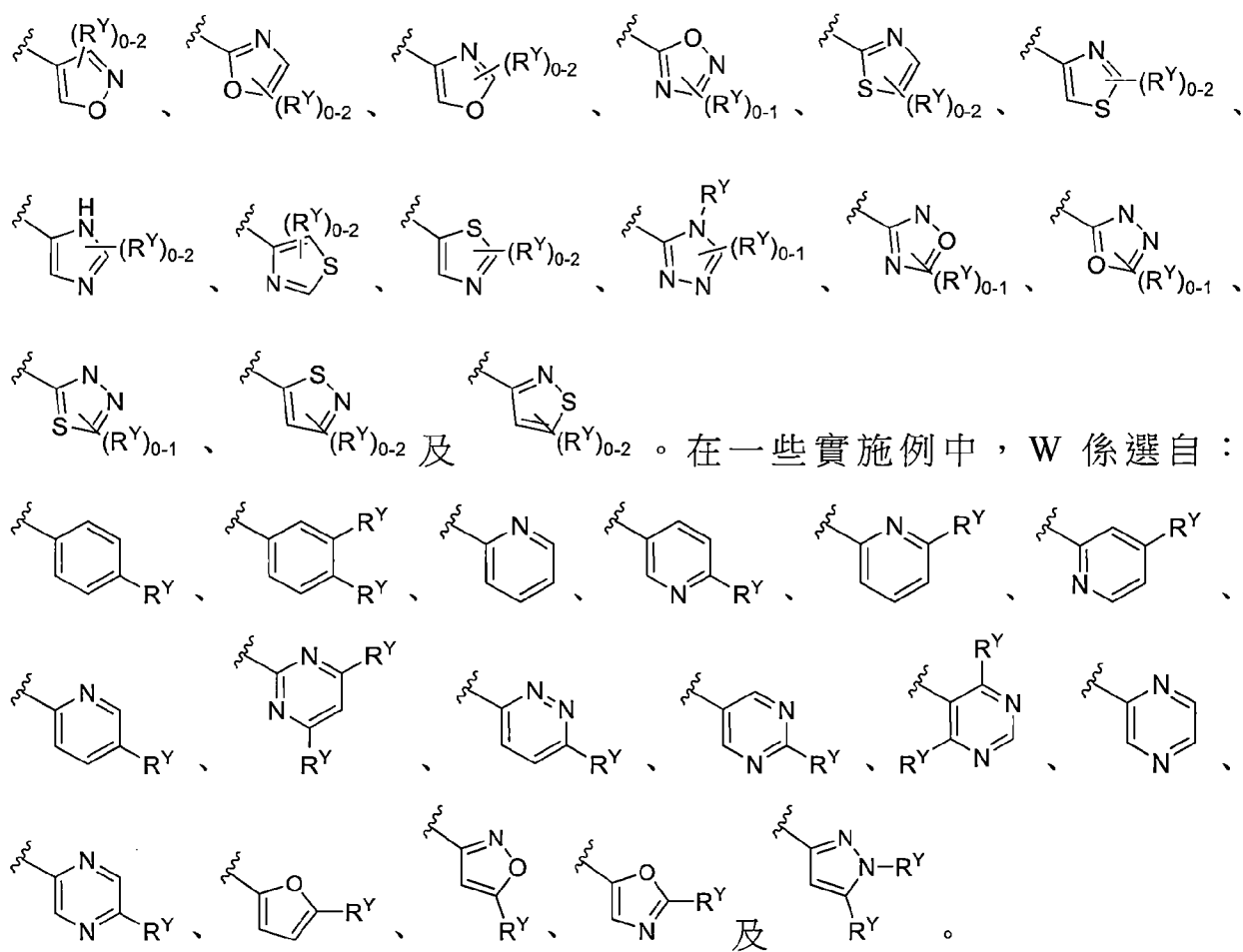


【0194】 在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基或 5-6 員雜芳基，A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、矽烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基、羥基 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、 $-OR^A$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 G^1 。在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中 A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代。

【0195】 在一些實施例中，A 係  或 。在一些實施例中，A 係 。

【0196】 在一些實施例中，W 係選自：

、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、



【0197】 在一些實施例中，各 R^Y 獨立地選自氯、氟、側氧基、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH=CHCH_2OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CF_3 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 CH_2SCH_3 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 CH_2CN 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、

$\text{CH}_2\text{NHC(O)OC(CH}_3)_3$ 、 $\text{CH=CHCH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH=CHC(CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $\text{N(CH}_3)_2$ 、 $\text{N(CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 NHCH_2CH_3 、 NHC(O)CH_3 、 $\text{NHC(O)CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHS(O)}_2\text{CH}_3$ 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 S(O)CH_3 、 $\text{S(O)}_2\text{CH}_3$ 、 G^1 、 C(O)NHG^1 、 $\text{N(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{G}^1$ 、 NHG^1 、 OG^1 、 CH_2G^1 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{G}^1$ 、 $\text{CH}_2\text{NHC(O)G}^1$ 或 CH=CHG^1 。在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氯、氟、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH=CHCH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CH_2NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$ 、 $\text{N(CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$ 、 $\text{C(CH}_3)_2\text{OH}$ 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 OCHF_2 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 C(O)OH 、 CH_2CN 、 $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C(O)NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi(CH}_3)_2\text{C(CH}_3)_3$ 或 G^1 。

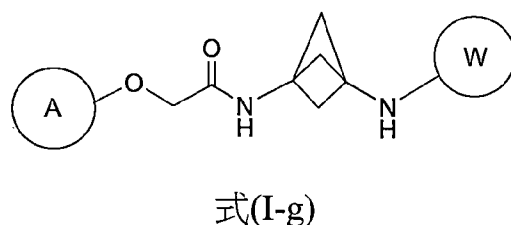
【0198】 在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地經相鄰原子上之 2 個 R^Y 取代，且該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員雜芳基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成二氧雜環戊烷基、六氫嘧啶基、吡啶基或嘧啶基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、氯、氟、側氧基、 OCH_3 、 C(O)OCH_3 或 G^2 。

【0199】 在一些實施例中， G^1 或 G^2 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、N-嗎啉基、呋喃基、咪唑基、三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0200】 在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、N-嗎啉基、呋喃基、咪唑基、三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0201】 在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $C(O)R^D$ 或 $C(O)OR^D$ (例如氟、氯、OH、 OCH_3 、側氧基、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 $C(O)OR^D$ (例如 OH、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。

【0202】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-g)之化合物：



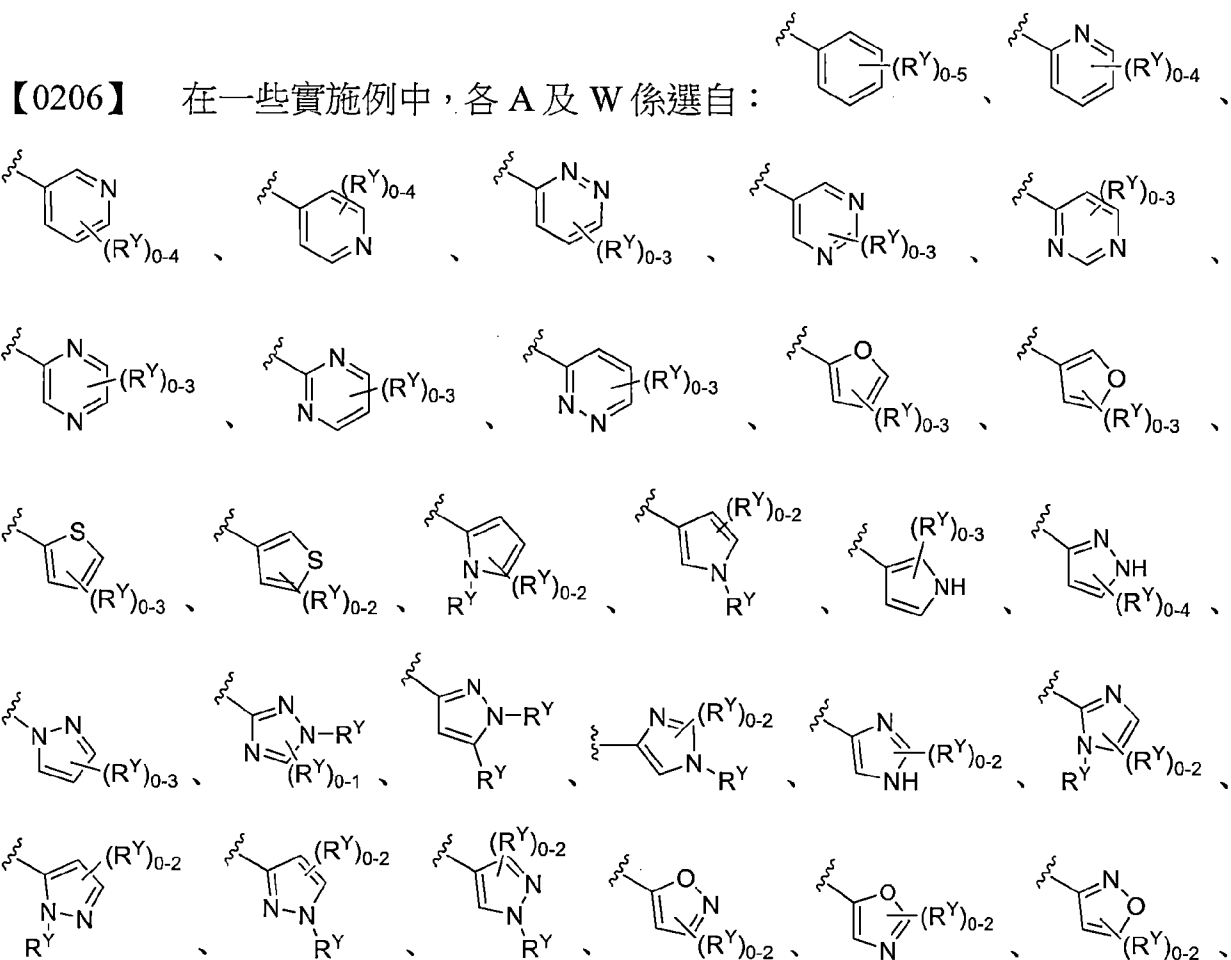
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，其中 A 及 W 各自如關於式(I)所定義。

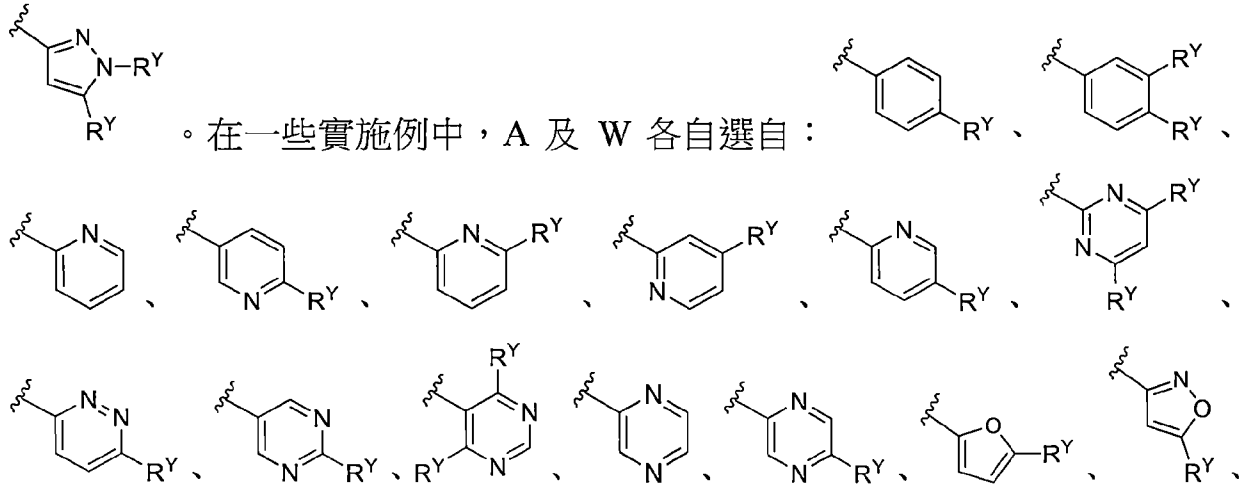
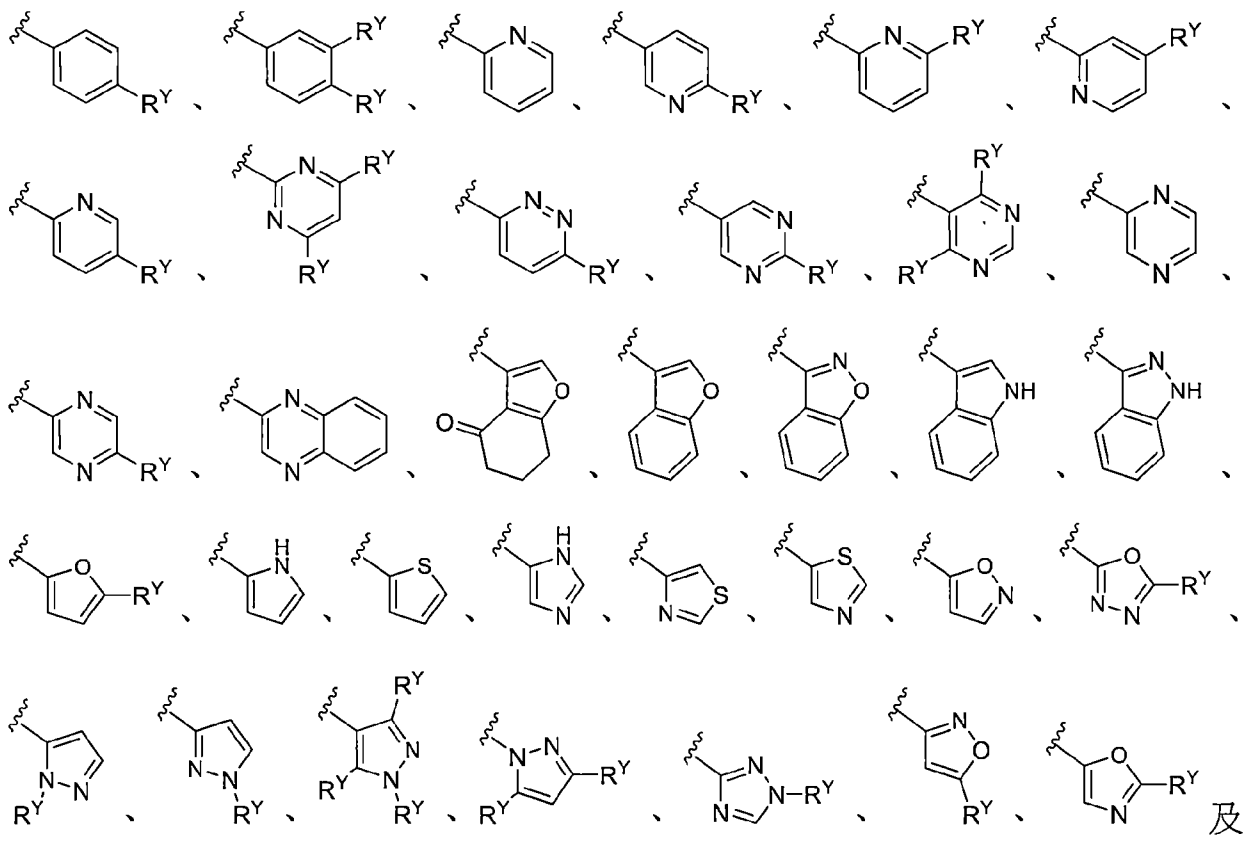
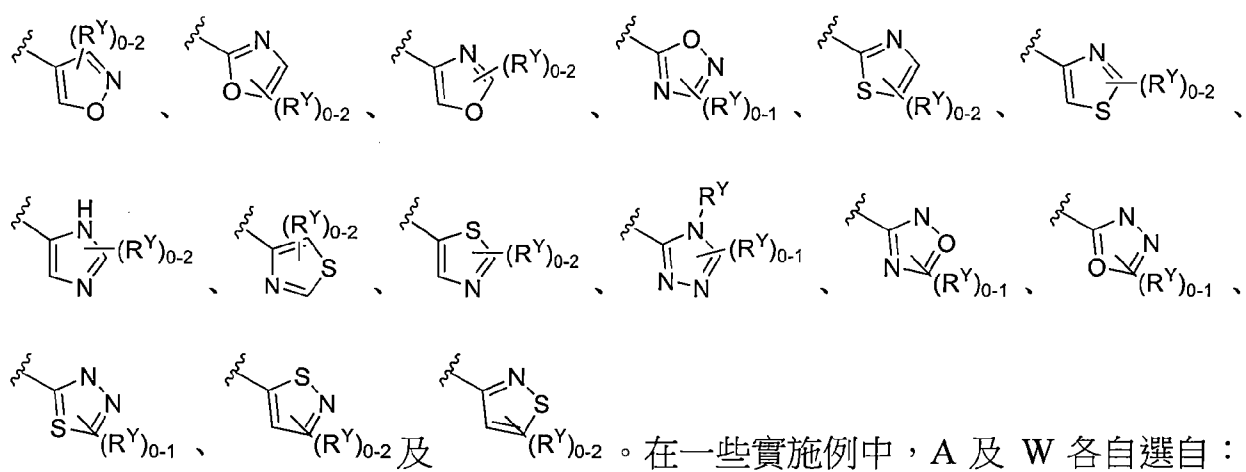
【0203】 在一些實施例中，A 係苯基且 W 獨立地為苯基或 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為苯基。在一些實施例中，A 係苯基且 W 係 5-6 員雜芳基。

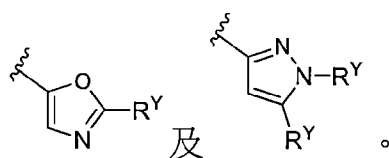
【0204】 在一些實施例中，W 係單環 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，W 之

相鄰原子上的 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合環烷基或雜環基，其視情況經 1-5 個 R^X 取代，形成雙環雜芳基。在一些實施例中，W 係 10 員雜芳基、9 員雜芳基、6 員雜芳基或 5 員雜芳基。在一些實施例中，W 係在價態允許時含有氮、氧或硫之雜芳基。

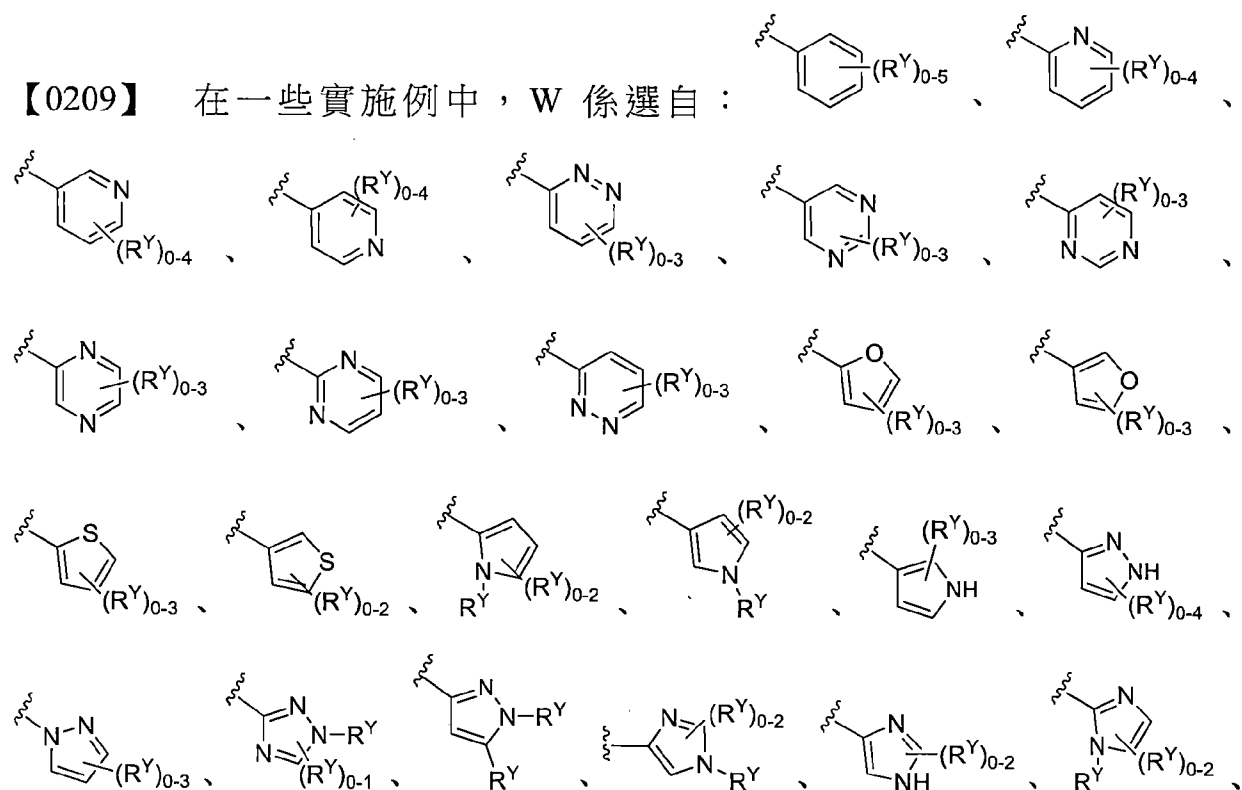
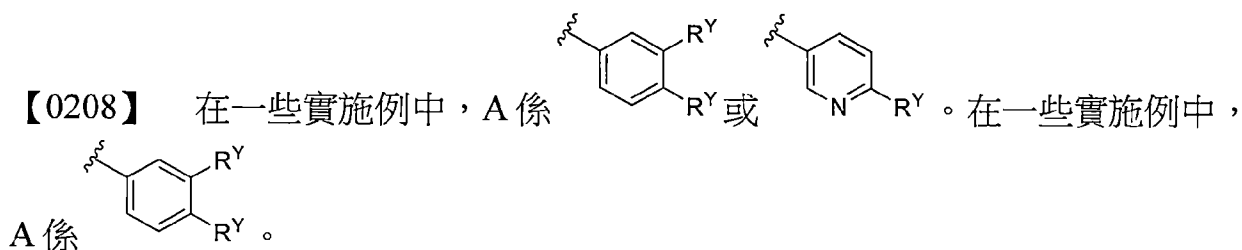
【0205】 在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為視情況經 1-5 個 R^Y 取代之苯基或 5-6 員雜芳基，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、矽烷基氧基- C_1 - C_6 烷基、鹵基、-OR^A、環烷基、雜環基、-C(O)OH、-C(O)OR^D 或 G^I。在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況經 1-5 個 R^Y 基團取代。

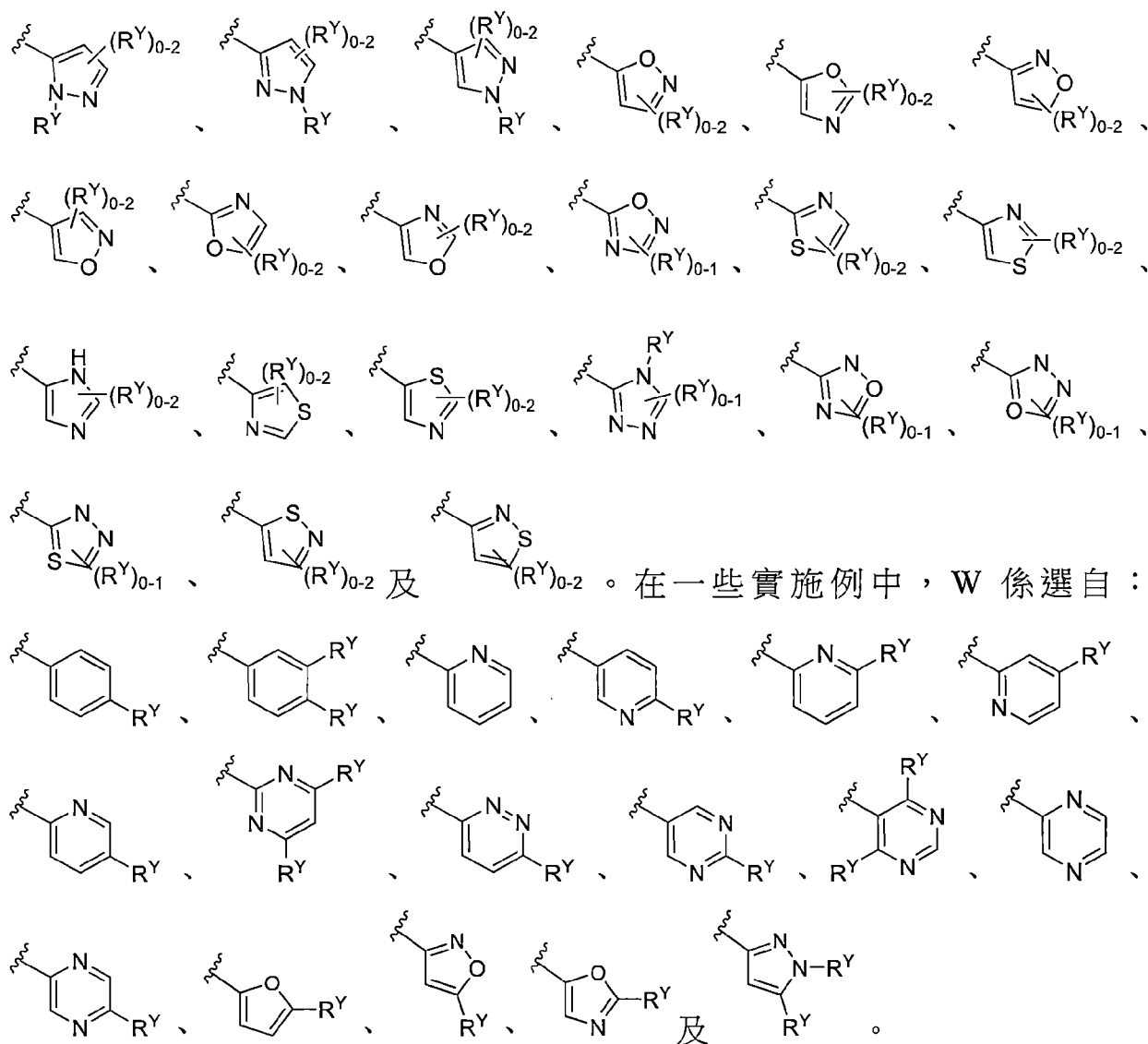






【0207】 在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基或 5-6 員雜芳基，A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、矽烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基、羥基 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、 $-OR^A$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 G^I 。在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中 A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代。





【0210】 在一些實施例中，各 R^Y 獨立地選自氯、氟、側氧基、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH=CHCH_2OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CF_3 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 CH_2SCH_3 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)CH_3$ 、

$C(O)OCH_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 CH_2CN 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $CH=CHCH_2OCH_3$ 、 $CH=CHC(CH_3)_2OH$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $NHS(O)_2CH_3$ 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $S(O)CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 G^1 、 $C(O)NHG^1$ 、 $N(CH_3)CH_2G^1$ 、 NHG^1 、 OG^1 、 CH_2G^1 、 $CH_2CH_2G^1$ 、 $CH_2NHC(O)G^1$ 或 $CH=CHG^1$ 。在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氯、氟、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH=CHCH_2OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 CH_2CN 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 或 G^1 。

【0211】 在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地經相鄰原子上之 2 個 R^Y 取代，且該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員雜芳基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成二氧雜環戊烷基、六氫嘧啶基、吡啶基或嘧啶基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、氟、氯、側氧基、 OCH_3 、 $C(O)OCH_3$ 或 G^2 。

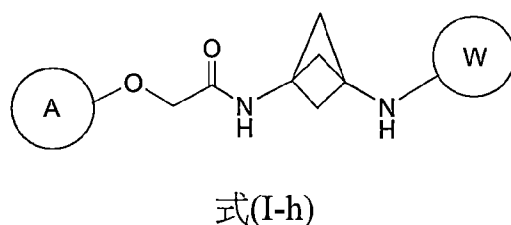
【0212】 在一些實施例中， G^1 或 G^2 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、吡啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、N-嗎啉基、呋喃基、三唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、吡啶基、

苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0213】 在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡唑基、N-嗎啉基、呋喃基、三唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0214】 在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $C(O)R^D$ 或 $C(O)OR^D$ (例如氟、氯、OH、 OCH_3 、側氧基、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 $C(O)OR^D$ (例如 OH、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。

【0215】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-h)之化合物：



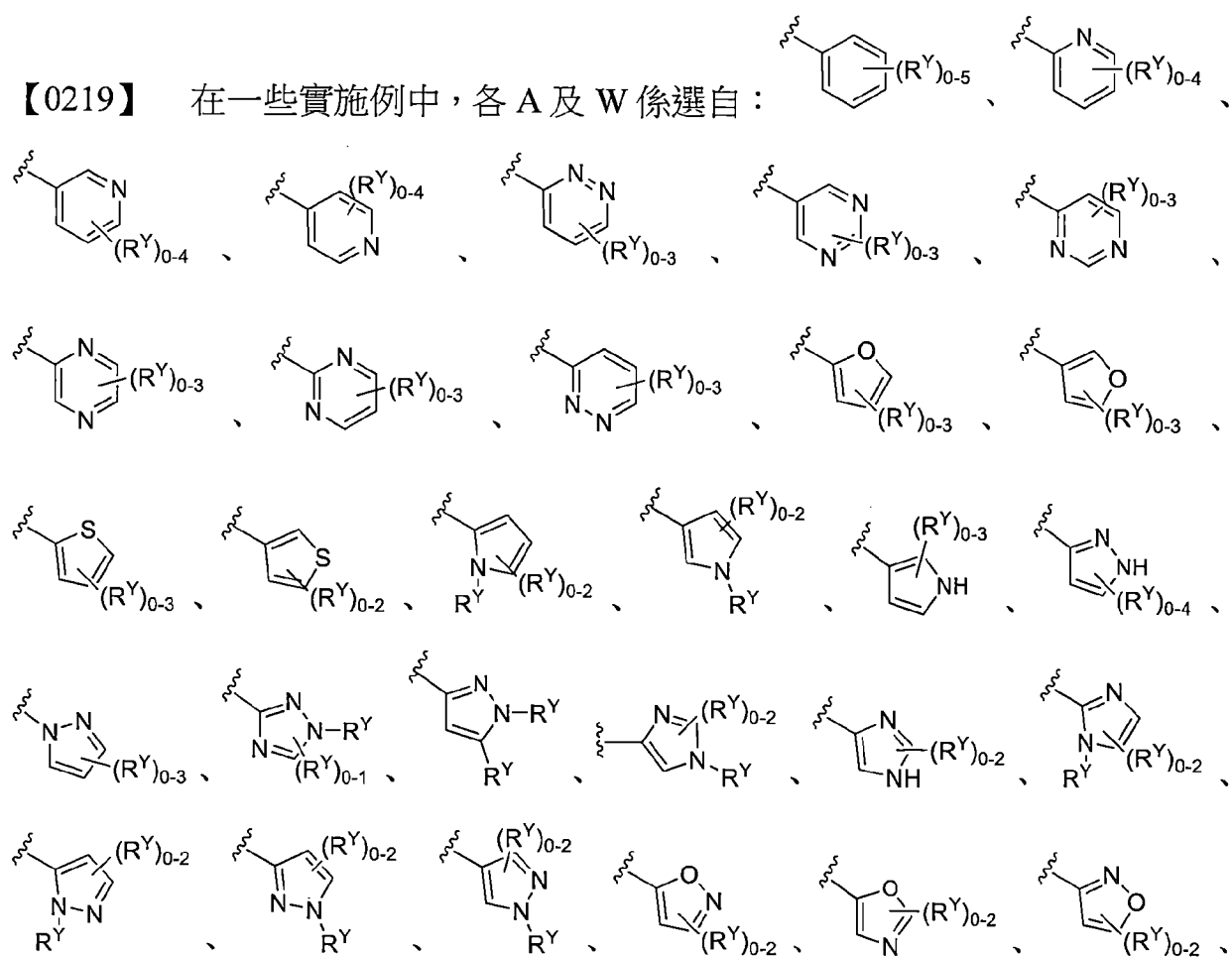
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，其中 A 及 W 各自如關於式(I)所定義。

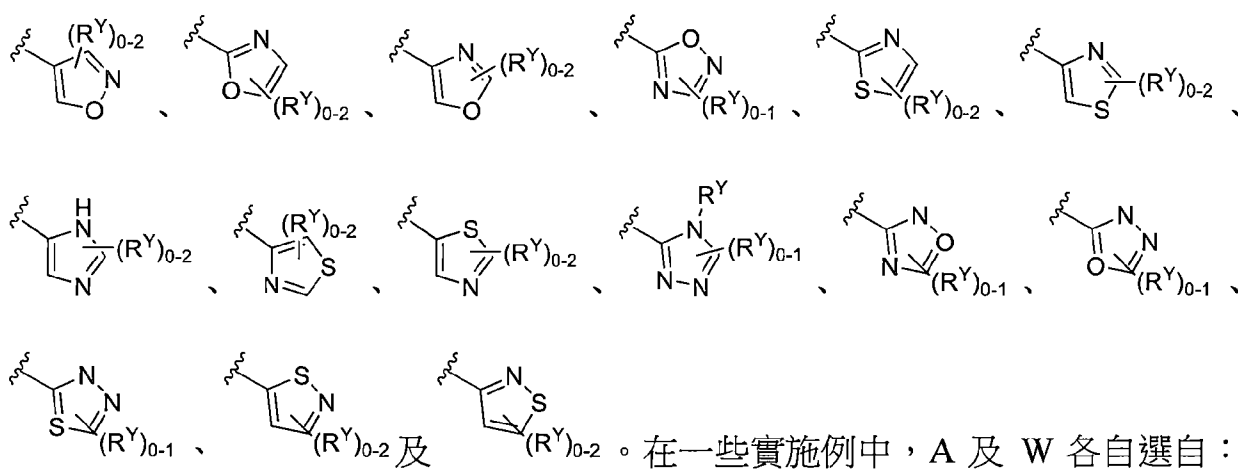
【0216】 在一些實施例中，A 係苯基且 W 獨立地為苯基或 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為苯基。在一些實施例中，A 係苯基且 W 係 5-6 員雜芳基。

【0217】 在一些實施例中，W 係單環 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，W 之

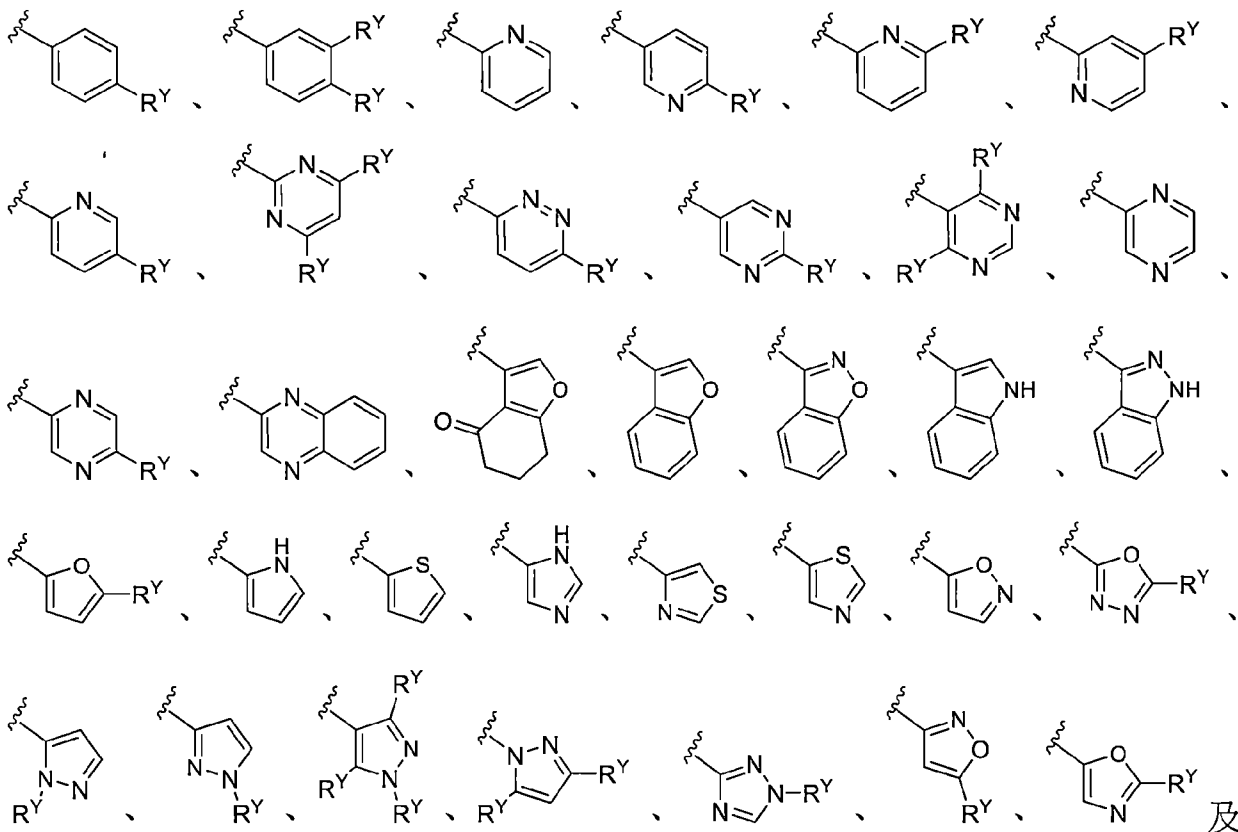
相鄰原子上的 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合環烷基或雜環基，其視情況經 1-5 個 R^X 取代，形成雙環雜芳基。在一些實施例中，W 係 10 員雜芳基、9 員雜芳基、6 員雜芳基或 5 員雜芳基。在一些實施例中，W 係在價態允許時含有氮、氧或硫之雜芳基。

【0218】 在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為視情況經 1-5 個 R^Y 取代之苯基或 5-6 員雜芳基，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、矽烷基氧基- C_1 - C_6 烷基、鹵基、-OR^A、環烷基、雜環基、-C(O)OH、-C(O)OR^D 或 G¹。在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況經 1-5 個 R^Y 基團取代。

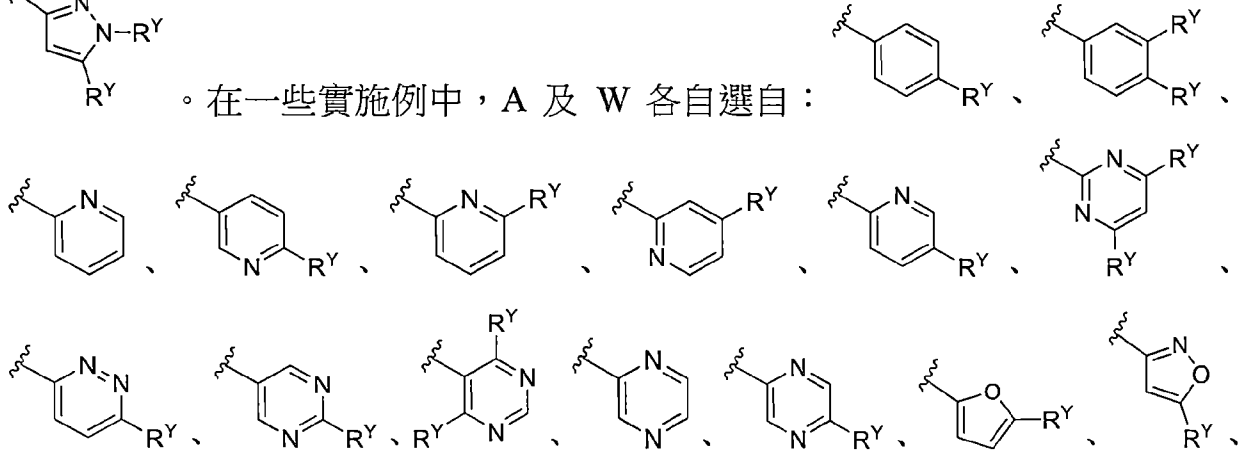


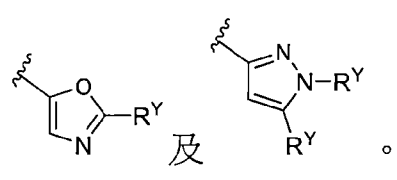


。在一些實施例中，A 及 W 各自選自：

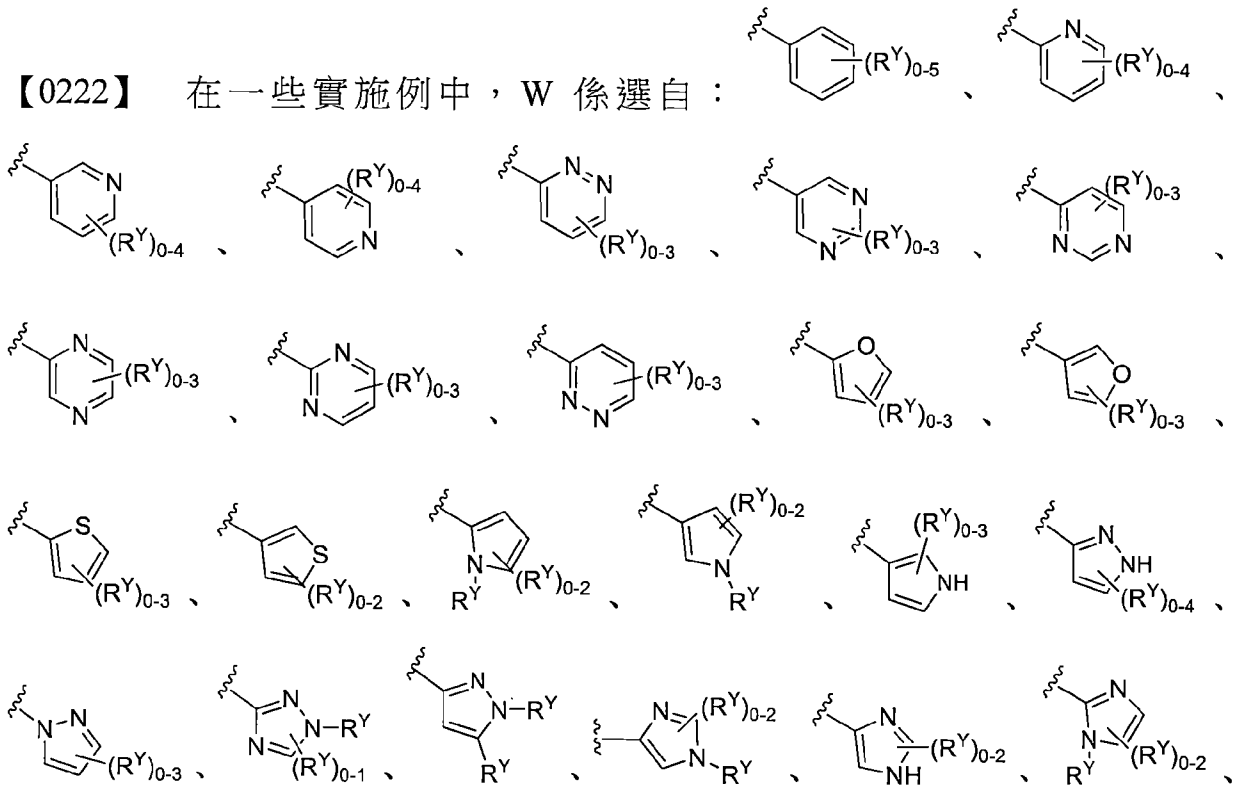
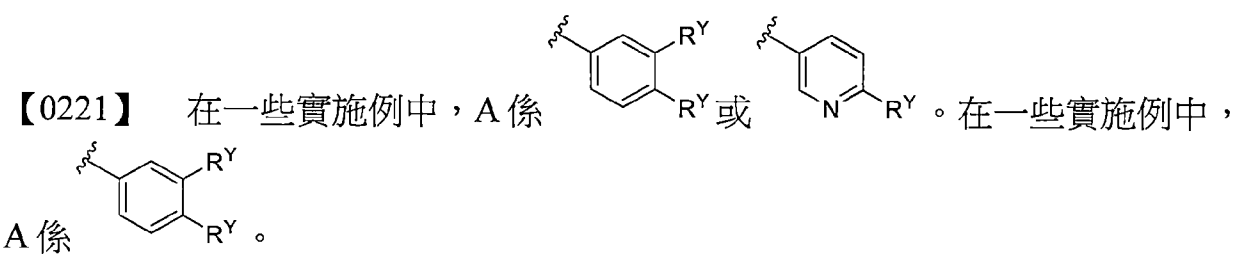


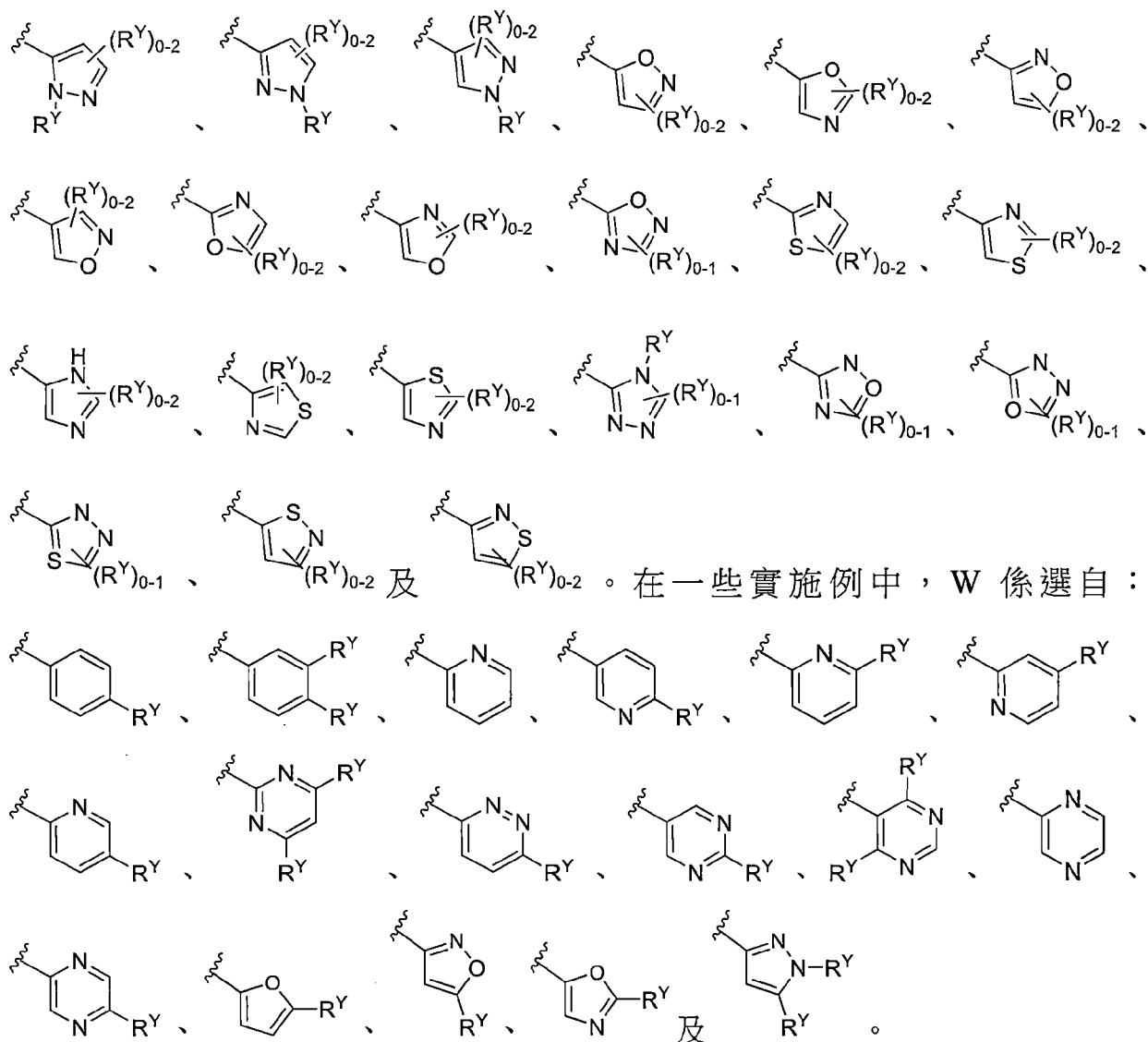
。在一些實施例中，A 及 W 各自選自：





【0220】 在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基或 5-6 員雜芳基，A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代，且各 R^Y 獨立地為 C₁-C₆ 烷基、經基-C₁-C₆ 烷基、鹵基-C₁-C₆ 烷基、鹵基-C₁-C₆ 烷氧基、矽烷氧基-C₁-C₆ 烷氧基、經基 C₁-C₆ 烷氧基、鹵基、-OR^A、-C(O)OH、-C(O)OR^D 或 G^I。在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中 A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代。





【0223】 在一些實施例中，各 R^Y 獨立地選自氯、氟、側氧基、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH=CHCH_2OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CF_3 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 CH_2SCH_3 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)CH_3$ 、

$C(O)OCH_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 CH_2CN 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $CH=CHCH_2OCH_3$ 、 $CH=CHC(CH_3)_2OH$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $NHS(O)_2CH_3$ 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $S(O)CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 G^1 、 $C(O)NHG^1$ 、 $N(CH_3)CH_2G^1$ 、 NHG^1 、 OG^1 、 CH_2G^1 、 $CH_2CH_2G^1$ 、 $CH_2NHC(O)G^1$ 或 $CH=CHG^1$ 。在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氯、氟、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH=CHCH_2OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 CH_2CN 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 或 G^1 。

【0224】 在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地經相鄰原子上之 2 個 R^Y 取代，且該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員雜芳基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成二氧雜環戊烷基、六氫嘧啶基、吡啶基或嘧啶基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、氟、氯、側氧基、 OCH_3 、 $C(O)OCH_3$ 或 G^2 。

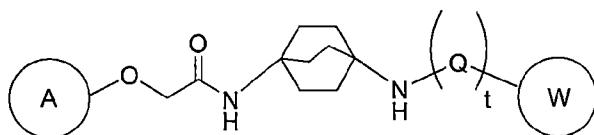
【0225】 在一些實施例中， G^1 或 G^2 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、吡啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、N-嗎啉基、呋喃基、三唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、吡啶基、

苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0226】 在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡唑基、N-嗎啉基、呋喃基、三唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0227】 在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $C(O)R^D$ 或 $C(O)OR^D$ (例如氟、氯、OH、 OCH_3 、側氧基、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 $C(O)OR^D$ (例如 OH、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。

【0228】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-i)之化合物：



式(I-i)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，其中 A、W、Q 及 t 各自如關於式(I)所定義。

【0229】 在一些實施例中，Q 係 $C(O)$ 。在一些實施例中，Q 係 $S(O)_2$ 。

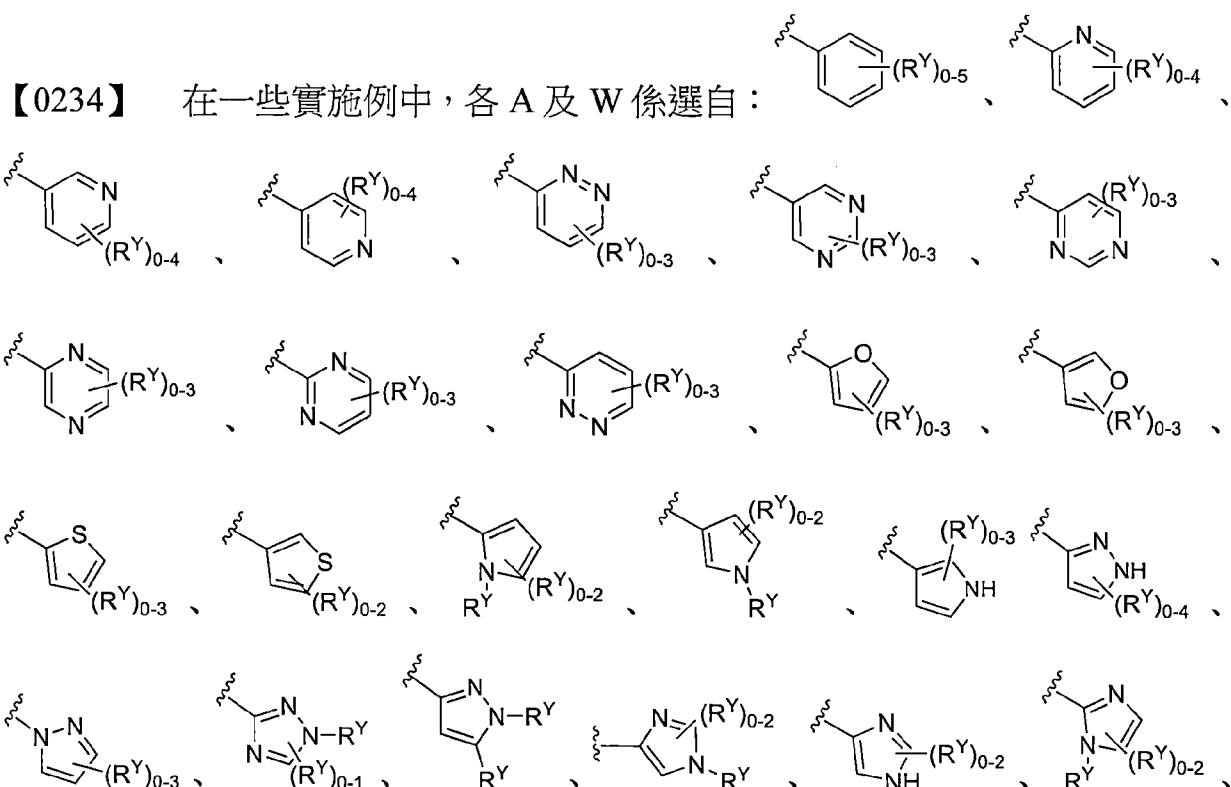
【0230】 在一些實施例中，t 係 1。在一些實施例中，t 係 0。

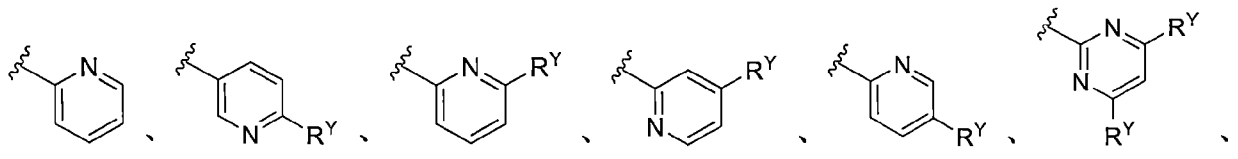
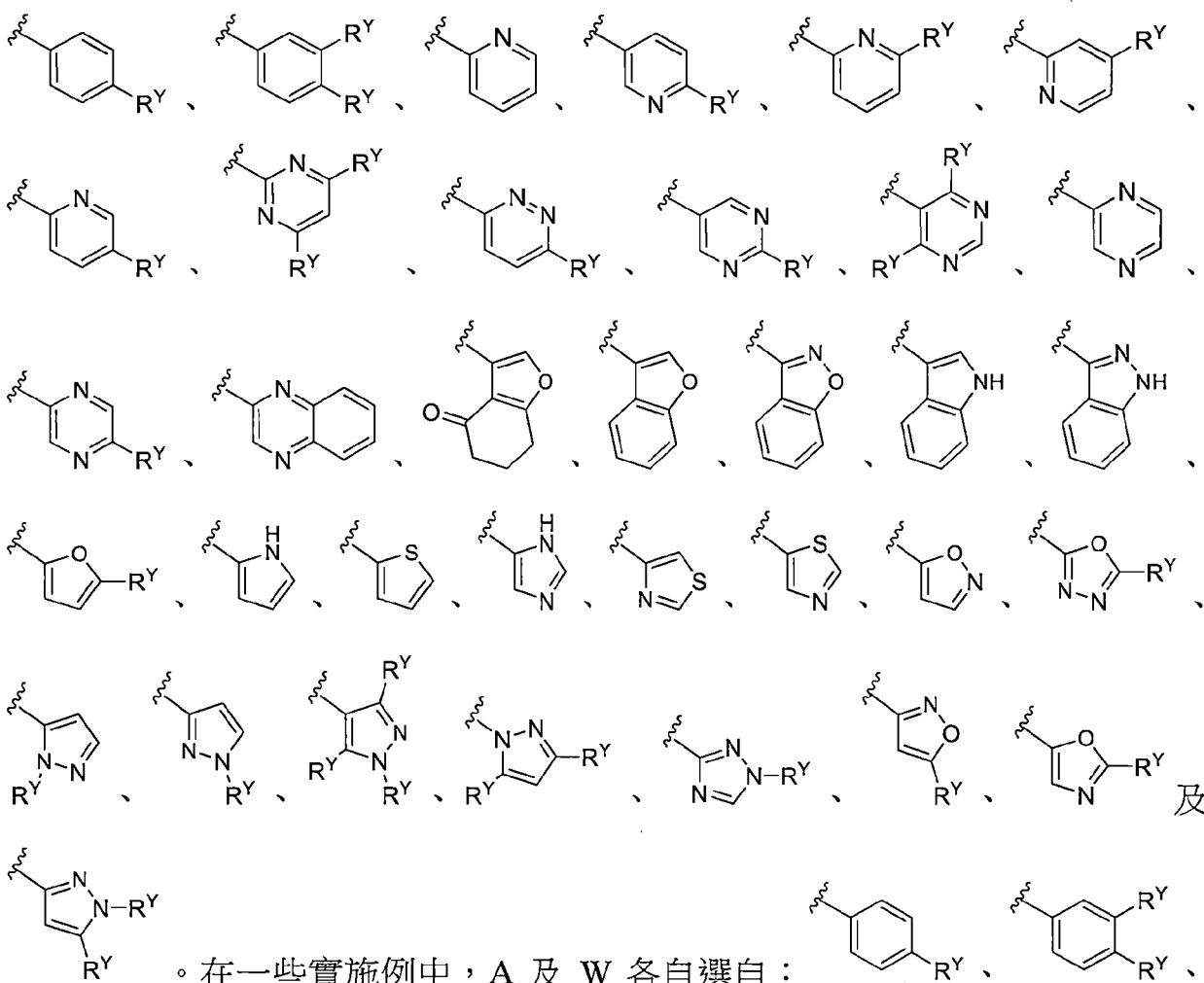
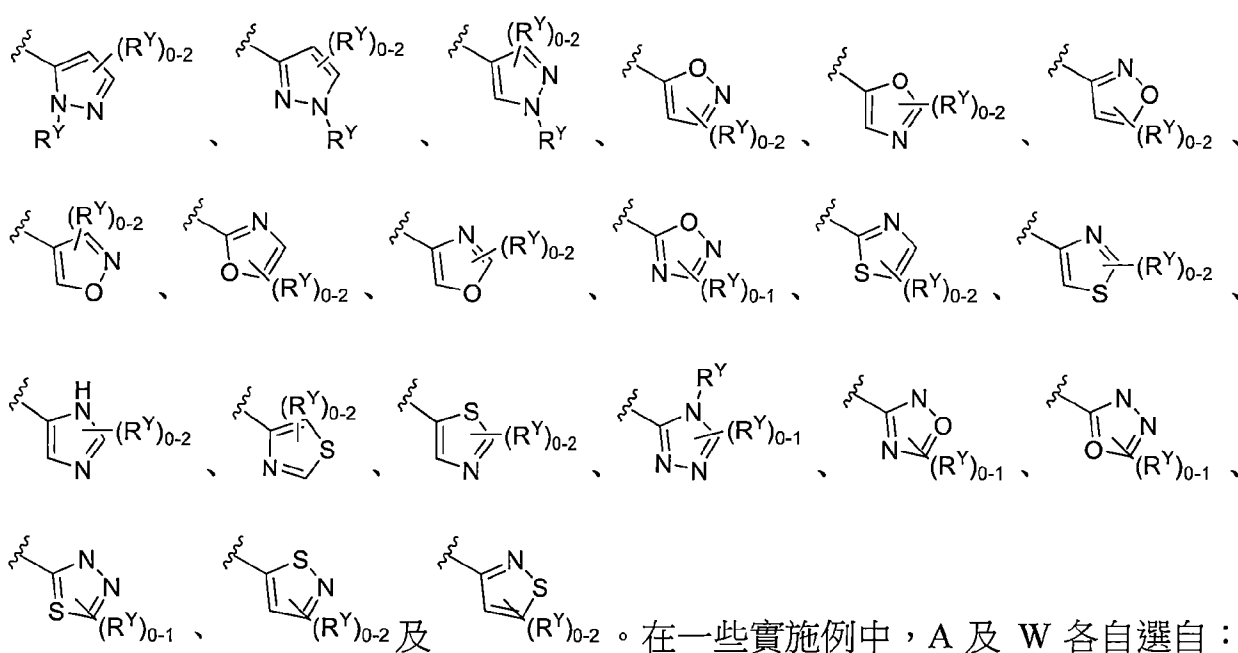
【0231】 在一些實施例中，A 係苯基且 W 獨立地為苯基或 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為苯基。在一些實施例中，A 係苯基且 W 係

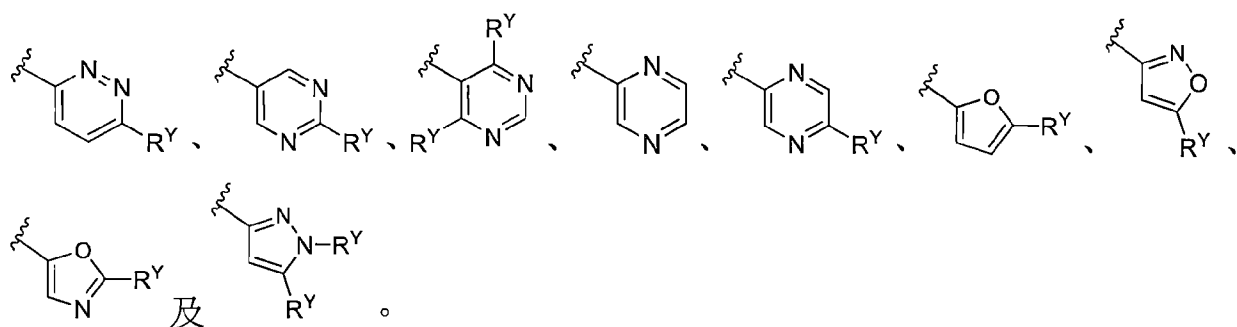
5-6 員雜芳基。

【0232】 在一些實施例中，W 係單環 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，W 之相鄰原子上的 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合環烷基或雜環基，其視情況經 1-5 個 R^X 取代，形成雙環雜芳基。在一些實施例中，W 係 10 員雜芳基、9 員雜芳基、6 員雜芳基或 5 員雜芳基。在一些實施例中，W 係在價態允許時含有氮、氧或硫之雜芳基。

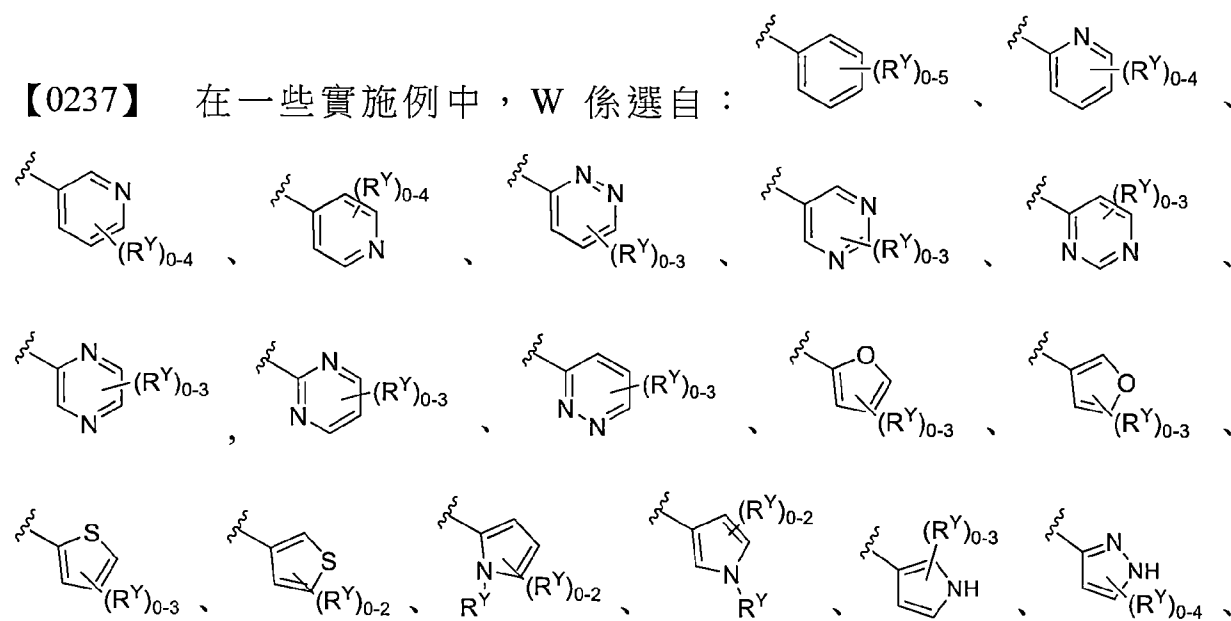
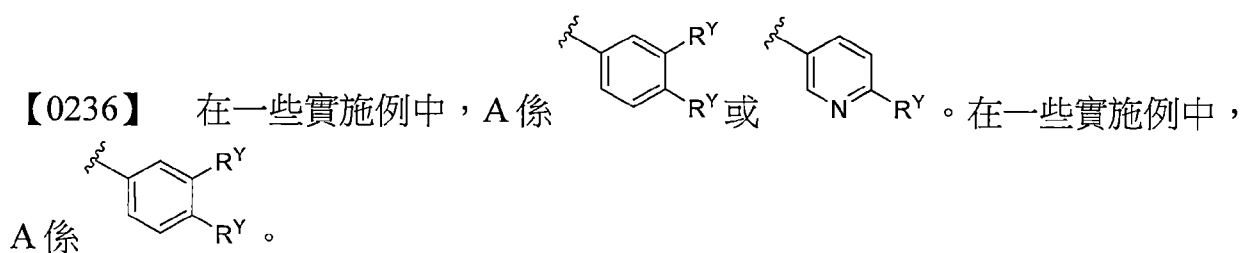
【0233】 在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為視情況經 1-5 個 R^Y 取代之苯基或 5-6 員雜芳基，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、矽烷基氧基- C_1 - C_6 烷基、鹵基、-OR^A、環烷基、雜環基、-C(O)OH、-C(O)OR^D 或 G^I。在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況經 1-5 個 R^Y 基團取代。

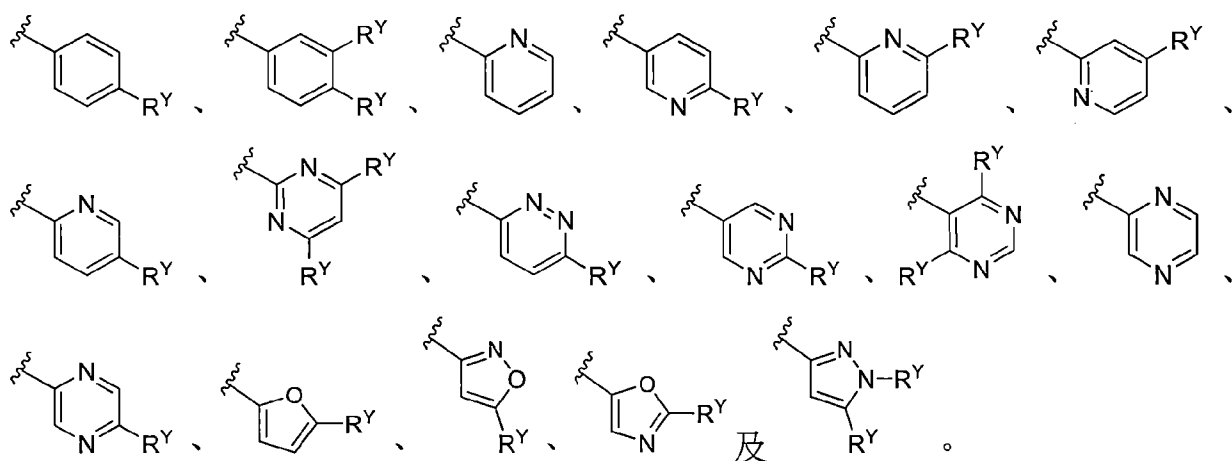
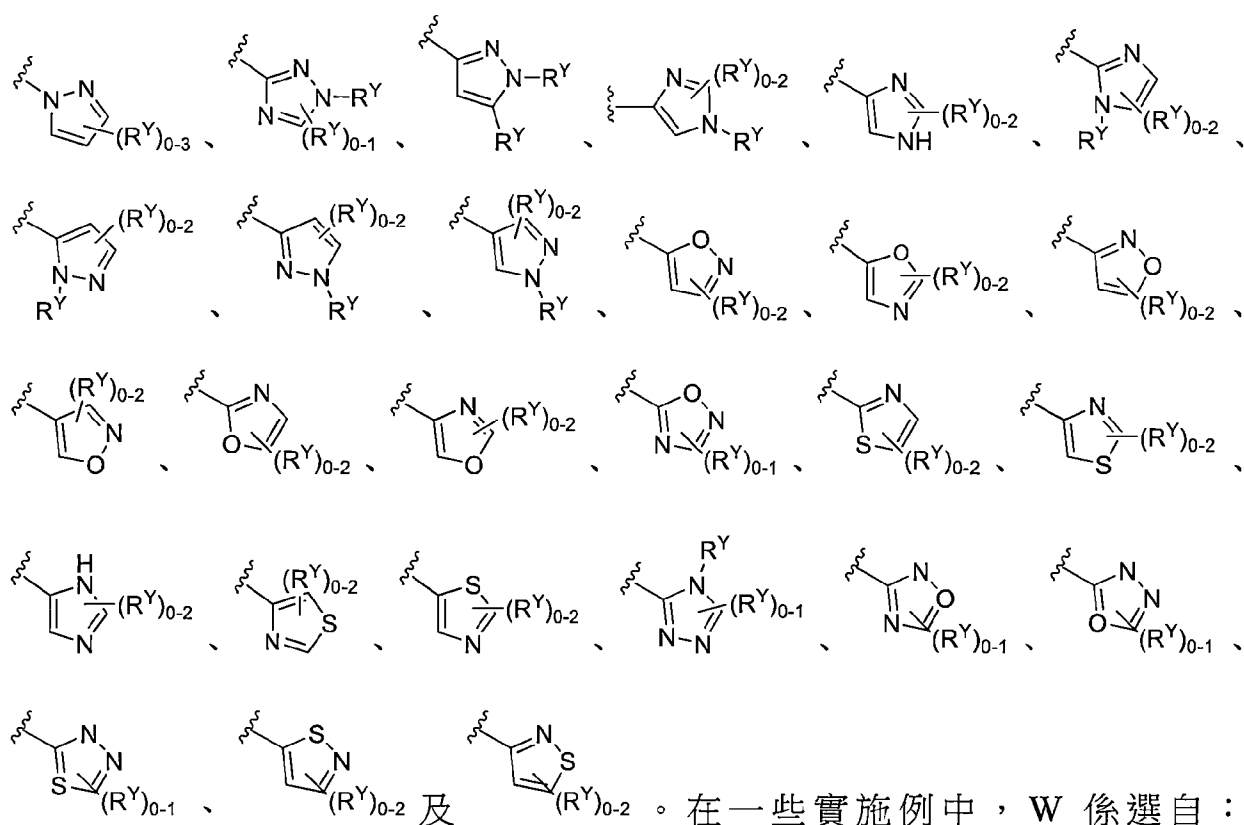






【0235】 在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基或 5-6 員雜芳基，A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、矽烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基、羥基 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、 $-OR^A$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 G^1 。在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中 A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代。





【0238】 在一些實施例中，各 R^Y 獨立地選自氯、氟、側氧基、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH=CHCH_2OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CF_3 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 CH_2SCH_3 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OH 、
 CH_2OCH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 OCHF_2 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CH_2CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
 $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 NHCH_2CH_3 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 SCH_3 、
 SCH_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 G^1 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHG}^1$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{G}^1$ 、 NHG^1 、
 OG^1 、 CH_2G^1 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{G}^1$ 、 $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{G}^1$ 或 $\text{CH}=\text{CHG}^1$ 。在一些實施例中，各
 R^Y 獨立地為氯、氟、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CH_2NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、
 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 OCHF_2 、
 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 CH_2CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或 G^1 。

【0239】 在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地經相鄰原子上之 2 個 R^Y 取代，
 且該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員雜芳基
 環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，該 2 個 R^Y 連同其所連接
 之原子一起形成二氧雜環戊烷基、六氫嘧啶基、吡啶基或嘧啶基環，其各自視
 情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、氟、氯、
 側氧基、 OCH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 或 G^2 。

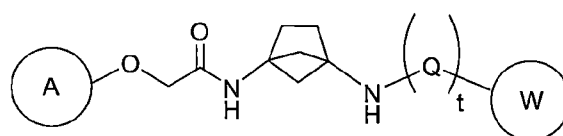
【0240】 在一些實施例中， G^1 或 G^2 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環
 己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡
 啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、N-嗎啉基、呋喃基、三唑基、氧雜環丁烷基

或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啉基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0241】 在一些實施例中， G^1 係吡咯啉基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、N-嗎啉基、呋喃基、三唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啉基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0242】 在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $C(O)R^D$ 或 $C(O)OR^D$ (例如氟、氯、OH、 OCH_3 、側氧基、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 $C(O)OR^D$ (例如 OH、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。

【0243】 在一些實施例中，該式(I)之化合物係式(I-j)之化合物：



式(I-j)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，其中 A、W、Q 及 t 各自如關於式(I)所定義。

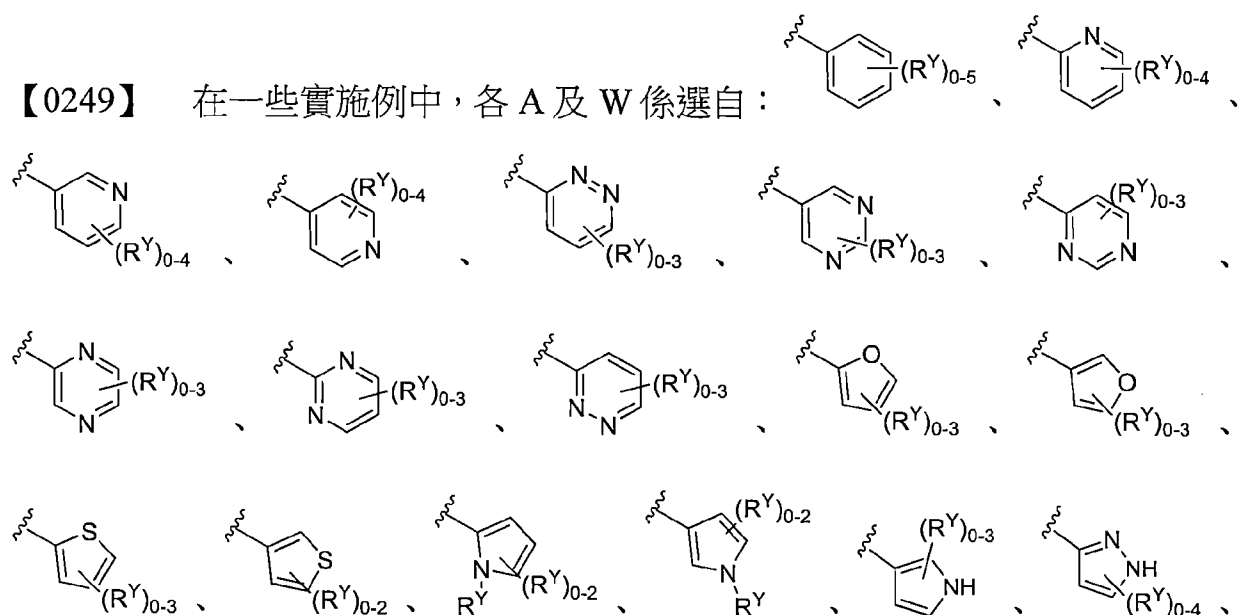
【0244】 在一些實施例中，Q 係 $C(O)$ 。在一些實施例中，Q 係 $S(O)_2$ 。

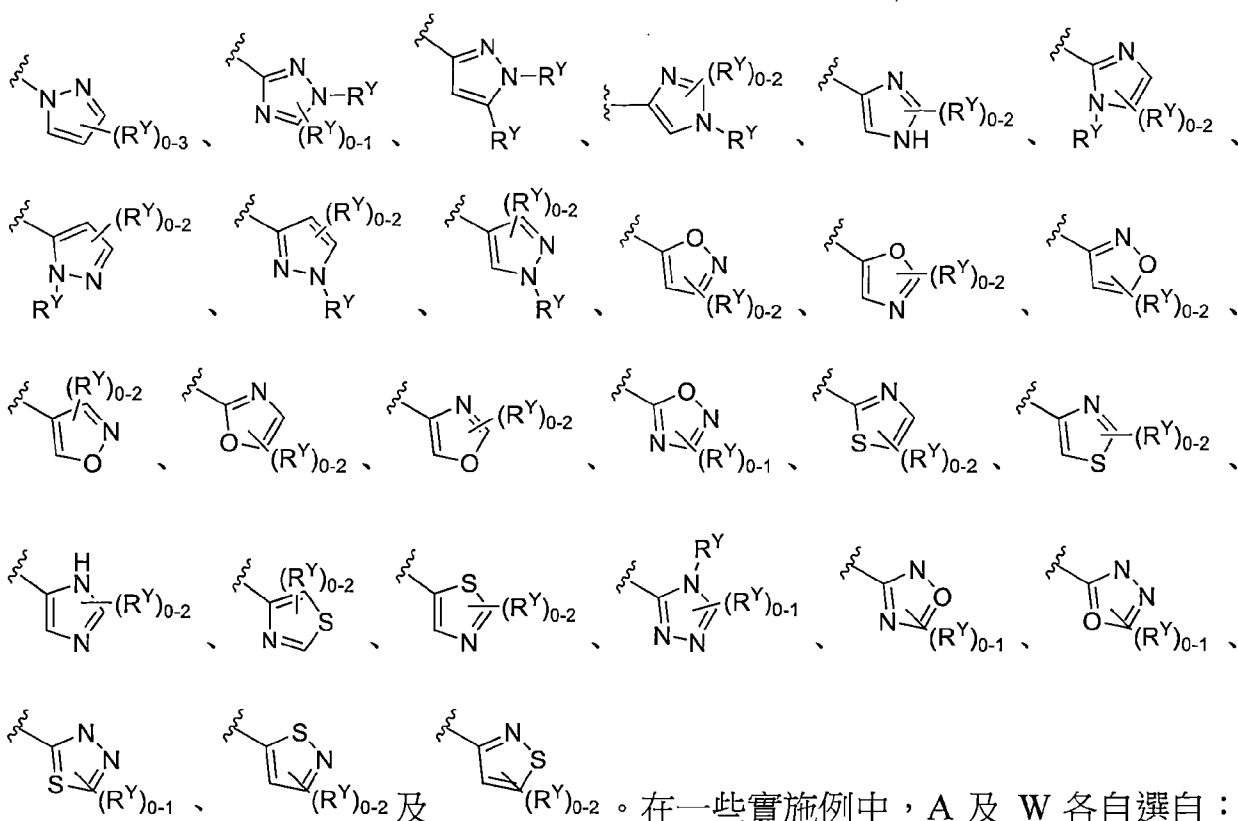
【0245】 在一些實施例中，t 係 1。在一些實施例中，t 係 0。

【0246】 在一些實施例中，A 係苯基且 W 獨立地為苯基或 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為苯基。在一些實施例中，A 係苯基且 W 係 5-6 員雜芳基。

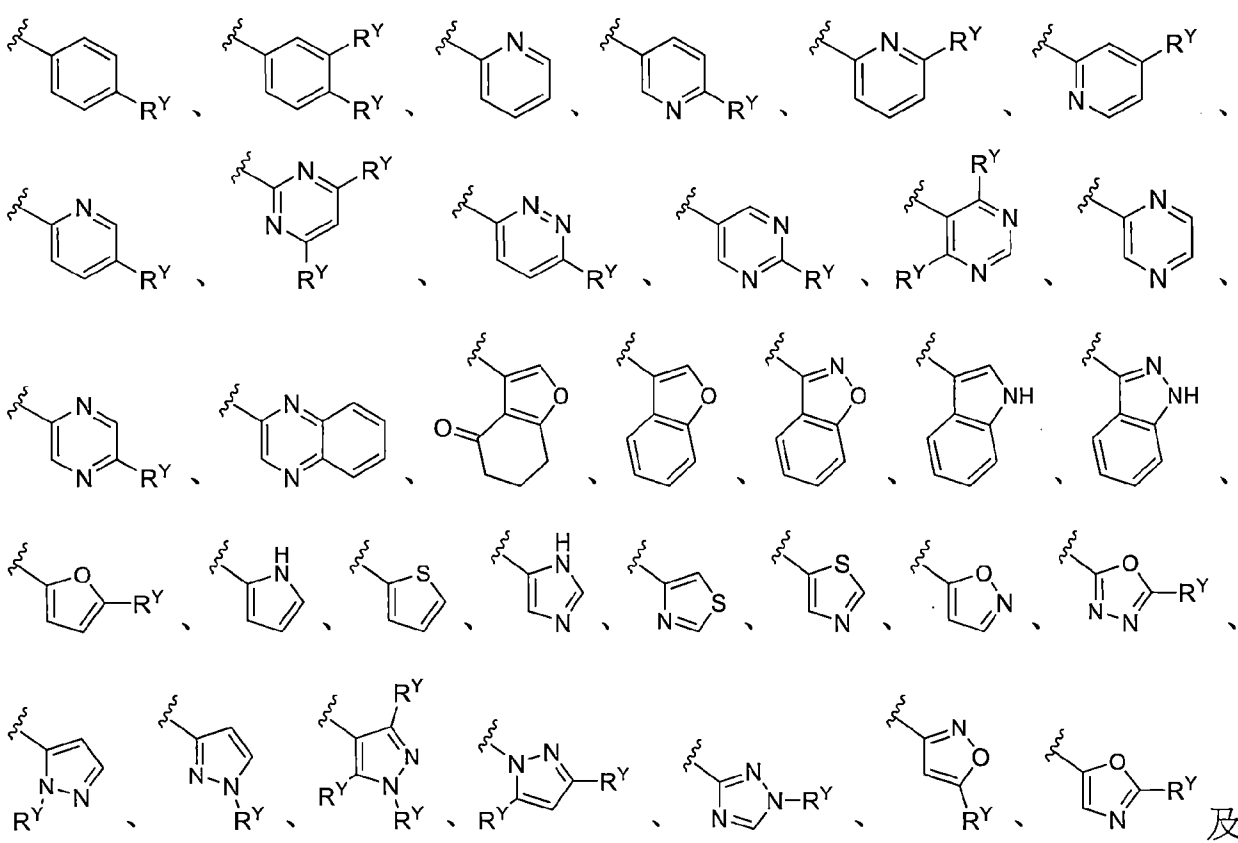
【0247】 在一些實施例中，W 係單環 5-6 員雜芳基。在一些實施例中，W 之相鄰原子上的 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合環烷基或雜環基，其視情況經 1-5 個 R^X 取代，形成雙環雜芳基。在一些實施例中，W 係 10 員雜芳基、9 員雜芳基、6 員雜芳基或 5 員雜芳基。在一些實施例中，W 係在價態允許時含有氮、氧或硫之雜芳基。

【0248】 在一些實施例中，各 A 及 W 獨立地為視情況經 1-5 個 R^Y 取代之苯基或 5-6 員雜芳基，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、矽烷基氧基- C_1 - C_6 烷基、鹵基、-OR^A、環烷基、雜環基、-C(O)OH、-C(O)OR^D 或 G^I。在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況經 1-5 個 R^Y 基團取代。

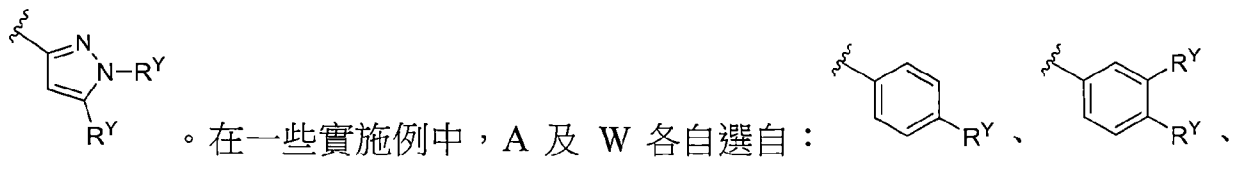




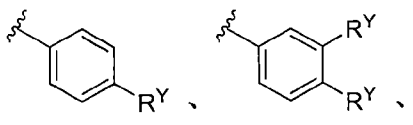
。在一些實施例中，A 及 W 各自選自：

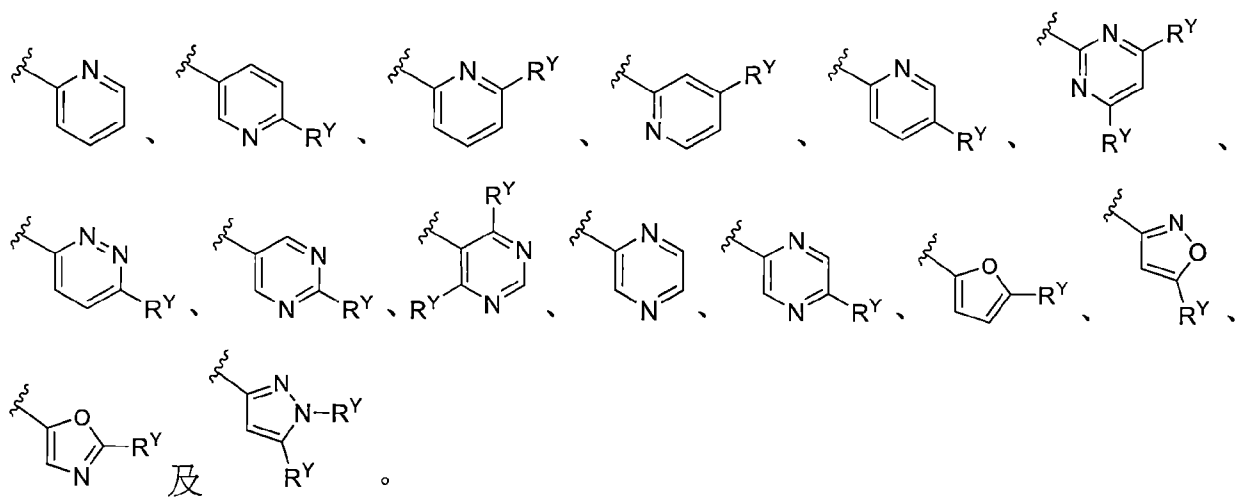


及

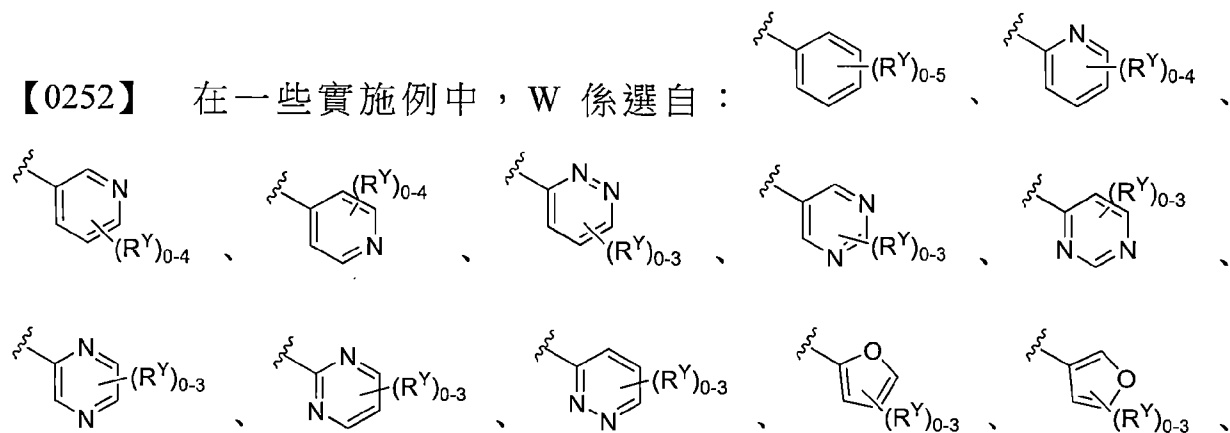
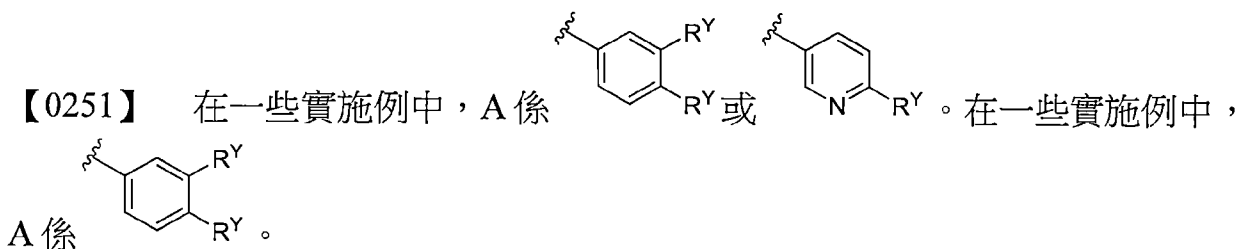


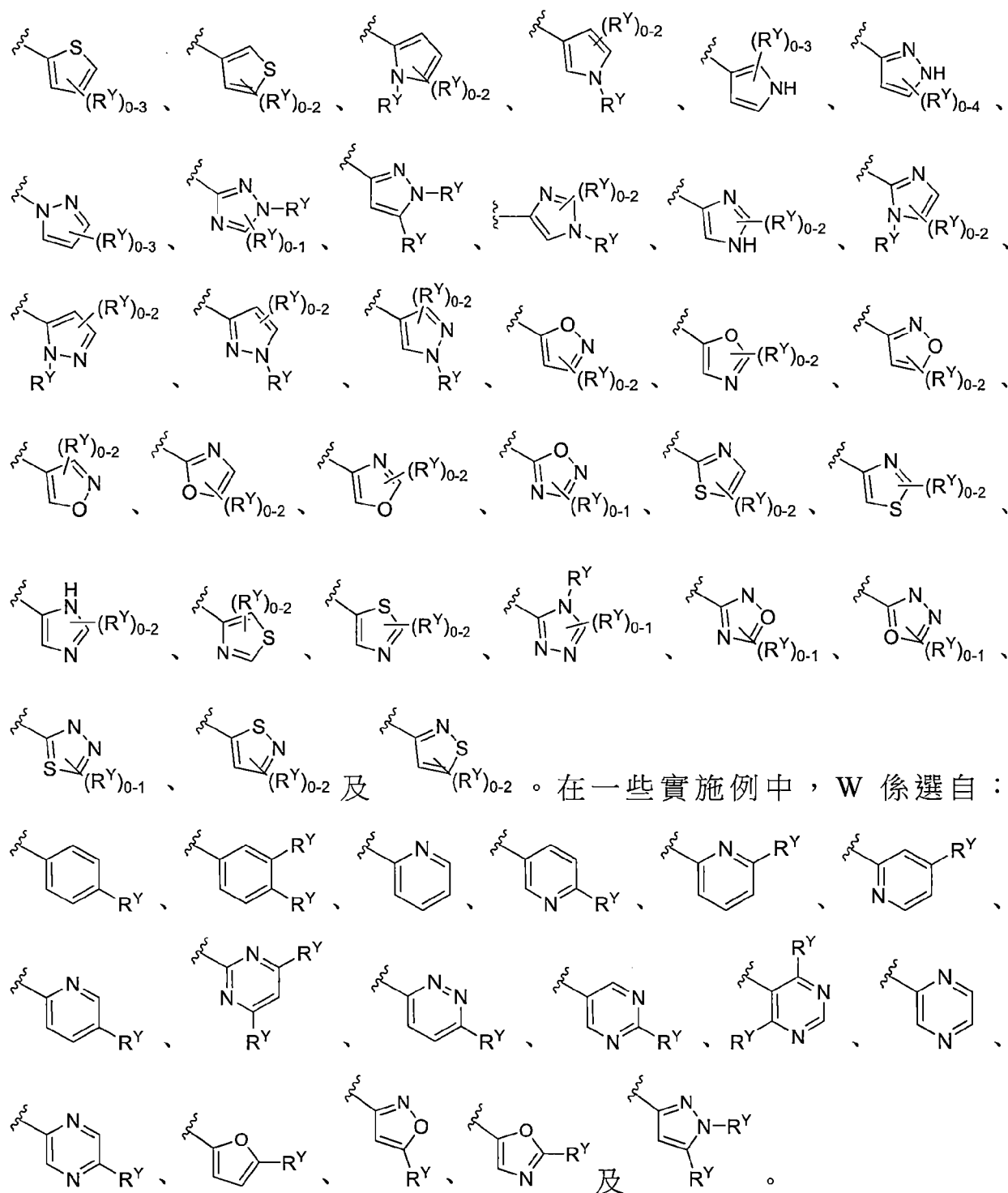
。在一些實施例中，A 及 W 各自選自：





【0250】 在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基或 5-6 員雜芳基，A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代，且各 R^Y 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、矽烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基、羥基 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、-OR^A、-C(O)OH、-C(O)OR^D 或 G¹。在一些實施例中，A 係苯基或吡啶基且 W 係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中 A 及 W 各自視情況經 1-5 個 R^Y 取代。





【0253】 在一些實施例中，各 R^Y 獨立地選自氯、氟、側氧基、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH=CHCH_2OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、

CH₂CH₂CH₂OCH₃、CH₂CF₃、CH₂C(CH₃)₂OH、CH₂SCH₃、CH₂CN、CH₂CH₂CN、
CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、CH₂NHC(O)CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、
OCH₂CH₂OCH₃、OCH(CH₃)₂、OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂N(CH₃)₂、CH₂OH、
CH₂OCH₃、OCH₂CH₂OH、OCHF₂、OCF₃、OCH₃、CH₂OH、C(O)OH、C(O)CH₃、
C(O)OCH₃、C(O)NH₂、C(O)NHCH₂CH₂CH₂OH、CH₂CN、C(O)OCH₂CH₃、
C(O)NHCH₂CH₃、OCH₂CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃、CH₂N(CH₃)₂、CH₂NHC(O)CH₃、
CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、CH=CHCH₂OCH₃、CH=CHC(CH₃)₂OH、N(CH₃)₂、
N(CH₂CH₃)₂、NHCH₂CH₃、NHC(O)CH₃、NHC(O)CH₂OCH₃、NHS(O)₂CH₃、SCH₃、
SCH₂CH₃、SO₂NH₂、S(O)CH₃、S(O)₂CH₃、G¹、C(O)NHG¹、N(CH₃)CH₂G¹、NHG¹、
OG¹、CH₂G¹、CH₂CH₂G¹、CH₂NHC(O)G¹ 或 CH=CHG¹。在一些實施例中，各
R^Y獨立地為氯、氟、CN、OH、CF₃、CHF₂、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₂CH₃、
CH=CHCH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂NH₂、NHCH₃、CH₂NHC(O)CH₃、N(CH₂CH₃)₂、
CH₂N(CH₃)₂、C(CH₃)₂OH、OCH₃、CH₂OH、CH₂OCH₃、OCH₂CH₂OH、OCHF₂、
OCF₃、OCH₃、CH₂OH、C(O)OH、CH₂CN、C(O)OCH₂CH₃、C(O)NHCH₂CH₃、
OCH₂CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃ 或 G¹。

【0254】 在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地經相鄰原子上之 2 個 R^Y 取代，
且該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成 3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員雜芳基
環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，該 2 個 R^Y 連同其所連接
之原子一起形成二氧雜環戊烷基、六氫嘧啶基、吡啶基或嘧啶基環，其各自視
情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為 C₁-C₆ 烷基、氟、氯、
側氧基、OCH₃、C(O)OCH₃ 或 G²。

【0255】 在一些實施例中，G¹ 或 G² 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環

己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、N-嗎啉基、呋喃基、三唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

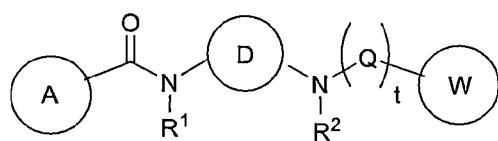
【0256】 在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、N-嗎啉基、呋喃基、三唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

【0257】 在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $C(O)R^D$ 或 $C(O)OR^D$ (例如氟、氯、OH、 OCH_3 、側氧基、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 $C(O)OR^D$ (例如 OH、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。

【0258】 在一些實施例中，該式(I)之化合物(例如式(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)或(I-i)之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽係調配為包含所揭示之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥學上可接受之組成物形式。

【0259】 在一些實施例中，該式(I)之化合物(例如式(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)或(I-i)之化合物)係選自表 1 中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體。

【0260】 本文亦揭示式(II)之化合物：



式(II)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，其中：

D 係橋連雙環環烷基、橋連雙環雜環基或立方烷基，其中各橋連雙環環烷基、橋連雙環雜環基或立方烷基視情況經 1-4 個 R^X 取代；且其中若該橋連雙環雜環基含有可取代氮部分，則該可取代氮部分可視情況經 R^{N1} 取代；

R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_2 - C_6 烷基、羥基- C_2 - C_6 烷基或矽烷基氧基- C_2 - C_6 烷基；

R^{N1} 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 - C_6 烷基、羥基- C_2 - C_6 烷基、鹵基- C_2 - C_6 烷基、胺基- C_2 - C_6 烷基、氰基- C_2 - C_6 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 及 $-S(O)_2 R^D$ ；

Q 係 $C(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

A 及 W 各自獨立地為苯基或 5-6 員雜芳基，其中各苯基或 5-6 員雜芳基視情況經 1-5 個 R^Y 取代；

各 R^X 獨立地選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、胺基- C_1 - C_6 烷基、氰基- C_1 - C_6 烷基、側氧基、鹵基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2 R^D$ 及 G^2 ；

各 R^Y 獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、羥基- C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烯基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、胺基- C_1 - C_6 烷基、

醯胺基-C₁-C₆ 烷基、氰基-C₁-C₆ 烷基、矽烷氧基-C₁-C₆ 烷氧基、羥基-C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烯基、C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷氧基、側氧基、鹵基、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、S(O)NR^BR^C、-NR^BS(O)₂R^D、-OS(O)R^D、-OS(O)₂R^D、R^FS-C₁-C₆ 烷基、R^DC(O)NR^B-C₁-C₆ 烷基、(R^B)(R^C)N-C₁-C₆ 烷氧基、R^DOC(O)NR^B-C₁-C₆ 烷基、G¹、G¹-C₁-C₆ 烷基、G¹-N(R^B)、G¹-C₁-C₆ 烯基、G¹-O-、G¹C(O)NR^B-C₁-C₆ 烷基及 G¹-NR^BC(O)；或

相鄰原子上之 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成稠合苯基、3-7 員稠合環烷基環、3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員稠合雜芳基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代；

各 G¹ 或 G² 獨立地為 3-7 員環烷基、4-7 員雜環基、芳基或 5-6 員雜芳基，其中各 3-7 員環烷基、4-7 員雜環基、芳基或 5-6 員雜芳基視情況經 1-6 個 R^Z 取代；

各 R^Z 獨立地選自由以下組成之群：C₁-C₆ 烷基、羥基-C₁-C₆ 烷基、鹵基-C₁-C₆ 烷基、鹵基、氰基、側氧基、-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 及 -S(O)₂R^D；

R^A 在每次出現時獨立地為氫、C₁-C₆ 烷基、鹵基-C₁-C₆ 烷基、-RA¹、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D 或 -C(O)OR^D；

R^B 及 R^C 各自獨立地為氫、C₁-C₆ 烷基、羥基-C₁-C₆ 烷基、G¹-C₁-C₆ 烷基、3-7 員環烷基或 4-7 員雜環基，其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經 1-6 個 R^Z 取代；或

R^B 及 R^C 連同其所連接之原子一起形成視情況經 1-6 個 R^Z 取代之 3-7 員環烷基或雜環基環；

R^D 在每次出現時獨立地為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基或鹵基- C_1-C_6 烷基；

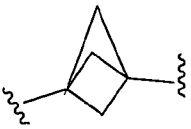
各 R^E 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基或鹵基- C_1-C_6 烷基；

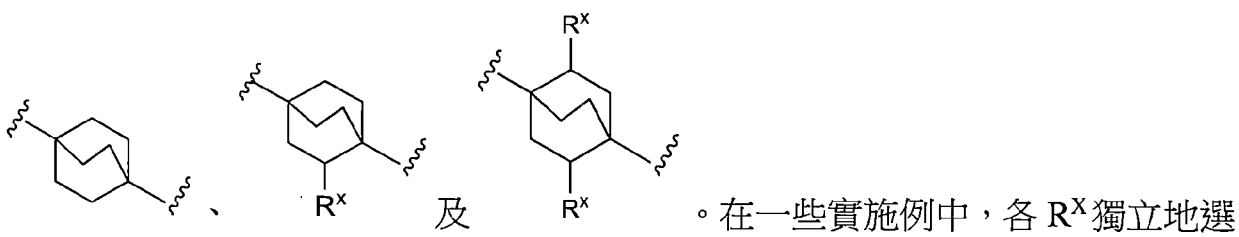
各 R^F 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基或鹵基；

各 RA^1 係 3-7 員環烷基或 4-7 員雜環基；

m 在 R^F 係氫或 C_1-C_6 烷基時為 1，在 R^F 係 C_1-C_6 烷基時為 3，或在 R^F 係鹵基時為 5；且

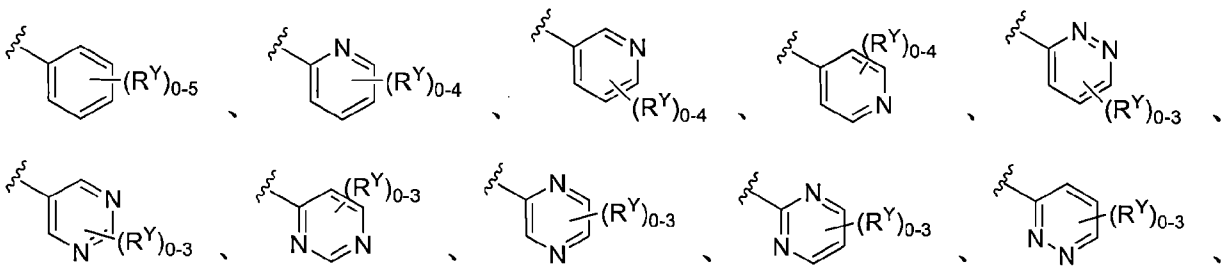
t 係 0 或 1。

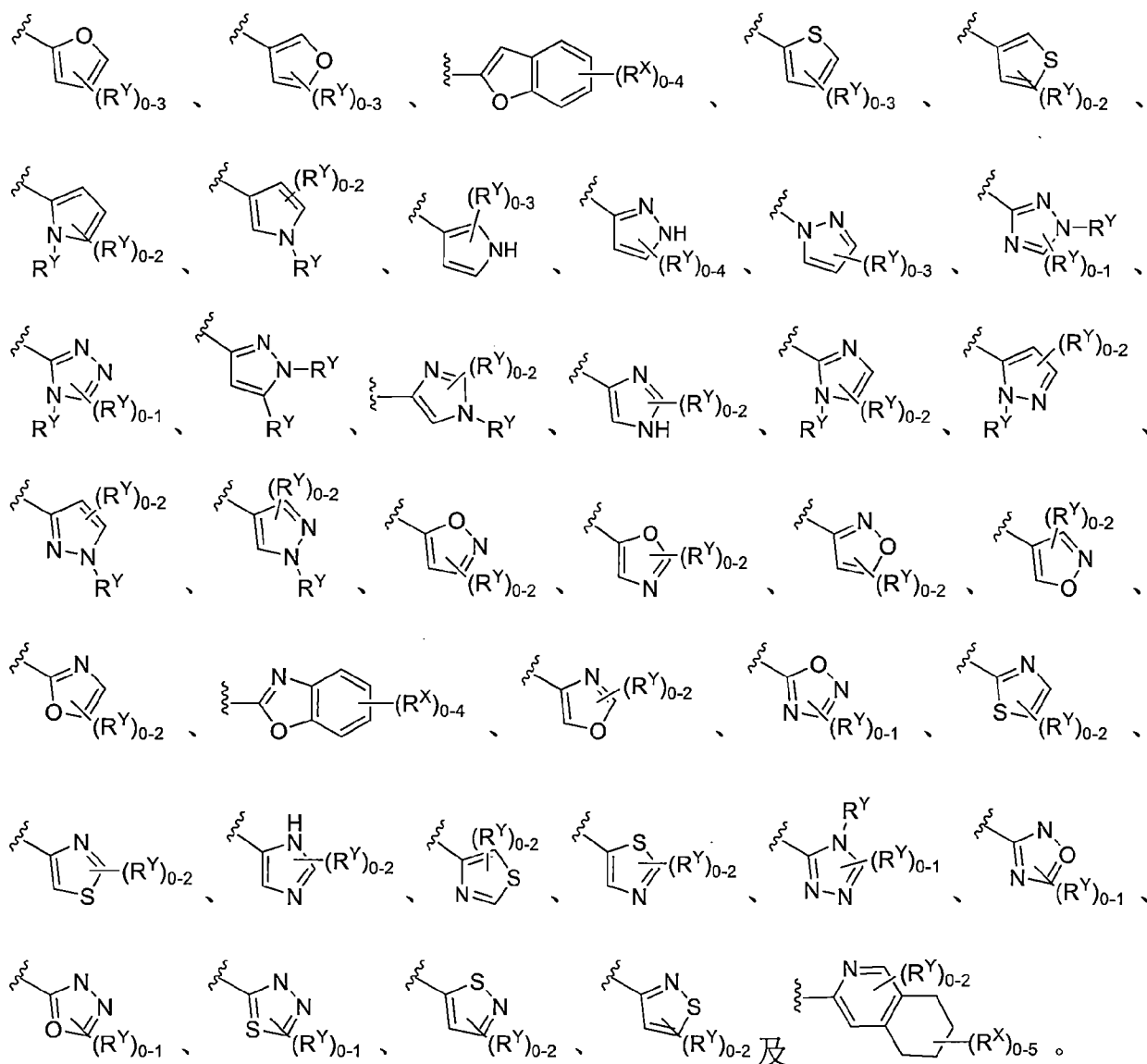
【0261】 在一些實施例中， D 係選自由以下組成之群：、



自由以下組成之群：側氧基、 $-OR^A$ (例如 OH 或 OCH_3)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ (例如 $-C(O)OCH_3$)、鹵基及羥基- C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 及 R^2 各自獨立地為氫或 CH_3 。

【0262】 在一些實施例中， A 及 W 各自獨立地選自由以下組成之群：





【0263】 在一些實施例中，各 R^Y 獨立地為氯、氟、側氧基、CN、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH=CHCH_2OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CF_3 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 CH_2SCH_3 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)CH_3$ 、

$C(O)OCH_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 CH_2CN 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $CH=CHCH_2OCH_3$ 、 $CH=CHC(CH_3)_2OH$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $NHS(O)_2CH_3$ 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $S(O)CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 G^1 、 $C(O)NHG^1$ 、 $N(CH_3)CH_2G^1$ 、 NHG^1 、 OG^1 、 CH_2G^1 、 $CH_2CH_2G^1$ 、 $CH_2NHC(O)G^1$ 或 $CH=CHG^1$ 。

【0264】 在一些實施例中，A 及 W 各自獨立地經相鄰原子上之 2 個 R^Y 取代，且該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成 5-7 員稠合雜環基環、5-6 員稠合雜芳基環、5-6 員稠合環烷基或稠合苯基，各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成二氧雜環戊烷基、六氫嘧啶基、吡啶基或嘧啶基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。在一些實施例中，各 R^X 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、氟、氯、側氧基、OH、 OCH_3 、 $C(O)OCH_3$ 或 G^2 。

【0265】 在一些實施例中， G^1 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、N-嗎啉基、呋喃基、咪唑基、三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。在一些實施例中，各 R^Z 獨立地為 OR^A 、 $C(O)R^D$ 、鹵基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $C(O)R^D$ 或 $C(O)OR^D$ (例如氟、氯、OH、 OCH_3 、側氧基、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 $C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$)。

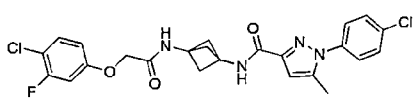
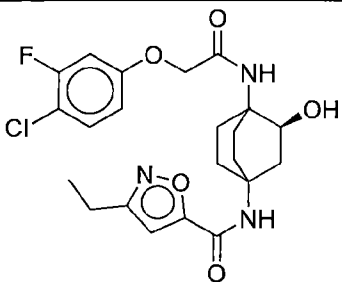
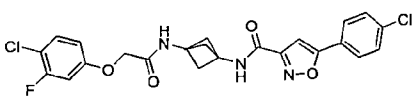
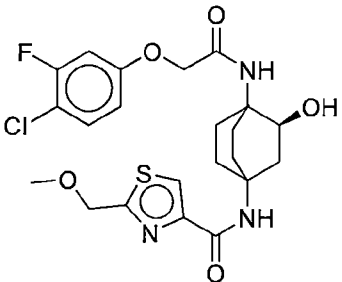
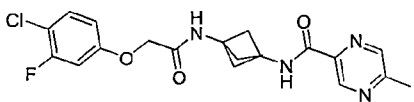
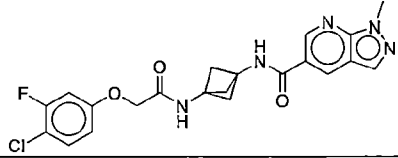
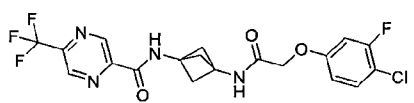
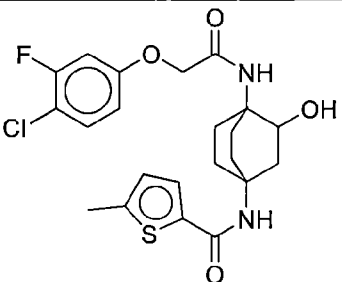
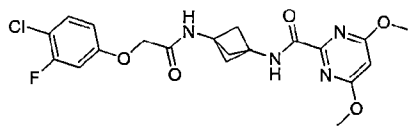
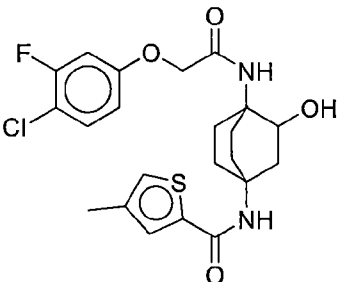
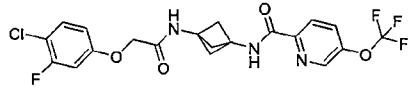
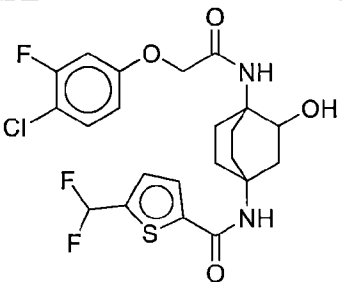
【0266】 在一些實施例中，式(II)之化合物係選自表 1 中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體。

【0267】 在一些實施例中，式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係調配為包含該化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥學上可接受之組成物。

表 1：例示性本發明化合物

化合物編號	結構	化合物編號	結構
100		606	
101		607	
102		608	
103		609	
104		610	

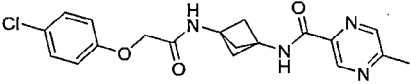
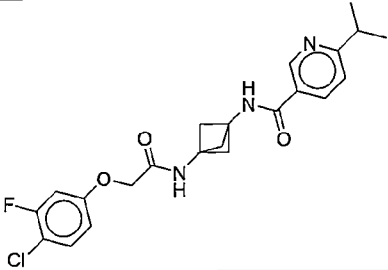
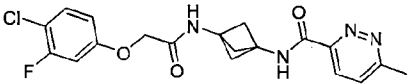
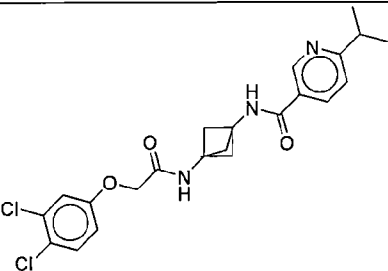
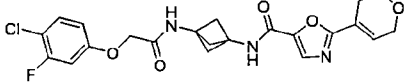
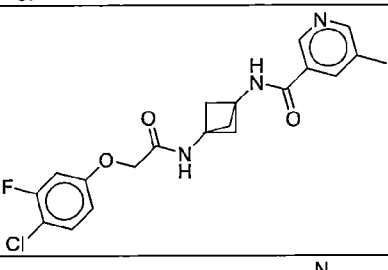
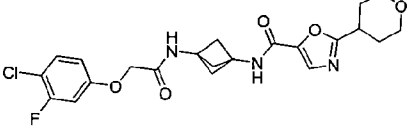
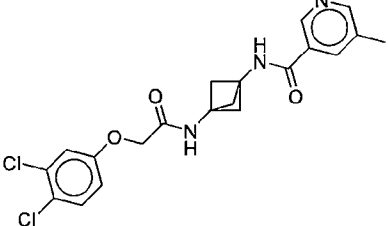
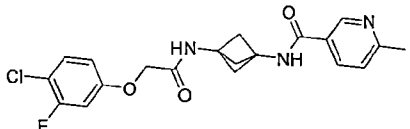
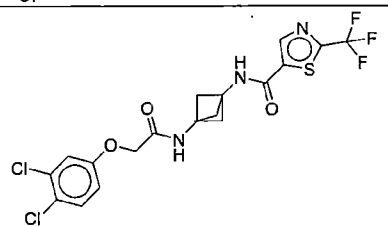
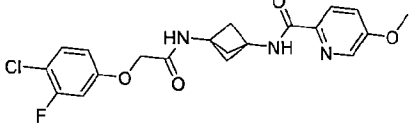
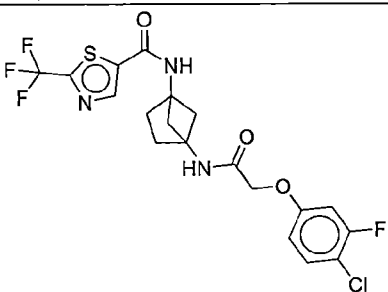
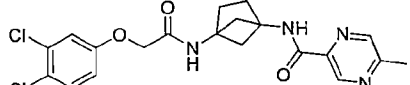
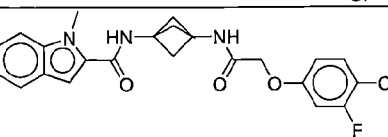
化合物編號	結構	化合物編號	結構
105		611	
106		612	
107		613	
108		614	
109		615	
110		616	
111		617	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
112		618	
113		619	
114		620	
115		621	
116		622	
117		623	

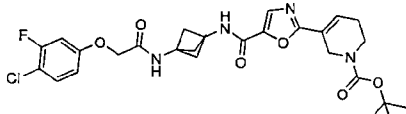
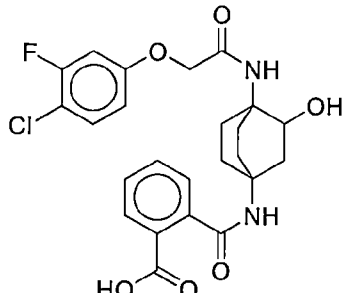
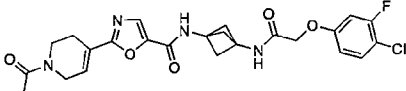
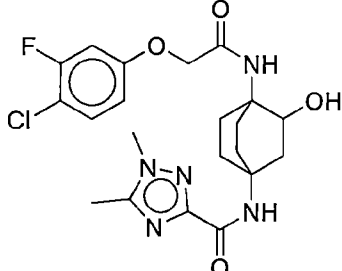
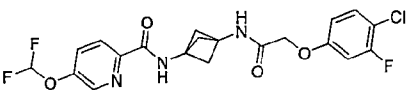
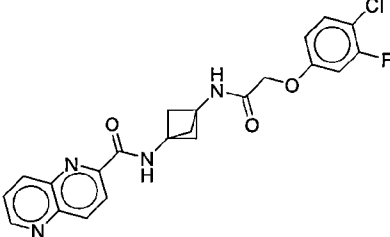
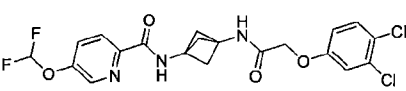
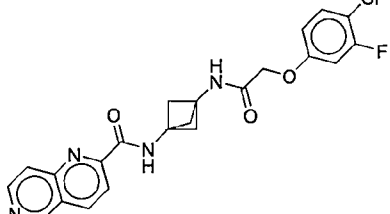
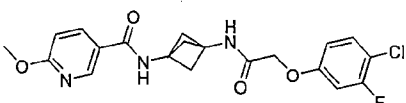
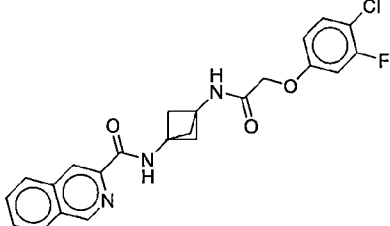
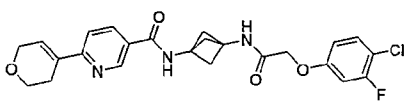
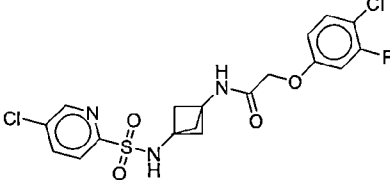
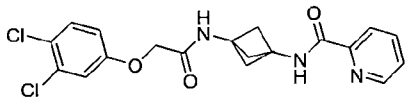
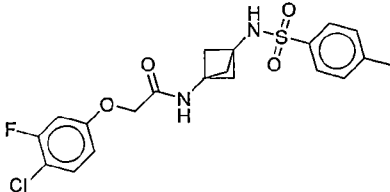
化合物編號	結構	化合物編號	結構
118		624	
119		625	
120		626	
121		627	
122		628	
123		629	

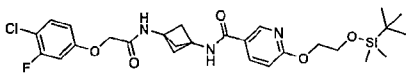
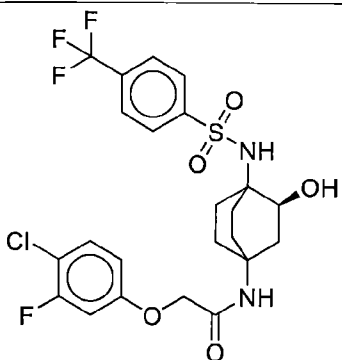
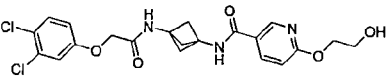
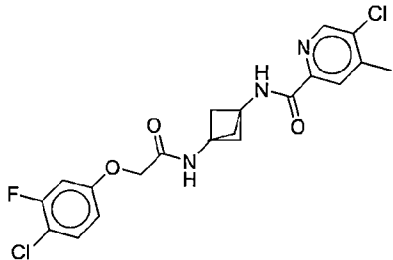
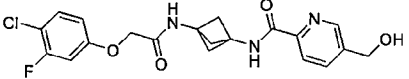
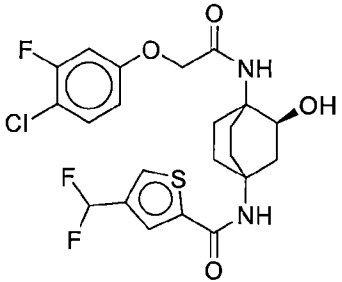
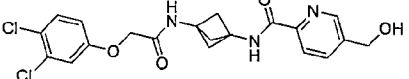
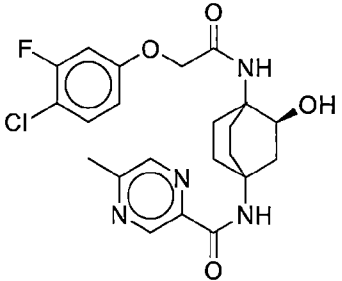
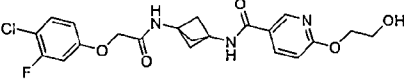
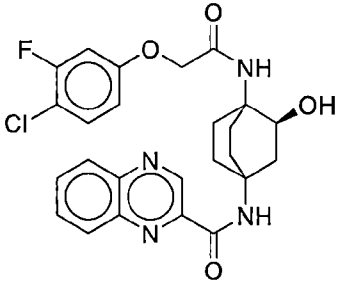
化合物編號	結構	化合物編號	結構
124		630	
125		631	
126		632	
127		633	
128		634	
129		635	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
130		636	
131		637	
132		638	
133		639	
134		640	
135		641	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
136		642	
137		643	
138		644	
139		645	
140		646	
141		647	
142		648	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
143		649	
144		650	
145		651	
146		652	
147		653	
148		654	
149		655	

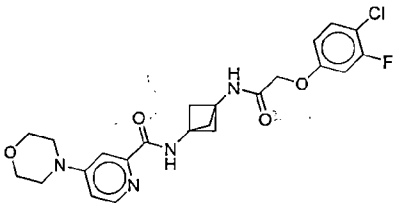
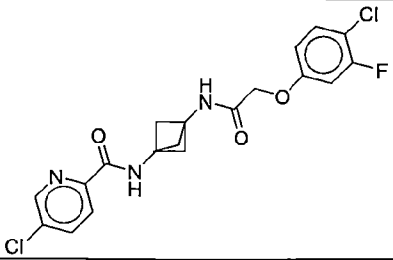
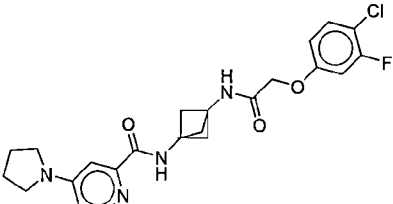
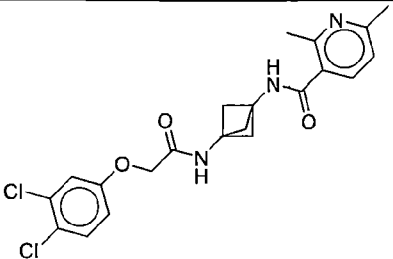
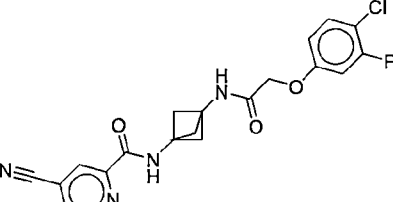
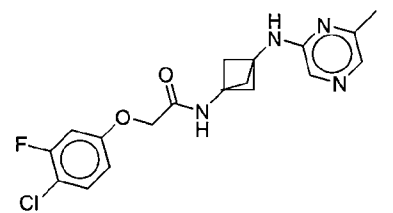
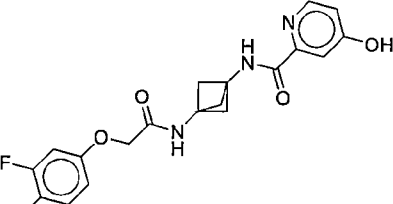
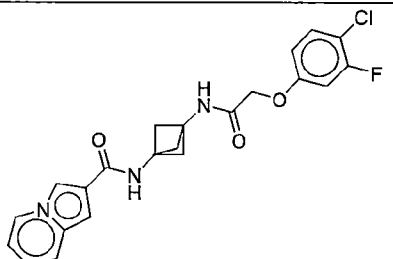
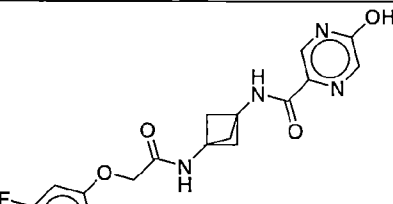
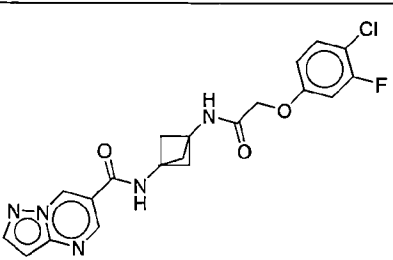
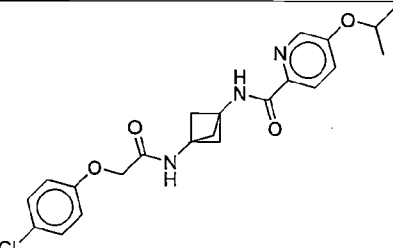
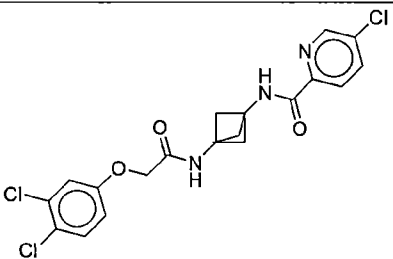
化合物編號	結構	化合物編號	結構
150		656	
151		657	
152		658	
153		659	
154		660	
155		661	
156		662	

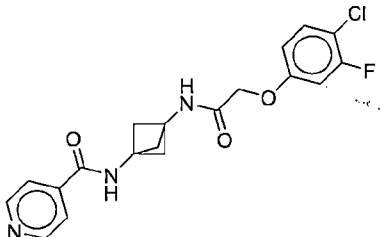
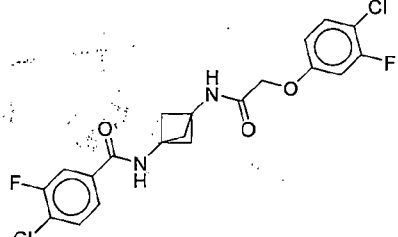
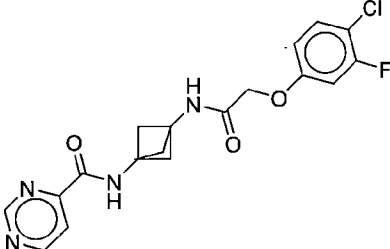
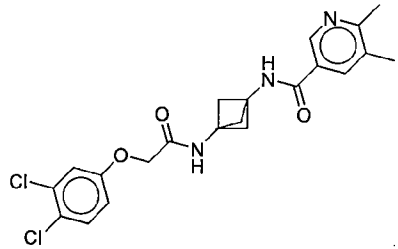
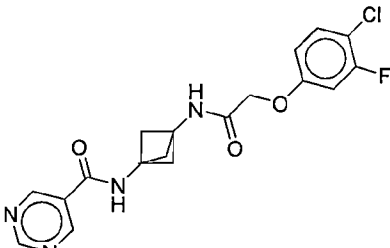
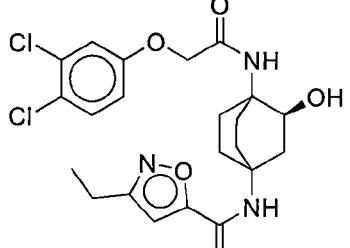
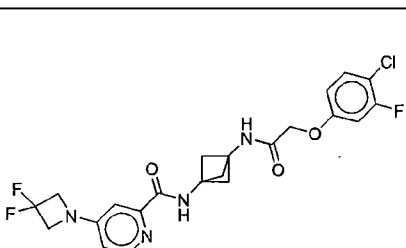
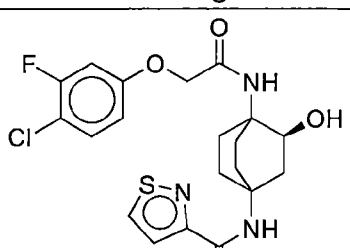
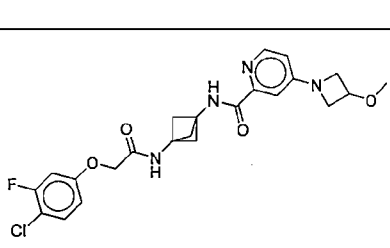
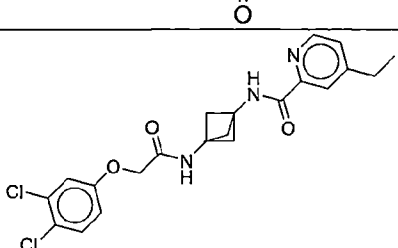
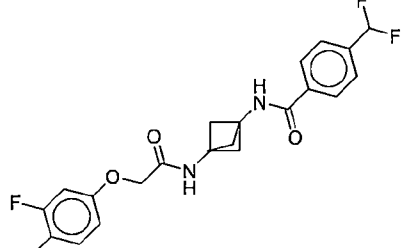
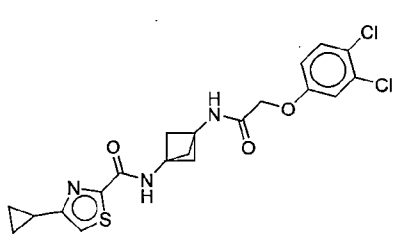
化合物編號	結構	化合物編號	結構
157		663	
158		664	
159		665	
160		666	
161		667	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
162		668	
163		669	
164		670	
165		671	
166		672	
167		673	

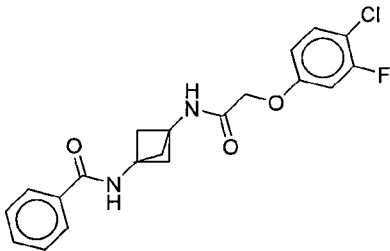
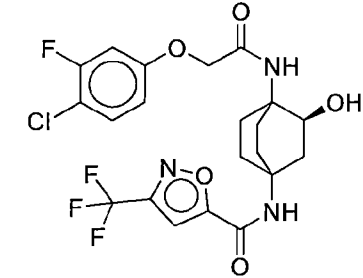
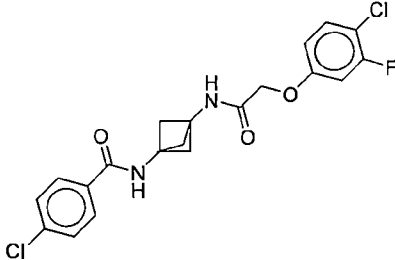
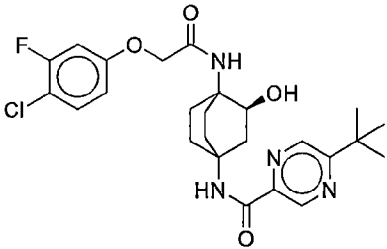
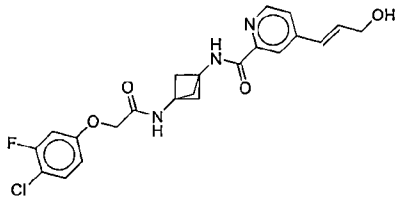
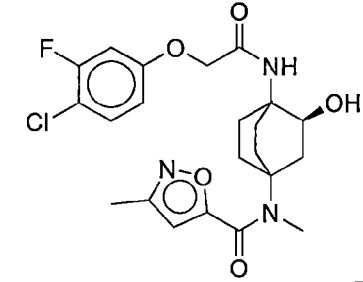
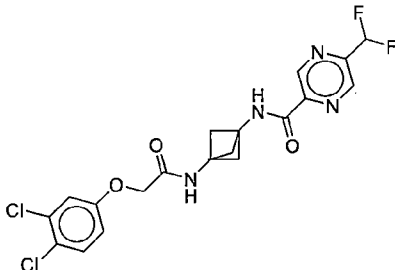
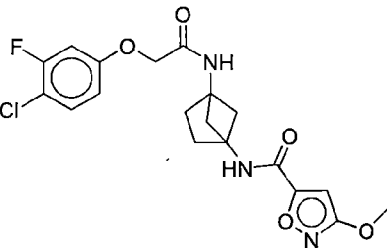
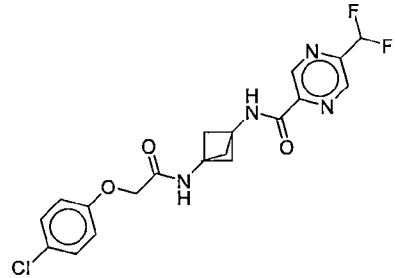
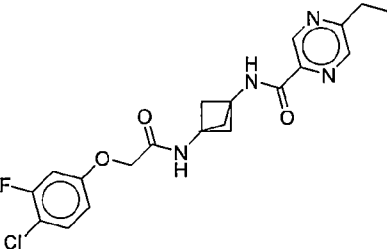
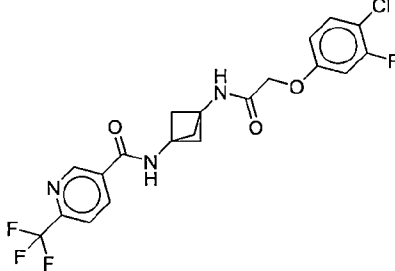
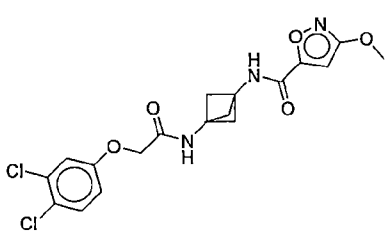
化合物編號	結構	化合物編號	結構
168		674	
169		675	
170		676	
171		677	
172		678	
173		679	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
174		680	
175		681	
176		682	
177		683	
178		684	
179		685	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
180		686	
181		687	
182		688	
183		689	
184		690	
185		691	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
186		692	
187		693	
188		694	
189		695	
190		696	
191		697	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
192		698	
193		699	
194		700	
195		701	
196		702	
197		703	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
198		704	
199		705	
200		706	
201		707	
202		708	
203		709	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
204		710	
205		711	
206		712	
207		713	
208		714	
209		715	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
210		716	
211		717	
212		718	
213		719	
214		720	
215		721	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
216		722	
217		723	
218		724	
219		725	
220		726	

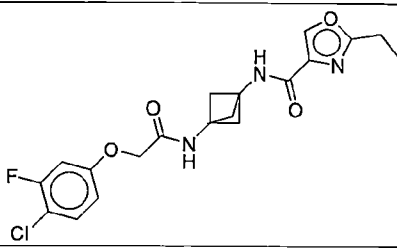
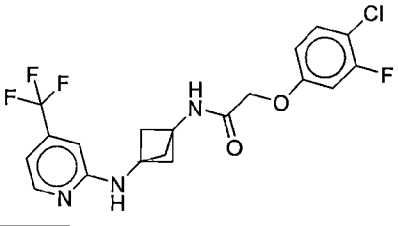
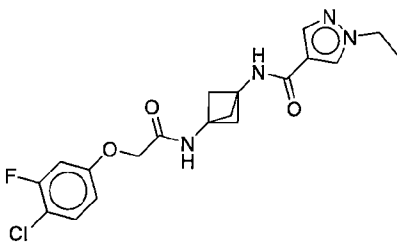
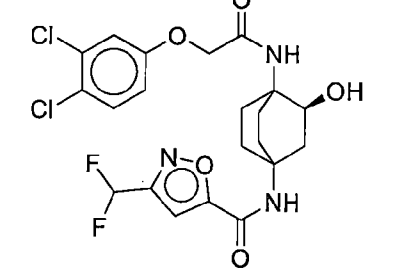
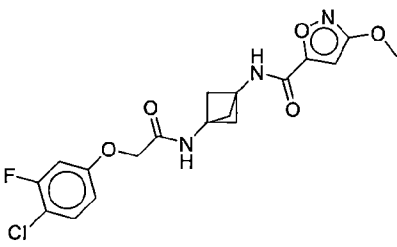
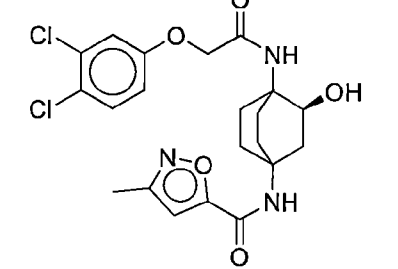
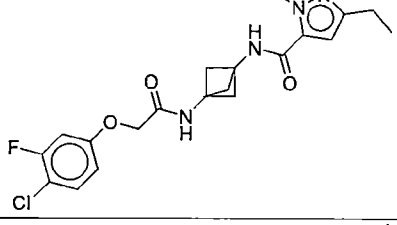
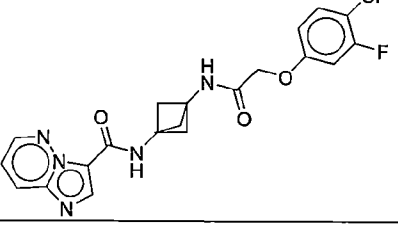
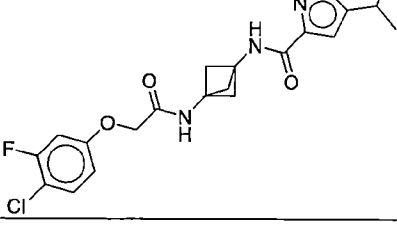
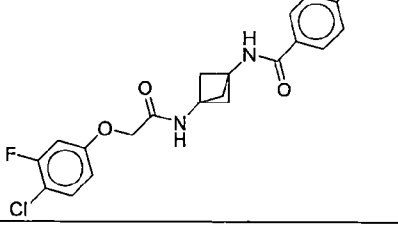
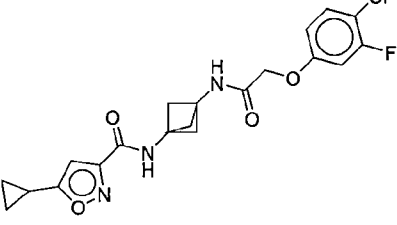
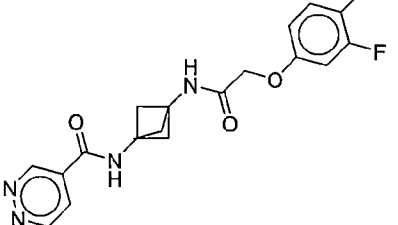
化合物 編號	結構	化 合 物 編 號	結構
221		727	
222		728	
223		729	
224		730	
225		731	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
226		732	
227		733	
228		734	
229		735	
230		736	
231		737	

化合物 編號	結構	化 合 物 編 號	結構
232		738	
233		739	
234		740	
235		741	
236		742	
237		743	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
238		744	
239		745	
240		746	
241		747	
242		748	
243		749	
244		750	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
245		751	
246		752	
247		753	
248		754	
249		755	
250		756	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
251		757	
252		758	
253		759	
254		760	
255		761	
256		762	

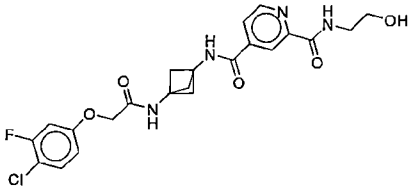
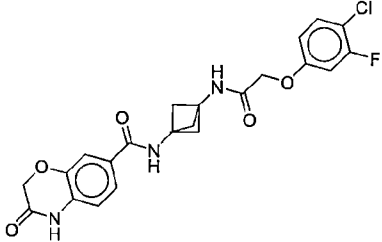
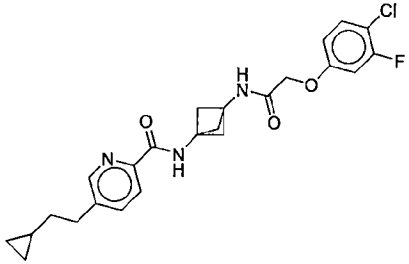
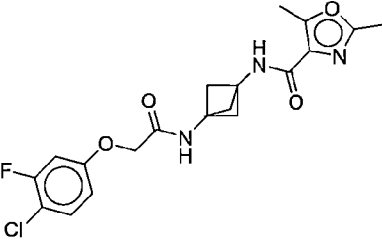
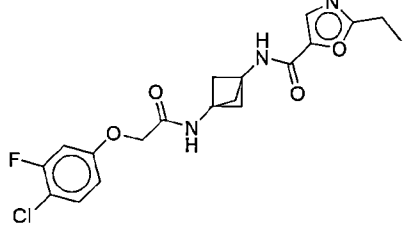
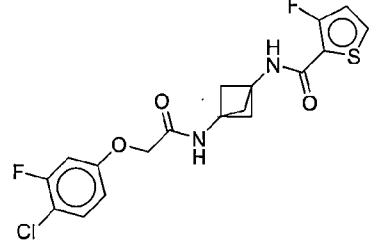
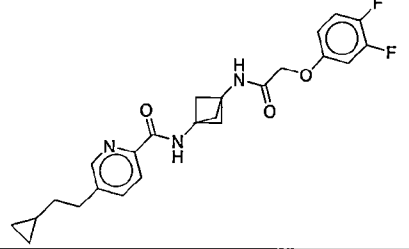
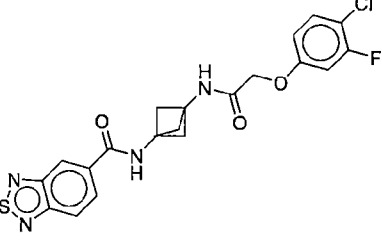
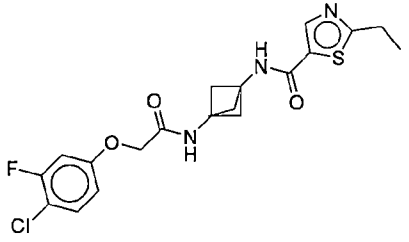
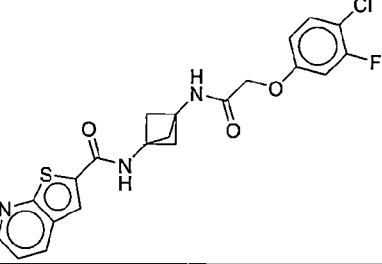
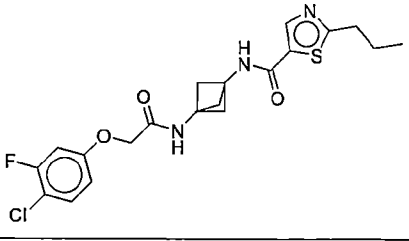
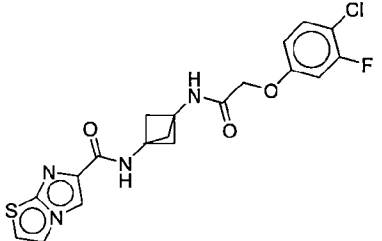
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
257		763	
258		764	
259		765	
260		766	
261		767	
262		768	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
263		769	
264		770	
265		771	
266		772	
267		773	
268		774	

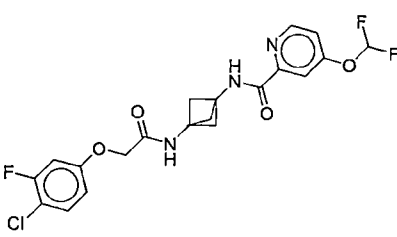
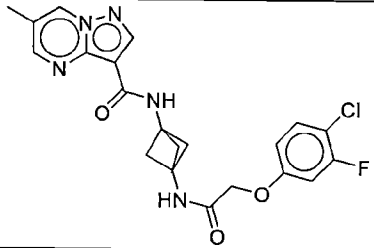
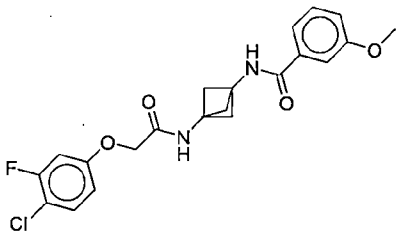
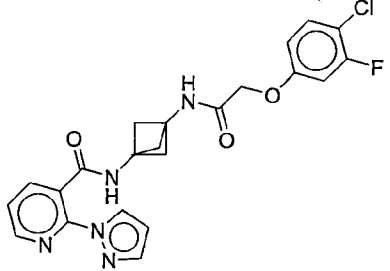
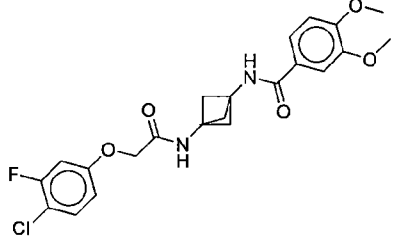
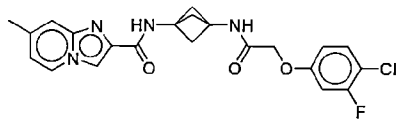
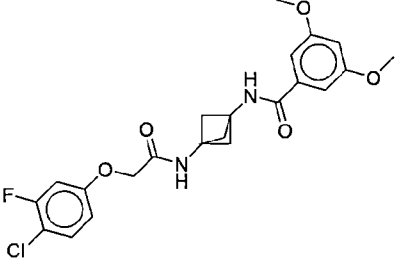
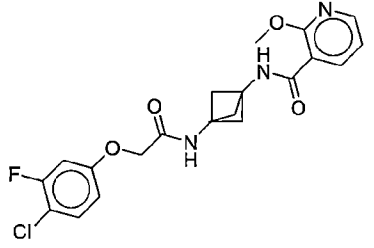
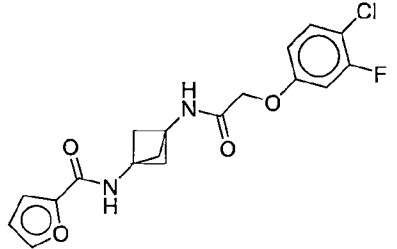
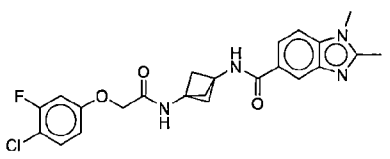
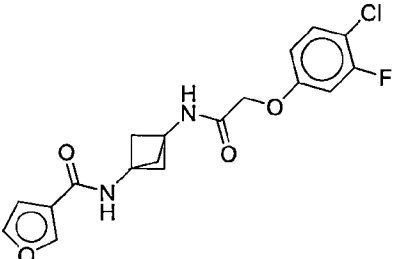
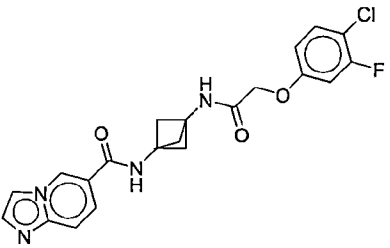
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
269		775	
270		776	
271		777	
272		778	
273		779	
274		780	

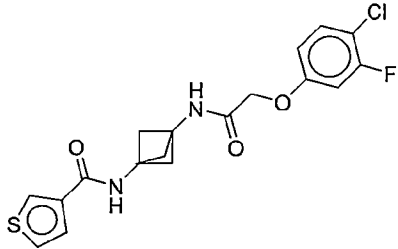
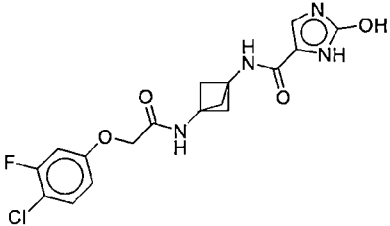
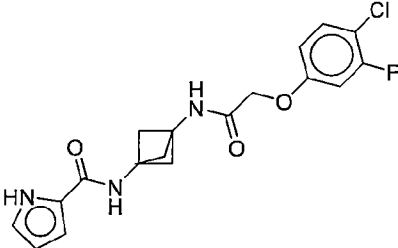
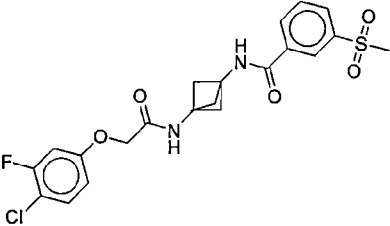
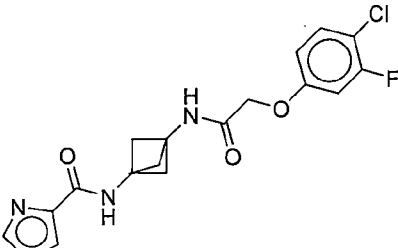
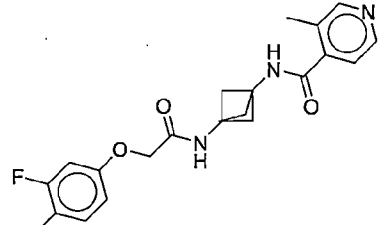
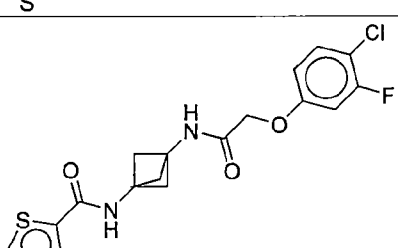
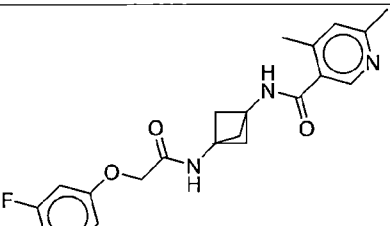
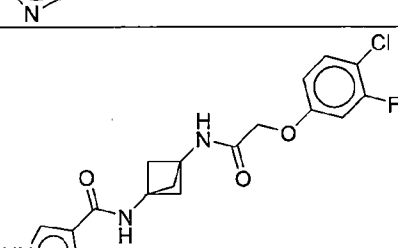
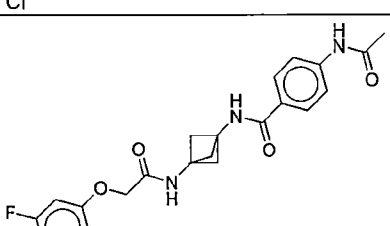
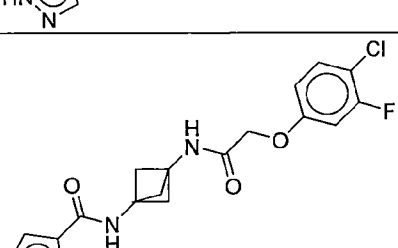
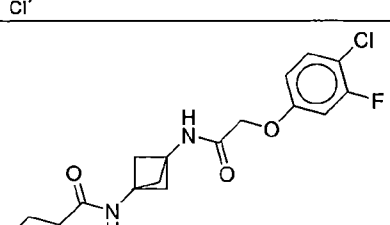
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
275		781	
276		782	
277		783	
278		784	
279		785	
280		786	
281		787	

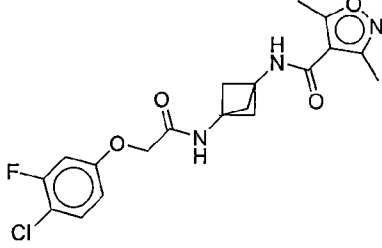
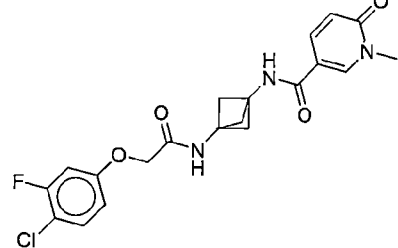
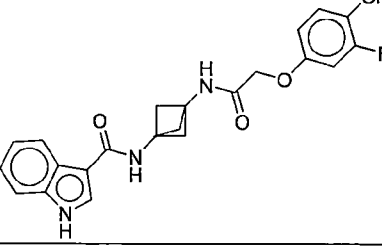
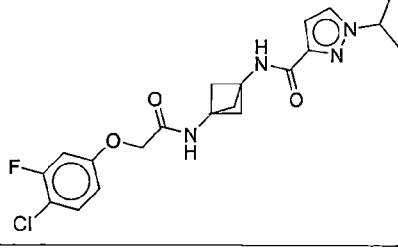
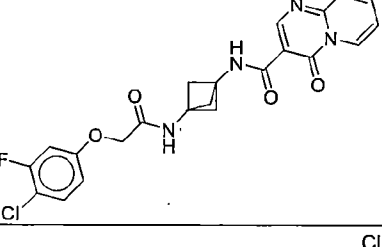
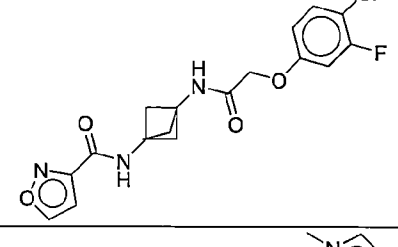
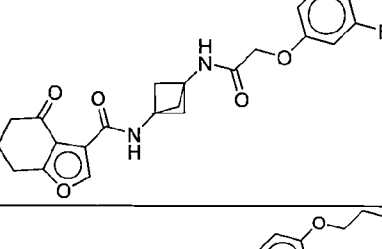
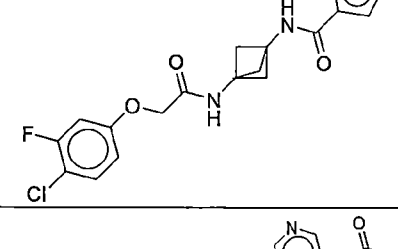
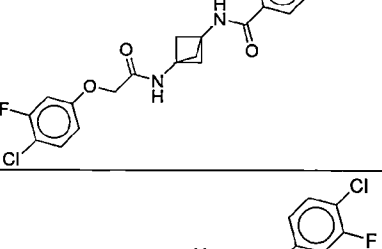
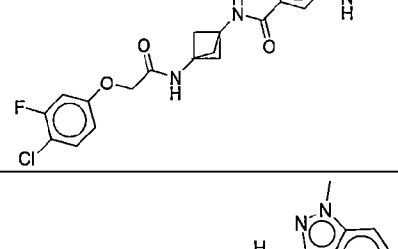
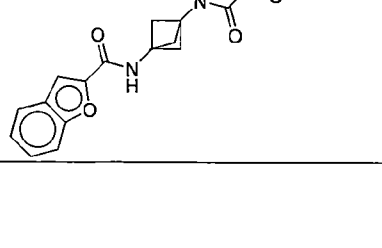
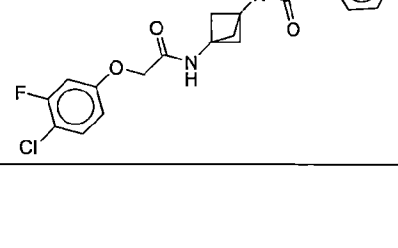
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
282		788	
283		789	
284		790	
285		791	
286		792	
287		793	

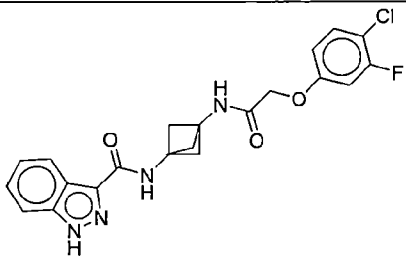
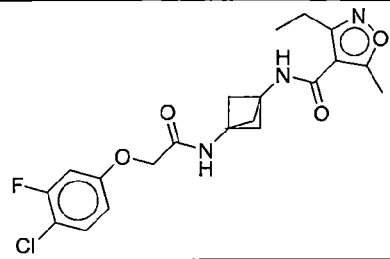
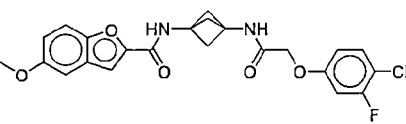
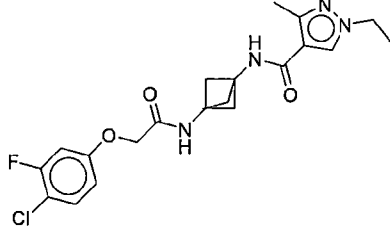
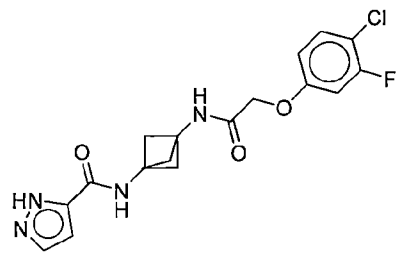
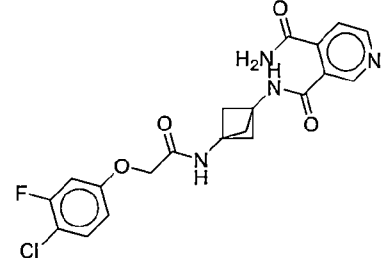
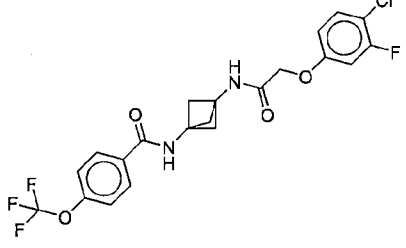
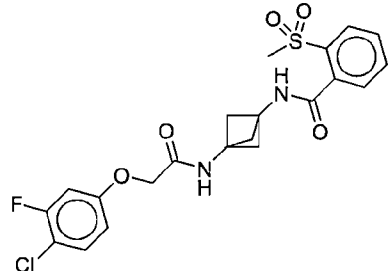
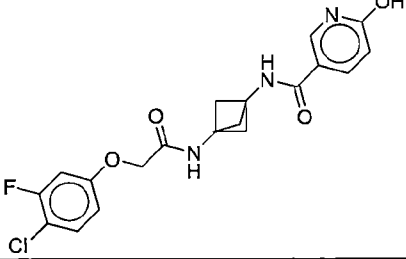
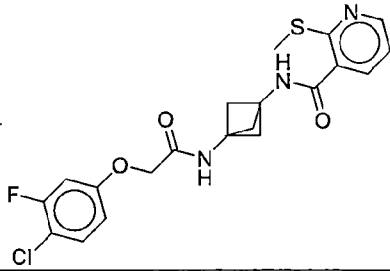
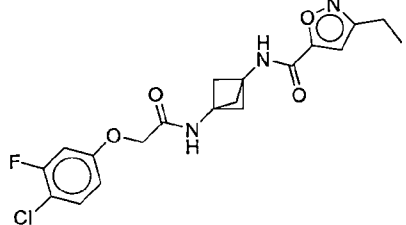
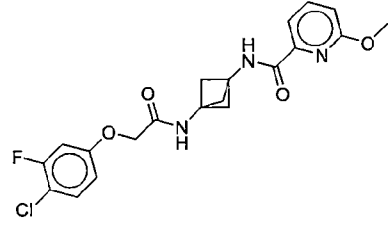
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
288		794	
289		795	
290		796	
291		797	
292		798	
293		799	

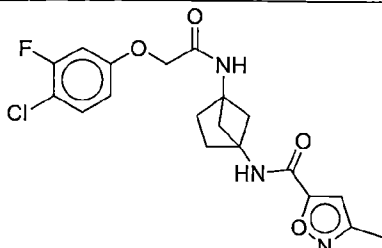
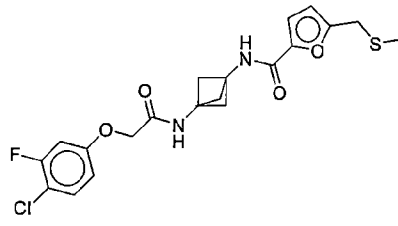
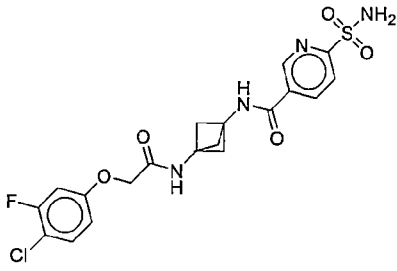
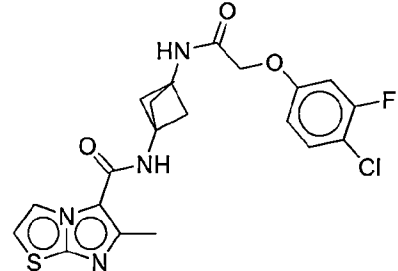
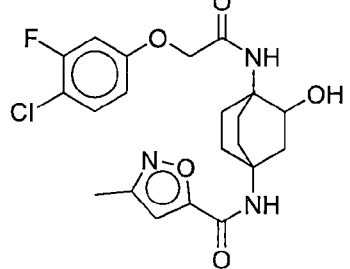
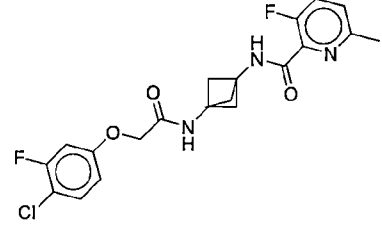
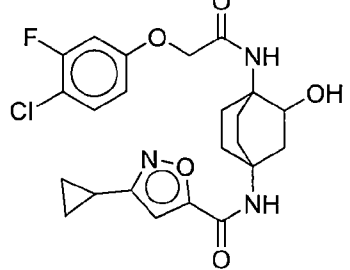
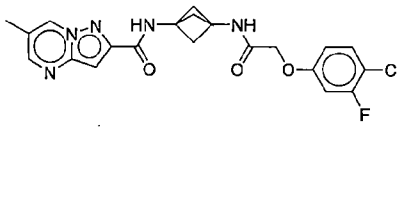
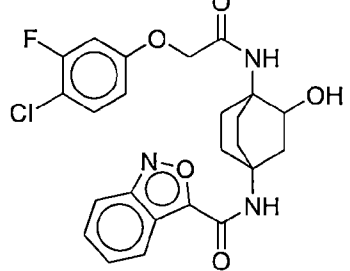
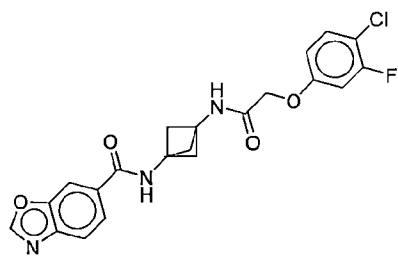
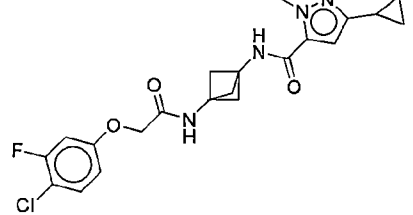
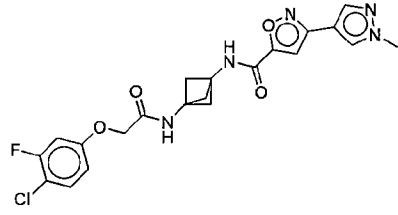
化合物編號	結構	化合物編號	結構
294		800	
295		801	
296		802	
297		803	
298		804	
299		805	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
300		806	
301		807	
302		808	
303		809	
304		810	
305		811	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
306		812	
307		813	
308		814	
309		815	
310		816	
311		817	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
312		818	
313		819	
314		820	
315		821	
316		822	
317		823	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
318		824	
319		825	
320		826	
321		827	
322		828	
323		829	

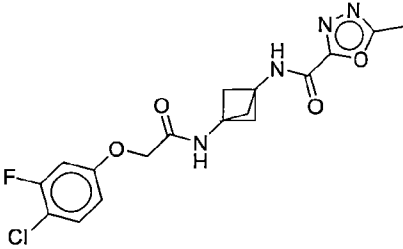
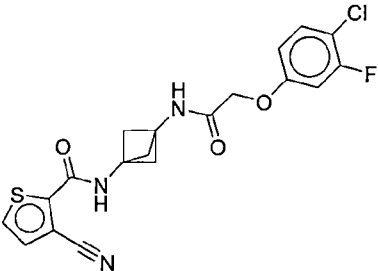
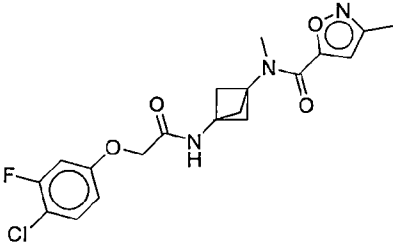
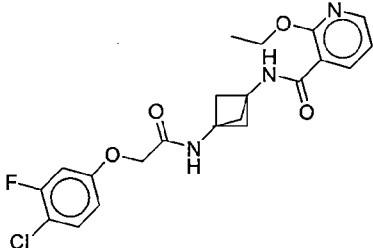
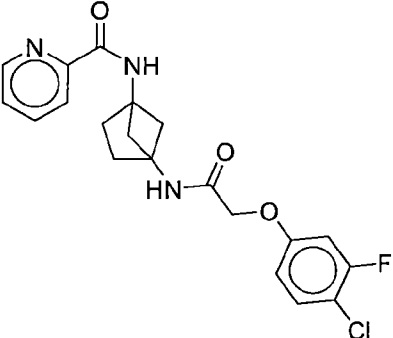
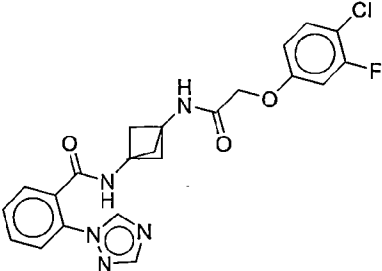
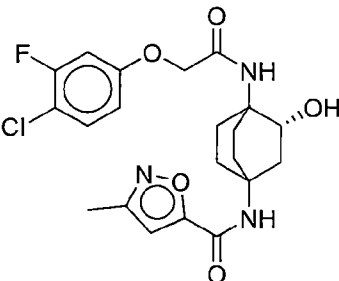
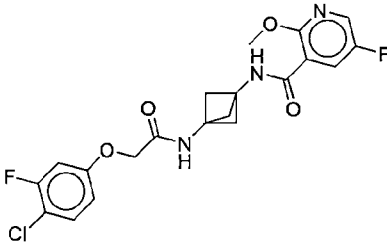
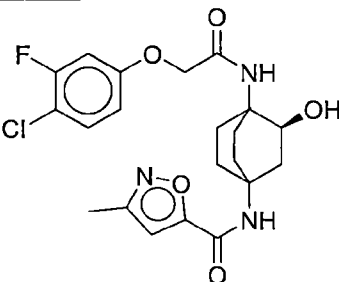
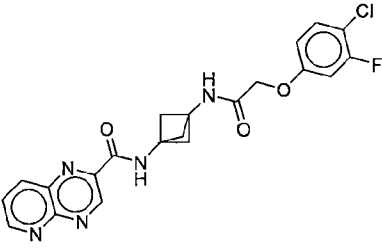
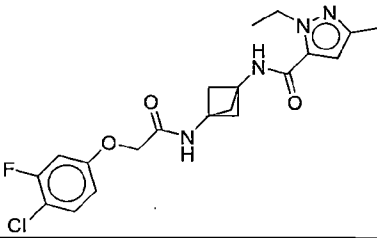
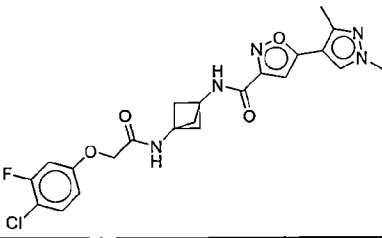
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
324		830	
325		831	
326		832	
327		833	
328		834	
329		835	

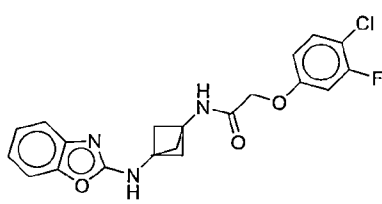
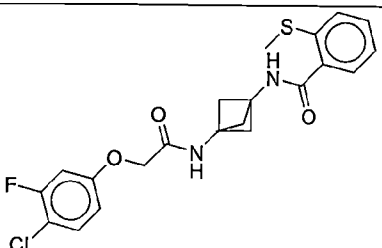
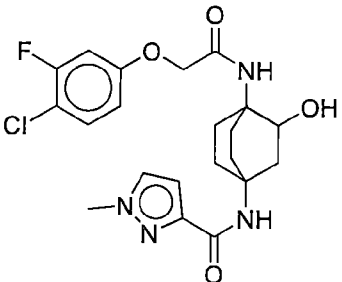
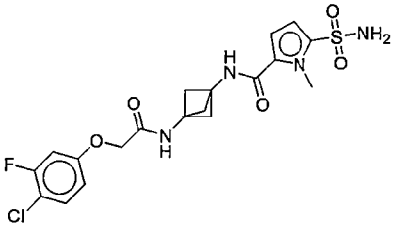
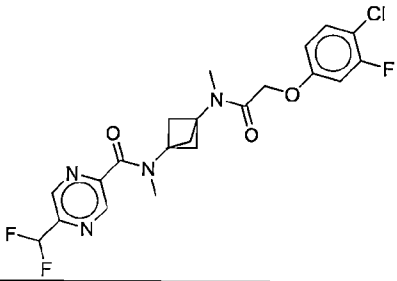
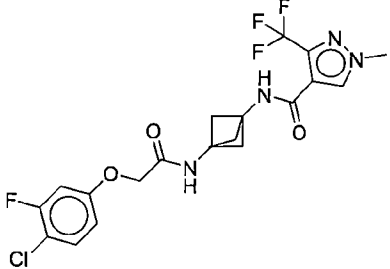
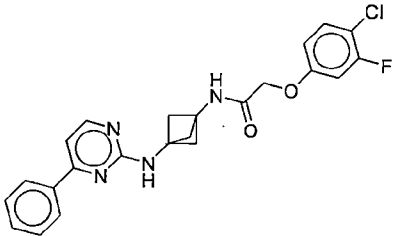
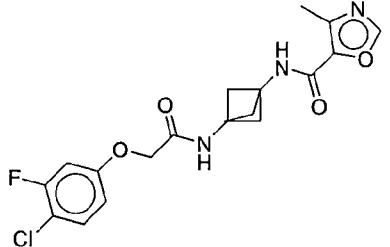
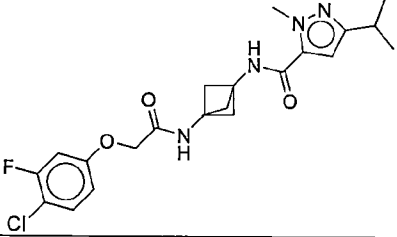
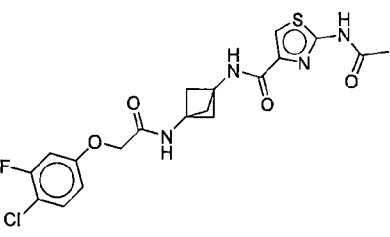
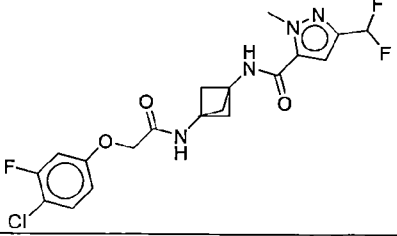
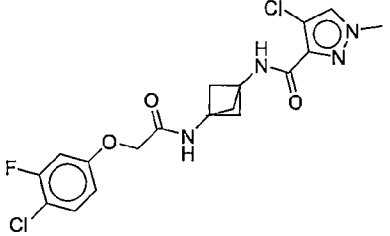
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
330		836	
331		837	
332		838	
333		839	
334		840	
335		841	

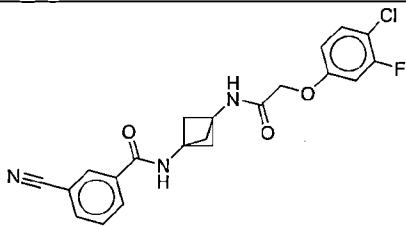
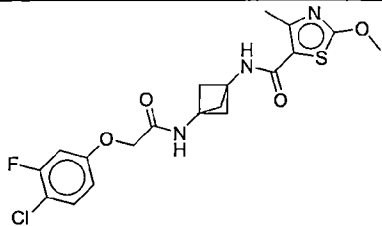
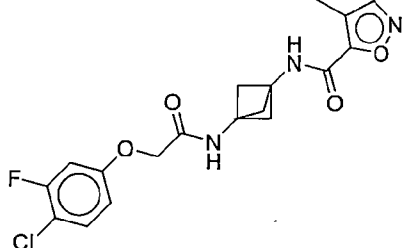
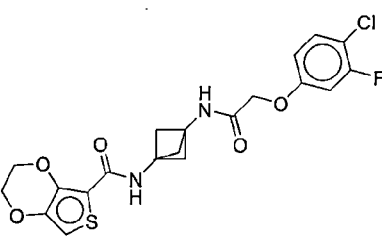
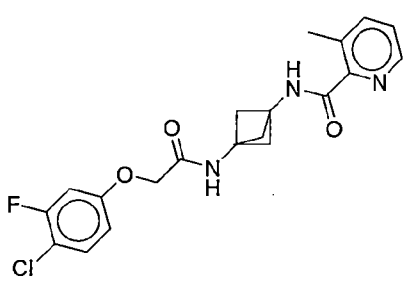
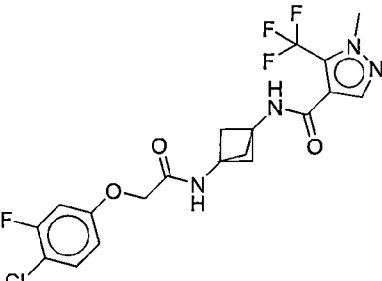
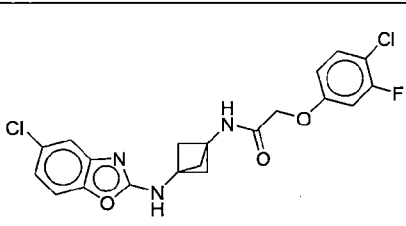
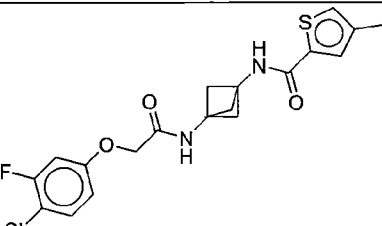
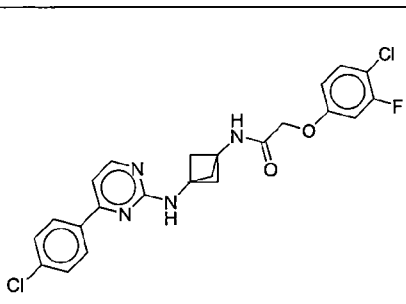
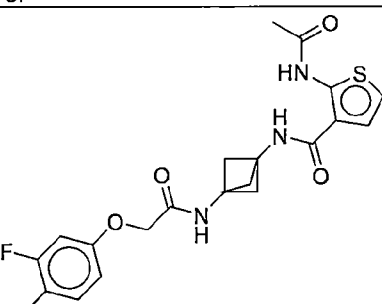
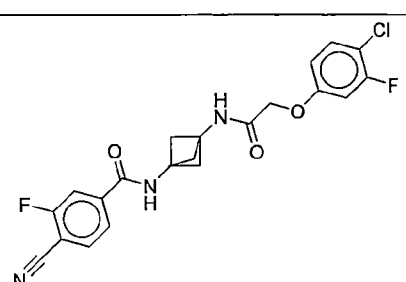
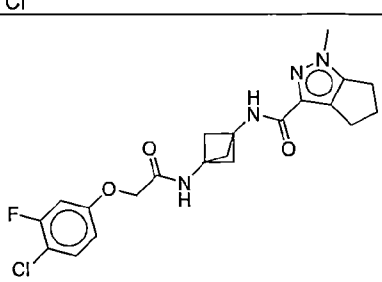
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
336		842	
337		843	
338		844	
339		845	
340		846	
341		847	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
342		848	
343		849	
344		850	
345		851	
346		852	
347		853	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
348		854	
349		855	
350		856	
351		857	
352		858	
353		859	

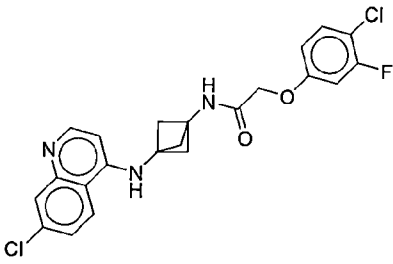
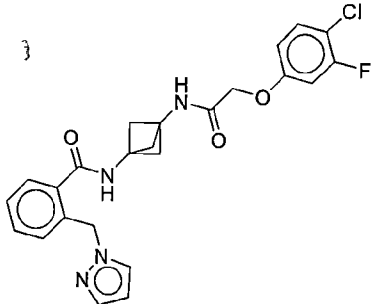
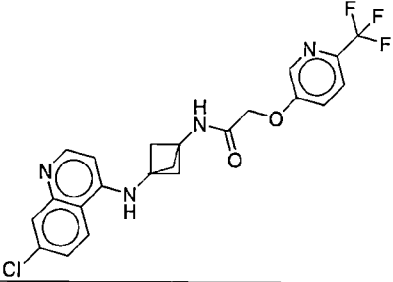
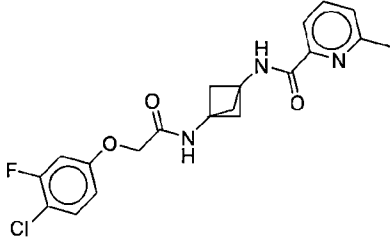
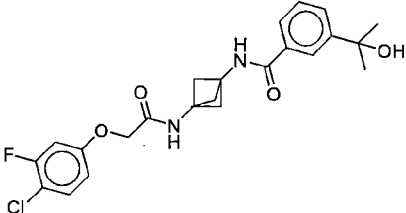
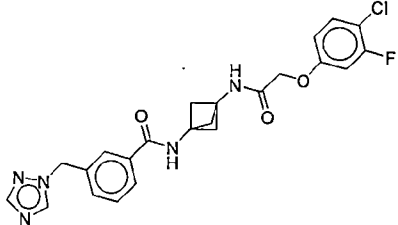
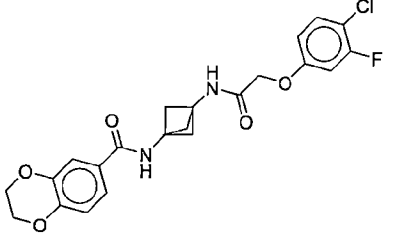
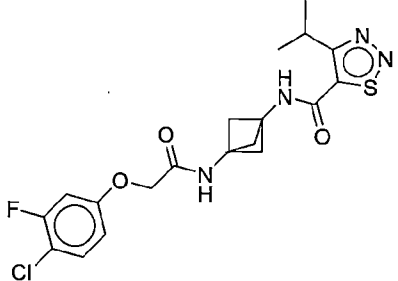
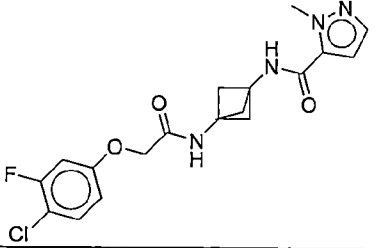
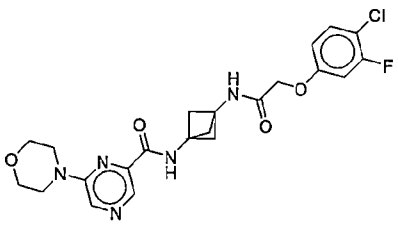
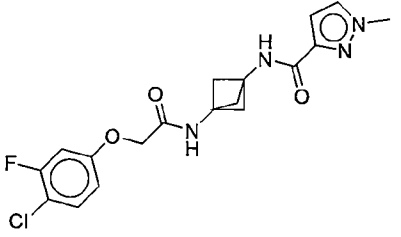
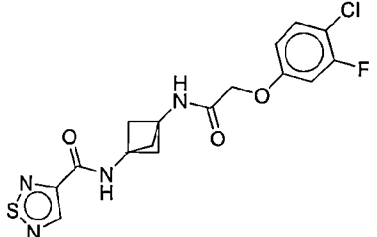
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
354		860	
355		861	
356		862	
357		863	
358		864	
359		865	

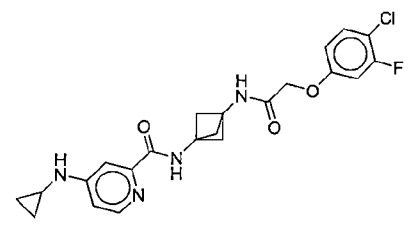
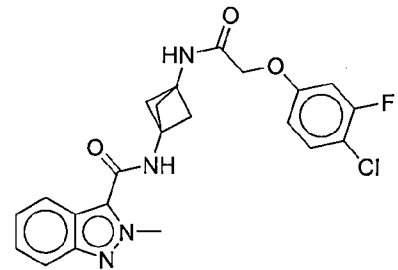
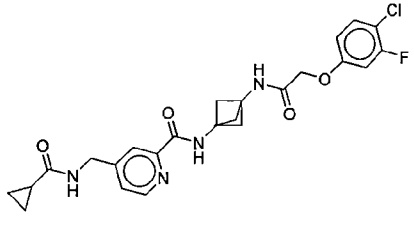
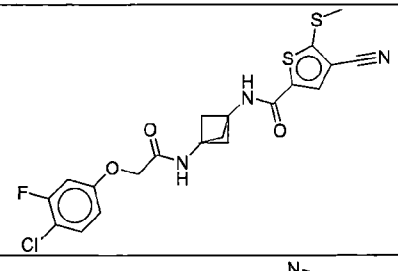
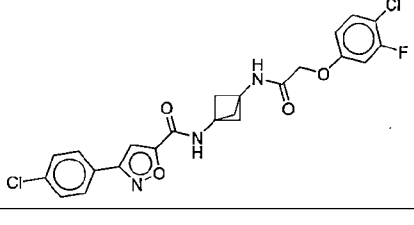
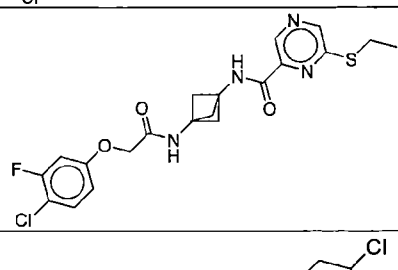
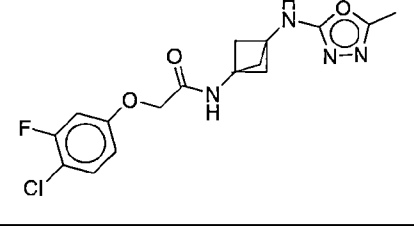
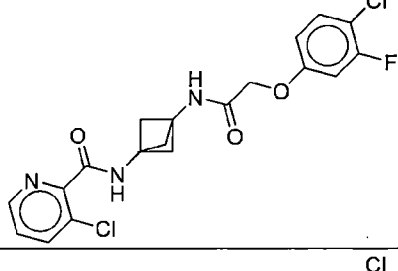
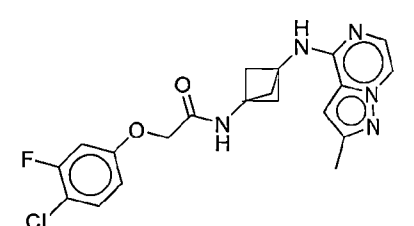
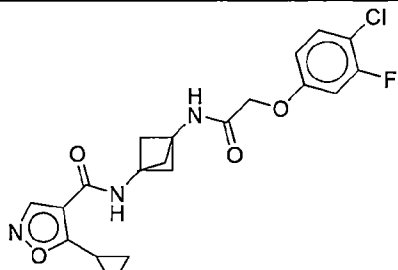
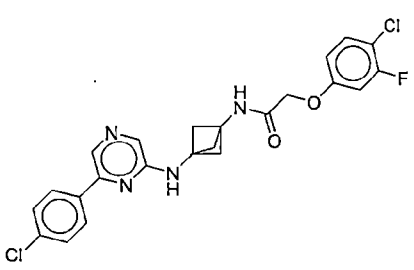
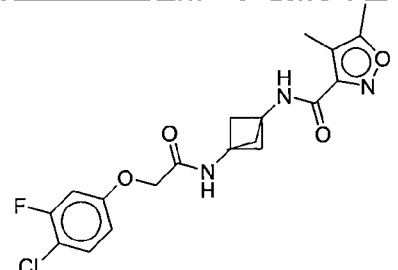
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
360		866	
361		867	
362		868	
363		869	
364		870	
365		871	

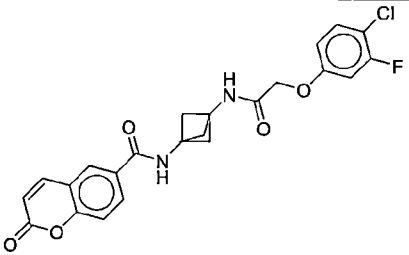
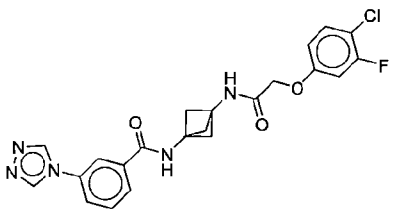
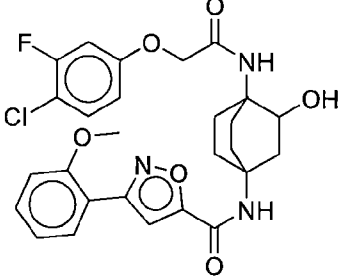
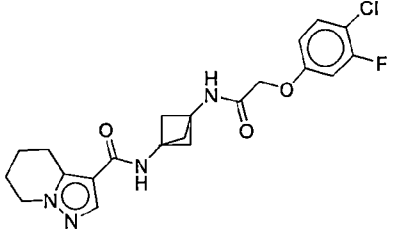
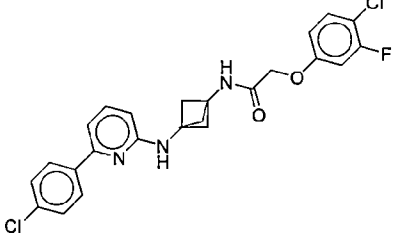
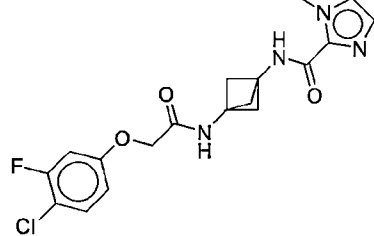
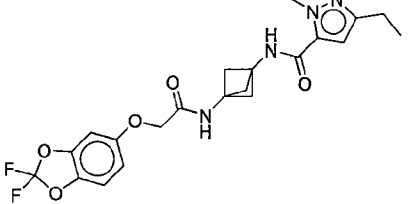
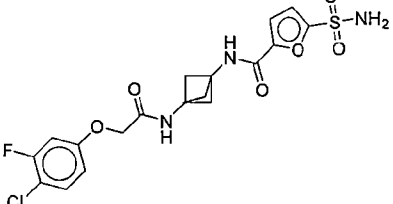
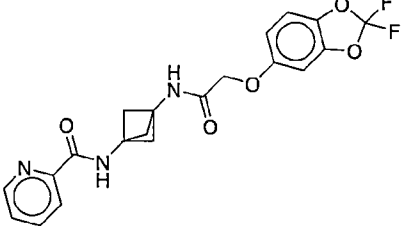
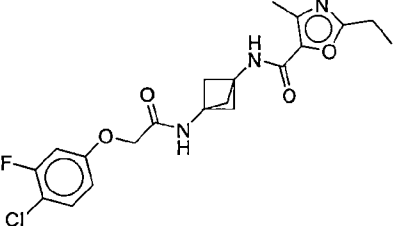
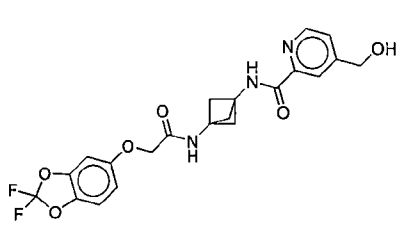
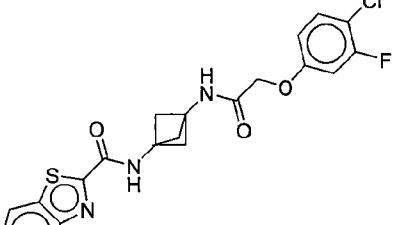
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
366		872	
367		873	
368		874	
369		875	
370		876	
371		877	

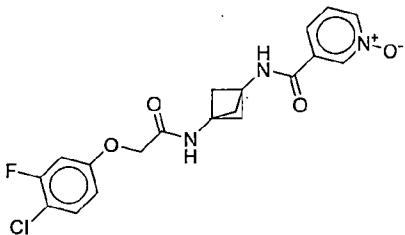
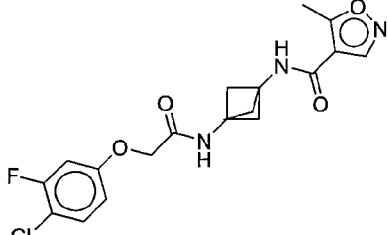
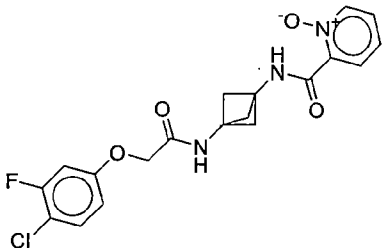
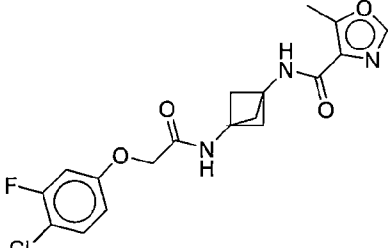
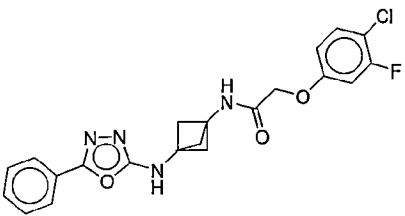
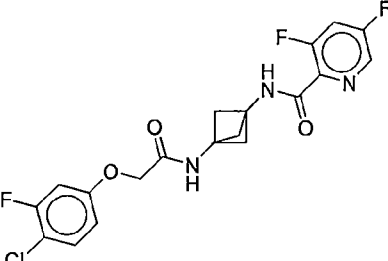
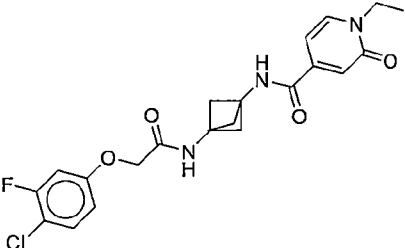
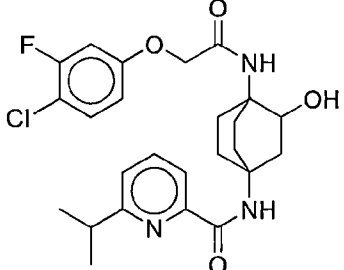
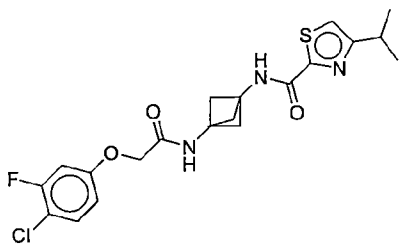
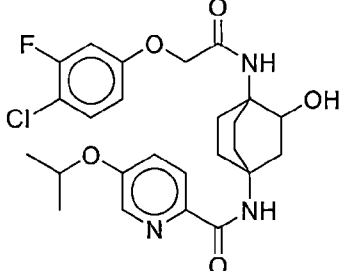
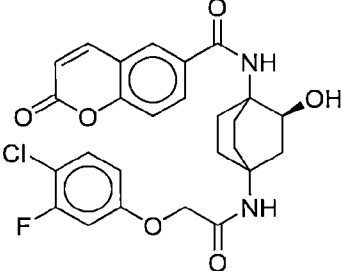
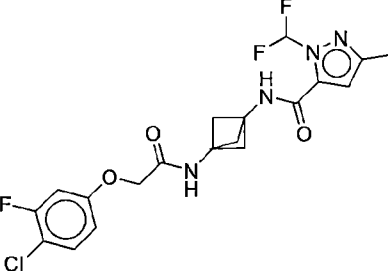
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
372		878	
373		879	
374		880	
375		881	
376		882	
377		883	

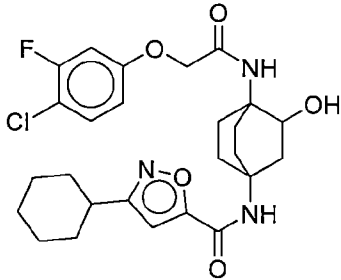
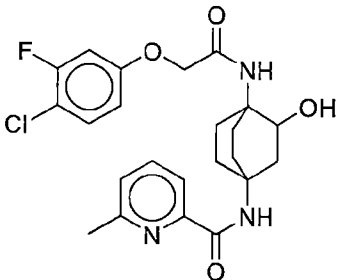
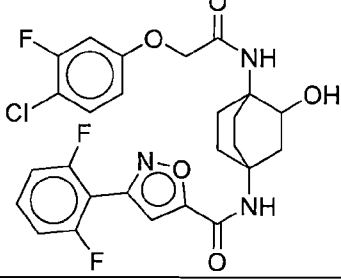
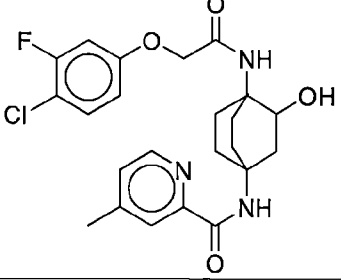
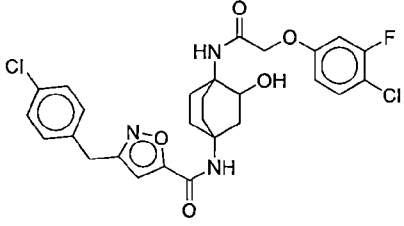
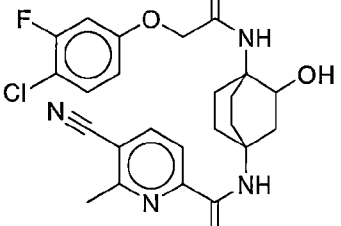
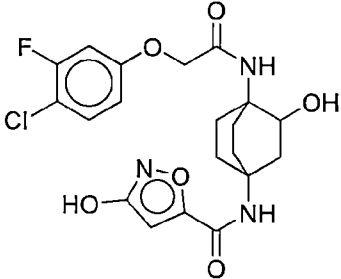
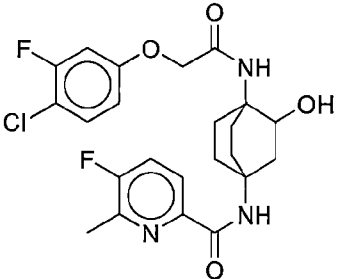
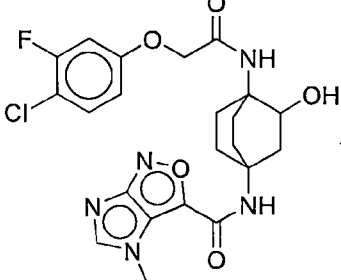
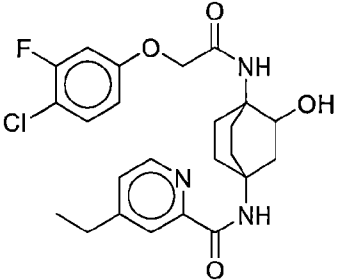
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
378		884	
379		885	
380		886	
381		887	
382		888	
383		889	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
384		890	
385		891	
386		892	
387		893	
388		894	
389		895	

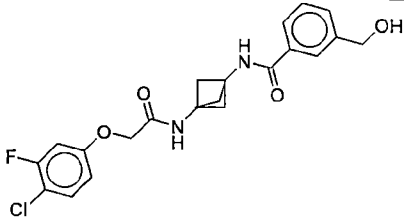
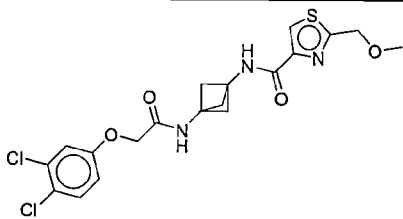
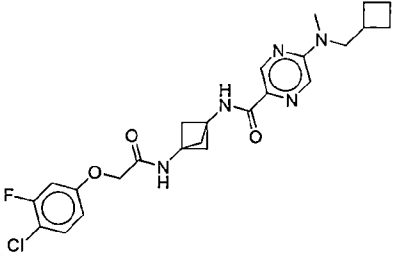
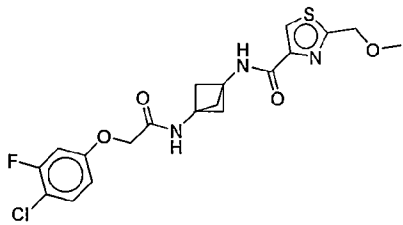
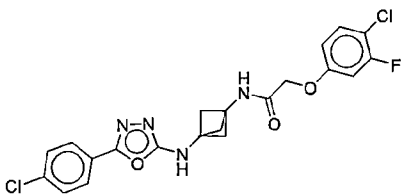
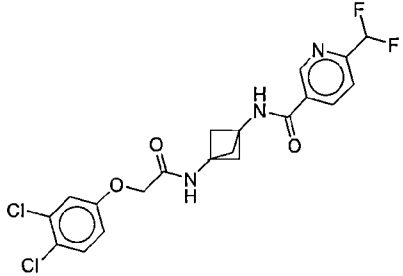
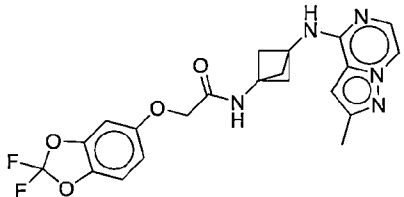
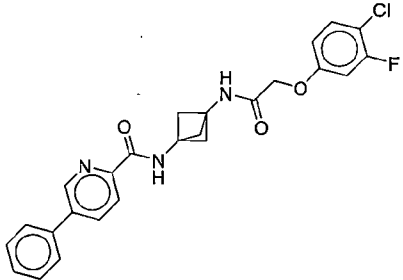
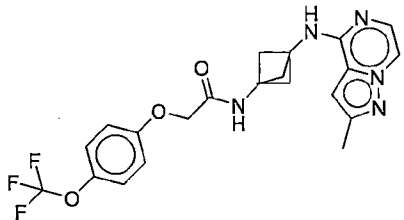
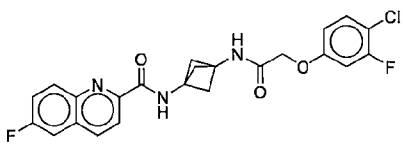
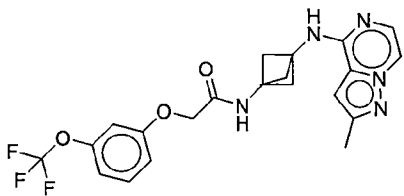
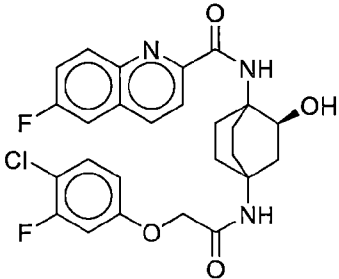
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
390		896	
391		897	
392		898	
393		899	
394		900	
395		901	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
396		902	
397		903	
398		904	
399		905	
400		906	
401		907	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
402		908	
403		909	
404		910	
405		911	
406		912	
407		913	

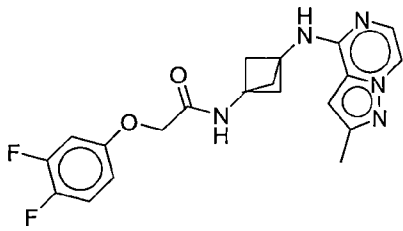
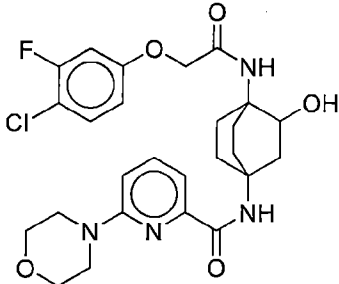
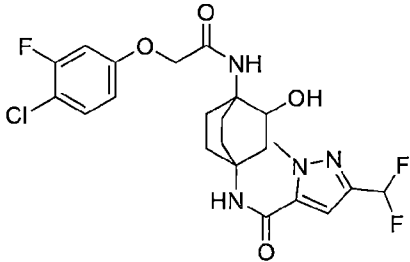
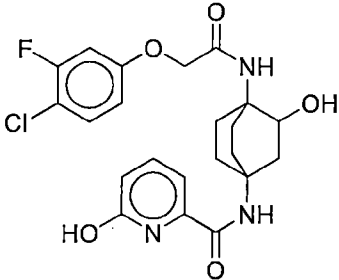
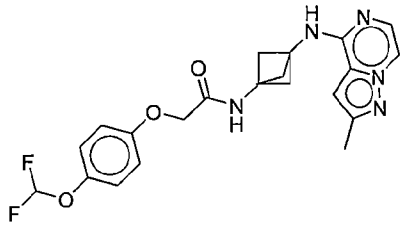
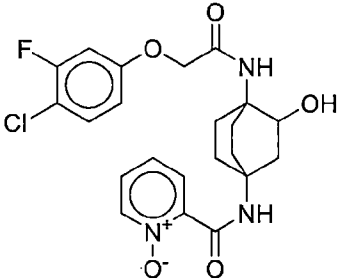
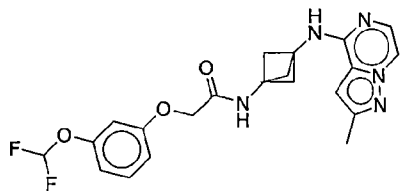
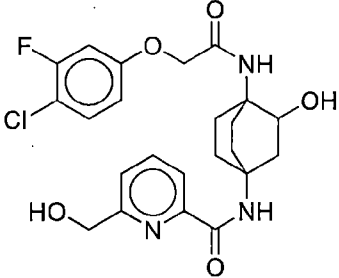
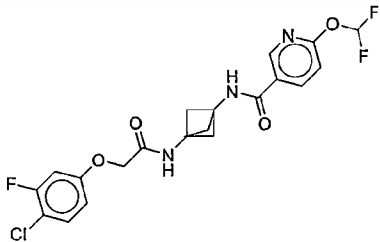
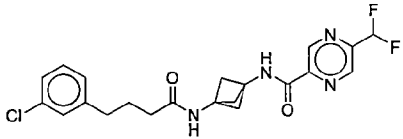
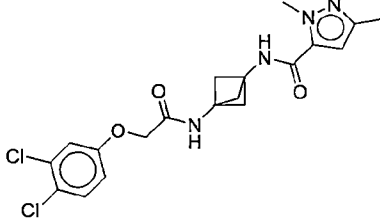
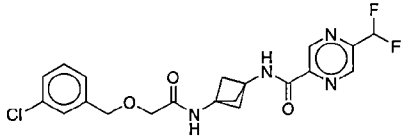
化合物編號	結構	化合物編號	結構
408		914	
409		915	
410		916	
411		917	
412		918	

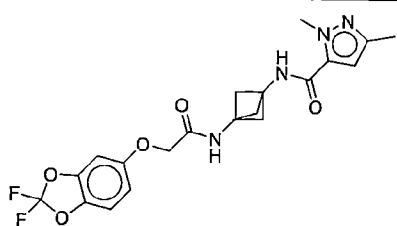
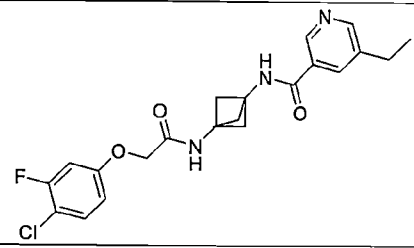
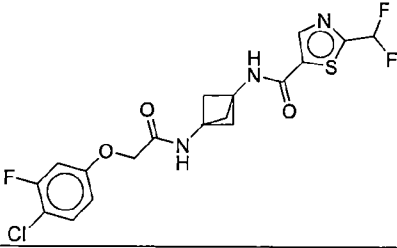
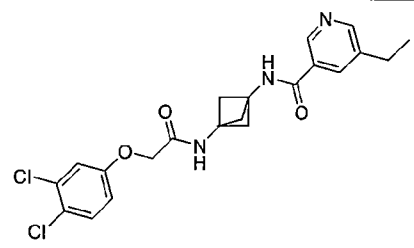
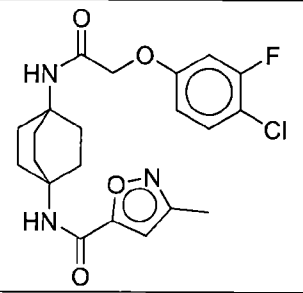
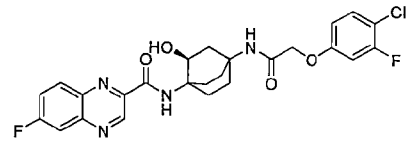
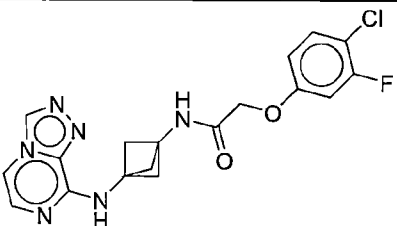
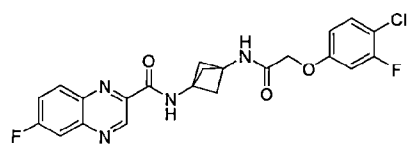
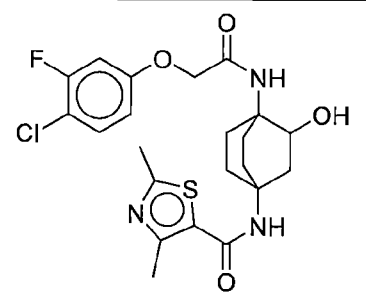
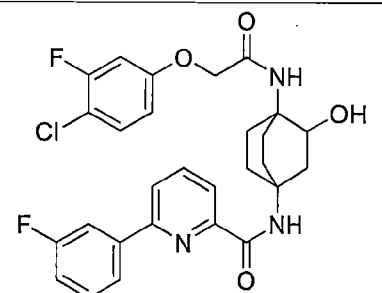
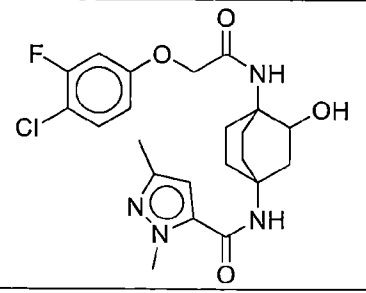
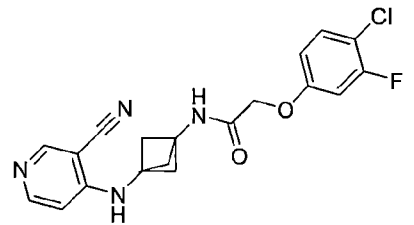
化合物編號	結構	化合物編號	結構
413		919	
414		920	
415		921	
416		922	
417		923	
418		924	

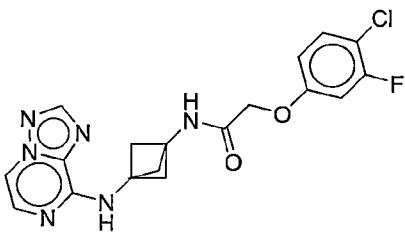
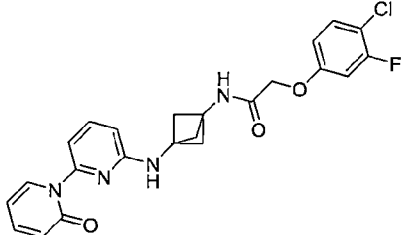
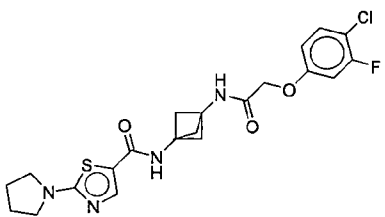
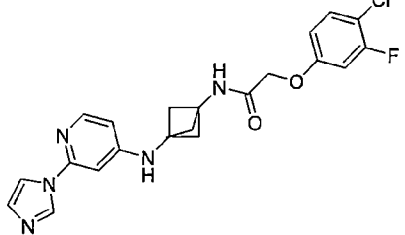
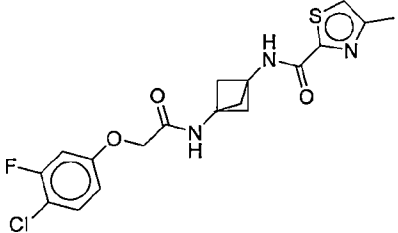
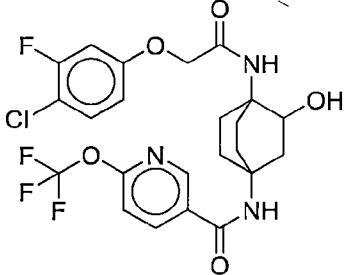
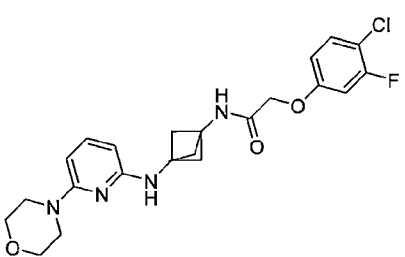
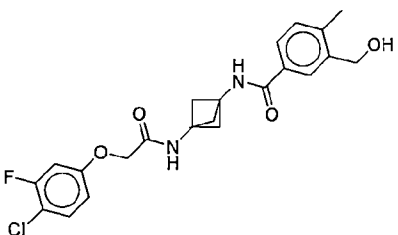
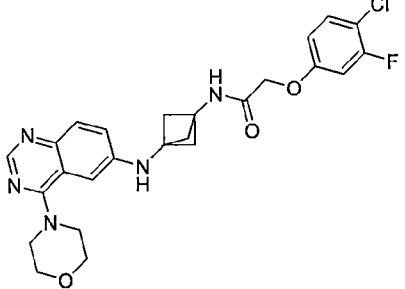
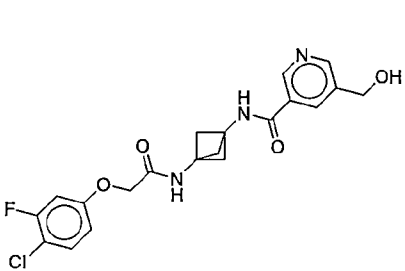
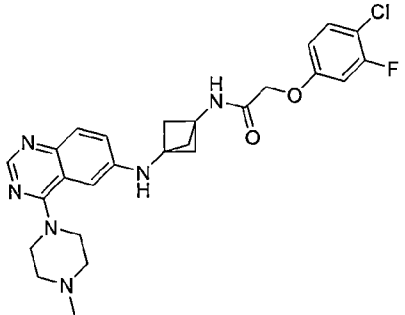
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
419		925	
420		926	
421		927	
422		928	
423		929	
424		930	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
425		931	
426		932	
427		933	
428		934	
429		935	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
430		936	
431		937	
432		938	
433		939	
434		940	
435		941	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
436		942	
437		943	
438		944	
439		945	
440		946	
441		947	

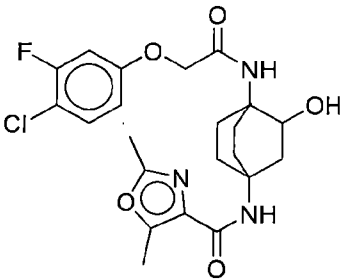
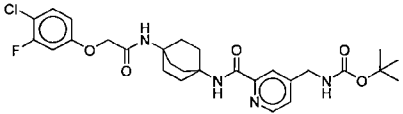
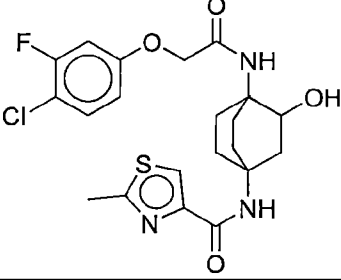
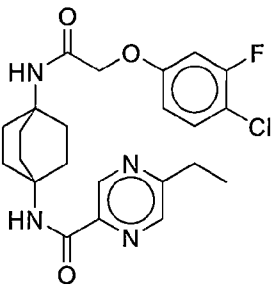
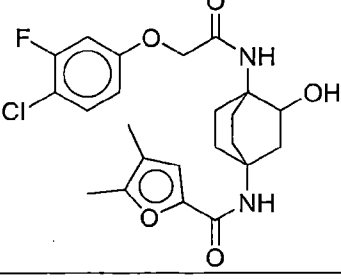
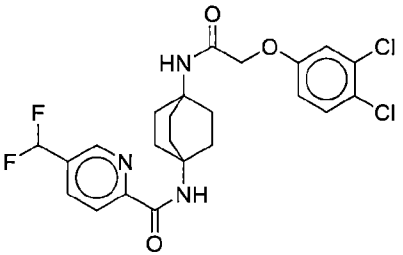
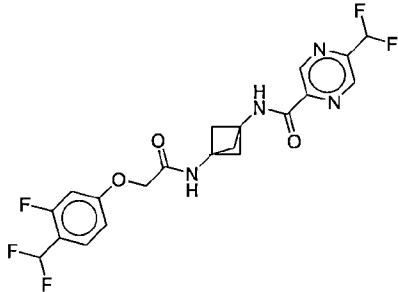
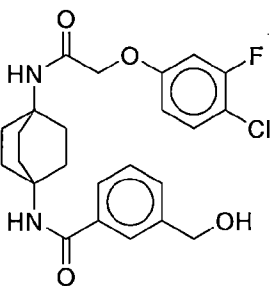
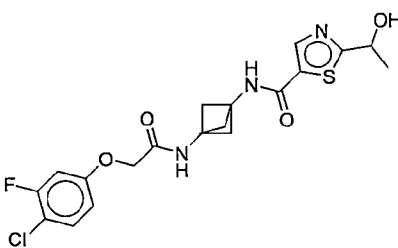
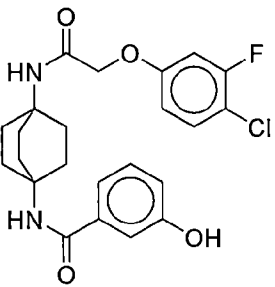
化合物編號	結構	化合物編號	結構
442		948	
443		949	
444		950	
445		951	
446		952	
447		953	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
448		954	
449		955	
450			
451		957	
452		958	
453		959	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
454		960	
455		961	
456		962	
457		963	
458		964	
459		965	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
460		966	
461		967	
462		968	
463		969	
464		970	
465		971	

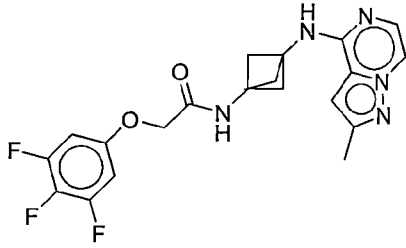
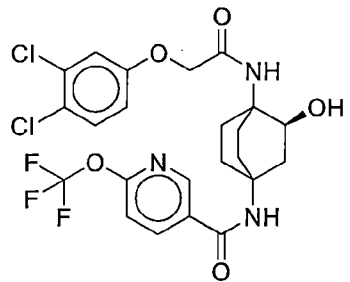
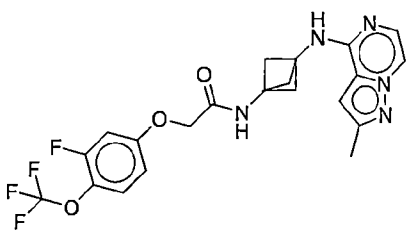
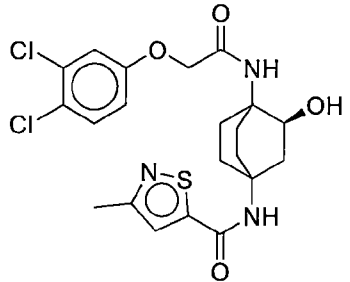
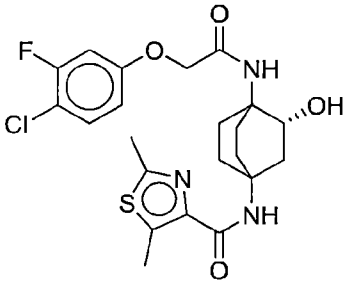
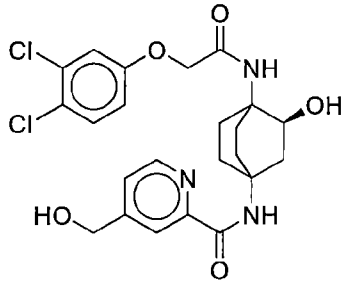
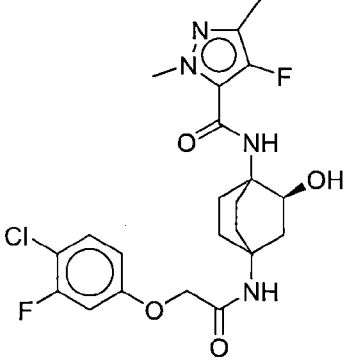
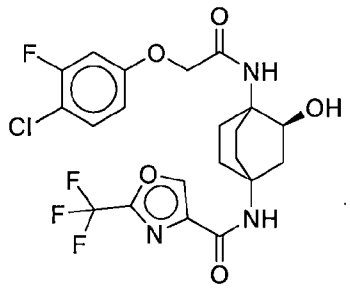
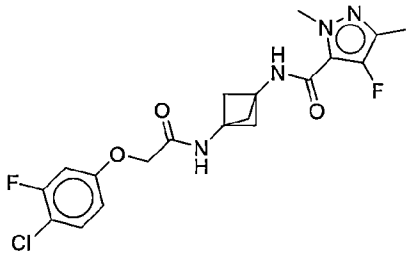
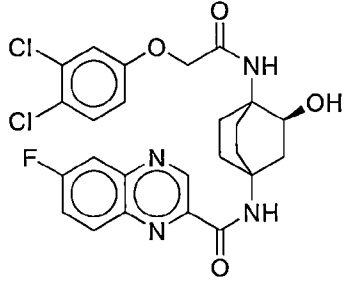
化合物編號	結構	化合物編號	結構
466		972	
467		973	
468		974	
469		975	
470		976	
471		977	

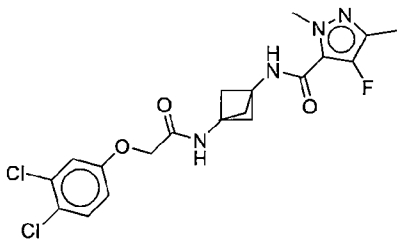
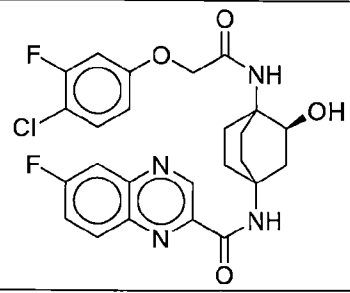
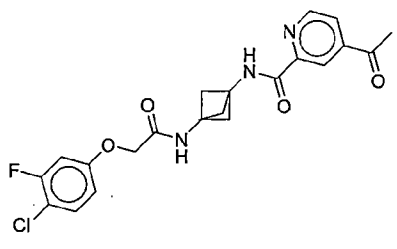
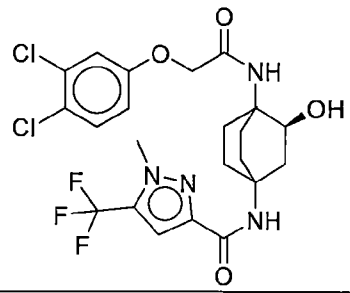
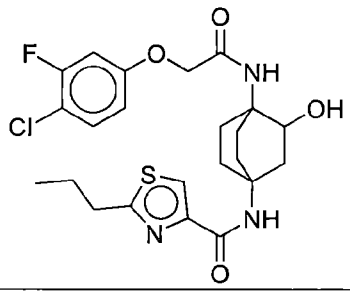
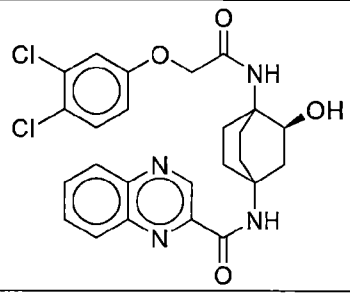
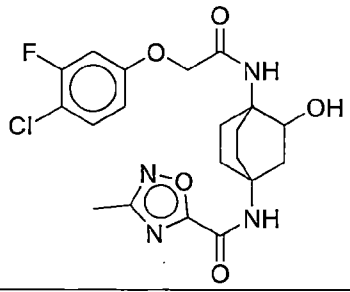
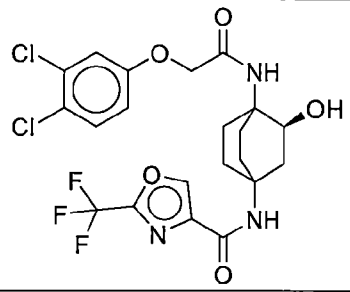
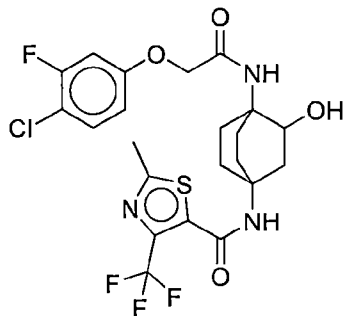
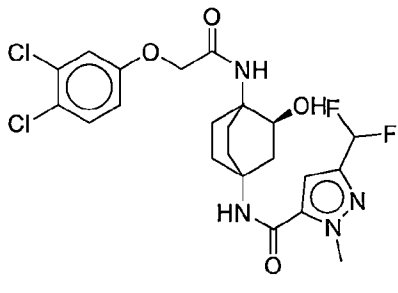
化合物編號	結構	化合物編號	結構
472		978	
473		979	
474		980	
475		981	
476		982	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
477		983	
478		984	
479		985	
480		986	
481		987	
482		988	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
483		989	
484		990	
485		991	
486		992	
487		993	
488		994	

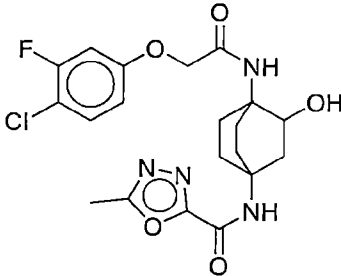
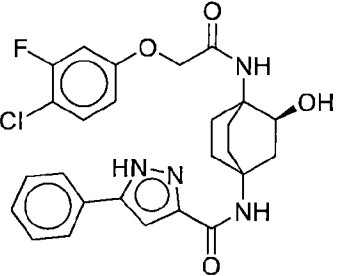
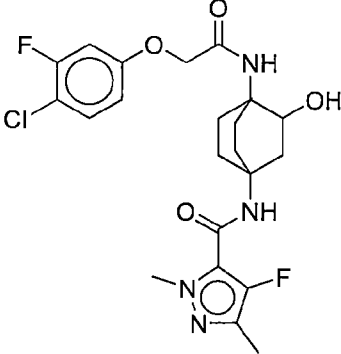
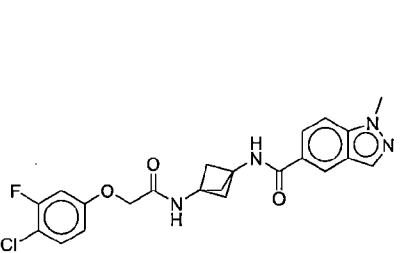
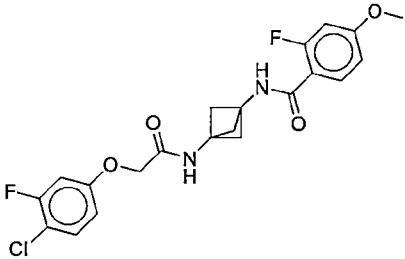
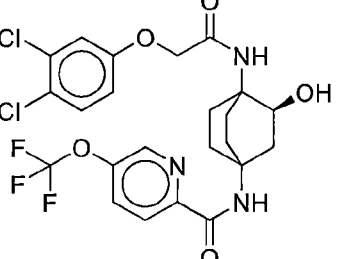
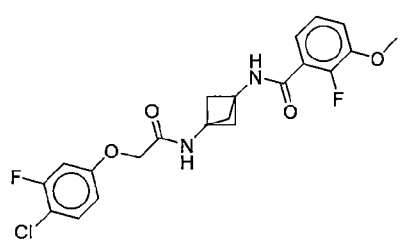
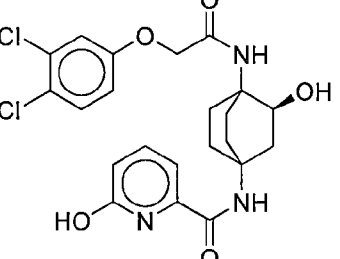
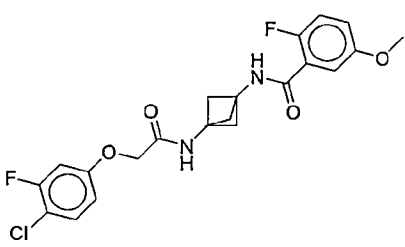
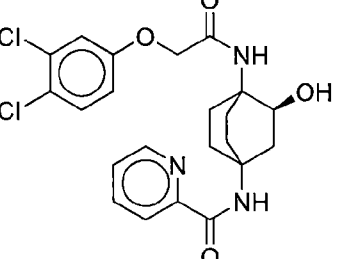
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
489		995	
490		996	
491		997	
492		998	
493		999	
494		1000	

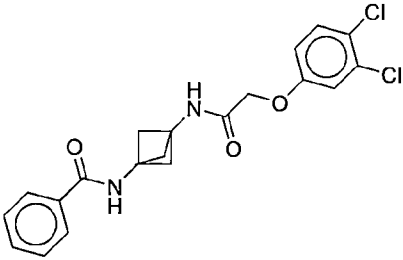
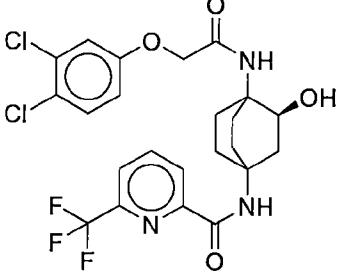
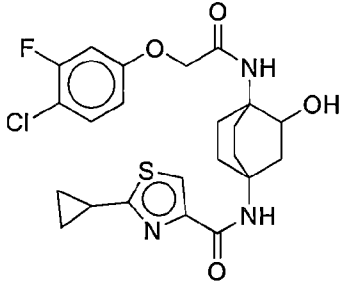
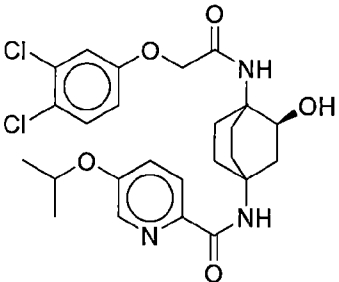
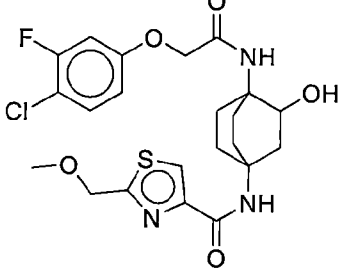
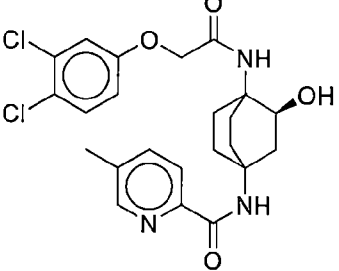
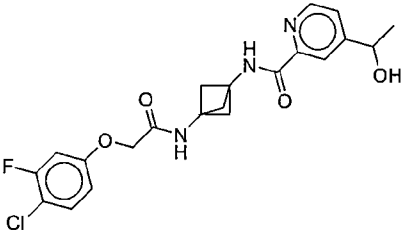
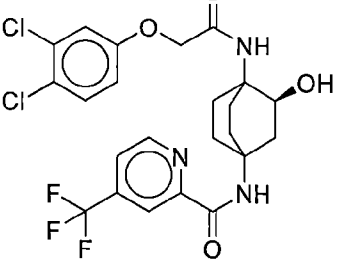
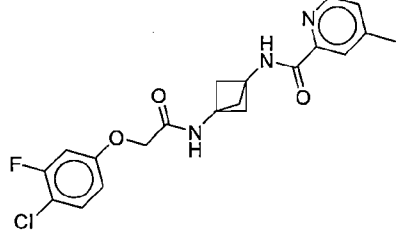
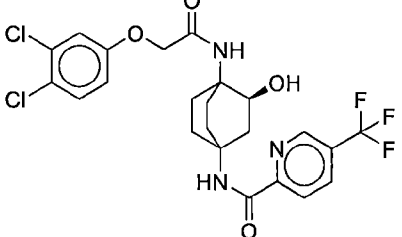
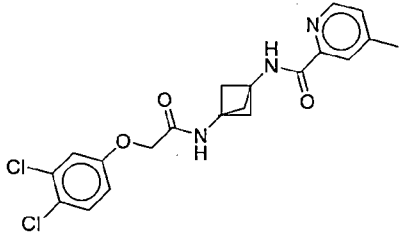
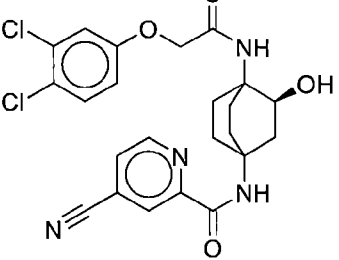
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
495		1001	
496		1002	
497		1003	
498		1004	
499		1005	

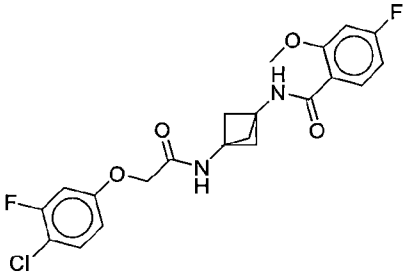
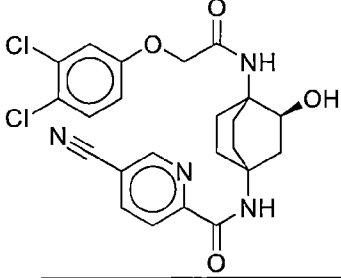
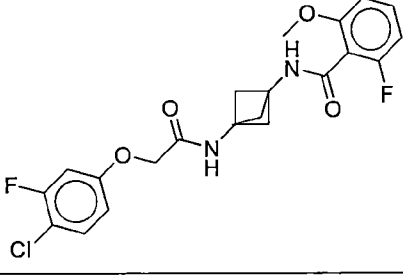
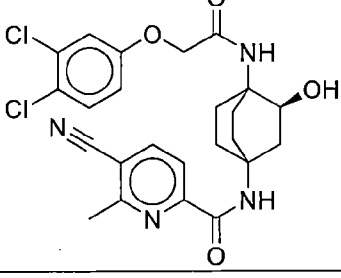
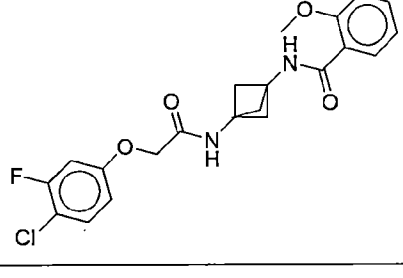
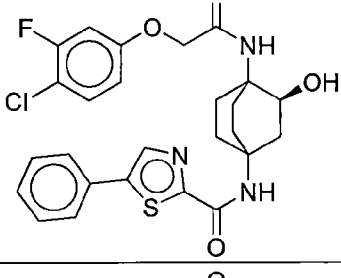
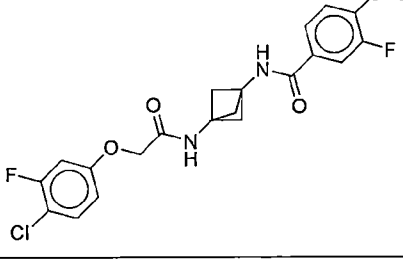
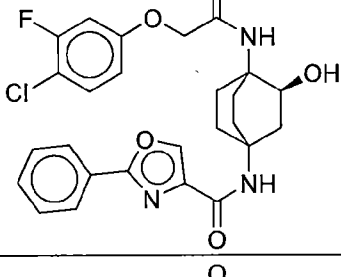
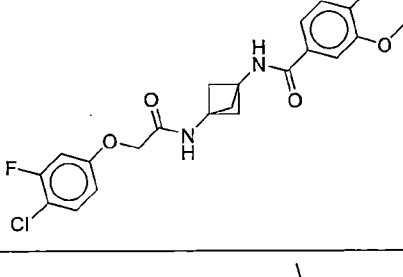
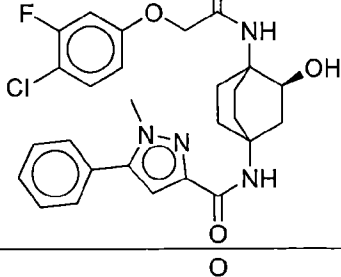
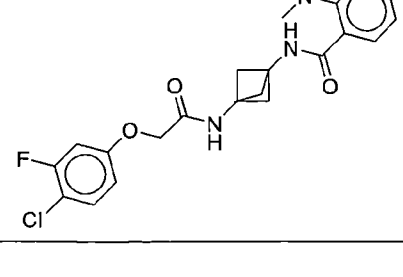
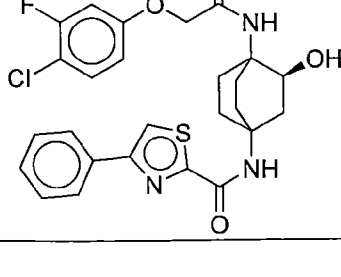
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
500		1006	
501		1007	
502		1008	
503		1009	
504		1010	

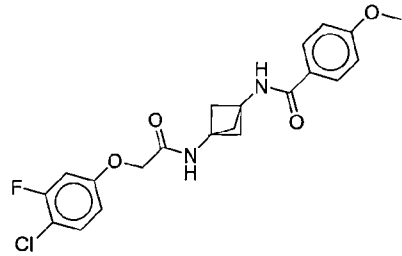
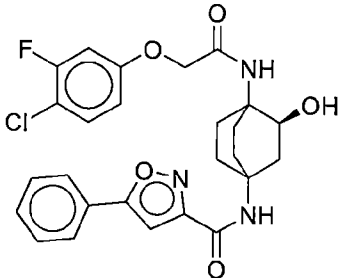
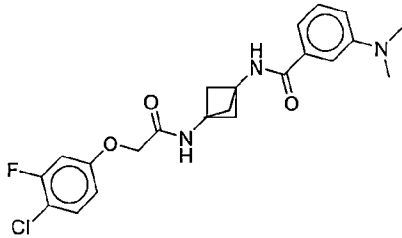
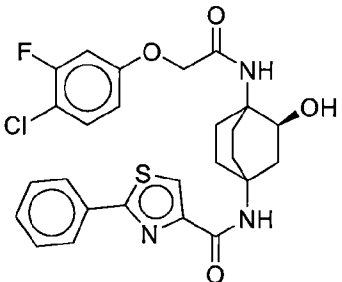
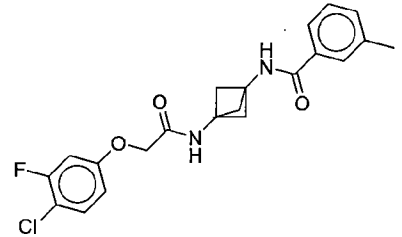
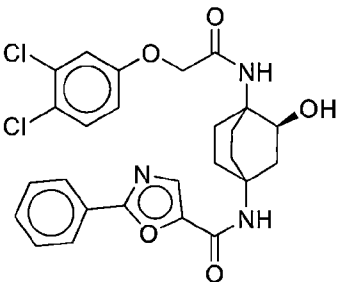
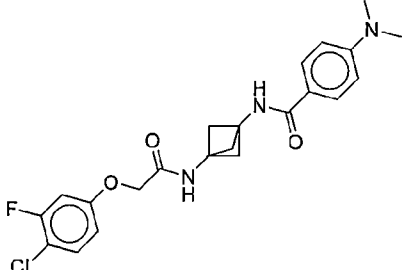
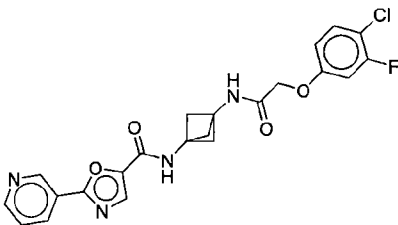
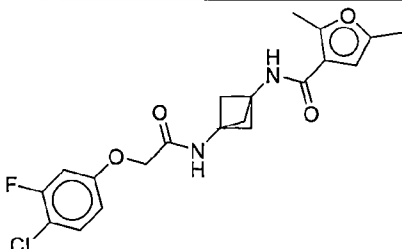
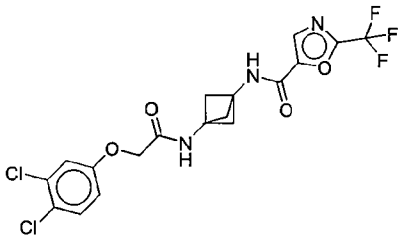
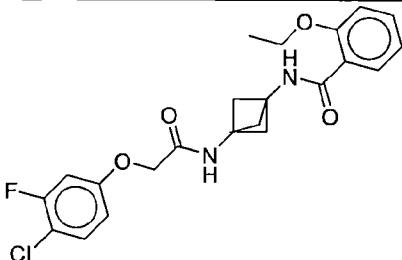
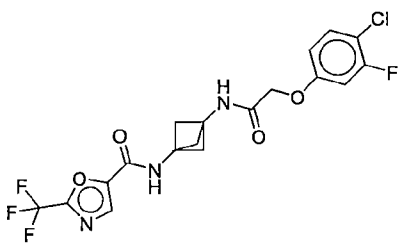
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
505		1011	
506		1012	
507		1013	
508		1014	
509		1015	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
510		1016	
511		1017	
512		1018	
513		1019	
514		1020	
515		1021	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
516		1022	
517		1023	
518		1024	
519		1025	
520		1026	

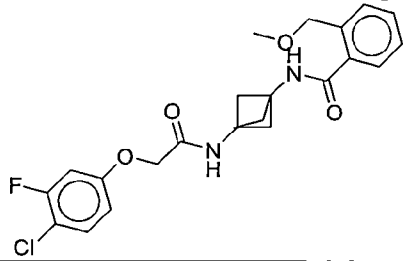
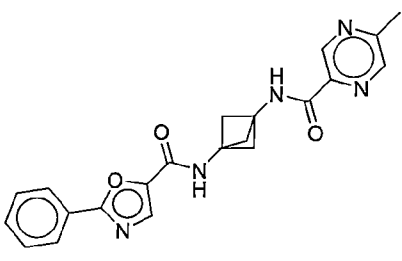
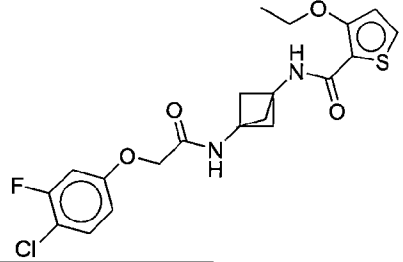
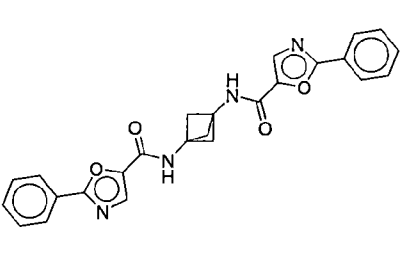
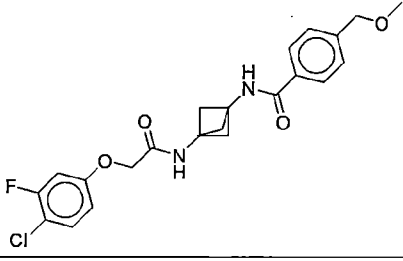
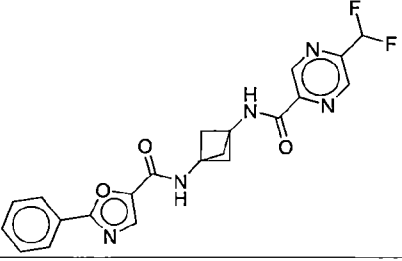
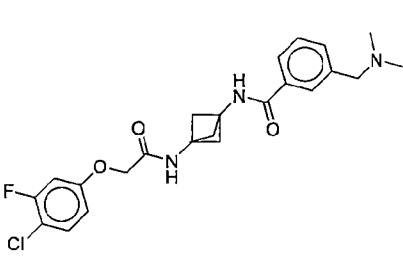
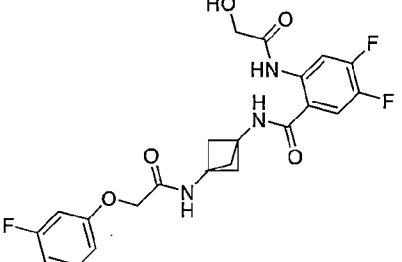
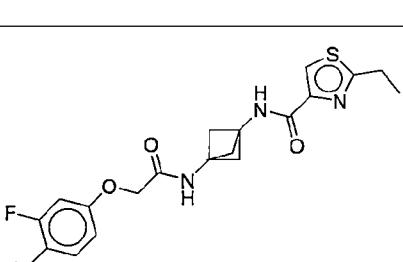
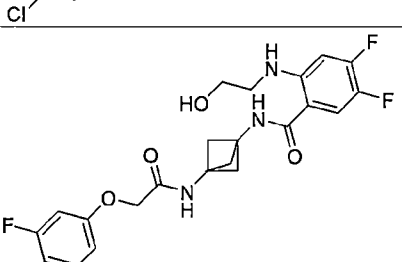
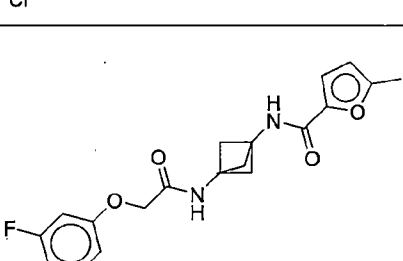
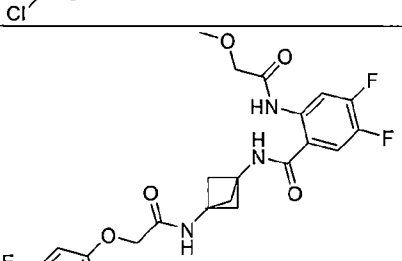
化合物編號	結構	化合物編號	結構
521		1027	
522		1028	
523		1029	
524		1030	
525		1031	
526		1032	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
527		1033	
528		1034	
529		1035	
530		1036	
531		1037	
532		1038	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
533		1039	
534		1040	
535		1041	
536		1042	
537		1043	
538		1044	

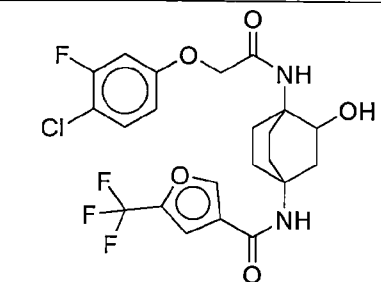
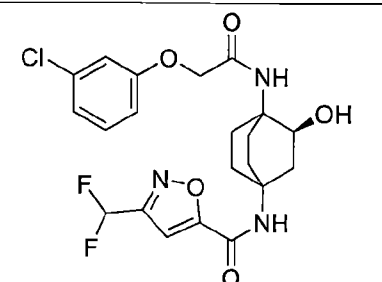
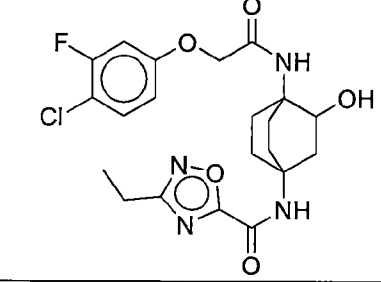
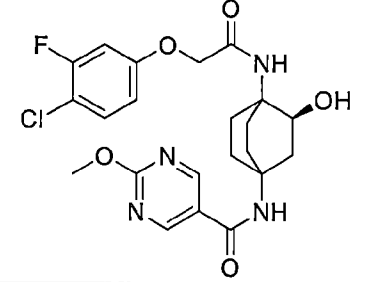
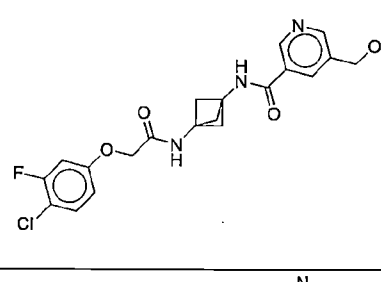
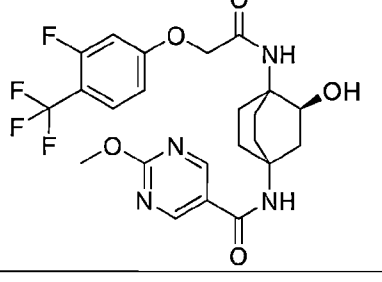
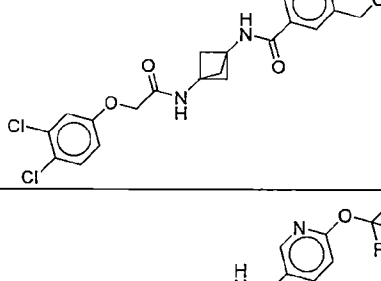
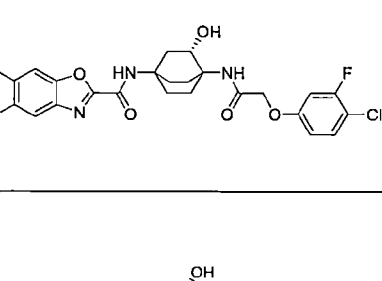
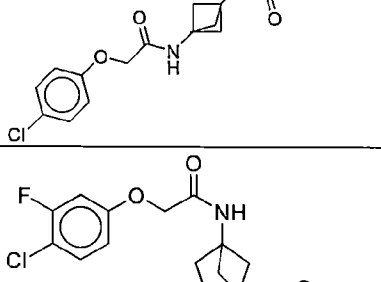
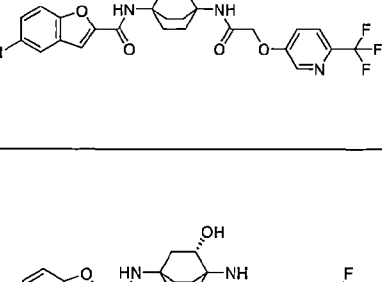
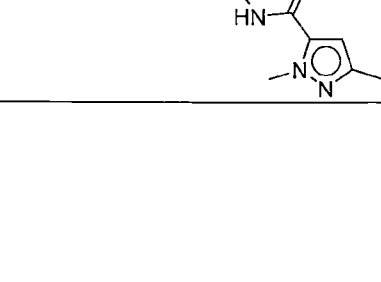
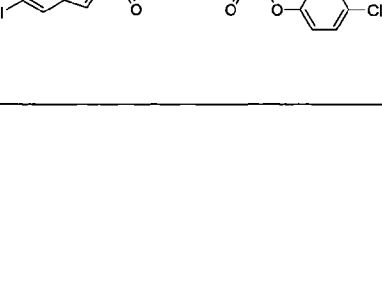
化合物編號	結構	化合物編號	結構
539		1045	
540		1046	
541		1047	
542		1048	
543		1049	
544		1050	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
545		1051	
546		1052	
547		1053	
548		1054	
549		1055	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
550		1056	
551		1057	
552		1058	
553		1059	
554		1060	
555		1061	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
556		1062	
557		1063	
558		1064	
559		1065	
560		1066	

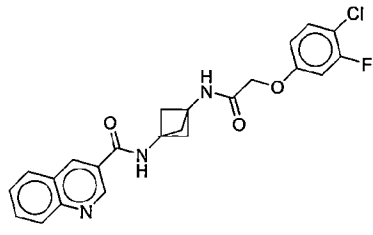
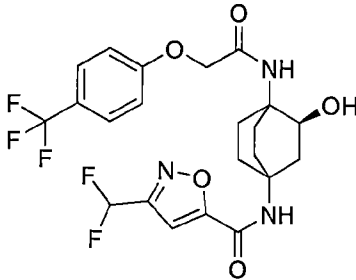
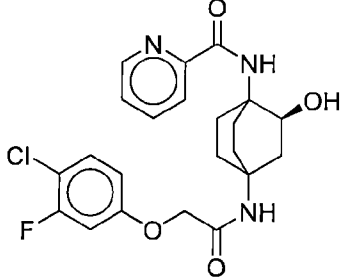
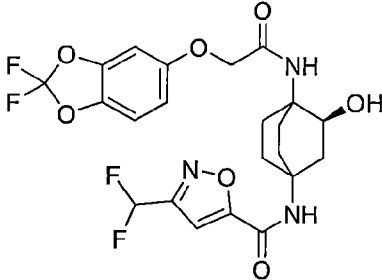
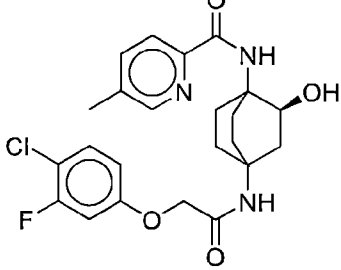
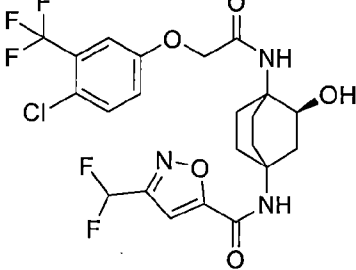
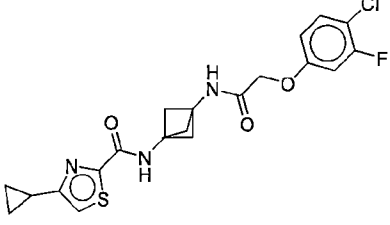
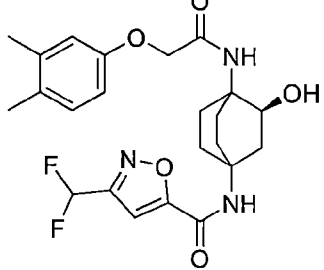
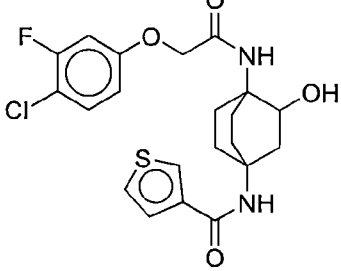
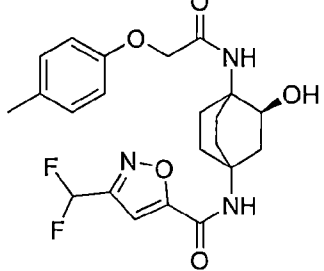
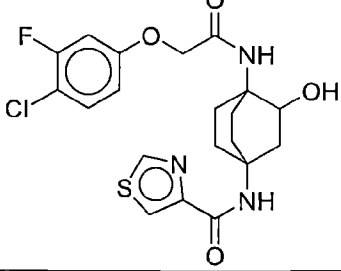
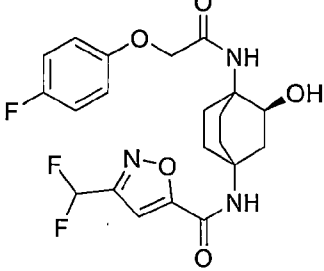
化合物編號	結構	化合物編號	結構
561		1067	
562		1068	
563		1069	
564		1070	
565		1071	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
566		1072	
567		1073	
568		1074	
569		1075	
570		1076	
571		1077	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
572		1078	
573		1079	
574		1080	
575		1081	
576		1082	

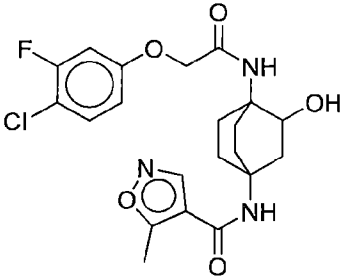
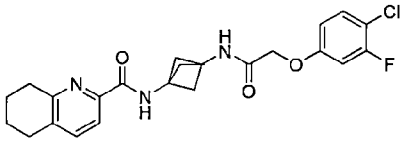
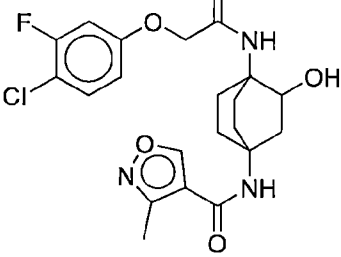
化合物編號	結構	化合物編號	結構
577		1083	
578		1084	
579		1085	
580		1086	
581		1087	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
582		1088	
583		1089	
584		1090	
585		1091	
586		1092	
587		1093	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
588		1094	
589		1095	
590		1096	
591		1097	
592		1098	
593		1099	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
594		1100	
595		1101	
596		1102	
597		1103	
598		1104	

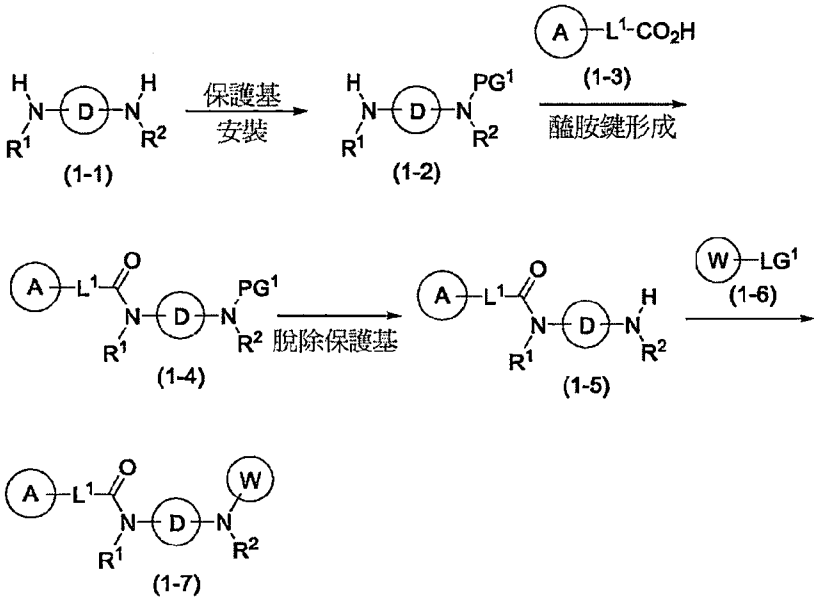
化合物編號	結構	化合物編號	結構
599		1105	
600		1106	
601		1107	
602		1108	
603		1109	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
604		1110	
605			

製備例示性化合物之方法

【0268】 結合以下合成流程及方法可更好地理解本發明之化合物，該等合成流程及方法示出可製備該等化合物之方式。本發明之化合物可藉由多種合成程序製備。代表性合成程序顯示於但不限於流程 1-13 中。變數 A、D、W、G¹、L¹、L²、R¹ 及 R² 如本文中，例如發明內容中詳細定義。

流程 1：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程。



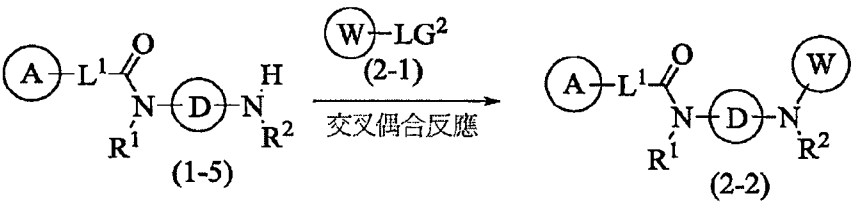
【0269】 如流程 1 中所示，式(1-7)之化合物可由式(1-1)之化合物製備。式(1-1)之化合物可使用熟習此項技術者已知之條件，藉由選擇性安裝保護基(PG¹，例如第三丁氧羰基或苯甲氧羰基)而轉化成式(1-2)之化合物。式(1-2)之胺(亦可商購)可在醯胺鍵形成條件下與式(1-3)之羧酸偶合，以得到式(1-4)之醯胺。已知可由羧酸與胺之混合物產生醯胺的條件之實例包括但不限於，添加偶合試劑，諸如 *N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺或 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(EDC、EDAC 或 EDCI)、1,3-二環己基碳化二亞胺(DCC)、雙(2-側氧基-3-噁唑啉基)次磷醯氯(BOPCl)、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物或 2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脒鎗六氟磷酸鹽或 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶 3-氧化物六氟磷酸鹽或 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脒鎗六氟磷酸鹽(V)或 2-(7-氮雜-1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎗六氟磷酸鹽(HATU)、*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脒鎗四氟硼酸鹽(TBTU)、2-(1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異脒鎗六氟磷酸鹽(V) (HBTU)、2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷 2,4,6-三氧化物(T3P®)、(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-(*N*-嗎啉基)-碳鎗六氟磷酸鹽(COMU®)及氟-*N,N,N',N'*-四甲基甲脒鎗六氟磷酸鹽。該等偶合試劑可以固體、溶液或以結合至固體支撐樹脂之試劑形式添加。

【0270】 除偶合試劑外，輔助偶合試劑可促進偶合反應。偶合反應中常用的輔助偶合試劑包括但不限於(二甲基胺基)吡啶(DMAP)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAT)及 1-羥基苯并三唑(HOBT)。該反應可視情況在鹼，諸如三乙胺或二異丙基乙胺存在下進行。偶合反應可在溶劑中進行，該溶劑諸如但不限於四氫呋喃、

N,N-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、二甲亞碲、二氯甲烷及乙酸乙酯。或者，式(1-3)之羧酸可藉由與亞硫醯氯、 PCl_3 、 PCl_5 、氰尿醯氯或草醯氯反應而轉化成相應醯氯化物。可在環境溫度下，在諸如二氯甲烷之類溶劑中用 *N,N*-二甲基甲醯胺催化與亞硫醯氯及草醯氯之反應。接著，可在室溫下，在諸如二氯甲烷之類溶劑中使由此得到的醯氯化物與式(1-2)之胺視情況在鹼存在下反應以得到式(1-4)之醯胺，該鹼諸如為三級胺鹼，諸如三乙胺或二異丙基乙胺，或芳族鹼，諸如吡啶。

【0271】 可使用熟習此項技術者已知且取決於用於得到式(1-5)之化合物之保護基(PG¹)的條件，使式(1-4)之化合物脫除保護基。式(1-5)之化合物可與式(1-6)之化合物在親核芳族取代反應條件下反應以得到式(1-7)之化合物，在該式(1-6)中，LG¹係離去基團，例如鹵素或磺酸酯基。在式(1-6)中之 W 係 6 員含氮雜芳基且環氮鄰近經 LG¹ 取代之碳的一小組化合物中，式(1-5)之化合物可與式(1-6)之化合物在鹼，諸如第三丁醇鉀存在下，在環境溫度下於諸如四氫呋喃之類溶劑中反應，亦得到式(1-7)之化合物。或者，式(1-5)之化合物可與式(1-6)之化合物在三級胺鹼，諸如 *N,N*-二異丙基乙胺存在下，在高溫下於諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺之類溶劑中反應，亦得到式(1-7)之化合物。式(1-7)之化合物係代表性式(I)化合物。

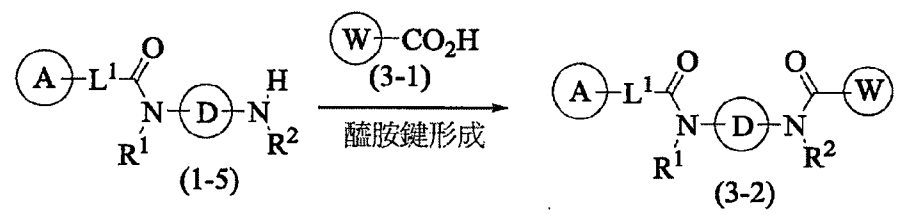
流程 2：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程



【0272】 如流程 2 中所示，式(2-2)之化合物可由式(1-5)之化合物製備。式(1-5)

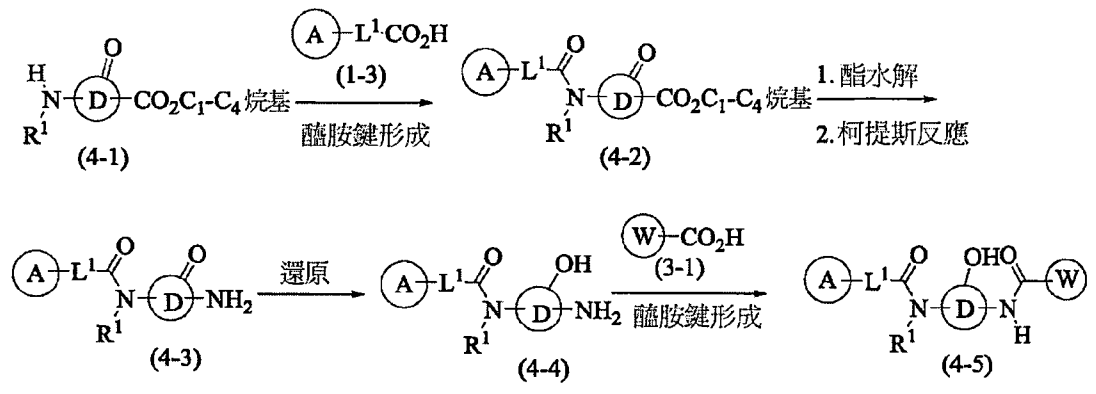
之化合物可與式(2-1)之化合物在鈀催化之交叉偶合反應條件下反應以得到式(2-2)之化合物，在該式(2-1)中，LG²係離去基團，例如氯、溴、碘或磺酸酯基。鈀交叉偶合反應條件之實例包括但不限於鈀催化劑(例如參(二亞苄基丙酮)二鈀(0))、配位體(例如 Xantphos)及鹼(例如碳酸鈉)，在惰性氛圍下於溶劑(例如二噁烷)中加熱。

流程 3：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程



【0273】 如流程 3 中所示，式(3-2)之化合物可由式(1-5)之化合物製備。式(1-5)之化合物可與式(3-1)之化合物在流程 1 中所述之醯胺鍵形成反應條件下反應以得到式(3-2)之化合物。式(1-5)之化合物亦可如流程 1 中所述與對應於式(3-1)之羧酸的醯氯化物反應。式(3-2)之化合物係代表性式(I)化合物。

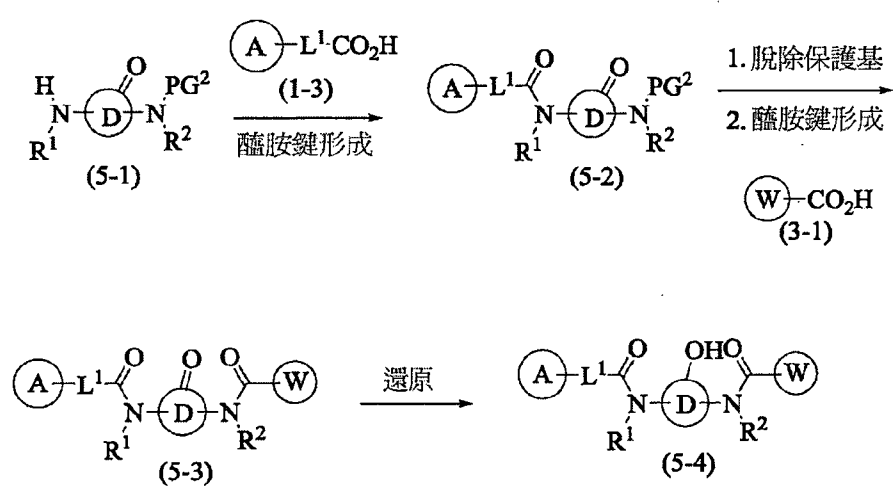
流程 4：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程



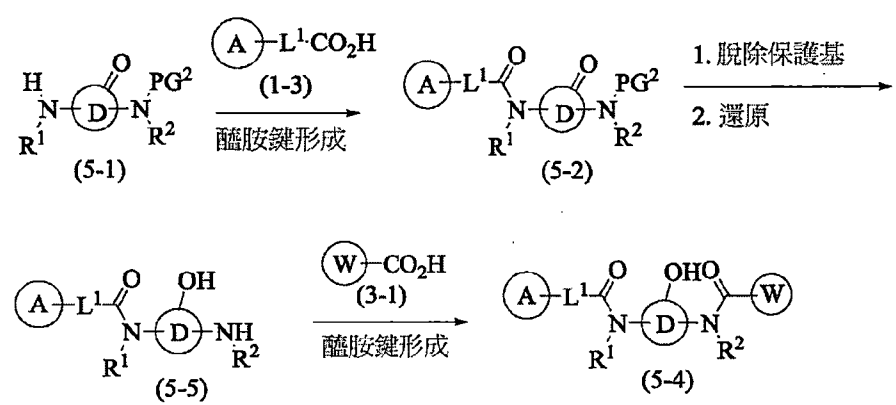
【0274】 如流程 4 中所示，式(4-5)之化合物可由式(4-1)之化合物製備。式(4-1)之化合物可與式(1-3)之化合物在流程 1 中所述之醯胺鍵形成反應條件下反應以得到式(4-2)之化合物。式(4-1)之化合物亦可如流程 1 中所述與對應於式(3-1)之

羧酸的醯氯化物反應以得到式(4-2)之化合物。式(4-2)之化合物之酯部分可在熟習此項技術者已知之條件下水解以得到相應羧酸。該等羧酸接著可在柯提斯反應(Curtius reaction)條件下反應以得到式(4-3)之化合物。式(4-3)之化合物中的酮部分可在諸如甲醇或二氯甲烷與甲醇之混合物的溶劑中用諸如硼氫化鈉之類還原劑還原以得到式(4-4)之化合物。式(4-4)之化合物可與式(3-1)之化合物在流程 1 中所述之醯胺鍵形成反應條件下反應以得到式(4-5)之化合物。式(4-5)之化合物係代表性式(I)化合物。

流程 5A：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程



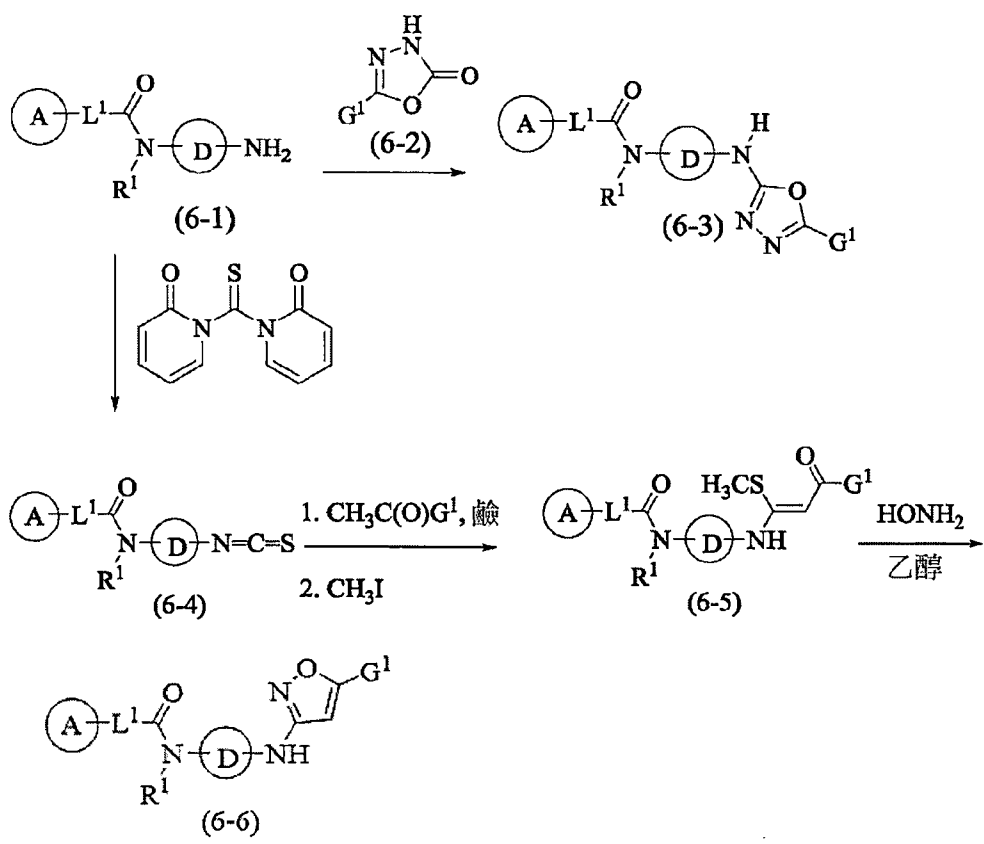
流程 5B：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程



【0275】 如流程 5A 中所示，式(5-3)及式(5-4)之化合物可由式(5-1)之化合物製備。式(5-1)之化合物可與式(1-3)之化合物在流程 1 中所述之醯胺鍵形成反應條

件下反應以得到式(5-2)之化合物，在該式(5-1)中，PG²係適合胺保護基。式(5-2)之化合物中之保護基接著可在熟習此項技術者已知之條件下移除，隨後所得到的胺與式(3-1)之化合物在流程 1 中所述之醯胺鍵形成反應條件下形成醯胺鍵以得到式(5-3)之化合物。式(5-3)之化合物可在諸如甲醇或二氯甲烷與甲醇之混合物的溶劑中用諸如硼氫化鈉之類還原劑還原以得到式(5-4)之化合物。或者，如流程 5B 所示，可在與式(3-1)之化合物形成醯胺鍵之前進行羰基還原。在移除式(5-2)之化合物中的保護基之後，可如上文所論述，還原羰基以得到式(5-5)之化合物。在脫除保護基期間暴露的式(5-5)之化合物之胺與式(3-1)之化合物在流程 1 中所述之醯胺鍵形成反應條件下形成醯胺鍵，得到式(5-4)之化合物。式(5-3)之化合物及式(5-4)之化合物係代表性式(I)化合物。

流程 6：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程



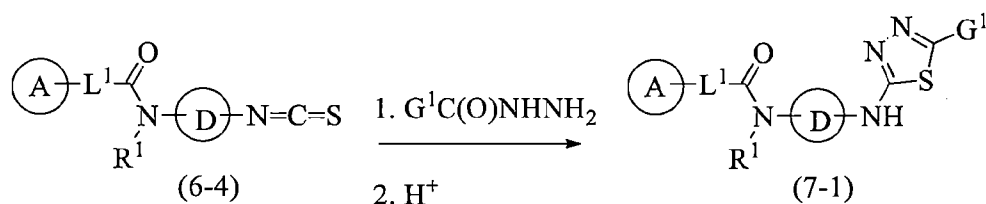
【0276】 如流程 6 中所示，式(6-3)之化合物及式(6-6)之化合物可由式(6-1)之

化合物製備。式(6-1)之化合物可與式(6-2)之化合物在三級胺鹼，諸如 *N,N*-二異丙胺及((1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-基)氧基)參(二甲基胺基)膦鎢六氟磷酸鹽(V)存在下反應以得到式(6-3)之化合物。

【0277】 式(6-1)之化合物亦可與 1,1'-硫代羰基雙(吡啶-2(1*H*)-酮)在三級胺鹼，諸如 *N,N*-二異丙胺存在下反應以得到式(6-4)之異硫氰酸酯。式(6-4)之化合物可與酮 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{G}^1$ 之烯醇鹽反應且接著用碘甲烷進行烷基化以得到式(6-5)之化合物。式(6-5)之化合物可與脛胺水溶液在加熱之乙醇中反應以得到式(6-6)之化合物。

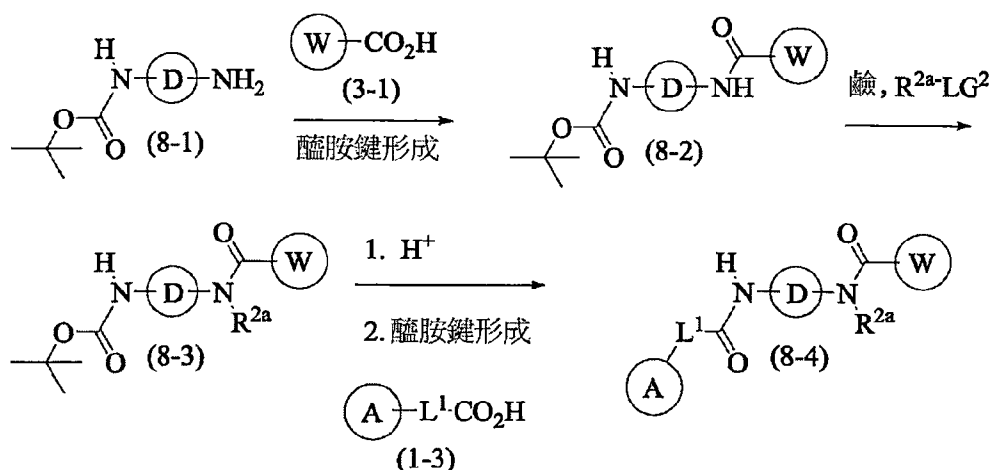
【0278】 式(6-3)之化合物及式(6-6)之化合物係代表性式(I)化合物。

流程 7：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程



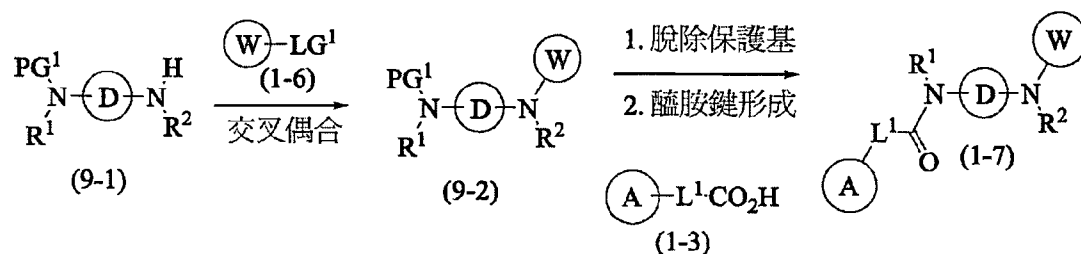
【0279】 如流程 7 中所示，式(6-4)之化合物可轉化成式(7-1)之化合物。式(6-4)之化合物可與醯肼 $\text{G}^1\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 在溫熱的二氯甲烷中反應且接著與酸，諸如濃硫酸在環境溫度下反應以得到式(7-1)之化合物。式(7-1)之化合物係代表性式(I)化合物。

流程 8：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程



【0280】 如流程 8 中所示，式(8-4)之化合物可由式(8-1)之化合物得到。式(8-1)之化合物可與式(3-1)之化合物在流程 1 中所述之醯胺鍵形成反應條件下反應以得到式(8-2)之化合物。式(8-2)之化合物可在鹼，諸如氫化鈉存在下，在或接近環境溫度下於諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺之類適合溶劑中用 R^{2a}-LG² 烷基化，以得到式(8-3)之化合物，在 R^{2a}-LG² 中，LG² 係離去基團，例如氯、溴、碘或磺酸酯基，且 R^{2a} 係視情況經取代之 C₁-C₆ 烷基。式(8-3)之化合物的第三丁氧羰基保護基可在熟習此項技術者已知之酸性條件下移除，且接著，暴露之胺可在第二步驟中與式(1-3)之化合物在流程 1 中所述之醯胺鍵形成反應條件下反應以得到式(8-4)之化合物。式(8-4)之化合物係代表性式(I)化合物。

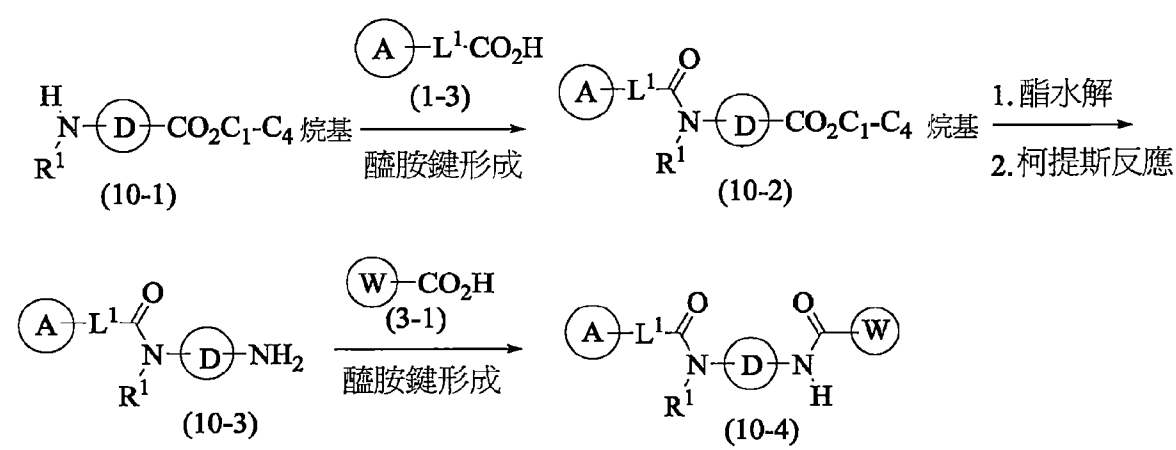
流程 9：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程



【0281】 如流程 9 中所示，式(1-7)之化合物亦可由式(9-1)之化合物製備。PG¹ 係適合胺保護基(PG¹，例如第三丁氧羰基或苯甲氧羰基)的式(9-1)之化合物可與

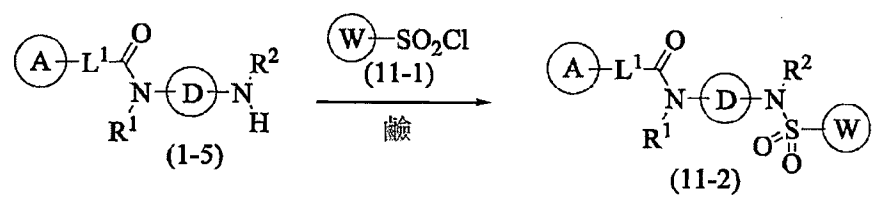
式(1-6)之化合物(其中 LG¹ 係離去基團，例如鹵素或磺酸酯基)在交叉偶合反應條件下反應以得到式(9-2)之化合物。式(9-2)之化合物可使用熟習此項技術者已知之適合條件脫除保護基以暴露胺，隨後該胺與式(1-3)之化合物在流程 1 中所述之醯胺鍵形成反應條件下偶合以得到式(1-7)之化合物。式(1-7)之化合物係代表性式(I)化合物。

流程 10：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程



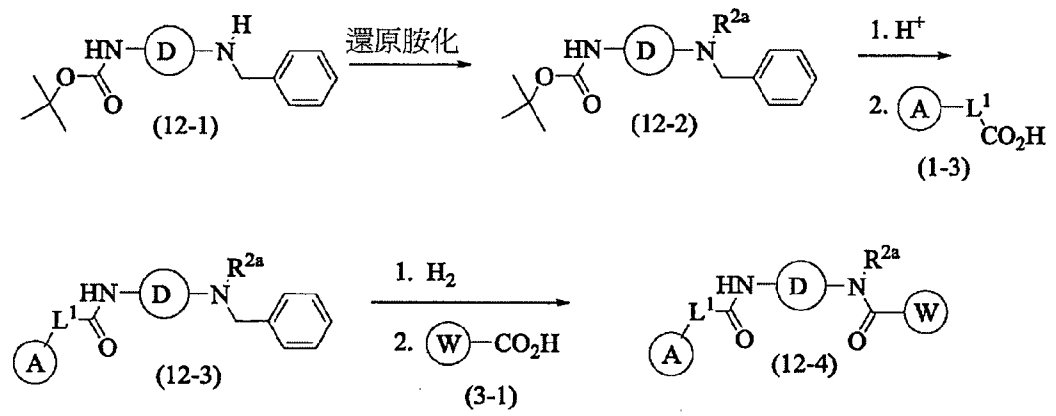
【0282】 如流程 10 中所示，式(10-4)之化合物可由式(10-1)之化合物製備。式(10-1)之化合物可與式(1-3)之化合物在流程 1 中所述之醯胺鍵形成反應條件下偶合以得到式(10-2)之化合物。式(10-2)之化合物可在兩步法中轉化成式(10-3)之化合物。在第一步驟中，式(10-2)之化合物可使用熟習此項技術者已知之條件水解成相應羧酸。該等羧酸可在柯提斯反應條件下反應以得到式(10-3)之化合物。式(10-3)之化合物可與式(3-1)之化合物在流程 1 中所述之醯胺鍵形成反應條件下反應以得到式(10-4)之化合物。式(10-4)之化合物係代表性式(I)化合物。

流程 11：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程



【0283】 如流程 11 中所示，式(11-2)之磺醯胺可由式(1-5)之化合物製備。式(1-5)之化合物可與式(11-1)之磺醯氯在三級胺鹼，諸如三乙胺或 *N,N*-二異丙基乙胺存在下，在環境溫度下於諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺之類溶劑中反應以得到式(11-2)之化合物。式(11-2)之化合物係代表性式(I)化合物。

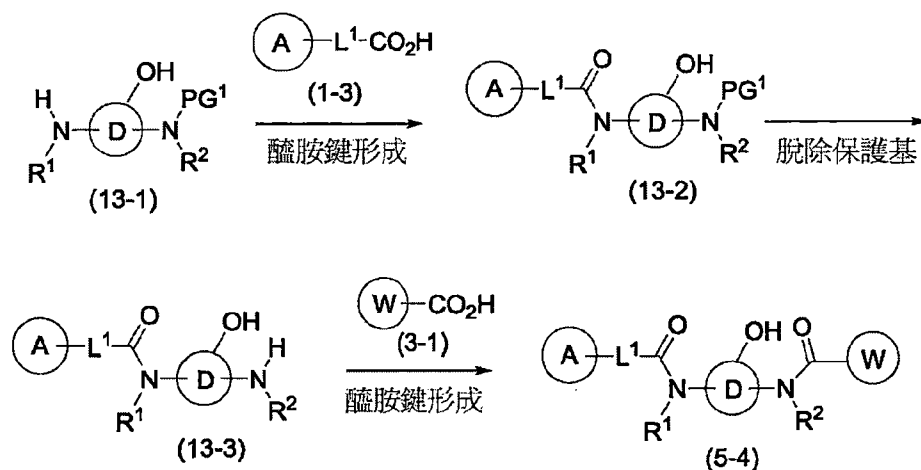
流程 12：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程。



【0284】 如流程 12 中所示，式(12-1)之化合物可轉化成式(12-4)之化合物。式(12-1)之化合物可經歷還原胺化得到式(12-2)之化合物，其中 R^{2a} 係視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。式(12-2)之化合物可在熟習此項技術者已知之適合條件下處理以選擇性移除第三丁氧羰基保護基，且接著使用流程 1 中所述之醯胺鍵形成反應條件下，使暴露之胺與式(1-3)之化合物偶合以得到式(12-3)之化合物。或者，式(1-3)之羧酸的對應醯氯化物亦如流程 1 中所述可與胺偶合。式(12-3)之化合物的苯甲基保護基可在催化氫化條件下移除，且接著暴露之胺可與式(3-1)之羧酸偶合以得到式(12-4)之化合物。式(12-4)之化合物亦可藉由使用亦如流程 1 中所述

之條件，使對應的醯氯化物與先前提及的暴露之胺反應來獲得。式(12-4)之化合物係代表性式(I)化合物。

流程 13：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程。



【0285】 如流程 13 中所示，式(5-4)之化合物可由式(13-1)之化合物製備。式(13-1)之化合物可使用熟習此項技術者已知之條件，由相應胺，藉由選擇性安裝保護基(PG¹，例如苯甲基、第三丁氧羰基或苯甲氧羰基)製備。式(13-1)之胺(亦可商購)可在流程 1 中所述之醯胺鍵形成條件下與式(1-3)之羧酸偶合。可使用熟習此項技術者已知且取決於用於得到式(13-3)之化合物之保護基(PG¹)的條件，使式(13-2)之化合物脫除保護基。式(13-3)之化合物可與式(3-1)之化合物在流程 1 中所述之醯胺鍵形成反應條件下反應以得到式(5-4)之化合物。式(13-3)之化合物亦可如流程 1 中所述與對應於式(3-1)之羧酸的醯氯化物反應。式(5-4)之化合物係代表性式(I)化合物。

醫藥組成物

【0286】 本發明之特徵在於包含式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體的醫藥組成物。在一些實施例中，該醫藥組成物進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。

在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、立體異構體係以有效量提供於該醫藥組成物中。在一些實施例中，該有效量係治療有效量。在某些實施例中，該有效量係預防有效量。

【0287】 本文所述之醫藥組成物可藉由藥理學領域中已知之任何方法製備。一般而言，此類製備方法包括以下步驟：使式(I)或式(II)之化合物(「活性成分」)與載劑及/或一或多種其他輔助成分結合，且接著必要時及/或需要時，使產物成形及/或包裝成所需單劑量或多劑量單元。醫藥組成物可以整體、單一單位劑量及/或複數個單一單位劑量形式製備、包裝及/或銷售。如本文所使用，「單位劑量」係包含預定量活性成分之醫藥組成物的個別量。活性成分之量一般等於將投與受試者之活性成分的劑量及/或此類劑量之便利部分，諸如此類劑量之一半或三分之一。

【0288】 取決於所治療之受試者的特性、體格及/或狀況且亦取決於將投與組成物之途徑，式(I)或式(II)之化合物、醫藥學上可接受之賦形劑及/或本發明之醫藥組成物中之任何額外成分的相對量將變化。舉例而言，該組成物可包含介於0.1%與100% (w/w)之間的式(I)或式(II)之化合物。

【0289】 術語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指不會破壞與其一起調配之化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑、稀釋劑或媒劑。可用於製造本發明之醫藥組成物中的醫藥學上可接受之賦形劑係醫藥調配領域中熟知之該等賦形劑中的任一種且包括惰性稀釋劑、分散劑及/或造粒劑、表面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、黏合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑及/或油。可用於製造本發明之組成物中的醫藥學上可接受之賦形劑包括但不限於離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、甘胺酸、山

梨酸、山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啉酮；纖維素類物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物；聚乙二醇；及羊毛脂。

【0290】 本發明之組成物可經口、非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內及皮內)、藉由吸入噴霧、表面、直腸、經鼻、經頰、陰道或經由植入之儲集器投與。在一些實施例中，所提供的化合物或組成物可經靜脈內及/或經口投與。

【0291】 如本文所使用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、眼內、玻璃體內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、腹膜內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，該等組成物係經口、皮下、腹膜內或靜脈內投與。本發明組成物之無菌可注射形式可以為水性或油性懸浮液。該等懸浮液可以根據此項技術中已知之技術，使用適合分散劑或潤濕劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如於 1,3-丁二醇中之溶液。可以採用的可接受之媒劑及溶劑有水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，通常採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。

【0292】 本發明之醫藥學上可接受之組成物可以任何口服可接受之劑型，包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液經口投與。對於口服使用之錠劑，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於口服投與膠囊形式，適用的稀釋劑包括乳糖及乾燥之玉米澱粉。當口服使用需要水性懸浮液時，將活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。必要時，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。在一些實施例中，所提供之口服調配物係調配成立即釋放或持續/延遲釋放。在一些實施例中，該組成物適於經頰或舌下投與，包括錠

劑、口含錠及軟錠劑。式(I)或式(II)之化合物亦可呈微囊封形式。

【0293】 本發明之組成物可調配為敷藥棒形式、溶液、懸浮液、乳液、凝膠、乳膏、油膏、糊劑、膠體、塗劑、粉劑及氣霧劑形式，經皮、藉由表面途徑遞送。口服製劑包括適於供患者攝取的錠劑、丸劑、粉劑、糖衣錠、膠囊、液體、口含錠、扁囊劑、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液等。固體形式製劑包括粉劑、錠劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、栓劑及可分散顆粒劑。液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液，例如水或水/丙二醇溶液。本發明之組成物可另外地包括提供持續釋放及/或舒適度之組分。此類組分包括高分子量、陰離子型黏膜模擬聚合物、膠凝多醣及精細分散之藥物載劑基質。該等組分更詳細地論述於美國專利第 4,911,920 號、第 5,403,841 號、第 5,212,162 號及第 4,861,760 號中。該等專利之完整內容以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。本發明之組成物亦可以微球體形式遞送以在體內緩慢釋放。舉例而言，微球體可經由皮內注射皮下緩慢釋放的含藥物微球體(參見 Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995)；生物可降解及可注射之凝膠調配物(參見例如 Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995)；或經口投與之微球體(參見例如 Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997)投與。在另一個實施例中，本發明之組成物的調配物可藉由使用脂質體遞送，該等脂質體與細胞膜融合或經歷內吞作用，亦即，藉由採用附接至脂質體之受體配體，其結合至細胞之表面膜蛋白質受體，引起內吞作用。藉由使用脂質體，特別是在脂質體表面載有靶細胞特異性受體配體，或以其他方式優先地導向特定器官的情況下，可以將本發明組成物之活體內遞送集中在靶細胞中。(參見例如 Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996 ; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995 ; Ostro, *J. Hosp. Pharm.* 46: 1576-1587, 1989)。本發明

之組成物亦可以奈米粒子形式遞送。

【0294】 或者，本發明的醫藥學可接受之組成物可以供直腸投與之栓劑形式投與。本發明的醫藥學上可接受之組成物亦可以表面投與，尤其是在治療靶包括表面投與容易達到的區域或器官時，包括眼部、皮膚或下腸道疾病。易於製備適合的表面調配物用於該等區域或器官中之每一種。

【0295】 在一些實施例中，為延長藥物之作用，通常需要減緩皮下或肌肉內注射之藥物的吸收。此可利用具有弱水溶性之結晶或非晶形材料的液體懸浮液實現。藥物之吸收速率則取決於其溶解速率，而其溶解速率又可取決於晶體大小及結晶形式。另外，非經腸投與之藥物的延緩吸收係藉由將該藥物溶解或懸浮於油媒劑中實現。

【0296】 儘管關於本文所提供之醫藥組成物的描述主要針對適於投與人類之醫藥組成物，但熟練技術人員應瞭解，此類組成物一般適於投與所有種類之動物。應充分瞭解，可對適於投與人類之醫藥組成物進行改良以便使該等組成物適於投與各種動物，且普通熟練獸醫藥理學家僅需常規實驗即可設計及/或執行該改良。

【0297】 為便於投與及劑量之均一性，本文所提供之化合物，例如式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體典型地調配為單位劑型，例如單一單位劑型。然而，應瞭解，本發明醫藥組成物之總每日用量將由主治醫師在合理醫學判斷之範圍內確定。任何特定受試者或生物體之具體治療有效劑量將取決於多種因素，包括所治療之疾病及病症之嚴重程度；所用特定活性成分之活性；所用特定組成物；受試者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；投藥時間；投藥途徑；以

及所用特定活性成分之排泄速率；治療持續時間；與所用特定活性成分組合使用或同時使用的藥物；及醫學領域中熟知之類似因素。

【0298】 達到有效量所需化合物之確切量將取決於例如物種、受試者之年齡及一般狀況、副作用或病症之嚴重程度、特定化合物之屬性、投藥模式及類似因素隨受試者而變化。所需劑量可一天三次、一天二次、一天一次、每隔一天一次、每三天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每四週一次遞送。在某些實施例中，所需劑量可使用多次投與(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、十四次或更多次投與)遞送。

【0299】 在某些實施例中，供一天一或多次投與的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體的有效量可包含每單位劑型約 0.0001 mg 至約 5000 mg，例如約 0.0001 mg 至約 4000 mg、約 0.0001 mg 至約 2000 mg、約 0.0001 mg 至約 1000 mg、約 0.001 mg 至約 1000 mg、約 0.01 mg 至約 1000 mg、約 0.1 mg 至約 1000 mg、約 1 mg 至約 1000 mg、約 1 mg 至約 100 mg、約 10 mg 至約 1000 mg，或約 100 mg 至約 1000 mg 之化合物。

【0300】 在某些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體可為經一天一或多次足以遞送每天每公斤受試者體重約 0.001 mg 至約 1000 mg，例如約 0.001 mg 至約 500 mg、約 0.01 mg 至約 250 mg、約 0.1 mg 至約 100 mg、約 0.1 mg 至約 50 mg、約 0.1 mg 至約 40 mg、約 0.1 mg 至約 25 mg、約 0.01 mg 至約 10 mg、約 0.1 mg 至約 10 mg，或約 1 mg 至約 50 mg 之化合物，以獲得所需治療作用。

【0301】 應理解，本文所述之劑量範圍提供有關向成人投與所提供之醫藥組成物的指導。擬投與例如兒童或青少年之量可由醫療人員或熟習此項技術者決定且可低於投與成人之量或與投與成人之量相同。

【0302】 亦應理解，如本文所述之化合物或組成物，例如式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體可與一或多種另外的醫藥試劑組合投與。該等化合物或組成物可與改善其生物可用性，減少及/或調節其代謝作用，抑制其排泄及/或改變其在體內之分佈的另外的醫藥試劑組合投與。亦應理解，所用療法可對相同病症達成所需作用及/或其可達成不同作用。

【0303】 該化合物或組成物可與一或多種另外的醫藥試劑同時、在一或多種另外的醫藥試劑之前或在一或多種另外的醫藥試劑之後投與，其可用作例如組合療法。醫藥試劑包括治療活性劑。醫藥試劑亦包括預防活性劑。每種另外的醫藥試劑可以所確定的該醫藥試劑之劑量及/或時程投與。該等另外的醫藥試劑亦可彼此及/或與本文所述之化合物或組成物一起以單次劑量投與或以不同劑量分開投與。用於方案中之特定組合將考慮本發明化合物與另外的醫藥試劑之相容性及/或希望達成之治療及/或預防作用。一般而言，預期組合使用的該等另外的醫藥試劑係以不超過其個別使用之量的量使用。在一些實施例中，組合使用之量將低於個別使用之量。

【0304】 例示性另外的醫藥試劑包括但不限於抗增生劑、抗癌劑、抗糖尿病劑、消炎劑、免疫抑制劑及疼痛緩解劑。醫藥試劑包括小有機分子，諸如藥物化合物(例如聯邦法規代碼(CFR)所提供的美國食品及藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准之化合物)、肽、蛋白質、碳水化合物、單醣、寡醣、

多醣、核蛋白、黏蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白質、連接至蛋白質之小分子、糖蛋白、類固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反義寡核苷酸、脂質、激素、維生素及細胞。

【0305】 本發明所提供之醫藥組成物包括含治療有效量，亦即有效達成其預定目的之量的活性成分(例如本文所述之化合物，包括實施例或實例在內)之組成物。有效用於特定應用之實際量將尤其取決於所治療之病況。當在治療疾病之方法中投與時，此類組成物將含有有效實現所需結果，例如調節靶分子(例如 eIF2B、eIF2 或 eIF2 α 信號轉導路徑之成分，或磷酸化 eIF2 α 路徑或 ISR 路徑之成分)之活性，及/或減少、消除或減慢疾病症狀(例如癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病、或與 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分功能減退有關之疾病或病症的症狀)之量的活性成分。本發明化合物之治療有效量的確定恰在熟習此項技術者之能力範圍內，尤其根據本文之詳細揭示內容確定。

【0306】 向哺乳動物投與之劑量及頻率(單次劑量或多次劑量)可取決於多種因素而變化，例如哺乳動物是否患有另一疾病，及其投與途徑；接受者之體格、年齡、性別、健康狀況、體重、身體質量指數及飲食；所治療疾病之症狀(例如癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病、或與 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分功能減退有關之疾病或病症的症狀)的性質及程度；共用治療之種類、所治療疾病或其他健康相關問題之併發症。其他治療方案或藥劑可與申請人之發明的方法及化合物結合使用。確定之劑量(例如頻率及持續時間)之調整及操作剛好在熟習此項技術者之能力範圍內。

【0307】 對於本文所述之任何化合物，治療有效量最初可由細胞培養檢定測定。靶濃度將為能夠達成本文所述之方法的活性化合物之濃度，可使用本文所述或此項技術中已知之方法量測。

【0308】 如此項技術中所熟知的，用於人類之治療有效量亦可由動物模型測定。舉例而言，用於人類之劑量可經調配以達到對於動物有效之濃度。用於人類之劑量可如上文所述，藉由監測化合物有效性並上調或下調劑量進行調整。根據上述方法及其他方法調整劑量以在人類中達到最大功效剛好在普通熟習此項技術者之能力範圍內。

【0309】 劑量可取決於患者要求及所用化合物而變化。在本發明之上下文中，投與患者之劑量應足以在患者體內隨時間引起有益的治療反應。劑量大小亦將由任何不良副作用之存在、性質及程度決定。適於特定狀況之劑量的確定在從業人員之技能範圍內。一般而言，用低於該化合物之最佳劑量的較低劑量起始治療。之後，以較小增量增加該劑量，直至在一定情況下達成最佳效果。劑量及時間間隔可獨立地調整以提供有效用於所治療之特定臨床適應症的所投與之化合物的量。由此將提供與個體疾病狀態之嚴重程度相稱的治療方案。

【0310】 利用本文所提供之教示，可擬定有效的預防或治療性治療方案，該方案不會產生顯著毒性且又有效治療特定患者所展示之臨床症狀。此擬定應涉及藉由考慮諸如化合物效力、相對生物可用性、患者體重、不良副作用之存在及嚴重程度、較佳投藥模式及所選藥劑之毒性概況之類因素，小心地選擇活性化合物。

【0311】 本發明亦涵蓋套組(例如醫藥包裝)。本發明之套組可用於預防及/或治療疾病(例如癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨

骼疾病、代謝疾病，或者本文所述之其他疾病或病況)。

【0312】 所提供之套組可包含本發明之醫藥組成物或化合物及容器(例如小瓶、安瓿、瓶子、注射器及/或分配器包，或其他適合容器)。在一些實施例中，所提供之套組可視情況進一步包括第二容器，該容器包含用於使本發明之醫藥組成物或化合物稀釋或懸浮的醫藥賦形劑。在一些實施例中，該容器及第二容器中所提供的本發明之醫藥組成物或化合物組合形成一個單位劑型。

【0313】 因此，在一個態樣中，提供套組，其包括含式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，或其醫藥組成物的第一容器。在某些實施例中，該等套組可用於預防及/或治療受試者之增生性疾病。在某些實施例中，該等套組進一步包括有關向受試者投與式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體，或其醫藥組成物以預防及/或治療本文所述之疾病的說明書。

治療方法

【0314】 本發明之特徵在於包含式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體的化合物、組成物及方法。在一些實施例中，該等化合物、組成物及方法用於預防或治療疾病、病症或病況。例示性疾病、病症或病況包括但不限於，神經退化性疾病、腦白質營養不良、癌症、發炎性疾病、自體免疫性疾病、病毒感染、皮膚病、纖維化疾病、血紅蛋白疾病、腎病、聽力損失病況、眼部疾病、具有導致 UPR 誘導之突變的疾病、瘧疾感染、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或粒線體疾病。

【0315】 在一些實施例中，該疾病、病症或病況與 eIF2B 活性或含量、eIF2 α

活性或含量、或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分的調節相關(或由其引起)。在一些實施例中，該疾病、病症或病況與 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分相關的信號傳導路徑(例如 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分的磷酸化)調節有關。在一些實施例中，該疾病、病症或病況與神經退化相關(例如由其引起)。在一些實施例中，該疾病、病症或病況與神經細胞死亡或功能異常相關(例如由其引起)。在一些實施例中，該疾病、病症或病況與神經膠質細胞死亡或功能異常相關(例如由其引起)。在一些實施例中，該疾病、病症或病況與 eIF2B、eIF2 α 、或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分的含量或活性增加相關(或由其引起)。在一些實施例中，該疾病、病症或病況與 eIF2B、eIF2 α 、或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分的含量或活性降低相關(或由其引起)。

【0316】 在一些實施例中，該疾病可由與 eIF2 路徑成員(例如 eIF2B、eIF2 α 或其他成分)相關之基因或蛋白質序列的突變引起。例示性突變包括 eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5 次單元中之胺基酸突變。在一些實施例中，特定蛋白質中的胺基酸突變(例如胺基酸取代、添加或缺失)可能導致影響蛋白質功能之結構變化，例如構象或空間變化。舉例而言，在一些實施例中，活性位點中及周圍或鄰近結合位點(例如磷酸化位點、小分子結合位點或蛋白質結合位點)的胺基酸可突變以影響蛋白質之活性。在一些情況下，胺基酸突變(例如胺基酸取代、添加或缺失)可為保守性突變且可能不會實質上影響蛋白質之結構或功能。舉例而言，在某些情況下，用蘇胺酸殘基取代絲胺酸殘基可能不會顯著影響蛋白質之功能。在其他情況下，胺基酸突變可能更值得關注，諸如帶電胺基酸(例如天冬胺酸或離胺酸)經較大、非極性胺基酸(例如苯丙胺酸或色胺酸)取代，且因此可對蛋白質功能具有顯著影響。影響基因或蛋白質之結構或功能的

突變之性質可能易於使用此項技術中熟知之標準測序技術，例如深度測序技術容易地鑑別。在一些實施例中，eIF2 路徑成員中之突變可影響式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體的結合或活性且由此調節特定疾病、病症或病況，或其症狀之治療。

【0317】 在一些實施例中，eIF2 蛋白質可在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸突變(例如胺基酸取代、添加或缺失)。在一些實施例中，eIF2 蛋白質可在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸取代。在一些實施例中，eIF2 蛋白質可在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸添加。在一些實施例中，eIF2 蛋白質可在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸缺失。

【0318】 在一些實施例中，eIF2 蛋白質可在 eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5 次單元中之丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺

酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸突變(例如胺基酸取代、添加或缺失)。在一些實施例中，eIF2 蛋白質可在 eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5 次單元中之丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸取代。在一些實施例中，eIF2 蛋白質可在 eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5 次單元中之丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸添加。在一些實施例中，eIF2 蛋白質可在 eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5 次單元中之丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸缺失。例示性突變包括 V183F (eIF2B1 次單元)、H341Q (eIF2B3)、I346T (eIF2B3)、R483W (eIF2B4)、R113H (eIF2B5) 及 R195H (eIF2B5)。

【0319】 在一些實施例中，eIF2 路徑成員(例如 eIF2B 蛋白質次單元)中之胺基酸突變(例如胺基酸取代、添加或缺失)可影響式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體的結合或活性且由此調節特定疾病、病症或病況，或其症狀之治療。

神經退化性疾病

【0320】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療神經退

化性疾病。如本文所使用，術語「神經退化性疾病」係指受試者神經系統之功能減退的疾病或病況。可用本文所述之化合物、醫藥組成物或方法治療的神經退化性疾病之實例包括亞歷山大氏病(Alexander's disease)、阿爾珀斯氏病(Alper's disease)、阿茲海默氏病、肌萎縮側索硬化(ALS)、共濟失調性毛細血管擴張症、貝登氏病(Batten disease)(又稱為斯-沃-休-貝四氏病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease))、牛海綿狀腦病(BSE)、卡那凡氏病(Canavan disease)、科克因氏症候群(Cockayne syndrome)、皮質基底退化、克-雅二氏病、肌張力障礙、額顳葉型癡呆(FTD)、古-斯-施三氏症候群(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome)、亨廷頓氏病、HIV 相關癡呆、肯尼迪氏病(Kennedy's disease)、克利伯氏病(Krabbe disease)、庫魯病、路易體性癡呆、馬-約二氏病(第 3 型脊髓小腦共濟失調)、多系統萎縮、多系統蛋白病、發作性睡病、神經疏螺旋體病、帕金森氏病、佩-梅二氏病(Pelizaeus-Merzbacher Disease)、皮克氏病(Pick's disease)、原發性側索硬化、朊病毒病、雷富孫氏病(Refsum's disease)、山德霍夫氏病(Sandhoff disease)、謝耳德氏病(Schilder's disease)、惡性貧血繼發之脊髓亞急性聯合變性、精神分裂症、脊髓小腦共濟失調(特徵不同之多種類型，例如第 2 型脊髓小腦共濟失調或第 8 型脊髓小腦共濟失調)、脊髓性肌萎縮、斯-雷-奧三氏病(Steele-Richardson-Olszewski disease)、進行性核上麻痹、皮質基底節變性、腎上腺腦白質營養不良、X 連鎖腎上腺腦白質營養不良、大腦型腎上腺腦白質營養不良、佩-梅二氏病、克利伯氏病、由 DARS2 基因突變引起之腦白質營養不良(有時稱為腦幹及脊髓累及且乳酸鹽升高之腦白質營養不良(LBSL)、DARS2 相關自閉症或脊髓癱。

【0321】 在一些實施例中，神經退化性疾病包含白質消融性腦病、兒童共濟

失調伴隨 CNS 髓鞘形成不足、腦白質營養不良、腦白質病變、髓鞘發育不良或脫髓鞘疾病、智力障礙症候群(例如脆性 X 症候群)、阿茲海默氏病、肌萎縮側索硬化(ALS)、克-雅二氏病、額顳葉型癡呆(FTD)、格-施-沙三氏病、亨廷頓氏病、癡呆(例如 HIV 相關癡呆或路易體性癡呆)、庫魯病、多發性硬化症、帕金森氏病或朊病毒病。

【0322】 在一些實施例中，神經退化性疾病包含白質消融性腦病、兒童共濟失調伴隨 CNS 髓鞘形成不足、腦白質營養不良、腦白質病變、髓鞘發育不良或脫髓鞘疾病或智力障礙症候群(例如脆性 X 症候群)。

【0323】 在一些實施例中，神經退化性疾病包含精神病，諸如廣場恐怖症、阿茲海默氏病、神經性厭食症、健康症、焦慮症、注意力缺失症、雙極症、體象障礙、暴食症、幽閉恐懼症、抑鬱症、妄想、第歐根尼氏症候群(Diogenes syndrome)、運用障礙、失眠症、孟喬森氏症候群(Munchausen's syndrome)、發作性睡病、自戀型人格障礙、強迫症、精神異常、恐怖症、精神分裂症、季節性情感障礙、分裂型人格障礙、夢遊症、社交恐懼症、藥物濫用、遲發性運動障礙、妥瑞氏症候群(Tourette syndrome)或拔毛癖。

【0324】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療白質消融性腦病。治療白質消融性腦病之例示性方法包括但不限於，減少或消除白質消融性腦病之症狀；減少白質損失；減少髓磷脂損失；增加髓磷脂之量；或增加受試者體內之白質量。

【0325】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療兒童共

濟失調伴隨 CNS 髓鞘形成不足。治療兒童共濟失調伴隨 CNS 髓鞘形成不足之例示性方法包括但不限於，減少或消除兒童共濟失調伴隨 CNS 髓鞘形成不足之症狀；增加髓磷脂含量；或減少受試者體內之髓磷脂損失。

【0326】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療智力障礙症候群(例如脆性 X 症候群)。治療智力障礙症候群之例示性方法包括但不限於，減少或消除智力障礙症候群之症狀。

【0327】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療神經退化。治療神經退化之例示性方法包括但不限於，改善精神狀態；增加精神功能；減慢精神功能之減退；減少癡呆；減少癡呆發作；改善認知技能；減少認知技能之損失；改善記憶；減少記憶退化；或延長存活期。

【0328】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療腦白質病變或脫髓鞘疾病。例示性腦白質病變包括但不限於進行性多灶性腦白質病變、中毒性腦白質病變、腦白質病變伴隨白質消融、神經軸索球樣腦白質病變、可逆性後腦白質病變症候群、高血壓性腦白質病變、巨腦性腦白質病變伴皮質下囊腫、查-馬-托三氏病症(Charcot-Marie-Tooth disorder)及德威克氏病(Devic's disease)。腦白質病變可包含遺傳性或獲得性脫髓鞘疾病。在一些實施例中，獲得性脫髓鞘疾病可以為脫髓鞘疾病(例如感染性發炎性脫髓鞘疾病或非感染性發炎性脫髓鞘疾病)、中毒性脫髓鞘疾病、代謝性脫髓鞘疾病、低氧性脫髓鞘疾病、外傷性脫髓鞘疾病或缺血性脫髓鞘疾病(例如賓斯旺格氏病(Binswanger's

disease))。治療腦白質病變或脫髓鞘疾病之例示性方法包括但不限於，減少或消除腦白質病變或脫髓鞘疾病之症狀；減少髓磷脂之損失；增加髓磷脂之量；減少受試者體內之白質損失；或增加受試者體內之白質量。

【0329】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療神經系統(例如腦)之外傷性損傷或毒素誘導之損傷。例示性外傷性腦損傷包括但不限於腦膿腫、腦震盪、腦缺血、腦出血、顱骨骨折、瀰漫性軸索損傷、閉鎖症候群或與神經系統或腦之外傷力或毆打相關的損害器官或組織之損傷。例示性毒素誘發之腦損傷包括但不限於中毒性腦病、腦膜炎(例如細菌性腦膜炎或病毒性腦膜炎)、腦膜腦炎(例如日本腦炎、東方馬腦炎、西尼羅腦炎(West Nile encephalitis))、格-巴二氏症候群(Guillan-Barre syndrome)、西德納姆氏舞蹈症(Sydenham's chorea)、狂犬病、麻瘋病、神經梅毒、朊病毒病或暴露於化學試劑(例如砷、鉛、甲苯、乙醇、錳、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、殺蟲劑、鈉通道抑制劑、鉀通道抑制劑、氯離子通道抑制劑、鈣通道抑制劑或血腦屏障抑制劑)。

【0330】 在其他實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體改善受試者之記憶。經顯示，eIF2 α 磷酸化增加減少及減退可有助於誘導記憶。轉譯調節劑，諸如本文所揭示之化合物(例如式(I)或式(II)之化合物)可用作治療劑改善與記憶損失有關之人類病症諸如阿茲海默氏病及活化神經元中之 UPR 或 ISR 並由此可對記憶鞏固具有負面影響之其他神經病症，諸如帕金森氏病、精神分裂症、肌萎縮側索硬化(ALS)及朊病毒病的記憶。此外，eIF2 γ 中破壞複合物完整性之突

變將智力殘疾(智力殘疾症候群或 ID)與人體中轉譯起始受損相關。因此，eIF2 功能減退之兩種疾病 ID 及 VWM 展示不同表型，但二者主要影響腦並損傷學習力。在一些實施例中，該疾病或病況係令人不滿之記憶(例如工作記憶、長期記憶、短期記憶或記憶鞏固)。

【0331】 在又其他實施例中，將式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體用於改善受試者之記憶(例如工作記憶、長期記憶、短期記憶或記憶鞏固)的方法中。在一些實施例中，該受試者係人類。在一些實施例中，該受試者係非人類哺乳動物。在一些實施例中，該受試者係家畜。在一些實施例中，該受試者係犬。在一些實施例中，該受試者係鳥。在一些實施例中，該受試者係馬。在實施例中，患者係牛。在一些實施例中，該受試者係靈長類動物。

癌症

【0332】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體治療癌症。如本文所使用，「癌症」係指人類癌症及癌瘤、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病、黑素瘤等，包括實體及淋巴癌症、腎癌、乳癌、肺癌、膀胱癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌、胰臟癌、胃癌、腦癌、頭頸癌、皮膚癌、子宮癌、睪丸癌、神經膠質瘤、食道癌、肝癌(包括肝癌瘤)、淋巴瘤(包括 B 急性淋巴母細胞性淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(例如伯基特氏小細胞淋巴瘤及大細胞淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤)、白血病(包括 AML、ALL 及 CML)及/或多發性骨髓瘤。在一些其他情況下，「癌症」係指肺癌、乳癌、卵巢癌、白血病、淋巴瘤、黑素瘤、胰臟癌、肉瘤、膀胱癌、骨癌、腦癌、子宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、肝癌、頭頸

癌、腎癌、骨髓瘤、甲狀腺癌、前列腺癌、轉移性癌症或癌瘤。

【0333】 如本文所使用，術語「癌症」係指在哺乳動物中發現的所有類型癌症、贅瘤或惡性腫瘤，包括白血病、淋巴瘤、癌瘤及肉瘤。可以用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療的例示性癌症包括淋巴瘤、肉瘤、膀胱癌、骨癌、腦癌、子宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、頭頸癌、腎癌、骨髓瘤、甲狀腺癌、白血病、前列腺癌、乳癌(例如 ER 陽性、ER 陰性、化學療法抗性、赫賽汀(herceptin)抗性、HER2 陽性、多柔比星(doxorubicin)抗性、他莫昔芬(tamoxifen)抗性、乳腺導管癌、小葉癌、原發性癌症、轉移性癌症)、卵巢癌、胰臟癌、肝癌(例如肝細胞癌瘤)、肺癌(例如非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、腺癌、大細胞肺癌、小細胞肺癌、類癌、肉瘤)、多形性膠質母細胞瘤、神經膠質瘤或黑素瘤。其他實例包括甲狀腺癌、內分泌系統癌症、腦癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸癌、肝癌、腎癌、肺癌、非小細胞肺癌、黑素瘤、間皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宮癌或髓母細胞瘤(例如 WNT 依賴性兒童髓母細胞瘤)、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、卵巢癌、橫紋肌肉瘤、原發性血小板增多症、原發性巨球蛋白血症、原發性腦腫瘤、癌症、惡性胰臟胰島素瘤、惡性類癌、膀胱癌、癌前皮膚病變、睪丸癌、淋巴瘤、甲狀腺癌、神經母細胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌症、惡性血鈣過多、子宮內膜癌、腎上腺皮質癌、內分泌或外分泌胰臟贅瘤、髓樣甲狀腺癌、髓樣甲狀腺癌瘤、黑素瘤、結腸直腸癌、乳頭狀甲狀腺癌、肝細胞癌瘤、佩吉特氏乳頭病(Paget's Disease of the Nipple)、葉狀腫瘤、小葉癌瘤、導管癌瘤、胰臟星狀細胞癌、肝星狀細胞癌或前列腺癌。

【0334】 術語「白血病」廣義上指進行性、惡性造血器官疾病且一般以血液

及骨髓中白血球及其前驅體之異常增殖及發育為特徵。白血病在臨床上一般基於以下分類：(1)急性或慢性疾病之持續時間及性質；(2)所涉及之細胞；骨髓(骨髓性)、淋巴(淋巴性)或單核球的類型；及(3)白血病或非白血病性(亞白血病性)血液中異常細胞數量增加或未增加。可以用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療的例示性白血病包括例如急性非淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、急性粒細胞性白血病、慢性粒細胞性白血病、急性早幼粒細胞性白血病、成人 T 細胞白血病、非白血病性白血病、白血病性白血病、嗜鹼性白血病、母細胞白血病、牛白血病、慢性髓細胞白血病、皮膚白血病、幹細胞性白血病、嗜酸性粒細胞白血病、格羅斯氏白血病(Gross' leukemia)、毛細胞白血病、成血細胞性白血病、造血母細胞性白血病、組織細胞性白血病、幹細胞白血病、急性單核球性白血病、白血球減少性白血病、淋巴細胞性白血病、淋巴母細胞性白血病、淋巴細胞性白血病、淋巴性白血病、淋巴樣白血病、淋巴肉瘤細胞性白血病、肥大細胞白血病、巨核細胞白血病、微型髓母細胞性白血病(micromyeloblastic leukemia)、單核球性白血病、髓母細胞性白血病、髓細胞性白血病、骨髓性粒細胞性白血病、骨髓單核球性白血病、內格利氏白血病(Naegeli leukemia)、漿細胞白血病、多發性骨髓瘤、漿細胞白血病、早幼粒細胞性白血病、李德爾氏細胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling's leukemia)、幹細胞白血病、亞白血病性白血病或未分化性細胞白血病。

【0335】 術語「肉瘤」一般係指由如胚性結締組織之類物質形成之腫瘤且一般由包埋於纖維性或均質物質中的緊密包裝之細胞構成。可以用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療的肉瘤包括軟骨肉瘤、纖維肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、黏液肉瘤、骨肉瘤、艾伯內西氏肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肪組

纖維肉瘤、脂肪肉瘤、腺泡狀軟組織肉瘤、成釉細胞肉瘤、葡萄狀肉瘤、綠髓肉瘤、絨毛膜癌、胚胎肉瘤、威爾姆氏腫瘤肉瘤(Wilms' tumor sarcoma)、子宮內膜肉瘤、間質肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、筋膜炎肉瘤、纖維母細胞性肉瘤、巨細胞肉瘤、粒細胞性肉瘤、霍奇金氏肉瘤、特發性多發性色素性出血性肉瘤、B 細胞免疫母細胞性肉瘤、淋巴瘤、T 細胞免疫母細胞性肉瘤、詹森氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、庫普弗氏細胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白色肉瘤、惡性間葉瘤、骨旁肉瘤、網狀細胞肉瘤、勞斯氏肉瘤(Rous sarcoma)、漿液性肉瘤、滑膜肉瘤或毛細管擴張性肉瘤。

【0336】 術語「黑素瘤」意思指由皮膚及其他器官之黑色素細胞系統引起之腫瘤。可以用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療之黑素瘤包括例如肢端著色斑性黑素瘤、無黑色素性黑素瘤、良性青少年性黑素瘤、克勞德曼氏黑素瘤(Cloudman's melanoma)、S91 黑素瘤、哈-帕二氏黑素瘤(Harding-Passey melanoma)、青少年性黑素瘤、惡性雀斑樣痣性黑素瘤、惡性黑素瘤、結節性黑素瘤、甲下黑素瘤或淺表擴散性黑素瘤。

【0337】 術語「癌瘤」係指由上皮細胞傾向於浸潤周圍組織並引起轉移引起之惡性新生長。可以用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療之例示性癌瘤包括例如髓樣甲狀腺癌瘤、家族性髓樣甲狀腺癌瘤、腺泡癌、腺泡狀瘤、腺囊性癌、腺樣囊性癌、腺癌、腎上腺皮質癌、濾泡癌、濾泡細胞癌、基底細胞癌、基底細胞樣癌、基底鱗狀細胞癌、細支氣管肺泡癌、細支氣管癌、支氣管癌、髓樣癌、膽管細胞癌、絨毛膜癌、膠樣癌、粉刺狀癌、子宮體癌、篩狀癌、鱗狀癌、癌瘡、柱狀癌(cylindrical carcinoma)、柱狀細胞癌(cylindrical cell carcinoma)、導管癌(duct carcinoma)、導管癌(ductal carcinoma)、硬癌、胚胎癌、

腦樣癌、表皮樣癌、腺樣上皮癌、外生性癌瘤、潰瘍性胃癌、纖維癌、膠樣癌(gelatiniform carcinoma)、膠質癌(gelatinous carcinoma)、巨細胞癌瘤(giant cell carcinoma)、巨細胞癌(carcinoma gigantocellulare)、腺癌、粒層細胞癌、發母質癌(hair-matrix carcinoma)、血樣癌、肝細胞癌瘤、許特耳氏細胞癌瘤(Hurthle cell carcinoma)、透明癌、腎上腺樣癌、幼稚型胚胎性癌、原位癌、表皮內癌、上皮內癌、克魯肯伯格氏癌(Krompecher's carcinoma)、庫爾契茨基氏細胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大細胞癌、豆狀癌(lenticular carcinoma)、豆狀癌(carcinoma lenticulare)、脂瘤樣癌、小葉癌、淋巴上皮癌、髓樣癌(carcinoma medullare)、髓樣癌(medullary carcinoma)、黑色素癌、髓樣癌(carcinoma molle)、黏液癌(mucinous carcinoma)、黏液狀癌(carcinoma muciparum)、黏液細胞癌、黏液表皮樣癌、黏液癌(carcinoma mucosum)、黏液癌(mucous carcinoma)、黏液瘤樣癌、鼻咽癌、燕麥細胞癌、骨化性癌、骨樣癌、乳頭狀癌、門脈周癌、侵襲性癌、棘細胞癌、腦樣癌、腎臟腎細胞癌、貯備細胞癌、肉瘤樣癌、施奈德氏癌(schneiderian carcinoma)、硬癌、陰囊癌、印戒細胞癌、單純癌、小細胞癌、馬鈴薯狀癌、球狀細胞癌、梭形細胞癌、海綿樣癌、鱗癌、鱗狀細胞癌、繩捆癌(string carcinoma)、血管擴張性癌(carcinoma telangiectaticum)、血管擴張性癌(carcinoma telangiectodes)、移行細胞癌、小管癌(carcinoma tuberosum)、小管癌(tubular carcinoma)、結節性癌、疣贅性癌(verrucous carcinoma)或絨毛狀癌。

【0338】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體治療胰臟癌、乳癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞癌。舉例而言，本文中之某些方法藉由降低或減少或預防癌症之發生、生長、轉移或進展來治療癌症。在一些實施例中，可

使用本文所述之方法，藉由減少或消除癌症之症狀來治療癌症。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之癌症(例如胰臟癌、乳癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞癌)。

【0339】 在一些實施例中，該等化合物(本文所述之化合物，例如式(I)或式(II)之化合物)及組成物(例如包含本文所述之化合物，例如式(I)或式(II)之化合物的組成物)與免疫療法(例如檢查點阻斷抗體)一起使用以治療例如罹患本文所述之疾病或病症(例如異常細胞生長，例如癌症(例如本文所述之癌症))的受試者(例如人類受試者)。本文所述之方法包括向具有異常細胞生長諸如癌症之受試者投與本文所述之化合物，例如式(I)或式(II)之化合物，及免疫療法。例示性免疫療法包括但不限於以下。

【0340】 在一些實施例中，免疫治療劑係抑制免疫檢查點阻斷路徑之化合物(例如配體、抗體)。在一些實施例中，免疫治療劑係抑制吲哚胺 2,3-雙加氧酶(IDO)路徑之化合物。在一些實施例中，免疫治療劑係拮抗 STING 路徑之化合物。癌症免疫療法係指使用免疫系統治療癌症。用於治療癌症的三組免疫療法包括基於細胞之療法、基於抗體之療法及細胞介素療法。所有組利用癌細胞在其表面上展示可由免疫系統偵測之略微不同的結構(例如分子結構；抗原、蛋白質、分子、碳水化合物)。癌症免疫療法(亦即，抗腫瘤免疫療法或抗腫瘤免疫治療劑)包括但不限於，免疫檢查點抗體(例如 PD-1 抗體、PD-L1 抗體、PD-L2 抗體、CTLA-4 抗體、TIM3 抗體、LAG3 抗體、TIGIT 抗體)；及癌症疫苗(亦即，抗腫瘤疫苗或基於新抗原之疫苗，諸如肽或 RNA 疫苗)。

【0341】 基於細胞之療法(例如癌症疫苗)通常涉及自罹患癌症之受試者，即自血液或自腫瘤移取免疫細胞。腫瘤特異性免疫細胞將經活化、生長且回輸至罹患癌症之受試者體內，在此情況下免疫細胞提供針對癌症之免疫反應。可以此方式使用之細胞類型，例如自然殺手細胞、淋巴因子活化之殺手細胞、細胞毒性 T 細胞、樹突狀細胞、CAR-T 療法(亦即，嵌合抗原受體 T 細胞，該等 T 細胞係工程改造成靶向特異性抗原之 T 細胞)、TIL 療法(亦即，投與腫瘤浸潤淋巴細胞)、TCR 基因療法、蛋白質疫苗及核酸疫苗。例示性基於細胞之療法係 Provenge。在一些實施例中，基於細胞之療法係 CAR-T 療法。

【0342】 白細胞介素-2 及干擾素- α 係細胞介素之實例，細胞介素係調控及協調免疫系統之行為的蛋白質。

利用新抗原之癌症疫苗

【0343】 新抗原係由腫瘤特異性突變基因編碼之抗原。技術革新使得有可能剖析針對由腫瘤特異性突變產生之患者特異性新抗原之免疫反應，且新興資料表明，識別此類新抗原係臨床免疫療法活動之主要因素。該等觀察結果指示，新抗原載量可形成癌症免疫療法之生物標記物。正開發選擇性增強針對此類抗原之 T 細胞反應性的許多新穎治療方法。一種靶向新抗原之方法係經由癌症疫苗實現。該等疫苗可使用肽或 RNA，例如合成肽或合成 RNA 開發。

【0344】 抗體療法係由免疫系統產生且結合至細胞表面上之靶抗原的抗體蛋白質。抗體典型地由一或多個免疫球蛋白基因，或其片段編碼。在正常生理功能中，免疫系統利用抗體對抗病原體。各抗體對一種或數種蛋白質具有特異性，且使用結合至癌症抗原之抗體例如治療癌症。抗體能夠特異性結合抗原或抗原決定基。(Fundamental Immunology, 第 3 版, W.E., Paul 編, Raven Press, N.Y.

(1993)。特異性結合出現在相應抗原或抗原決定基，即使是在蛋白質及其他生物製劑異質群存在下亦然。抗體之特異性結合指示，其以實質上高於結合至不相關抗原之親和力結合至其靶抗原或抗原決定基。親和力之相對差異通常為高至少 25%，更通常高至少 50%，最常為高至少 100%。相對差異可為例如至少 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。

【0345】 例示性抗體類型包括但不限於人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、單株抗體、多株抗體、單鏈抗體、抗體結合片段及雙功能抗體。在結合至癌症抗原後，抗體即可誘導抗體依賴性細胞介導之細胞毒性，活化補體系統，防止受體與其配體之相互作用或遞送化學療法或輻射有效負荷，全部可以導致細胞死亡。用於治療癌症之例示性抗體包括但不限於阿倫單抗(Alemtuzumab)、貝伐珠單抗(Bevacizumab)、本妥昔單抗(Bretuximab vedotin)、西妥昔單抗(Cetuximab)、奧英妥珠單抗(Gemtuzumab ozogamicin)、替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)、伊匹單抗(Ipilimumab)、奧法木單抗(Ofatumumab)、帕尼單抗(Panitumumab)、利妥昔單抗(Rituximab)、托西莫單抗(Tositumomab)、曲妥珠單抗(Trastuzumab)、納武單抗(Nivolumab)、派姆單抗(Pembrolizumab)、阿維魯單抗(Avelumab)、度伐單抗(durvalumab)及匹利珠單抗(pidilizumab)。

檢查點阻斷抗體

【0346】 在一些實施例中，本文所述之方法包括治療罹患本文所述之疾病或病症的人類受試者，該方法包括投與包含癌症免疫療法(例如免疫治療劑)之組成物。在一些實施例中，免疫治療劑係抑制免疫檢查點阻斷路徑之化合物(例如抑制劑或抗體)。免疫檢查點蛋白質在正常生理條件下維持自耐受性(例如防止自體免疫)並在免疫系統響應於例如病原體感染時保護組織免受損害。免疫檢查點蛋

白質可在腫瘤存在下失調作為重要免疫抗性機制。(Pardoll, Nature Rev. Cancer, 2012, 12, 252-264)。共刺激受體之促效劑或抑制信號(例如免疫檢查點蛋白質)之拮抗劑提供抗原特異性 T 細胞反應之增大。阻斷免疫檢查點之抗體不直接靶向腫瘤細胞，而是典型地靶向淋巴細胞受體或其配體以增強內源性抗腫瘤活性。

【0347】 例示性檢查點阻斷抗體包括但不限於，抗 CTLA-4、抗 PD-1、抗 LAG3 (亦即，針對淋巴細胞活化基因 3 之抗體)及抗 TIM3 (亦即，針對 T 細胞膜蛋白質 3 之抗體)。例示性抗 CTLA-4 抗體包括但不限於伊匹單抗及曲美目單抗 (tremelimumab)。例示性抗 PD-1 配體包括但不限於 PD-L1 (亦即，B7-H1 及 CD274) 及 PD-L2 (亦即，B7-DC 及 CD273)。例示性抗 PD-1 抗體包括但不限於納武單抗 (亦即，MDX-1106、BMS-936558 或 ONO-4538)、CT-011、AMP-224、派姆單抗(商品名 Keytruda)及 MK-3475。例示性 PD-L1 特異性抗體包括但不限於 BMS936559 (亦即，MDX-1105)、MEDI4736 及 MPDL-3280A。例示性檢查點阻斷抗體亦包括但不限於 IMP321 及 MGA271。

【0348】 T 調節細胞(例如 CD4⁺、CD25⁺或 T-reg)亦參與修正自體抗原與非自體抗原(例如外來抗原)之間之區別，且可表示抑制許多癌症中之免疫反應的重要機制。T-reg 細胞可自胸腺出現(亦即，「天然 T-reg」)或可在周圍耐受性誘導情況下自成熟 T 細胞分化(亦即，「誘導性 T-reg」)。因此，預期使 T-reg 細胞之作用減到最小的策略可有助於針對腫瘤之免疫反應。(Sutmuller, van Duivenvoorde 等人, 2001)。

IDO 路徑抑制劑

【0349】 IDO 路徑藉由抑制 T 細胞功能並實現局部腫瘤免疫逃避來調控免疫反應。抗原呈現細胞(APC)之 IDO 表現可導致色胺酸耗盡，及由此引起之抗原特

異性 T 細胞能量及調節性 T 細胞募集。一些腫瘤甚至表現 IDO 以保護其免受免疫系統影響。抑制 IDO 或 IDO 路徑之化合物由此活化免疫系統以攻擊癌症(例如受試者之癌症)。例示性 IDO 路徑抑制劑包括吡咯莫德(indoximod)、艾卡噪斯他(epacadostat)及 EOS200271。

STING 路徑促效劑

【0350】 干擾素基因刺激物(STING)係在第 I 型干擾素響應於胞質核酸配體活化中起到重要作用的接頭蛋白。有證據指示，STING 路徑參與誘導抗腫瘤免疫反應。經顯示，活化癌細胞中之 STING 依賴性路徑可導致腫瘤經免疫細胞浸潤及抗癌免疫反應之調節。STING 促效劑係開發作為一類癌症治療劑。例示性 STING 促效劑包括 MK-1454 及 ADU-S100。

共刺激抗體

【0351】 在一些實施例中，本文所述之方法包括治療罹患本文所述之疾病或病症的人類受試者，該方法包括投與包含癌症免疫療法(例如免疫治療劑)之組成物。在一些實施例中，免疫治療劑係共刺激抑制劑或抗體。在一些實施例中，本文所述之方法包括耗盡或活化抗 4-1BB、抗 OX40、抗 GITR、抗 CD27 及抗 CD40，及其變異體。

【0352】 本發明之發明方法涵蓋單次以及多次投與治療有效量的本文所述之化合物。取決於受試者病況之性質、嚴重程度及範圍，化合物，例如本文所述之化合物，可以規律時間間隔投與。在一些實施例中，本文所述之化合物係以單次劑量投與。在一些實施例中，本文所述之化合物係以多次劑量投與。

發炎性疾病

【0353】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療發炎性疾病。如本文所使用，術語「發炎性疾病」係指以異常炎症(例如炎症程度相較於對照諸如未患疾病之健康人增加)為特徵之疾病或病況。發炎性疾病之實例包括術後認知功能異常、關節炎(例如類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、幼年型特發性關節炎)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、青少年發作型糖尿病、1型糖尿病、格-巴二氏症候群、橋本氏腦炎、橋本氏甲狀腺炎、強直性脊柱炎、牛皮癬、修格連氏症候群、血管炎、腎小球性腎炎、自體免疫性甲狀腺炎、白塞特氏病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、大疱性類天疱瘡、肉狀瘤病、魚鱗癬、葛瑞夫茲氏眼病、發炎性腸病、阿迪森氏病、白斑病、哮喘(例如過敏性哮喘)、尋常座瘡、乳糜瀉、慢性前列腺炎、發炎性腸病、盆腔發炎性疾病、再灌注損傷、肉狀瘤病、移植排斥反應、間質性膀胱炎、動脈粥樣硬化及異位性皮炎。與炎症及發炎性疾病(例如異常表現係該疾病之症狀或成因或標記物)相關之蛋白質包括白細胞介素-6 (IL-6)、白細胞介素-8 (IL-8)、白細胞介素-18 (IL-18)、TNF- α (腫瘤壞死因子- α)及 C 反應性蛋白質(CRP)。

【0354】 在一些實施例中，發炎性疾病包含術後認知功能異常、關節炎(例如類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎或幼年型特發性關節炎)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、糖尿病(例如青少年發作型糖尿病或第 1 型糖尿病)、格-巴二氏症候群、橋本氏腦炎、橋本氏甲狀腺炎、強直性脊柱炎、牛皮癬、修格連氏症候群、血管炎、腎小球性腎炎、自體免疫性甲狀腺炎、白塞特氏病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、大疱性類天疱瘡、肉狀瘤病、魚鱗癬、葛瑞夫茲氏眼病、發炎性腸病、阿迪森氏病、白斑病、哮喘(例如過敏性哮喘)、尋常座瘡、乳糜瀉、慢性前列腺炎、盆腔發炎性疾病、再灌注損傷、肉狀瘤病、移植排斥反

應、間質性膀胱炎、動脈粥樣硬化或異位性皮炎。

【0355】 在一些實施例中，發炎性疾病包含術後認知功能異常，意思指手術之後認知功能(例如記憶力或執行功能(例如工作記憶、推理、任務靈活性、處理速度或解決問題能力))減退。

【0356】 在其他實施例中，治療方法係預防方法。舉例而言，治療術後認知功能障礙之方法可包括藉由在手術之前投與本文所述之化合物預防術後認知功能障礙或術後認知功能障礙之症狀，或降低術後認知功能障礙之症狀的嚴重程度。

【0357】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療發炎性疾病(例如本文所述之發炎性疾病)。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療發炎性疾病(例如本文所述之發炎性疾病)。

肌肉骨骼疾病

【0358】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療肌肉骨骼疾病。如本文所使用，術語「肌肉骨骼疾病」係指受試者肌肉骨骼系統(例如肌肉、韌帶、腱、軟骨或骨骼)之功能減退的疾病或病況。可用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療的例示性肌肉骨骼疾病包括肌營養不良(例如杜興氏肌營養不良、貝克氏肌營養不良、遠端肌營養不良、先天性肌營養不良、埃-德二氏肌

營養不良、面肩肱型肌營養不良、第 1 型肌強直性營養不良或第 2 型肌強直性營養不良)、肢帶型肌營養不良、多系統蛋白質病變、肢近端型點狀軟骨發育不良、X 聯鎖隱性點狀軟骨發育不良、康-休二氏症候群(Conradi-Hünemann syndrome)、常染色體顯性點狀軟骨發育不良、應力誘發之骨骼病症(例如應力誘發之骨質疏鬆症)、多發性硬化症、肌萎縮側索硬化(ALS)、原發性側索硬化、進行性肌萎縮、進行性延髓麻痹、假性延髓性麻痹、脊髓性肌萎縮、脊髓延髓進行性肌萎縮、脊髓強直、脊髓性肌萎縮、重症肌無力、神經痛、纖維肌痛、馬-約二氏病、佩吉特氏骨病、痙攣肌束震顫症候群、弗里德里希氏共濟失調、肌消耗病症(例如肌萎縮、少肌症、惡病質)、包涵體肌病、運動神經元疾病或麻痹。

【0359】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療肌肉骨骼疾病(例如本文所述之肌肉骨骼疾病)。在一些實施例中，治療方法包括治療與肌肉骨骼疾病相關之肌肉疼痛或肌肉僵硬。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療肌肉骨骼疾病(例如本文所述之肌肉骨骼疾病)。

代謝疾病

【0360】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療代謝疾病。如本文所使用，術語「代謝疾病」係指影響受試者之代謝過程的疾病或病況。可用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、

互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體的例示性代謝疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纖維化、肥胖症、心臟病、動脈粥樣硬化、關節炎、胱胺酸病、糖尿病(例如第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病或妊娠性糖尿病)、苯酮尿酸症、增生性視網膜病變或克-薩二氏病。

【0361】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療代謝疾病(例如本文所述之代謝疾病)。在一些實施例中，治療方法包括減少或消除症狀，包含血壓升高、血糖含量升高、體重增加、疲勞、視力模糊、腹痛、腸胃氣脹、便秘、腹瀉、黃疸及類似症狀。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療代謝疾病(例如本文所述之代謝疾病)。

粒線體疾病

【0362】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療粒線體疾病。如本文所使用，術語「粒線體疾病」係指影響受試者之粒線體的疾病或病況。在一些實施例中，粒線體疾病與粒線體功能異常、一或多種粒線體蛋白質突變，或者一或多種粒線體 DNA 突變相關，或作為其結果，或由其引起。在一些實施例中，粒線體疾病係粒線體肌病。在一些實施例中，可用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療的粒線體疾病，例如粒線體肌病包括例如巴斯氏症候群、慢性進行性外眼肌麻痹(cPEO)、克-薩二氏症候群(KSS)、萊氏症候群(例如

MILS 或母系遺傳性萊氏症候群)、粒線體 DNA 耗竭症候群(MDDS、例如阿爾珀斯氏症候群)、粒線體腦肌病(例如粒線體腦肌病、乳酸性酸中毒及中風樣發作(MELAS))、粒線體神經胃腸型腦肌病(MNGIE)、肌陣攣癲癇伴破碎樣紅纖維(MERRF)、神經病、共濟失調、色素性視網膜炎(NARP)、萊伯氏遺傳性視神經病(LHON)及皮爾遜氏症候群。

【0363】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療粒線體疾病(例如本文所述之粒線體疾病)。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之粒線體疾病。

聽力損失

【0364】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療聽力損失。如本文所使用，術語「聽力損失」或「聽力損失病況」可廣泛地涵蓋聽覺系統、器官及細胞之任何損害，或動物受試者聆聽聲音之能力的任何減退，可藉由此項技術中已知之標準方法及評估，例如耳聽力發射測試、純音測試及聽覺腦幹反應測試量測。可用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療的例示性聽力損失病況包括但不限於粒線體非症候群聽力損失及耳聾、毛細胞死亡、年齡相關聽力損失、雜訊誘發之聽力損失、基因或遺傳性聽力損失、因耳毒性暴露引起之聽力損失、疾病引起之聽力損失及外傷引起之聽力損失。在一些實施例中，

粒線體非症狀性聽力損失及耳聾係 MT-RNR1 相關性聽力損失。在一些實施例中，MT-RNR1 相關性聽力損失係胺基糖苷耳毒性引起。在一些實施例中，粒線體非症狀性聽力損失及耳聾係 MT-TS1 相關性聽力損失。在一些實施例中，粒線體非症狀性聽力損失及耳聾係以感覺神經聽力損失為特徵。

【0365】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之聽力損失病況。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之聽力損失病況。

眼部疾病

【0366】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療眼病。如本文所使用，術語「眼部疾病」係指受試者眼睛之功能減退的疾病或病況。可用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療的例示性眼部疾病及病況包括白內障、青光眼、內質網(ER)應激、自噬缺陷、年齡相關黃斑變性(AMD)或糖尿病性視網膜病變。

【0367】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之眼部疾病或病況。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、

酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之眼部疾病或病況。

腎病

【0368】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療腎病。如本文所使用，術語「腎病」係指受試者腎臟之功能減退的疾病或病況。可用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療的例示性腎病包括阿-考-利三氏症候群(Abderhalden-Kaufmann-Lignac syndrome) (腎病性胱胺酸病)、腹腔間室症候群、對乙醯胺基酚誘發之腎毒性、急性腎衰竭/急性腎損傷、急性葉性腎炎、急性磷酸鹽腎病變、急性腎小管壞死、腺嘌呤磷酸核糖基轉移酶缺乏、腺病毒腎炎、艾歐吉勒氏症候群(Alagille Syndrome)、奧爾波特氏症候群(Alport Syndrome)、澱粉樣變性病、與心內膜炎及其他感染相關之 ANCA 血管炎、血管平滑肌脂肪瘤、止痛劑腎病、神經性厭食症及腎病、血管緊張素抗體及局灶性節段性腎小球硬化、抗磷脂症候群、抗 TNF- α 療法相關性腎小球性腎炎、APOL1 突變、表觀鹽皮質類固醇激素過多症候群、馬兜鈴酸腎病、中草藥腎病、巴爾幹半島地方性腎病(Balkan Endemic Nephropathy)、泌尿道動靜脈畸形及癩管、常染色體顯性低鈣血症、巴-比二氏症候群(Bardet-Biedl Syndrome)、巴特氏症候群(Bartter Syndrome)、浴鹽及急性腎損傷、啤酒過量、甜菜尿、 β 型地中海貧血性腎病、膽汁管型腎病、原有腎之 BK 多瘤病毒腎病、膀胱破裂、膀胱括約肌協同失調、膀胱填塞、博德-克瑟氏腎病(Border-Crossers' Nephropathy)、波本病毒(Bourbon Virus)及急性腎損傷、燃燒甘蔗收穫及急性腎功能異常、百泌達(Byetta)及腎衰

竭、C1q 腎病、C3 腎小球病、C3 腎小球病伴單株丙種球蛋白病、C4 腎小球病、鈣調磷酸酶抑制劑之腎毒性、月桂美鱗菊中毒(Callilepsis Laureola Poisoning)、大麻素劇吐急性腎衰竭、心腎症候群、卡非佐米誘發之腎損傷(Carfilzomib-Induced Renal Injury)、CFHR5 腎病、夏-馬-圖三氏病(Charcot-Marie-Tooth Disease)伴隨腎小球病、中草藥及腎毒性、櫻桃濃縮物及急性腎損傷、膽固醇血栓、丘-施二氏症候群(Churg-Strauss syndrome)、乳糜尿、纖毛病、可卡因及腎損傷、冷利尿、多黏菌素腎毒性、膠原纖維性腎小球病、塌陷性腎小球病、與 CMV 相關之塌陷性腎小球病、組合抗逆轉錄病毒(cART)相關性腎病、先天性腎臟及泌尿道畸形(CAKUT)、先天性腎病症候群、充血性腎衰竭、冠狀動脈腎症候群(梅-塞二氏症候群(Mainzer-Saldino Syndrome)或塞-梅二氏病(Saldino-Mainzer Disease))、造影劑腎病、硫酸銅中毒、皮質壞死、克唑替尼(Crizotinib)相關急性腎損傷、晶體型冷球蛋白血症、冷球蛋白血症、晶體型球蛋白誘發之腎病、晶體誘發之急性腎損傷、晶體儲備性組織細胞增多病、獲得性囊性腎病、胱胺酸尿、達沙替尼誘發之腎病範圍蛋白尿(Dasatinib-Induced Nephrotic-Range Proteinuria)、緻密物沈積病(第 2 型 MPGN)、登特氏病(Dent Disease)(X 連鎖隱性腎結石)、DHA 結晶性腎病、透析失衡症候群、糖尿病及糖尿病性腎病、尿崩症、膳食補充及腎衰竭、瀰漫性系膜硬化、多尿病、實黎豆中毒(臭豆毒症)、唐氏症候群及腎病、濫用藥物及腎病、雙輸尿管、EAST 症候群、埃博拉及腎病、異位腎、輸尿管異位、水腫、腫脹、艾-查二氏病(Erdheim-Chester Disease)、法布雷氏病(Fabry's Disease)、家族性低尿鈣高血鈣症、範可尼氏症候群(Fanconi Syndrome)、法瑟氏症候群(Fraser syndrome)、纖黏蛋白腎小球病、纖維樣腎小球性腎炎及免疫觸鬚樣腎小球病、法雷氏症候群

(Fraley syndrome)、體液過多、血容量過多、局灶性節段性腎小球硬化、局灶性硬化、局灶性腎小球硬化、加洛韋莫瓦特氏症候群(Galloway Mowat syndrome)、巨細胞(顛)動脈炎伴隨腎臟損傷、妊娠性高血壓、吉特曼氏症候群(Gitelman Syndrome)、腎小球疾病、腎小球腎小管返流、糖尿、古巴斯捷氏症候群、綠汁酵素排毒性腎病、HANAC 症候群、哈瓦尼(Harvoni) (雷迪帕維(Ledipasvir)及索非布維(Sofosbuvir))誘發之腎損傷、染髮劑攝入及急性腎損傷、漢坦病毒感染足細胞病(Hantavirus Infection Podocytopathy)、熱應激性腎病、血尿(尿中有血)、尿毒溶血症候群(HUS)、非典型性尿毒溶血症候群(aHUS)、嗜血細胞症候群、出血性膀胱炎、腎症候群出血熱(HFRS, 漢坦病毒腎病、高麗出血熱、流行性出血熱、流行性腎病)、含血鐵黃素尿症、與陣發性睡眠性血紅蛋白尿症及溶血性貧血有關之含血鐵黃素沉著症、肝性腎小球病、肝靜脈閉塞病、肝竇阻塞症候群、C型肝炎相關腎病、肝細胞核因子 1 β 相關性腎病、肝腎症候群、草藥補充劑及腎病、高海拔腎症候群、高血壓及腎病、HIV 相關免疫複合物腎病(HIVICK)、HIV 相關腎病(HIVAN)、HNF1B 相關常染色體顯性腎小管間質性腎病、馬蹄腎(腎臟融合)、杭納氏潰瘍(Hunner's Ulcer)、經基氯喹誘發之腎臟磷脂沈積、醛固酮增多症、高鈣血症、高鉀血症、高鎂血症、高鈉血症、高草酸尿症、高磷血症、低鈣血症、低補體血症性蕁麻疹性血管炎症候群、低鉀血症、低鉀血症誘發之腎臟功能異常、低血鉀型週期性麻痺、低鎂血症、低鈉血症、低磷血症、大麻使用者之低磷血症、高血壓、單基因遺傳性高血壓、冰茶相關性腎病、異環磷醯胺腎毒性、IgA 腎病、IgG4 腎病、浸泡尿感、免疫檢查點療法相關間質性腎炎、英夫利西單抗(Infliximab)相關性腎病、間質性膀胱炎、膀胱疼痛症候群(調查問卷)、間質性腎炎、巨核間質性腎炎、艾維馬克氏症候群(Ivemark's

syndrome)、JC 病毒腎病、朱伯特氏症候群(Joubert Syndrome)、氯胺酮相關膀胱功能異常(Ketamine-Associated Bladder Dysfunction)、腎結石、腎石病、康普茶中毒(Kombucha Tea Toxicity)、鉛性腎病及鉛相關腎毒性、卵磷脂膽固醇鹼基轉移酶缺乏(LCAT 缺乏)、鈎端螺旋體病腎病、輕鏈沈積病、單株免疫球蛋白沈積病、輕鏈近端腎小管病、李德爾氏症候群(Liddle Syndrome)、萊-奧二氏症候群(Lightwood-Albright Syndrome)、脂蛋白腎小球病、鋰腎毒性、LMX1B 突變引起之遺傳性 FSGS、腰疼血尿、狼瘡、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎病、狼瘡性腎炎、抗嗜中性球細胞質抗體血清陽性狼瘡性腎炎、狼瘡足細胞病、萊姆氏病(Lyme Disease)相關腎小球性腎炎、離胺酸尿蛋白不耐受症、溶菌酶腎病、瘧疾腎病、惡性腫瘤相關腎病、惡性高血壓、軟化病、麥-維二氏症候群(McKittrick-Wheelock Syndrome)、MDMA (狂喜丸(Molly); 搖頭丸(Ecstasy); 3,4-亞甲基二氧安非他命)及腎衰竭、尿道口狹窄、髓質囊性腎病、尿調節蛋白相關性腎病、1 型幼年性高尿酸血症腎病、髓質海綿腎、巨輸尿管症、三聚氰胺毒性及腎損傷、MELAS 症候群、膜增生性腎小球腎炎、膜性腎病、伴隱蔽性 IgGκ 沈積之膜性腎小球病、中美洲腎病、代謝性酸中毒、代謝性鹼中毒、甲胺喋呤相關腎衰竭(Methotrexate-related Renal Failure)、顯微鏡下多血管炎、乳-鹼症候群、微小變化疾病、對腎臟有影響之單株丙種球蛋白病、血內蛋白異常、漱口水中毒、MUC1 腎病、多囊性腎發育不良、多發性骨髓瘤、骨髓增生性腫瘤及腎小球病、指甲贅骨症候群、NARP 症候群、腎鈣質沉著、腎源性系統性纖維化、異位腎(游走腎、腎下垂)、腎病症候群、神經原性膀胱、9/11 及腎病、結節性腎小球硬化、非淋菌性尿道炎、胡桃夾症候群(Nutcracker syndrome)、腎單位稀少巨大症、口面指症候群、乳清酸尿症、直立性低血壓、直立性蛋白尿、滲透性利尿、滲透

性腎病、卵巢過度刺激症候群、草酸鹽腎病、佩吉氏腎(Page Kidney)、腎乳頭壞死、雙眼視盤腎症候群(腎缺損症候群、孤立性腎發育不良)、PARN 突變及腎病、細小病毒 B19 及腎病、腹膜-腎症候群、POEMS 症候群、後尿道瓣膜、足細胞摺疊性腎小球病、感染後腎小球腎炎、鏈球菌感染後腎小球腎炎、非典型性感染後腎小球腎炎、感染後腎小球腎炎(IgA 顯性)、模擬 IgA 腎病、結節性多動脈炎、多囊性腎病、後尿道瓣膜、阻塞後多尿、子癇前症、丙泊酚輸注症候群(Propofol infusion syndrome)、伴單株 IgG 沈積之增生性腎小球性腎炎(那薩氏病(Nasr Disease))、蜂膠相關腎衰竭、蛋白尿(尿中有蛋白質)、假性醛固酮增多症、假性低碳酸氫鹽血症、假性甲狀旁腺功能減退、肺-腎症候群、腎盂腎炎(腎感染)、膿性腎病、吡啶鎘鹽及腎衰竭、放射性腎病、雷諾嗪性腎損傷(Ranolazine and the Kidney)、再營養症候群、返流性腎病、急進性腎小球腎炎、腎膿腫、腎周膿腫、腎缺如、腎弓狀靜脈微血栓相關急性腎損傷、腎動脈瘤、自發性腎動脈夾層、腎動脈狹窄、腎細胞癌、腎囊腫、腎低尿酸血症伴鍛煉誘發之急性腎衰竭、腎梗死、腎性骨營養不良、腎小管性酸中毒、腎素突變及常染色體顯性腎小管間質性腎病、腎素瘤(鄰腎小球細胞腫瘤)、重建滲透穩態、下腔靜脈後輸尿管、腹膜後纖維化、橫紋肌溶解、減肥手術有關橫紋肌溶解、類風濕性關節炎相關腎病、肉狀瘤病腎臟疾病、腎性及腦性失鹽症、血吸蟲病及腎小球疾病、施密克氏型免疫-骨發育不良(Schimke immuno-osseous dysplasia)、硬皮病腎危象、蛇形腓骨多囊腎症候群、埃克斯納氏症候群(Exner Syndrome)、鐮刀形細胞腎病、二氧化矽暴露及慢性腎病、斯里蘭卡農民腎病、修格連氏症候群及腎病、合成大麻素使用及急性腎損傷、造血細胞移植後腎病、幹細胞移植相關腎病、TAFRO 症候群、茶及吐司低鈉血症、替諾福韋誘發之腎毒性(Tenofovir-Induced

Nephrotoxicity)、薄基底膜腎病、良性家族性血尿、與單株丙種球蛋白病相關之血栓性微血管病、戰壕腎炎、膀胱三角區炎、泌尿系結核病、結節性硬化、腎小管發育不良、由針對近端小管刷狀緣之自體抗體引起的免疫複合物腎小管間質性腎炎、腫瘤溶解症候群、尿毒症、尿毒症性視神經病、囊性輸尿管炎、輸尿管囊腫、尿道肉阜、尿道狹窄、尿失禁、尿道感染、尿道阻塞、泌尿生殖癰、尿調節蛋白相關性腎病、萬古黴素相關性囊性腎病、血管運動性腎病、膀胱腸癰、膀胱輸尿管返流、VGEF 抑制及腎臟血栓微血管病、揮發性麻醉藥及急性腎損傷、希佩爾-林道症候群(Von Hippel-Lindau Disease)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血性腎小球性腎炎(Waldenstrom's Macroglobulinemic Glomerulonephritis)、華法林(Warfarin)相關性腎病、黃蜂螫傷及急性腎損傷、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's Granulomatosis)、肉芽腫併多發性血管炎、西尼羅河病毒(West Nile Virus)及慢性腎病、伍德里奇氏症候群(Wunderlich syndrome)、澤爾韋格氏症候群(Zellweger Syndrome)或腦肝腎症候群。

【0369】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之腎病。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之腎病。

皮膚病

【0370】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療皮膚病。

如本文所使用，術語「皮膚病」可以指影響皮膚之疾病或病況。可用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療之例示性皮膚病包括痤瘡、斑禿、基底細胞癌、鮑溫氏病(Bowen's disease)、先天性紅血球紫質缺乏症、接觸性皮炎、達利爾氏病(Darier's disease)、播散性淺表光化性汗孔角化症、營養不良性大皰性表皮鬆解症、濕疹(特應性濕疹)、乳腺外佩吉特氏病(extra-mammary Paget's disease)、單純型大皰性表皮鬆解症、紅血球生成性原卟啉症、指甲真菌感染、黑利-黑利病(Hailey-Hailey disease)、單純性疱疹、化膿性汗腺炎、多毛症、多汗症、魚鱗癬、膿皰病、癍痕疙瘩、毛囊角化症、扁平苔蘚、硬化性苔蘚、黑素瘤、黑斑病、黏膜類天疱瘡、類天疱瘡、尋常型天疱瘡、苔癬樣糠疹、毛孔性紅糠疹、足底疣(疣)、多形性光線疹、牛皮癬、多形性光線疹、壞疽性膿皮病、紅斑痤瘡、疥瘡、硬皮病、帶狀疱疹、鱗狀細胞癌、斯維特氏症候群(sweet's syndrome)、風疹及血管性水腫，以及白斑病。

【0371】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之皮膚病。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之皮膚病。

纖維化疾病

【0372】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療纖維化

疾病。如本文所使用，術語「纖維化疾病」可以指由過量細胞外基質組分積累定義之疾病或病況。可用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療之例示性纖維化疾病包括黏連性囊炎、動脈僵硬、關節纖維化、心房纖維化、心肌纖維化、硬化、先天性肝纖維化、克羅恩氏病、囊性纖維化、杜普伊特倫攣縮(Dupuytren's contracture)、心內膜心肌纖維化、膠質癭痕、C型肝炎、肥厚型心肌病、過敏性肺炎、特發性肺纖維化、特發性間質性肺炎、間質性肺病、癭痕疙瘩、縱隔纖維化、骨髓纖維化、腎源性系統性纖維化、非酒精性脂肪肝疾病、陳舊性心肌梗塞、佩羅尼氏病(Peyronie's disease)、塵肺病、肺炎、進行性大塊纖維化、肺纖維化、放射誘發之肺損傷、腹膜後纖維化、硬皮病/系統性硬化、矽肺病及心室重構。

【0373】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之纖維化疾病。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之纖維化疾病。

血紅蛋白病症

【0374】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療血紅蛋白病症。如本文所使用，術語「血紅蛋白疾病」或「血紅蛋白病症」可以指以血紅蛋白異常產生或結構為特徵之疾病或病況。可用式(I)或式(II)之化合物或其

醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療之例示性血紅蛋白疾病包括「顯性」 β 型地中海貧血、獲得性(中毒性)高鐵血紅蛋白血症、碳氧血紅蛋白血症、先天性亨氏小體溶血性貧血(congenital Heinz body hemolytic anemia)、HbH疾病、HbS/ β 型地中海貧血、HbE/ β 型地中海貧血、HbSC疾病、純合性 α^+ 型地中海貧血(α^0 型地中海貧血之表型)、巴氏血紅素胎兒水腫(Hydrops fetalis with Hb Bart's)、鐮狀細胞性貧血/疾病、鐮狀細胞性狀、鐮刀型 β 型地中海貧血疾病、 α^+ 型地中海貧血、 α^0 型地中海貧血、與骨髓增生異常症候群相關之 α 型地中海貧血、 α 型地中海貧血伴隨精神發育遲滯症候群(ATR)、 β^0 型地中海貧血、 β^+ 型地中海貧血、 δ 型地中海貧血、 γ 型地中海貧血、重度 β 型地中海貧血、中間型 β 型地中海貧血、 $\delta\beta$ 型地中海貧血及 $\epsilon\gamma\delta\beta$ 型地中海貧血。

【0375】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之血紅蛋白疾病。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之血紅蛋白疾病。

自體免疫性疾病

【0376】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療自體免疫性疾病。如本文所使用，術語「自體免疫性疾病」可以指受試者之免疫系統攻擊及損害該受試者之組織的疾病或病況。可用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥

學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療之例示性自體免疫性疾病包括食道遲緩不能症、阿迪森氏病、成人斯蒂爾氏病(Adult Still's disease)、無丙種球蛋白血症、斑禿、澱粉樣變性病、強直性脊柱炎、抗 GBM/抗 TBM 腎炎、抗磷脂症候群、自體免疫性血管性水腫、自體免疫性自律神經失調、自體免疫性腦脊髓炎、自體免疫性肝炎、自體免疫性內耳疾病(AIED)、自體免疫性心肌炎、自體免疫性卵巢炎、自體免疫性睪丸炎、自體免疫性胰臟炎、自體免疫性視網膜病變、自體免疫性蕁麻疹、軸突及神經元神經病(AMAN)、巴洛病(Baló disease)、白塞特氏病、良性黏膜類天疱瘡、大疱性類天疱瘡、卡斯特曼氏病(Castleman disease, CD)、乳糜瀉、查加斯氏病(Chagas disease)、慢性炎性脫髓鞘性多發性神經病(CIDP)、慢性復發性多灶性骨髓炎(CRMO)、丘-施二氏症候群(Churg-Strauss Syndrome, CSS)或嗜酸性肉芽腫病(EGPA)、癬痕性類天疱瘡、柯根氏症候群(Cogan's syndrome)、冷凝集素病、先天性心臟傳導阻滯、柯薩奇氏心肌炎、CREST 症候群、克羅恩氏病、疱疹樣皮炎、皮肌炎、德維克氏病(Devic's disease)(視神經脊髓炎)、盤狀狼瘡、德雷斯勒氏症候群(Dressler's syndrome)、子宮內膜異位症、嗜酸性食管炎(EoE)、嗜酸性筋膜炎、結節性紅斑、特發性混合性冷球蛋白血症、伊萬氏症候群(Evans syndrome)、纖維肌痛、纖維性肺泡炎、巨細胞動脈炎(顱動脈炎)、巨細胞性心肌炎、腎小球性腎炎、古德帕斯丘氏症候群(Goodpasture's syndrome)、肉芽腫併多發性血管炎、葛瑞夫茲氏病、格-巴二氏症候群、橋本氏甲狀腺炎、溶血性貧血、亨-舍二氏紫癜(Henoch-Schonlein purpura, HSP)、妊娠疱疹或妊娠性類天疱瘡(PG)、化膿性汗腺炎(HS)(反常性痤瘡)、低丙種球蛋白血症、IgA 腎病、IgG4 相關性硬化性疾病、免疫性血小板減少紫斑(ITP)、包涵體肌炎(IBM)、間質性膀

胱炎(IC)、幼年型關節炎、幼年型糖尿病(1 型糖尿病)、幼年型肌炎(JM)、川崎氏病(Kawasaki disease)、蘭伯特-伊頓症候群(Lambert-Eaton syndrome)、白血球破裂性血管炎、扁平苔蘚、硬化性苔蘚、木樣結膜炎、線性 IgA 病(LAD)、狼瘡、慢性萊姆病(Lyme disease chronic)、美尼爾氏病(Meniere's disease)、顯微鏡下多血管炎(MPA)、混合型結締組織病(MCTD)、莫倫氏潰瘍(Mooren's ulcer)、穆-哈二氏病(Mucha-Habermann disease)、多灶性運動神經病(MMN)或 MMNCB、多發性硬化症、重症肌無力、肌炎、發作性睡病、新生兒狼瘡、視神經脊髓炎、嗜中性球減少症、眼癍痕性類天疱瘡、視神經炎、復發性風濕病(PR)、PANDAS、副腫瘤性小腦變性(PCD)、夜間陣發性血紅蛋白尿症(PNH)、帕-羅二氏症候群(Parry Romberg syndrome)、睫狀體平坦部炎(周邊葡萄膜炎)、帕-特二氏症候群(Parsonnage-Turner syndrome)、天疱瘡、周圍神經病、靜脈周圍腦脊髓炎、惡性貧血(PA)、POEMS 症候群、結節性多動脈炎、I 型多腺體症候群、II 型多腺體症候群、III 型多腺體症候群、風濕性多肌痛、多發性肌炎、心肌梗塞後症候群、心包切開術後症候群、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、孕酮性皮炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、單純紅血球性再生障礙(PRCA)、壞疽性膿皮病、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)、反應性關節炎、反射性交感神經營養不良、復發性多軟骨炎、腿不寧症候群(RLS)、腹膜後纖維化、風濕熱、類風濕性關節炎、肉狀瘤病、施密特氏症候群(Schmidt syndrome)、鞏膜炎、硬皮病、修格連氏症候群、精子與睪丸自體免疫性、僵人症候群(SPS)、亞急性細菌性心內膜炎(SBE)、蘇薩克氏症候群(Susac's syndrome)、交感性眼炎(SO)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顱動脈炎/巨細胞動脈炎、血小板減少性紫癜(TTP)、托-亨二氏症候群(Tolosa-Hunt syndrome, THS)、橫貫性脊髓炎、1 型糖尿病、潰瘍性

結腸炎(UC)、未分化性結締組織病(UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、白斑病、伏格特-小柳-原田三氏症候群(Vogt-Koyanagi-Harada Disease)及韋格納氏肉芽腫病(或肉芽腫併多發性血管炎(GPA))。

【0377】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之自體免疫性疾病。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之自體免疫性疾病。

病毒感染

【0378】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療病毒感染。可用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療之例示性病毒感染包括流感、人類免疫缺陷病毒(HIV)及疱疹。

【0379】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之病毒感染。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之病毒感染。

瘧疾感染

【0380】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療瘧疾。如本文所使用，術語「瘧疾」可以指引起紅血球(RBC)感染的瘧原蟲屬原生動物的寄生蟲疾病。可用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療之例示性瘧疾感染形式包括由間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)、卵圓瘧原蟲(*Plasmodium ovale*)、三日瘧原蟲(*Plasmodium malariae*)及惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)。在一些實施例中，可用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療的瘧疾感染係耐藥性/復發性瘧疾。

【0381】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之瘧疾感染。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之瘧疾感染。

具有導致誘導未摺疊蛋白質反應(UPR)之突變的疾病

【0382】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療具有導致誘導 UPR 之突變的疾病。具有導致誘導 UPR 之突變的例示性疾病包括馬-休二氏症候群(Marinesco-Sjogren syndrome)、神經病理性疼痛、糖尿病性神經病理性疼痛、雜訊誘發之聽力損失、非症候群性感覺神經性聽力損失、年齡相關聽力損失、沃福拉姆症候群(Wolfram syndrome)、達埃爾懷特氏病(Darier White

disease)、尤塞氏症候群(Usher syndrome)、膠原蛋白病變、薄基底膜腎病、奧爾波特症候群(Alport syndrome)、骨骼軟骨發育不良(skeletal chondrodysplasia)、施密特型幹骨端軟骨發育不良(metaphyseal chondrodysplasia type Schmid)及假軟骨發育不良。

【0383】 在一些實施例中，使用式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療具有導致誘導 UPR 之突變的疾病。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述的具有導致誘導 UPR 之突變的疾病。

調節蛋白質產量之方法

【0384】 在另一個態樣中，本文揭示一種調節細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現的方法，該方法包括使該細胞與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸，由此調節該細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現。在一些實施例中，使式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體與該細胞接觸使得該細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現增加。在一些實施例中，使式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體與該細胞接觸使得該細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現減少。

【0385】 在另一個態樣中，本文揭示一種預防或治療有需要患者的本文所述之病況、疾病或病症的方法，該方法包括向該患者投與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中該式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體調節患者細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現，由此治療該病況、疾病或病症。在一些實施例中，該病況、疾病或病症係以患者細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現異常為特徵。在一些實施例中，該式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使患者之細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現增加，由此治療該病況、疾病或病症。在一些實施例中，該式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使患者之細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現減少，由此治療該病況、疾病或病症。

【0386】 在另一個態樣中，本文揭示一種調節細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性的方法，該方法包括使該細胞與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸，由此調節該細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性。在一些實施例中，使式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體與該細胞接觸使得該細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路

徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性增加。在一些實施例中，使式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體與該細胞接觸使得該細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性減少。

【0387】 在另一個態樣中，本文揭示一種預防或治療有需要患者的本文所述之病況、疾病或病症的方法，該方法包括向該患者投與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中該式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體調節患者細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性，由此治療該病況、疾病或病症。在一些實施例中，該病況、疾病或病症係以患者細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性異常為特徵。在一些實施例中，該式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使患者之細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性增加，由此治療該病況、疾病或病症。在一些實施例中，該式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使患者之細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性減少，由此治療該病況、疾病或病症。

【0388】 在一些實施例中，投與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中該式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互

變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體調節患者細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現及活性，由此治療該病況、疾病或病症。

【0389】 在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物在與細胞接觸之前(離體)或之後(活體內)經歷化學修飾，形成生物活性化合物，該化合物調節細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現及/或活性。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物經患者代謝，形成生物活性化合物，該化合物使調節患者細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現及/或活性，由此治療本文所揭示之病況、疾病或病症。在一些實施例中，該生物活性化合物係式(II)化合物。

【0390】 在一個態樣中，本文揭示一種治療有需要患者的與 eIF2B 活性或含量、eIF2 α 活性或含量，或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分之活性或含量有關之疾病的方法，該方法包括向該患者投與有效量的式(I)或式(II)之化合物。在一些實施例中，該調節包括增加 eIF2B 活性或含量、增加 eIF2 α 活性或含量，或增加 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分的活性或含量。在一些實施例中，該疾病可由與 eIF2 路徑成員(例如 eIF2 α 信號傳導路徑)相關之基因或蛋白質序列的突變引起。

增加蛋白質活性及產量之方法

【0391】 在另一個態樣中，該式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用於需要增加諸如用於產生蛋白質之活體外無細胞系統中的 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之產量輸出的應用中。

【0392】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種增加細胞或活體外表現系

統中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現的方法，該方法包括使細胞或活體外表現系統與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸。在一些實施例中，該方法係一種增加細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現的方法，該方法包括使細胞與有效量的本文所述之化合物(例如式(I)或式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體)接觸。在其他實施例中，該方法係一種增加活體外蛋白質表現系統中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現的方法，該方法包括使活體外表現系統與本文所述之化合物(例如式(I)或式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體)接觸。在一些實施例中，使細胞或活體外表現系統與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸使得細胞或活體外表現系統中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現增加約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 40%、約 45%、約 50%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%或約 100%。在一些實施例中，使細胞或活體外表現系統與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸使得細胞或活體外表現系統中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現增加約 1 倍、約 2 倍、約 3 倍、約 4 倍、約 5 倍、約 6 倍、約 7 倍、約 8 倍、約 9 倍、約 10 倍、約 20 倍、約 30 倍、約 40 倍、約

50 倍、約 60 倍、約 70 倍、約 80 倍、約 90 倍、約 100 倍、約 200 倍、約 300 倍、約 400 倍、約 500 倍、約 600 倍、約 700 倍、約 800 倍、約 900 倍、約 1000 倍、約 10000 倍、約 100000 倍或約 1000000 倍。

【0393】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種增加患者細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現的方法，該方法包括向該患者投與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中該患者已診斷患有本文所揭示之疾病、病症或病況，且其中該疾病、病症或病況係以 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現異常為特徵(例如腦白質營養不良、腦白質病變、髓鞘發育不良或脫髓鞘疾病、肌消耗性疾病或少肌症)。在一些實施例中，向有需要患者投與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使得患者細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現增加約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 40%、約 45%、約 50%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%或約 100%，由此治療該疾病、病症或病況。在一些實施例中，向有需要患者投與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使得患者細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現增加約 1 倍、約 2 倍、約 3 倍、約 4 倍、約 5 倍、約 6 倍、約 7 倍、約 8 倍、約 9 倍、約 10 倍、約 20 倍、約 30 倍、約 40 倍、約 50 倍、約 60 倍、約 70 倍、約 80 倍、約 90 倍、約 100 倍、約 200 倍、約 300

倍、約 400 倍、約 500 倍、約 600 倍、約 700 倍、約 800 倍、約 900 倍、約 1000 倍、約 10000 倍、約 100000 倍或約 1000000 倍，由此治療該疾病、病症或病況。

【0394】 在另一個態樣中，該式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用於需要增加 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性的應用中。

【0395】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種增加細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性的方法，該方法包括使細胞與有效量的式(I)或式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸。在一些實施例中，使細胞與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸使得細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性增加約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 40%、約 45%、約 50%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%或約 100%。在一些實施例中，使細胞與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸使得細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性增加約 1 倍、約 2 倍、約 3 倍、約 4 倍、約 5 倍、約 6 倍、約 7 倍、約 8 倍、約 9 倍、約 10 倍、約 20 倍、約 30 倍、約 40 倍、約 50 倍、約 60 倍、約 70 倍、約 80 倍、約 90 倍、約 100 倍、約 200 倍、約 300 倍、約 400 倍、約 500 倍、約 600 倍、約 700 倍、約 800 倍、約 900 倍、約 1000 倍、約 10000 倍、約 100000 倍或約 1000000 倍。

【0396】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種增加有需要患者體內 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性的方法，該方法包括向該患者投與有效量的式(I)或式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中該患者已診斷患有本文所揭示之疾病、病症或病況且其中該疾病、病症或病況係以蛋白質活性水準降低為特徵。在一些實施例中，向有需要患者投與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使得患者體內 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性增加約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 40%、約 45%、約 50%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%或約 100%，由此治療該疾病、病症或病況。在一些實施例中，向有需要患者投與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使得患者體內 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性增加約 1 倍、約 2 倍、約 3 倍、約 4 倍、約 5 倍、約 6 倍、約 7 倍、約 8 倍、約 9 倍、約 10 倍、約 20 倍、約 30 倍、約 40 倍、約 50 倍、約 60 倍、約 70 倍、約 80 倍、約 90 倍、約 100 倍、約 200 倍、約 300 倍、約 400 倍、約 500 倍、約 600 倍、約 700 倍、約 800 倍、約 900 倍、約 1000 倍、約 10000 倍、約 100000 倍或約 1000000 倍，由此治療該疾病、病症或病況。

【0397】 在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物在與細胞或活體外表現系統接觸之前(離體)或之後(活體內)經歷化學修飾，形成生物活性化合物，該化合物

使細胞中及/或活體外表現系統中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現及/或活性增加。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物經患者代謝，形成生物活性化合物，該化合物使患者細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現及/或活性增加，由此治療本文所揭示之病況、疾病或病症。在一些實施例中，該生物活性化合物係式(II)化合物。

降低蛋白質活性及產量之方法

【0398】 在另一個態樣中，該式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用於需要降低 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之產量輸出的應用中。

【0399】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種減少細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現的方法，該方法包括使細胞與有效量的式(I)或式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸。在一些實施例中，使細胞與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸使得細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現減少約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 40%、約 45%、約 50%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%或約 100%。

【0400】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種減少有需要患者體內 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現的方法，該方

法包括向該患者投與有效量的式(I)或式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中該患者已診斷患有本文所描述之疾病、病症或病況且其中該疾病、病症或病況係以蛋白質產量增加為特徵。在一些實施例中，向有需要患者投與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使得患者體內 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現減少約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 40%、約 45%、約 50%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%或約 100%，由此治療該疾病、病症或病況。

【0401】 在另一個態樣中，該式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用於需要減少 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性的應用中。

【0402】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種降低細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性的方法，該方法包括使細胞與有效量的式(I)或式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸。在一些實施例中，使細胞與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸使得細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性降低約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 40%、約 45%、約 50%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、

約 85%、約 90%、約 95%或約 100%，由此治療該疾病、病症或病況。

【0403】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種降低有需要患者體內 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性的方法，該方法包括向該患者投與有效量的式(I)或式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中該患者已診斷患有本文所描述之疾病、病症或病況且其中該疾病、病症或病況係以蛋白質活性水準增加為特徵。在一些實施例中，向有需要患者投與有效量的式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使得患者體內 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之活性降低約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 6%、約 7%、約 8%、約 9%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 40%、約 45%、約 50%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%或約 100%，由此治療該疾病、病症或病況。

【0404】 在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物在與細胞接觸之前(離體)或之後(活體內)經歷化學修飾，形成生物活性化合物，該化合物降低細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現及/或活性。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物經患者代謝，形成生物活性化合物，該化合物降低患者細胞中 eIF2B、eIF2 α 、eIF2 路徑成分、ISR 路徑成分或其任何組合之表現及/或活性，由此治療本文所揭示之病況、疾病或病症。在一些實施例中，該生物活性化合物係式(I)或式(II)化合物。

【0405】 在一些實施例中，本文所述之化合物係以包括式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或

立體異構體及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組成物形式提供。在該方法之實施例中，將式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體與另一藥劑(例如治療劑)共投與。在該方法之其他實施例中，將式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體與另一藥劑(例如治療劑)共投與，該另一藥劑係以治療有效量投與。在實施例中，該另一藥劑係用於改善記憶之藥劑。

組合療法

【0406】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種醫藥組成物，其包含式(I)或式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體以及另一藥劑(例如另一治療劑)。在一些實施例中，該醫藥組成物包括治療有效量之另一藥劑(例如另一治療劑)。在一些實施例中，該另一藥劑係用於治療癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或者與 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分功能減退相關之疾病或病症的藥劑。

【0407】 本文所述之化合物可以彼此組合使用，與已知可用於治療癌症、神經退化性疾病、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或者與 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分功能減退相關之疾病或病症的活性劑或與無法單獨有效使用但可促成活性劑功效之佐劑組合使用。

【0408】 在一些實施例中，共投與包括與另一活性劑間隔 0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20 或 24 小時投與一種活性劑。共投與包括同時、近似同時(例如彼此間隔約 1、5、10、15、20 或 30 分鐘)或以任何次序依序投與兩種活性劑。

在一些實施例中，共投與可以藉由共調配，亦即，製備包括兩種活性劑之單一醫藥組成物實現。在其他實施例中，該等活性劑可分開調配。在另一個實施例中，活性劑及/或佐劑可彼此結合或偶聯使用。在一些實施例中，本文所述之化合物可以與用於癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或者與 eIF2B、eIF2 α 或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分功能減退相關之疾病或病症的治療組合。

【0409】 在實施例中，該另一藥劑係抗癌劑。在實施例中，該另一藥劑係化學治療劑。在實施例中，該另一藥劑係用於改善記憶之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療神經退化性疾病之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療腦白質營養不良之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療白質消融性腦病之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療兒童共濟失調伴隨 CNS 髓鞘形成不足之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療智力障礙症候群之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療胰臟癌之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療乳癌之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療多發性骨髓瘤之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療骨髓瘤之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療分泌細胞癌之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於減少 eIF2 α 磷酸化之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於抑制經 eIF2 α 磷酸化活化之路徑的藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於抑制經 eIF2 α 活化之路徑的藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於抑制整合應激反應之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係消炎劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療術後認知功能障礙之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療創傷性腦損傷之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療肌肉骨骼疾病之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係

用於治療代謝疾病之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係抗糖尿病劑。

抗癌劑

【0410】 「抗癌劑」係根據其普通含義使用且意思指具有抗贅生特性或能夠抑制細胞生長或增殖之組成物(例如化合物、藥物、拮抗劑、抑制劑、調節劑)。在一些實施例中，抗癌劑係化學治療劑。在一些實施例中，抗癌劑係本文所標識的可用於治療癌症之方法中的藥劑。在一些實施例中，抗癌劑係 FDA 或除 USA 外的國家中之類似管理機構批准用於治療癌症之藥劑。抗癌劑之實例包括但不限於，MEK (例如 MEK1、MEK2 或 MEK1 及 MEK2)抑制劑(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)、烷基化劑(例如環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulfan)、美法侖(melphalan)、氮芥(mechlorethamine)、烏拉莫司汀(uramustine)、噻替哌(thiotepa)、亞硝基脲(nitrosoureas)、氮芥(nitrogen mustards) (例如氮芥(mechloroethamine)、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、美法侖(meiphalan))、乙烯亞胺及甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺(hexamethylmelamine)、噻替哌)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、鏈佐星(streptozocin))、三氮烯(達卡巴嗪(decarbazine))、抗代謝物(例如 5-硫唑嘌呤、亞葉酸(leucovorin)、卡培他濱(capecitabine)、氟達拉濱(fludarabine)、吉西他賓(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、葉酸類似物(例如甲胺喋呤(methotrexate))或嘧啶類似物(例如氟尿嘧啶(flourouracil)、氟脫氧尿苷(floxouridine)、阿糖胞苷

(Cytarabine))、嘌呤類似物(例如巯基嘌呤(mercaptopurine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噴司他丁(pentostatin)等)、植物鹼(例如長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)、長春瑞賓(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)、鬼臼素(podophyllotoxin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)等)、拓撲異構酶抑制劑(例如伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)、安吡啶(amsacrine)、依託泊苷(etoposide)(VP 16)、磷酸依託泊苷、替尼泊苷(teniposide)等)、抗腫瘤抗生素(例如多柔比星(doxorubicin)、阿黴素(adriamycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、放線菌素(actinomycin)、博萊黴素(bleomycin)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡黴素(plicamycin)等)、鉑類化合物(例如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaloplatin)、卡鉑(carboplatin))、蒽二酮(例如米托蒽醌(mitoxantrone))、經取代之脲(例如羥基脲(hydroxyurea))、甲基胍衍生物(例如丙卡巴胍(procarbazine))、腎上腺皮質抑制劑(例如米托坦(mitotane)、胺魯米特(aminoglutethimide))、表鬼臼素(epipodophyllotoxins)(例如依託泊苷(etoposide))、抗生素(例如柔紅黴素、多柔比星、博萊黴素)、酶(例如L-天冬醯胺酶)、絲裂原活化蛋白激酶信號傳導抑制劑(例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素(wortmannin)或LY294002)、Syk抑制劑、mTOR抑制劑、抗體(例如美羅華(rituxan))、棉子酚(gossypol)、根納三思(genasense)、多酚E、複雜環肽(Chlorofusin)、全反式視黃酸(ATRA))、苔蘚抑素(bryostatin)、腫瘤壞死因子相關凋亡誘導配體(TRAIL))、5-氮雜-2'-脫氧胞苷、全反式視黃酸、多柔比星、長春新鹼、依託泊苷、吉西他賓、伊馬替尼(imatinib)(Gleevec.RTM.))、格爾德黴素(geldanamycin)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-AAG))、黃皮利多(flavopiridol)、LY294002、

硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、BAY 1 1-7082、PKC412、
 PD184352、20-表-1,25 二羥基維生素 D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍
 (abiraterone)；阿柔比星(aclarubicin)；醯基富烯(acylfulvene)；阿的培諾
 (adecypenol)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素(aldesleukin)；ALL-TK 拮抗劑；
 六甲密胺(altretamine)；胺莫司汀(ambamustine)；胺多斯(amidox)；胺磷汀
 (amifostine)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；胺柔比星(amrubicin)；安吡啶；
 阿那格雷(anagrelide)；阿那曲唑(anastrozole)；穿心蓮內酯(andrographolide)；血
 管生成抑制劑；拮抗劑 D；拮抗劑 G；安他利(antarelix)；抗背側形態發生蛋白
 -1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)；抗雄激素(antiandrogen)(胰臟癌)；抗
 雌激素(antiestrogen)；抗瘤酮(antineoplaston)；反義寡核苷酸(antisense
 oligonucleotides)；甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate)；凋亡基因調節劑；
 凋亡調控劑；脫嘌呤核酸(apurinic acid)；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；奧
 沙那寧(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；阿紫司瓊(azasetron)；阿紫托新
 (azatoxin)；氮雜酞胺酸；漿果赤黴素 III 衍生物(baccatin III derivatives)；班蘭諾
 (balanol)；巴馬司他(batimastat)；BCR/ABL 拮抗劑；苯并二氫吡吩
 (benzochlorins)；苯甲醯基星形孢菌素(benzoylstauosporine)； β 內醯胺衍生物；
 β -阿立辛(alethine)； β 克拉黴素 B(betaclamycin B)；樺木酸(betulinic acid)；bFGF
 抑制劑；比卡魯胺(bicalutamide)；比生群(bisantrene)；二吡丙啶基精胺
 (bisaziridinylspermine)；雙奈法德(bisnafide)；比曲特 A(bistratene A)；比折來新
 (bizelesin)；比銳來特(breflate)；溴匹立明(bropirimine)；布度鈦(budotitane)；丁
 硫胺酸硫酸亞胺(buthionine sulfoximine)；卡泊三醇(calcipotriol)；鈣磷酸蛋白

C(calphostin C)；喜樹鹼衍生物(camptothecin derivatives)；金絲雀痘病毒(canarypox) IL-2；卡培他濱(capecitabine)；甲醯胺-胺基-三唑；羧醯胺基三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨源性抑制劑；卡折來新(carzelesin)；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；栗精胺(castanospermine)；天蠶素 B(cecropin B)；西曲瑞克(cetrorelix)；綠素(chlorins)；氯喹啉磺醯胺(chloroquinoline sulfonamide)；西卡前列素(cicaprost)；順卞啉；克拉屈濱(cladribine)；氯米芬類似物(clomifene analogues)；克黴唑(clotrimazole)；克立黴素 A(collismycin A)；克立黴素 B；康普瑞汀 A4 (combretastatin A4)；康普瑞汀類似物；康納京尼(conagenin)；卡倍西丁 816 (crambescidin 816)；克里斯奈托(crisnatol)；念珠藻環肽 8(cryptophycin 8)；念珠藻環肽 A 衍生物；卡拉新 A (curacin A)；環戊酮蒽醌(cyclopentantraquinones)；賽普坦(cycloplatam)；賽普黴素(cypemycin)；阿糖胞苷烷磷酯(cytarabine ocfosfate)；溶細胞因子(cytolytic factor)；細胞抑素(cytostatin)；達昔單抗(dacliximab)；地西他濱(decitabine)；去氫膜海鞘素 B(dehydrodidemnin B)；地洛瑞林(deslorelin)；地塞米松(dexamethasone)；右異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；地吡醌(diaziquone)；膜海鞘素 B (didemnin B)；地多斯(didox)；二乙基去甲精胺(diethylnorspermine)；二氫-5-氮雜胞苷；9-二氧黴素(9-dioxamycin)；二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine)；多可沙諾(docosanol)；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷(doxifluridine)；屈洛昔芬(droloxifene)；屈大麻酚(dronabinol)；倍癌黴素 SA (duocarmycin SA)；依布硒(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依氟鳥胺酸(eflornithine)；欖香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitofur)；表柔比星；依立雄胺(epristeride)；雌莫司汀類

似物(estrामustine analogue)；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑(etanidazole)；磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)；依西美坦(exemestane)；法偈唑(fadrozole)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維 A 胺(fenretinide)；非格司亭(filgrastim)；非那雄胺(finasteride)；黃皮利多(flavopiridol)；夫來折司汀(flez elastine)；夫斯特隆(flusterone)；氟達拉濱(fludarabine)；鹽酸氟道諾欣(florodaunorunicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美坦(formestane)；福司曲星(fostriecin)；福莫司汀(fotemustine)；德卞淋釐(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎂；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他賓(gemcitabine)；麩胱甘肽抑制劑；庚二醇二胺基磺酸酯(hepsulfam)；神經調節蛋白(heregulin)；六亞甲基雙乙醯胺(hexamethylene bisacetamide)；金絲桃素(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；伊達比星(idarubicin)；艾多昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；伊莫福新(ilmofosine)；伊洛馬司他(ilomastat)；咪唑并吡啶酮(imidazoacridones)；咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激劑肽；類胰島素生長因子-1 受體抑制劑；干擾素促效劑；干擾素；白細胞介素；碘苳胍(iobenguane)；碘代多柔比星(iododoxorubicin)；4-依波米醇(ipomeanol)；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯格唑(isobengazole)；異高軟海綿素 B (isohomohalicondrin B)；伊他司瓊(itasetron)；茉莉內酯(jasplakinolide)；卡哈拉內酯 F (kahalalide F)；三乙酸片螺素-N(lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽(lanreotide)；雷拉黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)；樂普他汀(leptolstatin)；來曲唑(letrozole)；白血病抑制因子；白血球 α 干擾素；亮丙立德(leuprolide)+雌激素+孕酮；亮丙瑞林(leuprorelin)；左旋咪唑(levamisole)；利阿唑(liarozole)；線性多胺類似物；親脂性二糖肽；親脂性鉑化合物；利索醯胺 7

(lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；洛比辛(lombricine)；洛美曲索(lometrexol)；
 氯尼達明(lonidamine)；洛索蔥醌(losoxantrone)；洛伐他汀(lovastatin)；洛索立賓
 (loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；德卞淋鐳(lutetium texaphyrin)；溶血菲林
 (lysofylline)；溶解肽(lytic peptides)；美坦新(maitansine)；曼諾抑素 A (mannostatin
 A)；馬立馬斯他(marimastat)；馬索羅酚(masoprocil)；乳腺絲抑蛋白(maspin)；
 基質溶素抑制劑(matrilysin inhibitors)；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾
 (menogaril)；麥爾巴隆(merbarone)；米特瑞林(meterelin)；甲硫胺酸酶
 (methioninase)；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF 抑制劑；米非司酮
 (mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；錯配雙股 RNA；
 米托胍脲(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托蒾胺
 (mitonafide)；絲裂毒素纖維母細胞生長因子-肥皂草毒素(mitotoxin fibroblast
 growth factor-saporin)；米托蔥醌；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭
 (molgramostim)；單株抗體、人絨毛膜促性素；單磷醯脂質 A +分枝桿菌細胞壁
 sk；莫哌達醇(mopidamol)；多藥耐藥性基因抑制劑；基於多腫瘤抑制劑 1 之療
 法(multiple tumor suppressor 1-based therapy)；氮芥類抗癌劑；印度洋海綿
 B(mycaperoxide B)；分枝桿菌細胞壁提取物；米普隆(myriaporone)；N-乙醯地那
 林(N-acetyldinaline)；N-取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；納格瑞替
 (nagrestip)；納洛酮(naloxone)+戊唑辛(pentazocine)；納帕維(napavin)；奈特平
 (naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星
 (nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；中性內肽酶；尼魯胺(nilutamide)；尼
 薩黴素(nisamycin)；一氧化氮調節劑；硝基氧抗氧化劑(nitroxide antioxidant)；尼
 托林(nitrullyn)；O6-苯甲基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；奧克酮(okicenone)；寡

核苷酸；奧納司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；昂丹司瓊；奧納新(oracin)；口服細胞介素誘導劑；奧馬鉑(ormaplatin)；奧沙特隆(osaterone)；奧沙利鉑(oxaliplatin)；厄諾黴素(oxaunomycin)；帕勞胺(palauamine)；棕櫚醯基根瘤菌素(palmitoylrhizoxin)；帕米磷酸(pamidronic acid)；人參炔三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；帕拉菌素(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培門冬酶(pegaspargase)；佩德辛(peldesine)；戊聚糖聚硫酸鈉(pentosan polysulfate sodium)；噴司他丁(pentostatin)；戊曲唑(pentozole)；全氟溴烷(perflubron)；培磷醯胺(perfosfamide)；紫蘇醇(perillyl alcohol)；噴辛黴素(phenazinomycin)；乙酸苯酯(phenylacetate)；磷酸酶抑制劑；畢西巴尼(picibanil)；鹽酸毛果芸香鹼(pilocarpine hydrochloride)；比柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；帕斯婷 A(placetin A)；帕斯婷 B；纖溶酶原活化物抑制劑(plasminogen activator inhibitor)；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物(platinum-triamine complex)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼松(prednisone)；丙基雙吡啶酮(propyl bis-acridone)；前列腺素 J2 (prostaglandin J2)；蛋白酶體抑制劑；基於蛋白質 A 之免疫調節劑；蛋白激酶 C 抑制劑；微藻蛋白激酶 C 抑制劑類；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紅紫素(purpurins)；吡唑啉吡啶(pyrazoloacridine)；吡哆醛化血紅蛋白聚氧乙烯偶聯物(pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate)；raf 拮抗劑；雷替曲賽(raltitrexed)；雷莫司瓊(ramosetron)；ras 法尼基蛋白質轉移酶抑制劑；ras 抑制劑；ras-GAP 抑制劑；去甲基化瑞替立汀(retelliptine demethylated)；依替膦酸銻 Re 186 (rhenium Re 186 etidronate)；根瘤菌素(rhizoxin)；核糖酶；RII 視黃醯胺(RII retinamide)；羅穀亞胺(rogletimide)；羅希土鹼(rohitukine)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克

(roquinimex)；羅比吉諾 B1 (rubiginone B1)；羅比氧(ruboxyl)；沙芬戈(safingol)；塞托平(saintopin)；SarCNU；肌肉葉綠醇 A (sarcophytol A)；沙格司亭(sargramostim)；Sdi 1 模擬物；司莫司汀(semustine)；衰老源性抑制劑 1(senescence derived inhibitor 1)；有義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；信號轉導調節劑；單鏈抗原結合蛋白；裂褶菌素(sizofuran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡納(sodium borocaptate)；苯基乙酸鈉；索沃羅(solverol)；促生長因子結合蛋白；索納明(sonermin)；斯帕福斯酸(sparfosic acid)；穗黴素 D (spicamycin D)；螺莫司汀(spiromustine)；脾生成素(splenopentin)；海綿抑素 1(spongistatin 1)；角鯊胺(squalamine)；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；斯匹醯胺(stipiamide)；基質裂解素抑制劑(stromelysin inhibitors)；索非諾辛(sulfinosine)；強效血管活性腸肽拮抗劑(superactive vasoactive intestinal peptide antagonist)；索拉斯他(suradista)；舒拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；合成糖胺聚糖；他莫司汀(tallimustine)；他莫昔芬甲碘鹽(tamoxifen methiodide)；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紫羅汀(tazarotene)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟(tegafur)；替拉比立(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑；替莫泊芬(temoporfin)；替莫唑胺(temozolomide)；替尼泊苷(teniposide)；四氯癸氧化物(tetrachlorodecaoxide)；曲唑胺(tetrazomine)；菌體胚素(thaliblastine)；噻可拉林(thiocoraline)；血小板生成素(thrombopoietin)；血小板生成素模擬物；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生長素受體促效劑；胸腺曲南(thymotrinan)；促甲狀腺激素；乙基初卞啉錫(tin ethyl etiopurpurin)；替拉紫明(tirapazamine)；二氯二茂鈦(titanocene bichloride)；特西汀(topsentin)；托瑞米芬(toremifene)；全能幹細胞因子；轉譯抑制劑；維 A 酸(tretinoin)；三乙醯基尿苷(triacetyluridine)；曲西立濱(triciribine)；三甲曲沙

(trimetrexate)；曲普瑞林(triptorelin)；托烷司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；泰菲司汀(tyrphostins)；UBC 抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；泌尿生殖竇源性生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽(vapreotide)；維羅林 B(variolin B)；載體系統，紅血球基因療法；維拉雷瑣(velaresol)；藜蘆明(veramine)；維爾丁(verdins)；維替泊芬(verteporfin)；長春瑞寶(vinorelbine)；長春沙丁(vinxaltine)；維他辛(vitaxin)；伏氮唑(vorozole)；紫諾特隆(zanoterone)；折尼鉑(zeniplatin)；亞苳維(zilascorb)；淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、阿黴素(Adriamycin)、放線菌素 D (Dactinomycin)、博萊黴素、長春花鹼(Vinblastine)、順鉑、阿西維辛(acivicin)；阿柔比星(aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素；六甲密胺；安波黴素(ambomycin)；乙酸阿美蔥醌(ametanttrone acetate)；胺魯米特；安吡啶；阿那曲唑(anastrozole)；安醯黴素(anthracycline)；門冬醯胺酶(asparaginase)；曲林菌素(asperlin)；阿紫胞苷(azacitidine)；阿紫替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比生群(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)；比折來新(bizelesin)；硫酸博萊黴素；布喹那鈉(brequinar sodium)；溴匹立明(bropirimine)；白消安；放線菌素 C(cactinomycin)；卡普翠酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑；卡莫司汀(carmustine)；鹽酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)；卡折來新；西地芬戈(cedefingol)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西羅黴素(cirolemycin)；克拉屈濱(cladribine)；甲磺酸克里斯奈托(crisnatol mesylate)；環磷醯胺；阿糖胞苷；達卡巴嗪；鹽酸柔紅黴素(daunorubicin hydrochloride)；地西他濱(decitabine)；右奧馬

鉑(dexormaplatin)；地紮胍寧(dezaguanine)；甲磺酸地紮胍寧(dezaguanine mesylate)；地吡醌(diaziquone)；多柔比星；鹽酸多柔比星；屈洛昔芬(droloxifene)；檸檬酸屈洛昔芬(droloxifene citrate)；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；達佐黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(eflornithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啉(epipropidine)；鹽酸表柔比星；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸依索比星(esorubicin hydrochloride)；雌莫司汀；雌莫司汀磷酸鈉；依他硝唑；依託泊苷；磷酸依託泊苷；埃托寧(etoprine)；鹽酸法屈唑(fadrozole hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維 A 胺；氮尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉濱；氟尿嘧啶；氟西他濱(flurorocitabine)；磷嗪酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他賓；鹽酸吉西他賓；羥基脲；鹽酸伊達比星；異環磷醯胺；伊莫福新(iimofosine)；白細胞介素 II(包括重組白細胞介素 II)或 rIL₂、干擾素 α -2a；干擾素 α -2b；干擾素 α -n1；干擾素 α -n3；干擾素 β -1a；干擾素 γ -1b；異丙鉑(iproplatin)；鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；來曲唑；乙酸亮丙立德；鹽酸利阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；鹽酸洛索蔥醌(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocil)；美登素(maytansine)；鹽酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride)；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；乙酸美侖孕酮(melengestrol acetate)；美法侖；美諾立爾(menogaril)；巯基嘌呤；甲胺喋呤；甲胺喋呤鈉；氮苯胺啉(metoprine)；美妥替哌(meturedopa)；米丁度胺(mitindomide)；米托卡西(mitocarcin)；米托羅米(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素；米托司培(mitosper)；米托坦

(mitotane)；鹽酸米托蒽醌；黴芬酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazole)；諾拉黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；培門冬酶；培利黴素(peliomycin)；奈莫司汀(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蒽醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；吡吩姆鈉；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼莫司汀(prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素；鹽酸嘌呤黴素；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprime)；羅穀亞胺(rogetimide)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸鍺螺胺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈佐星(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟；鹽酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；睪內酯(testolactone)；硫咪嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤；噻替哌；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉紫明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)；乙酸曲托龍(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；三甲曲沙；葡糖醛酸三甲曲沙；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulazole hydrochloride)；尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春花鹼(vinblastine sulfate)；硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；磷酸長春甘酯(vinglycinat sulfate)；硫酸長春羅新(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞賓

(vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏氮唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；鹽酸左柔比星(zorubicin hydrochloride)、使 G2-M 期細胞停滯及/或調節微管形成或穩定性之藥劑(例如 Taxol (亦即，太平洋紫杉醇)、克癌易(Taxotere)、包含紫杉烷骨架之化合物、厄布洛唑(Erbulozole) (亦即 R-55104)、海兔抑素(Dolastatin) 10 (亦即，DLS-10 及 NSC-376128)、羥乙基磺酸米伏布爾(Mivobulin isethionate) (亦即，如 CI-980)、長春新鹼、NSC-639829、圓皮海綿內酯(Discodermolide) (亦即，如 NVP-XX-A-296)、ABT-751 (Abbott，亦即，E-7010)、阿托海汀(Altorhyrtins) (例如阿托海汀 A 及阿托海汀 C)、海綿抑素(Spongistatins) (例如海綿抑素 1、海綿抑素 2、海綿抑素 3、海綿抑素 4、海綿抑素 5、海綿抑素 6、海綿抑素 7、海綿抑素 8 及海綿抑素 9)、鹽酸西馬多丁(Cemadotin hydrochloride) (亦即，LU-103793 及 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 (亦即，去氧埃博黴素 A(desoxyepothilone A)或 dEpoA)、艾普塞隆 D (亦即，KOS-862、dEpoB 及去氧埃博黴素 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-氮雜-艾普塞隆 B、21-胺基艾普塞隆 B (亦即 BMS-310705)、21-羥基艾普塞隆 D (亦即，去氧艾普塞隆 F 及 dEpoF)、26-氟艾普塞隆、奧瑞他汀 PE (Auristatin PE) (亦即，NSC-654663)、索博立多汀(Soblidotin) (亦即，TZZ-1027))、LS-4559-P (Pharmacia，亦即 LS-4577)、LS-4578 (Pharmacia，亦即 LS-477-P)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-1 12378 (Aventis)、硫酸長春新鹼、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa，亦即 WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF，亦即 ILX-651 及 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)、念珠藻環肽(Cryptophycin) 52 (亦即, LY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto, 亦即 AVE-8063A 及 CS-39.HCl)、AC-7700 (Ajinomoto, 亦即 AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl 及 RPR-258062A)、維替樂維醯胺(Vitilevuamide)、特布利辛 A (Tubulysin A)、卡得斯爾(Canadensol)、矢車菊黃素(Centaureidin) (亦即, NSC-106969)、T-138067 (Tularik, 亦即 T-67、TL-138067 及 TI-138067)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute, 亦即 DDE-261 及 WHI-261)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、昂克西丁(Oncocidin A) 1 (亦即, BTO-956 及 DIME)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、非加安得 B(Fijianolide B)、羅利馬德(Laulimalide)、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute, 亦即 SPIKET-P)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, 亦即 MF-569)、納卡辛(Narcosine) (又稱為 NSC-5366)、納斯卡平(Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、哈米特林(Hemiasterlin)、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, 亦即 MF-191)、TMPN (Arizona State University)、乙醯丙酮酸凡多辛(Vanadocene acetylacetonate)、T-138026 (Tularik)、蒙薩托 (Monsatrol)、因諾辛(Inanocine) (亦即, NSC-698666)、3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik, 亦即 T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、艾榴素(Elleutherobins) (諸如去甲基艾榴素、去乙醯基艾榴素、異艾榴素 A 及 Z-艾榴素)、卡利貝昔(Caribaeoside)、卡利貝林(Caribaeolin)、海利軟骨膠 B (Halichondrin B)、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、重氮醯胺 A (Diazonamide A)、A-293620 (Abbott)、

NPI-2350 (Nereus)、根薯酮內酯 A(Taccalonolide A)、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、地唑司他汀(Diozostatin)、(-)-苯基阿夕斯丁(Phenylahistin) (亦即, NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、肌基質蛋白 B(Myoseverin B)、D-43411 (Zentaris, 亦即 D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (亦即, SPA-1 10)、三氟乙酸鹽(Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、瑞沃司他汀磷酸鈉(Resverastatin phosphate sodium)、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) 及 SSR-25041 1 (Sanofi)、類固醇(例如地塞米松)、非那雄胺(finasteride)、芳香酶抑制劑、促性腺激素釋放激素促效劑(GnRH)諸如戈舍瑞林(goserelin)或亮丙立德、腎上腺皮質激素(例如潑尼松)、孕激素(progestins)(例如己酸羥孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate))、雌激素(例如己烯雌酚(diethylstilbestrol)、乙炔基雌二醇(ethinyl estradiol))、抗雌激素(例如他莫昔芬)、雄激素(例如丙酸睪酮(testosterone propionate)、氟甲睪酮(flouxymesterone))、抗雄激素(例如氟他胺(flutamide))、免疫刺激劑(例如卡介苗(BCG)、左旋咪唑、白細胞介素-2、 α -干擾素等)、單株抗體(例如抗 CD20、抗 HER2、抗 CD52、抗 HLA-DR 及抗 VEGF 單株抗體)、免疫毒素(例如抗 CD33 單株抗體-刺孢黴素(calicheamicin)偶聯物、抗 CD22 單株抗體-假單胞菌外毒素偶聯物等)、放射免疫療法(例如抗 CD20 單株抗體與 ^{111}In 、 ^{90}Y 或 ^{131}I 等之偶聯物)、雷公藤甲素(triptolide)、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、放線菌素 D(dactinomycin)、多柔比星、表柔比星、拓撲替康、伊曲康唑(itraconazole)、長春地辛、西立伐他汀(cerivastatin)、長春新鹼(vincristine)、脫氧腺苷(deoxyadenosine)、舍曲林(sertraline)、匹伐他汀(pitavastatin)、伊立替康、氯

法齊明(clofazimine)、5-王氧基色胺、威羅非尼(vemurafenib)、達拉非尼(dabrafenib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、EGFR 抑制劑、表皮生長因子受體(EGFR)靶向療法或治療劑(例如吉非替尼(Iressa™)、埃羅替尼(Tarceva™)、西妥昔單抗(Erbitux™)、拉帕替尼(lapatinib)(Tykerb™)、帕尼單抗(Vectibix™))、凡德他尼(vandetanib)(Caprelsa™)、阿法替尼(afatinib)/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼(canertinib)、來那替尼(neratinib)/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、達克替尼(dacomitinib)/PF299804、OSI-420/去甲基埃羅替尼、AZD8931、AEE788、貝利替尼(pelitinib)/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉非尼(sorafenib)、伊馬替尼(imatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)或類似物。

【0411】 「化學治療」或「化學治療劑」係根據其普通含義使用且意思指具有抗贅生特性或能夠抑制細胞生長或增殖之化學組成物或化合物。

【0412】 另外，本文所述之化合物可與習知免疫治療劑共投與，該等免疫治療劑包括但不限於免疫刺激劑(例如卡介苗(BCG)、左旋咪唑、白細胞介素-2、 α -干擾素等)、單株抗體(抗 CD20、抗 HER2、抗 CD52、抗 HLA-DR 及抗 VEGF 單株抗體)、免疫毒素(例如抗 CD33 單株抗體-刺孢黴素偶聯物、抗 CD22 單株抗體-假單胞菌外毒素偶聯物等)及放射免疫療法(例如抗 CD20 單株抗體與 ^{111}In 、 ^{90}Y 或 ^{131}I 等之偶聯物等)。

【0413】 在另一實施例中，本文所述之化合物可與習知放射治療劑共投與，該等放射治療劑包括但不限於放射性核素，諸如 ^{47}Sc 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{89}Sr 、 ^{86}Y 、

^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{105}Rh 、 $^{\text{m}}\text{Ag}$ 、 $^{\text{m}}\text{In}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{211}At 及 ^{212}Bi ，視情況與針對腫瘤抗原之抗體偶聯。

其他藥劑

【0414】 在一些實施例中，與本文所述之化合物(例如式(I)或式(II)之化合物)或其組成物組合使用的另一藥劑係用於治療神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病之藥劑。在一些實施例中，與本文所述之化合物(例如式(I)或式(II)之化合物)或其組成物組合使用的另一藥劑係 FDA 或除 USA 外之國家的類似管理機構批准用於治療本文所述之疾病、病症或病況的藥劑。

【0415】 在一些實施例中，用於治療神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病之另一藥劑包括但不限於，抗精神病藥、抗抑鬱藥、抗焦慮藥、止痛劑、刺激劑、鎮靜劑、疼痛緩解劑、消炎劑、苯并二氮雜環庚三烯、膽鹼酯酶抑制劑、非類固醇消炎藥(NSAID)、皮質類固醇、MAO 抑制劑、 β -阻斷劑、鈣通道阻斷劑、抗酸劑或其他藥劑。例示性其他藥劑可包括多奈哌齊(donepezil)、加蘭他敏(galantamine)、利凡斯的明(rivastigmine)、美金剛(memantine)、左旋多巴(levodopa)、多巴胺(dopamine)、普拉克索(pramipexole)、羅匹尼羅(ropinirole)、羅替戈汀(rotigotine)、多沙普侖(doxapram)、奧沙西洋(oxazepam)、喹硫平(quetiapine)、司來吉蘭(selegiline)、雷沙吉林(rasagiline)、恩他卡朋(entacapone)、苯紮托品(benztropine)、苯海索(trihexyphenidyl)、利魯唑(riluzole)、地西洋(diazepam)、氯氮卓(chlorodiazepoxide)、勞拉西洋(lorazepam)、阿普唑侖(alprazolam)、丁螺環酮(buspirone)、吉哌隆(gepirone)、伊沙匹隆(ispapirone)、羥嗪(hydroxyzine)、普萘

洛爾(propranolol)、羥嗪、咪達唑侖(midazolam)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、哌甲酯(methylphenidate)、阿托西汀(atomoxetine)、哌甲酯、匹莫林(pemoline)、奮乃靜(perphenazine)、雙丙戊酸(divalproex)、丙戊酸(valproic acid)、舍曲林(sertraline)、氟西汀(flvoxetine)、西酞普蘭(citalopram)、艾司西酞普蘭(escitalopram)、帕羅西汀(paroxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、曲唑酮(trazodone)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)、文拉法辛(venlafaxine)、阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、丙米嗪(imipramine)、去甲替林(nortriptyline)、普羅替林(protoiptyline)、曲米帕明(trimipramine)、馬普替林(maprotiline)、布普品(bupropion)、奈法唑酮(nefazodone)、沃替西汀(vortioxetine)、鋰、氯氮平(clozapine)、氟奮乃靜(fluphenazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、帕潘立酮(paliperidone)、洛沙平(loxapine)、替沃噻噸(thiothixene)、匹莫齊特(pimozide)、硫利達嗪(thioridazine)、利培酮(risperidone)、阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、對乙醯胺基酚(acetaminophen)、硫唑嘌呤、甲胺喋呤、黴芬酸、來氟米特、二苯甲醯基甲烷(dibenzoylmethane)、西洛他唑(cilostazol)、己酮可可鹼(pentoxifylline)、度洛西汀、大麻類(cannabinoid)(例如大麻隆(nabilone))、西甲矽油(simethicone)、鎂加鋁(magaldrate)、鋁鹽、鈣鹽、鈉鹽、鎂鹽、海藻酸、阿卡波糖(acarbose)、阿必魯肽(albiglutide)、阿格列汀(alogliptin)、二甲雙胍(metformin)、胰島素、賴諾普利(lisinopril)、阿替洛爾(atenolol)、阿托伐他汀、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、羅蘇伐他汀(rosuvastatin)及類似物。

【0416】 天然來源之藥劑或補充劑亦可與式(I)或式(II)之化合物或其組成物

結合使用以之治療神經退化性疾病、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病。例示性天然來源之藥劑或補充劑包括 ω -3 脂肪酸、卡尼汀(carnitine)、胞磷膽鹼(citicoline)、薑黃素(curcumin)、銀杏素(ginkgo)、維生素 E、維生素 B (例如維生素 B5、維生素 B6 或維生素 B12)、石杉鹼甲(huperzine A)、磷脂醯絲胺酸、迷迭香(rosemary)、咖啡因(caffeine)、褪黑素(melatonin)、洋甘菊(chamomile)、聖約翰草(St. John's wort)、色胺酸及類似物。

實例

【0417】 為了更完全地瞭解本文所述之發明，陳述以下實例。提供本申請案中所描述之合成及生物實例以說明本文所提供之化合物、醫藥組成物及方法且不應以任何方式解釋為限制其範圍。

合成方案

【0418】 本文所提供之化合物可使用以下陳述的熟習此項技術者熟知之特定合成方案的修改，由易於得到之起始物質製備。應理解在提供典型或較佳方法條件(亦即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)情況下，除非另外陳述，否則亦可使用其他方法條件。最佳反應條件可隨所用具體反應物或溶劑而變化，但該等條件可由熟習此項技術者利用常規最佳程序確定。與製備本發明之例示性化合物之方法有關的通用方案另外描述於題為製備化合物之方法的部分中。

【0419】 另外，熟習此項技術者應顯而易見，防止某些官能基經歷非所需反應可能需要習知保護基。適於特定官能基之保護基以及適於保護及脫除保護基之條件係此項技術中熟知的。舉例而言，多種保護基以及其引入及移除描述於 Greene 等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第二版, Wiley, New York,

1991 及其中引用之參考文獻中。

縮寫

【0420】 APCI 表示大氣壓化學電離；DMOS 表示二甲亞砜；ESI 表示電噴霧電離；HPLC 表示高效液相層析法；MS 表示質譜；及 NMR 表示核磁共振。

實例 1：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]胺基}雙環[2.2.2]辛-1-基)乙醯胺(化合物 100)

實例 1A：(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯

【0421】 將雙環 [2.2.2] 辛烷 -1,4- 二胺二鹽酸鹽 (PharmaBlock，目錄號 2277-93-2，200 mg，1.43 mmol) 溶解於甲醇 (5 mL) 中。用 50% 氫氧化鈉水溶液鹼化該溶液。攪拌 15 分鐘(略微放熱)後，用水及鹽水稀釋混合物並用二氯甲烷 (3 × 150 mL) 萃取。乾燥 (Na₂SO₄) 合併之有機層並過濾。減壓濃縮濾液，得到呈白色固體狀之游離鹼。在環境溫度下，將該游離鹼，即雙環 [2.2.2] 辛烷 -1,4- 二胺 (176 mg，1.255 mmol)、二碳酸二第三丁酯 (274 mg，1.255 mmol) 及四氫呋喃 (100 mL) 攪拌 17 小時。減壓濃縮反應混合物，且使殘餘物在乙酸乙酯與碳酸鈉水溶液之間分配。有機層用鹽水洗滌，接著乾燥 (MgSO₄) 並過濾。減壓濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之標題中間物 (258 mg，86% 產率)。¹H NMR (甲醇-*d*₄) δ ppm 1.91-1.85 (m, 7H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 12H)；MS (DCI-NH₃) *m/z* = 241 (M+H)⁺。

實例 1B：(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯

【0422】 向配備磁力攪拌棒之 50 mL 圓底燒瓶中裝入 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸 (234 mg，1.144 mmol)、(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(實例 1A，250 mg，1.040 mmol) 及 COMU® (535 mg，1.248 mmol)。將燒瓶內含物放

在乾燥氮氣氛圍下並經由注射器引入 *N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)。接著在環境溫度下攪拌反應混合物，同時經由注射器逐滴添加 *N,N*-二異丙基乙胺(0.545 mL, 3.12 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物 19 小時。用水(pH = 10)稀釋反應混合物。藉由過濾收集不溶性米色固體並用水充分沖洗。該物質在 Analogix® IntelliFlash™-310 上藉由管柱層析法(Isco RediSep® 40 g 矽膠濾筒, 70:30 至 0:100 庚烷/乙酸乙酯)純化，得到呈白色固體狀之標題中間物(69.5 mg, 15.65%產率)。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7.31 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.64 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 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)⁻。

實例 1C : *N*-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【0423】 向配備磁力攪拌棒之 4 mL 小瓶中裝入(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(實例 1B, 69 mg, 0.162 mmol)。添加甲醇(1 mL)，並在環境溫度下攪拌所得溶液，同時經由注射器添加 4 M HCl 之二噁烷溶液(1.2 mL, 4.80 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物 89 小時。減壓移除揮發性物質，得到呈白色固體狀之標題中間物(58.3 mg, 99%產率)。¹H NMR (甲醇-*d*₄) δ ppm 7.36 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 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)⁻。

實例 1D : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(4-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]胺基}雙環[2.2.2]辛-1-基)乙醯胺

【0424】 向配備磁力攪拌棒之 4 mL 小瓶中裝入 *N*-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽(實例 1C, 28.2 mg, 0.078 mmol)、2-溴-5-(三氟甲基)吡嗪(Anichem, 目錄號 1196152-38-1, 21.15 mg, 0.093 mmol)、*N,N*-二

異丙基乙胺(0.0542 mL, 0.310 mmol)及二甲基甲醯胺(0.5 mL)。用減壓隔膜蓋密封該小瓶，且在 90°C 下攪拌反應混合物 16.5 小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，並移除隔膜蓋。使小瓶內含物在乙酸乙酯與水之間分配。再用乙酸乙酯萃取水層一次。用鹽水洗滌合併之有機層兩次，接著乾燥(MgSO₄)並過濾。減壓濃縮濾液，得到褐色油狀物，該油狀物在 Analogix® IntelliFlash™-310 上藉由管柱層析法(Isco RediSep® 12 g 矽膠濾筒，100%庚烷至 60:40 庚烷/乙酸乙酯)純化。合併含標題化合物之溶離份並減壓濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物，但仍有污染，因此操作另一管柱(Practichem 2 × 4 g 矽膠濾筒，100%二氯甲烷至 90:10 二氯甲烷/乙酸乙酯)。合併含標題化合物之溶離份並減壓濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物，其在真空烘箱中於 50°C 下乾燥隔夜(3.5 mg, 9.5%產率)。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 6.66 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.19-2.05 (m, 12H); MS (+ESI) m/z = 473 (M+H)⁺; (-ESI) m/z = 471 (M-H)⁻。

實例 2：2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{{5-(三氟甲基)吡嗪-2-基}胺基}雙環-[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 101)

實例 2A：(3-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯

【0425】 在氮氣下，在環境溫度下向 2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(3.53 g, 15.98 mmol)及(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯(Pharmablock, 3.2 g, 14.53 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(12.69 mL, 72.6 mmol)及氟-*N,N,N,N'*-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(8.28 g, 21.79 mmol)。攪拌所得混合物，用水(300 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取。用鹽水(3 × 100 mL)洗滌合併之有機層，乾燥(Na₂SO₄)並減壓濃縮。用甲基第三丁基醚(15 mL)處理殘餘物並在真空下乾燥，得到 4.2 g (72.3%)呈黃色固體狀之標題化合物。

物。MS (APCI) m/z 402 (M+H)⁺。

實例 2B：N-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【0426】 向溶於二氯甲烷(10 mL)/甲醇(1 mL)中之實例 2A (3.45 g, 15 mmol) 中添加 4 N HCl 之二噁烷溶液(53.8 mL, 215 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物 1 小時且接著濃縮，得到 2.91 g 呈白色固體狀之標題化合物(100%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 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)⁺。

實例 2C：2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺

【0427】 向 N-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽 (0.08 g, 0.237 mmol, 實例 2B)於 N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL, 6.46 mmol)中之懸浮液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.166 mL, 0.948 mmol)，隨後添加 2-溴-5-(三氟甲基)吡嗪(0.065 g, 0.284 mmol)。在 90°C 下攪拌反應混合物隔夜。接著在 50°C 下對其進行減壓濃縮。殘餘物在矽膠(24 g)上藉由急驟管柱層析法純化，用庚烷及乙酸乙酯(0 至 100%)溶離，得到 40 mg 呈白色固體狀之標題化合物(35.9%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -64.83；MS (ESI+) m/z 447 (M+H)⁺。

實例 3：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 102)

實例 3A：(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯

【0428】 向 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(Aldlab Chemicals, 2.01 g, 9.84 mmol)於

N,N-二甲基甲醯胺(25 mL)中之溶液中添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(3.96 mL, 22.7 mmol), 隨後添加 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎢六氟磷酸鹽(V) (3.02 g, 7.94 mmol)。在環境溫度下攪拌該混合物 5 分鐘, 且接著添加(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯(PharmaBlock, 1.5 g, 7.57 mmol)。使混合物在環境溫度下攪拌 16 小時。用飽和 NH₄Cl 水溶液(20 mL)淬滅反應混合物且接著用 CH₂Cl₂ (25 mL)洗滌。用 CH₂Cl₂ (3 × 5 mL)萃取水層, 且合併之有機部分經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 並減壓濃縮。殘餘物藉由管柱層析法 (SiO₂, 10% 乙酸乙酯/庚烷至 80% 乙酸乙酯/庚烷) 純化, 得到標題化合物(2.65 g, 6.89 mmol, 91% 產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 402 (M+NH₄)⁺。

實例 3B : *N*-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【0429】 將實例 3A (1.20 g, 3.12 mmol) 及 4 N HCl (二噁烷溶液, 4.68 mL, 18.71 mmol) 於二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌隔夜。過濾固體, 用乙酸乙酯洗滌, 並用真空烘箱乾燥, 得到標題化合物(0.985 g, 98%)。MS (ESI⁺) *m/z* 284.9 (M+H)⁺。

實例 3C : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺

【0430】 向實例 3B (0.08 g, 0.249 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL, 6.46 mmol)中之懸浮液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(0.174 mL, 0.996 mmol) 及 2-溴-5-(三氟甲基)-吡嗪(0.068 g, 0.299 mmol)。在 90°C 下攪拌反應混合物隔夜且接著在 50°C 下減壓濃縮。殘餘物在矽膠(12 g)上藉由急驟管柱層析法純化, 用庚烷及乙酸乙酯(0 至 100%)溶離, 得到 40 mg 呈白色固體狀之標題化合物(37.3% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -64.83, -114.06; MS (ESI⁺) *m/z* 447 (M+H)⁺。

實例 4: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 103)

實例 4A : N-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【0431】 在 0°C 下，向實例 3A (9 g, 23.39 mmol) 於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(30 mL, 389 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物 12 小時。減壓濃縮混合物，且用水(300 mL)稀釋殘餘物。用 NaHCO₃ 將水相調至 pH=8 且接著用二氯甲烷(4 × 150 mL)萃取。乾燥(Na₂SO₄)合併之有機層並減壓濃縮，得到 6 g (90%) 呈白色固體狀之標題化合物。MS (APCI) *m/z* 285 (M+H)⁺

實例 4B : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺

【0432】 向實例 4A (40 mg, 0.140 mmol) 於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (6.43 mg, 7.02 μmol, Pd₂(dba)₃)、Xantphos (8.13 mg, 0.014 mmol) 及 2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(34.9 mg, 0.155 mmol)，隨後添加碳酸鉀(58.3 mg, 0.421 mmol)。在 80°C 下攪拌反應混合物隔夜。用水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。用 MgSO₄ 乾燥合併之有機層，過濾並減壓濃縮。殘餘物在矽膠(12 g)上藉由急驟管柱層析法純化，用庚烷及乙酸乙酯(0 至 100%)分離，得到 25 mg 呈白色固體狀之標題化合物(41.4%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.37 - 8.31 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -58.94, -113.65 (dd, *J* = 11.3, 8.9 Hz); MS (ESI⁺) *m/z* 430 (M+H)⁺。

實例 5: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 104)

【0433】 向實例 4A (40 mg, 0.140 mmol) 於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加參(二

亞苄基丙酮)二鈀(0) (6.43 mg, 7.02 μ mol, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、Xantphos (8.13 mg, 0.014 mmol)及 5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(34.9 mg, 0.155 mmol), 隨後添加碳酸鉀(58.3 mg, 0.421 mmol)。在 80°C下攪拌反應混合物隔夜。用水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取。用 MgSO_4 乾燥合併之有機層, 過濾並減壓濃縮。殘餘物在矽膠(12 g)上藉由急驟管柱層析法純化, 用庚烷及乙酸乙酯(0 至 100%)溶離, 得到 5 mg 呈固體狀之標題化合物(8.28%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI^+) m/z 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 6: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 105)

實例 6A: 2-(4-氯-3-氟苯基)噁唑-5-甲酸乙酯

【0434】 在壓力管中, 使 2-溴噁唑-5-甲酸乙酯(ArkPharm Inc., 1 g, 4.55 mmol)、(4-氯-3-氟苯基)硼酸(Combi-Blocks, 0.99 g, 5.68 mmol)、(1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-1,3,5,7-四甲基-8-苯基-2,4,6-三氧雜-8-磷雜金剛烷(Strem, 0.133 g, 0.455 mmol)、雙(二亞苄基丙酮)鈀(0) (Strem, 0.13 g, 0.23 mmol)及碳酸鉀(1.57 g, 11.4 mmol)中之混合物脫氣三次且每次回填氮氣。添加四氫呋喃(15 mL)及水(3.0 mL), 且再使混合物脫氣三次且每次回填氮氣。使反應混合物升溫至 65°C並攪拌 12 小時。使混合物冷卻至環境溫度, 添加無水 Na_2SO_4 , 且混合物經矽藻土過濾。減壓濃縮濾液, 且殘餘物經由管柱層析法(SiO_2 , 1-50%乙酸乙酯/庚烷)純化, 得到標題化合物(0.41 g, 1.52 mmol, 34%產率)。MS (ESI^+) m/z 270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 6B: 2-(4-氯-3-氟苯基)噁唑-5-甲酸

【0435】 向實例 6A 之產物(0.26 g, 0.96 mmol)於甲醇(5 mL)及水(2.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(5 M, 1.93 mL, 9.64 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪

拌 16 小時。接著減壓濃縮混合物，並將殘餘物溶解於水中。用濃 HCl 酸化該溶液，且經由過濾分離所得沈澱，得到標題化合物(0.21 g, 0.85 mmol, 88%產率)。MS (ESI⁺) m/z 240 (M-H)⁺。

實例 6C：*N*-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺三氟乙酸鹽

【0436】 在環境溫度下，向實例 3A 之產物(0.79 g, 2.05 mmol)於 CH₂Cl₂ (7 mL) 中之溶液中添加三氟乙酸(3.16 mL, 41.1 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 3 小時。減壓濃縮混合物並與甲苯共沸，得到標題化合物(1.06 g, 2.07 mmol, 100% 產率)，不經純化即使用。MS (ESI⁺) m/z 285 (M+H)⁺。

實例 6D：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【0437】 向實例 6C 之產物(0.11 g, 0.22 mmol)及實例 6B 之產物(0.062 g, 0.26 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物中添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.15 mL, 0.86 mmol)，隨後添加 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎢六氟磷酸鹽(V) (0.086 g, 0.23 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 16 小時且接著用飽和 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)淬滅並用 CH₂Cl₂ (10 mL)稀釋。分離各層，且用 CH₂Cl₂ (3 × 3 mL)萃取水層。合併之有機部分經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物經由管柱層析法(SiO₂, 75%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(0.09 g, 0.18 mmol, 83%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.35 (s, 6H)；MS (ESI⁺) m/z 508 (M+H)⁺。

實例 7：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(4-氯-3-氟苯基)呋喃-2-甲醯胺(化合物 106)

實例 7A：5-(4-氯-3-氟苯基)呋喃-2-甲酸乙酯

【0438】 在壓力管中，使-5-溴呋喃-2-甲酸乙酯(Combi-Blocks，1.0 g，4.6 mmol)、(4-氯-3-氟苯基)硼酸(Combi-Blocks，1.0 g，5.7 mmol)、(1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-1,3,5,7-四甲基-8-苯基-2,4,6-三氧雜-8-磷雜金剛烷(Strem，0.133 g，0.457 mmol)、雙(二亞苄基丙酮)鈮(0)(Strem，0.13 g，0.23 mmol)及碳酸鉀(1.6 g，11.4 mmol)之混合物脫氣三次且每次回填氮氣。添加四氫呋喃(15 mL)及水(3.00 mL)，且再使混合物脫氣三次且每次回填氮氣。使反應混合物升溫至 65°C並攪拌 12 小時。使混合物冷卻至環境溫度，接著添加無水 Na₂SO₄，且混合物經矽藻土過濾。減壓濃縮濾液，且殘餘物經由管柱層析法(SiO₂，1-20%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(1.1 g，4.1 mmol，90%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 286 (M+NH₄)⁺。

實例 7B：5-(4-氯-3-氟苯基)呋喃-2-甲酸

【0439】 向實例 7A 之產物(1.1 g，4.1 mmol)於甲醇(15 mL)及水(7.50 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(8.2 mL，40.9 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 16 小時且接著減壓濃縮混合物，並將殘餘物溶解於水中。用濃 HCl 酸化該溶液，且經由過濾分離所得沈澱，得到標題化合物(0.98 g，4.1 mmol，99%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 258 (M+NH₄)⁺。

實例 7C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(4-氯-3-氟苯基)呋喃-2-甲醯胺

【0440】 向實例 6C 之產物(0.10 g，0.25 mmol)及實例 7B 之產物(0.094 g，0.31 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物中添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.18 mL，1.0 mmol)，隨後添加 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (0.10 g，0.26 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 16 小時，接著用飽和 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)淬滅並用 CH₂Cl₂ (10 mL)稀釋。分離各層，且用 CH₂Cl₂ (3 × 3 mL)萃取水層。合併之有機部分經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物經由 HPLC (Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™管柱，

50 × 100 mm，流動速率 90 mL/min，20-100%梯度的甲醇/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至 pH 10))純化，得到標題化合物(0.08 g，0.16 mmol，63%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.09 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.34 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 507 (M-H)⁺。

實例 8：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 107)

實例 8A：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噁唑-5-甲酸乙酯

【0441】 在壓力管中，使 2-溴噁唑-5-甲酸乙酯(0.50 g，2.27 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(Combi-Blocks，0.78 g，2.84 mmol)、(1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-1,3,5,7-四甲基-8-苯基-2,4,6-三氧雜-8-磷雜金剛烷(Strem，0.066 g，0.23 mmol)、雙(二亞苄基丙酮)鈮(0) (0.065 g，0.114 mmol)及碳酸鉀(0.79 g，5.68 mmol)之混合物脫氣三次且每次回填氮氣。添加四氫呋喃(7.5 mL)及水(1.5 mL)，且再使混合物脫氣三次且每次回填氮氣。使反應混合物升溫至 65°C 並攪拌 12 小時。使混合物冷卻至環境溫度，接著添加無水 Na₂SO₄，且混合物經矽藻土過濾。減壓濃縮濾液，且殘餘物經由管柱層析法(SiO₂，1-40%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(0.43 g，1.50 mmol，66%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 287 (M+H)⁺。

實例 8B：2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噁唑-5-甲酸

【0442】 向實例 8A 之產物(0.43 g，1.50 mmol)於甲醇(10 mL)及水(5.0 mL)中之溶液中添加 NaOH (5 M，3.00 mL，15.0 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 16 小時，接著減壓濃縮混合物並將其溶解於水中。用濃 HCl 酸化該溶液且經由過濾分離所得沈澱，得到標題化合物(0.40 g，1.55 mmol，100%產率)。MS (ESI⁺)

m/z 257 (M-H)⁺。

實例 8C：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【0443】向實例 6C 之產物(0.10 g, 0.195 mmol)及實例 8B 之產物(0.060 g, 0.23 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物中添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.136 mL, 0.78 mmol)，隨後添加 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V)(0.078 g, 0.21 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 16 小時，接著用飽和 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)淬滅並用乙酸乙酯(10 mL)稀釋。分離各層，且用乙酸乙酯(3 × 3 mL)萃取水層。合併之有機部分經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物經由管柱層析法(SiO₂，75%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(90 mg, 0.17 mmol, 88%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.42 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H)；MS (ESI⁺) m/z 525 (M+H)⁺。

實例 9：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 108)

實例 9A：2-(4-氯-3-氟苯基)噁唑-4-甲酸乙酯

【0444】在壓力管中，使 2-溴噁唑-4-甲酸乙酯(Combi-Blocks, 0.50 g, 2.27 mmol)、(4-氯-3-氟苯基)硼酸(Combi-Blocks, 0.50 g, 2.84 mmol)、(1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-1,3,5,7-四甲基-8-苯基-2,4,6-三氧雜-8-磷雜金剛烷(Strem, 0.066 g, 0.227 mmol)、雙(二亞苄基丙酮)鈹(0)(0.065 g, 0.114 mmol)及碳酸鉀(0.79 g, 5.68 mmol)之混合物脫氣三次且每次回填氮氣。添加四氫呋喃(7.5 mL)及水(1.5 mL)，且再使混合物脫氣三次且每次回填氮氣。使反應混合物升溫至 65°C 並攪拌 12 小

時。使混合物冷卻至環境溫度，接著添加無水 Na_2SO_4 ，且混合物經矽藻土過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物經由管柱層析法(SiO_2 ，1-40%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(0.61 g，2.26 mmol，100%產率)。MS (ESI^+) m/z 270 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 9B：2-(4-氯-3-氟苯基)噁唑-4-甲酸

【0445】 向實例 9A 之產物(0.64 g，2.37 mmol)於甲醇(10 mL)及水(5.00 mL)中之溶液中添加 NaOH (5 M，4.75 mL，23.7 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 16 小時且接著減壓濃縮混合物。將殘餘物溶解於水中，並用濃 HCl 將該溶液酸化至 pH 1，且經由過濾分離所得沈澱，得到標題化合物(0.60 g，1.99 mmol，84%產率)。MS (ESI^+) m/z 240 ($\text{M}-\text{H}^+$)。

實例 9C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺

【0446】 向實例 6C 之產物(0.16 g，0.312 mmol)及實例 9B 之產物(0.113 g，0.37 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2.5 mL)中之混合物中添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.22 mL，1.25 mmol)，隨後添加 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (0.13 g，0.33 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 16 小時，接著用飽和 NaHCO_3 水溶液(10 mL)淬滅並用乙酸乙酯(10 mL)稀釋。分離各層，且用乙酸乙酯(3 × 3 mL)萃取水層。合併之有機部分經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物經由管柱層析法(SiO_2 ，75%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(0.14 g，0.28 mmol，88%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=9.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 2H), 7.48 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J=8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.33 (s, 6H)；MS (ESI^+) m/z 508 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 10：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 109)

實例 10A : 2-(2-甲基嘧啶-5-基)噁唑-5-甲酸乙酯

【0447】 在壓力管中，使 2-溴噁唑-5-甲酸乙酯(0.50 g, 2.3 mmol)、2-甲基嘧啶-5-硼酸頻哪醇酯(0.625 g, 2.84 mmol)、(1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-1,3,5,7-四甲基-8-苯基-2,4,6-三氧雜-8-磷雜金剛烷(0.066 g, 0.23 mmol)、雙(二亞苄基丙酮)鈾(0) (0.065 g, 0.11 mmol)及碳酸鉀(0.79 g, 5.7 mmol)之混合物脫氣三次且每次回填氮氣。添加四氫呋喃(7.5 mL)及水(1.5 mL)，且再使混合物脫氣三次且每次回填氮氣。使反應混合物升溫至 65°C 並攪拌 16 小時。使混合物冷卻至環境溫度，接著添加無水 Na₂SO₄，且混合物經矽藻土過濾。接著減壓濃縮濾液。殘餘物經由管柱層析法(SiO₂，1-40%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(0.295 g, 1.27 mmol，56%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 234 (M+H)⁺。

實例 10B : 2-(2-甲基嘧啶-5-基)噁唑-5-甲酸

【0448】 向實例 10A 之產物(0.30 g, 1.27 mmol)於甲醇(10 mL)及水(5.0 mL)中之溶液中添加 NaOH (5 M, 2.53 mL, 12.7 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 16 小時且接著減壓濃縮混合物。將殘餘物溶解於水中，用濃 HCl 將該溶液酸化至 pH 1，且經由過濾分離所得沈澱，得到標題化合物(0.10 g, 0.49 mmol，39%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 206 (M+H)⁺。

實例 10C : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【0449】 向實例 6C 之產物(0.11 g, 0.22 mmol)及實例 10B 之產物(0.053 g, 0.26 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物中添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.15 mL, 0.89 mmol)，隨後添加 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (0.086 g, 0.23 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 16 小時，接著用飽和 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)淬滅並用乙酸乙酯(10 mL)稀釋。分離各層，且用乙酸乙酯(3 × 3 mL)萃取水層。合併之有機部分經無水 Na₂SO₄

乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物經由管柱層析法(SiO_2 ，15%乙酸乙酯/庚烷至100%乙酸乙酯至10%甲醇/乙酸乙酯)純化，得到標題化合物(90 mg，0.19 mmol，89%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.32 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.37 (s, 6H)；MS (ESI^+) m/z 472 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 11：2-(4-氯-3-氟苯基)-*N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 110)

實例 11A：{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}胺基甲酸苯甲酯

【0450】 標題化合物係如實例 197A 中所描述，用 2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(可購自 Aldrich)取代 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸製備。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.47 (s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 5H), 7.25 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 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 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。

實例 11B：*N*-(4-胺基雙環[2.1.1]己-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺

【0451】 在密封管中，將實例 11A 之產物(0.3 g，0.668 mmol)溶解於三氟乙酸(1.0 mL，13.0 mmol)中並在 80°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度且接著真空濃縮。將所得殘餘物溶解於甲醇(3.0 mL)中，經由微纖維玻璃料過濾，且藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 管柱，30 $\times$ 100 mm，流動速率 40 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至 pH 10)]純化，得到標題化合物(0.15 g，0.48 mmol，71%產率)。MS (ESI^+) m/z 315 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 11C：2-(4-氯-3-氟苯基)-*N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-雙環[2.1.1]己-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【0452】 標題化合物係如實例 197C 中所描述，用實例 6B 之產物取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸且用實例 11B 之產物取代實例 197B 之產物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 1.99 - 1.82 (m, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 538/540 (M+H)⁺。

實例 12：1-(4-氯苯基)-*N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]-己-1-基}5-甲基-1*H*-吡啶-3-甲醯胺(化合物 111)

實例 12A：1-(4-氯苯基)-5-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

【0453】 將 4-氯苯肼硫酸鹽(TCI Japan, 2.29 g, 5.98 mmol)懸浮於乙腈(50 mL)中，並添加三乙胺(0.83 mL, 5.98 mmol)，隨後添加 2,4-二側氧基戊酸乙酯(Aldrich, 0.84 mL, 5.98 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物 18 小時。使所得粗混合物在二氯甲烷(2 × 200 mL)與碳酸鈉水溶液(1.0 M, 200 mL)之間分配。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。殘餘物經由急驟層析法(SiO₂, 3-25%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(0.46 g, 1.74 mmol, 29%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 265 (M+H)⁺。

實例 12B：1-(4-氯苯基)-5-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸

【0454】 將實例 12A 之產物(0.46 g, 1.738 mmol)溶解於乙醇(30 mL)中，添加氫氧化鈉水溶液(2.5 M, 10 mL)，且在環境溫度下攪拌所得混合物 20 分鐘。使混合物在二氯甲烷(2 × 100 mL)與檸檬酸水溶液(10 重量%, 100 mL)之間分配。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，得到標題化合物(0.40 g, 1.70 mmol, 98%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 237 (M+H)⁺。

實例 12C：1-(4-氯苯基)-*N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]-己-1-基}-5-甲基-1*H*-吡啶-3-甲醯胺

【0455】 標題化合物係如實例 197C 中所描述，用實例 12B 之產物取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸且用實例 11B 之產物取代 197B 之產物製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 4H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.34 - 2.33 (m, 3H), 2.12 - 2.07 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 533/535 (M+H)⁺。

實例 13: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-(4-氯苯基)-5-甲基-1*H*-吡啶-3-甲醯胺(化合物 112)

【0456】 將 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)、三乙胺(0.05 mL, 0.34 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(58 mg, 0.152 mmol, HATU)依序添加至實例 12B 之產物(29.3 mg, 0.124 mmol)及實例 4A 之產物(32 mg, 0.112 mmol)之混合物中。接著在環境溫度下攪拌反應混合物 1 小時。所得溶液經由微纖維玻璃料過濾且藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD 管柱, 30 $\times$ 100 mm, 流動速率 40 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至 pH 10)]純化, 得到標題化合物(52 mg, 0.103 mmol, 92%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 4H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.31 (br s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 503 (M+H)⁺。

實例 14: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(4-氯苯基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺(化合物 113)

【0457】 標題化合物係如實例 13 中所描述, 用 5-(4-氯苯基)異噁唑-3-甲酸(可購自 Enamine)取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.44 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m,

2H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.3$, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9$, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 490 (M+H)⁺。

實例 15：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 114)

【0458】 標題化合物係如實例 13 中所描述，用 5-甲基吡嗪-2-甲酸(可購自 Alfa)取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (dd, $J = 1.4$, 0.7 Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4$, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0$, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.35 (br s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 405 (M+H)⁺。

實例 16：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 115)

【0459】 標題化合物係如實例 13 中所描述，用 5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲酸(可購自 Anichem)取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.70 (s, 1H), 9.41 - 9.29 (m, 1H), 9.22 (dd, $J = 1.4$, 0.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4$, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0$, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.38 (br s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 459 (M+H)⁺。

實例 17：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4,6-二甲氧基嘧啶-2-甲醯胺(化合物 116)

【0460】 標題化合物係如實例 13 中所描述，用 4,6-二甲氧基嘧啶-2-甲酸(可購自 Ark Pharm)取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$

Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 2.36 (br s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 451 (M+H)⁺。

實例 18: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 117)

【0461】 標題化合物係如實例 13 中所描述，用 5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸(可購自 Oakwood Chemical)取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 474 (M+H)⁺。

實例 19: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4,6-二甲氧基嘧啶-5-甲醯胺(化合物 118)

【0462】 標題化合物係如實例 13 中所描述，用 4,6-二甲氧基嘧啶-5-甲酸(可購自 Pharmablock)取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 2.28 (br s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 451 (M+H)⁺。

實例 20: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-甲醯胺(化合物 119)

【0463】 標題化合物係如實例 13 中所描述，用吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-甲酸(可購自 Maybridge)取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (dq, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (dt, $J = 9.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 9.0, 6.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.03 (td, $J = 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 6.97 (d,

$J = 0.9$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 429 (M+H)⁺。

實例 21：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 120)

【0464】 標題化合物係如實例 13 中所描述，用 5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(可購自 Ark Pharm)取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.50 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 458 (M+H)⁺。

實例 22：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺(化合物 121)

【0465】 標題化合物係如實例 13 中所描述，用 2-甲基嘧啶-5-甲酸(可購自 Combi-Blocks)取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.32 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 405 (M+H)⁺。

實例 23：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-2-甲醯胺(化合物 122)

【0466】 標題化合物係如實例 13 中所描述，用吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-2-甲酸(可購自 Chem-Impex)取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.12 (s, 1H), 9.11 - 9.08 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.64 (dd, $J = 4.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.1, 4.0$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36

(br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 430 (M+H)⁺。

實例 24：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 123)

【0467】 標題化合物係如實例 13 中所描述，用 5-吡咯啶-1-基吡啶-2-甲酸(可購自 Ark Pharm)取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.35 - 3.32 (m, 4H), 2.32 (br s, 6H), 2.03 - 1.93 (m, 4H) ; MS (ESI⁺) m/z 459 (M+H)⁺。

實例 25：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺(化合物 124)

【0468】 標題化合物係如實例 13 中所描述，用 5-甲氧基吡啶-2-甲酸(可購自 Ark Pharm)取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.34 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 421 (M+H)⁺。

實例 26：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-2-甲醯胺(化合物 125)

【0469】 將實例 23 之產物(54.5 mg, 0.127 mmol)及氰基硼氫化鈉(42 mg, 0.668 mmol)與甲醇(2.0 mL)組合並在環境溫度下攪拌。一次性添加三氟乙酸(50 μ L, 0.649 mmol)。攪拌所得溶液 30 分鐘且接著真空濃縮。所得殘餘物藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™管柱, 50 $\times$ 100 mm, 流動速率 90 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至

pH 10)]純化，得到標題化合物(20 mg，0.046 mmol，36.4%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.18 - 6.14 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.99 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.26 (br s, 6H), 2.03 - 1.95 (m, 2H); MS (ESI⁺) *m/z* 434 (M+H)⁺。

實例 27：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(4,4-二氟環己基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 126)

實例 27A：2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯

【0470】 在壓力管中，使 2-溴噁唑-5-甲酸乙酯(Ark Pharm，0.26 g，1.182 mmol)、2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(Emolecules，0.288 g，1.182 mmol)、(1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-1,3,5,7-四甲基-8-苯基-2,4,6-三氧雜-8-磷雜金剛烷(Aldrich，0.035 g，0.118 mmol)、雙(二亞苄基丙酮)鈹(Strem，0.034 g，0.059 mmol)及碳酸鉀(0.408 g，2.95 mmol)之混合物脫氣三次且每次回填氮氣。接著，添加四氫呋喃(5.0 mL)及水(1.0 mL)，且再使混合物脫氣三次且每次回填氮氣。密封反應混合物並在 65°C 下攪拌 12 小時。使混合物冷卻至環境溫度，接著添加無水硫酸鈉，且混合物經由矽藻土包過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物經由急驟層析法(SiO₂，1-40%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(0.255 g，0.991 mmol，84%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 258 (M+H)⁺。

實例 27B：2-(4,4-二氟環己基)噁唑-5-甲酸

【0471】 向微波小瓶(2 mL)中添加實例 27A 之產物(36mg, 0.140 mmol)、鈹/碳(Aldrich，10 重量%裝載量(以乾重計)在濕載體上，(14.9 mg，7.00 μ mol))、甲酸銨(70.6 mg，1.120 mmol)及乙醇(2 mL)。密封小瓶並在 Biotage® Initiator+ 微波反應器中加熱，且在 100°C 下照射 40 分鐘。打開小瓶且再添加甲酸銨(40 mg，0.63 mmol)及鈹/碳(Aldrich，10 重量%裝載量(乾重)，11 mg，10.34 μ mol)，並密

封小瓶且在微波反應器中在 130°C 下再次照射 40 分鐘。經由矽藻土包過濾所得反應混合物，並再用甲醇(5 mL)洗滌濾液。將 NaOH 溶液(2.5 M, 5 mL)添加至濾液，且在環境溫度下攪拌所得溶液 30 分鐘，且接著使其在二氯甲烷(2 × 30 mL)與檸檬酸水溶液(10%, 50 mL)之間分配。合併所得有機層並經無水硫酸鈉乾燥，且真空濃縮，得到標題化合物(27mg, 0.117 mmol, 83%產率)。MS (ESI⁻) m/z 230 (M-H)⁻。

實例 27C: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(4,4-二氟環己基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【0472】 標題化合物係如實例 13 中所描述，用實例 27B 之產物取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.30 (br s, 6H), 2.13 - 1.85 (m, 6H), 1.85 - 1.70 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 498 (M+H)⁺。

實例 28: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-[[6-(三氟甲基)噻嗪-3-基]胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 127)

【0473】 在 0°C 下，向實例 3B (0.1 g, 0.292 mmol) 及 3-氯-6-(三氟甲基)噻嗪 (0.061 g, 0.336 mmol) 於四氫呋喃(2.0 mL)中之混合物中逐滴添加 2-甲基丙-2-酸鉀(0.729 mL, 0.729 mmol, 四氫呋喃)。在環境溫度下攪拌反應混合物 16 小時，且接著濃縮。殘餘物藉由 HPLC (10~85%乙腈/0.1%三氟乙酸/水, 25 mL/min, Phenomenex® Luna® C18 5 μ m 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 21.2 mm))純化，得到 49 mg 呈黃色固體狀之標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.38 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 431.0 (M+H)⁺。

實例 29：4-[(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]-戊-1-基)胺甲醯基]苯甲酸(化合物 128)

實例 29A：2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-醇

【0474】 在 5-10 分鐘內向 5-溴-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯(5.75 mL, 42.2 mmol)於四氫呋喃(80 mL)中之冷溶液中添加氯化異丙基鎂於四氫呋喃中之 2.0 M 溶液(28.1 mL, 56.1 mmol)，同時將溫度保持在 10-20°C 範圍內。在相同溫度下再攪拌反應混合物 15 分鐘，且接著使其達到室溫，同時繼續攪拌隔夜。用冰浴冷卻反應混合物，經 2 分鐘逐滴添加硼酸三異丙酯(12.74 mL, 54.9 mmol)，並在室溫下繼續攪拌 30 分鐘。將反應混合物冷卻至 10°C 並緩慢添加 10% H₂SO₄ 溶液(50 mL)，引起略微放熱至 20°C。攪拌 15 分鐘後，使混合物在水與乙酸乙酯之間分配，並用飽和 NaHCO₃ 溶液洗滌合併之有機萃取物。分離有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物溶解於 100 mL 第三丁基甲基醚中並冷卻至 0°C。緩慢添加 30% 過氧化氫之水溶液(5.39 mL, 52.7 mmol)，隨後添加水(60 mL)，並攪拌混合物隔夜，同時使其升溫至環境溫度。用乙酸乙酯稀釋反應混合物並用硫代硫酸鈉溶液及鹽水洗滌兩次。用硫酸鎂乾燥有機層並過濾。濃縮濾液，且殘餘物在矽膠上(0~50% 乙酸乙酯/庚烷)純化，得到 6.43 g 呈琥珀色油狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.75 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H); MS (ESI-) *m/z* 173.1 (M-H)⁻。

實例 29B：2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸

【0475】 在環境溫度下，向實例 29A (3.0 g, 17.23 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.76 g, 34.5 mmol)及溴代乙酸第三丁酯(2.91 mL, 19.82 mmol)。使該混合物升溫至 65°C 並攪拌 1.5 小時。使混合物冷卻至環境溫度且接著在乙酸乙酯(50 mL)與 H₂O (50 mL)之間分配。分離各層，且用乙酸

乙酯(3 × 15 mL)萃取水層。合併之有機部分經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並減壓濃縮，得到 5.5 g 2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸第三丁酯，不經進一步純化即使用。向 2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸第三丁酯(5.0 g, 17.35 mmol)於甲醇(60 mL)及水(20.00 mL)中之混合物中添加 NaOH (17.35 mL, 87 mmol, 5 M 水溶液)。使該混合物在環境溫度下攪拌 2 小時且接著對其進行減壓濃縮。將殘餘物溶解於水中，並用 1 N HCl 將 pH 值調至約 1。藉由過濾收集所得固體，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.28 g, 14.13 mmol, 81%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.10 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H)。

實例 29C : *N*-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【0476】 標題化合物係使用實例 2A-2B 中所述之程序，但用實例 29B 取代 2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm (s, 3H), 8.88 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.21 (s, 6H)。

實例 29D : 4-[(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]-戊-1-基)胺甲醯基]苯甲酸

【0477】 標題化合物係如實例 6D 中所描述，但用實例 29C 取代實例 6C 且用對苯二甲酸取代實例 6B 製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.12 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.33 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 460.9 (M+H)⁺。

實例 30 : *N*-(3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基)吡啶-2-甲醯胺 (化合物 129)

【0478】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (dt, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 390 (M+H)⁺。

實例 31 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-3-甲醯胺 (化合物 130)

【0479】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (dt, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 390 (M+H)⁺。

實例 32 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基吡嗪-2-甲醯胺 (化合物 131)

【0480】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.02 - 9.00 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 - 8.58 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.35 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 421 (M+H)⁺。

實例 33 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺 (化合物 132)

【0481】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.78 - 8.75 (m, 2H), 8.38 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 474 (M+H)⁺。

實例 34 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(三氟甲基)嘧啶-5-甲醯胺 (化合物 133)

【0482】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.60 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.39 (br s, 6H) ; MS (ESI⁻) *m/z* 457 [M-H]⁻。

實例 35：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 134)

【0483】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.62 (s, 1H), 9.25 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 54.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 441 (M+H)⁺。

實例 36：5-丁基-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-2-甲醯胺(化合物 135)

【0484】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 - 8.45 (m, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.35 (br s, 6H), 1.63 - 1.52 (m, 2H), 1.31 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 446 (M+H)⁺。

實例 37：*N*-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 136)

【0485】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 - 8.58 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.35 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 387 (M+H)⁺。

實例 38：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-甲基噻嗪-3-

甲醯胺(化合物 137)

【0486】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.70 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.37 (br s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 405 (M+H)⁺。

實例 39: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(3,6-二氫-2*H*-呋喃-4-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 138)**實例 39A : 2-(3,6-二氫-2*H*-呋喃-4-基)噁唑-5-甲酸乙酯**

【0487】 在微波管中，將二甲氧基乙烷(10 mL)及水(1 mL)添加至 2-溴噁唑-5-甲酸乙酯(Ark Pharm, 334 mg, 1.52 mmol)、3,6-二氫-2*H*-呋喃-4-硼酸頻哪醇酯(Combi-Blocks, 319 mg, 1.52 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾(II) (89 mg, 0.12 mmol)及碳酸鉀(525 mg, 3.80 mmol)之混合物中。密封該管並脫氣三次且每次回填氮氣。在 Biotage® Initiator+微波反應器中加熱該管並在 115°C 下照射 35 分鐘。打開密封，並將反應混合物與矽膠(15 g)組合並減壓濃縮，得到自由流動之粉末。粉末直接經由急驟層析法(SiO₂, 15-100%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(0.24 g, 1.08 mmol, 71%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 224 (M+H)⁺。

實例 39B : 2-(3,6-二氫-2*H*-呋喃-4-基)噁唑-5-甲酸

【0488】 將實例 39A 之產物(50 mg, 0.22 mmol)溶解於乙醇(2 mL)中。添加氫氧化鈉水溶液(2.5 M, 1 mL)，且在環境溫度下攪拌所得混合物 5 分鐘。使混合物在二氯甲烷(4 × 30 mL)、檸檬酸水溶液(10 重量%，30 mL)與 NaH₂PO₄ 水溶液(0.5 M, 30 mL)之間分配。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，得到標題化合物(31 mg, 0.16 mmol, 71%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 196 (M+H)⁺。

實例 39C : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(3,6-二氫-2*H*-呋喃-4-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【0489】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 39B 之產物取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.76 - 8.68 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.50 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.32 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 462 (M+H)⁺。

實例 40 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(環氧乙烷-4-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 139)

實例 40A : 2-(四氫-2H-吡喃-4-基)噁唑-5-甲酸

【0490】 用實例 27B 中所描述的反應及純化條件，用實例 39A 之產物取代實例 27A 之產物，得到標題化合物。MS (ESI⁺) *m/z* 198 (M+H)⁺。

實例 40B : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(環氧乙烷-4-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【0491】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 40A 之產物取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.88 (dt, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 2H), 3.45 (td, *J* = 11.4, 2.3 Hz, 2H), 3.13 (tt, *J* = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 2.31 (br s, 6H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 464 (M+H)⁺。

實例 41 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-甲基吡啶-3-甲醯胺(化合物 140)

【0492】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H),

7.50 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (br s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 404 (M+H)⁺。

實例 42：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺(化合物 141)

【0493】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.27 (dd, $J = 2.9, 0.6$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.34 (br s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 420 (M+H)⁺。

實例 43：*N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-5-甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 142)

【0494】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.08 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.60 - 8.58 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 435 (M+H)⁺。

實例 44：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-環丙基吡啶-2-甲醯胺(化合物 143)

【0495】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.44 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (br s, 6H), 2.06 (tt, $J = 8.4, 5.0$ Hz, 1H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 0.84 - 0.78 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 430 (M+H)⁺。

實例 45：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(三氟甲氧基)

吡啶-2-甲醯胺(化合物 144)

【0496】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.71 - 8.68 (m, 1H), 8.16 - 8.12 (m, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.35 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 490 (M+H)⁺。

實例 46 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-乙基吡啶-2-甲醯胺(化合物 145)

【0497】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.71 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (br s, 6H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 418 (M+H)⁺。

實例 47 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 146)

【0498】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 - 8.45 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 404 (M+H)⁺。

實例 48 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 147)

【0499】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.76 (dd, *J* = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 490

(M+H)⁺。

實例 49：2-(1-乙醯基哌啶-4-基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 148)

實例 49A：2-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)噁唑-5-甲酸乙酯

【0500】 用實例 39A 中所描述的反應及純化條件，用 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(Ark Pharm)取代 3,6-二氫-2H-哌喃-4-硼酸頻哪醇酯，得到標題化合物。MS (ESI⁺) *m/z* 256 (M+H)⁺。

實例 49B：2-(1-乙醯基哌啶-4-基)噁唑-5-甲酸乙酯

【0501】 向微波小瓶(5 mL)中添加實例 49A 之產物(36 mg, 0.140 mmol)、鈹/碳(Aldrich, 10 重量%裝載量, 9 mg, 8.5 μmol)、甲酸銨(119 mg, 1.88 mmol)及乙醇(4.5 mL)。密封小瓶並在 Biotage® Initiator+微波反應器中加熱，並在 120°C 下照射 20 分鐘。所得反應混合物經由矽藻土包過濾。再用乙醇(5 mL)洗滌濾餅，並真空濃縮濾液。殘餘物藉由製備型 HPLC[YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm 管柱, 50 × 100 mm, 流動速率 90 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至 pH 10)]純化，得到標題化合物(79 mg, 0.314 mmol, 94%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 267 (M+H)⁺。

實例 49C：2-(1-乙醯基哌啶-4-基)噁唑-5-甲酸, 2 氫氧化鈉

【0502】 將實例 49B 之產物(78 mg, 0.29 mmol)溶解於乙醇(1 mL)中，添加氫氧化鈉水溶液 (2.5 M, 0.23 mL)，且在環境溫度下攪拌所得混合物 20 分鐘。真空濃縮反應混合物，得到標題化合物(94 mg, 0.29 mmol, 100%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 249 (M+H)⁺。

實例 49D：2-(1-乙醯基哌啶-4-基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【0503】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 49C 之產物取代實例

12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.30 (br s, 6H), 2.03 - 1.90 (m, 4H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.54 (qd, *J* = 11.4, 4.1 Hz, 1H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 505 (M+H)⁺。

實例 50 : 2-(1-乙醯基哌啶-4-基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 149)

【0504】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 49C 之產物取代實例 12B 之產物且用實例 4A 之產物取代實例 2B 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.30 (br s, 6H), 2.04 - 1.91 (m, 4H), 1.76 - 1.59 (m, 1H), 1.60 - 1.47 (m, 1H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 521 (M+H)⁺。

實例 51 : 5-[5-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(化合物 150)

實例 51A : 2-(1-(第三丁氧羰基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噁唑-5-甲酸乙酯

【0505】 用實例 39A 中所描述的反應及純化條件，用 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(AstaTech)取代 3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-硼酸頻哪醇酯，得到標題化合物。MS (ESI⁺) *m/z* 323 (M+H)⁺。

實例 51B : 5-[5-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯

【0506】 將實例 51A 之產物(82 mg, 0.25 mmol)溶解於乙醇(1 mL)中，添加氫

氧化鈉水溶液(2.5 M, 0.51 mL), 且在環境溫度下攪拌所得混合物 3 分鐘。真空濃縮反應混合物並向所得殘餘物中依序添加實例 6C 之產物(130 mg, 0.25 mmol)、三乙胺(0.18 mL, 1.27 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽(126 mg, 0.33 mmol, HATU)及 *N,N*-二甲基甲醯胺(2.0 mL)。接著在環境溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘。所得混合物經由微纖維玻璃料過濾, 且濾液藉由製備型 HPLC[YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm 管柱, 50 × 100 mm, 流動速率 70 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至 pH 10)]純化, 得到標題化合物(92 mg, 0.16 mmol, 64%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 2H), 3.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 8H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI⁻) *m/z* 559 [M-H]⁻。

實例 52: 2-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 151)

【0507】 將實例 49A 之產物(28 mg, 0.11 mmol)溶解於乙醇(1 mL)中並添加氫氧化鈉水溶液(2.5 M, 0.13 mL)。在環境溫度下攪拌混合物 3 分鐘後, 添加 HCl 水溶液(1.0 M, 0.48 mL)。真空濃縮反應混合物並向所得殘餘物中依序添加實例 6C 之產物(54 mg, 0.11 mmol)、三乙胺(0.09 mL, 0.64 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽(52 mg, 0.14 mmol, HATU)及 *N,N*-二甲基甲醯胺(2.0 mL)。接著在環境溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘。所得混合物經由微纖維玻璃料過濾, 且濾液藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm 管柱, 50 × 100 mm, 流動速率 70 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至 pH 10)]純化, 得到標題化合物(15 mg, 0.03 mmol, 28%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 120°C) δ ppm

8.62 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.35 (br s, 6H), 2.04 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 503 (M+H)⁺。

實例 53: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 152)

【0508】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 73.0$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 456 (M+H)⁺。

實例 54: *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 153)

【0509】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.6, 0.6$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 73.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 472 (M+H)⁺。

實例 55: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物 154)

【0510】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (dd, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.34 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 420 (M+H)⁺。

實例 56: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(3,6-二氫-2*H*-

哌喃-4-基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 155)*實例 56A : 6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)菸鹼酸第三丁酯*

【0511】 用實例 39A 中所描述的反應及純化條件，用 6-溴菸鹼酸第三丁酯 (Combi-Blocks) 取代 2-溴噁唑-5-甲酸乙酯，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 206 [M-(第三丁基)]⁺。

實例 56B : 6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)菸鹼酸三氟乙酸鹽

【0512】 將實例 56A 之產物(120 mg, 0.46 mmol)溶解於三氟乙酸(3 mL, 39 mmol)中並在環境溫度下攪拌 20 分鐘，且接著在 40°C 下攪拌 1 小時。減壓濃縮所得溶液，得到標題化合物(0.15 g, 0.47 mmol, 100%)。MS (ESI⁺) m/z 206 (M+H)⁺。

實例 56C : N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-3-甲醯胺

【0513】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 56B 之產物取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.92 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.29 - 4.24 (m, 2H), 3.81 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.63 - 2.50 (m, 2H), 2.33 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 472 (M+H)⁺。

實例 57: N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-2-甲醯胺(化合物 156)

【0514】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (dt, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 406 (M+H)⁺。

實例 58：6-(2-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基)乙氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-3-甲醯胺(化合物 157)

實例 58A：6-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)菸鹼酸甲酯

【0515】 向在環境溫度下攪拌的 2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙醇(Ark Pharm, 200 mg, 1.134 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中一次性添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液, 68 mg, 1.701 mmol)。5 分鐘後, 添加 6-氟菸鹼酸甲酯(Combi-Blocks, 176 mg, 1.134 mmol)。攪拌反應 5 分鐘後, 添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)。30 分鐘後, 減壓濃縮反應混合物並將其溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)及甲醇(1.5 mL)之溶劑混合物中。所得懸浮液經由微纖維玻璃料過濾, 且濾液藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm 管柱, 25 × 150 mm, 流動速率 80 mL/min, 20-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至 pH 10)]純化, 得到標題化合物(0.11 g, 0.35 mmol, 31%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 312 (M+H)⁺。

實例 58B：6-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)菸鹼酸

【0516】 將實例 58A 之產物(100 mg, 0.32 mmol)溶解於甲醇(5 mL)中, 並添加氫氧化鈉水溶液(2.5 M, 0.77 mL)。在環境溫度下攪拌所得混合物 18 小時, 經由玻璃微纖維粉過濾, 且直接藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm 管柱, 25 × 150 mm, 流動速率 80 mL/min, 0-100%梯度的乙腈/碳酸緩衝液(在即將使用前, 藉由噴射二氧化碳氣體鼓泡穿過脫離子水 15 分鐘製備)]純化, 得到標題化合物(42 mg, 0.14 mmol, 44%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 298 (M+H)⁺。

實例 58C：6-(2-([第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基)乙氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-3-甲醯胺

【0517】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件, 用實例 58B 之產物取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物, 得到標題化合物。¹H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.38 - 4.34 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 564 (M+H)⁺。

實例 59：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(2-羥基乙氧基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 158)

實例 59A：6-(2-羥基乙氧基)菸鹼酸

【0518】 在實例 58B 中進行製備型 HPLC 純化亦得到此標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 184 (M+H)⁺。

實例 59B：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(2-羥基乙氧基)吡啶-3-甲醯胺

【0519】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 59A 之產物取代實例 12B 之產物且用實例 2B 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 2.33 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 466 (M+H)⁺。

實例 60：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 159)

【0520】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.48 - 5.41 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 420 (M+H)⁺。

實例 61：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(經基甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 160)

【0521】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.46 (br s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 436 (M+H)⁺。

實例 62：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(2-經基乙氧基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 161)

【0522】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 59A 之產物取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.61 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 2H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 2.33 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 450 (M+H)⁺。

實例 63：5-甲基-*N*-[3-(2-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基]乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基]吡嗪-2-甲醯胺(化合物 162)

實例 63A：2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸第三丁酯

【0523】 使 6-(三氟甲基)吡啶-3-醇(Combi-Blocks, 10 g, 60.1 mmol)、碳酸鉀(16.61 g, 120 mmol)及溴代乙酸第三丁酯(9.25 mL, 63.1 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(100 mL)中之混合物升溫至 65°C 並攪拌 16 小時。將混合物冷卻至環境溫度並用飽和 NaHCO₃ 水溶液(40 mL)淬滅，並用乙酸乙酯(40 mL)及水(20 mL)稀釋。分離各層，且用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取水層。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並減壓濃縮。所得殘餘物經由管柱層析法(SiO₂, 15-25% 乙酸乙酯/庚烷)純化，

得到標題化合物(16.2 g, 58.4 mmol, 97%產率)。MS (ESI⁺) m/z 278 (M+H)⁺。

實例 63B : 2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸

【0524】 在環境溫度下,向實例 63A 之產物(16.2 g, 58.4 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(45.0 mL, 584 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 4 小時且接著減壓濃縮並與甲苯共沸,得到固體,自乙酸乙酯/庚烷沈澱,得到標題化合物(12.25 g, 55.4 mmol, 95%產率)。MS (DCI) m/z 239 (M+NH₄)⁺。

實例 63C : *N*-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-甲基吡嗪-2-甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

【0525】 將 *N,N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)、吡啶(1.0 mL, 12.36 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(945 mg, 2.48 mmol, HATU)依序添加至 5-甲基吡嗪-2-甲酸(Alfa, 277 mg, 2.0 mmol)及(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯(Pharmablock, 379 mg, 1.91 mmol)之混合物中。接著在環境溫度下攪拌反應混合物 1 小時,且接著使其在二氯甲烷(2 × 50 mL)與碳酸鈉水溶液(1.0 M, 100 mL)之間分配。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥,且真空濃縮。將三氟乙酸(10 mL, 130 mmol)添加至殘餘物中,且在環境溫度下攪拌所得溶液 1 小時並真空濃縮。殘餘物直接藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD 管柱, 50 × 100 mm, 流動速率 90 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1% 三氟乙酸)]純化,得到標題化合物(0.71 g, 1.59 mmol, 83%產率)。MS (ESI⁺) m/z 219 (M+H)⁺。

實例 63D : 5-甲基-*N*-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基]吡嗪-2-甲醯胺

【0526】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件,用實例 63B 之產物取代實例 12B 之產物且用實例 63C 之產物取代實例 4A 之產物,得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.59

(d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.7$, 2.9 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 422 (M+H)⁺。

實例 64 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-羥基環己-1-烯-1-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 163)

實例 64A : 2-(4-羥基環己-1-烯-1-基)噁唑-5-甲酸乙酯

【0527】 用實例 39A 中所描述的反應及純化條件，用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)環己-3-烯醇(Aurum Pharmatech)取代 3,6-二氫-2*H*-嘧喃-4-硼酸頻哪醇酯，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 238 (M+H)⁺。

實例 64B : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-羥基環己-1-烯-1-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【0528】 用實例 51B 中所描述的反應及純化條件，用實例 64A 之產物取代實例 51A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4$, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9$, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.32 (br s, 6H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 1H) ; MS (ESI⁺) m/z 476 (M+H)⁺。

實例 65 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡嗪-2-甲醯胺(化合物 164)

【0529】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.46 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.72 - 8.70 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.0$, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 407 (M+H)⁺。

實例 66 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(羥基甲基)吡

啖-2-甲醯胺(化合物 165)

【0530】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.97 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 436 (M+H)⁺。

實例 67 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(經基甲基)吡啖-2-甲醯胺(化合物 166)

【0531】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.97 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 436 (M+H)⁺。

實例 68 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-經基雙環[2.2.2]辛-1-基}吡啖-2-甲醯胺(化合物 167)

實例 68A : 1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

【0532】 在 120°C 下，在迪恩-斯塔克分水器(Dean-Stark trap apparatus)存在下將 4-側氧基環己烷甲酸乙酯(11.70 mL, 73.4 mmol)、乙-1,2-二醇(12.29 mL, 220 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(1.397 g, 7.34 mmol)於甲苯(200 mL)中之混合物攪拌 180 分鐘。用 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺中和反應混合物且接著濃縮。殘餘物在矽膠上(0-30%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到 12.77 g 呈透明油狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 2.32 (tt, *J* = 10.4, 3.8 Hz, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.62 - 1.38 (m, 5H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

實例 68B : 8-乙醯基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

【0533】 在低於 5°C 下，向 0°C 的二異丙基胺(5.19 mL, 36.4 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液中緩慢添加正丁基鋰。攪拌 30 分鐘後，在氮氣下將該溶液冷卻至 -78°C，且緩慢添加實例 68A (6.0 g, 28.0 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液，並在相同溫度下攪拌所得混合物 30 分鐘。接著，緩慢添加乙醯氯(2.59 mL, 36.4 mmol)以維持溫度低於 -60°C，並在 -70°C 下攪拌混合物 2 小時。用飽和 NH₄Cl 溶液淬滅反應，並用乙酸乙酯萃取水相。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥並過濾。濾液濃縮，且殘餘物在矽膠上(0-70%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到 6.78 g 呈透明油狀之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.19 - 4.11 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.90 (ddd, *J* = 13.9, 9.6, 4.6 Hz, 2H), 1.54 (th, *J* = 13.6, 4.7 Hz, 4H), 1.18 (dd, *J* = 7.6, 6.5 Hz, 3H)。

實例 68C : 1-乙醯基-4-側氧基環己烷-1-甲酸乙酯

【0534】 在環境溫度下，將實例 68B (6.5 g, 25.4 mmol)及 HCl (21.13 mL, 127 mmol)於丙酮(60 mL)中之混合物攪拌隔夜。減壓移除揮發性物質，且使殘餘物在水與二氯甲烷之間分配。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥並過濾。濃縮濾液，得到 5.46 g 呈透明油狀之標題化合物，不經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.35 2.07 (m, 8H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

實例 68D : 4-(苯甲基胺基)-2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯鹽酸鹽

【0535】 在 130°C 下，在迪恩-斯塔克分水器存在下將實例 68C (9.7 g, 45.7 mmol)、苯甲基胺(14.98 mL, 137 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(0.087 g, 0.457 mmol)於甲苯(100 mL)中之混合物攪拌隔夜。濃縮混合物，且將殘餘物與乙酸乙酯(50 mL)及 3 N HCl (100 mL)之混合物一起攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集沈澱，用乙酸乙酯/庚烷混合物洗滌，空氣乾燥，得到 11.3 g 呈鹽酸鹽形式之標題化合物。

物。用 6 N NaOH 中和濾液並用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥並過濾。殘餘物在矽膠上(0-70%乙酸乙酯/庚烷)純化，又得到 0.77 g 呈黃色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.87 - 7.12 (m, 5H), 4.09 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.08 (dt, *J* = 20.7, 13.4 Hz, 6H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 302.1 (M+H)⁺。

實例 68E : 4-胺基-2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯鹽酸鹽

【0536】 在 50 mL 壓力瓶中，向實例 68D (11.2 g 鹽酸鹽，33.2 mmol)於四氫呋喃(110 mL)中之混合物中添加 20% Pd(OH)₂/C (潮濕，2.2 g，1.598 mmol)，並在 50 psi 氫氣下，在 50°C 下振盪反應 22 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，藉由過濾取出固體並用甲醇(1 L)洗滌。濃縮濾液及洗滌液，得到 7.9 g 呈淺黃色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.46 (s, 3H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.78 (m, 6H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

實例 68F : 4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

【0537】 向實例 68E (7.8 g，31.5 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(22.00 mL，126 mmol)及 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(7.41 g，36.2 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之懸浮液中添加 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (14.97 g，39.4 mmol)，並在環境溫度下攪拌所得褐色溶液 16 小時。添加水，並攪拌混合物 15 分鐘。藉由過濾收集沈澱，用水洗滌，並空氣乾燥，得到 12.1 g 呈灰白色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 6H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 398.0 (M+H)⁺。

實例 68G : 4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

【0538】 在環境溫度下，將實例 68F (11.37 g, 28.6 mmol)及氫氧化鈉(7.15 mL, 57.2 mmol, 8 M 溶液)於甲醇(100 mL)中之懸浮液攪拌 16 小時。移除揮發性物質，並用 1 N HCl 酸化殘餘物。藉由過濾收集沈澱並在真空烘箱中乾燥，得到 9.9 g 呈白色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 7H); MS (ESI⁻) *m/z* 368.1 (M-H)⁻。

實例 68H : *N*-(4-胺基-3-側氧基雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【0539】 在 110°C 下，將實例 68G (3.24 g, 8.76 mmol)、疊氮磷酸二苯酯(2.84 mL, 13.14 mmol)及三乙胺(3.66 mL, 26.3 mmol)於甲苯(100 mL)中之混合物加熱 2 小時。將該溶液冷卻至環境溫度並倒入 150 mL 之 3 N 鹽酸溶液中。攪拌混合物 16 小時，得到懸浮液。過濾沈澱，用乙酸乙酯洗滌，並空氣乾燥，得到呈白色固體狀的呈鹽酸鹽形式之標題化合物(1.63 g)。接著用碳酸氫鈉鹼化濾液並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥並過濾。濃縮濾液並在矽膠上(0-10% 甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈游離鹼形式之標題化合物(0.6 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.49 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.12 - 1.79 (m, 8H)。

實例 68I : *N*-(4-胺基-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【0540】 將實例 68H (2.5 g, 6.63 mmol)及硼氫化鈉(1.254 g, 33.1 mmol)於甲醇/二氯甲烷之 1:1 混合物(50 mL)中之混合物攪拌 24 小時。移除揮發性物質，且使殘餘物在水與二氯甲烷之間分配。分離有機部分，乾燥(MgSO₄)，並濃縮。接

著用 4 N HCl 之二噁烷溶液處理殘餘物。用音波處理懸浮液並濃縮。真空乾燥殘餘物，得到 2.82 g 呈淺黃色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.97 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.74 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.24 (td, *J* = 10.8, 9.9, 5.3 Hz, 1H), 1.96 - 1.51 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 343.0 (M+H)⁺。

實例 68J: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}吡啶-2-甲醯胺

【0541】 用 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (0.062 g, 0.164 mmol) 處理實例 68I (0.05 g, 0.109 mmol)、吡啶甲酸 (0.015 g, 0.126 mmol) 及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺 (0.076 mL, 0.438 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (1.5 mL) 中之混合物，並在環境溫度下攪拌反應混合物隔夜。在高真空下移除揮發性物質，且殘餘物藉由 HPLC (在 Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100Å AXIA™ 管柱 (250 mm $\times$ 21.2 mm) 上進行)，用 5-100% 線性梯度之乙腈(A) 及 0.1% 三氟乙酸/水(B) 在 25 mL/min 流動速率下經約 15 分鐘。偵測方法係在 218 nM 及 254 nM 波長下 UV 偵測) 純化，得到 47 mg 呈固體狀之產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.56 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.97 (dt, *J* = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 12.9, 9.5, 2.8 Hz, 1H), 2.07 - 1.67 (m, 8H); MS (ESI⁺) *m/z* 448.1 (M+H)⁺。

實例 69: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-氟吡啶-2-甲醯胺 (化合物 168)

【0542】 標題化合物係使用實例 68 中所述之方法，用 5-氟吡啶甲酸取代吡啶

甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.13 8.01 (m, 2H), 7.86 (td, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.00 3.91 (m, 1H), 2.57 2.47 (m, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 12.7, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.11 1.99 (m, 1H), 2.00 1.74 (m, 6H), 1.79 1.63 (m, 1H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 466.0 (M+H)⁺。

實例 70：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 169)

【0543】 標題化合物係使用實例 68 中所述之方法，用 5-甲基吡啶甲酸取代吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.53 7.40 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.95 (ddd, *J* = 9.5, 3.7, 1.6 Hz, 1H), 2.57 2.46 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.37 2.25 (m, 1H), 2.10 1.99 (m, 1H), 2.01 1.85 (m, 2H), 1.80 (tt, *J* = 9.5, 4.6 Hz, 5H), 1.69 (dtd, *J* = 14.2, 8.0, 7.6, 4.1 Hz, 1H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 462.1 (M+H)⁺。

實例 71：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-氟基吡啶-2-甲醯胺(化合物 170)

【0544】 標題化合物係使用實例 68 中所述之方法，用 5-氟基吡啶甲酸取代吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.98 (ddd, *J* = 9.6, 3.9, 1.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.54 (m, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 12.5, 9.3, 2.9 Hz, 1H), 2.11 2.00 (m, 1H), 2.01 1.86 (m, 2H), 1.88 1.75 (m, 4H), 1.80 1.65 (m, 1H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 472.9 (M+H)⁺。

實例 72：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-[(1*E*)-3-甲氧

基丙-1-烯-1-基]吡嗪-2-甲醯胺(化合物 171)

實例 72A： *(E)*-5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

【0545】 用實例 39A 中所描述的反應及純化條件，用*(E)*-2-(3-甲氧基丙烯基)-4,4,5,5-四甲基-(1,3,2)-二氧雜硼烷(Aldrich)取代 3,6-二氫-2*H*-嘓喃-4-硼酸頻哪醇酯且用 5-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(Ark Pharm)取代 2-溴噁唑-5-甲酸乙酯，得到標題化合物。MS (ESI⁺) *m/z* 209 (M+H)⁺。

實例 72B： *(E)*-5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡嗪-2-甲酸

【0546】 用實例 39B 中所描述的反應及純化條件，用實例 72A 之產物取代實例 39A 之產物，得到標題化合物。MS (ESI⁺) *m/z* 195 (M+H)⁺。

實例 72C： *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-[(*1E*)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]吡嗪-2-甲醯胺

【0547】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 72B 之產物取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.17 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.36 (br s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 461 (M+H)⁺。

實例 73： *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 172)

實例 73A： 5-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-甲酸

【0548】 向微波小瓶(2 mL)中添加實例 72A 之產物(76 mg, 0.365 mmol)、PtO₂ (15 mg, 0.053 mmol)、甲酸銨(161 mg, 2.56 mmol)及甲醇(1 mL)。密封小瓶並在 Biotage® Initiator+微波反應器中加熱且在 120°C 下照射 10 分鐘，且接著在 100°C 下照射 1 小時。所得反應混合物經由微纖維玻璃料過濾，並將濾液與 NaOH (2.5

M, 0.44 mL)一起攪拌 10 分鐘。所得溶液直接藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μ m 管柱, 25 $\times$ 150 mm, 流動速率 80 mL/min, 0-100%梯度的乙腈/碳酸緩衝液(在即將使用前, 藉由噴射二氧化碳氣體鼓泡穿過脫離子水 15 分鐘製備)]純化, 得到標題化合物(25 mg, 0.127 mmol, 35%產率)。MS (ESI⁺) m/z 197 (M+H)⁺。

實例 73B : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-甲醯胺

【0549】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件, 用實例 73A 之產物取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物, 得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.94 - 2.89 (m, 2H), 2.35 (br s, 6H), 1.99 - 1.89 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 463 (M+H)⁺。

實例 74 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-氟基吡啶-2-甲醯胺(化合物 173)

【0550】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.52 (s, 1H), 9.10 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 415 (M+H)⁺。

實例 75 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(甲氧基甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 174)

【0551】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.00 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.62 - 7.58

(m, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.37 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 434 (M+H)⁺。

實例 76：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡嗪-2-甲醯胺 (化合物 175)

【0552】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.46 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.71 (dd, $J = 2.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 391 (M+H)⁺。

實例 77：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺 (化合物 176)

【0553】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.51 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 458 (M+H)⁺。

實例 78：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-甲氧基吡啶-2-甲醯胺 (化合物 177)

【0554】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.35 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 420 (M+H)⁺。

實例 79：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺 (化合物 178)

【0555】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.15 (dd, *J* = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.35 (br s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 420 (M+H)⁺。

實例 80：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 179)

實例 80A：4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)吡啶甲酸第三丁酯

【0556】 向密封管中依序裝入雙(三第三丁基膦)鈀(0) (Strem, 47.5 mg, 0.093 mmol)、3-羥基氮雜環丁烷鹽酸鹽(AK Scientific, 204 mg, 1.86 mmol)、碳酸鉀(909 mg, 2.79 mmol)、4-溴吡啶-2-甲酸第三丁酯(CombiBlocks, 240 mg, 0.930 mmol)及二噁烷(6.2 mL)。密封該管並脫氣三次且每次回填氮氣。在 100°C 下攪拌反應混合物 3 小時。將小瓶冷卻至環境溫度，且將反應混合物與矽膠(15 g)組合並減壓濃縮，得到自由流動之粉末。粉末直接經由急驟層析法(SiO₂, 10-75% 2-丙醇/庚烷)純化，得到標題化合物(38 mg, 0.152 mmol, 16%產率)。

實例 80B：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)吡啶-2-甲醯胺

【0557】 將三氟乙酸(0.5 mL, 6.49 mmol)添加至實例 80A 之產物(35 mg, 0.140 mmol)中，並在 40°C 下攪拌混合物 1 小時。減壓濃縮所得反應混合物。向所得殘餘物中依序添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)、三乙胺(0.117 mL, 0.84 mmol)、實例 6C 之產物(72 mg, 0.14 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(64 mg, 0.168 mmol, HATU)。接著在環境溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘。所得混合物經由微纖維玻璃料過濾，且濾液藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™管柱, 30 $\times$ 100 mm, 流動速率 40 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調

至 pH 10)]純化，得到標題化合物(48 mg，0.104 mmol，75%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 5.5, 0.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.21 - 4.16 (m, 2H), 3.68 (ddd, *J* = 8.5, 4.5, 1.2 Hz, 2H), 2.33 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 461 (M+H)⁺。

實例 81：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(嗎啉-4-基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 180)

【0558】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.74 - 3.70 (m, 4H), 3.36 - 3.32 (m, 4H), 2.33 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 475 (M+H)⁺。

實例 82：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 181)

【0559】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 2.33 (br s, 6H), 2.00 - 1.94 (m, 4H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 459 (M+H)⁺。

實例 83：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-氟基吡啶-2-甲醯胺(化合物 182)

【0560】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.88 (dd, *J* = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.31 (dd, *J* = 1.6, 0.9 Hz,

1H), 8.09 (dd, $J = 5.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 415 (M+H)⁺。

實例 84：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-羥基吡啶-2-甲醯胺(化合物 183)

【0561】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.05 (br s, 1H), 9.16 - 9.07 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.94 - 6.80 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.32 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 406 (M+H)⁺。

實例 85：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-羥基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 184)

【0562】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.71 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.31 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 407 (M+H)⁺。

實例 86：*N*-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-[(丙-2-基)氧基]吡啶-2-甲醯胺(化合物 185)

【0563】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 2.9, 0.6$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 4.79 (hept, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.33 (br s, 6H), 1.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 430 (M+H)⁺。

實例 87：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-4-甲醯胺(化合物 186)

【0564】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73 - 8.70 (m, 2H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 390 (M+H)⁺。

實例 88：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}嘧啶-4-甲醯胺 (化合物 187)

【0565】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.59 (s, 1H), 9.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 391 (M+H)⁺。

實例 89：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}嘧啶-5-甲醯胺 (化合物 188)

【0566】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 391 (M+H)⁺。

實例 90：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)吡啶-2-甲醯胺 (化合物 189)

【0567】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 6H), 2.33 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 481 (M+H)⁺。

實例 91：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(3-甲氧基氮

雜環丁烷-1-基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 190)

【0568】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.36 (tt, *J* = 6.2, 3.9 Hz, 1H), 4.16 (ddd, *J* = 8.9, 6.3, 1.0 Hz, 2H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.32 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 475 (M+H)⁺。

實例 92 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(二氟甲基)苯甲醯胺(化合物 191)

【0569】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.22 - 6.93 (m, 2H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.33 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 439 (M+H)⁺。

實例 93 : {[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺甲醯基)吡啶-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁酯(化合物 192)

【0570】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.57 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.35 (br s, 6H), 1.40 (s, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 519 (M+H)⁺。

實例 94 : 4-(胺基甲基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-2-甲醯胺(化合物 193)

【0571】 將實例 93 之產物(85 mg, 0.164 mmol)溶解於三氟乙酸(0.5 mL, 6.5 mmol)中並在環境溫度下攪拌 30 分鐘。減壓濃縮所得溶液，且殘餘物藉由製備

型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™管柱，30 $\times$ 100 mm，流動速率 40 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至 pH 10)]純化，得到標題化合物(59 mg，0.14 mmol，86%產率)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 8.54 (dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 5.0, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 10.9, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.50 (br s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 419 (M+H)⁺。

實例 95：4-(乙醯胺基甲基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-2-甲醯胺(化合物 194)

【0572】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用乙酸取代實例 12B 之產物且用實例 94 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 - 8.50 (m, 2H), 7.87 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (br s, 6H), 1.92 (s, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 461 (M+H)⁺。

實例 96：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 195)

【0573】 標題化合物係使用實例 68 中所述之方法，用 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸取代吡啶甲酸製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 55.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.06 (ddt, *J* = 9.0, 5.2, 2.7 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 12.8, 9.5, 2.9 Hz, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.96 - 1.76 (m, 5H); MS (ESI⁺) *m/z* 499.1 (M+H)⁺。

實例 97: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5,6-二甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 196)

【0574】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.8, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 419 (M+H)⁺。

實例 98: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-乙基吡啶-2-甲醯胺(化合物 197)

【0575】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.18 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.69 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (br s, 6H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 418 (M+H)⁺。

實例 99: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}苯甲醯胺(化合物 198)

【0576】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.57 - 7.40 (m, 4H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.34 (br s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 389 (M+H)⁺。

實例 100: 4-氯-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}苯甲醯胺(化合物 199)

【0577】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (br s, 6H);

MS (ESI⁺) m/z 423 (M+H)⁺。

實例 101：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-[(1*E*)-3-羥基丙-1-烯-1-基]吡啶-2-甲醯胺(化合物 200)

實例 101A：(*E*)-4-(3-羥基丙-1-烯-1-基)吡啶甲酸第三丁酯

【0578】 用實例 39A 中所描述的反應及純化條件，用(*E*)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-2-丙烯-1-醇(AniChem)取代 3,6-二氫-2*H*-吡喃-4-硼酸頻哪醇酯且用 4-溴吡啶-2-甲酸第三丁酯(Aldrich)取代 2-溴噁唑-5-甲酸乙酯，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 236 (M+H)⁺。

實例 101B：(*E*)-4-(3-羥基丙-1-烯-1-基)吡啶甲酸

【0579】 將實例 101A 之產物(26 mg，0.11 mmol)溶解於三氟乙酸(2.0 mL，26 mmol)中，並在環境溫度下攪拌 18 小時。減壓濃縮所得溶液，且殘餘物藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm 管柱，25 × 150 mm，流動速率 80 mL/min，0-100%梯度的乙腈/碳酸緩衝液(在即將使用前，藉由噴射二氧化碳氣體鼓泡穿過脫離子水 15 分鐘製備)]純化，得到標題化合物(15 mg，0.084 mmol，76%產率)。MS (ESI⁺) m/z 180 (M+H)⁺。

*實例 101C：**N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-[(1*E*)-3-羥基丙-1-烯-1-基]吡啶-2-甲醯胺

【0580】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 101B 之產物取代實例 12B 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.56 - 8.52 (m, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.69 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.31 (dd, *J* = 4.6, 1.7 Hz, 2H), 2.51 (br s, 6H)；MS (ESI⁺) m/z 446 (M+H)⁺。

實例 102：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 201)

【0581】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.63 (s, 1H), 9.26 - 9.24 (m, 1H), 9.01 - 8.98 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 54.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 457 (M+H)⁺。

實例 103：*N*-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 202)

【0582】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.63 (s, 1H), 9.26 - 9.24 (m, 1H), 9.01 - 8.98 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 54.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.37 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 423 (M+H)⁺。

實例 104：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 203)

【0583】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.47 (s, 1H), 9.13 - 9.12 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 - 8.43 (m, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 458 (M+H)⁺。

實例 105：2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺甲醯基)吡啶-4-甲酸乙酯(化合物 204)

【0584】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.84 (dd, *J* = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (br s, 6H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 462 (M+H)⁺。

實例 106：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-側氧基-2,3-

二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲醯胺(化合物 205)

【0585】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.44 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.32 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 446 (M+H)⁺。

實例 107 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(氰基甲基)苯甲醯胺(化合物 206)

【0586】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.38 (td, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.30 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 428 (M+H)⁺。

實例 108 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(二氟甲基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 207)

【0587】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.06 - 9.02 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 3.0, 1.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 440 (M+H)⁺。

實例 109 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(2-羥基丙-2-基)苯甲醯胺(化合物 208)

【0588】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.88 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.39 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 447 (M+H)⁺。

實例 110: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-氟基苯甲醯胺(化合物 209)

【0589】 向 4 mL 小瓶中裝入攪拌棒、500 μ L 實例 68I (47.74 mg, 0.13 mmol) 於 *N,N*-二甲基乙醯胺中之溶液、0.35 mmol 預先稱重之小瓶中 3-氟基苯甲酸 (20.58 mg, 0.14 mmol) 於 1000 μ L *N,N*-二甲基乙醯胺中之溶液的 395.7 μ L 等分試樣、500 μ L 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (57.4 mg, 0.15 mmol) 於 *N,N*-二甲基乙醯胺中之溶液及三乙胺 (53.01 μ L, 0.38 mmol)。封蓋該小瓶並在室溫下攪拌 1 小時。完成後，將混合物濃縮至乾並將其溶解於 1.4 mL 二甲亞碲/甲醇(1:1 v/v)中。粗物質藉由 HPLC 純化法(HPLC 係在 Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μ m 100Å AXIA™管柱(30mm $\times$ 75mm)上，用 10 - 100%梯度的乙腈(A)/含 0.1%三氟乙酸之水(B)，在 50 mL/min 流動速率下進行)純化，得到 17.1 mg 呈固體狀之產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.20 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.96 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 12.7, 9.4, 2.7 Hz, 1H), 2.07 (ddt, *J* = 31.7, 19.4, 8.6 Hz, 3H), 2.00 - 1.79 (m, 5H), 1.77 (dt, *J* = 13.3, 2.8 Hz, 1H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 472.1 (M+H)⁺。

實例 111: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-氟基苯甲醯胺(化合物 210)

【0590】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用 4-氟基苯甲酸取代 3-氟基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.91 (s, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 12.7, 9.4, 2.7 Hz, 1H), 2.16 - 1.72 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 472.1 (M+H)⁺。

實例 112：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-甲醯胺(化合物 211)

【0591】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用 2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-甲酸取代 3-氟基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 2.33 (ddd, *J* = 12.6, 9.3, 2.8 Hz, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 8H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 491.1 (M+H)⁺。

實例 113：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 212)

【0592】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用 1,3-噻唑-4-甲酸取代 3-氟基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.00 (ddd, *J* = 9.5, 3.8, 1.5 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 12.5, 9.4, 2.7 Hz, 1H), 2.13 - 1.90 (m, 4H), 1.84 (dt, *J* = 16.5, 6.1 Hz, 4H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 454.1 (M+H)⁺。

實例 114：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,3-噻唑-5-甲醯胺(化合物 213)

【0593】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用 1,3-噻唑-5-甲酸取代 3-氟基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.15 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.95 (td, *J* = 12.1, 11.3, 5.6 Hz, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 454.1 (M+H)⁺。

實例 115：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(化合物 214)

【0594】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用 1*H*-吡唑-4-甲酸取代 3-氟基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.03 (s, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.70 (m, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 437.1 (M+H)⁺。

實例 116：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 215)

【0595】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用 1,2-噁唑-5-甲酸取代 3-氟基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 12.8, 9.5, 2.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.73 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 438.1 (M+H)⁺。

實例 117：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-甲醯胺(化合物 216)

【0596】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用 3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-甲酸取代 3-氟基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 4H), 1.96 - 1.73 (m, 5H) 。 ; MS (ESI⁺) *m/z* 466.1 (M+H)⁺。

實例 118：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}吡啶-3-甲醯胺(化合物 217)

【0597】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用菸鹼酸取代 3-氟基苯

甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 - 8.74 (m, 1H), 8.53 - 8.40 (m, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.1, 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 2.34 (ddd, J = 13.0, 9.3, 2.5 Hz, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 1.73 (m, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 448.1 (M+H)⁺。

實例 119: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}吡啶-4-甲醯胺(化合物 218)

【0598】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用異菸鹼酸取代 3-氟基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 - 8.77 (m, 2H), 8.06 - 7.93 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.18 - 1.76 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 448.1 (M+H)⁺。

實例 120: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}吡嗪-2-甲醯胺(化合物 219)

【0599】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用吡嗪-2-甲酸取代 3-氟基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 2.53 - 2.38 (m, 1H), 2.37 (td, J = 9.6, 9.2, 4.7 Hz, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.86 (p, J = 9.6, 8.4 Hz, 5H) ; MS (ESI⁺) m/z 449.1 (M+H)⁺。

實例 121: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 220)

【0600】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用 5-甲基吡嗪-2-甲酸取代 3-氟基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.01 (d, J = 1.3 Hz,

1H), 8.57 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.07 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.86 (d, $J = 9.8$ Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 463.1 (M+H)⁺。

實例 122: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基-1-苯基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(化合物 221)

【0601】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用 5-甲基-1-苯基-1*H*-吡啶-4-甲酸取代 3-氰基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.73 - 7.44 (m, 8H), 7.02 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.96 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 1.94 - 1.72 (m, 5H)。

MS (ESI⁺) m/z 527.1 (M+H)⁺。

實例 123: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1-苯并呋喃-3-甲醯胺(化合物 222)

【0602】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用 4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1-苯并呋喃-3-甲酸取代 3-氰基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.56 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 4H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.11 (q, $J = 6.7$ Hz, 4H), 1.91 - 1.71 (m, 5H); MS (ESI⁺) m/z 505.1 (M+H)⁺。

實例 124: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}喹啉-2-甲醯胺(化合物 223)

【0603】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用喹啉-2-甲酸取代 3-氰基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.29 - 8.16 (m, 2H), 8.06 - 7.94 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.84

(ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 2.52 - 2.35 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.93 (dq, $J = 21.1, 12.9, 10.5$ Hz, 5H); MS (ESI⁺) m/z 499.1 (M+H)⁺。

實例 125：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 224)

【0604】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用 1*H*-吡唑-5-甲酸取代 3-氟基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.78 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.35 (td, $J = 11.7, 10.6, 5.3$ Hz, 1H), 1.95 - 1.73 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 437.1 (M+H)⁺。

實例 126：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-(三氟甲氧基)苯甲醯胺(化合物 225)

【0605】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用 4-(三氟甲氧基)苯甲酸取代 3-氟基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.26 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 2.34 (ddd, $J = 12.6, 9.3, 2.9$ Hz, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 5H), 2.00 - 1.72 (m, 4H); MS (ESI⁺) m/z 531.0 (M+H)⁺。

實例 127：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}嘧啶-4-甲醯胺(化合物 226)

【0606】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用嘧啶-4-甲酸取代 3-氟基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.29 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.44 (s,

2H), 4.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.52 - 2.33 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 449.1 (M+H)⁺。

實例 128: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}噻嗪-3-甲醯胺(化合物 227)

【0607】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用噻嗪-3-甲酸取代 3-氟基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.38 (dd, $J = 5.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.5, 5.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 2.53 - 2.44 (m, 1H), 2.39 (ddd, $J = 12.7, 9.5, 2.8$ Hz, 1H), 2.11 (q, $J = 11.3, 10.4$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J = 20.3, 8.6$ Hz, 2H), 1.87 (t, $J = 8.1$ Hz, 5H); MS (ESI⁺) m/z 449.1 (M+H)⁺。

實例 129: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-甲基吡啶-3-甲醯胺(化合物 228)

【0608】 標題化合物係使用實例 110 中所述之方法，用 6-甲基吡啶-3-甲酸取代 3-氟基苯甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.98 - 8.93 (m, 1H), 8.51 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 1.74 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 462.1 (M+H)⁺。

實例 130: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 229)

實例 130A: 4-(苯甲基胺基)-2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸鹽酸鹽

【0609】 在環境溫度下，將 68D (20.7 g, 61.3 mmol)及 25%氫氧化鈉水溶液 (49.0 mL, 306 mmol)於甲醇(200 mL)及水(200 mL)中之混合物攪拌 24 小時。濃

縮混合物，且用 1 N HCl 酸化殘餘物。藉由過濾收集沈澱，用水洗滌，並空氣乾燥，得到 16.4 g 呈黃色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.70 (s, 1H), 9.67 (s, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 4.13 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.08 (tdq, *J* = 14.4, 10.8, 5.8, 5.0 Hz, 8H)。

實例 130B : 1-胺基-4-(苯甲基胺基)雙環[2.2.2]辛-2-酮三氟乙酸鹽

【0610】 向實例 130A (5.0 g, 16.14 mmol)及草醯二氯(24.21 mL, 48.4 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之混合物中添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.250 mL, 3.23 mmol)，且在環境溫度下攪拌懸浮液 14 小時。濃縮混合物，且用乙醚/庚烷濕磨殘餘物。藉由過濾收集沈澱並乾燥，得到 4.99 g 呈淺黃色固體狀之粗產物，不經進一步純化即用於下一步驟中。在 0°C 下，向疊氮化鈉(0.832 g, 12.80 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(10 mL)中之混合物中添加粗 4-(苯甲基胺基)-2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-羰基氯(0.934 g, 3.2 mmol)於二噁烷(30 mL)中之懸浮液，並在環境溫度下攪拌澄清橙色溶液 30 分鐘。移除揮發性物質，得到呈灰白色固體狀之粗物質，用 50 mL 甲苯使其懸浮並在 65°C 下加熱 2 小時以將其轉化成異氰酸酯。接著，小心地添加 3 N HCl (40 mL)，並在 100°C 下攪拌混合物 3 小時。在真空下移除揮發性物質，且將殘餘物與甲醇一起攪拌並藉由過濾移除無機鹽。濃縮濾液，且殘餘物藉由 HPLC (0~60% 乙腈/0.1% 三氟乙酸/水，在 Phenomenex® C18 10 μ m (250 mm $\times$ 50 mm)管柱上，流動速率 50 mL/min)純化，得到 550 mg 呈白色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.47 (s, 2H), 8.59 (s, 3H), 7.55 - 7.39 (m, 5H), 4.18 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.28 - 2.09 (m, 6H), 1.96 (td, *J* = 12.6, 12.0, 7.0 Hz, 2H)；MS (ESI⁺) *m/z* 245.1 (M+H)⁺。

實例 130C : *N*-[4-(苯甲基胺基)-2-側氧基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【0611】 用 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷

酸鹽(V) (0.398 g, 1.048 mmol)處理實例 130B (0.66 g, 0.699 mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.179 g, 0.873 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.610 mL, 3.49 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物，並在環境溫度下攪拌反應混合物 15 分鐘。使反應混合物在水與二氯甲烷之間分配。濃縮有機層，且殘餘物藉由 HPLC (15~100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水，在 Phenomenex® C18 10 μ m (250 mm $\times$ 50 mm)管柱上，流動速率 50 mL/min)純化，得到 0.34 g 呈白色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 6H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.90 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 2.13 - 1.95 (m, 4H); MS (ESI⁺) *m/z* 431.2 (M+H)⁺。

實例 130D: *N*-(4-胺基-2-側氧基雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺三氟乙酸鹽

【0612】 在氬氣下，在環境溫度下向 Pd(OH)₂ (2.7 g, 3.85 mmol)於四氫呋喃(500 mL)中之混合物中添加實例 130C (10 g, 22.05 mmol)，並在 50 psi H₂ 下攪拌反應混合物 7.5 小時。添加甲醇(1000 mL)，並經由矽藻土墊過濾混合物。用甲醇(1000 mL)洗滌濾餅，並減壓濃縮濾液。殘餘物藉由反相 HPLC (10-80%乙腈/0.075%三氟乙酸/水，經 30 分鐘，在 250 mm $\times$ 80 mm Phenomenex® Luna®-C18 10 μ m 管柱上，流動速率 80 mL/min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.49 (s, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.3, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.38 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 1.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 6H)。

實例 130E: *N*-(4-胺基-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺三氟乙酸

【0613】 在環境溫度下，將實例 130D (2.7 g, 6.01 mmol)及硼氫化鈉(0.455 g,

12.02 mmol)於甲醇(40 mL)中之懸浮液攪拌 48 小時。移除溶劑，且殘餘物藉由 HPLC (20~100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水，在 Phenomenex® C18 10 μ m (250 mm $\times$ 50 mm)管柱上，流動速率 50 mL/min)純化，得到 1.75 g 呈灰白色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.86 (s, 3H), 7.44 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.17 - 1.48 (m, 8H); MS (ESI⁺) *m/z* 343.1 (M+H)⁺。

實例 130F: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺

【0614】 用 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (0.083 g, 0.219 mmol)處理實例 130E (0.05 g, 0.146 mmol)、5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸(0.029 g, 0.168 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.102 mL, 0.583 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物，並在環境溫度下攪拌反應 30 分鐘。在高真空下移除揮發性物質，且殘餘物藉由 HPLC (10~95%乙腈/0.1%三氟乙酸/水，在 Phenomenex® C18 5 μ m (250 mm $\times$ 21.2 mm)管柱上，流動速率 25 mL/min)純化，得到 43 mg 呈固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.19 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.07 6.98 (m, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.08 (ddd, *J* = 9.9, 5.4, 3.1 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 12.6, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.13 2.01 (m, 2H), 1.95 (q, *J* = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 1.94 1.76 (m, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 499.1 (M+H)⁺。

實例 131: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-氟吡啶-2-甲醯胺(化合物 230)

【0615】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 5-氟吡啶甲酸取代

5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.56 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 7.85 (td, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 12.5, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.14 - 1.77 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 466.0 (M+H)⁺。

實例 132 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-氟苯甲醯胺(化合物 231)

【0616】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 4-氟苯甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.88 - 7.75 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 3H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 12.6, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.73 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 465.1 (M+H)⁺。

實例 133 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-[(丙-2-基)氧基]苯甲醯胺(化合物 232)

【0617】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.67 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 447 (M+H)⁺。

實例 134 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 233)

【0618】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.86 - 8.79 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.23 - 8.08 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.9

Hz, 1H), 7.38 - 7.09 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 440 (M+H)⁺。

實例 135 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-甲醯胺(化合物 234)

【0619】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.47 (dt, $J = 8.9, 4.6$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.30 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 469 (M+H)⁺。

實例 136 : *N*-{(2*R*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 235)

【0620】 標題化合物藉由對實例 96 進行對掌性製備型超臨界流體層析(SFC)，作為自管柱溶離之第一個峰分離。製備型 SFC 係在 THAR/Waters SFC 80 系統上，在 SuperChrom™軟體控制下進行。製備型 SFC 系統配備 8 向製備型管柱切換器、CO₂ 泵、調節泵、自動背壓調控器(ABPR)、UV 偵測器及 6 位部分收集器。移動相包含在甲醇調節劑存在下，以流動速率 70 g/min 加壓至 350 psi 的 Dewar 極乾未經認證之 CO₂ 所供應的超臨界 CO₂。管柱處於環境溫度且背壓調控器設定成維持 100 巴。將樣品溶解於甲醇/二氯甲烷(1:1)混合物中達到 15 mg/mL 濃度。將樣品以 2 mL (30 mg)注射液裝載至調節劑流中。移動相在 35%甲醇:CO₂ 下保持等濃度。以時間觸發溶離份收集。儀器裝備尺寸為 21 mm i.d. × 250 mm 長度且具有 5 μ m 顆粒之 Chiralcel® OJ-H 管柱。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.24 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.01 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.80 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 2.34 (ddd, $J = 12.9, 9.4, 2.9$ Hz, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 5H) ;

MS (ESI⁺) m/z 499.1 (M+H)⁺。X 射線結晶學確定指定之立體化學。

實例 137：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 236)

【0621】 標題化合物係使用實例 136 中所述之方法，藉由對實例 96 進行對掌性製備型 SFC，作為自管柱溶離之第二個峰分離。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.24 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 12.9, 9.5, 2.9 Hz, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 5H)；MS (ESI⁺) m/z 499.1 (M+H)⁺。

實例 138：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-[(氧雜環丁烷-3-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 237)

*實例 138A：*6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)菸鹼酸甲酯

【0622】 在 0°C 下，經 15 分鐘經由注射泵向 6-氟菸鹼酸甲酯(Combi-Blocks，0.5 g，3.22 mmol)及氧雜環丁烷-3-醇(Combi-Blocks，0.23 mL，3.6 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中逐滴添加雙(三甲基矽烷基)胺基鉀(6.45 mL，6.45 mmol) (1 M 之四氫呋喃溶液)。使該物質升溫至環境溫度並攪拌 3 小時。用飽和 NaHCO₃ 水溶液(5 mL)淬滅該物質並用乙酸乙酯(5 mL)稀釋。分離各層，並用乙酸乙酯(3 × 3 mL)萃取水層。合併之有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物經由管柱層析法(SiO₂，2%乙酸乙酯/庚烷至 40%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(0.15 g，0.72 mmol，22%產率)。MS (ESI⁺) m/z 210 (M+H)⁺。

*實例 138B：*6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)菸鹼酸

【0623】 向實例 138A 之產物(0.148 g，0.71 mmol)於甲醇(4.0 mL)及水(2.0 mL)中之溶液中添加 NaOH (0.48 g，6.0 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 30 分

鐘，接著減壓濃縮混合物並將其溶解於水中。用濃 HCl 將該溶液酸化至約 pH 6 且接著用 CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) 萃取有機物。合併之有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並減壓濃縮，得到標題化合物(75 mg, 0.38 mmol, 54%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 196 (M+H)⁺。

實例 138C：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-[(氧雜環丁烷-3-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺

【0624】 向實例 6C 之產物(0.14 g, 0.35 mmol)及實例 138B 之產物(0.072 g, 0.37 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物中添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.25 mL, 1.40 mmol)，隨後添加 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (HATU, 0.15 g, 0.39 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 2 小時，接著用飽和 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)淬滅並用乙酸乙酯(10 mL)稀釋。分離各層，並用乙酸乙酯(3 × 3 mL)萃取水層。合併之有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物經由管柱層析法(SiO₂, 75%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(0.12 g, 0.26 mmol, 74%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.58 (tt, *J* = 6.2, 5.1 Hz, 1H), 4.86 (ddd, *J* = 7.2, 6.2, 1.0 Hz, 2H), 4.52 (ddd, *J* = 7.5, 5.0, 0.9 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.29 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 462 (M+H)⁺。

實例 139：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺(化合物 238)

【0625】 將 2,4-二甲基噻唑-5-甲酸(17 mg, 0.11 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU, 93 mg, 0.25 mmol)混合於 0.5 mL *N,N*-二甲基乙醯胺中。添加實例 4A 之產物(28 mg, 0.10

mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(69 μ L, 0.39 mmol)。在環境溫度下攪拌反應 16 小時，隨後藉由反相層析法純化：Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μ m 100Å AXIA™管柱 (50 mm $\times$ 30 mm)。CH₃CN (A)及含 0.1%三氟乙酸之 H₂O (B)之梯度係以 40 mL/min 流動速率使用(0-0.5 分鐘，5% A；0.5-6.5 分鐘，線性梯度 5-100% A；6.5-8.5 分鐘，100% A；8.5-9.0 分鐘，線性梯度 100-5% A；9.0-10.0 分鐘，5% A)，得到標題化合物(19 mg, 45%)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 424 (M+H)⁺。

實例 140：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-甲醯胺(化合物 239)

【0626】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 433 (M+H)⁺。

實例 141：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-4-甲醯胺(化合物 240)

【0627】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 433 (M+H)⁺。

實例 142：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 241)

【0628】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.1, 2.9, 1.2

Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.14 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 407 (M+H)⁺。

實例 143：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(甲氧基甲基)呋喃-2-甲醯胺(化合物 242)

【0629】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.87 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.32 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 423 (M+H)⁺。

實例 144：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-苯并呋喃-3-甲醯胺(化合物 243)

【0630】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 1H), 7.65 (dt, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.08 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 429 (M+H)⁺。

實例 145：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-環丙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 244)

【0631】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.59 - 7.39 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 9.0, 3.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 0.85 - 0.73 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) m/z 420 (M+H)⁺。

實例 146：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(丙-2-基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 245)

【0632】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, J

= 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.11 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 422 (M+H)⁺。

實例 147 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(化合物 246)

【0633】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.06 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.30 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 393 (M+H)⁺。

實例 148 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-乙基-1,2-噁唑-3-甲醯胺(化合物 247)

【0634】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.80 (qd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 408 (M+H)⁺。

實例 149 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-環丙基-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 248)

【0635】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.13 (tt, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 1.24 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.91 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) m/z 420 (M+H)⁺。

實例 150 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 249)

【0636】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.13 (tt, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 1.24 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.91 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) m/z 420 (M+H)⁺。

= 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 394 (M+H)⁺。

實例 151：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-乙基呋喃-2-甲醯胺(化合物 250)

【0637】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.24 (dt, *J* = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 407 (M+H)⁺。

實例 152：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-乙基-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 251)

【0638】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.39 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.79 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 408 (M+H)⁺。

實例 153：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-乙基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(化合物 252)

【0639】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.11 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 407 (M+H)⁺。

實例 154：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲氧基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 253)

【0640】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2

Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 410 (M+H)⁺。

實例 155 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-乙基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 254)

【0641】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 421 (M+H)⁺。

實例 156 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(丙-2-基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺(化合物 255)

【0642】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.12 (qd, *J* = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 422 (M+H)⁺。

實例 157 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-環丙基-1,2-噁唑-3-甲醯胺(化合物 256)

【0643】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.19 (tt, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.18 - 1.03 (m, 2H), 0.96 - 0.78 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 420 (M+H)⁺。

實例 158 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 257)

【0644】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J*

= 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 394 (M+H)⁺。

實例 159 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺(化合物 258)

【0645】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.54 (dt, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 429 (M+H)⁺。

實例 160 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡啶-2-甲醯胺(化合物 259)

【0646】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.20 - 3.96 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.30 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 419 (M+H)⁺。

實例 161 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-(甲氧基甲基)-1*H*-吡啶-3-甲醯胺(化合物 260)

【0647】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 - 8.70 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.31 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 423 (M+H)⁺。

實例 162 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}嘧啶-4-甲醯胺(化合物 261)

【0648】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.58 (s, 1H), 9.31 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 9.06 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.99

(dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 407 (M+H)⁺。

實例 163 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-氟吡啶-2-甲醯胺(化合物 262)

【0649】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (dd, $J = 2.9, 0.6$ Hz, 1H), 8.08 (ddd, $J = 8.7, 4.7, 0.6$ Hz, 1H), 7.90 (td, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 408 (M+H)⁺。

實例 164 : *N*²-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-*N*⁴-(3,3-二氟環丁基)吡啶-2,4-二甲醯胺(化合物 263)

實例 164A : 2-((3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲醯基)異菸鹼酸

【0650】 用實例 39B 中所描述之反應條件，用實例 105 之產物取代實例 39A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 434 (M+H)⁺。

實例 164B : *N*²-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-*N*⁴-(3,3-二氟環丁基)吡啶-2,4-二甲醯胺

【0651】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 164A 之產物取代實例 12B 之產物並用 3,3-二氟環丁胺鹽酸鹽(PharmaBlock)取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.76 (dd, $J = 5.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.93

(dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.35 (br s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 523 (M+H)⁺。

實例 165: 2-(4-氯苯氧基)-*N*-(3-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 264)

實例 165A : {3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺基甲酸第三丁酯

【0652】 向(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯(PharmaBlock, 1.1 g, 5.55 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液中添加三乙胺(2.320 mL, 16.64 mmol), 隨後添加 4-氯苯氧基乙醯氯(0.87 mL, 5.6 mmol)。使混合物在環境溫度下攪拌 4 小時。經由過濾分離所得固體, 得到標題化合物(2.0 g, 5.45 mmol, 98% 產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 367 (M+H)⁺。

實例 165B : *N*-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙醯胺三氟乙酸鹽

【0653】 在環境溫度下, 向實例 165A 之產物(2g, 5.45 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(8.40 mL, 109 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 2 小時, 接著減壓濃縮並與甲苯共沸, 得到標題化合物(1.5 g, 3.9 mmol, 72% 產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.66 (s, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 267 (M+H)⁺。

實例 165C : 2-(4-氯苯氧基)-*N*-(3-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺

【0654】 用((1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-基)氧基)參(二甲基胺基)麟鎢六氟磷酸鹽(V) (69.7 mg, 0.158 mmol)處理實例 165B 之產物(100 mg, 0.26 mmol)、5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮(Combi-Blocks, 25.8 mg, 0.131 mmol)及 *N*-乙基-*N*-

異丙基丙-2-胺(0.092 mL, 0.525 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物 4 小時且接著減壓濃縮。殘餘物經由 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100 Å AXIA™管柱 250 mm $\times$ 21.2 mm, 流動速率 25 mL/min, 10-90%梯度的乙腈/緩衝液(含 0.1%三氟乙酸的水))純化, 得到標題化合物(17 mg, 0.038 mmol, 15%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.88 - 7.77 (m, 3H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.33 (s, 6H); MS (APCI⁺) *m/z* 446 (M+H)⁺。

實例 166 : 2-(4-氯苯氧基)-*N*-(3-{[5-(4-氯苯基)-1,2-噁唑-3-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 265)

實例 166A : 2-(4-氯苯氧基)-*N*-(3-異硫氰酸根基雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺

【0655】 用 1,1'-硫羰基雙(吡啶-2(1*H*)-酮) (122 mg, 0.525 mmol)於二氯甲烷(2.5 mL)中之溶液逐滴處理溶於二氯甲烷(0.5 mL)中之實例 165B 之產物(200 mg, 0.53 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.092 mL, 0.525 mmol), 在環境溫度下攪拌 2 小時且接著減壓濃縮。藉由急驟層析法(矽膠, 30%乙酸乙酯/己烷)純化, 得到標題化合物(158 mg, 0.51 mmol, 97%產率)。MS (APCI⁺) *m/z* 309 (M+H)⁺。

實例 166B : 2-(4-氯苯氧基)-*N*-(3-{[(1*Z*)-3-(4-氯苯基)-1-(甲基硫基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺

【0656】 向溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之 1-(4-氯苯基)乙酮(0.033 mL, 0.256 mmol)中添加氫化鈉(10.2 mg, 0.26 mmol), 並在環境溫度下攪拌混合物 30 分鐘。逐滴添加實例 166A 之產物(0.079 g, 0.26 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.50 mL)中之溶液, 並在環境溫度下攪拌反應混合物 2 小時。添加碘甲烷(0.28 mmol, 0.018 mL), 並使反應混合物在環境溫度下攪拌 2 小時。減壓濃縮混合物, 得到標題化合物(0.12 g, 0.25 mmol, 98%產率), 不經純化即使用或表徵。

實例 166C : 2-(4-氯苯氧基)-N-(3-{[5-(4-氯苯基)-1,2-噁唑-3-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺

【0657】 用 50%脛胺水溶液(0.066 mL, 1.0 mmol)處理溶於乙醇(1 mL)中的實例 166B 之產物(0.12 g, 0.25 mmol)。在 100°C 下攪拌反應 2 小時且接著減壓濃縮。殘餘物藉由 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100 Å AXIA™管柱 250 mm $\times$ 21.2 mm, 流動速率 25 mL/min, 10-90%梯度的乙腈/緩衝液(含 0.1%三氟乙酸之水))純化, 得到標題化合物(22 mg, 0.050 mmol, 20%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.69 (s, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.25 (s, 6H); MS (APCI⁺) *m/z* 445 (M+H)⁺。

實例 167 : N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-環丙基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 266)

【0658】 將 5-環丙基吡嗪-2-甲酸(AniChem, 20 mg, 0.122 mmol)與二氯甲烷(1 mL)一起攪拌並添加草醯氯(2.0 M 之二氯甲烷溶液, 0.61 mL), 隨後添加一滴 *N,N*-二甲基甲醯胺。在環境溫度下攪拌 5 分鐘後, 減壓濃縮反應混合物並向所得殘餘物中添加實例 4A 之產物(35 mg, 0.12 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液。在環境溫度下攪拌所得混合物 30 分鐘並減壓濃縮。將殘餘物溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中, 經由玻璃微纖維粉過濾且接著藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™管柱, 30 $\times$ 100 mm, 流動速率 40 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至 pH 10)]純化, 得到標題化合物(16 mg, 0.037 mmol, 31%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 7H), 1.17 - 1.09 (m, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 2H); MS (ESI⁺) *m/z* 431

(M+H)⁺。

實例 168：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(呋喃-2-基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 267)

【0659】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.94 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 456 (M+H)⁺。

實例 169：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基嘧啶-2-甲醯胺(化合物 268)

【0660】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.34 (s, 1H), 8.79 - 8.77 (m, 2H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 405 (M+H)⁺。

實例 170：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(乙基胺基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 269)

實例 170A：5-(乙基胺基)吡啶甲酸乙酯

【0661】 將乙胺(2.0 M 之四氫呋喃溶液, 6 mL)及 5-氟吡啶-2-甲酸乙酯 (FluoroChem, 150 mg, 0.887 mmol)組合於 20 mL 微波管中。在 Biotage® Initiator+ 微波反應器中加熱該管並在 120°C 下照射 30 分鐘, 接著在 180°C 下照射一小時並在 200°C 下加熱 30 分鐘。減壓濃縮所得反應混合物。將殘餘物溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中, 經由玻璃微纖維粉過濾且藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μ m 管柱, 25 $\times$ 150 mm, 流動速率 80 mL/min, 3-100%梯

度的乙腈/緩衝液(0.1%三甲胺)]純化，得到標題化合物(86 mg，0.443 mmol，50%產率)。MS (ESI⁺) m/z 217 (M+Na)⁺。

實例 170B：5-(乙基胺基)吡啶甲酸 三氟乙酸

【0662】 用實例 49C 中所描述之反應條件，用實例 170A 之產物取代實例 49B 之產物，得到標題化合物之鈉鹽，藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μ m 管柱，25 × 150 mm，流動速率 80 mL/min，3-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]進一步純化，得到標題化合物。MS (DCI) m/z 184 (M+NH₄)⁺。

實例 170C：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(乙基胺基)吡啶-2-甲醯胺

【0663】 用實例 13 中所描述之反應及純化條件，用實例 170B 之產物取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 2.8, 0.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.11 (qd, *J* = 7.1, 5.2 Hz, 2H), 2.31 (br s, 6H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)；MS (ESI⁺) m/z 433 (M+H)⁺。

實例 171：*N*²-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-*N*⁵-乙基吡啶-2,5-二甲醯胺(化合物 270)

實例 171A：5-(乙基胺甲醯基)吡啶甲酸甲酯

【0664】 用實例 167 中所描述之反應及純化條件，用 6-(甲氧基羰基)菸鹼酸 (Combi-Blocks)取代 5-環丙基吡啶-2-甲酸並用乙胺取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 209 (M+H)⁺。

實例 171B：*N*²-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-*N*⁵-乙基吡啶-2,5-二甲醯胺

【0665】 用實例 52 中所描述的反應及純化條件，用實例 171A 之產物取代實例 49A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 120°C) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.97 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.79 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.37 - 3.23 (m, 2H), 2.34 (br s, 6H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 461 (M+H)⁺。

實例 172: 2-(4-氯苯氧基)-*N*-(3-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 271)

【0666】 在 50°C 下，將 4-氯苯甲醯肼(0.038 g, 0.220 mmol)及實例 166A 之產物(0.068 g, 0.220 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液攪拌 3 小時並逐滴添加濃硫酸(0.24 mL, 4.40 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物 16 小時，接著用飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)淬滅，並用二氯甲烷(2 × 5 mL)萃取。有機層經矽藻土乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物藉由 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100 Å AXIA™管柱 250 mm × 21.2 mm，流動速率 25 mL/min，20-100%梯度的乙腈/緩衝液(含 0.1%三氟乙酸之水))純化，得到標題化合物(60 mg, 0.13 mmol, 59%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (APCI⁺) *m/z* 461 (M+H)⁺。

實例 173: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基-1,2-噁唑-3-甲醯胺(化合物 272)

【0667】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 5-甲基異噁唑-3-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.03 (dd, *J* = 8.9,

4.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (ddd, $J = 12.3, 9.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.12 - 1.74 (m, 9H) ;

MS (ESI⁺) m/z 452.1 (M+H)⁺。

實例 174 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基-1,2-噁唑-3-甲醯胺(化合物 273)

【0668】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.46 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.82 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.41 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.28 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 394 (M+H)⁺。

實例 175 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 274)

【0669】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-甲氧基吡嗪-2-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.25 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.80 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.32 (ddd, $J = 13.2, 9.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.85 (dddd, $J = 19.0, 11.6, 7.5, 3.1$ Hz, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 479.2 (M+H)⁺。

實例 176 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-乙基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 275)

【0670】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.60 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.16 (td, $J = 7.4, 3.1$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 407 (M+H)⁺。

實例 177 : 2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺甲醯基)吡啶

-4-甲酸(化合物 276)

【0671】 用實例 39B 中所描述之反應條件，用實例 105 之產物取代實例 39A 之產物，得到標題化合物之鈉鹽，藉由 HPLC[YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μ m 管柱，25 $\times$ 150 mm，流動速率 80 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]進一步純化，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 434 (M+H)⁺。

實例 178：*N*-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 277)

實例 178A：N-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺

【0672】 用實例 63C 中所描述之反應及純化條件，用(3,4-二氟苯氧基)乙酸(Combi-Blocks)取代 5-甲基吡嗪-2-甲酸，並用先前所述之 pH 10 緩衝液取代 0.1% 三氟乙酸緩衝液用於製備型 HPLC，得到標題化合物。MS (ESI⁺) *m/z* 269 (M+H)⁺。

實例 178B：N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺

【0673】 用實例 13 中所描述之反應及純化條件，用 6-(三氟甲氧基)菸鹼酸(Oakwood)取代實例 12B 之產物且用實例 178A 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.77 - 8.75 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.10 (ddd, *J* = 12.6, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 458 (M+H)⁺。

實例 179：5-(二氟甲基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡嗪-2-甲醯胺(化合物 278)

【0674】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.62 (s, 1H), 9.26 - 9.23 (m, 1H), 9.01 - 8.98 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.21 (t, *J* = 54.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.38 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 425 (M+H)⁺。

實例 180: 4-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺甲醯基)吡啶-2-甲酸乙酯(化合物 279)

【0675】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.86 (dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.41 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.37 (br s, 6H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 462 (M+H)⁺。

實例 181: 4-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺甲醯基)吡啶-2-甲酸(化合物 280)

【0676】 將實例 180 之產物(84 mg, 0.18 mmol)溶解於甲醇(2 mL)中。添加氫氧化鈉水溶液(2.5 M, 0.29 mL)，且在環境溫度下攪拌所得混合物 10 分鐘。向所得懸浮液中添加 HCl 溶液(3.0 M 之二噁烷溶液, 0.273 mL)，且所得澄清溶液經由微纖維玻璃料過濾且藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μ m 管柱, 25 $\times$ 150 mm, 流動速率 80 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]純化，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.44 - 8.42 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 434 (M+H)⁺。

實例 182: *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(2-羥基乙基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 281)

【0677】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.49 (dd, *J* = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 450 (M+H)⁺。

實例 183：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(2-羥基乙基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 282)

【0678】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.35 (br s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 434 (M+H)⁺。

實例 184：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-[(*E*)-2-環丙基乙烯基]吡啶-2-甲醯胺(化合物 283)

實例 184A：(*E*)-5-(2-環丙基乙烯基)吡啶甲酸第三丁酯

【0679】 用實例 39A 中所描述的反應及純化條件，用(*E*)-2-環丙基乙烯基硼酸頻哪醇酯(Aldrich)取代 3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-硼酸頻哪醇酯且用 5-溴吡啶甲酸第三丁酯(Combi-Blocks)取代 2-溴噁唑-5-甲酸酯，得到標題化合物。MS (ESI⁺) *m/z* 268 (M+Na)⁺。

實例 184B：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-[(*E*)-2-環丙基乙烯基]吡啶-2-甲醯胺

【0680】 將實例 184A 之產物(20 mg, 0.082 mmol)溶解於三氟乙酸(1 mL, 13 mmol)中並在環境溫度下攪拌 10 分鐘。真空濃縮反應混合物並向所得殘餘物中依序添加實例 6C 之產物(42 mg, 0.08 mmol)、三乙胺(0.068 mL, 0.49 mmol)、

N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(33 mg, 0.09 mmol, HATU)。在環境溫度下攪拌混合物 30 分鐘。所得溶液經由微纖維玻璃料過濾且藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™管柱, 30 × 100 mm, 流動速率 40 mL/min, 5-100% 梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至 pH 10)]純化, 得到標題化合物(23 mg, 0.05 mmol, 62%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 15.9, 9.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (br s, 6H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 0.91 - 0.81 (m, 2H), 0.63 - 0.55 (m, 2H); MS (ESI⁺) *m/z* 456 (M+H)⁺。

實例 185: 2-(4-氯苯氧基)-*N*-(3-{[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 284)

【0681】 在 90°C 下, 將實例 165B 之產物(50 mg, 0.13 mmol)、5-氯-3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑(29.7 mg, 0.14 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.069 mL, 0.39 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.50 mL)中之溶液攪拌 2 小時並減壓濃縮。殘餘物藉由 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱 250 mm × 21.2 mm, 流動速率 25 mL/min, 10-80%梯度的乙腈/緩衝液(含 0.1%三氟乙酸之水))純化, 得到標題化合物(23 mg, 0.052 mmol, 40%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (APCI⁺) *m/z* 446 (M+H)⁺。

實例 186: *N*-(3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺(化合物 285)

【0682】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.28 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 410 (M+H)⁺。

實例 187：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3,5-二甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 286)

【0683】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3,5-二甲基吡嗪-2-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.09 (dq, *J* = 9.5, 3.3 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (ddd, *J* = 12.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 477.1 (M+H)⁺。

實例 188：2-(4-氯苯氧基)-*N*-(3-{[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 287)

實例 188A：3-氯-5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑

【0684】 在冰浴中冷卻 5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-胺(0.25 g, 1.29 mmol)於濃鹽酸(2.0 mL, 64.4 mmol)中之溶液並用亞硝酸鈉(0.18 g, 2.6 mmol)於水(0.5 mL)中之溶液處理。在浸浴中攪拌反應 1 小時且接著在環境溫度下攪拌 2 小時。用乙酸乙酯(10 mL)萃取反應混合物並用水(2 × 10 mL)洗滌。有機層經矽藻土乾燥，過濾並減壓濃縮，得到標題化合物(30 mg, 0.14 mmol, 11%產率)。MS (APCI⁺) *m/z* 216 (M+H)⁺。

實例 188B：2-(4-氯苯氧基)-*N*-(3-{[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺三氟乙酸鹽

【0685】 在 100°C 下，將實例 165B 之產物(50 mg, 0.13 mmol)、實例 188A 之產物(30 mg, 0.14 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.069 mL, 0.39 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.50 mL)中之溶液攪拌 24 小時且接著使其冷卻至環境溫度並減壓濃縮。殘餘物藉由 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100 Å AXIA™管柱 250 mm $\times$ 21.2 mm, 流動速率 25 mL/min, 10-90%梯度的乙腈/緩衝液(含 0.1%三氟乙酸之水))純化，得到標題化合物(12 mg, 0.21 mmol, 16%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.86 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 6H); MS (APCI⁺) *m/z* 446 (M+H)⁺。
實例 189: *N*⁴-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-*N*²-(2-羥基乙基)吡啶-2,4-二甲醯胺(化合物 288)

【0686】 用實例 167 中所描述的反應及純化條件，用實例 181 之產物取代 5-環丙基吡嗪-2-甲酸且用乙醇胺取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.56 (s, 1H), 8.81 - 8.69 (m, 3H), 8.43 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.40 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.36 (br s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 477 (M+H)⁺。
實例 190: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(2-環丙基乙基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 289)

實例 190A: 5-(2-環丙基乙基)吡啶甲酸第三丁酯:(*E*)-5-(2-環丙基乙烯基)吡啶甲酸第三丁酯(3:1)

【0687】 向密封管(5 mL)裝入實例 184A 之產物(50 mg, 0.204 mmol)、鈀/碳 (Aldrich, 10 重量% - 濕載體, 1 mg, 0.47 μ mol)、甲酸鉍(90 mg, 1.43 mmol)及乙醇(4.0 mL)。該管密封並在 45°C 下攪拌 1 小時且接著在 100°C 下攪拌 1 小時，並在 90°C 下攪拌 8 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，經由微纖維玻璃料過

濾，減壓濃縮，且所得殘餘物經由急驟層析法(SiO_2 ，10-30%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(32 mg，3:1 混合物，0.13 mmol，64%產率)。MS (ESI^+) m/z 190, 192 ($\text{M}-(\text{第三丁基})^+$)。

實例 190B：5-(2-環丙基乙基)吡啶甲酸, 0.15 三甲胺

【0688】 將實例 190A 之產物(32 mg，0.13 mmol)溶解於三氟乙酸(1 mL，13 mmol)中並在 50°C 下攪拌 30 分鐘。真空濃縮反應混合物，將其溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中，經由玻璃微纖維粉過濾且藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm 管柱，50 $\times$ 100 mm，流動速率 90 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三甲胺)]純化，得到標題化合物(16 mg，0.08 mmol，61%產率)。 ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.62 (q, $J = 7.1$ Hz, 0.9H, 三乙胺), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.3H, 三乙胺), 0.73 - 0.62 (m, 1H), 0.43 - 0.32 (m, 2H), 0.06 - 0.02 (m, 2H)；MS (ESI^+) m/z 192 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 190C：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(2-環丙基乙基)吡啶-2-甲醯胺

【0689】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 190B 之產物取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 (dd, $J = 2.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.34 (br s, 6H), 1.50 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.72 - 0.61 (m, 1H), 0.41 - 0.34 (m, 2H), 0.06 - -0.01 (m, 2H)；MS (ESI^+) m/z 458 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 191：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-乙基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 290)

【0690】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.61 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 6.70 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.86 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 6H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 408 (M+H)⁺。

實例 192：5-(2-環丙基乙基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-2-甲醯胺(化合物 291)

【0691】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 190B 之產物取代實例 12B 之產物且用實例 178A 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 - 8.45 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.09 (ddd, J = 12.5, 6.7, 2.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (br s, 6H), 1.50 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.72 - 0.61 (m, 1H), 0.41 - 0.34 (m, 2H), 0.05 - -0.02 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 442 (M+H)⁺。

實例 193：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基]-2-乙基-1,3-噻唑-5-甲醯胺(化合物 292)

【0692】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 424 (M+H)⁺。

實例 194：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基]-2-丙基-1,3-噻唑-5-甲醯胺(化合物 293)

【0693】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H),

2.32 (s, 6H), 1.73 (h, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 438 (M+H)⁺。

實例 195 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-乙基-4-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 294)

【0694】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.93 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 438 (M+H)⁺。

實例 196 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 295)

【0695】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.28 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 394 (M+H)⁺。

實例 197 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 296)

實例 197A : {4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}胺基甲酸苯甲酯

【0696】 將 *N,N*-二甲基甲醯胺(9.9 mL)、三乙胺(0.97 mL, 6.93 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(0.489 g, 1.29 mmol, HATU)依序添加至(4-胺基雙環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽(MacroChem, 0.28 g, 0.99 mmol)及 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(Aldlab Chemicals, 0.223 g, 1.09 mmol)之混合物中。接著在環境溫度下攪拌反應混合物 1 小時。所得溶液經由微纖維玻璃料過濾且藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™

C18 5 μm OBD 管柱， $30 \times 100 \text{ mm}$ ，流動速率 40 mL/min ，20-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至 pH 10)]純化，得到標題化合物(0.36 g，0.83 mmol，84%產率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8.45 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2 \text{ Hz}$, 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 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 197B：*N*-(4-胺基雙環[2.1.1]己-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺三氟乙酸鹽

【0697】 將實例 197A 之產物(110 mg，0.254 mmol)溶解於三氟乙酸(2.0 mL，26.0 mmol)中並在密封管中，在 80°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度且接著真空濃縮。將所得殘餘物溶解於甲醇(3.0 mL)中，經由微纖維玻璃料過濾並藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm 管柱， $50 \times 150 \text{ mm}$ ，流動速率 130 mL/min ，3-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(95 mg，0.230 mmol，91%產率)。MS (ESI^+) m/z 299 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 197C：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺

【0698】 將 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)、三乙胺(0.081 mL，0.58 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(48 mg，0.126 mmol，HATU)依序添加至實例 197B 之產物(40 mg，0.097 mmol)及 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸(Manchester，16.9 mg，0.097 mmol)之混合物中。接著在環境溫度下攪拌反應混合物 0.5 小時。所得溶液經由微纖維玻璃料過濾且藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD 管柱， $30 \times 100 \text{ mm}$ ，流動速率 40 mL/min ，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至 pH 10)]純化，得到標題化合物(39 mg，0.086 mmol，88%產率)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.34 (s, 1H), 9.31 - 9.22 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.50 (t, J

= 8.9 Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 54.0$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 3.0, 1.1$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 1.99 - 1.80 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 455 (M+H)⁺。

實例 198：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 297)

【0699】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.68 (dt, $J = 2.8, 0.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 8.8, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 488 (M+H)⁺。

實例 199：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 298)

【0700】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.77 (dd, $J = 2.6, 0.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 488 (M+H)⁺。

實例 200：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 299)

【0701】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.1$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.27 - 4.22 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.34 (br s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 464 (M+H)⁺。

實例 201：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 300)

【0702】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 72.5 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.32 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 456 (M+H)⁺。

實例 202：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲氧基苯甲醯胺(化合物 301)

【0703】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8.84 (s, 0H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.88 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 419 (M+H)⁺。

實例 203：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二甲氧基苯甲醯胺(化合物 302)

【0704】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8.95 (s, 1H), 7.57 - 7.36 (m, 3H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (dt, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 6H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 449 (M+H)⁺。

實例 204：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3,5-二甲氧基苯甲醯胺(化合物 303)

【0705】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.64 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.35 (s, 6H) ;

MS (ESI⁺) m/z 449 (M+H)⁺。

實例 205：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}呋喃-2-甲醯胺
(化合物 304)

【0706】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.78 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 379 (M+H)⁺。

實例 206：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}呋喃-3-甲醯胺
(化合物 305)

【0707】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8.13 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.1, 3.0, 1.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.32 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 379 (M+H)⁺。

實例 207：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}噻吩-3-甲醯胺
(化合物 306)

【0708】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8.14 - 8.04 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 395 (M+H)⁺。

實例 208：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1*H*-吡咯-2-甲醯胺
(化合物 307)

【0709】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 6.08 (dd, J = 3.6, 2.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.30 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z

395 (M+NH₄)⁺。

實例 209：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 308)

【0710】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 9.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 396 (M+H)⁺。

實例 210：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺(化合物 309)

【0711】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 396 (M+H)⁺。

實例 211：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(化合物 310)

【0712】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8.01 (s, 2H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.32 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 379 (M+H)⁺。

實例 212：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 311)

【0713】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.8, 3.0, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 380 (M+H)⁺。

實例 213：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-甲醯胺(化合物 312)

【0714】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.26 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 408 (M+H)⁺。

實例 214：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1*H*-吡啶-3-甲醯胺(化合物 313)

【0715】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 3H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 3.0, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.38 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 428 (M+H)⁺。

實例 215：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-8-甲基-4-側氧基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(化合物 314)

【0716】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 9.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.39 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 471 (M+H)⁺。

實例 216：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1-苯并呋喃-3-甲醯胺(化合物 315)

【0717】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 10.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (dt, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.94 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.14 - 2.03 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 447 (M+H)⁺。

實例 217：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-丙氧基苯甲醯胺(化合物 316)

【0718】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8.83 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.88 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.74 (h, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 447 (M+H)⁺。

實例 218：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物 317)

【0719】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 429 (M+H)⁺。

實例 219：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1*H*-呋唑-3-甲醯胺(化合物 318)

【0720】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8.22 - 8.10 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.39 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 429 (M+H)⁺。

實例 220：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物 319)

【0721】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.47

- 7.45 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 2.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 459 (M+H)⁺。

實例 221 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(化合物 320)

【0722】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.74 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.33 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 379 (M+H)⁺。

實例 222 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(三氟甲氧基)苯甲醯胺(化合物 321)

【0723】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.88 (dt, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 473 (M+H)⁺。

實例 223 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-羥基吡啶-3-甲醯胺(化合物 322)

【0724】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.31 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 406 (M+H)⁺。

實例 224 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-乙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 323)

【0725】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 9.42 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (dt, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.64 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 408 (M+H)⁺。

實例 225 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 324)

【0726】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 408 (M+H)⁺。

實例 226 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-胺磺醯基吡啶-3-甲醯胺(化合物 325)

【0727】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.43 (s, 1H), 9.06 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.40 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 469 (M+H)⁺。

實例 227 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 326)

【0728】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-甲基-1,2-噁唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 5.09 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (dd, $J = 11.9, 8.7$ Hz, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 1.76 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) m/z 452.1 (M+H)⁺。

實例 228：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-環丙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 327)

【0729】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-環丙基-1,2-噁唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.05 (dt, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 2.32 (td, *J* = 11.2, 10.4, 5.1 Hz, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 3H), 1.87 (dq, *J* = 18.7, 7.6, 6.2 Hz, 7H), 1.06 - 0.95 (m, 2H), 0.81 - 0.72 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 478.1 (M+H)⁺。

實例 229：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2,1-苯并噁唑-3-甲醯胺(化合物 328)

【0730】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 2,1-苯并噁唑-3-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.76 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 12.5, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.13 - 1.76 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 488.1 (M+H)⁺。

實例 230：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 329)

【0731】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.84 (tt, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 0.93 - 0.81 (m, 2H), 0.65 - 0.55 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 433 (M+H)⁺。

實例 231：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 330)

【0732】 標題化合物係使用實例 68 中所述之方法，用 3-甲基-1,2-噁唑-5-甲酸取代吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (dt, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 2.28 (td, *J* = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (ddd, *J* = 12.6, 10.5, 5.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.69 (m, 8H)；MS (ESI⁺) *m/z* 452.1 (M+H)⁺。

實例 232：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-環丙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 331)

【0733】 標題化合物係使用實例 68 中所述之方法，用 3-環丙基-1,2-噁唑-5-甲酸取代吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.60 (s, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.14 (dt, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 12.7, 9.5, 2.9 Hz, 1H), 2.10 - 1.69 (m, 9H), 1.05 - 0.94 (m, 2H), 0.79 - 0.68 (m, 2H)；MS (ESI⁺) *m/z* 478.1 (M+H)⁺。

實例 233：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2,1-苯并噁唑-3-甲醯胺(化合物 332)

【0734】 標題化合物係使用實例 68 中所述之方法，用 2,1-苯并噁唑-3-甲酸取代吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.24 (dd, *J* = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 22.7, 2.8 Hz, 1H), 2.17 (ddd, *J* = 12.7, 10.3, 5.4 Hz, 1H), 2.08 - 1.88 (m, 4H), 1.90 - 1.73 (m, 4H)；MS (ESI⁺) *m/z* 488.1

(M+H)⁺。

實例 234：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基]-4-(經基甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 333)

【0735】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.92 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 5.50 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 434 (M+H)⁺。

實例 235：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-丙基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 334)

實例 235A：5-丙基吡嗪-2-甲酸甲酯

【0736】 向 20 mL 密封管中裝入 5-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(Ark Pharm, 4.0 g, 1.84 mmol)、參(二亞苳基丙酮)二鈹(0) (0.025 g, 0.028 mmol)、三(2-呋喃基)膦(0.026 g, 0.111 mmol)及 *N,N*-二甲基甲醯胺(4.6 mL)。用氮氣流淨化該管 2 分鐘，密封並在環境溫度下攪拌。經由套管針經 2 分鐘逐滴添加溴化丙基鋅(II)(0.5 M 之四氫呋喃溶液, 5.16 mL)。在環境溫度下攪拌反應混合物 1 小時，且接著用水(0.5 mL)淬滅。短暫減壓濃縮所得混合物以移除大部分四氫呋喃溶劑。所得溶液經由纖維玻璃料過濾且藉由反相急驟層析法[150 g Redisep® Gold C18 管柱，流動速率 110 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]直接純化，得到呈淺黃色糖漿狀之標題化合物(0.33 g, 1.83 mmol, 99%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 181 (M+H)⁺。

實例 235B：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-丙基吡嗪-2-甲醯胺

【0737】 用實例 52 中所描述的反應及純化條件，用實例 235A 之產物取代實

例 49A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.06 - 9.04 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.61 - 8.58 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.74 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 433 (M+H)⁺。

實例 236：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(2-氟基乙基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 335)

實例 236A：5-(2-氟基乙基)吡啶甲酸第三丁酯

【0738】 向 20 mL 密封管中裝入參(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (0.049 g, 0.053 mmol)、三第三丁基磷鎢四氟硼酸鹽(Strem, 0.037 g, 0.127 mmol)、5-溴吡啶甲酸第三丁酯(Combi-Blocks, 0.456 g, 1.767 mmol)及 *N,N*-二甲基甲醯胺(8.8 mL)。用氮氣流淨化該管 2 分鐘，密封並在環境溫度下攪拌。經由套管針經 2 分鐘逐滴添加溴化 2-氟基乙基鋅(0.5 M 之四氫呋喃溶液, 4.77 mL)。在環境溫度下攪拌反應混合物 6 小時且接著在 75°C 下攪拌 18 小時。將反應物冷卻至環境溫度並用水(0.5 mL)淬滅，且短暫減壓濃縮所得混合物以移除大部分四氫呋喃溶劑。所得溶液經由微纖維玻璃料過濾且藉由反相急驟層析法[150 g Redisep® Gold C18 管柱，流動速率 110 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]直接純化，得到標題化合物(0.15 g, 0.65 mmol, 37%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 233 (M+H)⁺。

實例 236B：5-(2-氟基乙基)吡啶甲酸

【0739】 用實例 190B 中所描述的反應及純化條件，用實例 236A 之產物取代實例 190A 之產物且用 0.1%三氟乙酸緩衝液取代 0.1%三甲基胺緩衝液用於製備型 HPLC，得到標題化合物。MS (ESI⁺) *m/z* 177 (M+H)⁺。

實例 236C：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(2-氟基乙基)吡啶-2-甲醯胺

【0740】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 236B 之產物取代實

例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.33 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 443 (M+H)⁺。

實例 237：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-5-(2-氟基乙基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 336)

【0741】 用實例 197C 中所描述的反應及純化條件，用實例 236B 之產物取代 5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 395 (M+H)⁺。

實例 238：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 337)

【0742】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 73.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 1.96 - 1.78 (m, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 470 (M+H)⁺。

實例 239：3-第三丁基-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(化合物 338)

【0743】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.23 (s, 9H) ; MS

(ESI⁺) m/z 449 (M+H)⁺。

實例 240：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-苯基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 339)

【0744】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8.26 (s, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 3H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 472 (M+H)⁺。

實例 241：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 340)

【0745】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.37 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 469 (M+H)⁺。

實例 242：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-甲醯胺(化合物 341)

【0746】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.13 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 444 (M+H)⁺。

實例 243：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-7-甲醯胺(化合物 342)

【0747】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9

Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 9.0, 2.8, 1.1$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.38 (s, 6H) ;

MS (ESI⁺) m/z 470 (M+H)⁺。

實例 244 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-丙基-1*H*-吡啶-3-甲醯胺(化合物 343)

【0748】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 9.0, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.10 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.80 (h, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 421 (M+H)⁺。

實例 245 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-苯基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 344)

【0749】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8.18 - 8.08 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 3H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.38 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 456 (M+H)⁺。

實例 246 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-5-苯基-1*H*-吡啶-3-甲醯胺(化合物 345)

【0750】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.62 - 7.45 (m, 6H), 7.08 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 469 (M+H)⁺。

實例 247 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,2-苯并噁唑-3-甲醯胺(化合物 346)

【0751】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O)

δ ppm 8.10 (dt, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.86 (dt, $J = 8.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 8.5, 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.08 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.41 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 430 (M+H)⁺。

實例 248 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-苯并噁唑-2-甲醯胺(化合物 347)

【0752】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.08 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.39 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 430 (M+H)⁺。

實例 249 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(2-甲基丙基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 348)

【0753】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (ddd, $J = 9.1, 3.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.94 (dp, $J = 13.5, 7.1, 6.6$ Hz, 1H), 1.23 (dd, $J = 6.7, 5.7$ Hz, 2H), 0.90 (dd, $J = 6.6, 3.7$ Hz, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 436 (M+H)⁺。

實例 250 : *N*-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羟基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 349)

實例 250A : *N*-(4-胺基-3-羟基雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【0754】 標題化合物係使用實例 68F-68I 中所述之方法，用 2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.00 (s, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (dt, $J = 10.6, 9.3$ Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J = 12.7, 6.7, 3.1$ Hz, 1H), 6.75 (dtd, $J = 8.5, 3.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (dt, $J = 9.3, 2.4$

Hz, 1H), 2.32 (ddd, $J = 12.9, 9.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.85 (tt, $J = 13.6, 6.9$ Hz, 5H), 1.68 (ddt, $J = 11.5, 7.2, 3.5$ Hz, 1H), 1.59 (ddt, $J = 14.4, 10.3, 2.2$ Hz, 1H) ; MS (ESI⁺) m/z 327.3 (M+H)⁺。

實例 250B : *N*-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

【0755】 標題化合物係使用實例 68 中所述之方法，用實例 250A 取代實例 68I 且用 5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸取代吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.02 - 8.96 (m, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (dt, $J = 10.6, 9.3$ Hz, 1H), 7.01 (ddd, $J = 12.7, 6.7, 3.0$ Hz, 1H), 6.73 (dtd, $J = 8.6, 3.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.99 (ddd, $J = 9.6, 3.8, 1.5$ Hz, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.32 (ddd, $J = 12.8, 9.4, 2.8$ Hz, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 2.02 - 1.67 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) m/z 500.1 (M+H)⁺。

實例 251 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(丙-2-基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 350)

【0756】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.03 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 422 (M+H)⁺。

實例 252 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-乙氧基苯甲醯胺(化合物 351)

【0757】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8.88 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.87 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺)

m/z 433 (M+H)⁺。

實例 253：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)-*N*-甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 352)

實例 253A：(3-{[5-(二氟甲基)吡嗪-2-羰基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯

【0758】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸(Ark Pharm)取代實例 12B 之產物且用(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯(PharmaBlock)取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 299 (M-(第三丁基))⁺。

實例 253B：(3-{[5-(二氟甲基)吡嗪-2-羰基](甲基)胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯

【0759】 向溶於 *N,N*-二甲基乙醯胺(3 mL)中之實例 253A 之產物(103 mg, 0.291 mmol)中一次性添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液, 15.4mg, 0.385 mmol)，隨後添加四氫呋喃(2 mL)。在環境溫度下攪拌 5 分鐘後，一次性添加碘甲烷(0.029 mL, 0.465 mmol)。1 小時後，用水(1 mL)淬滅反應，且短暫減壓濃縮所得溶液，直至留下不到 4 mL 體積。接著經由微纖維玻璃料過濾混合物且藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™管柱, 30 × 100 mm, 流動速率 40 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至 pH 10)]純化，得到標題化合物(64 mg, 0.17 mmol, 60%產率)。MS (ESI⁺) m/z 369 (M+H)⁺。

實例 253C：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)-*N*-甲基吡嗪-2-甲醯胺

【0760】 用實例 184B 中所描述的反應及純化條件，用實例 253B 之產物取代實例 184A 之產物且用 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(Aldlab Chemicals)取代實例 6C

之產物，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆, 120°C) δ ppm 8.91 - 8.90 (m, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 54.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.16 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 455 (M+H)⁺。

實例 254 : 3-第三丁基-*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 353)

【0761】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-第三丁基-1,2-噁唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 12.4, 9.1, 1.8 Hz, 1H), 2.05 - 1.82 (m, 9H), 1.24 (s, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 494.2 (M+H)⁺。

實例 255 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺(化合物 354)

【0762】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.61 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 6.70 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.86 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 6H), 1.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 408 (M+H)⁺。

實例 256 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-*N*,3-二甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 355)

實例 256A : {3-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-羰基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺基甲酸第三丁酯

【0763】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用 3-甲基異噁唑-5-甲酸(Alfa Aesar)取代實例 12B 之產物且用(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯

(PharmaBlock)取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 330 (M+Na)⁺。

實例 256B：*{3-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-羰基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺基甲酸第三丁酯*

【0764】 用實例 253B 中所描述的反應及純化條件，用實例 256A 之產物取代實例 253A 之產物，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 344 (M+Na)⁺。

實例 256C：*N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-N,3-二甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺*

【0765】 用實例 184B 中所描述的反應及純化條件，用實例 256B 之產物取代實例 184A 之產物，且用 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(Aldlab Chemicals)取代實例 6C 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 90°C) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (br s, 6H)；MS (ESI⁺) m/z 408 (M+H)⁺。

實例 257：*N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}吡啶-2-甲醯胺* (化合物 356)

【0766】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.63 (dt, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.60 (ddd, *J* = 6.8, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.98 - 1.81 (m, 6H)；MS (ESI⁺) m/z 404 (M+H)⁺。

實例 258：*N-{(3R)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺* (化合物 357)

【0767】 標題化合物係使用實例 136 中所述之方法，藉由對實例 227 進行對掌性製備型 SFC，作為自管柱溶離之第一個峰分離。¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 11.4$, 2.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 5.10 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.30 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 - 1.90 (m, 2H), 1.94 - 1.76 (m, 4H) ; MS (ESI⁺) m/z 452.1 (M+H)⁺。

實例 259: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 358)

【0768】 標題化合物係使用實例 136 中所述之方法，藉由對實例 227 進行對掌性製備型 SFC，作為自管柱溶離之第二個峰分離。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 11.4$, 2.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 5.10 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.05 (dd, $J = 9.3$, 4.5 Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 12.7$, 9.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 - 1.83 (m, 5H), 1.88 - 1.76 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) m/z 452.1 (M+H)⁺。

實例 260: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 359)

【0769】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4$, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0$, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 421 (M+H)⁺。

實例 261: *N*-{3-[(1,3-苯并噁唑-2-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺(化合物 360)

【0770】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用 2-氯苯并[*d*]噁唑取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J = 8$, 7, 1 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 9$, 3 Hz, 1H), 7.02 (ddd, $J = 8$, 7, 1 Hz, 1H),

6.87 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.36 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 402 (M+H)⁺。

實例 262 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(化合物 361)

【0771】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 - 6.97 (m, 2H), 6.83 - 6.73 (m, 1H), 6.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.04 (dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.33 (ddd, $J = 12.4, 9.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.04 - 1.77 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 451.1 (M+H)⁺。

實例 263 : *N*-(3-[(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯基](甲基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(二氟甲基)-*N*-甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 362)

實例 263A : (3-(5-(二氟甲基)-*N*-甲基吡嗪-2-甲醯胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0772】 在實例 253B 中進行製備型 HPLC 純化亦得到此標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 405 (M+Na)⁺。

實例 263B : *N*-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-甲基乙醯胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(二氟甲基)-*N*-甲基吡嗪-2-甲醯胺

【0773】 用實例 184B 中所描述的反應及純化條件，用實例 263A 之產物取代實例 184A 之產物，且用 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(Aldlab Chemicals)取代實例 6C 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 120°C) δ ppm 8.91 - 8.89 (m, 1H), 8.86 - 8.85 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 54.2$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 11.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.77 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.30 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 469 (M+H)⁺。

實例 264：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(4-苯基嘧啶-2-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 363)

【0774】 在 70°C 下，將實例 6C 之產物(40 mg，0.100 mmol)、2-氯-4-苯基嘧啶(23 mg，0.120 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(49.3 mg，0.381 mmol)於二甲亞砜(0.5 mL)中之混合物加熱 3 天。所得溶液經由微纖維玻璃料過濾且藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 管柱，30 × 100 mm，流動速率 40 mL/min，5-100% 梯度的乙腈/緩衝液(0.1% 三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(0.01 g，0.023 mmol，23% 產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.98 (br s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.88 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.39 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 439 (M+H)⁺。

實例 265：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-3-(丙-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 364)

【0775】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.85 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.23 - 1.13 (m, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 435 (M+H)⁺。

實例 266：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 365)

實例 266A：3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯

【0776】 在 0°C 下，經由注射泵經 40 分鐘向 3-甲醯基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯(Bellen Chem；1 g，5.95 mmol)於 CH₂Cl₂ (30 mL)中之溶液中逐滴添加溶於 CH₂Cl₂ (5 mL)中之雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(3.29 mL，17.8 mmol)。使混合

物在 0°C 下攪拌 20 分鐘，接著移除冰浴，並使混合物升溫至環境溫度。接著使混合物再攪拌 90 分鐘並藉由經由注射泵經 1 小時添加飽和 NaHCO_3 水溶液(25 mL)淬滅。用 CH_2Cl_2 (15 mL)稀釋混合物，接著分離各層，並用 CH_2Cl_2 (3×7 mL)萃取水層。合併之有機部分經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物經由管柱層析法(SiO_2 ，50%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(1.01 g，5.31 mmol，89%產率)。MS (ESI⁺) m/z 191 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 266B：3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸

【0777】 向實例 266A 之產物(1 g，5.26 mmol)於甲醇(20 mL)及水(10.0 mL)中之溶液中添加 NaOH (2.52 g，31.6 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 90 分鐘，且接著減壓濃縮混合物並將其溶解於水中。用濃 HCl 將該溶液酸化至約 pH 3，且經由過濾分離所得沈澱，得到標題化合物(0.61 g，3.5 mmol，66%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.28 - 6.64 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.31 (s, 1H)。

實例 266C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺

【0778】 向實例 4A 之產物(0.145 g，0.509 mmol)及實例 266B 之產物(0.099 g，0.56 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2.5 mL)中之混合物中添加三乙胺(0.28 mL，2.04 mmol)，隨後添加 2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (HATU，0.213 g，0.560 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 14 小時，接著用飽和 NaHCO_3 水溶液(10 mL)淬滅並用乙酸乙酯(10 mL)稀釋。分離各層，且用乙酸乙酯(3×3 mL)萃取水層。合併之有機部分經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物經由管柱層析法(SiO_2 ，75%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(0.18 g，0.41 mmol，80%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

9.14 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.17 - 6.82 (m, 4H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.33 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 443 (M+H)⁺。

實例 267 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-氟基苯甲醯胺(化合物 366)

【0779】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.23 (td, $J = 1.6, 0.5$ Hz, 1H), 8.12 (ddd, $J = 8.0, 1.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.98 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 7.8, 0.6$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 9.0, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.33 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 414 (M+H)⁺。

實例 268 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 367)

【0780】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.20 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 394 (M+H)⁺。

實例 269 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 368)

【0781】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 1H), 7.73 (ddd, $J = 7.8, 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 6H) ; MS (DCI) m/z 404 (M+H)⁺。

實例 270 : *N*-{3-[(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氯-3-氟

苯氧基)乙醯胺(化合物 369)

【0782】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用 2,5-二氯苯并噁唑取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 8, 1H), 7.39 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.36 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 436 (M+H)⁺。

實例 271：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-[[4-(4-氯苯基)嘧啶-2-基]胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 370)

【0783】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用 2-氯-4-(4-氯苯基)嘧啶取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.88 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 473 (M+H)⁺。

實例 272：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-氟基-3-氟苯甲醯胺(化合物 371)

【0784】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.34 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.1, 6.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.33 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 432 (M+H)⁺。

實例 273：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-氟雙環[2.2.2]辛-1-基]-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 372)

實例 273A：4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

【0785】 向實例 68F 之產物(350 mg, 0.88 mmol)於 CH₂Cl₂ (5 mL)及甲醇(5 mL)中之溶液中添加四氫硼酸鈉(36.6 mg, 0.97 mmol)。攪拌反應混合物 1.5 小時。用鹽水及飽和 NaHCO₃ 水溶液處理該溶液並用 CH₂Cl₂ (2×)萃取。合併之有機層經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物在 12 g 矽膠管柱上，使用 Biotage® Isolera™ One 急驟純化系統，用庚烷/乙酸乙酯(5:5 至 4:6)溶離進行純化，得到標題化合物(0.223 g, 0.56 mmol, 63%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 399.9 (M+H)⁺。

實例 273B : 4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-氟雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

【0786】 在 0°C 下，向實例 273A 之產物(185.0 mg, 0.463 mmol)於 CH₂Cl₂ (10 mL)中之溶液中添加二乙基胺基三氟化硫(DAST, 0.122 mL, 0.925 mmol)。1 小時後，使反應混合物升溫至室溫並攪拌 5 小時。用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅反應混合物並用 CH₂Cl₂ (2×)萃取。合併之有機層經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物在 12 g 管柱上，使用 Biotage® Isolera™ One 急驟純化系統，用庚烷/乙酸乙酯(6:4)溶離進行純化，得到標題化合物(0.124 g, 0.31 mmol, 67%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 402.2 (M+H)⁺。

實例 273C : 4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-氟雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

【0787】 向實例 273B 之產物(0.120 g, 0.30 mmol)於甲醇(1.5 mL)及四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.021 g, 0.90 mmol)於水(0.5 mL)中之溶液。攪拌混合物 16 小時。蒸發大部分揮發性物質。用 1 mL 水稀釋殘留溶液並用 2.5 N HCl 處理，直至出現白色懸浮液。藉由過濾收集懸浮液，用水洗滌，並用真空烘箱乾燥，得到標題化合物(88.9 mg, 0.24 mmol, 80%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 374.1 (M+H)⁺。

實例 273D : N-(4-胺基-3-氟雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【0788】 向實例 273C 之產物(1.00 g, 2.68 mmol)於甲苯(40 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.93 mL, 6.69 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(0.87 mL, 4.01 mmol)。在 110°C 下加熱混合物 1 小時。冷卻後，用 3 N HCl (40 mL)處理反應混合物並攪拌 16 小時。藉由過濾收集有機層中之懸浮液，且接著用水及乙醚洗滌。使固體懸浮於飽和 NaHCO₃ 水溶液中並用乙酸乙酯(2×)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水 MgSO₄ 乾燥，並濃縮，得到粗標題化合物(0.393 g, 1.14 mmol, 43%產率)。粗標題化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI⁺) *m/z* 345.2 (M+H)⁺。

實例 273E: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-氟雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲醯胺

【0789】 將實例 273D 之產物(50.0 mg, 0.16 mmol)、6-(三氟甲基)菸鹼酸(30.5 mg, 0.16 mmol)、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物(HATU, 66.2 mg, 0.17 mmol)及三乙胺(0.030 mL, 0.22 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之混合物攪拌 16 小時。用飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水處理反應混合物並用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機層經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物藉由反相 HPLC，在 Zorbax Rx-C18 管柱(250 × 21.2 mm, 7 μm 粒度)上，在 18 mL/min 流動速率下，經 30 分鐘使用 10%至 95%梯度的乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液純化，得到標題化合物(23.5 mg, 0.045 mmol, 28%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.12 - 8.99 (m, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.7, 1.1 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 54.1, 8.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.44 - 1.73 (m, 10H); MS (ESI⁺) *m/z* 518.2 (M+H)⁺。

實例 274: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-氟雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 373)

【0790】 用實例 273E 中所描述之反應，用 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸取代 6-(三氟甲基)菸鹼酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.25 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 54.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 54.4, 8.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.46 - 1.71 (m, 10H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 501.1 (M+H)⁺。

實例 275 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-氟雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 374)

【0791】 用實例 273E 中所描述之反應，用 3-甲基異噁唑-5-甲酸取代 6-(三氟甲基)菸鹼酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.82 (dt, *J* = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 54.1, 8.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 - 1.54 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 454.1 (M+H)⁺。

實例 276 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺(化合物 375)

【0792】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.01 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 395 (M+H)⁺。

實例 277 : *N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 376)

【0793】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.62 (s, 1H), 9.25 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 9.01 - 8.99 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.37 - 7.05

(m, 3H), 6.78 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.38 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 469 (M+H)⁺。

實例 278 : *N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 377)

【0794】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.29 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 422 (M+H)⁺。

實例 279 : *N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 378)

【0795】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 502 (M+H)⁺。

實例 280 : *N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 379)

【0796】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.74 - 8.72 (m, 2H), 8.35 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 502 (M+H)⁺。

實例 281 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(三氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 380)

實例 281A : (*E*)-2,2,2-三氟乙醛肟

【0797】 在 0°C 下，向羥胺鹽酸鹽(3.70 g, 53.3 mmol)及 2,2,2-三氟-1-甲氧基乙醇(6.3 g, 48.4 mmol)於水(20 mL)及甲醇(25 mL)中之溶液中添加 NaOH 水溶液(50 重量%，9 mL, 48.4 mmol)。接著使反應混合物升溫至 20°C，同時攪拌 16 小時。添加庚烷(50 mL)，並分離各層。接著藉由添加鹽酸(6 M 水溶液，30 mL)酸化水層且接著用乙醚(2 × 100 mL)萃取。合併有機萃取物並經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在大氣壓下濃縮，得到標題化合物(20 g, 91%產率，25%純度)，不經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.42 (q, J=4.28 Hz, 1H), 11.18 (br s, 1H)。

實例 281B：(Z)-2,2,2-三氟-N-羥基乙醯亞胺鹽基溴化物

【0798】 在 0°C 下，向實例 281A (16 g, 35.4 mmol, 25%純度)於 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (150 mL)中之溶液中分數份添加 1-溴吡咯啉-2,5-二酮(9.45 g, 53.1 mmol)。接著使反應混合物升溫至 20°C，同時攪拌 16 小時。用水(1000 mL)稀釋反應混合物並用甲基第三丁基醚(3 × 350 mL)萃取。用鹽水(3 × 200 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並減壓濃縮，得到標題化合物(9.5g, 80%產率，57%純度)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.78 (br s, 1H)。

實例 281C：(3-(三氟甲基)異噁唑-5-基)甲醇

【0799】 將實例 281B (7.5 g, 22.3 mmol, 57%純度)及丙-2-炔-1-醇(3.75 g, 66.8 mmol)組合於甲苯(50 mL)中。在 20°C 下，經由注射泵經 16 小時將 Na₂CO₃ (4.72 g, 44.5 mmol)於水(75 mL)中之溶液逐滴添加至經攪拌反應混合物中。添加己烷(100 mL)，並用甲基第三丁基醚(3 × 150 mL)萃取反應混合物。用鹽水(100 mL)洗滌有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並減壓濃縮，得到標題化合物(16 g, 65%產率，15%純度)，不經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm

4.82 (d, $J=6.14$ Hz, 2H), 6.53 (s, 1H)。

實例 281D : 3-(三氟甲基)異噁唑-5-甲酸

【0800】 在 0°C 下，向實例 281C (16 g, 14.36 mmol) 於丙酮 (120 mL) 中之溶液中逐滴添加瓊斯氏試劑 (Jones's reagent) (55 mL, 14.4 mmol)。在 20°C 下再攪拌混合物 12 小時。接著，將甲醇 (50 mL) 添加至混合物中，並攪拌混合物 1 小時。用水 (500 mL) 稀釋混合物並用乙酸乙酯 (5×100 mL) 萃取。用飽和 NaHCO_3 水溶液 (3×100 mL) 萃取合併之有機層。接著，用 HCl (2 N) 將水層酸化至 pH=1 並用乙酸乙酯 (5×100 mL) 萃取。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥並減壓濃縮，得到粗產物。此物質藉由反相急驟管柱層析法 (Biotage® Snap C18 管柱，400 g，流動速率 70 mL/min，0-100% 梯度的乙腈/緩衝液 (0.05% 三氟乙酸)) 純化。減壓濃縮所得溶液 (2.5 L)，直至蒸發掉大部分乙腈。用乙酸乙酯 (4×200 mL) 萃取殘留的主要水性混合物。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，得到標題化合物 (920 mg, 4.93 mmol, 34% 產率, 97% 純度)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.31 (s, 1H), 10.03 (br s, 1H)。

實例 281E : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(三氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺

【0801】 標題化合物係使用上述方法製備。 ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.77 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 448 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 282 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺 (化合物 381)

實例 282A: 2-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶

【0802】 在 100°C 下，將 2,4-二氯嘧啶 (149 mg, 1 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑 (208 mg, 1.000 mmol)、肆(三苯基膦)鈦(0) (57.8 mg, 0.050 mmol) 於 1,4-二噁烷 (2.5 mL) 及水 (0.25 mL) 中之混合物加熱 18 小時。冷卻至環境溫度後，用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋混合物，用水 (40 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並減壓濃縮。殘餘物在矽膠 (40g) 上，用 10% 至 100% 乙酸乙酯/庚烷溶離進行純化，得到標題化合物 (120 mg, 0.617 mmol, 62% 產率)。 ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.64 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); MS (ESI^+) m/z 195 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 282B: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺

【0803】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用實例 282A 之產物取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到標題化合物 (0.016 g, 0.036 mmol, 16% 產率)。 ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.50 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6.88 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI^+) m/z 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 283: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-({4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 382)**實例 283A: 2-氯-4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶**

【0804】 用實例 282A 中所描述的反應及純化條件，用 1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑取代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑，得到標題化合物。 ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7. (t, $J =$

60 Hz, 1H) ; MS (ESI⁺) m/z 231 (M+H)⁺。

實例 283B : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-({4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基]乙醯胺

【0805】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用實例 283A 取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.86 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.0 (t, *J* = 60 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 6.88 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 479 (M+H)⁺。

實例 284 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[(4-乙氧基-6-甲基嘧啶-2-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 383)

【0806】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用 2-氯-4-乙氧基-6-甲基嘧啶取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.94 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.24 (br s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 8 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 421 (M+H)⁺。

實例 285 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[(7-氯喹啉-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 384)

實例 285A : {3-[(7-氯喹啉-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺基甲酸第三丁酯

【0807】 使(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯(PharmaBlock, 800.0 mg, 4.04 mmol)、4-溴-7-氯喹啉(979 mg, 4.04 mmol)、(R)-(+)-(1,1'-聯萘-2,2'-二基)雙(二苯基膦)((R)-BINAP, 201 mg, 0.323 mmol)、乙酸鈹(II) (Pd(OAc)₂, 36.2 mg, 0.161 mmol)及 K₃PO₄ (2141 mg, 10.09 mmol)於 1,4-二噁烷(25 mL)中之混合物脫氣並在 85°C 下加熱 16 小時。用水及鹽水處理反應混合物並用乙酸乙酯(2×)

萃取。合併之有機層經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物在 120 g 矽膠管柱上，使用 Biotage® Isolera™ One 急驟純化系統，用庚烷/乙酸乙酯(2:8 至 1:9)溶離進行純化，得到標題化合物(0.640 g, 1.78 mmol, 44%產率)。MS (ESI^+) m/z 360.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 285B：*N*¹-(7-氯喹啉-4-基)雙環[1.1.1]戊-1,3-二胺鹽酸鹽

【0808】 將實例 285A 之產物(0.63 g, 1.75 mmol)及三氟乙酸(1.35 mL, 17.5 mmol)於 CH_2Cl_2 (6 mL)中之混合物攪拌 3 小時。濃縮反應混合物。將濃縮物溶解於 5 mL 甲醇中並用 2 N HCl 的乙醚溶液(5 mL)處理。用乙醚稀釋所得懸浮液並攪拌 15 分鐘。過濾固體，用乙醚洗滌，並用真空烘箱乾燥，得到標題化合物(0.521 g, 1.56 mmol, 89%產率)。MS (ESI^+) m/z 260.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 285C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(7-氯喹啉-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺

【0809】 將實例 285B 之產物(45.0 mg, 0.135 mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(30.4 mg, 0.15 mmol)、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物(HATU, 61.7 mg, 0.162 mmol)及三乙胺(0.075 mL, 0.54 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之混合物攪拌 4 小時。用水及鹽水處理反應混合物並用乙酸乙酯(2×)萃取。濃縮合併之有機層並藉由反相 HPLC 純化(參見實例 273E 中之方案)，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(52.4 mg, 0.096 mmol, 69%產率)。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.75 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.59 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 9.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.59 (s, 6H)；MS (ESI^+) m/z 446.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 286：*N*-{3-[(7-氯喹啉-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶

-3-基]氧基}乙醯胺(化合物 385)

【0810】 用實例 285C 中所描述之反應，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，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.76 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.77 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.60 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 463.1 (M+H)⁺。

實例 287: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(2-羥基丙-2-基)苯甲醯胺(化合物 386)

【0811】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.92 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 7.7, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 7.8, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.45 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 432 (M+H)⁺。

實例 288: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-甲醯胺(化合物 387)

【0812】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.25 (td, *J* = 5.2, 3.7 Hz, 4H), 2.29 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 447 (M+H)⁺。

實例 289: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(化合物 388)

【0813】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.08

(dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.33 (s, 6H) ;

MS (ESI⁺) m/z 393 (M+H)⁺。

實例 290 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-1*H*-吡啶-3-甲醯胺(化合物 389)

【0814】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.1, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.29 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 393 (M+H)⁺。

實例 291 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(環丙基胺基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 390)

【0815】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) m/z 445 (M+H)⁺。

實例 292 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-[(環丙烷羰基)胺基]甲基}吡啶-2-甲醯胺(化合物 391)

【0816】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用環丙烷甲酸取代 12B 之產物且用實例 94 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.73 - 8.68 (m, 2H), 8.52 (dd, $J = 4.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 5.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.63 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 0.71 - 0.67 (m, 4H) ; MS (ESI⁺) m/z 487

(M+H)⁺。

實例 293：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(4-氯苯基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 392)

【0817】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.59 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 3H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.32 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 490 (M+H)⁺。

實例 294：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 393)

【0818】 向實例 4A (60 mg, 0.21 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(0.18 mL, 1.05 mmol)及 2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑(37.8 mg, 0.22 mmol)。在 80°C 下攪拌反應混合物 72 小時。接著混合物用製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™管柱, 30 $\times$ 100 mm, 流動速率 40 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]純化, 得到標題化合物(36 mg, 0.098 mmol, 47%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 367 (M+H)⁺。

實例 295：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 394)

【0819】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件, 用 4-氯-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪取代 2-氯-4-苯基嘧啶, 得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.51 (s, 2H),

2.41 (s, 6H), 2.35 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 416 (M+H)⁺。

實例 296 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[6-(4-氯苯基)吡嗪-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 395)

實例 296A : N-{3-[(6-溴吡嗪-2-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【0820】 向實例 4A 之產物(100 mg, 0.35 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加 2,6-二溴吡嗪(251 mg, 1.05 mmol)、Pd₂(dba)₃ (16.1 mg, 0.018 mmol)、xantphos (20.3 mg, 0.035 mmol)及碳酸鉀(146 mg, 1.05 mmol)。在 80°C下加熱反應混合物 18 小時且接著用乙酸乙酯(10 mL)及水稀釋。減壓濃縮分離之有機層，且殘餘物藉由急驟管柱層析法(SiO₂, 庚烷:乙酸乙酯 0~100%)純化，得到標題化合物(80 mg, 0.18 mmol, 52%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.31 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 442 (M+H)⁺。

實例 296B : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[6-(4-氯苯基)吡嗪-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺

【0821】 向實例 296A 之產物(70 mg, 0.16 mmol)於 1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加(4-氯苯基)硼酸(24.8 mg, 0.16 mmol)、Pd(Ph₃P)₄ (18.3 mg, 0.016 mmol)、碳酸鉀(65.7 mg, 0.475 mmol)及水(0.2 mL)。在 80°C下攪拌反應混合物 4 小時。用乙酸乙酯(10 mL)及水稀釋反應混合物。減壓濃縮分離之有機層，且殘餘物藉由急驟管柱層析法(SiO₂, 庚烷:乙酸乙酯 0~100%)，隨後製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™管柱, 30 $\times$ 100 mm, 流動速率 40 mL/min, 5-100% 梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(45 mg, 0.095 mmol, 52%產率)。

60%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.37 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 473 (M+H)⁺。

實例 297 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-側氧基-2*H*-1-苯并呋喃-6-甲醯胺(化合物 396)

【0822】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 457 (M+H)⁺。

實例 298 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(2-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 397)

【0823】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-(2-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 6.80 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.35 (ddd, *J* = 11.9, 9.3, 2.1 Hz, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.98 - 1.74 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 544.2 (M+H)⁺。

實例 299 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[6-(4-氯苯基)吡啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 398)

實例 299A : *N*-{3-[(6-溴吡啶-2-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【0824】 用實例 296A 中所描述的反應及純化條件，用 2,6-二溴吡啶取代 2,6-二溴吡嗪，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 397 (M+H)⁺。

實例 299B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[6-(4-氯苯基)吡啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺

【0825】 用實例 296B 中所描述的反應及純化條件，用實例 299A 之產物取代實例 296A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.37 (s, 6H)；MS (ESI⁺) m/z 472 (M+H)⁺。

實例 300：N-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-乙基-1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(化合物 399)

【0826】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.55 - 2.51 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)；MS (ESI⁺) m/z 449 (M+H)⁺。

實例 301：N-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 400)

【0827】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (dt, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.36 (s, 6H)；MS (ESI⁺) m/z 418 (M+H)⁺。

實例 302：N-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)-4-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 401)

【0828】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.54 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 448 (M+H)⁺。

實例 303：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-側氧基-1 λ^5 -吡啶-3-甲醯胺(化合物 402)

【0829】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.34 (ddd, *J* = 6.4, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 406 (M+H)⁺。

實例 304：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-側氧基-1 λ^5 -吡啶-2-甲醯胺(化合物 403)

【0830】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.63 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 406 (M+H)⁺。

實例 305：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 404)

【0831】 用實例 294 中所描述的反應及純化條件，用 2-溴-5-苯基-1,3,4-噁二唑取代 2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.56 - 7.42 (m, 4H),

7.05 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 9.0, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 429 (M+H)⁺。

實例 306: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-乙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲醯胺(化合物 405)

【0832】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.89 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 434 (M+H)⁺。

實例 307: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(丙-2-基)-1,3-噻唑-2-甲醯胺(化合物 406)

【0833】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.82 (ddd, $J = 8.9, 3.1, 1.1$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.04 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 438 (M+H)⁺。

實例 308: *N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-側氧基-2*H*-1-苯并哌喃-6-甲醯胺(化合物 407)

實例 308A: *N*-[(3*S*)-4-胺基-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺三氟乙酸鹽

【0834】 標題化合物係藉由對實例 68I 進行對掌性製備型 SFC，作為自管柱溶離之第二個峰分離，隨後反相 HPLC 純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。製備型 SFC(超臨界流體層析)係在 Thar 200 製備型 SFC(SFC-5)系統上，使用 Chiralpak® IC，300×50 mm I.D.，10 μ m 管柱進行。在 38°C 下加熱該管柱，

且背壓調控器設定成維持 100 巴。移動相 A 係 CO₂ 且 B 係異丙醇(0.1% NH₄OH)。溶離劑在 45%移動相 B 下保持等濃度，流動速率 200 mL/min。以時間觸發溶離份收集且 UV 監測器波長設定在 220 nm。製備型 HPLC 係在上 Gilson 281 半製備型 HPLC 系統上，使用 Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™管柱 (250 mm × 80 mm)管柱進行。乙腈(A)及含 0.075%三氟乙酸之水(B)的梯度係以 80 mL/min 流動速率使用。所用線性梯度係經約 30 分鐘自約 30% A 至約 100% A。偵測方法係在 220 nm 及 254 nm 波長下 UV 偵測。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.36 (t, *J*=8.77 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J*=10.74, 2.85 Hz, 1H), 6.79 (br d, *J*=9.21 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.94 (br d, *J*=8.33 Hz, 1H), 2.55 (br t, *J*=12.50 Hz, 1H), 2.35 - 1.84 (m, 8H), 1.83 - 1.58 (m, 2H); MS (ESI⁺) *m/z* 343.0 (M+H)⁺。

實例 308B : *N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-側氧基-2*H*-1-苯并呋喃-6-甲醯胺

【0835】 用 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (94 mg, 0.246 mmol)處理實例 308A (75 mg, 0.164 mmol)、2-側氧基-2*H*-色烯-6-甲酸(37.5 mg, 0.197 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.143 mL, 0.821 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物，並在環境溫度下攪拌反應混合物 16 小時。濃縮反應混合物，且殘餘物藉由 HPLC (20~100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水，在 Phenomenex® C18 10 μm (250 mm × 50 mm)管柱上，流動速率 50 mL/min)純化，得到 52 mg 呈白色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.14 - 8.03 (m, 2H), 7.96 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 25.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 3H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.22 (dd, *J* = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 12.6, 9.3, 2.9 Hz, 1H), 2.10 - 1.70 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 515.1 (M+H)⁺。

實例 309：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-環己基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 408)

【0836】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-環己基-1,2-噁唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.04 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (dt, *J* = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 12.5, 9.8, 1.9 Hz, 1H), 2.11 - 1.59 (m, 13H), 1.45 - 1.15 (m, 5H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 520.2 (M+H)⁺。

實例 310：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 409)

【0837】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.63 (tt, *J* = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 4H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 12.4, 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.14 - 1.75 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 550.1 (M+H)⁺。

實例 311：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-[(4-氯苯基)甲基]-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 410)

【0838】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-[(4-氯苯基)甲基]-1,2-噁唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.75 (m, 2H), 5.08 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.05 (dt, *J* = 14.4, 5.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.28 (ddd, *J* = 12.4, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.10

- 1.97 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 562.2 (M+H)⁺。

實例 312: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-羥基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 411)

【0839】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-羥基-1,2-噁唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.58 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.0, 9.5, 2.1 Hz, 1H), 2.11 - 1.73 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 454.2 (M+H)⁺。

實例 313: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-甲基-4*H*-咪唑并[4,5-*c*][1,2]噁唑-3-甲醯胺(化合物 412)

【0840】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 4-甲基-4*H*-咪唑并[4,5-*c*][1,2]噁唑-3-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.34 (s, 2H), 8.21 (s, 2H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.44 (s, 4H), 4.05 (dd, J = 9.5, 3.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 5H), 3.13 (s, 2H), 2.35 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.6 Hz, 2H), 2.05 (ddd, J = 13.4, 11.1, 5.4 Hz, 4H), 2.00 - 1.87 (m, 6H), 1.91 - 1.74 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 492.2 (M+H)⁺。

實例 314: *N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 413)

【0841】 標題化合物係使用實例 308 中所述之方法，用 3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸取代 2-側氧基-2*H*-色烯-6-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.57 - 7.40 (m, 2H), 7.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 1H),

6.97 (t, $J = 54.0$ Hz, 1H), 6.85 - 6.74 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.25 (dd, $J = 9.7, 2.8$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.26 (ddd, $J = 12.6, 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.14 - 1.68 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 501.1 (M+H)⁺。

實例 315：3-氯-*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 414)

【0842】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-氯-1,2-噁唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.45 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.80 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz, 1H), 2.31 (ddd, $J = 12.0, 9.3, 2.2$ Hz, 1H), 2.09 - 1.77 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 472.1 (M+H)⁺。

實例 316：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(4-氯苯基)吡啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 415)

實例 316A：*N*-{3-[4-溴吡啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【0843】 用實例 296A 中所描述的反應及純化條件，用 2,4-二溴吡啶取代 2,6-二溴吡嗪，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.75 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 5.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 441 (M+H)⁺。

實例 316B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(4-氯苯基)吡啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺

【0844】 用實例 296B 中所描述的反應及純化條件，用實例 316A 之產物取代

實例 296A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.5, 2.9 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.39 (s, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -74.08, -114.08; MS (ESI⁺) *m/z* 472 (M+H)⁺。

實例 317: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[5-氯-6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫噻嗪-4-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 416)

【0845】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用 4,5-二氯-2-(2,2,2-三氟乙基)噻嗪-3(2*H*)-酮取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到作為主要產物(第一部分)之標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.89 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.44 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 495 (M+H)⁺。

實例 318: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[5-氯-3-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫噻嗪-4-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 417)

【0846】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用 4,5-二氯-2-(2,2,2-三氟乙基)噻嗪-3(2*H*)-酮取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到作為次要產物(第二部分)之標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.85 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.89 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.42 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 495 (M+H)⁺。

實例 319: *N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)吡啶-4-甲醯胺(化合物 418)

【0847】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.75 - 8.70 (m, 3H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H),

7.15 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 418 (M+H)⁺。

實例 320 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(經基甲基)苯甲醯胺(化合物 419)

【0848】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.65 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.05 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.24 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.29 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 419 (M+H)⁺。

實例 321 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-[(環丁基甲基)(甲基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺(化合物 420)

實例 321A : 5-((環丁基甲基)(甲基)胺基)吡嗪-2-甲酸甲酯

【0849】 在密封管中，將二噁烷(10 mL)添加至 5-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(Ark Pharm, 400 mg, 1.84 mmol)、(環丁基甲基)甲胺鹽酸鹽(ChemBridge, 238 mg, 2.4 mmol), 雙(三第三丁基膦)鈹(0) (Strem, 94 mg, 0.184 mmol)及碳酸鈹(1.2 g, 3.69 mmol)中之混合物中。密封該管並脫氣三次且每次回填氮氣。在 95°C下攪拌反應混合物 18 小時，冷卻至環境溫度，並經由矽藻土包過濾。再用 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)進一步沖洗濾餅，且所得濾液經由微纖維玻璃料過濾且藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ Hybrid C18 20 μ m 管柱, 50 $\times$ 150 mm, 流動速率 100 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至 pH 10)]純化，得到標題化合物(78 mg, 0.33 mmol, 18%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.61 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.66

(m, 4H)。

實例 321B：5-((環丁基甲基)(甲基)胺基)吡嗪-2-甲酸

【0850】 用實例 181 中所描述的反應及純化條件，用實例 321A 之產物取代實例 180 之產物，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 244 (M+Na)⁺。

實例 321C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-[(環丁基甲基)(甲基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺

【0851】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 321B 之產物取代實例 12B 之產物且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.62 (hept, J = 7.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.67 (m, 4H)；MS (ESI⁺) m/z 488 (M+H)⁺。

實例 322：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 421)

【0852】 用實例 294 中所描述的反應及純化條件，用 2-溴-5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑取代 2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.30 (s, 6H)；MS (ESI⁺) m/z 464 (M+H)⁺。

實例 323：2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]-N-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 422)

實例 323A：{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺基甲

酸第三丁酯

【0853】 在 65°C 下，將 4-氯-2-甲基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪(141 mg, 0.84 mmol)、(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯(283 mg, 1.428 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(244 mg, 1.890 mmol)於二甲亞砜(0.5 mL)中之混合物攪拌 6 天。所得溶液經由微纖維玻璃料過濾且藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™管柱, 50 × 100 mm, 流動速率 90 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至 pH 10)]純化, 得到標題化合物(0.161 g, 0.489 mmol, 58%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.22 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.40 (s, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 330 (M+H)⁺。

實例 323B : *N*¹-(2-甲基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)雙環[1.1.1]戊-1,3-二胺,三氟乙酸

【0854】 在環境溫度下, 將實例 323A 之產物(144 mg, 0.437 mmol)及三氟乙酸(997 mg, 8.74 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物攪拌 1 小時。減壓濃縮混合物, 得到標題化合物(0.25 g, 0.438 mmol, 100%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.76 (br s, 3H), 8.31 (br s, 1H), 7.89 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.37 (s, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 230 (M+H)⁺。

實例 323C : 2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]-*N*-{3-[(2-甲基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺

【0855】 向實例 323B 之產物(0.036 g, 0.063 mmol)、實例 29B 之產物(0.015 g, 0.063 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.073 g, 0.568 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物中添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(0.031 g, 0.082 mmol, HATU)。在環境溫度下攪拌混合物 0.5 小時。所得溶液經由微纖維玻璃料過濾且藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™管柱, 30 × 100 mm, 流動速率 40 mL/min, 5-100%

梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(0.031 g，0.056 mmol，88%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 7.92 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 444 (M+H)⁺。

實例 324: *N*-{3-[(2-甲基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙醯胺(化合物 423)

【0856】 用實例 323 中所描述的反應及純化條件，用 2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)乙酸取代 2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 7.94 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.08 (br d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.40 (s, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 448 (M+H)⁺。

實例 325: *N*-{3-[(2-甲基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]乙醯胺(化合物 424)

【0857】 用實例 323 中所描述的反應及純化條件，用 2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙酸取代 2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 7.94 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.03 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.40 (s, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 448 (M+H)⁺。

實例 326: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)-1,3-噻唑-2-甲醯胺(化合物 425)

實例 326A: 5-(二氟甲基)噻唑-2-甲酸乙酯

【0858】 將溶於 CH₂Cl₂ (54 mL)中之二乙基胺基三氟化硫(DAST, 13.7 mL, 104 mmol)添加至 2-乙基噻唑-5-甲醛(Enamine, 9 g, 52.0 mmol)於 CH₂Cl₂ (91 mL)

中之溶液中，並在 17°C 下攪拌混合物 3 小時。緩慢用飽和 NaHCO₃ 水溶液(100 mL)淬滅反應混合物並用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取。合併之有機部分經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並減壓濃縮，得到標題化合物(19.8 g, 50.7 mmol, 49%產率)經純化或表徵而使用。

實例 326B : 5-(二氟甲基)噻唑-2-甲酸鉀

【0859】 在 0°C 下，向實例 326A 之產物(0.4g, 2.05 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液中分數份添加三甲基矽烷醇鉀(0.28 g, 2.15 mmol)，並在 20°C 下使混合物攪拌 4 小時。接著減壓濃縮混合物，得到標題化合物(0.47 g, 2.03 mmol, 80% 產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 180 (M+H)⁺。

實例 326C : N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)-1,3-噻唑-2-甲醯胺

【0860】 向實例 4A 之產物(0.13 g, 0.46 mmol)及實例 326B 之產物(0.105 g, 0.48 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物中添加三乙胺(0.48 mL, 3.42 mmol)，隨後添加 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (HATU, 0.19 g, 0.50 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 16 小時且接著使其在飽和 NaHCO₃ 水溶液(20 mL)與乙酸乙酯(20 mL)之間分配。分離各層，且用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取水層。合併之有機部分經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，減壓濃縮。殘餘物經由管柱層析法(SiO₂, 75%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(0.11 g, 0.26 mmol, 54%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.66 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.24 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.31 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 446 (M+H)⁺。

實例 327 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[(1,3-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 426)

【0861】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用 7-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.84 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 431 (M+H)⁺。

實例 328：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(4-氯苯基)嘧啶-4-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 427)

實例 328A：N-{3-[(2-溴嘧啶-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【0862】 用實例 296A 中所描述的反應及純化條件，用 2,4-二溴嘧啶取代 2,6-二溴吡嗪，得到標題化合物。MS (ESI⁺) *m/z* 442 (M+H)⁺。

實例 328B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[2-(4-氯苯基)嘧啶-4-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺

【0863】 用實例 296B 中所描述的反應及純化條件，用實例 328A 之產物取代實例 296A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.30 - 8.17 (m, 3H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.44 (s, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -74.33, -114.08; MS (ESI⁺) *m/z* 473 (M+H)⁺。

實例 329：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[7-氯咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 428)

【0864】 用實例 294 中所描述的反應及純化條件，用 5,7-二氯咪唑并[1,2-*c*]嘧啶取代 2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.0

Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.44 (s, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -74.32, -114.09; MS (ESI^+) m/z 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 330 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 429)

實例 330A : 2-氯-4-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶

【0865】 用實例 282A 中所描述的反應及純化條件，用 1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑取代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1*H*-吡唑，得到標題化合物。 ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.64 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); MS (ESI^+) m/z 209 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 330B : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺

【0866】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用實例 330A 取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到標題化合物。 ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.22 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8$, 1H), 7.08 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.88 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI^+) m/z 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 331 : *N*-(3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基]-4-[(1*E*)-3-羥基-3-甲基丁-1-烯-1-基]吡啶-2-甲醯胺(化合物 430)

實例 331A : (*E*)-4-(3-羥基-3-甲基丁-1-烯-1-基)吡啶甲酸甲酯

【0867】 用實例 39A 中所描述的反應及純化條件，用(*E*)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)丁-3-烯-2-醇(Ark Pharm)取代 3,6-二氫-2*H*-嘧啶-4-硼酸頻哪醇酯，用參(二亞苄基丙酮)二鈣(0) (Aldrich, 0.1 eq)及 1,3,5,7-四甲基

-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(Aldrich, 0.2 eq)取代[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾(II)，及用 4-溴吡啶甲酸甲酯(Combi-Blocks)取代 2-溴噁唑-5-甲酸乙酯，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 222 (M+H)⁺。

實例 331B：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-[(1*E*)-3-羥基-3-甲基丁-1-烯-1-基]吡啶-2-甲醯胺

【0868】 用實例 51B 中所描述的反應及純化條件，用實例 331A 之產物取代實例 51A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.29 (s, 6H)；MS (ESI⁺) m/z 474 (M+H)⁺。

實例 332：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 431)

【0869】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.29 (s, 3H)；MS (ESI⁺) m/z 410 (M+H)⁺。

實例 333：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(3-羥基-3-甲基丁基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 432)

實例 333A：4-(3-羥基-3-甲基丁基)吡啶甲酸甲酯, 甲酸

【0870】 向微波管(20 mL)中裝入實例 331A 之產物(66 mg, 0.30 mmol)、鈾/碳(Aldrich, 10 wt.%濕載體, 20 mg, 9.4 μ mol)、甲酸銨(90 mg, 1.43 mmol)及甲醇(8.0 mL)。密封該管並在 Biotage® Initiator+微波反應器中加熱並在 110°C 下照射 30 分鐘。將反應混合物冷卻至環境溫度，經由微纖維玻璃料過濾，並在真空

中濃縮，得到標題化合物(85 mg, 0.31 mmol, 定量)。MS (ESI⁺) m/z 222 (M+H)⁺。

實例 333B : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(3-羥基-3-甲基丁基)吡啶-2-甲醯胺

【0871】 用實例 51B 中所描述的反應及純化條件，用實例 333A 之產物取代實例 51A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.18 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.13 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 476 (M+H)⁺。

實例 334 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(3-羥基-3-甲基丁基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 433)

【0872】 用實例 51B 中所描述的反應及純化條件，用實例 333A 之產物取代實例 51A 之產物，且用實例 2B 之產物取代實例 6C 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 1.14 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 492 (M+H)⁺。

實例 335 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-1-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 434)

【0873】 向實例 4A 之產物於二噁烷(1mL)中之溶液中添加 1-氯吡咯并[1,2-*a*]吡嗪(64.3 mg, 0.421 mmol)、乙酸鈣(II) (7.89 mg, 0.035 mmol)、xantphos (20.3 mg, 0.035 mmol)及碳酸鉀(146 mg, 1.05 mmol)。在 80°C 下加熱反應混合物 18 小時。減壓濃縮反應混合物，且殘餘物藉由急驟管柱層析法(SiO₂，庚烷:乙酸乙酯

0~100%)，隨後製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™管柱，30 $\times$ 100 mm，流動速率 40 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(8 mg，0.020 mmol，6%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.92 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.57 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 401 (M+H)⁺。

實例 336：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(1,3-二甲基-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 435)

【0874】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用 4-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.47 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 431 (M+H)⁺。

實例 337：2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-甲基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 436)

【0875】 用實例 323 中所描述的反應及純化條件，用 2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代 2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 7.93 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.38 (q, *J* = 8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.38 (s, 3H)；MS (ESI⁺) *m/z* 400 (M+H)⁺。

實例 338：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(化合物 437)

【0876】 標題化合物係使用實例 130F 中所述之方法，用 3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 7.84 (s, 1H), 7.45 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 5.08 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.32 (ddd, $J = 12.3, 9.1, 2.0$ Hz, 1H), 2.10 - 1.75 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 501.1 (M+H)⁺。

實例 339 : 2-[4-(二氟甲氧基)苯氧基]-*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 438)

【0877】 用實例 323 中所描述的反應及純化條件，用 2-(4-(二氟甲氧基)苯氧基)乙酸取代 2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 7.93 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 74$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.38 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 430 (M+H)⁺。

實例 340 : 2-[3-(二氟甲氧基)苯氧基]-*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 439)

【0878】 用實例 323 中所描述的反應及純化條件，用 2-(3-(二氟甲氧基)苯氧基)乙酸取代 2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 7.93 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 74$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.82 (m, 4H), 4.49 (s, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.38 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 430 (M+H)⁺。

實例 341 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 440)

【0879】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 72.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J =$

11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 456 (M+H)⁺。

實例 342: *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(化合物 441)

【0880】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.10 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 423 (M+H)⁺。

實例 343: *N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(化合物 442)

【0881】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.10 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 435 (M+H)⁺。

實例 344: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(二氟甲基)-1,3-噻啶-5-甲醯胺(化合物 443)

實例 344A: 2-(二氟甲基)噻啶-5-甲酸甲酯

【0882】 在-10°C下，經由注射泵經 30 分鐘向 2-甲醯基噻啶-5-甲酸甲酯 (Pharmablock, 0.50 g, 2.92 mmol)於二氯甲烷(11.7 mL)中之溶液中添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(Aldrich, 1.62 mL, 8.76 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。在添加期間，將內溫維持在-5°C與 0°C之間。接著經 30 分鐘時間使混合物升溫至環境溫度並在環境溫度下再攪拌 2 小時。藉由經由注射泵經 1 小時添加飽和碳酸氫鈉水溶液(15 mL)淬滅反應。將所得混合物與二氯甲烷(5 mL)組合。分離各層，並減壓濃縮有機層。殘餘物經由管柱層析法(SiO₂, 10-50%乙酸乙酯/

庚烷)純化，得到標題化合物(0.11 g，0.569 mmol，20%產率)。MS (ESI⁺) m/z 194 (M+H)⁺。

實例 344B：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(二氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺

【0883】 用實例 52 中所描述的反應及純化條件，用實例 344A 之產物取代實例 49A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 - 8.48 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 446 (M+H)⁺。

實例 345：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 444)

實例 345A：4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯

【0884】 將 4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯鹽酸鹽(Prime Organics，0.25 g，1.14 mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.28 g，1.36 mmol)、(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-(*N*-嗎啉基)-碳鎢六氟磷酸鹽(COMU，0.63 g，1.48 mmol)及三乙胺(0.48 mL，3.44 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2.5 mL)中之混合物攪拌 18 小時。用乙酸乙酯(7 mL)稀釋混合物，用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並經由管柱層析法(SiO₂，20-60%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(0.33 g，0.90 mmol，79%產率)。MS (APCI⁺) m/z 370 (M+H)⁺。

實例 345B：4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

【0885】 將實例 345A 之產物(0.33 g，0.90 mmol)及 1 M 氫氧化鈉水溶液 (1.0 mL，1.00 mmol)於四氫呋喃(2 mL)及甲醇(1 mL)中之混合物攪拌 1 小時且接著再添加 1 M 氫氧化鈉水溶液(0.5 mL，0.50 mmol)。在 40°C 下攪拌混合物 2 小時且接著減壓濃縮。用水(5 mL)稀釋殘餘物。用二氯甲烷洗滌該混合物且接著用 1 N

HCl (1.7 mL)酸化水層。用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取水性部分，且用鹽水(5 mL)洗滌合併之有機部分，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並減壓濃縮，得到標題化合物(0.30 g, 0.85 mmol, 95%產率)。MS (APCI⁺) m/z 356 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 345C：*N*-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【0886】 在環境溫度下，向實例 345B 之產物(0.30 g, 0.85 mmol)及三乙胺(0.35 mL, 2.51 mmol)於甲苯(3.0 mL)中之混合物中添加疊氮磷酸二苯酯(0.28 mL, 1.3 mmol)。接著，將混合物緩慢加熱至 105°C 並攪拌 1 小時，且接著冷卻至環境溫度。添加 2 M 鹽酸(3 mL)。攪拌混合物 16 小時，接著用乙酸乙酯(5 mL)稀釋並用 1 N NaOH 飽和水溶液(4 mL)中和。分離各層，並用鹽水(5 mL)洗滌有機層並減壓濃縮，得到白色固體，藉由過濾收集該固體並用甲基第三丁基醚洗滌。該物質含有約 1:1 標題化合物:磷酸二苯酯，因此用 1 N HCl 之混合物(2 mL)酸化固體並用水(5 mL)稀釋。用甲基第三丁基醚(5 mL)洗滌此物質且接著用 1 N NaOH (3 mL)鹼化。用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取水層，且用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌合併之有機部分並減壓濃縮，得到標題化合物(0.12 g, 0.36 mmol, 43%產率)。MS (APCI⁺) m/z 327 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 345D：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺

【0887】 將實例 345C 之產物(0.12 g, 0.36 mmol)、3-甲基異噁唑-5-甲酸(0.060 g, 0.47 mmol)、(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞甲基胺基氧基)二甲基胺基-(*N*-嗎啉基)-碳鎊鹽(COMU®, 0.202 g, 0.47 mmol)及三乙胺(0.075 mL, 0.54 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.1 mL)中之溶液攪拌 20 小時。用乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物，並用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌有機層且接著減壓濃縮。將殘餘物吸附至二氧化矽上並經由管柱層析法(SiO_2 , 5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)純化，得到物質，用甲基第三丁基醚濕磨並經由管柱層析法(SiO_2 , 15% 乙酸乙酯/ CH_2Cl_2 至 3%

CH₃OH/CH₂Cl₂)純化。用乙酸乙酯(5 mL)稀釋該不純物質，用 1 N NaOH (3 mL) 及鹽水(3 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，並經由管柱層析法(SiO₂，3% CH₃OH/CH₂Cl₂)純化。用甲基第三丁基醚濕磨所得物質，得到標題化合物(0.032 g，0.072 mmol，20%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 6H), 1.96 - 1.88 (m, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 436 (M+H)⁺。

實例 346：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[[[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-基]胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 445)

【0888】 用實例 294 中所描述的反應及純化條件，用 8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪取代 2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.18 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.40 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 420 (M+H)⁺。

實例 347：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺(化合物 446)

【0889】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.55 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.02 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30 - 2.27 (m, 1H), 2.11 - 1.73 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 482.2 (M+H)⁺。

實例 348：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 447)

【0890】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-

甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.55 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.02 (dd, *J* = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 12.2, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07 - 1.73 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 465.2 (M+H)⁺。

實例 349 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[[[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基]胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 448)

【0891】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用 8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.47 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 403 (M+H)⁺。

實例 350 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基]-2-(吡咯啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(化合物 449)}

【0892】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 1.98 - 1.91 (m, 4H); MS (ESI⁺) *m/z* 465 (M+H)⁺。

實例 351 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-甲醯胺(化合物 450)}

【0893】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.43 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 410 (M+H)⁺。

實例 352：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 451)

【0894】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (dt, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.09 (dd, *J* = 9.9, 3.1 Hz, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 13.8, 10.1, 3.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 2.01 - 1.80 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 532.1 (M+H)⁺。

實例 353：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(羥基甲基)-4-甲基苯甲醯胺(化合物 452)

【0895】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.27 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 433 (M+H)⁺。

實例 354：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(羥基甲基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 453)

【0896】 用實例 52 中所描述的反應及純化條件，用 5-(羥基甲基)菸鹼酸乙酯 (Ark Pharm) 取代實例 49A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.43 (br s, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 420 (M+H)⁺。

實例 355：5-(三氟甲氧基)-*N*-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)雙環

[1.1.1]戊-1-基]吡啶-2-甲醯胺(化合物 454)

實例 355A : 2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸

【0897】 用實例 29B 中所描述的反應及純化條件，用 6-(三氟甲基)吡啶-3-醇取代實例 29A 之產物，得到標題化合物。MS (DCI) m/z 239 ($M+NH_4$)⁺。

實例 355B : [3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基]胺基甲酸第三丁酯

【0898】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 355A 之產物取代實例 12B 之產物且用(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯(Pharmablock)取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 402 ($M+H$)⁺。

實例 355C : 5-(三氟甲氧基)-N-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基]吡啶-2-甲醯胺

【0899】 用實例 184B 中所描述的反應及純化條件，用實例 355B 之產物取代實例 184A 之產物，且用 5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸(Ark Pharm)取代實例 6C 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.71 - 8.68 (m, 1H), 8.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 491 ($M+H$)⁺。

實例 356 : 5-(二氟甲基)-N-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基]吡啶-2-甲醯胺(化合物 455)

【0900】 用實例 184B 中所描述的反應及純化條件，用實例 355B 之產物取代實例 184A 之產物，且用 5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酸(Ark Pharm)取代實例 6C 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.62 (s, 1H), 9.27 - 9.23 (m, 1H), 9.01 - 8.99 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.21 (t, J = 53.9 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.38 (s, 6H); MS

(ESI⁺) m/z 458 (M+H)⁺。

實例 357：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-3-甲醯胺(化合物 456)

【0901】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.99 - 8.96 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.0, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 406 (M+H)⁺。

實例 358：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 457)

【0902】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.99 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 7.9, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.36 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 418 (M+H)⁺。

實例 359：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 458)

【0903】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 72.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 484 (M+H)⁺。

實例 360：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(化合物 459)

實例 360A : 1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

【0904】 將 1-肼基-2-甲基丙-2-醇(ChemBridge, 0.48 g, 4.61 mmol)溶解於乙腈(50 mL)中並添加三乙胺(0.64 mL, 4.61 mmol), 隨後添加 2,4-二側氧基戊酸乙酯(Aldrich, 0.647 mL, 4.61 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物 18 小時且接著減壓濃縮。將所得殘餘物溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中, 經由玻璃微纖維粉過濾且藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μ m 管柱, 25 $\times$ 250 mm, 流動速率 70 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至 pH 10)]純化, 得到標題化合物(0.23 g, 1.02 mmol, 22%產率)。MS (ESI⁺) m/z 227 (M+H)⁺。

實例 360B : 1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 4 氫氧化鈉

【0905】 將實例 360A 之產物(29 mg, 0.13 mmol)溶解於乙醇(3 mL)中。添加氫氧化鈉水溶液(2.5 M, 0.205 mL), 且在 55°C下攪拌所得混合物 1 小時並使其在環境溫度下攪拌 18 小時。真空濃縮混合物, 得到標題化合物(48 mg, 0.13 mmol, 100%產率)。MS (DCI) m/z 199 (M+H)⁺。

實例 360C : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺

【0906】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件, 用實例 360B 之產物取代實例 12B 之產物, 得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.38 - 6.37 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.29 - 2.29 (m, 3H), 1.10 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 465 (M+H)⁺。

實例 361 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(化合物 460)

【0907】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件, 用實例 360B 之產物取代實

例 12B 之產物且用實例 2B 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.30 - 2.29 (m, 3H), 1.10 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 481 (M+H)⁺。

實例 362：*N*-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]-3-側氧基雙環[2.2.2]辛-1-基]-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 461)

實例 362A：1-胺基-4-(苯甲基胺基)雙環[2.2.2]辛-2-酮, 鹽酸

【0908】向實例 130A 之產物(10.01 g, 32.3 mmol)於甲苯(100 mL)中之懸浮液中添加 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三亞膦烷 2,4,6-三氧化物之 50%乙酸乙酯溶液(22 mL, 37.0 mmol)、三甲基矽烷基疊氮化物(5.0 mL, 37.7 mmol)及三乙胺(11.5 mL, 83 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物 30 分鐘，接著在 85°C 下加熱 2 小時並添加 3 N 氯化氫水溶液(86 mL, 258 mmol)。在 85°C 下再攪拌混合物 90 分鐘並減壓濃縮。將所得物質與乙腈(150 mL)一起攪拌以沈澱白色固體，藉由過濾收集，用乙腈(30 mL)及 CH₂Cl₂ (25 mL)洗滌，並真空乾燥，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(6.24 g, 19.7 mmol, 61%產率)。MS (APCI⁺) *m/z* 245.0 (M+H)⁺。

實例 362B：*N*-[4-(苯甲基胺基)-2-側氧基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺

【0909】將實例 362A 之產物(0.250 g, 0.788 mmol)、2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸(0.156 g, 0.827 mmol)、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物(HATU, 0.449 g, 1.182 mmol)及三乙胺(0.549 mL, 3.94 mmol)於二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物攪拌 1 小時。將水添加至反應混合物中。將所得懸浮液攪拌 30 分鐘，用水及乙醚沖洗，並在 12 g 矽膠管柱上，使用 Biotage® Isolera™ One 急驟純化系統，用庚烷/乙酸乙酯(4:6 至 2:8)

溶離進行純化，得到標題化合物(0.18 g, 0.435 mmol, 55%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 415.2 (M+H)⁺。

實例 362C：*N*-(4-胺基-2-側氧基雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺，三氟乙酸

【0910】 在 20 mL Barnstead Hastelloy® C 反應器中，向實例 362B 之產物(0.175 g, 0.422 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之混合物中添加 20% Pd(OH)₂/C (0.105 mg, 0.381 μmol, 51%於水中)。在 25°C 下，在 50 psi 氫氣下攪拌混合物 17.7 小時。過濾反應混合物。濃縮濾液，且殘餘物藉由 HPLC，在 Phenomenex® Luna® C18 (2) AXIA™管柱(250 × 50 mm, 10 μm 粒度)上，使用 5%至 100%梯度的乙腈:0.1% 三氟乙酸水溶液經 15 分鐘，以 50 mL/min 流動速率進行純化，得到標題化合物(98.5 mg, 0.23 mmol, 55%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 325.1 (M+H)⁺。

實例 362D：*N*-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]-3-側氧基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺

【0911】 將實例 362C 之產物(95.0 mg, 0.217 mmol)、3-甲基異噁唑-5-甲酸(33.1 mg, 0.260 mmol)、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物(HATU, 124 mg, 0.325 mmol)及三乙胺(0.106 mL, 0.759 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之混合物攪拌 3 小時。用鹽水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機層經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物藉由反相 HPLC (參見實例 273E 中之方案)純化，得到標題化合物(60.3 mg, 0.14 mmol, 64%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.37 (dt, *J* = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.10 (ddd, *J* = 12.6, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (dtd, *J* = 8.6, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (t, *J* = 8.3 Hz, 4H), 1.87 (dt, *J* = 12.9, 8.2 Hz, 2H)；MS (ESI⁺) *m/z* 434.2 (M+H)⁺。

實例 363：*N*-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 462)

【0912】 將實例 362D 之產物(55.1 mg, 0.127 mmol)及硼氫化鈉(7.21 mg, 0.191 mmol)於 CH₂Cl₂ (1.5 mL)及甲醇(1.5 mL)中之混合物攪拌 2 小時。濃縮反應混合物並藉由反相 HPLC (參見實例 273E 中之方案)純化，得到標題化合物(38.2 mg, 0.088 mmol, 69%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.36 (dt, *J* = 10.5, 9.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78 (dtd, *J* = 9.1, 3.2, 1.7 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 11.8, 9.5, 1.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.16 - 1.79 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 436.1 (M+H)⁺。

實例 364：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-8-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 463)

【0913】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用 8-氯-2-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡嗪取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.82 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 416 (M+H)⁺。

實例 365：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*R*)-3-羥基-4-[[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-基)胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}乙醯胺(化合物 464)

實例 365A：*N*-[(3*R*)-4-胺基-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺,三氟乙酸

【0914】 標題化合物係使用實例 308A 中所述之方法，藉由對實例 68I 進行對掌性製備型 SFC，作為自管柱溶離之第一個峰分離。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.36 (t, *J*=8.77 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J*=10.74, 2.85 Hz, 1H), 6.83 -6.74 (m, 1H),,

4.43 (s, 2H), 3.94 (br d, $J=8.33$ Hz, 1H), 2.55 (br t, $J=12.50$ Hz, 1H), 2.32 - 1.86 (m, 8H), 1.82 - 1.58 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) m/z 343.0 (M+H)⁺

實例 365B : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*R*)-3-羥基-4-[(1,2,4)三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-基)胺基}雙環[2.2.2]辛-1-基}乙醯胺

【0915】 向實例 365A 之產物(70 mg, 0.153 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加 8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(35.5 mg, 0.230 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.080 mL, 0.460 mmol)。在 70°C 下攪拌反應混合物 4 天，且接著藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 管柱，30 × 100 mm，流動速率 40 mL/min，5-100% 梯度的乙腈/緩衝液(0.1% 三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(15 mg, 0.026 mmol, 17% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.17 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 2H), 6.79 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.17 - 4.14 (m, 2H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 2.35 (ddd, $J = 12.8, 9.4, 2.9$ Hz, 1H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 2.04 - 1.77 (m, 8H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -75.00, -114.17 ; MS (ESI⁺) m/z 461 (M+H)⁺。

實例 366 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(3-甲基[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-8-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 465)

【0916】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用 8-氯-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6.87 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.41 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 417 (M+H)⁺。

實例 367 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 466)

【0917】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 12.4, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 2.05 - 1.78 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 521.9 (M+H)⁺。

實例 368: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 467)

【0918】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 2-甲基-1,3-噁唑-4-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.93 (ddd, *J* = 19.6, 8.9, 2.5 Hz, 5H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 452.0 (M+H)⁺。

實例 369: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,5-二甲基-1*H*-吡啶-3-甲醯胺(化合物 468)

【0919】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 1,5-二甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.06 (dd, *J* = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.36 (ddd, *J* = 12.3, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 2.05 - 1.80 (m, 8H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 465.1 (M+H)⁺。

實例 370: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基-1,3-噁唑-2-甲醯胺(化合物 469)

【0920】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 410 (M+H)⁺。

實例 371：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-甲醯胺(化合物 470)

【0921】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.39 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.31 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 424 (M+H)⁺。

實例 372：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺(化合物 471)

【0922】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 2-甲基-1,3-噻唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.34 (ddd, *J* = 12.6, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 2.04 - 1.78 (m, 8H); MS (ESI⁺) *m/z* 468.0 (M+H)⁺。

實例 373：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 472)

【0923】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.07 (ddd, *J* = 9.6, 3.2, 1.2 Hz, 1H), 2.48 (s,

3H), 2.36 (s, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.13 1.96 (m, 2H), 1.99 -1.90 (m, 1H), 1.86 (dtdd, $J = 17.6, 14.6, 8.5, 6.2$ Hz, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 466.0 (M+H)⁺。

實例 374: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 473)

【0924】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 2-甲基-1,3-噻唑-4-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.39 (ddd, $J = 12.7, 9.6, 2.2$ Hz, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 4H), 1.90 - 1.79 (m, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 467.9 (M+H)⁺。

實例 375: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4,5-二甲基呋喃-2-甲醯胺(化合物 474)

【0925】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 4,5-二甲基呋喃-2-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08 4.02 (m, 1H), 2.34 (ddd, $J = 12.6, 9.3, 2.3$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 2.01 - 1.76 (m, 11H) ; MS (ESI⁺) m/z 465.0 (M+H)⁺。

實例 376: 5-(二氟甲基)-*N*-(3-{2-[4-(二氟甲基)-3-氟苯氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 475)

實例 376A: 2-(4-(二氟甲基)-3-氟苯氧基)乙酸第三丁酯

【0926】 在回收燒瓶(200 mL)中，在-10°C下經由注射泵經 30 分鐘向 2-氟-4-羥基苯甲醛(Combi-Blocks, 0.96 g, 6.85 mmol)於二氯甲烷(27.4 mL)中之溶液中添加溶於二氯甲烷(5 mL)中之雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(Aldrich, 3.79

mL, 20.56 mmol)。在添加過程中將內溫維持在-5°C與 0°C之間。經 1 小時之時間使混合物升溫至環境溫度並使其在環境溫度下攪拌 18 小時。藉由經由注射泵經 1 小時緩慢添加飽和碳酸氫鈉水溶液(25 mL)淬滅反應。在環境溫度下，攪拌所得混合物。攪拌 18 小時後，分離各層，且有機層經硫酸鈉乾燥，真空濃縮並經由管柱層析法(SiO₂，10-50%乙酸乙酯/庚烷)直接純化，得到粗酚中間物。濃縮含粗酚中間物之溶離份，且將殘餘物與 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)、庚烷(10 mL)及乙酸乙酯(20 mL)組合並在環境溫度下攪拌。依序添加碳酸鉀(0.947 g, 6.85 mmol)及溴代乙酸第三丁酯(0.506 mL, 3.43 mmol)，且在環境溫度下攪拌所得混合物 18 小時。接著真空濃縮反應混合物，且使殘餘物在二氯甲烷(2 × 50 mL)與水(100 mL)之間分配。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm 管柱，25 × 250 mm，流動速率 70 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至 pH 10)]純化，得到標題化合物(12 mg, 0.043 mmol, 0.6%產率)。MS (DCI) *m/z* 294 (M+H)⁺。

實例 376B：(3-{[5-(二氟甲基)吡嗪-2-羰基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯

【0927】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸(Manchester)取代實例 12B 之產物且用(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯(Pharmablock)取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。MS (ESI⁺) *m/z* 299 (M+H)⁺。

實例 376C：5-(二氟甲基)-*N*-(3-{2-[4-(二氟甲基)-3-氟苯氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)吡嗪-2-甲醯胺
1-基)吡啶-2-甲醯胺

【0928】 將三氟乙酸(1 mL, 13.0 mmol)添加至實例 376A 之產物(11 mg, 0.04

mmol)及實例 376B 之產物(17 mg, 0.048 mmol)之混合物中，並在環境溫度下攪拌混合物 30 分鐘。減壓濃縮所得反應混合物。向所得殘餘物中依序添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)、三乙胺(0.055 mL, 0.40 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(16.4 mg, 0.043 mmol, HATU)。接著在環境溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘，經由玻璃微纖維粉過濾，且藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm 管柱, 25 × 150 mm, 流動速率 80 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至 pH 10)]純化，得到標題化合物(3.5 mg, 0.008 mmol, 19%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.41 - 9.39 (m, 1H), 8.84 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.99 - 6.60 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 457 (M+H)⁺。

實例 377：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(1-羥基乙基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(化合物 476)

【0929】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.24 (br s, 1H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 440 (M+H)⁺。

實例 378：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}吡啶-3-甲醯胺(化合物 477)

【0930】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.99 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 404 (M+H)⁺。

實例 379：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基-1,3-噁唑-2-甲醯胺(化合物 478)

【0931】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.31 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 394 (M+H)⁺。

實例 380：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺(化合物 479)

【0932】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.99 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.80 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 409 (M+H)⁺。

實例 381：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 480)

【0933】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.69 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (ddd, *J* = 8.7, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 1.99 - 1.81 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 532.0 (M+H)⁺。

實例 382：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 481)

實例 382A：4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶甲酸，2 氯化鈉

【0934】 將 4-氟吡啶甲酸甲酯(Combi-Blocks，210 mg，1.354 mmol)、1,2,4-

三唑(Aldrich, 112 mg, 1.624 mmol)及碳酸鉀(561 mg, 4.06 mmol)與二甲亞砜(5.0 mL)組合，並在 75°C下攪拌混合物 18 小時。所得反應混合物經由微纖維玻璃料過濾且藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μ m 管柱，25 $\times$ 250 mm，流動速率 70 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至 pH 10)]純化。合併含粗甲酯之溶離份並減壓濃縮，並向所得殘餘物中添加甲醇(5 mL)及 NaOH 水溶液(2.5 M, 0.54 mL)。在環境溫度下攪拌所得懸浮液 30 分鐘且接著真空濃縮。向所得白色粉末中添加 HCl 水溶液(2.5 M, 2.71 mL)並真空濃縮澄清溶液，得到標題化合物(0.25 g, 0.728 mmol, 54%產率)。MS (ESI⁺) m/z 191 (M+H)⁺。

實例 382B : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-2-甲醯胺

【0935】 用實例 13 中所描述的反應及純化條件，用實例 382A 之產物取代實例 12B 之產物，且用實例 6C 之產物取代實例 4A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.65 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.78 (dd, *J* = 5.4, 0.7 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 - 8.47 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 5.4, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.38 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 457 (M+H)⁺。

實例 383 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}喹喔啉-2-甲醯胺(化合物 482)

【0936】 在環境溫度下，向實例 4A 之產物(25 mg, 0.088 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加喹喔啉-2-甲酸(16.8 mg, 0.097 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎢 3-氧化物六氟磷酸鹽(36.7 mg, 0.097 mmol, HATU)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.046 mL, 0.26 mmol)。攪拌反應混合物 3 小時且接著藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™管柱，

30 × 100 mm，流動速率 40 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(30 mg，0.068 mmol，77%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.57 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 2H), 7.96 (ddd, *J* = 5.5, 4.6, 3.2 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.38 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 440 (M+H)⁺。

實例 384: *N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-氟苯甲醯胺(化合物 483)

【0937】 向實例 308A 之產物(45.7 mg，0.10 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(39.9 mg，0.105 mmol，HATU)及 2-氟苯甲酸(14.01 mg，0.100 mmol)中之混合物中添加溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.9 mL)中之 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(78 mg，0.600 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物 0.5 小時。所得溶液經由微纖維玻璃料過濾且藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™管柱，30 × 100 mm，流動速率 40 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(0.039 g，0.084 mmol，84%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.62 (dt, *J* = 2, 7 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.49 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.82 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.16 (br s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 2.23 - 2.36 (m, 2H), 1.78 - 2.02 (m, 8H)；MS (ESI⁺) *m/z* 465 (M+H)⁺。

實例 385: *N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}苯甲醯胺(化合物 484)

【0938】 用實例 384 中所描述的反應及純化條件，用苯甲酸取代 2-氟苯甲酸，得到標題化合物(0.030 g，0.067 mmol，67%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.77 (dd, *J* = 2, 7 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 5H), 7.04 (dd, *J* = 9, 3 Hz,

1H), 6.82 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.76 - 2.06 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 447 (M+H)⁺。

實例 386：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(化合物 485)

【0939】 標題化合物係使用實例 136 中所述之方法，藉由對實例 348 進行對掌性製備型 SFC，作為自管柱溶離之第二個峰分離。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.57 (s, 1H), 7.42 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (dd, $J = 11.4$, 2.9 Hz, 1H), 6.78 (ddd, $J = 9.0$, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.31 (ddd, $J = 12.3$, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.92 - 1.71 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 465.2 (M+H)⁺。

實例 387：*N*-{(3*R*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(化合物 486)

【0940】 標題化合物係使用實例 136 中所述之方法，藉由對實例 348 進行對掌性製備型 SFC，作為自管柱溶離之第一個峰分離。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.57 (s, 1H), 7.42 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (dd, $J = 11.4$, 2.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 9.0$, 2.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.15 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.03 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.93 (ddd, $J = 34.0$, 14.0, 6.3 Hz, 4H), 1.87 - 1.76 (m, 5H); MS (ESI⁺) m/z 465.2 (M+H)⁺。

實例 388：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物 487)

實例 388A：5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸三氟乙酸

【0941】 在環境溫度下，將 5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(1.0 g, 6.45 mmol)及氫氧化鈉(1.702 mL, 32.2 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之混合物攪拌 16 小時。移除揮發性物質，且用 1 N HCl 溶液酸化殘餘物。在高真空下移除水，且粗殘餘

物藉由 HPLC (0~70%乙腈/0.1%三氟乙酸/水，在 Phenomenex® C18 10 μ m (250 mm $\times$ 50 mm)管柱上，流動速率 50 mL/min)純化，得到 460 mg 呈白色固體狀之標題化合物。

實例 388B：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-側氧基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

【0942】 用 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷酸鹽(V) (107 mg, 0.282 mmol)處理實例 130D (71 mg, 0.188 mmol)、實例 388A (56.7 mg, 0.235 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.164 mL, 0.941 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2.5 mL)中之混合物，並在環境溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘。移除揮發性物質，且殘餘物藉由 HPLC (20~100% 乙腈/0.1%三氟乙酸/水，在 Phenomenex® C18 10 μ m (250 mm $\times$ 50 mm)管柱上，流動速率 50 mL/min)純化，得到 40 mg 呈固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.11 (t, *J* = 8.3 Hz, 4H), 1.84 (dt, *J* = 11.5, 8.1 Hz, 2H)；MS (ESI⁺) *m/z* 450.1 (M+H)⁺。

實例 388C：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺,三氟乙酸

【0943】 在環境溫度下，將實例 388B (0.038 g, 0.084 mmol)及四氫硼酸鈉(9.59 mg, 0.253 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)及甲醇(1 mL)中之混合物攪拌 2 小時。移除揮發性物質，且殘餘物藉由 HPLC (20~100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水，在 Phenomenex® C18 10 μ m (250 mm $\times$ 50 mm)管柱上，流動速率 50 mL/min)純化，得到 31 mg 呈固體狀之產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08 (dd, *J* = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.15

- 2.05 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.98 - 1.78 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 452.1 (M+H)⁺。

實例 389: *N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-氟苯甲醯胺(化合物 488)

【0944】 用實例 384 中所描述的反應及純化條件，用 3-氟苯甲酸取代 2-氟苯甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.56 - 7.66 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.82 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.24 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.70 - 2.10 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 465 (M+H)⁺。

實例 390: *N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-氟苯甲醯胺(化合物 489)

【0945】 用實例 384 中所描述的反應及純化條件，用 4-氟苯甲酸取代 2-氟苯甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 6, 8 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.81 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.72 - 2.12 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 465 (M+H)⁺。

實例 391: 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(異喹啉-5-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 490)

實例 391A: {3-[(異喹啉-5-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺基甲酸第三丁酯

【0946】 使(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯(PharmaBlock, 0.875 g, 4.41 mmol)、5-溴異喹啉(0.900 g, 4.33 mmol)及六粒 HPMC 催化劑膠囊(每個膠囊裝載 115 mg 1 重量%烯丙基鈹、4 重量% cBRIDP 及 95 重量% KO^tBu)於水(12 mL)中之混合物脫氣並在 50°C 下攪拌 2 小時。用鹽水及飽和 Na₂SO₄ 水溶液稀釋反應混合物並用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機層經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物在 80 g 管柱上，使用 Biotage® Isolera™ One 急驟純化系統，用庚烷/乙酸乙酯(4:6 至 3:7)溶離來純化，得到標題化合物(0.262 g，

0.81mmol，19%產率)。HPMC：(羥基丙基)甲基纖維素。cBRIDP：二第三丁基(2,2-二苯基-1-甲基-1-環丙基)膦。MS (ESI⁺) m/z 326.2 (M+H)⁺。

實例 391B：*N*¹-(異喹啉-5-基)雙環[1.1.1]戊-1,3-二胺, 鹽酸

【0947】 將實例 391A 之產物(0.231 g, 0.710 mmol)及三氟乙酸(0.547 mL, 7.10 mmol)於 CH₂Cl₂ (4 mL)中之混合物攪拌 4 小時。濃縮反應混合物，並將殘餘物溶解於 3 mL 甲醇中。用 3 mL 2 M HCl 之乙醚溶液處理該溶液，用 5 mL 乙醚稀釋，並攪拌 15 分鐘。藉由過濾收集固體，用乙醚洗滌，並用真空烘箱乾燥，得到標題化合物(0.172 g, 0.57 mmol, 81%產率)。MS (ESI⁺) m/z 226.1 (M+H)⁺。

實例 391C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(異喹啉-5-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺

【0948】 將實例 391B 之產物(0.171 g, 0.573 mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.135 g, 0.66 mmol)、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物(HATU, 0.283 g, 0.745 mmol)及三乙胺(0.400 mL, 2.87 mmol)於二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物攪拌 2 小時。將水添加至反應混合物。用鹽水及飽和 NaHCO₃ 水溶液稀釋所得懸浮液，並用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物在 12 g 矽膠管柱上，使用 Biotage® Isolera™ One 急驟純化系統，用庚烷/乙酸乙酯(1:9)至 100%乙酸乙酯溶離來純化，得到標題化合物(0.171 g, 0.42 mmol, 72%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.13 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (dt, *J* = 6.2, 0.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 2H), 7.32 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.88 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.43 (s, 6H)；MS (ESI⁺) m/z 412.2 (M+H)⁺。

實例 392：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 491)

【0949】 向實例 391C 之產物(30.0 mg, 0.073 mmol)於甲醇(1 mL)中之懸浮液中添加碘甲烷(0.027 mL, 0.44 mmol)。攪拌反應混合物 3 小時，並添加 CH₂Cl₂ (0.5 mL)以將懸浮液轉化成溶液。將該溶液攪拌 16 小時。再添加碘甲烷(0.1 mL)，並將混合物加熱至 40°C，保持 6 小時。減壓濃縮反應混合物。將濃縮物懸浮於甲醇(1.5 mL)中並用硼氫化鈉(8.27 mg, 0.22 mmol)處理。攪拌該溶液隔夜。濃縮反應混合物，且殘餘物藉由反相 HPLC(參見實例 273E 中之方案)純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(13.2 mg, 0.025 mmol, 34%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.85 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 6.98 (m, 2H), 6.88 - 6.69 (m, 2H), 6.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.29 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 430.2 (M+H)⁺。

實例 393：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 492)

【0950】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用 4-氯-2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.05 (br s, 1H), 10.52 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.63 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 416 (M+H)⁺。

實例 394：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-甲基-2*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-7-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 493)

【0951】 用實例 264 中所描述的反應及純化條件，用 7-氯-2-甲基-2*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶取代 2-氯-4-苯基嘧啶，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.36 (br s, 1H), 10.70 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.51 (t,

$J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J = 9, 3 \text{ Hz}$, 1H), 6.87 (br d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 2.60 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 416 (M+H)⁺。

實例 395：2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 494)

【0952】 在環境溫度下，向實例 323B 之產物(30 mg, 0.087 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加 2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(21.3 mg, 0.096 mmol)、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物(36.5 mg, 0.096 mmol, HATU)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.076 mL, 0.437 mmol)。攪拌反應混合物 1 小時，且接著藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™管柱，30 × 100 mm，流動速率 40 mL/min，5-100% 梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(25 mg, 0.046 mmol, 52%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.80 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.9, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.38 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -74.55; MS (ESI⁺) m/z 432 (M+H)⁺。

實例 396：N-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(3,4,5-三氟苯氧基)乙醯胺(化合物 495)

【0953】 用實例 395 中所描述的反應及純化條件，用 2-(3,4,5-三氟苯氧基)乙酸取代 2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.79 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.38 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -74.62, -134.63 (dd, $J = 22.5, 9.9 \text{ Hz}$), -171.61 (tt, $J = 22.6, 5.9 \text{ Hz}$); MS (ESI⁺) m/z 432 (M+H)⁺。

實例 397：2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 496)

【0954】 用實例 395 中所描述的反應及純化條件，用 2-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基)乙酸取代 2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 12.3, 2.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.35 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -58.49 (d, *J* = 5.1 Hz), -74.69, -127.56, -127.71 (m); MS (ESI⁺) *m/z* 466 (M+H)⁺。

實例 398：*N*-{(3*R*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2,5-二甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 497)

實例 398A：*N*-[(2*R*)-4-胺基-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺, 鹽酸

【0955】 標題化合物係藉由對實例 130E 進行對掌性製備型 SFC，作為自管柱溶離之第二個峰分離，隨後反相 HPLC 純化，得到呈鹽酸鹽形式之產物。該製備型 SFC (超臨界流體層析法)係在 Thar 200 製備型 SFC(SFC-5)系統上，使用 Chiralpak® IC-H, 250×30 mm I.D., 5 μ m 管柱進行。管柱係在 38°C，且背壓調控器設定成維持 100 巴。移動相 A 係 CO₂ 且 B 係異丙醇(0.1%氫氧化銨)。溶離劑在 40%移動相 B 下保持等濃度，流動速率 75 mL/min。以時間觸發溶離份收集且 UV 監測器波長設定在 220 nm。製備型 HPLC 係在 Gilson 281 半製備型 HPLC 系統上，使用 SNAP® C18 管柱進行。使用乙腈(A)及含 0.05%鹽酸之水(B)的梯度，流動速率為 50 mL/min。所用線性梯度係經約 50 分鐘自約 30% A 至約 100% A。偵測方法係在 220 nm 及 254 nm 之波長下 UV 偵測。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.37 (t, *J* = 8.55 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 10.96, 2.63 Hz, 1H), 6.82 (dd,

$J=8.99, 1.53$ Hz, 1H), 4.37 (br d, $J=8.77$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.40 - 2.26(m, 1H), 2.25 - 2.08 (m, 3H), 2.06 - 1.63 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 343.1 (M+H)⁺。X 射線結晶學確定指定之立體化學。

實例 398B : *N*-{(3*R*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2,5-二甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺

【0956】 用 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷酸鹽(V) (40.0 mg, 0.105 mmol)處理實例 398A (32 mg, 0.070 mmol)、2,5-二甲基噻唑-4-甲酸(13.76 mg, 0.088 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.061 mL, 0.350 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物，並在環境溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘。移除揮發性物質，且殘餘物藉由 HPLC (20~100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水，在 Phenomenex® C18 10 μ m (250 mm $\times$ 50 mm)管柱上，流動速率 50 mL/min)純化，得到 21 mg 呈固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08 (dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.37 (ddd, $J = 12.5, 9.7, 1.8$ Hz, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.86 (dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 482.0 (M+H)⁺。

實例 399 : *N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-氟-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 498)

實例 399A : 4-氟-5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯

【0957】 在 60°C 下，將 4-氟-5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸鹽酸鹽(0.54 g, 3 mmol)及硫酸(0.35 g, 3.60 mmol)於甲醇(3 mL)中之混合物攪拌 18 小時。接著，添加 0.3 N NaOH 水溶液(23 mL)。用乙酸乙酯(100 mL)萃取混合物。用鹽水(20 mL)洗滌有機相，接著經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並減壓濃縮。所得固體在矽膠上，藉由急驟管柱層析法(40g)，用 70 至 100%乙酸乙酯/庚烷溶離來純化，得到標題化合

物(0.48 g, 3 mmol, 100%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.4 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 159 (M+H)⁺。

實例 399B : 4-氟-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯

【0958】 在 80°C 下，將實例 399A (237 mg, 1.5 mmol) 及硫酸二甲酯 (212 mg, 1.680 mmol) 於甲苯 (1 mL) 中之混合物攪拌 4 小時。減壓濃縮混合物，且所得產物在矽膠上，藉由急驟管柱層析法 (40g)，用 20 至 50% 乙酸乙酯/庚烷溶離來純化，得到標題化合物 (0.103 g, 0.598 mmol, 40% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 173 (M+H)⁺。

實例 399C : 4-氟-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酸

【0959】 向實例 399B (240 mg, 1.394 mmol) 於甲醇 (8 mL) 中之混合物中添加 3 N NaOH 溶液 (2.32 mL)。在環境溫度下攪拌混合物 18 小時。接著，將混合物冷卻至環境溫度，並添加 2 N HCl 水溶液 (3.5 mL)。減壓濃縮混合物且接著將乙酸乙酯 (80 mL) 添加至所得固體中。過濾該物質，並減壓濃縮濾液，得到標題化合物 (0.218 g, 1.379 mmol, 99% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.07 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 159 (M+H)⁺。

實例 399D : N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-氟-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺

【0960】 用實例 384 中所描述的反應及純化條件，用實例 399C 取代 2-氟苯甲酸，得到標題化合物 (0.047 g, 0.097 mmol, 81% 產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.55 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.81 (br d, J = 8 Hz, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.80 - 1.98 (m, 8H); MS (ESI⁺) *m/z* 483 (M+H)⁺。

實例 400 : N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-氟-1,3-二甲

基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 499)

【0961】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用實例 399C 之產物取代噻啉-2-甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.13 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -114.07, -169.72; MS (ESI⁺) *m/z* 442 (M+H)⁺。

實例 401：N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-氟-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 500)

【0962】 在環境溫度下，向實例 2B 之產物(25 mg, 0.088 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加實例 399C (14.44 mg, 0.091 mmol)、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物(34.7 mg, 0.091 mmol, HATU)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.043 mL, 0.249 mmol)。攪拌反應混合物 3 小時且接著藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™管柱, 30 $\times$ 100 mm, 流動速率 40 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1% 三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(27 mg, 0.061 mmol, 74%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.09 (s, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 482 (M+CH₃CN)⁺。

實例 402：4-乙醯基-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-2-甲醯胺(化合物 501)

【0963】 用實例 52 中所描述的反應及純化條件，用 4-乙醯基吡啶甲酸乙酯(J&W Pharmed)取代實例 49A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.85 (dd, *J* = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* =

11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 432 (M+H)⁺。

實例 403: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-丙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 502)

【0964】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 2-丙基-1,3-噻唑-4-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.08 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz, 1H), 2.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.39 (ddd, $J = 12.6, 9.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 2.07 - 1.88 (m, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 4H), 1.74 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 496.1 (M+H)⁺。

實例 404: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺(化合物 503)

【0965】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08 (dt, $J = 8.5, 3.6$ Hz, 1H), 2.41 (m, 4H), 2.09 (dd, $J = 12.1, 8.7$ Hz, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.89 (dddd, $J = 20.7, 12.6, 9.9, 4.0$ Hz, 7H); MS (ESI⁺) m/z 453.1 (M+H)⁺。

實例 405: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(化合物 504)

【0966】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4,$

2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 9.1, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.16 - 1.79 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 536.0 (M+H)⁺。

實例 406：4-乙醯胺基-*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(化合物 505)

【0967】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 4-乙醯胺基-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.42 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.07 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.29 (td, $J = 10.0, 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 2.09 (ddd, $J = 12.2, 10.5, 4.8$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 3H), 1.94 - 1.79 (m, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) m/z 522.1 (M+H)⁺。

實例 407：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(化合物 506)

【0968】 用實例 384 中所描述的反應及純化條件，用 1,3-二甲基-1*H*-吡啶-5-甲酸取代 2-氟苯甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.52 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6.81 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.75 - 2.10 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 465 (M+H)⁺。

實例 408：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-氟苯甲醯胺(化合物 507)

【0969】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 2-氟苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6.85 (br

d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.25 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 407 (M+H)⁺。

實例 409：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-氟苯甲醯胺 (化合物 508)

【0970】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 3-氟苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.70 (br d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.62 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.49 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.07 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6.84 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.26 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 407 (M+H)⁺。

實例 410：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二氟苯甲醯胺 (化合物 509)

【0971】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 2,3-二氟苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6.86 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 425 (M+H)⁺。

實例 411：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2,5-二氟苯甲醯胺 (化合物 510)

【0972】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 2,5-二氟苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.08 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 6.86 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.23 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 425 (M+H)⁺。

實例 412：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2,4-二氟苯甲醯胺 (化合物 511)

【0973】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 2,4-二氟苯甲酸取代實例

6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H),), 7.33 (dt, *J* = 8, 3 Hz, 1H), 7.15 (dt, *J* = 8, 3 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 425 (M+H)⁺。

實例 413：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2,6-二氟苯甲醯胺(化合物 512)

【0974】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 2,6-二氟苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 425 (M+H)⁺。

實例 414：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3,5-二氟苯甲醯胺(化合物 513)

【0975】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 3,5-二氟苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 425 (M+H)⁺。

實例 415：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3,4-二氟苯甲醯胺(化合物 514)

【0976】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 3,4-二氟苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 7, 9, 3 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 425 (M+H)⁺。

實例 416：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-乙基

-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 515)

【0977】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-乙基-1,2-噁唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.07 (dd, *J* = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 2.66 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (ddd, *J* = 12.5, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 3H), 1.86 (tq, *J* = 9.3, 3.7 Hz, 4H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 466.1 (M+H)⁺。

實例 417: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺(化合物 516)

【0978】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 4.08 (ddd, *J* = 9.4, 3.3, 1.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.14 - 1.79 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 453.1 (M+H)⁺。

實例 418: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-氟-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 517)

【0979】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用實例 399C 取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.55 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08 (ddd, *J* = 9.5, 3.3, 1.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.34 (ddd, *J* = 13.0, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.98 - 1.78 (m, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 483.1 (M+H)⁺。

實例 419: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-氟-4-甲氧基苯甲醯胺(化合物 185)

【0980】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 2-氟-4-甲氧基苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.82- 6.90 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 3.82 (s, 3), 2.32 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 437 (M+H)⁺。

實例 420: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-氟-3-甲氧基苯甲醯胺(化合物 519)

【0981】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 2-氟-3-甲氧基苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 1H7.25 (dt, *J* = 2, 8 Hz, 1H), 7.15 (dt, *J* = 2, 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.86 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 437 (M+H)⁺。

實例 421: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-氟-5-甲氧基苯甲醯胺(化合物 520)

【0982】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 2-氟-5-甲氧基苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.86 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.02 - 7.10 (m, 3H), 6.86 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 437 (M+H)⁺。

實例 422: *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}苯甲醯胺(化合物 521)

【0983】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用苯甲酸取代實例 6B 且用實例 2B 取代實例 6C，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.01

(s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.43 - 7.58 (m, 4H), 7.27 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 405 (M+H)⁺。

實例 423: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-環丙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 522)

【0984】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 2-環丙基-1,3-噻唑-4-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 18.0$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08 (dd, $J = 9.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.40 (dddd, $J = 20.9, 15.7, 8.8, 3.6$ Hz, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 7H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 1.02 - 0.93 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 494.2 (M+H)⁺。

實例 424: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 523)

【0985】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 2-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-4-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.39 (ddd, $J = 12.3, 9.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 2.04 - 1.79 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 498.1 (M+H)⁺。

實例 425: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(1-羥基乙基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 524)

【0986】 向 4 mL 小瓶中依序添加第三丁醇鈉(0.401 mg, 4.17 μ mol)、甲苯(2 mL)、實例 402 之產物(36 mg, 0.083 mmol)及頻哪醇硼烷(0.013 mL, 0.092 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物 4 小時。將水(1 mL)及甲醇(1 mL)添加至反應混合

物中，且真空濃縮所得混合物。接著，將殘餘物溶解於水(0.5 mL)、甲醇(1 mL)及 *N,N*-二甲基甲醯胺(1mL)之溶劑混合物中。所得溶液經由微纖維玻璃料過濾且藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μ m 管柱，25 $\times$ 250 mm，流動速率 70 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至 pH 10)]純化，得到標題化合物(25 mg，0.058 mmol，69%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.51 (br s, 1H), 4.81 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.33 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)；MS (ESI⁺) *m/z* 434 (M+H)⁺。

實例 426：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 525)

【0987】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 (dd, *J* = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.40 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.35 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 404 (M+H)⁺。

實例 427：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 526)

【0988】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 420 (M+H)⁺。

實例 428：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-氟-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物 5227)

【0989】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 4-氟-2-甲氧基苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 9, 8 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 437 (M+H)⁺。

實例 429: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-氟-6-甲氧基苯甲醯胺(化合物 528)

【0990】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 2-氟-6-甲氧基苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.92 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.85 - 6.95 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 437 (M+H)⁺。

實例 430: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物 529)

【0991】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 2-甲氧基苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6.87 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 419 (M+H)⁺。

實例 431: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-氟-4-甲氧基苯甲醯胺(化合物 530)

【0992】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 3-氟-4-甲氧基苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺)

m/z 437 ($M+H$)⁺。

實例 432：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-氟-3-甲氧基苯甲醯胺(化合物 531)

【0993】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 4-氟-3-甲氧基苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8, 9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)；MS (ESI⁺) m/z 437 ($M+H$)⁺。

實例 433：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(二甲基胺基)苯甲醯胺(化合物 532)

【0994】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 2-(二甲基胺基)苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.58 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 6.78 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.37 (s, 6H)；MS (ESI⁺) m/z 432 ($M+H$)⁺。

實例 434：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-甲氧基苯甲醯胺(化合物 533)

【0995】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 4-甲氧基苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.87 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)；MS (ESI⁺) m/z 419 ($M+H$)⁺。

實例 435：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(二甲基胺基)苯甲醯胺(化合物 534)

【0996】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 3-(二甲基氨基)苯甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.88 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.05 - 7.15 (m, 3H), 6.86 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 432 (M+H)⁺。

實例 436：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲基苯甲醯胺(化合物 535)

【0997】 將 3-甲基苯甲酸(27 mg, 0.20 mmol)及 1-[雙(二甲基氨基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU, 84 mg, 0.22 mmol)混合於 0.5 mL *N,N*-二甲基乙醯胺中。添加實例 4A 之產物(38 mg, 0.13 mmol)於 0.5 mL *N,N*-二甲基乙醯胺中的溶液及 *N,N*-二異丙基乙胺(70 μ L, 0.40 mmol)。在室溫下攪拌反應 16 小時，隨後藉由反相層析法純化：Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μ m 100Å AXIA™管柱(50 mm $\times$ 30 mm)。乙腈(A)及含 0.1%三氟乙酸之 H₂O (B)的梯度係以 40 mL/min 流動速率使用(0-0.5 min, 5% A; 0.5-6.5 分鐘，線性梯度，5-100% A; 6.5-8.5 分鐘，100% A; 8.5-9.0 分鐘，線性梯度 100-5% A, 9.0-10.0 分鐘，5% A)，得到標題化合物(43 mg, 81%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 403 (M+H)⁺。

實例 437：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(二甲基氨基)苯甲醯胺(化合物 536)

【0998】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 432 (M+H)⁺。

實例 438：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2,5-二甲基呋喃-3-甲醯胺(化合物 537)

【0999】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.20 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 407 (M+H)⁺。

實例 439：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-乙氧基苯甲醯胺(化合物 538)

【1000】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.71 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.34 (m, 2H), 7.18 - 6.97 (m, 3H), 6.88 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 433 (M+H)⁺。

實例 440：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 539)

【1001】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 410 (M+H)⁺。

實例 441：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-氟-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物 540)

【1002】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 9.1, 7.9, 3.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 437

(M+H)⁺。

實例 442：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 541)

【1003】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.85 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 410 (M+H)⁺。

實例 443：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-[(二甲基胺基)甲基]苯甲醯胺(化合物 542)

【1004】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.73 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 3H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.40 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 446 (M+H)⁺。

實例 444：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(二乙基胺基)苯甲醯胺(化合物 543)

【1005】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.80 - 7.67 (m, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.37 (s, 6H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 460 (M+H)⁺。

實例 445：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(三氟甲基)呋喃-3-甲醯胺(化合物 544)

【1006】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.41 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.40 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 447 (M+H)⁺。

實例 446：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲基呋喃-2-甲醯胺(化合物 545)

【1007】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.61 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.26 (s, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 393 (M+H)⁺。

實例 447：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-[(二甲基胺基)甲基]苯甲醯胺(化合物 546)

【1008】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.18 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.77 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 446 (M+H)⁺。

實例 448：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-氟-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物 547)

【1009】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 11.6, 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 437 (M+H)⁺。

實例 449：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲氧基噻吩-2-甲醯胺(化合物 548)

【1010】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.70 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.18 - 6.98 (m, 2H), 6.87 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 425

(M+H)⁺。

實例 450：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯甲醯胺(化合物 549)

【1011】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.57 - 7.40 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.87 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (dd, *J* = 5.6, 4.0 Hz, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 476 (M+H)⁺。

實例 451：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(甲氧基甲基)苯甲醯胺(化合物 550)

【1012】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.57 - 7.23 (m, 5H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 433 (M+H)⁺。

實例 452：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-乙氧基噻吩-2-甲醯胺(化合物 551)

【1013】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.70 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.17 - 6.99 (m, 2H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 439 (M+H)⁺。

實例 453：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(甲氧基甲基)苯甲醯胺(化合物 552)

【1014】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.86 - 7.72 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 433 (M+H)⁺。

實例 454：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-[(二甲基胺基)甲基]苯甲醯胺(化合物 553)

【1015】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.00 - 7.78 (m, 2H), 7.66 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.37 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 446 (M+H)⁺。

實例 455：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-乙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 554)

【1016】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.01 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 424 (M+H)⁺。

實例 456：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基呋喃-2-甲醯胺(化合物 555)

【1017】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.24 (dt, *J* = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 393 (M+H)⁺。

實例 457：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基呋喃-3-甲醯胺(化合物 556)

【1018】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.55 - 7.35 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.53 (p, *J* = 1.9 Hz, 3H), 2.32 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 393 (M+H)⁺。

實例 458：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-甲氧基噻吩-3-甲醯胺(化合物 557)

【1019】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.98 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.8, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 425 (M+H)⁺。

實例 459：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺(化合物 558)

【1020】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.01 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 410 (M+H)⁺。

實例 460：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 559)

【1021】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.32 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 426 (M+H)⁺。

實例 461：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-氟苯甲醯胺(化合物 560)

【1022】 在環境溫度下，向實例 473A 之產物(20 mg, 0.053 mmol)於二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加 2-氟苯甲酸(8.1 mg, 0.058 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU, 22.0 mg, 0.058 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.037 mL, 0.211 mmol)。攪拌反應混合

物 1 小時，且接著藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™管柱， 30×100 mm，流動速率 40 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)] 純化，得到標題化合物(20 mg，0.043 mmol，82%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.30 - 7.17 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J = 12.6, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.14 - 1.79 (m, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -114.03, -115.07; MS (ESI $^+$) m/z 465 (M+H) $^+$ 。

實例 462：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-甲醯胺(化合物 561)

實例 462A：2-甲基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-甲酸乙酯

【1023】 在 20 mL 壓力管中，向 4-氯-2-甲基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪(200 mg，1.19 mmol)、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷-鈀(II)氯化物(Pd(dppb)Cl $_2$ ，18.6 mg，0.029 mmol)及三乙胺(0.16 mL，1.17 mmol)中之混合物中添加乙醇(8 mL)。用氮氣，隨後一氧化碳使混合物脫氣。在一氧化碳(60 psi)氛圍下，使混合物升溫至 120°C，保持 24.5 小時。使反應混合物冷卻至環境溫度並使其通過矽藻土。減壓濃縮濾液，得到標題化合物(186 mg，0.9 mmol，76%產率)。 ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.94 (dd, J = 4.5, 1.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 206 (M+H) $^+$ 。

實例 462B：2-甲基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-甲酸

【1024】 向實例 462A (180 mg，0.88 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(84 mg，3.51 mmol)及水(0.75 mL)。在環境溫度下攪拌混合物 18 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且接著用 6 N HCl (水溶液)酸化至 pH=3。減壓濃縮該溶液，且殘餘物藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™管柱， 30×100 mm，流動速率 40 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]

純化，得到標題化合物(60 mg, 0.34 mmol, 39%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.90 (dd, *J* = 4.6, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 2.50 (s, 3H)。

實例 462C : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-甲醯胺

【1025】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用實例 462B 之產物取代噻啉-2-甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.87 (dd, *J* = 4.6, 1.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 444 (M+H)⁺。

實例 463 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-甲醯胺(化合物 562)

【1026】 用實例 401 中所描述的反應及純化條件，用實例 462B 之產物取代實例 399C 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.87 (dd, *J* = 4.5, 1.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 460 (M+H)⁺。

實例 464 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 563)

【1027】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.59 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.32 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 464 (M+H)⁺。

實例 465 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲基-1,2-噁

唑-5-甲醯胺(化合物 564)

【1028】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 410 (M+H)⁺。

實例 466: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(化合物 565)

【1029】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.07 (ddd, *J* = 9.5, 3.3, 1.3 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.37 (ddd, *J* = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.15 - 1.79 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 519.1 (M+H)⁺。

實例 467: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(三氟甲基)呋喃-3-甲醯胺(化合物 566)

【1030】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 5-(三氟甲基)呋喃-3-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.97 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.74 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.98 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 12.4, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 505.0 (M+H)⁺。

實例 468: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺(化合物 567)

【1031】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-

甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 2.75 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (ddd, *J* = 12.7, 9.6, 1.8 Hz, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 18.3, 11.0, 7.9 Hz, 2H), 1.87 (dtd, *J* = 23.3, 13.5, 12.2, 5.9 Hz, 7H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 467.0 (M+H)⁺。

實例 469：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(甲氧基甲基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 568)

【1032】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 434 (M+H)⁺。

實例 470：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(甲氧基甲基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 569)

【1033】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 450 (M+H)⁺。

實例 471：*N*-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 570)

【1034】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.76 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz,

1H), 7.38 (dd, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 456 (M+H)⁺。

實例 472: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-3-乙基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 571)

【1035】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 6H), 1.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 435 (M+H)⁺。

實例 473: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 572)

實例 473A : *N*-[(2*S*)-4-胺基-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺 鹽酸

【1036】 標題化合物係使用實例 398A 中所述之方法，藉由對實例 130E 進行對掌性製備型 SFC，作為自管柱溶離之第一個峰分離，隨後執行製備型 HPLC，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.36 (t, $J = 8.71$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 10.91, 2.76$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.82, 1.32$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.28 (br d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 2.22 - 1.98 (m, 4H), 1.90 (td, $J = 11.74, 4.30$ Hz, 1H), 1.82 - 1.49 (m, 8H) ; MS (ESI⁺) m/z 343.1 (M+H)⁺。

實例 473B : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺

【1037】 用 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷酸鹽(V) (50.1 mg, 0.132 mmol)處理實例 473A (40.0 mg, 0.105 mmol)、2-甲基噻唑-4-甲酸(17.36 mg, 0.121 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.064 mL, 0.369

mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物，並在環境溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘。移除揮發性物質，且殘餘物藉由 HPLC (20~100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水，在 Phenomenex® C18 10 μ m (250 mm $\times$ 50 mm)管柱上，流動速率 50 mL/min)純化，得到 37 mg 呈固體狀之產物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 4.08 (ddd, *J* = 9.5, 3.3, 1.3 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.39 (ddd, *J* = 12.7, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 468.0 (M+H)⁺。

實例 474：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 573)

【1038】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.28 (s, 6H) ; MS (APCI) *m/z* 380 (M+H)⁺。

實例 475：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 574)

【1039】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 72.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 470 (M+H)⁺。

實例 476：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺(化合物 575)

【1040】 標題化合物係使用 473 中所述之方法製備實例，用 3-甲基-1,2,4-噁二

唑-5-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.37 (m, 4H), 2.12 - 1.75 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 453.1 (M+H)⁺。

實例 477: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲氧基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 576)

【1041】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-甲氧基-1,2-噁唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.74 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.07 (dd, *J* = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 2.00 - 1.82 (m, 6H), 1.86 - 1.78 (m, 1H); MS (ESI⁺) *m/z* 468.0 (M+H)⁺。

實例 478: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(丙-2-基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 577)

【1042】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-(丙-2-基)-1,2-噁唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 6.98 - (m, 2H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.07 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.03 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 12.5, 9.5, 1.9 Hz, 1H), 2.16 - 1.95 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.87 (tdd, *J* = 12.1, 7.2, 3.5 Hz, 5H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 480.1 (M+H)⁺。

實例 479: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 578)

【1043】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-甲基-1,2-噁唑-5-甲

酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.16 - 1.79 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 468.0 (M+H)⁺。

實例 480：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 579)

【1044】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.05 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 12.5, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.18 - 1.77 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 546.2 (M+H)⁺。

實例 481：{[2-({3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺甲醯基)吡啶-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁酯(化合物 580)

【1045】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.40 (s, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 535 (M+H)⁺。

實例 482：3-第三丁基-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 581)

【1046】 標題化合物係使用 473 中所述之方法製備實例，用 3-第三丁基-1,2-噁唑-5-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0,

2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.89 (dq, $J = 24.1, 10.9, 9.1$ Hz, 6H), 1.28 (s, 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 494.1 (M+H)⁺。

實例 483：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 582)

【1047】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 461 (M+H)⁺。

實例 484：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-環丙基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 583)

【1048】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.12 - 0.99 (m, 4H) ; MS (ESI⁺) m/z 420 (M+H)⁺。

實例 485：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-乙基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 584)

【1049】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 437 (M+H)⁺。

實例 486：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 585)

【1050】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 9.14 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 426 (M+H)⁺。

實例 487：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}喹啉-2-甲醯胺 (化合物 586)

【1051】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用喹啉-2-甲酸取代喹啉-2-甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.40 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.88 (ddd, $J = 8.5, 6.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.42 (s, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -114.07; MS (ESI⁺) m/z 440 (M+H)⁺。

實例 488：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}喹啉-3-甲醯胺 (化合物 587)

【1052】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用喹啉-3-甲酸取代喹啉-2-甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.90 (ddd, $J = 8.5, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.40 (s, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -74.90, -114.06; MS (ESI⁺) m/z 440 (M+H)⁺。

實例 489：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}吡啶-2-甲醯胺 (化合物 588)

【1053】 用實例 384 中所描述的反應及純化條件，用吡啶甲酸取代 2-氟苯甲

酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.60 (br d, *J* = 7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.81 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.65 - 2.10 (m, 8H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 448 (M+H)⁺。

實例 490: *N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 589)

【1054】 用實例 384 中所描述的反應及純化條件，用 5-甲基吡啶甲酸取代 2-氟苯甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.81 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.65 - 2.10 (m, 8H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 462 (M+H)⁺。

實例 491: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-環丙基-1,3-噻唑-2-甲醯胺(化合物 590)

【1055】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 0.97 - 0.82 (m, 4H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 436 (M+H)⁺。

實例 492: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}噻吩-3-甲醯胺(化合物 591)

【1056】 在 4 mL 小瓶中添加噻吩-3-甲酸(9 mg, 0.07 mmol)溶解於 *N,N*-二甲基乙醯胺(0.5 mL)中之溶液，隨後添加 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷酸鹽(V) (35 mg, 0.09 mmol)溶解於 *N,N*-二甲基乙醯胺(0.5 mL)中之溶液，隨後添加 39 μ L 純 *N,N*-二異丙基乙胺。接著，添加實

例 130E (21.7 mg, 0.06 mmol) 溶解於 *N,N*-二甲基乙醯胺(0.5 mL)中之溶液，並在室溫下振盪反應 30 分鐘。反應混合物接著藉由反相 HPLC (以下所述之三氟乙酸方法)純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.08 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 3H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (ddd, *J* = 9.5, 3.2, 1.3 Hz, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.14 - 1.81 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 453.0 (M+H)⁺。

【1057】 反相 HPLC 方法：使用乙腈(A)及 0.1%三氟乙酸之水(B)的梯度，流動速率 50 mL/min (0-0.5 min, 5% A; 0.5-8.5 分鐘，線性梯度 05-100% A; 8.7-10.7 分鐘，100% A; 10.7-11 分鐘，線性梯度 100-05% A)。樣品係以 1.5 mL 二甲亞碸:甲醇(1:1)注射。使用 Agilent 1100 系列純化系統，其由以下模組組成：具有 API 電噴霧源之 Agilent 1100 系列 LC/MSD SL 質譜儀；兩個 Agilent 1100 系列製備泵；Agilent 1100 系列等度泵；具有製備型(0.3 mm)流動池之 Agilent 1100 系列二極體陣列偵測器；Agilent 有源分路器、IFC-PAL 溶離份收集器/自動取樣器。用於質譜儀之補給泵使用 3:1 含 0.1%甲酸之甲醇:水，流動速率為 1 mL/min。當關於目標質量之提取離子層析圖(EIC)超過該方法中指定之臨限值時，自動觸發溶離份收集。該系統係使用 Agilent Chemstation (Rev B.10.03)、Agilent A2Prep 及 Leap FractPal 軟體控制，且針對資料輸出利用定製 Chemstation macros。

實例 493：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 592)

【1058】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 1,3-噻唑-4-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.13 (ddd, *J* = 9.3, 3.2, 1.2 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 12.4, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (tt, *J* = 11.1, 6.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.95

- 1.80 (m, 4H) ; MS (ESI⁺) m/z 454.0 (M+H)⁺。

實例 494：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺(化合物 593)

【1059】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 1,3-噻唑-5-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (ddd, J = 9.5, 3.2, 1.3 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.18 - 1.79 (m, 5H), 1.92 (s, 4H) ; MS (ESI⁺) m/z 453.0 (M+H)⁺。

實例 495：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}吡唑并[1,5-*a*]吡啶-2-甲醯胺(化合物 594)

【1060】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用吡唑并[1,5-*a*]吡啶-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.66 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (dt, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 9.0, 6.7, 1.0 Hz, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 6.97 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 2.45 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 4H), 1.97 - 1.79 (m, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 487.1 (M+H)⁺。

實例 496：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺(化合物 595)

【1061】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.56 (dt, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.15 (ddd, J = 9.5, 3.2, 1.4 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J = 12.6, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 2.07 - 1.78 (m,

7H) ; MS (ESI⁺) m/z 487.1 (M+H)⁺。

實例 497 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲醯胺(化合物 596)

【1062】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 1-基}吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.76 - 8.67 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (dt, J = 8.9, 1.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 2H), 7.18 - 7.01 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 (ddd, J = 9.5, 3.2, 1.4 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.6 Hz, 1H), 2.13 - 1.77 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 487.1 (M+H)⁺。

實例 498 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺(化合物 597)

【1063】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.58 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (ddd, J = 9.5, 3.1, 1.3 Hz, 1H), 2.44 (td, J = 10.3, 9.9, 4.8 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 2.02 - 1.82 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) m/z 501.1 (M+H)⁺。

實例 499 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-7-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺(化合物 598)

【1064】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 7-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (ddd, J = 9.5, 3.1, 1.3 Hz, 1H), 2.52 - 2.38 (m, 4H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 2.05

- 1.93 (m, 5H), 1.93 (dd, $J = 6.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 501.1 (M+H)⁺。

實例 500: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺(化合物 599)

【1065】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.62 - 8.51 (m, 2H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (ddd, $J = 12.6, 9.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 2.10 - 1.81 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 501.1 (M+H)⁺。

實例 501: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺(化合物 600)

【1066】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 6-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.88 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 10.0, 5.1$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 10.2, 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.05 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.99 - 6.81 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 2.44 (dd, $J = 13.2, 10.0$ Hz, 1H), 2.11 - 1.84 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 505.1 (M+H)⁺。

實例 502: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺(化合物 601)

【1067】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.78 (dt, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J = 6.8, 5.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz,

1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (ddd, $J = 9.5, 3.2, 1.3$ Hz, 1H), 2.44 (ddd, $J = 12.6, 9.5, 2.4$ Hz, 1H), 2.16 - 1.83 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 487.1 (M+H)⁺。

實例 503: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 602)

【1068】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.89 - 6.75 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (ddd, $J = 9.4, 3.2, 1.3$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.13 - 1.88 (m, 4H), 1.93 - 1.77 (m, 5H); MS (ESI⁺) m/z 451.1 (M+H)⁺。

實例 504: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 603)

【1069】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 2.37 (ddd, $J = 13.1, 9.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 - 1.77 (m, 9H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 479.1 (M+H)⁺。

實例 505: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基-1,2-噁唑-4-甲醯胺(化合物 604)

【1070】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 5-甲基-1,2-噁唑-4-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.84 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.10 - 1.80 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 452.0 (M+H)⁺。

實例 506：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-4-甲醯胺(化合物 605)

【1071】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 3-甲基-1,2-噁唑-4-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.11 - 1.91 (m, 2H), 1.95 - 1.77 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 452.1 (M+H)⁺。

實例 507：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-乙基-1,2-噁唑-3-甲醯胺(化合物 606)

【1072】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 5-乙基-1,2-噁唑-3-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (ddd, *J* = 9.7, 3.4, 1.3 Hz, 1H), 2.79 (qd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 2H), 2.38 (ddd, *J* = 12.2, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.12 - 1.78 (m, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 466.1 (M+H)⁺。

實例 508：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-(丙-2-基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 607)

【1073】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 2-(丙-2-基)-1,3-噁唑-4-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.20 - 3.02 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 2H), 2.01 - 1.78 (m, 7H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 480.1 (M+H)⁺。

實例 509：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-甲醯胺(化合物 608)

【1074】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用 1*H*-吡唑并[3,4-*b*]嘧啶-5-甲酸取代喹啉-2-甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 430 (M+H)⁺。

實例 510 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 609)

【1075】 用實例 294 中所描述的反應及純化條件，用 5-氯吡唑并[1,5-*a*]嘧啶取代 2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (td, *J* = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 7.08 (dt, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dtd, *J* = 9.0, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 402 (M+H)⁺。

實例 511 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(3-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 610)

【1076】 用實例 294 中所描述的反應及純化條件，用 5-氯-3-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶取代 2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.09 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 416 (M+H)⁺。

實例 512 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]噻吩-2-甲醯胺(化合物 611)}

【1077】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用噻吩-2-甲酸取代噻吩

-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.78 (dd, *J* = 3.8, 1.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 12.6, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 11.9, 8.4 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 2.00 - 1.79 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 452.9 (M+H)⁺。

實例 513：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4,5-二甲基呋喃-2-甲醯胺(化合物 612)

【1078】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 4,5-二甲基呋喃-2-甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.85 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 407 (M+H)⁺。

實例 514：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基呋喃-2-甲醯胺(化合物 613)

【1079】 用實例 6D 中所描述的反應及純化條件，用 4-甲基呋喃-2-甲酸取代實例 6B，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.00 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 393 (M+H)⁺。

實例 515：2-環丙基-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 614)

【1080】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.14 (tt, *J* = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 1.12 - 1.05 (m, 2H), 1.04 - 1.00 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 436 (M+H)⁺。

實例 516：4-(胺基甲基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-2-甲醯胺(化合物 615)

【1081】 用實例 94 中所描述的反應及純化條件，用實例 481 之產物取代實例 93 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 435 (M+H)⁺。

實例 517：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-5-甲基-1,3-噻唑-2-甲醯胺(化合物 616)

【1082】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 425 (M+H)⁺。

實例 518：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲基-1,2-噻唑-5-甲醯胺(化合物 617)

【1083】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 426 (M+H)⁺。

實例 519：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-乙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 618)

【1084】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用 3-乙基-1,2-噁唑-5-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.01 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77

(ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.00 (dd, $J = 9.6, 3.1$ Hz, 1H), 2.59 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.28 (ddd, $J = 12.4, 9.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 5H), 1.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 466.1 (M+H)⁺。

實例 520：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 619)

【1085】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用 2-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-4-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.16 (s, 1H), 7.45 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.80 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.36 (ddd, $J = 12.5, 9.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.05 (ddt, $J = 18.3, 11.5, 6.3$ Hz, 2H), 2.00 - 1.75 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) m/z 498.1 (M+H)⁺。

實例 521：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-5-甲醯胺(化合物 620)

【1086】 向實例 509 之產物(25 mg, 0.058 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.3 mL)中之溶液中添加碘甲烷(0.06 mL, 0.116 mmol)及 K₂CO₃ (24.1 mg, 0.174 mmol)。在 60°C 下攪拌反應混合物 3 小時，接著用製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™ 管柱，30 × 100 mm，流動速率 40 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(20 mg, 0.045 mmol, 77%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.23 (s, 1H), 9.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.37 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 444 (M+H)⁺。

實例 522：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基噻吩-2-甲醯胺(化合物 621)

【1087】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 5-甲基噻吩-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.76 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 2.43 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.10 - 1.82 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 467.1 (M+H)⁺。

實例 523 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-4-甲基噻吩-2-甲醯胺(化合物 622)}

【1088】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 4-甲基噻吩-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 12.7, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 5H), 1.83 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 467.0 (M+H)⁺。

實例 524 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-5-(二氟甲基)噻吩-2-甲醯胺(化合物 623)}

【1089】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 5-(二氟甲基)噻吩-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.75 (dt, *J* = 3.7, 1.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 52.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.11 - 1.79 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 503.1 (M+H)⁺。

實例 525 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-5-甲基呋喃-2-甲醯胺(化合物 624)}

【1090】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 5-甲基呋喃-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H),

7.05 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 3.4, 1.1$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.43 - 2.28 (m, 4H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 451.1 (M+H)⁺。

實例 526：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(三氟甲基)呋喃-2-甲醯胺(化合物 625)

【1091】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 5-(三氟甲基)呋喃-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (dt, $J = 9.6, 1.9$ Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.11 - 1.78 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 505.0 (M+H)⁺。

實例 527：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺(化合物 626)

【1092】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.34 (ddd, $J = 13.3, 9.5, 2.1$ Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 451.2 (M+H)⁺。

實例 528：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}噻吩并[2,3-*b*]吡嗪-6-甲醯胺(化合物 627)

【1093】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用噻吩并[2,3-*b*]吡嗪-6-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 1H),

2.44 (ddd, $J = 12.6, 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 2.10 - 1.88 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 505.1 (M+H)⁺。

實例 529 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 628)

【1094】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 1,2-噁唑-5-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.85 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (ddd, $J = 9.4, 3.3, 1.3$ Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.11 - 1.77 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 438.0 (M+H)⁺。

實例 530 : 2-第三丁基-*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 629)

【1095】 標題化合物係使用實例 492 中所述之方法，用 2-第三丁基-1,3-噁唑-4-甲酸取代噻吩-3-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.39 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.13 - 1.89 (m, 5H), 1.92 - 1.75 (m, 4H), 1.33 (s, 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 494.1 (M+H)⁺。

實例 531 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-側氧基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 630)

【1096】 用 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (0.088 g, 0.231 mmol)處理實例 130D (0.14 g, 0.154 mmol)、3-甲基異噁唑-5-甲酸(0.024 g, 0.192 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.094 mL, 0.539 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之懸浮液，並在環境溫度下攪拌反應混合物 16 小時。在高真空下移除揮發性物質，且殘餘物藉由 HPLC(10~95%乙腈/0.1%三氟乙酸/水，在 Phenomenex® C18 5 μ m (250 mm $\times$ 21.2 mm)管柱上，流動速率

25 mL/min)純化，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.44 (dt, *J* = 13.1, 9.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (t, *J* = 8.3 Hz, 4H), 1.93 - 1.83 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 450.1 (M+H)⁺。

實例 532 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-甲醯胺(化合物 631)

【1097】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-甲酸取代喹啉-2-甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.50 (s, 1H), 9.26 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 430 (M+H)⁺。

實例 533 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 632)

【1098】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用實例 555F 之產物取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.10 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 12.5, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.08 (ddd, *J* = 20.5, 11.1, 8.0 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.89 (dtdd, *J* = 13.2, 9.5, 7.1, 4.5 Hz, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 488.1 (M+H)⁺。

實例 534 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 633)

【1099】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-

基)-1,2-噁唑-5-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.09 (ddd, *J* = 9.5, 3.2, 1.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.37 (ddd, *J* = 12.5, 9.3, 2.5 Hz, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 4H), 1.92 - 1.81 (m, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 518.2 (M+H)⁺。

實例 535：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(化合物 634)

【1100】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 1,2,5-噁二唑-3-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14.33 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 13.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, *J* = 13.1, 11.1, 4.5 Hz, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.90 (dt, *J* = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 5H); MS (ESI⁺) *m/z* 439.1 (M+H)⁺。

實例 536：*N*-[(3*S*)-4-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-3-氟苯甲醯胺(化合物 635)

實例 536A：(2*S*)-1-胺基-4-(苯甲基胺基)雙環[2.2.2]辛-2-醇，鹽酸

【1101】 將實例 362A 之產物(0.56 g, 1.77 mmol)、MgSO₄ (1 M, 90 μ L)、菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH, 50 mg/mL, 224 μ L)混合於 11 mL 磷酸鉀緩衝液(120 mM, pH = 7.0)及 5.6 mL 異丙醇中。向此溶液中添加溶解於 5.4 mL 該磷酸鉀緩衝液中之 Codexis KRED P02C2 酶(50.4 mg)。在 30°C 下攪拌反應隔夜。在真空中移除揮發性組分(異丙醇)及一部分水。殘留水性部分用飽和 NaOH 水溶液調至 pH = 10.5 並凍乾。用乙酸乙酯(2 $\times$ 25 mL)使所得粉末形成漿液，過濾，

並用乙酸乙酯洗滌固體。減壓濃縮濾液。將濃縮物溶解於甲醇(約 10 mL)中並用 3 N HCl 之 1,4-二噁烷溶液(3 mL)處理。攪拌該溶液 5 分鐘並濃縮。在丙酮中使濃縮物形成漿液並過濾。減壓濃縮濾液，且真空乾燥所得固體，得到標題產物(0.46 g，82%產率)。MS (ESI⁺) m/z 247.3 (M+H)⁺。

實例 536B：*N*-[(2*S*)-4-(苯甲基胺基)-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺

【1102】 將實例 29B 之產物(0.62 g，2.67 mmol)、三乙胺(0.68 mL，4.85 mmol)及 *N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物(HATU，1.014 g，2.67 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(6 mL)中之溶液攪拌 10 分鐘並逐滴添加至實例 536A 之產物(0.39 g，1.21 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(6 mL)中之懸浮液中。攪拌反應混合物 1 小時並用 2.5 M 氫氧化鈉(2.91 mL，7.27 mmol)處理。攪拌混合物 3 小時，用鹽水淬滅，並用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物在 40 g 矽膠管柱上，使用 Biotage® Isolera™ One 急驟純化系統，用 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (18:1:0.1)溶離來純化，得到標題化合物(0.48 g，1.04 mmol，86%產率)。MS (ESI⁺) m/z 461.2 (M+H)⁺。

實例 536C：*N*-[(2*S*)-4-胺基-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺

【1103】 在用氫氣淨化之 20 mL Barnstead Hastelloy® C 反應器中，將溶於四氫呋喃(5.3 mL)中之實例 536B 之產物(400 mg，0.87 mmol)添加至 20% Pd(OH)₂/C (83 mg，0.060 mmol，51%於水中)中。在 50 psi 氫氣下，在 25°C 下攪拌混合物 19 小時。過濾混合物並減壓濃縮。濃縮物在 12 g 矽膠管柱上，使用 Biotage® Isolera™ One 急驟純化系統，用 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (9:1:0.1)溶離來純化，得到標題化合物(0.216 g，0.58 mmol，67%產率)。MS (ESI⁺) m/z 371.1 (M+H)⁺。

實例 536D : *N*-[(3*S*)-4-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-3-氟苯甲醯胺

【1104】 向實例 536C 之產物(52.0 mg, 0.140 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物中添加三乙胺(0.039 mL, 0.281 mmol)、3-氟苯甲酸(21.64 mg, 0.154 mmol)及 *N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物(HATU, 80 mg, 0.211 mmol)。攪拌混合物 2 小時。用鹽水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯(2×)萃取。減壓濃縮合併之有機層，且殘餘物藉由反相 HPLC(參見實例 273E 中之方案)純化，得到標題化合物(33.2 mg, 0.067 mmol, 48%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (td, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 11.7, 8.7 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.09 (s, brd, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.03 (dd, *J* = 9.8, 3.2 Hz, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 12.4, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.17 - 1.72 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 493.0 (M+H)⁺。

實例 537 : *N*-[(3*S*)-4-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 636)

【1105】 用實例 536D 描述之反應，用 3-甲基異噁唑-5-甲酸取代 3-氟苯甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (dq, *J* = 13.1, 4.5, 3.8 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 12.4, 9.7, 2.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.13 - 1.76 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 480.1 (M+H)⁺。

實例 538 : *N*-[(3*S*)-4-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-4-氟-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 637)

【1106】 用實例 536D 中所描述之反應，用 4-氟-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸取

代 3-氟苯甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.52 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (dd, *J* = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.31 (ddd, *J* = 12.4, 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.11 - 1.76 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 511.2 (M+H)⁺。

實例 539：*N*-[(3*S*)-4-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-5-甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 638)

【1107】 用實例 536D 中所描述之反應，用 5-甲基吡嗪-2-甲酸取代 3-氟苯甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.96 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.11 - 3.92 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (td, *J* = 10.7, 10.0, 5.2 Hz, 1H), 2.18 - 1.75 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 491.1 (M+H)⁺。

實例 540：2-(4-氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-甲基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 639)

【1108】 用實例 323 中所描述的反應及純化條件，用 2-(4-氟苯氧基)乙酸取代 2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.78 (br s, 2H), 7.94 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.88 (br s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 382 (M+H)⁺。

實例 541：2-(3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-甲基吡啶并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 640)

【1109】 用實例 323 中所描述的反應及純化條件，用 2-(3-氟苯氧基)乙酸取代 2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸，得到標題化合物。¹H

NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.80 (br s, 2H), 7.94 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.36 (q, $J = 8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.80 - 6.90 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.38 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 382 (M+H)⁺。

實例 542 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 641)

【1110】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4$, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9$, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 464 (M+H)⁺。

實例 543 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(丙-2-基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 642)

【1111】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.2$, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.4$, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 8.9$, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.06 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.35 (s, 6H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 432 (M+H)⁺。

實例 544 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(丙-2-基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 643)

【1112】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.89 (dd, $J = 2.3$, 0.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.2$, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.2$, 0.8 Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.0$, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.06 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.34 (s, 6H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 448 (M+H)⁺。

實例 545 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基吡啶-3-

甲醯胺(化合物 644)

【1113】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 - 2.33 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 404 (M+H)⁺。

實例 546 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基吡啶-3-甲醯胺(化合物 645)

【1114】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 - 8.53 (m, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 - 2.32 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 420 (M+H)⁺。

實例 547 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(化合物 646)

【1115】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.62 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 - 8.58 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 497 (M+NH₄)⁺。

實例 548 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺(化合物 647)

【1116】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.66 - 8.61 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 495 (M+NH₄)⁺。

實例 549 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-1*H*-呋

噪-2-甲醯胺(化合物 648)

【1117】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用 1-甲基-1*H*-吡噪-2-甲酸取代喹啉-2-甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 3H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.36 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 442 (M+H)⁺。

實例 550 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[5-(二氟甲基)吡噪-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 649)**實例 550A : 2-氯-5-(二氟甲基)吡噪**

【1118】 向 5-氯吡噪-2-甲醛(500 mg, 3.51 mmol)於 CH₂Cl₂ (10 mL)中之溶液中添加(二乙基胺基)二氟銻四氟硼酸鹽(2.0 g, 8.77 mmol)及三乙胺三氫氟化物(0.57 mL, 3.51 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物 18 小時。用水稀釋反應混合物並用 CH₂Cl₂ 萃取。有機層經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物經由管柱層析法(SiO₂, 庚烷:乙酸乙酯 0~65%)純化，得到標題(200 mg, 1.22 mmol, 35%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.00 - 8.93 (m, 1H), 8.86 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 54.0 Hz, 1H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 186 (M+Na)⁺。

實例 550B : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[5-(二氟甲基)吡噪-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺

【1119】 用實例 294 中所描述的反應及純化條件，用實例 550A 之產物取代 2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.35 - 8.22 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.70 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 413 (M+H)⁺。

實例 551 : *N*-(3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基)-6-甲基吡噪-2-

甲醯胺(化合物 650)

【1120】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 405 (M+H)⁺。

實例 552 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 651)

【1121】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 423 (M+H)⁺。

實例 553 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 652)

【1122】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用 5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.29 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 9.20 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 2.43 (td, *J* = 9.9, 9.5, 4.8 Hz, 1H), 2.11 (td, *J* = 13.7, 12.3, 8.3 Hz, 2H), 2.04 - 1.80 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 517.1 (M+H)⁺。

實例 554 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-環丙基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 653)

【1123】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用 5-環丙基吡嗪-2-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.93 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H),

7.06 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.10 (ddd, $J = 9.6, 3.3, 1.4$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J = 12.6, 9.4, 2.6$ Hz, 1H), 2.32 (tt, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 7H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 1.02 (dt, $J = 4.6, 3.1$ Hz, 2H); MS (ESI⁺) m/z 489.2 (M+H)⁺。

實例 555：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 654)

實例 555A：2,2-二甲氧基乙醛肟

【1124】 在 20°C 下，向羥胺鹽酸(2.0 g, 28.8 mmol)於水(20 mL)中之溶液中添加 NaHCO₃ (3.87 g, 46.1 mmol)於水(20 mL)中之溶液，接著在 20°C 下添加 2,2-二甲氧基乙醛(5 g, 28.8 mmol)於 2-甲氧基-2-甲基丙烷(30 mL)中之溶液，且在 20°C 下攪拌所得溶液 12 小時。用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取混合物，且合併之有機部分經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並減壓濃縮，得到標題化合物(3.5 g, 26.4, 92% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.71 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 5.26$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 5.26$ Hz, 1H), 3.37-3.44 (m, 6H)。

實例 555B：*N*-羥基-2,2-二甲氧基乙醯亞胺醯基氯

【1125】 在 0°C 下，向實例 555A 之產物(3.5 g, 26.4 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液中添加 *N*-氯琥珀醯亞胺(NCS, 4.24 g, 31.7 mmol)。接著使反應混合物升溫至 20°C，同時攪拌 16 小時。用水(150 mL)稀釋反應混合物並用 CH₂Cl₂ (3 × 200 mL)萃取。用鹽水(3 × 200 mL)洗滌合併之有機部分，過濾並減壓濃縮，得到標題化合物(3.3 g, 19.3 mmol, 73% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.58 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.42 (s, 6H)。

實例 555C：3-(二甲氧基甲基)異噁唑-5-甲酸甲酯

【1126】 在 5°C 下，向丙炔酸甲酯(3.15 g, 37.5 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加實例 555B 之產物(3.2 g, 18.75 mmol)。接著，在 5°C 下逐滴添加 *N,N*-

二異丙基乙胺(3.60 mL, 20.6 mmol), 並使混合物升溫至環境溫度並攪拌 12 小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物並用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機部分經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 並減壓濃縮。殘餘物藉由管柱層析法(SiO_2 , 石油醚及乙酸乙酯(100:1 至 50:1))純化, 得到標題化合物(2.2 g, 10.4 mmol, 55% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.01 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.43 (s, 6H)。

實例 555D : 3-甲醯基異噁唑-5-甲酸甲酯

【1127】 在 20°C 下, 將實例 555C 之產物(2.1 g, 9.92 mmol)於三氟乙酸(30 mL)及水(3 mL)中之混合物攪拌 12 小時。用水(100 mL)稀釋混合物並用 CH_2Cl_2 (3×100 mL)萃取。用飽和 NaHCO_3 水溶液(小心)洗滌合併之有機部分, 用鹽水(100 mL)洗滌, 經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾混合物, 並減壓濃縮濾液, 得到標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.98-10.23 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.35 (s, 2H)。

實例 555E : 3-(二氟甲基)異噁唑-5-甲酸甲酯

【1128】 在 N_2 下, 在 -40°C 下向實例 555D 之產物(1.05 g, 6.43 mmol)於 CH_2Cl_2 (50 mL)中之溶液中添加二乙基胺基三氟化硫(DAST, 1.7 mL, 12.9 mmol), 且使所得溶液至升溫至 20°C 並攪拌 12 小時。用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅反應, 並分離各層。用鹽水(100 mL)洗滌有機部分, 經無水 Na_2SO_4 乾燥並減壓濃縮, 得到標題化合物(1.0 g, 5.1 mmol, 79% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.15 (s, 1H), 6.66-6.99 (m, 1H), 3.98-4.03 (m, 3H)。

實例 555F : 3-(二氟甲基)異噁唑-5-甲酸

【1129】 在 0°C 下, 向實例 555E 之產物(0.95 g, 4.8 mmol)於四氫呋喃(20 mL)、甲醇(5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加 LiOH (0.23 g, 9.7 mmol), 且在 20°C 下攪拌所得溶液 2 小時。減壓濃縮該物質, 且用水(20 mL)稀釋殘餘物並用 CH_2Cl_2 (50

mL)萃取。藉由添加 HCl 水溶液(0.5 M)將水層調至 pH = 1，且用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取所得混合物。合併乙酸乙酯萃取物，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並減壓濃縮，得到標題化合物(0.73 g，4.4 mmol，91%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.50 (s, 1H), 7.18-7.47 (m, 1H)。

實例 555G：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺

【1130】 向實例 4A 之產物(0.1 g, 0.35 mmol)及實例 555F 之產物(0.057 g, 0.35 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物中添加三乙胺(0.20 mL，1.41 mmol)，隨後添加 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (HATU，0.147 g，0.386 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 16 小時且接著用飽和 NaHCO₃ 水溶液(20 mL)及乙酸乙酯(20 mL)稀釋。分離各層，且用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取水層。合併之有機部分經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物經由管柱層析法(SiO₂，75%乙酸乙酯/庚烷)純化且接著藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™管柱，50 × 100 mm，流動速率 90 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(0.07 g，0.16 mmol，46%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.68 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.61 - 7.14 (m, 3H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 430 (M+H)⁺。

實例 556：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-環丙基-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 655)

【1131】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.17 - 1.10 (m, 2H), 1.08 - 1.01 (m, 2H)；MS (ESI⁺) *m/z* 436 (M+H)⁺。

實例 557：2-({4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}胺甲醯基)苯甲酸(化合物 656)

【1132】 在環境溫度下，將實例 130E (200 mg, 0.527 mmol)、*N*-乙氧羰基鄰苯二甲醯亞胺(139 mg, 0.633 mmol)及碳酸鉀(200 mg, 1.450 mmol)於水(3 mL)中之混合物攪拌 16 小時。添加乙腈(3 mL)及過量 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺，並在 50°C 下再攪拌混合物 48 小時。移除揮發性物質，且殘餘物藉由 HPLC (20~100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水，在 Phenomenex® C18 5 μ m (250 mm $\times$ 21.2 mm) 管柱上，流動速率 25 mL/min) 純化，得到 30 mg 呈白色固體狀之產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.83 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.24 (m, 4H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 13.3, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.93 - 1.77 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 491.2 (M+H)⁺。

實例 558：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,5-二甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物 657)

【1133】 標題化合物係使用實例 130 中所述之方法，用 1,5-二甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸取代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.07 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.40 (s, 4H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 8H); MS (ESI⁺) *m/z* 466.2 (M+H)⁺。

實例 559：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,5-萘啶-2-甲醯胺(化合物 658)

【1134】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用 1,5-萘啶-2-甲酸取代喹

啶-2-甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.49 (s, 1H), 9.12 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.54 (dt, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.43 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 441 (M+H)⁺。

實例 560：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,6-萘啶-2-甲醯胺(化合物 659)

【1135】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用 1,6-萘啶-2-甲酸取代啶啶-2-甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.58 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 8.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dt, *J* = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.42 (s, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -74.91, -114.11 MS (ESI⁺) *m/z* 442 (M+H)⁺。

實例 561：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}異啶啶-3-甲醯胺(化合物 660)

【1136】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用異啶啶-3-甲酸取代啶啶-2-甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.58 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 8.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dt, *J* = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.42 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 440 (M+H)⁺。

實例 562：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[(5-氯吡啶-2-磺醯基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 661)

【1137】 向實例 3B (60.0 mg, 0.187 mmol)及 5-氯吡啶-2-磺醯氯(43.6 mg, 0.205

mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.065 mL, 0.467 mmol)。攪拌混合物 2 小時，用飽和 NaHCO_3 及鹽水淬滅，並用乙酸乙酯(2×)萃取。濃縮合併之有機層，且殘餘物藉由反相 HPLC (參見實例 273E 中之方案)純化，得到標題化合物(26.7 mg, 31%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.85 (dd, $J = 2.5, 0.7$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 1.96 (s, 6H) ; MS (ESI^+) m/z 460.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 563 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(4-甲基苯-1-磺醯基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 662)

【1138】 用實例 562 中所描述之反應，用對甲苯磺醯氯取代 5-氯吡啶-2-磺醯氯，得到標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.82 (dt, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.53 (p, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.94 (s, 6H) ; MS (ESI^+) m/z 439.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

實例 564 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-{[4-(三氟甲基)苯-1-磺醯基]胺基}雙環[2.2.2]辛-1-基]乙醯胺(化合物 663)

*實例 564A : N-[(3*S*)-4-胺基-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽*

【1139】 在室溫下，將實例 308A (4.5 g, 9.85 mmol)及氯化氫(4 N 之 1,4-二噁烷溶液，10.0 mL, 40.0 mmol)於乙醚(100 mL)中之混合物攪拌 16 小時。移除揮發性物質，且用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ /己烷濕磨殘餘物，得到標題化合物(3.2 g, 86%)。MS (ESI^+) m/z 343.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

*實例 564B : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-{[4-(三氟甲基)苯-1-磺醯基]胺基}雙環[2.2.2]辛-1-基]乙醯胺*

【1140】 向實例 564A (55.0 mg, 0.145 mmol)及 4-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯(35.5 mg, 0.145 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.051 mL, 0.363 mmol)。攪拌混合物 3 小時，用鹽水處理，並用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾，並濃縮。殘餘物藉由反相 HPLC (參見實例 273E 中之方案)純化，得到標題化合物(34.0 mg, 43%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 17.9, 9.3$ Hz, 3H), 6.99 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.78 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.78 (dt, $J = 9.3, 2.0$ Hz, 1H), 2.22 (ddd, $J = 12.8, 9.4, 3.0$ Hz, 1H), 1.89 - 1.50 (m, 9H) ; MS (ESI^+) m/z 567.9 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 565 : 5-氯-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 664)

【1141】 標題化合物係使用上述方法製備。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.78 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.35 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 2.26 (s, 6H) ; MS (ESI^+) m/z 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 566 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-(二氟甲基)噻吩-2-甲醯胺(化合物 665)

【1142】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 4-(二氟甲基)噻吩-2-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。 ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.91 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 3.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 52.0$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (s, 0H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 2.36 (ddd, $J = 12.3, 9.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.17 - 1.95 (m, 3H), 1.99 - 1.84 (m, 5H), 1.89 - 1.79 (m, 1H) ; MS (ESI^+) m/z 502.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 567: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 666)

實例 567A: *N*-(4-胺基-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【1143】 在 20°C 下，將實例 130D (7g, 15.39 mmol) 及 NaBH₄ (0.582 g, 15.39 mmol) 於甲醇(200 mL) 及二氯甲烷(200 mL) 之混合物中之混合物攪拌 12 小時。濃縮該溶液，且殘餘物藉由製備型 HPLC (5~100% 乙腈/含 0.05% HCl 之水，在 SNAP C18 (20-35 μm, 800 g) 管柱上，流動速率 200 mL/min) 純化，得到標題化合物(5.0 g, 83%)。MS (ESI⁺) *m/z* 343.1 (M+H)⁺。

實例 567B: *N*-[(2*S*)-4-胺基-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【1144】 標題化合物藉由對掌性製備型 SFC (參見實例 398A 中之 SFC 方案)，作為自管柱溶離之第一個峰分離。MS (ESI⁺) *m/z* 343.1 (M+H)⁺。

實例 567C: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 666)

【1145】 向實例 567B (55.0 mg, 0.160 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL) 中之混合物中添加三乙胺(0.034 mL, 0.241 mmol)、5-甲基吡嗪-2-甲酸(24.38 mg, 0.176 mmol) 及 (1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞甲基胺基氧基) 二甲基胺基-(*N*-嗎啉基)-碳鎢六氟磷酸鹽(COMU, 82 mg, 0.193 mmol)。攪拌混合物 4 小時。用鹽水及飽和 NaHCO₃ 淬滅反應混合物並用乙酸乙酯(2×)萃取。濃縮合併之有機層並藉由反相 HPLC (參見實例 273E 中之方案) 純化，得到標題化合物(36.7 mg, 49%)。

¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.98 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.08 (ddd, *J* = 9.5, 3.3, 1.4 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (ddd, *J* = 12.6, 9.5, 2.7 Hz, 1H), 2.15 - 1.76 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z*

463.1 (M+H)⁺。

實例 568：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基} 喹啉-2-甲醯胺(化合物 667)

【1146】 向實例 567B (40.0 mg, 0.117 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.102 mL, 0.583 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之混合物中添加喹啉-2-羰基氯(49.4 mg, 0.257 mmol)，並在環境溫度下攪拌反應 30 分鐘。移除揮發性物質，且殘餘物藉由 HPLC (20~100%乙腈/0.1%三氟乙酸/水，在 Phenomenex® C18 10 μm (250 mm × 50 mm)管柱上，流動速率 50 mL/min)純化，得到 35 mg 呈白色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.26 - 8.13 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (tt, *J* = 5.9, 4.6 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 3.17 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.16 (td, *J* = 9.7, 9.2, 3.7 Hz, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 6H), 1.98 - 1.83 (m, 1H)；MS (ESI⁺) *m/z* 498.6 (M+NH₄-H₂O)⁺。

實例 569：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-乙基-1,2-噁唑-3-甲醯胺(化合物 668)

【1147】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 5-乙基異噁唑-3-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.86 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.10 4.04 (m, 1H), 2.82 2.74 (m, 2H), 2.35 (ddd, *J* = 12.6, 9.3, 2.5 Hz, 1H), 2.14 2.04 (m, 1H), 2.07 1.99 (m, 1H), 1.98 1.79 (m, 7H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)；MS (ESI⁺) *m/z* 466.1 (M+H)⁺。

實例 570：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,8-萘啶-2-甲

醯胺(化合物 669)

【1148】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用 1,8-萘啶-2-甲酸(20.19 mg, 0.116 mmol)取代喹啉-2-甲酸(16.82 mg, 0.097 mmol)，得到標題化合物。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.54 (s, 1H), 9.21 (dd, $J = 4.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.59 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.42 (s, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -74.70, -114.15; MS (ESI^+) m/z 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 571 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}吡嗪-2-甲醯胺(化合物 670)

【1149】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用吡嗪-2-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.14 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.72 8.67 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10 7.03 (m, 1H), 6.87 6.79 (m, 1H), 5.14 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 4.15 4.07 (m, 1H), 2.42 (ddd, $J = 12.7, 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.17 2.05 (m, 2H), 2.02 1.82 (m, 7H); MS (ESI^+) m/z 449.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 572 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 671)

【1150】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用實例 555F 取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.53 7.44 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 52.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.09 (dd, $J = 9.6, 3.1$ Hz, 1H), 2.36 (ddd, $J = 12.5, 9.7, 1.8$

Hz, 1H), 2.10 (dd, $J = 12.0, 8.7$ Hz, 1H), 2.03 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.01 1.79 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) m/z 488.1 (M+H)⁺。

實例 573 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-經基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5,6-二甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 672)

【1151】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 5,6-二甲基吡嗪-2-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 2.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 6H), 2.41 (ddd, $J = 12.5, 9.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 2.03 - 1.81 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) m/z 477.2 (M+H)⁺。

實例 574 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-經基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物 673)

【1152】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用實例 388A 取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.53 7.43 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 4.04 (m, 1H), 2.43 2.32 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.17 1.98 (m, 2H), 2.00 1.78 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) m/z 452.2 (M+H)⁺。

實例 575 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-乙基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 674)

【1153】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.79 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 424 (M+H)⁺。

實例 576 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-1,3-噁

唑-5-甲醯胺(化合物 675)

【1154】 用實例 52 中所描述的反應及純化條件，用 2-甲基噁唑-5-甲酸甲酯 (Combi-Blocks) 取代實例 49A 之產物，用甲醇取代乙醇，且用實例 2B 之產物取代實例 6C 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 451 (M+H)⁺。

實例 577：N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 676)

【1155】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 480 (M+H)⁺。

實例 578：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基-1,2-噁唑-3-甲醯胺(化合物 677)

【1156】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.59 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 410 (M+H)⁺。

實例 579：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[(3-甲基吡嗪-2-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 678)

【1157】 向實例 4A (50 mg, 0.176 mmol) 於二噁烷 (0.8 mL) 中之溶液中添加參 (二亞苺基丙酮) 二鈀(0) (Pd₂(dba)₃, 8.0 mg, 8.78 μ mol)、xantphos (10.2 mg, 0.018 mmol) 及 2-氯-3-甲基吡嗪 (24.8 mg, 0.193 mmol)。接著，添加碳酸鉀 (72.8 mg,

0.527 mmol)。在 80°C 下攪拌反應混合物隔夜。過濾反應混合物，並用乙腈(3 × 2 mL)洗滌固體。減壓濃縮濾液及洗滌液，且殘餘物藉由製備型 HPLC (Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)；使用乙腈(A)及含 0.1%三氟乙酸之水(B)的梯度，流動速率 50 mL/min (0-1.0 min, 5% A；1.0-8.5 分鐘，線性梯度 5-100% A；8.5-11.5 分鐘，100% A；11.5-12.0 分鐘，線性梯度 95-5% A)純化，得到標題化合物(50 mg, 0.13 mmol, 76%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.72 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 2.9, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.30 (s, 3H)；MS (ESI⁺) *m/z* 377 (M+H)⁺。

實例 580：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噻唑-5-甲醯胺(化合物 679)

【1158】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 3-甲基異噻唑-5-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 4.04 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (td, *J* = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 2.16 2.03 (m, 1H), 2.07 1.87 (m, 4H), 1.91 1.79 (m, 4H)；MS (ESI⁺) *m/z* 468.0 (M+H)⁺。

實例 581：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 680)

【1159】 將實例 473A (55.0 mg, 0.145 mmol)、三乙胺(0.051 mL, 0.363 mmol)、4-(羥基甲基)吡啶甲酸(28.9 mg, 0.189 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(71.7 mg, 0.189 mmol, HATU)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用鹽水及飽和

NaHCO₃ 淬滅反應混合物並用乙酸乙酯(2×)萃取。濃縮合併之有機層，且殘餘物藉由反相 HPLC (參見實例 273E 中之方案)純化，得到標題化合物(36.7 mg，49%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 10.9, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 0.9 Hz, 2H), 4.51 - 4.42 (m, 2H), 4.32 (ddd, *J* = 9.4, 3.3, 1.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 1H), 2.29 - 1.89 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 478.2 (M+H)⁺。

實例 582: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-氟苯甲醯胺(化合物 681)

【1160】 向實例 567B (55.0 mg，0.160 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物中添加三乙胺(0.036 mL，0.257 mmol)、3-氟苯甲酸(24.73 mg，0.176 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎂 3-氧化物六氟磷酸鹽 (HATU，79 mg，0.209 mmol)。攪拌混合物 1 小時。用鹽水及飽和 NaHCO₃ 淬滅反應混合物並用乙酸乙酯(2×)萃取。濃縮合併之有機層，且殘餘物藉由反相 HPLC (參見實例 273E 中之方案)純化，得到標題化合物(42.5 mg，57%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.78 (s, 1H), 7.62 (dt, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 10.1, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.34 (tdd, *J* = 8.3, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 2H), 4.08 (dt, *J* = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.79 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 465.1 (M+H)⁺。

實例 583: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 682)

【1161】 用實例 582 中所描述之反應，用 5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸取代 3-氟苯甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.70 (d, *J* = 2.6 Hz,

1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.06 (ddq, $J = 8.6, 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 2.42 (ddd, $J = 12.6, 9.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.79 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 532.3 (M+H)⁺。

實例 584 : *N*-{[(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,2-噻唑-5-甲醯胺(化合物 683)}

【1162】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用異噻唑-5-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.61 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08 (ddd, $J = 9.5, 3.3, 1.2$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J = 12.5, 9.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.17 2.05 (m, 1H), 2.08 2.00 (m, 1H), 2.01 1.87 (m, 5H), 1.86 (dt, $J = 11.4, 3.5$ Hz, 2H); MS (ESI⁺) m/z 454.0 (M+H)⁺。

實例 585 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺(化合物 684)

【1163】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 418 (M+H)⁺。

實例 586 : 4-氯-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-氟苯甲醯胺(化合物 685)

【1164】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.18 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.34 (s,

6H) ; MS (ESI⁺) m/z 457/459 (M+H)⁺。

實例 587：5-氯-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-2-甲醯胺(化合物 686)

【1165】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 424 (M+H)⁺。

實例 588：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺(化合物 687)

【1166】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 6H) ; MS (APCI⁺) m/z 434 (M+H)⁺。

實例 589：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(6-甲基吡嗪-2-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 688)

【1167】 用實例 579 中所描述的反應及純化條件，用 2-溴-6-甲基吡嗪(33.4 mg, 0.193 mmol)取代 2-氯-3-甲基吡嗪(24.8 mg, 0.193 mmol)，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.27 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 377 (M+H)⁺。

實例 590：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡嗪-2-甲醯胺(化合物 689)

【1168】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用吡嗪-2-甲酸(18.7 mg，

0.116 mmol)取代喹喔啉-2-甲酸(16.8 mg, 0.097 mmol), 得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.72 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 8.25 (dq, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (dq, *J* = 9.2, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.71 (ddd, *J* = 9.1, 6.5, 1.1 Hz, 1H), 6.58 (td, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 428 (M+H)⁺。

實例 591 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-6-甲醯胺(化合物 690)

【1169】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件, 用吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-6-甲酸(18.9 mg, 0.116 mmol)取代喹喔啉-2-甲酸(16.8 mg, 0.097 mmol), 得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.52 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 430 (M+H)⁺。

實例 592 : 5-氯-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-2-甲醯胺(化合物 691)

【1170】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (dd, *J* = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (APCI⁺) *m/z* 440/442 (M+H)⁺。

實例 593 : 4-氯-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-氟苯甲醯胺(化合物 692)

【1171】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 9.20 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.83 (ddd, $J = 10.3, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (s, 6H) ; MS (APCI⁺) m/z 441 (M+H)⁺。

實例 594 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺(化合物 693)

【1172】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.28 (s, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 434 (M+H)⁺。

實例 595 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-乙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 694)

實例 595A : *N*-[(2*S*)-4-(苯甲基胺基)-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺

【1173】 在 0°C 下，向實例 536A (1.159 g, 3.63 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽(1.519 g, 4.00 mmol, HATU)及三乙胺(1.70 mL, 12.20 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(12 mL)中之懸浮液中添加 2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(0.8435 g, 3.82 mmol)。使混合物升溫至室溫並攪拌 40 分鐘。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用 1 N NaOH 及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。將殘餘物層析分離(10-20% CH₃OH/CH₂Cl₂，在 40 g RediSep® 二氧化矽管柱上)，得到標題化合物(1.341 g, 82%)。MS (APCI⁺) m/z 449.1 (M+H)⁺。

實例 595B : *N*-[(2*S*)-4-胺基-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【1174】 在 250 mL 壓力瓶中，在 50 psi 氫氣下將溶於四氫呋喃(40.9 mL)中之實例 595A (1.4695 g, 3.27 mmol)添加至 20% Pd(OH)₂/碳(0.293 g, 1.063 mmol)，

51%於水中)及 4 M HCl 之二噁烷溶液(0.981 mL, 3.92 mmol)中並振盪 16 小時。使壓力瓶通風且再添加 20% Pd(OH)₂/碳(0.900 g, 3.27 mmol, 51%於水中)。在 50 psi 氫氣下振盪反應 17 小時，通風並過濾。濃縮濾液。用第三丁基甲基醚(MTBE, 6 mL)濕磨濃縮物，並經由過濾收集固體。用飽和 NaHCO₃ 稀釋此物質並用含約 5% CH₃OH 之 CH₂Cl₂ 萃取。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。對殘餘物層析分離(5% CH₃OH/含 2%三乙胺之 CH₂Cl₂，在 24 g 二氧化矽管柱上)，得到 0.54 不純物質，藉由製備型 HPLC (參見實例 273E 中之方案)進一步純化。用 2 M HCl 之乙醚溶液(2 mL)及乙醚(2 mL)處理三氟乙酸鹽標題化合物。攪拌懸浮液 15 分鐘，藉由過濾收集，用乙醚洗滌，並用真空烘箱乾燥，得到標題化合物。MS (ESI⁺) *m/z* 359.2 (M+H)⁺。

實例 595C : *N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-乙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺

【1175】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 595B 取代實例 473A 且用 3-乙基異噁唑-5-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 7.18 (m, 2H), 6.97 6.89 (m, 2H), 5.08 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.04 (dt, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 2.62 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (ddd, *J* = 12.2, 9.4, 2.0 Hz, 1H), 2.13 1.75 (m, 7H), 1.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 482.1 (M+H)⁺。

實例 596 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,2-噁唑-3-甲醯胺(化合物 685)

【1176】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用異噁唑-5-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.9,

1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08 (ddd, $J = 9.5, 3.3, 1.2$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J = 12.5, 9.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.17 2.05 (m, 1H), 2.08 2.00 (m, 1H), 2.01 1.87 (m, 5H), 1.86 (dt, $J = 11.4, 3.5$ Hz, 2H) ; MS (ESI⁺) m/z 454.0 (M+H)⁺。

實例 597：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-乙基吡啶-2-甲醯胺(化合物 696)

【1177】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (dd, $J = 4.9, 0.7$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.71 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ; MS (APCI⁺) m/z 434 (M+H)⁺。

實例 598：4-環丙基-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-噻唑-2-甲醯胺(化合物 697)

【1178】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.12 (tt, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 1H), 0.97 - 0.86 (m, 4H) ; MS (ESI⁺) m/z 452 (M+H)⁺。

實例 599：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-乙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 698)

【1179】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.98 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 440 (M+H)⁺。

實例 600：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-乙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 699)

【1180】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.01 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 452 (M+H)⁺。

實例 601：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-乙基吡啶-2-甲醯胺(化合物 700)

【1181】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.71 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 434 (M+H)⁺。

實例 602：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 701)

【1182】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 595B 取代實例 473A 製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.12 4.05 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.39 (ddd, *J* = 12.2, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.14 1.98 (m, 2H), 1.95 (dd, *J* = 15.3, 5.0 Hz, 1H), 1.94 1.80 (m, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 484.1 (M+H)⁺。

實例 603：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物 702)

【1183】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 595B 取代實例 473A 且用實例 388A 取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.58 7.48 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.9, 2.9

Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.11 4.04 (m, 1H), 2.42 2.35 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.15 1.93 (m, 2H), 1.97 1.80 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) m/z 468.2 (M+H)⁺。

實例 604：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 703)

【1184】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 595B 取代實例 473A 且用 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.27 7.19 (m, 1H), 7.21 (t, *J* = 52.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.15 4.07 (m, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 12.5, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.11 (td, *J* = 13.9, 12.5, 8.6 Hz, 2H), 2.02 1.83 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) m/z 515.2 (M+H)⁺。

實例 605：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(三氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 704)

【1185】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用實例 281D 取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.06 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.38 2.27 (m, 1H), 2.04 (ddd, *J* = 19.9, 10.7, 7.7 Hz, 2H), 1.97 1.85 (m, 3H), 1.89 1.76 (m, 4H) ; MS (ESI⁺) m/z 506.0 (M+H)⁺。

實例 606：5-第三丁基-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}吡嗪-2-甲醯胺(化合物 705)

【1186】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 5-(第三丁基)吡嗪-2-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.00 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H),

7.45 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.03 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.80 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.11 4.03 (m, 1H), 2.44 2.33 (m, 1H), 2.15 1.99 (m, 2H), 1.99 1.77 (m, 7H), 1.33 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 505.2 (M+H)⁺。

實例 607：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-*N*,3-二甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 706)

實例 607A：(*S*)-(4-(苯甲基胺基)-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯

【1187】 將實例 362A (2.50 g)、MgSO₄ (1 M, 200 μ L)、菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH, 50 mg)混合於 50 mL 磷酸鉀緩衝液(120 mM, pH = 7.0)及 25 mL 異丙醇中。向此溶液中添加溶解於 25 mL 該磷酸鉀緩衝液中之 Codexis KRED P02C2 酶(200 mg)。攪拌反應隔夜。用 50%(重量/重量)氫氧化鈉水溶液將混濁水溶液調至 pH > 11。向此混合物中添加 2.58 g (11.58 mmol, 1.5 當量)二碳酸二第三丁酯於 100 mL 乙酸乙酯中之溶液。攪拌兩相溶液二小時並在反應進行時加以監測。常規地檢查水層以維持 pH > 10。在 2 小時的時候,再添加 0.42 mg (0.25 eq) 二碳酸二第三丁酯,並使反應再進行一小時。分離兩層。用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 2)萃取水層。合併有機層,用鹽水(30 mL)洗滌,並在真空中濃縮。使殘餘物在乙酸乙酯/己烷中沈澱,得到標題化合物(1.30 g, 48%)。MS (APCI⁺) m/z 347.4 (M+H)⁺。

實例 607B：(*S*)-(4-(苯甲基(甲基)胺基)-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯

【1188】 向實例 607A 之產物(1.00 g, 2.89 mmol)於 CH₂Cl₂ (25 mL)中之混合物中添加乙酸(0.496 mL, 8.66 mmol)、甲醛(37%於水中)(0.901 mL, 11.55 mmol)及大孔氰基硼氫化物樹脂(2.32 g, 5.77 mmol, 載於固體載體上的來自 Biotage® 之試劑, 2.49 mmol/g)。攪拌反應混合物 3 小時並過濾。濃縮濾液,用乙酸乙酯處理,並用飽和 NaHCO₃ 及鹽水洗滌。有機層經 MgSO₄ 乾燥,過濾,濃縮,並

在 40 g 管柱上，使用 Biotage® Isolera™ One 急驟純化系統，用 CH₂Cl₂/CH₃OH (95:5) 溶離來純化，得到標題化合物(0.599 g, 58%)。MS (ESI⁺) m/z 361.3 (M+H)⁺。

實例 607C : (S)-1-胺基-4-(苯甲基(甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛-2-醇, 2 鹽酸

【1189】 將實例 607B (0.520 g, 1.442 mmol) 及三氟乙酸(1.11 mL, 14.42 mmol) 於 CH₂Cl₂ (8 mL) 中之混合物攪拌 6 小時。濃縮反應混合物，並將殘餘物溶解於 CH₃OH (5 mL) 中。向所得溶液中添加 2 N HCl 的乙醚溶液(4 mL)，且攪拌混合物 15 分鐘並濃縮。使濃縮物懸浮於乙醚中，並攪拌混合物 15 分鐘。藉由過濾收集固體，用乙醚洗滌，並用真空烘箱乾燥，得到標題化合物(0.415 g, 86%)。MS (ESI⁺) m/z 261.3 (M+H)⁺。

實例 607D : N-{(2S)-4-[苯甲基(甲基)胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【1190】 將實例 607C (0.409 g, 1.227 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(0.980 g, 2.58 mmol, HATU)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.527 g, 2.58 mmol) 及三乙胺(0.684 mL, 4.91 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺(6 mL) 中之混合物攪拌 4 小時。用鹽水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將濃縮物溶解於 CH₃OH (2 mL) 及四氫呋喃(2 mL) 中並用 2.5 M 氫氧化鈉(1.96 mL, 4.91 mmol) 處理。攪拌混合物 2 小時，用鹽水淬滅，並用乙酸乙酯(2×)萃取。用水洗滌合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，並濃縮。殘餘物在 12 g 二氧化矽管柱上，使用 Biotage® Isolera™ One 急驟純化系統，用庚烷/乙酸乙酯(1:9) 溶離來純化，得到標題化合物(0.205g, 37%)。MS (ESI⁺) m/z 447.2 (M+H)⁺。

實例 607E : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羥基-4-(甲基胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基]乙醯胺, 鹽酸

【1191】 在 20 mL Barnstead Hastelloy® C 反應器中，向溶於甲醇(3 mL) 及 4 M

HCl 之二噁烷溶液(0.252 mL, 1.007 mmol)中的實例 607D 之產物(150 mg, 0.336 mmol)中添加 20% Pd(OH)₂/碳(65 mg, 0.047 mmol, 51%於水中)。用氫氣淨化反應器。在 50 psi 氫氣下，在 25°C 下以 1600 RPM 攪拌混合物。1.6 小時後，使反應器通風。過濾反應混合物，並濃縮濾液，得到標題化合物(0.125 g, 95%)，不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI⁺) *m/z* 357.2 (M+H)⁺。

實例 607F：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-*N*,3-二甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺

【1192】 將實例 607E (30.0 mg, 0.076 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU, 34.8 mg, 0.092 mmol)、3-甲基異噁唑-5-甲酸(11.63 mg, 0.092 mmol)及三乙胺(0.032 mL, 0.229 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用鹽水淬滅反應並用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由反相 HPLC (參見實例 273E 中之方案)純化，得到標題化合物(8.5 mg, 24%)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.21 - 1.76 (m, 9H)；MS (ESI⁺) *m/z* 466.1 (M+H)⁺。

實例 608：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-3-甲氧基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 707)

【1193】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 6H)；MS (APCI⁺) *m/z* 424 (M+H)⁺。

實例 609：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-乙基吡嗪-2-

甲醯胺(化合物 708)**實例 609A : 5-乙基吡嗪-2-甲酸甲酯**

【1194】 將鋅粉(964 mg, 14.75 mmol)裝入填充氮氣之密封管(4 mL)中。依序添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)及三甲基氯矽烷(0.306 mL, 2.40 mmol), 並在環境溫度下劇烈攪拌混合物 30 分鐘且接著在 70°C 加熱塊上, 減壓濃縮 30 分鐘。將小瓶冷卻至環境溫度, 且將碘乙烷(0.194 mL, 2.40 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.17 mL)中之溶液添加至活性鋅中。在環境溫度下攪拌反應混合物 15 分鐘, 且接著用移液管直接轉移至塑料注射器中並經由玻璃微纖維注射過濾器過濾至含溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.88 mL)中之參(二亞苺基丙酮)二鈹(0) (25.3 mg, 0.028 mmol)、三(2-呋喃基)膦(25.7 mg, 0.111 mmol)及 5-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(400 mg, 1.843 mmol)的密封管(20 mL)中。在環境溫度下攪拌所得混合物 2 小時。打開該管, 並將反應混合物與甲醇(3 mL)及矽膠(15 g)組合。減壓濃縮混合物, 得到自由流動之粉末。粉末直接經由急驟層析法(SiO_2 , 10-35%乙酸乙酯/庚烷)純化, 得到標題化合物(156 mg, 0.94 mmol, 51%產率)。MS (ESI^+) m/z 167 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 609B : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-乙基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 708)

【1195】 用實例 52 中所描述的反應及純化條件, 用實例 609A 之產物取代實例 49A 之產物, 且用甲醇取代乙醇, 得到標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.04 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.90 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (ESI^+) m/z 419 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 610 : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲氧基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 709)

【1196】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (APCI⁺) *m/z* 467 (M+CH₃CN+H)⁺。

實例 611：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-3-甲基-1,2-噻唑-5-甲醯胺(化合物 710)

【1197】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.16 - 2.10 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 424 (M+H)⁺。

實例 612：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-乙基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 711)

【1198】 用實例 52 中所描述的反應及純化條件，用實例 609A 之產物取代實例 49A 之產物，用實例 2B 之產物取代實例 6C 之產物，且用甲醇取代乙醇，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.90 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 435 (M+H)⁺。

實例 613：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.1.1]己-1-基}-5-乙基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 712)

【1199】 用實例 52 中所描述的反應及純化條件，用實例 609A 之產物取代實例 49A 之產物，用實例 197B 之產物取代實例 6C 之產物，且用甲醇取代乙醇，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.08 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* =

11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.90 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.77 (m, 6H), 1.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 433 (M+H)⁺。

實例 614：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-1*H*-吡啶-3-甲醯胺(化合物 713)

【1200】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.29 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 409 (M+H)⁺。

實例 615：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(6-環丙基吡嗪-2-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 714)

【1201】 用實例 579 中所描述的反應及純化條件，用 2-溴-6-環丙基吡嗪(52.4 mg, 0.263 mmol)取代 2-氯-3-甲基吡嗪(24.8 mg, 0.193 mmol)，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.95 (tt, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 0.94 - 0.90 (m, 2H), 0.86 (dt, $J = 4.4, 2.8$ Hz, 2H); MS (ESI⁺) m/z 403 (M+H)⁺。

實例 616：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(羥基甲基)吡啶-4-甲醯胺(化合物 715)

【1202】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 8.69 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.50 (d, $J = 0.6$ Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 436 (M+H)⁺。

實例 617：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(二氟甲氧基)

吡啶-2-甲醯胺(化合物 716)

【1203】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (dd, *J* = 5.6, 0.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.38 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 472 (M+H)⁺。

實例 618：2-環丙基-*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 717)

【1204】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.14 (tt, *J* = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 1.12 - 0.98 (m, 4H); MS (ESI⁺) *m/z* 448 (M+H)⁺。

實例 619：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(經基甲基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 718)

【1205】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.93 - 8.89 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.23 - 6.97 (m, 2H), 6.87 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 420 (M+H)⁺。

實例 620：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(經基甲基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 719)

【1206】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 436 (M+H)⁺。

實例 621：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(5-氟基吡嗪-2-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 720)

【1207】 向實例 4A (30 mg, 0.105 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF) (0.5 mL)中之溶液中添加 5-溴吡嗪-2-甲腈(23.26 mg, 0.126 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.055 mL, 0.316 mmol)。在 80°C下攪拌反應混合物隔夜且接著使混合物冷卻至環境溫度。混合物直接藉由製備型 HPLC (Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μ m 100Å AXIA™管柱(30 mm $\times$ 75 mm)；使用乙腈(A)及含 0.1%三氟乙酸之水(B)的梯度，流動速率 50 mL/min (0-1.0 min, 5% A；1.0-8.5 分鐘，線性梯度 5-100% A；8.5-11.5 分鐘，100% A；11.5-12.0 分鐘，線性梯度 95-5% A)純化，得到標題化合物(25 mg, 0.064 mmol, 61%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.86 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (s, 6H)；MS (ESI+) *m/z* 388 (M+H)⁺。

實例 622：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 721)

【1208】 向實例 296A (50 mg, 0.113 mmol)及嗎啉(0.015 mL, 0.170 mmol)於二噁烷(0.5 mL)中之溶液中添加 xantphos (6.6 mg, 0.011 mmol)及參(二亞苺基丙酮)二鈀(0) (Pd₂(dba)₃, 5.2 mg, 5.66 μ mol)。添加碳酸鉀(46.9 mg, 0.340 mmol)，並在 80°C下攪拌反應混合物隔夜。使混合物冷卻至環境溫度並添加乙酸乙酯(10 mL)及水(2 mL)。分離各層，且有機層經無水 MgSO₄乾燥。過濾混合物，並減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型 HPLC[Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™管柱，30 $\times$ 100 mm，流動速率 40 mL/min，5-100%梯度的乙腈/水性緩衝液(0.1%三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(27 mg, 0.060 mmol, 53%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz,

1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.71 (dd, $J = 16.0, 5.1$ Hz, 8H), 2.40 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 448 (M+H)⁺。

實例 623 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 722)

【1209】 用實例 579 中所描述的反應及純化條件，用 4-氯吡唑并[1,5-*a*]吡嗪 (27.0 mg, 0.176 mmol) 取代 2-氯-3-甲基吡嗪 (24.83 mg, 0.193 mmol)，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.51 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.87 (ddd, $J = 9.0, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.46 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 402 (M+H)⁺。

實例 624 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醯胺(化合物 723)

【1210】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用噻吩并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸 (20.8 mg, 0.116 mmol) 取代喹啉-2-甲酸 (16.8 mg, 0.097 mmol)，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.38 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 446 (M+H)⁺。

實例 625 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(化合物 724)

【1211】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用 1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸 (17.1 mg, 0.105 mmol) 取代喹啉-2-甲酸 (16.8 mg, 0.097 mmol)，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (d, $J =$

2.6 Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 58.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 429 (M+H)⁺。

實例 626：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(吡嗪-2-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺 (化合物 725)

【1212】 用實例 579 中所描述的反應及純化條件，用 2-氯吡嗪(0.017 mL, 0.193 mmol)取代 2-氯-3-甲基吡嗪(24.83 mg, 0.193 mmol)，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 2.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 363 (M+H)⁺。

實例 627：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醯胺 (化合物 726)

【1213】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用 4-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸(24.2 mg, 0.193 mmol)取代喹啉-2-甲酸(16.8 mg, 0.097 mmol)，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.00 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 9.0, 2.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.62 (p, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.56 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.00 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 392 (M+H)⁺。

實例 628：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}吡啶-2-甲醯胺 (化合物 727)

【1214】 用實例 582 中所描述之反應，用吡啶甲酸取代 3-氟苯甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.61 (dt, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 3H), 7.59 (ddd, $J = 6.9, 4.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.30 (s,

1H), 7.07 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H, brd), 4.49 (s, 2H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 2.42 (ddd, $J = 12.6, 9.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.85 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) m/z 447.9 (M+H)⁺。

實例 629 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 728)

【1215】 用實例 582 中所描述之反應，用 5-(三氟甲基)吡啶甲酸取代 3-氟苯甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.04 - 8.94 (m, 1H), 8.41 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 8.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H, brd), 4.49 (s, 2H), 4.12 (dd, $J = 9.6, 3.1$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J = 12.4, 9.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.19 - 1.82 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 516.2 (M+H)⁺。

實例 630 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 729)

【1216】 用實例 582 中所描述之反應，用 5-甲基吡啶甲酸取代 3-氟苯甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.49 - 8.31 (m, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.79 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 2.47 - 2.28 (m, 4H), 2.18 - 1.76 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 462.2 (M+H)⁺。

實例 631 : 5-氯-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}吡啶-2-甲醯胺(化合物 730)

【1217】 用實例 582 中所描述之反應，用 5-氯吡啶甲酸取代 3-氟苯甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.96 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.53 -

4.48 (s, 2H), 4.16 - 4.01 (m, 1H), 2.42 (ddd, $J = 12.5, 9.4, 2.6$ Hz, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.80 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) m/z 483.1 (M+H)⁺。

實例 632 : 2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-(3-{[5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 731)

實例 632A : (3-{[5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯,三氟乙酸

【1218】 用實例 323A 中所描述的反應及純化條件,用 2-溴-5-(吡啶-3-基)吡嗪取代 4-氯-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡嗪,得到標題化合物(0.221 g, 0.473 mmol, 41% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.25 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.40 (s, 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 354 (M+H)⁺。

實例 632B : *N*¹-[5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基]雙環[1.1.1]戊-1,3-二胺,三氟乙酸

【1219】 用實例 323B 中所描述的反應及純化條件,用實例 632A 取代實例 323A,得到標題化合物(0.268 g, 0.45 mmol, 100%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.34 (s, 1H), 8.89 (m, 1H), 8.88 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.84 (br s, 2H), 8.80 (br d, $J = 6$ Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.11 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 1H), 2.35 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 254 (M+H)⁺。

實例 632C : 2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-(3-{[5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺,三氟乙酸

【1220】 用實例 323C 中所描述的反應及純化條件,用 2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代實例 29B 且用實例 632B 取代實例 323B,得到標題化合物(0.040 g, 0.086 mmol, 80%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8$ Hz, 6, 1H), 7.37 (q, $J = 8$ Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.40 (s, 6H) ;

MS (ESI⁺) m/z 424 (M+H)⁺。

實例 633：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}吡嗪-2-甲醯胺(化合物 732)

【1221】 用實例 384 中所描述的反應及純化條件，用吡嗪-2-甲酸取代 2-氟苯甲酸，得到標題化合物(0.035 g，0.078 mmol，78%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.17 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* = 3, 2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.81 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.72 - 2.10 (m, 8H)；MS (ESI⁺) m/z 449 (M+H)⁺。

實例 634：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 733)

【1222】 用實例 384 中所描述的反應及純化條件，用 5-甲基吡嗪-2-甲酸取代 2-氟苯甲酸，得到標題化合物(0.040 g，0.086 mmol，86%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.02 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.82 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.72 - 2.12 (m, 8H)；MS (ESI⁺) m/z 463 (M+H)⁺。

實例 635：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 734)

【1223】 用實例 384 中所描述的反應及純化條件，用 6-甲基吡嗪-2-甲酸取代 2-氟苯甲酸，得到標題化合物(0.040 g，0.086 mmol，80%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.82 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.75 - 2.12 (m, 8H)；MS (ESI⁺) m/z 463

(M+H)⁺。

實例 636：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 735)

【1224】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 595B 取代實例 473A 且用 5-甲基吡嗪-2-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.96 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.06 (dd, *J* = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (ddd, *J* = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (td, *J* = 10.9, 7.4 Hz, 2H), 1.99 1.86 (m, 5H), 1.90 1.78 (m, 2H)；MS (ESI⁺) *m/z* 479.1 (M+H)⁺。

實例 637：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基吡啶-3-甲醯胺(化合物 736)

【1225】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 - 2.34 (m, 3H), 2.33 (s, 6H)；MS (APCI⁺) *m/z* 420 (M+H)⁺。

實例 638：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-甲基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 737)

【1226】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.29 (s, 1H), 9.00 - 8.91 (m, 1H), 8.77 - 8.74 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.58 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 2.37 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 421 (M+H)⁺。

實例 639：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基吡啶-3-甲醯胺(化合物 738)

【1227】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (dt, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 6H); MS (APCI⁺) *m/z* 404 (M+H)⁺。

實例 640：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 739)

【1228】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 0.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (s, 6H); MS (APCI⁺) *m/z* 420 (M+H)⁺。

實例 641：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-苯基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 740)

【1229】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 4H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (APCI⁺) *m/z* 472 (M+H)⁺。

實例 642：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(羥基甲基)吡啶-4-甲醯胺(化合物 741)

【1230】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.50 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 420 (M+H)⁺。

實例 643：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}雙

環[1.1.1]戊-1-基)-2-苯基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 742)

【1231】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 484 (M+H)⁺。

實例 644：2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-(3-{[6-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 743)

【1232】 用實例 632 中所描述的反應及純化條件，用 2-溴-6-(吡啶-3-基)吡嗪取代 2-溴-5-(吡啶-3-基)吡嗪，得到標題化合物(0.035 g, 0.065 mmol, 81%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.32 (br s, 1H), 8.78 (m, 2H), 8.67 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 1H), 7.37 (q, *J* = 8 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.43 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 424 (M+H)⁺。

實例 645：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[6-(嗎啉-4-基)吡嗪-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 744)

【1233】 用實例 579 中所描述的反應及純化條件，用 4-(6-溴吡嗪-2-基)嗎啉(51.4 mg, 0.211 mmol)取代 2-氯-3-甲基吡嗪(24.8 mg, 0.193 mmol)，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.71 (dd, *J* = 5.8, 4.0 Hz, 4H), 3.47 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 447 (M+H)⁺。

實例 646：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(6-氟基吡嗪-2-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 745)

【1234】 用實例 579 中所描述的反應及純化條件，用 6-溴吡嗪-2-甲腈(38.8

mg, 0.211 mmol)取代 2-氯-3-甲基吡嗪(24.8 mg, 0.193 mmol), 得到標題化合物。

^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 388 (M+H) $^+$ 。

實例 647：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醯胺(化合物 746)

【1235】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件, 用 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸(31.3 mg, 0.193 mmol)取代喹喔啉-2-甲酸(16.82 mg, 0.097 mmol), 得到標題化合物。 ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.88 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 3.5, 2.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 429 (M+H) $^+$ 。

實例 648：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 747)

【1236】 用實例 621 中所描述的反應及純化條件, 用 2-氯-6-(三氟甲基)吡嗪(24.0 mg, 0.132 mmol)取代 5-溴吡嗪-2-甲腈(23.3 mg, 0.126 mmol), 得到標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 431 (M+H) $^+$ 。

實例 649：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-甲醯胺(化合物 748)

【1237】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件, 用 2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-甲酸(15.56 mg, 0.088 mmol)取代喹喔啉-2-甲酸(16.82 mg, 0.097 mmol), 得

到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.36 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 444 (M+H)⁺。

實例 650: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}喹啉-2-甲醯胺(化合物 749)

【1238】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用喹啉-2-甲酸(16.8 mg, 0.097 mmol)取代喹啉-2-甲酸(16.8 mg, 0.097 mmol)，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.75 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.28 (dt, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 7.89 (ddd, *J* = 8.1, 6.1, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.41 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 441 (M+H)⁺。

實例 651: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-2-甲醯胺(化合物 750)

【1239】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-2-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.79 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.07 (ddd, *J* = 9.5, 3.3, 1.4 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (ddd, *J* = 12.2, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 2.00 - 1.77 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 517.2 (M+H)⁺。

實例 652: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-環丙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 751)

【1240】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例

473A 且用 2-環丙基噻唑-4-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.63 - 7.44 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 12.5, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 2.09 - 1.89 (m, 4H), 1.93 - 1.79 (m, 4H), 0.97 - 0.78 (m, 4H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 494.1 (M+H)⁺。

實例 653 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 752)

【1241】 用實例 582 中所描述之反應，用 5-(二氟甲基)吡啶甲酸取代 3-氟苯甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.82 (dq, *J* = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (ddt, *J* = 8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.11 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 2H), 4.11 (ddd, *J* = 9.5, 3.2, 1.4 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 12.6, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.12 (dq, *J* = 12.9, 6.5, 5.8, 3.7 Hz, 2H), 2.03 - 1.81 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 498.2 (M+H)⁺。

實例 654 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 753)

【1242】 用實例 582 中所描述之反應，用 5-(羥基甲基)吡啶甲酸取代 3-氟苯甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.53 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.48 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 12.6, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 478.2 (M+H)⁺。

實例 655 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-乙基吡啶-2-甲醯胺(化合物 754)

【1243】 用實例 582 中所描述之反應，用 5-乙基吡啶甲酸取代 3-氟苯甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.47 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.48 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.10 (ddd, *J* = 9.5, 3.2, 1.3 Hz, 1H), 2.69 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.41 (ddd, *J* = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.02 - 1.82 (m, 7H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 476.3 (M+H)⁺。

實例 656：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 755)

【1244】 用實例 579 中所描述的反應及純化條件，用 5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶 (39.9 mg, 0.176 mmol) 取代 2-氯-3-甲基吡嗪 (24.8 mg, 0.193 mmol)，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.39 (s, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -67.28, -114.09; MS (ESI⁺) *m/z* 431 (M+H)⁺。

實例 657：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(6-甲氧基吡嗪-2-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 756)

【1245】 用實例 579 中所描述的反應及純化條件，用 2-溴-6-甲氧基吡嗪 (49.8 mg, 0.263 mmol) 取代 2-氯-3-甲基吡嗪 (24.8 mg, 0.193 mmol)，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 393 (M+H)⁺。

實例 658：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 757)

【1246】 用實例 579 中所描述的反應及純化條件，用 2-氯-4-(三氟甲基)吡啶 (0.027 mL，0.211 mmol)取代 2-氯-3-甲基吡嗪(24.8 mg，0.193 mmol)，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (dt, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.34 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 430 (M+H)⁺。

實例 659：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 758)

【1247】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 595B 取代實例 473A 且用實例 555F 取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 52.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.05 (dq, *J* = 6.6, 2.9, 1.9 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 12.1, 9.6, 1.9 Hz, 1H), 2.13 1.76 (m, 9H)；MS (ESI⁺) *m/z* 504.0 (M+H)⁺。

實例 660：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 759)

【1248】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 595B 取代實例 473A 且用 3-甲基異噁唑-5-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.27 7.18 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 12.4, 9.5, 2.1 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.12 1.75 (m, 9H)；MS (ESI⁺) *m/z* 468.1 (M+H)⁺。

下表中之化合物係使用上述方法製備。

實例	名稱 (化合物編號)	NMR	MS
----	---------------	-----	----

實例 661	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺(化合物 760)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.78 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.44 - 8.21 (m, 2H), 7.57 - 7.39 (m, 2H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.43 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 430 (M+H) ⁺
實例 662	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-乙基苯甲醯胺(化合物 761)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 417 (M+H) ⁺
實例 663	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}噻嗪-4-甲醯胺(化合物 762)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 391 (M+H) ⁺
實例 664	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲氧基吡啶-4-甲醯胺(化合物 763)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 420 (M+H) ⁺
實例 665	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(二氟甲氧基)苯甲醯胺(化合物 764)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 455 (M+H) ⁺
實例 666	2-乙醯胺基- <i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-氟苯甲醯胺(化合物 765)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.22 (dd, <i>J</i> = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.36 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.08 (s, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 464 (M+H) ⁺
實例 667	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}喹啉-6-甲醯胺(化合物 766)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.03 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 2H), 8.59 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.89 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.42 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 441 (M+H) ⁺
實例 668	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-甲醯胺(化合物 767)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.39 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 443 (M+H) ⁺
實例 669	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-胺磺醯基苯甲醯胺(化合物 768)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.27 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.10 - 7.93 (m, 2H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.37 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 468 (M+H) ⁺

實例 670	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-環丙基-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 769)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.13 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.75 (tt, <i>J</i> = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 1.02 - 0.92 (m, 2H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 420 (M+H) ⁺
實例 671	5-氯- <i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-氟吡啶-2-甲醯胺(化合物 770)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.53 (dd, <i>J</i> = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 10.3, 1.9 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 442 (M+H) ⁺
實例 672	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(嗎啉-4-基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 771)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.51 - 3.38 (m, 4H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 481 (M+H) ⁺
實例 673	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}咪唑并[1,2- <i>a</i>]嘧啶-2-甲醯胺(化合物 772)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.76 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 8.76 (dd, <i>J</i> = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.39 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 430 (M+H) ⁺
實例 674	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-苯并噁唑-6-甲醯胺(化合物 773)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.51 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.38 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 446 (M+H) ⁺
實例 675	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-甲醯胺(化合物 774)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.47 (dd, <i>J</i> = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.37 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 460 (M+H) ⁺
實例 676	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-甲醯胺(化合物 775)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.08 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 407 (M+H) ⁺
實例 677	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-甲醯胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s,	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 473 (M+H) ⁺

	(化合物 776)	2H), 3.37 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 2.37 (s, 6H)	
實例 678	5-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 777)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 438 (M+H) ⁺
實例 679	5-(乙醯胺基甲基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}呋喃-2-甲醯胺(化合物 778)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.32 (s, 7H), 1.88 (s, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 450 (M+H) ⁺
實例 680	N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2,3-二甲基喹啉-6-甲醯胺(化合物 779)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.33 (s, 3H), 2.39 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 469 (M+H) ⁺
實例 681	4-氯-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-甲醯胺(化合物 780)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.23 (s, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 441 (M+H) ⁺
實例 682	N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 781)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.35 - 8.24 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.41 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 458 (M+H) ⁺
實例 683	N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-1-甲醯胺(化合物 782)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.49 - 8.38 (m, 2H), 8.06 (dd, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 9.2, 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 429 (M+H) ⁺
實例 684	N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1-基)苯甲醯胺(化合物 783)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 - 7.88 (m, 4H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 456 (M+H) ⁺
實例 685	N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2,4-二甲基嘧啶-5-甲醯胺(化合物 784)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 419 (M+H) ⁺

實例 686	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并三唑-5-甲醯胺(化合物 785)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.53 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.33 (s, 3H), 2.39 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 444 (M+H) ⁺
實例 687	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -呋唑-7-甲醯胺(化合物 786)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.39 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 443 (M+H) ⁺
實例 688	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-2-甲醯胺(化合物 787)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.60 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.37 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 443 (M+H) ⁺
實例 689	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3,6-二甲氧基噻吩-4-甲醯胺(化合物 788)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 451 (M+H) ⁺
實例 690	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺(化合物 789)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08 - 3.89 (m, 3H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 461 (M+H) ⁺
實例 691	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物 790)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.61 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 2.8, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.38 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 420 (M+H) ⁺
實例 692	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲基[1,2]噁唑并[5,4- <i>b</i>]吡啶-5-甲醯胺(化合物 791)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.04 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 445 (M+H) ⁺
實例 693	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-氟吡啶-3-甲醯胺(化合物 792)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.85 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (ddd, <i>J</i> = 9.5, 2.8, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 408 (M+H) ⁺

	792)	9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.37 (s, 6H)	
實例 694	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}嘧啶-2-甲醯胺(化合物 793)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.94 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 7.67 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.38 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 391 (M+H) ⁺
實例 695	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-側氧基-3,4-二氫-2 <i>H</i> -1,4-苯并噁嗪-7-甲醯胺(化合物 794)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.55 - 7.39 (m, 3H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 460 (M+H) ⁺
實例 696	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 795)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.80 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 408 (M+H) ⁺
實例 697	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-氟噁吩-2-甲醯胺(化合物 796)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.74 (dd, <i>J</i> = 5.5, 4.0 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 413 (M+H) ⁺
實例 698	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2,1,3-苯并噻二唑-5-甲醯胺(化合物 797)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.55 (dd, <i>J</i> = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 9.2, 0.9 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 447 (M+H) ⁺
實例 699	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}噁吩并[2,3- <i>b</i>]吡啶-2-甲醯胺(化合物 798)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.66 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.36 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.38 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 446 (M+H) ⁺
實例 700	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3]噻唑-6-甲醯胺(化合物 799)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 435 (M+H) ⁺
實例 701	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,2,3-苯并噻二唑-5-甲醯胺(化合物 800)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.51 (s, 1H), 9.14 (dd, <i>J</i> = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.47 (dd, <i>J</i> = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.42 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 447 (M+H) ⁺

實例 702	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-苯并噁唑-5-甲醯胺(化合物 801)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 2H), 6.95 - 6.82 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 430 (M+H) ⁺
實例 703	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-(吡啶-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺(化合物 802)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.11 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.52 (ddd, <i>J</i> = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.05 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (ddd, <i>J</i> = 7.4, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 456 (M+H) ⁺
實例 704	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2,1,3-苯并噁二唑-4-甲醯胺(化合物 803)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.36 - 8.20 (m, 2H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.89 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.45 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 447 (M+H) ⁺
實例 705	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基-3-(吡啶-2-基)-1,2-噁唑-4-甲醯胺(化合物 804)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.73 (ddd, <i>J</i> = 4.9, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.14 - 7.97 (m, 2H), 7.65 (ddd, <i>J</i> = 6.9, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 471 (M+H) ⁺
實例 706	6-乙醯胺基- <i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-3-甲醯胺(化合物 805)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.73 (dd, <i>J</i> = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.13 (s, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 447 (M+H) ⁺
實例 707	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-甲基吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶-3-甲醯胺(化合物 806)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.09 (dd, <i>J</i> = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.40 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 444 (M+H) ⁺
實例 708	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 807)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.52 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 2H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.28 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 456 (M+H) ⁺
實例 709	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-7-甲基	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.68 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H),	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 443 (M+H) ⁺

	咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-2-甲 醯胺(化合物 808)	7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.49 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.39 (s, 6H)	
實例 710	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物 809)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.29 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.36 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 420 (M+H) ⁺
實例 711	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,2-二甲基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-甲醯胺(化合物 810)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.09 - 7.91 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.39 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 457 (M+H) ⁺
實例 712	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-6-甲醯胺(化合物 811)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.32 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 429 (M+H) ⁺
實例 713	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-羥基-1 <i>H</i> -咪唑-5-甲醯胺(化合物 812)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.50 (td, J = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 11.4, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.32 - 2.28 (m, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 395 (M+H) ⁺
實例 714	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(甲硫磺醯基)苯甲醯胺(化合物 813)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 467 (M+H) ⁺
實例 715	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲基吡啶-4-甲醯胺(化合物 814)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 404 (M+H) ⁺
實例 716	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺(化合物 815)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 418 (M+H) ⁺
實例 717	4-乙醯胺基- <i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 446 (M+H) ⁺

	苯甲醯胺(化合物 816)		
實例 718	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-氟吡啶-4-甲醯胺(化合物 817)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 408 (M+H) ⁺
實例 719	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺(化合物 818)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 420 (M+H) ⁺
實例 720	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-(丙-2-基)-1 <i>H</i> -吡啶-3-甲醯胺(化合物 819)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.54 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 421 (M+H) ⁺
實例 721	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,2-噁唑-3-甲醯胺(化合物 820)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 380 (M+H) ⁺
實例 722	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-甲醯胺(化合物 821)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 392 (M+H) ⁺
實例 723	5-乙醯胺基- <i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-3-甲醯胺(化合物 822)		MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 447 (M+H) ⁺
實例 724	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -呋唑-3-甲醯胺(化合物 823)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.22 - 8.09 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 6.9, 0.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.38 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 443 (M+H) ⁺
實例 725	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-乙基-5-甲基-1,2-噁唑-4-甲醯胺(化合物 824)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.70 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 422 (M+H) ⁺
實例 726	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -呋唑-3-甲醯胺(化合物 825)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.38 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 421 (M+H) ⁺

	[1.1.1]戊-1-基}-1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺(化合物 825)	= 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 9H), 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	
實例 727	<i>N</i> ³ -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-3,4-二甲醯胺(化合物 826)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 433 (M+H) ⁺
實例 728	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(甲烷磺醯基)苯甲醯胺(化合物 827)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.97 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 467 (M+H) ⁺
實例 729	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(甲基硫基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 828)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.53 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 436 (M+H) ⁺
實例 730	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-甲氧基吡啶-2-甲醯胺(化合物 829)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.87 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.40 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 420 (M+H) ⁺
實例 731	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-[(甲基硫基)甲基]呋喃-2-甲醯胺(化合物 830)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.04 (s, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 439 (M+H) ⁺
實例 732	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-甲基咪唑并[2,1- <i>b</i>][1,3]噻唑-5-甲醯胺(化合物 831)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 449 (M+H) ⁺
實例 733	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-氟-6-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 832)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.69 (dd, J = 10.6, 8.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.50 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.37 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 422 (M+H) ⁺
實例 734	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-甲基	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.89 (dd, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz,	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 444 (M+H) ⁺

	吡啶并[1,5- <i>a</i>]嘧啶-2-甲醯胺(化合物 833)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.37 (d, J = 1.2 Hz, 3H)	
實例 735	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-苯并噁唑-6-甲醯胺(化合物 834)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.07 (ddd, J = 11.3, 2.9, 1.0 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 430 (M+H) ⁺
實例 736	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 835)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.93 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.36 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 460 (M+H) ⁺
實例 737	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-乙基-5-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-甲醯胺(化合物 836)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.27 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 421 (M+H) ⁺
實例 738	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 837)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.32 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 478 (M+H) ⁺
實例 739	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(甲基硫基)嘧啶-4-甲醯胺(化合物 838)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.39 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 437 (M+H) ⁺
實例 740	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(1 <i>H</i> -吡啶-1-基)苯甲醯胺(化合物 839)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.94 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.22 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 455 (M+H) ⁺
實例 741	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(1,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺(化合物 840)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 474 (M+H) ⁺
實例 742	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 841)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ	

	基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-4-甲基 -4 <i>H</i> -噻吩并[3,2- <i>b</i>]吡咯 -5-甲醯胺(化合物 841)	ppm 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 5.4, 0.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)	
實例 743	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-1-環丙基-2,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲醯胺(化合物 842)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.19 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.84 - 0.74 (m, 2H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 446 (M+H) ⁺
實例 744	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-3-甲基噻啉-5-甲醯胺(化合物 843)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 470 (M+H) ⁺
實例 745	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺(化合物 844)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.91 (dd, J = 10.7, 6.0 Hz, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 2H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 434 (M+H) ⁺
實例 746	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺(化合物 845)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.87 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.80 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.36 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 411 (M+H) ⁺
實例 747	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-甲醯胺(化合物 846)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.29 (s, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 407 (M+H) ⁺
實例 748	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 847)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.29 (s, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 408 (M+H) ⁺
實例 749	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-1,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-甲醯胺(化合物 848)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.15 (s, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 407 (M+H) ⁺
實例 750	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-1,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-甲醯胺(化合物 848)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i>

	基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基 }-4-[(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1- 基)甲基]苯甲醯胺(化 合物 849)	ppm 8.68 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (s, 6H)	470 (M+H) ⁺
實例 751	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-1-乙基 -1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺(化 合物 850)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 407 (M+H) ⁺
實例 752	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-3-[(甲 烷磺醯基)胺基]苯甲醯 胺(化合物 851)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.63 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 482 (M+H) ⁺
實例 753	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-1,3-噁 唑-4-甲醯胺(化合物 852)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 380 (M+H) ⁺
實例 754	<i>N</i> -2-{3-[2-(4-氯-3-氟苯 氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}吡嗪 -2,3-二甲醯胺(化合物 853)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.76 - 8.73 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 434 (M+H) ⁺
實例 755	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-4,5,6,7- 四氫-2,1-苯并噁唑-3-甲 醯胺(化合物 854)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.81 - 2.64 (m, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.81 - 1.58 (m, 4H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 434 (M+H) ⁺
實例 756	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-5-(丙-2- 基)-1,2-噁唑-4-甲醯胺(化合物 855)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.80 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 422 (M+H) ⁺
實例 757	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-5,6-二 甲基吡啶-3-甲醯胺(化 合物 856)	¹ H NMR (501 MHz, , DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 418 (M+H) ⁺

實例 758	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-甲氧基噻吩-2-甲醯胺(化合物 857)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 425 (M+H) ⁺
實例 759	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(甲磺亞磺基)苯甲醯胺(化合物 858)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 451 (M+H) ⁺
實例 760	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-乙基-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 859)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.01 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.18 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 408 (M+H) ⁺
實例 761	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-氰基噻吩-2-甲醯胺(化合物 860)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.91 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 420 (M+H) ⁺
實例 762	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-乙氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物 861)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.27 (dd, <i>J</i> = 4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.43 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.37 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 434 (M+H) ⁺
實例 763	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1-基)苯甲醯胺(化合物 862)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73 - 7.53 (m, 4H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.21 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 456 (M+H) ⁺
實例 764	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物 863)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.29 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.36 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 438 (M+H) ⁺
實例 765	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-甲醯胺(化合物 864)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 6.7, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, <i>J</i> = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H)	
實例 766	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(甲磺亞磺基)苯甲醯胺(化合物 858)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 451 (M+H) ⁺

	基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-5-(1,3- 二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺(化 合物 865)	ppm 8.23 (s, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.36 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 6H)	474 (M+H) ⁺
實例 767	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-2-(甲基 硫基)苯甲醯胺(化合物 866)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 435 (M+H) ⁺
實例 768	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-1-甲基 -5-胺磺醯基-1 <i>H</i> -吡咯 -2-甲醯胺(化合物 867)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 2H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 471 (M+H) ⁺
實例 769	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-1-甲基 -3-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑 -4-甲醯胺(化合物 868)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.23 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 461 (M+H) ⁺
實例 770	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-4-甲基 -1,3-噁唑-5-甲醯胺(化 合物 869)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 394 (M+H) ⁺
實例 771	2-乙醯胺基- <i>N</i> -{3-[2-(4- 氯-3-氟苯氧基)乙醯胺 基]雙環[1.1.1]戊-1-基 }-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化 合物 870)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.18 (s, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 453 (M+H) ⁺
實例 772	4-氯- <i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟 苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-1-甲基 -1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺(化 合物 871)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.32 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 427 (M+H) ⁺
實例 773	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-2-甲氧 基-4-甲基-1,3-噁唑-5- 甲醯胺(化合物 872)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 440 (M+H) ⁺
實例 774	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-2,3-二 氫噁吩并[3,4- <i>b</i>][1,4]二	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.41 - 4.32	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 453 (M+H) ⁺

	氧雜環己烯-5-甲醯胺(化合物 873)	(m, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 2.33 (s, 6H)	
實例 775	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺(化合物 874)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , D ₂ O) δ ppm 7.85 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.00 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 3H), 2.31 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 461 (M+H) ⁺
實例 776	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-甲基噻吩-2-甲醯胺(化合物 875)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , D ₂ O) δ ppm 7.53 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.21 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 409 (M+H) ⁺
實例 777	2-乙醯胺基- <i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}噻吩-3-甲醯胺(化合物 876)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , D ₂ O) δ ppm 8.92 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.21 (s, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 452 (M+H) ⁺
實例 778	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-1,4,5,6-四氫環戊烯并[c]吡唑-3-甲醯胺(化合物 877)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.66 (ddd, <i>J</i> = 14.1, 7.8, 6.4 Hz, 4H), 2.53 - 2.41 (m, 2H), 2.30 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 433 (M+H) ⁺
實例 779	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-二甲基-1 <i>H</i> -噻吩并[2,3- <i>c</i>]吡唑-5-甲醯胺(化合物 878)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , D ₂ O) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 463 (M+H) ⁺
實例 780	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-4-甲醯胺(化合物 879)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , D ₂ O) δ ppm 9.16 (t, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.37 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 3H), 2.32 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 394 (M+H) ⁺
實例 781	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4,5,6,7-四氫-1,2-苯并噁唑-3-甲醯胺(化合物 880)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , D ₂ O) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 1.81 - 1.60 (m, 4H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 434 (M+H) ⁺
實例 782	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-環丙基-2-甲基呋喃-3-甲醯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , D ₂ O) δ ppm 7.80 - 7.72 (m, 3H), 7.68 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.09	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 469 (M+H) ⁺

	胺(化合物 881)	- 7.03 (m, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 6H)	
實例 783	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺(化合物 882)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.30 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 407 (M+H) ⁺
實例 784	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-1-基)苯甲醯胺(化合物 883)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.80 - 7.72 (m, 3H), 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 2.22 (s, 5H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 469 (M+H) ⁺
實例 785	6-乙醯胺基- <i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡啶-2-甲醯胺(化合物 884)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.14 (s, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 447 (M+H) ⁺
實例 786	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-氧基噻吩-2-甲醯胺(化合物 885)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.94 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 461 (M+NH ₄) ⁺
實例 787	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}噻吩并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-6-甲醯胺(化合物 886)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 447 (M+H) ⁺
實例 788	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(2-甲氧基乙醯胺基)苯甲醯胺(化合物 887)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 11.58 (s, 1H), 9.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 2H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.37 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 476 (M+H) ⁺
實例 789	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-環丙基嘧啶-5-甲醯胺(化合物 888)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.94 (s, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 1.21 - 1.11 (m, 2H), 1.10 - 1.02 (m, 2H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 431 (M+H) ⁺
實例 790	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.9	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 418 (M+H) ⁺

	[1.1.1]戊-1-基}-4,6-二 甲基吡啶-2-甲醯胺(化 合物 889)	Hz, 1H), 7.34 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.37 (s, 3H)	
實例 791	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-2-[(1 <i>H</i> - 吡啶-1-基)甲基]苯甲醯 胺(化合物 890)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.14 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.32 (m, 5H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 469 (M+H) ⁺
實例 792	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-6-甲基 吡啶-2-甲醯胺(化合物 891)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.94 (s, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 1.21 - 1.11 (m, 2H), 1.10 - 1.02 (m, 2H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 431 (M+H) ⁺
實例 793	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基 }-3-[(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1- 基)甲基]苯甲醯胺(化 合物 892)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (ddd, J = 5.8, 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 470 (M+H) ⁺
實例 794	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-4-(丙-2- 基)-1,2,3-噁二唑-5-甲 醯胺(化合物 893)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 439 (M+H) ⁺
實例 795	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-6-(嗎啶 -4-基)吡嗪-2-甲醯胺(化 合物 894)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.75 - 3.71 (m, 4H), 3.69 - 3.62 (m, 4H), 2.39 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 476 (M+H) ⁺
實例 796	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-1,2,5-噁 二唑-3-甲醯胺(化合物 895)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.13 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.38 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 397 (M+H) ⁺
實例 797	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-2-甲基 -2 <i>H</i> -呋唑-3-甲醯胺(化 合物 896)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 2H), 7.30 (ddd, J = 7.9, 6.9, 0.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.38 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 443 (M+H) ⁺
實例 798	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧 基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-4-氟基	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 466 (M+H) ⁺

	-5-(甲基硫基)噻吩-2-甲 醯胺(化合物 897)	(ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)	
實例 799	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-6-(乙基 硫基)吡嗪-2-甲醯胺(化 合物 898)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.33 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 6H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 451 (M+H) ⁺
實例 800	3-氯- <i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟 苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}吡啶-2- 甲醯胺(化合物 899)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.53 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 424 (M+H) ⁺
實例 801	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-5-環丙 基-1,2-噁唑-4-甲醯胺(化合物 900)	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.77 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.00 - 2.81 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 1.25 - 1.15 (m, 2H), 1.13 - 1.06 (m, 2H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 420 (M+H) ⁺
實例 802	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-4,5-二 甲基-1,2-噁唑-3-甲醯胺 (化合物 901)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.02 (s, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 408 (M+H) ⁺
實例 803	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基 }-3-(4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-4-基) 苯甲醯胺(化合物 902)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.15 (s, 2H), 8.08 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dddd, J = 14.7, 8.0, 2.0, 1.0 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.38 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 456 (M+H) ⁺
實例 804	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-4,5,6,7- 四氫吡啶并[1,5- <i>a</i>]吡啶 -3-甲醯胺(化合物 903)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.67 (m, 2H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 433 (M+H) ⁺
實例 805	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-1-甲基 -1 <i>H</i> -咪唑-2-甲醯胺(化 合物 904)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 393 (M+H) ⁺
實例 806	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環 [1.1.1]戊-1-基}-5-胺磺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 5.3, 2.9 Hz, 2H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H),	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 458 (M+H) ⁺

	醯基呋喃-2-甲醯胺(化合物 905)	4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H)	
實例 807	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-乙基-4-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 906)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.75 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 422 (M+H) ⁺
實例 808	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-苯并噁唑-2-甲醯胺(化合物 907)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 9.79 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.21 (dt, <i>J</i> = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 7.62 (dddd, <i>J</i> = 27.0, 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 8.8, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 446 (M+H) ⁺
實例 809	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基-1,2-噁唑-4-甲醯胺(化合物 908)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.80 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.62 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 3H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 394 (M+H) ⁺
實例 810	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 909)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 394 (M+H) ⁺
實例 811	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3,5-二氟吡啶-2-甲醯胺(化合物 910)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O) δ ppm 8.52 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (ddd, <i>J</i> = 11.1, 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 426 (M+H) ⁺

實例 812：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羟基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-(丙-2-基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 911)

【1249】 將實例 130E (30.0 mg，0.066 mmol)、二異丙基乙胺(0.046 mL，0.26 mmol)、6-異丙基吡啶甲酸(16.3 mg，0.099 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU，53.2 mg，0.14 mmol)於二甲基乙醯胺(1.5 mL)中之混合物振盪隔夜並藉由反相 HPLC，在兩個耦合之 C8 5 μm 100Å 管柱(各 30mm × 75mm)上，使用 5%至 100%梯度的乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液以流動速率 50 mL/min 經 11 分鐘純化，得到標題化合物

(22.1 mg, 42%產率)。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 9.5, 3.3, 1.1 Hz, 1H), 3.06 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 12.3, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.17 - 1.76 (m, 9H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); MS (APCI⁺) *m/z* 490.2 (M+H)⁺。

實例 813：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-[(丙-2-基)氧基]吡啶-2-甲醯胺(化合物 912)

【1250】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案製備，用 5-異丙氧基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.38 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.75 (hept, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.18 - 4.07 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.14 - 1.80 (m, 9H), 1.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H); MS (APCI⁺) *m/z* 506.2 (M+H)⁺。

實例 814：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-(二氟甲基)-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(化合物 913)

【1251】 用實例 383 中所描述的反應及純化條件，用 1-(二氟甲基)-3-甲基-1*H*-吡啶-5-甲酸取代喹啉-2-甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 58.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.25 (s, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 443 (M+H)⁺。

實例 815：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 914)

【1252】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 6-甲基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.95 - 7.86 (m,

1H), 7.82 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (ddd, $J = 9.5, 3.2, 1.2$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.42 (ddd, $J = 12.5, 9.4, 2.3$ Hz, 1H), 2.17 - 1.77 (m, 9H); MS (APCI⁺) m/z 462.2 (M+H)⁺。

實例 816: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 915)

【1253】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 4-甲基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.46 (dd, $J = 5.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.88 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 4H), 2.18 - 1.72 (m, 9H); MS (APCI⁺) m/z 462.1 (M+H)⁺。

實例 817: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-氟基-6-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 916)

【1254】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 5-氟基-6-甲基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (ddd, $J = 9.4, 3.2, 1.2$ Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.42 (ddd, $J = 12.4, 9.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.15 - 1.76 (m, 9H); MS (APCI⁺) m/z 487.1 (M+H)⁺。

實例 818: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-氟-6-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 917)

【1255】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 5-氟-6-甲基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.88 (dd, $J = 8.5, 4.0$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 2.48

(d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.15 - 1.79 (m, 9H) ; MS (APCI⁺) m/z 480.1 (M+H)⁺。

實例 819：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-乙基吡啶-2-甲醯胺(化合物 918)

【1256】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 4-乙基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.48 (dd, $J = 5.0, 0.7$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (ddd, $J = 9.5, 3.2, 1.3$ Hz, 1H), 2.71 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.42 (ddd, $J = 12.5, 9.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.19 - 1.79 (m, 8H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ; MS (APCI⁺) m/z 476.2 (M+H)⁺。

實例 820：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-乙基-1,3-噻唑-2-甲醯胺(化合物 919)

【1257】 向實例 4A 之產物(0.22 g, 0.77 mmol)及 4-乙基-1,3-噻唑-2-甲酸(0.13 g, 0.85 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物中添加三乙胺(0.54 mL, 3.86 mmol)，隨後添加 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (HATU, 0.32 g, 0.85 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 16 小時且接著經由製備型 HPLC ([Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™管柱, 50 $\times$ 100 mm, 流動速率 90 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]直接純化，得到標題化合物(0.2 g, 0.47 mmol, 61%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.78 (qd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 424.2 (M+H)⁺。

實例 821：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}喹啉-2-甲醯胺(化合物 920)

【1258】 向喹啉-2-甲酸(23.51 mg, 0.135 mmol)及 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (HATU, 51.3 mg, 0.135 mmol) 及 *N*-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽(45.6 mg, 0.135 mmol, 實例 2B)之混合物中添加溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(69.8 mg, 0.540 mmol)。在室溫下攪拌混合物 20 分鐘，且接著添加水(0.02 mL)。藉由製備型 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100 Å AXIA™管柱 250 mm $\times$ 21.2 mm, 流動速率 25 mL/min, 5-95%梯度的乙腈/緩衝液(含 0.1%三氟乙酸之水))純化混合物，得到標題化合物(45 mg, 0.098 mmol, 73%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.62 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.00 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.43 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 457 (M+H)⁺。

實例 822: *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,2-噁唑-4-甲醯胺(化合物 921)

【1259】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.25 (s, 6H); MS (APCI+) *m/z* 396 (M+H)⁺。

實例 823: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺(化合物 922)

【1260】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 5-甲氧基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.41 (ddd, *J* = 12.5, 9.3, 2.2 Hz, 1H), 2.14 - 1.78 (m, 9H); MS (APCI+) *m/z* 478.1

(M+H)⁺。

實例 824：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-甲氧基吡啶-2-甲醯胺(化合物 923)

【1261】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 6-甲氧基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.86 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.95 (m, 2H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (ddd, *J* = 9.5, 3.3, 1.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.42 (ddd, *J* = 12.4, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.16 - 1.76 (m, 9H)；MS (APCI⁺) *m/z* 478.1 (M+H)⁺。

實例 825：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-甲氧基吡啶-2-甲醯胺(化合物 924)

【1262】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 4-甲氧基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.48 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (ddd, *J* = 9.5, 3.2, 1.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.42 (ddd, *J* = 12.4, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.18 - 1.77 (m, 9H)；MS (APCI⁺) *m/z* 478.2 (M+H)⁺。

實例 826：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 925)

【1263】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.32 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 456 (M+H)⁺。

實例 827：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(甲氧基甲

基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺(化合物 926)

【1264】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 440 (M+H)⁺。

實例 828：N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(二氟甲基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 927)*實例 828A：6-甲醯基菸鹼酸甲酯*

【1265】 在-78°C下，向草醯氯(2.0 M之二氯甲烷溶液，8.97 mL)於二氯甲烷(35 mL)中之溶液中逐滴添加(甲基亞磺醯基)甲烷(2.55 mL，35.9 mmol)。在-78°C下使該混合物攪拌 10 分鐘，接著添加 6-(羥基甲基)菸鹼酸甲酯(2.0 g，11.96 mmol，Combi-Blocks)。使混合物再攪拌 15 分鐘並添加三乙胺(6.67 mL，47.9 mmol)，且在-78°C下再攪拌混合物 15 分鐘。接著用冰-水浴置換乾冰-丙酮浴，並使混合物攪拌 20 分鐘。用飽和 NaHCO₃ 水溶液(15 mL)淬滅混合物並分離各層。用二氯甲烷(3 × 10 mL)萃取水層，且合併之有機部分經無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物經由管柱層析法(SiO₂，50%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(1.41 g，8.54 mmol，71.4%產率)。MS (ESI⁺) *m/z* 166 (M+H)⁺。

實例 828B：6-(二氟甲基)菸鹼酸甲酯

【1266】 在0°C下，經由注射泵經 30 分鐘向實例 828A 之產物(1.4 g，8.48 mmol)於二氯甲烷(75 mL)中之溶液中逐滴添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(4.69 mL，25.4 mmol)。在 0°C下使混合物攪拌 20 分鐘，接著移除冰浴，並使混合物升溫至環境溫度。接著使混合物再攪拌 1 小時且用飽和 NaHCO₃ 水溶液(15 mL)淬滅並用乙酸乙酯(15 mL)稀釋。分離各層，且用乙酸乙酯(3 × 7 mL)萃取水層。合併之有機部分經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並減壓濃縮。殘餘物經由管柱層析

法(SiO_2 , 50%乙酸乙酯/庚烷)純化, 得到標題化合物(1.01 g, 5.40 mmol, 63.7%產率)。MS (ESI^+) m/z 188 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 828C : *N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(二氟甲基)吡啶-3-甲醯胺

【1267】 用實例 52 中所描述的反應及純化條件, 用實例 828B 之產物取代實例 49A 之產物, 且用實例 2B 之產物取代實例 6C 之產物, 得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.08 - 9.02 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.18 - 6.86 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI^+) m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 829 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-苯基吡啶-2-甲醯胺(化合物 928)

【1268】 向實例 4A 之產物(0.05 g, 0.18 mmol)及 5-苯基吡啶甲酸(0.035 g, 0.18 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物中添加三乙胺(0.12 mL, 0.88 mmol), 隨後添加 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (HATU, 0.073 g, 0.19 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌 16 小時且接著用飽和 NaHCO_3 水溶液(20 mL)及乙酸乙酯(20 mL)稀釋。分離各層, 且用 EtOAc (3×10 mL)萃取水層。合併之有機部分經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 並減壓濃縮。殘餘物經由製備型 HPLC ([Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™ 管柱, 50×100 mm, 流動速率 90 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]純化, 得到標題化合物(0.05 g, 0.11 mmol, 61%產率)。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.92 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.59 - 7.45 (m, 4H), 7.09 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H),

2.38 (s, 6H) ; MS (ESI+) m/z 466.3 (M+H)⁺。

實例 830：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-氟喹啉-2-甲醯胺(化合物 929)

【1269】 向 6-氟喹啉-2-甲酸(16.44 mg, 0.086 mmol)及 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (HATU, 32.7 mg, 0.086 mmol)中之混合物中添加溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之 *N*-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺三氟乙酸鹽(34.3 mg, 0.086 mmol, 實例 6C)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(44.5 mg, 0.344 mmol)。在室溫下攪拌混合物 20 分鐘，且接著添加水(0.02 mL)。混合物藉由製備型 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100 Å AXIA™管柱 250 mm $\times$ 21.2 mm, 流動速率 25 mL/min, 5-95% 梯度的乙腈/緩衝液(含 0.1%三氟乙酸之水))純化，得到標題化合物(29 mg, 0.063 mmol, 74%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 3, 8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 6.88 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.42 (s, 6H) ; MS (ESI+) m/z 458 (M+H)⁺。

實例 831：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-氟喹啉-2-甲醯胺(化合物 930)

【1270】 向 6-氟喹啉-2-甲酸(17.59 mg, 0.092 mmol)、2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (HATU, 36.7 mg, 0.097 mmol)及 *N*-[(3*S*)-4-胺基-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺三氟乙酸鹽(42.0 mg, 0.092 mmol, 實例 308A)中之混合物中添加溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(47.6 mg, 0.368 mmol)。在室溫下攪拌混合物 15 分鐘，且接著添加水(0.02 mL)。藉由製備型 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100 Å AXIA™管柱 250 mm $\times$ 21.2 mm, 流動速率 25 mL/min,

5-95%梯度的乙腈/緩衝液(含 0.1%三氟乙酸之水)純化混合物，得到標題化合物 (42 mg, 0.081 mmol, 88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.55 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 3, 8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1H), 6.83 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.80 - 2.15 (m, 8H) ; MS (ESI+) *m/z* 516 (M+H)⁺。

實例 832: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-苯基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 931)

【1271】 標題化合物係使用實例 473B 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 2-苯基噁唑-5-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 5.1, 1.9 Hz, 3H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.10 (dd, *J* = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 12.4, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 14.7, 11.2, 8.2 Hz, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 514.1 (M+H)⁺。

實例 833: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-氰基吡啶-2-甲醯胺(化合物 932)

【1272】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 4-氰基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.84 (dd, *J* = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 8.27 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 12.6, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.15 - 1.72 (m, 9H) ; MS (APCI⁺) *m/z* 473.1 (M+H)⁺。

實例 834: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-(三

氟甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 933)

【1273】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案製備，用 4-三氟甲基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.89 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (ddd, *J* = 9.6, 3.2, 1.3 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 12.5, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.15 - 1.78 (m, 9H) ; MS (APCI⁺) *m/z* 516.1 (M+H)⁺。

實例 835 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-(1*H*-咪唑-1-基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 934)

【1274】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 4-(1*H*-咪唑-1-基)吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.68 (q, *J* = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 8.89 - 8.73 (m, 1H), 8.46 - 8.30 (m, 2H), 8.01 (dd, *J* = 5.4, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.23 - 4.09 (m, 1H), 2.45 (td, *J* = 10.3, 9.3, 5.2 Hz, 1H), 2.20 - 1.74 (m, 9H) ; MS (APCI⁺) *m/z* 514.2 (M+H)⁺。

實例 836 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-(嗎啉-4-基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 935)

【1275】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 4-(*N*-嗎啉基)吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.4, 2.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.14 (dt, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 3.74-3.66 (m, 8H), 2.41 (ddd, *J* = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.16 - 1.72 (m, 9H) ; MS (APCI⁺) *m/z* 533.2 (M+H)⁺。

實例 837 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-氟吡

啶-2-甲醯胺(化合物 936)

【1276】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 4-氟吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.64 (dd, *J* = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 12.5, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.14 - 1.75 (m, 9H) ; MS (APCI⁺) *m/z* 466.1 (M+H)⁺。

實例 838 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-氟基吡啶-2-甲醯胺(化合物 937)

【1277】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 5-氟基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.02 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (ddd, *J* = 9.6, 3.3, 1.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.18 - 1.72 (m, 9H) ; MS (APCI⁺) *m/z* 473.2 (M+H)⁺。

實例 839 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-環丙基吡啶-2-甲醯胺(化合物 938)

【1278】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 5-環丙基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 2.41 (ddd, *J* = 12.5, 9.6, 1.9 Hz, 1H), 2.13 - 1.75 (m, 9H), 1.12 - 1.00 (m, 2H), 0.88 - 0.70 (m, 2H) ; MS (APCI⁺) *m/z* 488.2 (M+H)⁺。

實例 840 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(4-氟苯基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 939)

【1279】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 5-(4-氟苯基)吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.88 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.74 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.15 - 1.77 (m, 9H); MS (APCI⁺) *m/z* 542.2 (M+H)⁺。

實例 841：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 940)

【1280】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 5-(吡咯啶-1-基)吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.85 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.18 - 1.72 (m, 9H); MS (APCI⁺) *m/z* 517.2 (M+H)⁺。

實例 842：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 941)

【1281】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 6-三氟甲基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.35 - 8.20 (m, 2H), 8.08 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 9.5, 3.2, 1.3 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 12.4, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.17 - 1.76 (m, 9H); MS (APCI⁺) *m/z* 516.2 (M+H)⁺。

實例 843：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-(嗎啉-4-基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 942)

【1282】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 6-(N-嗎啉基)吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.71 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 2H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 5.8, 3.9 Hz, 4H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 2.15 - 1.74 (m, 9H); MS (APCI⁺) *m/z* 533.2 (M+H)⁺。

實例 844: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-羥基吡啶-2-甲醯胺(化合物 943)

【1283】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 6-羥基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.70 (s, brd, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (s, brd, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (s, brd, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 5.8, 3.9 Hz, 4H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 2.15 - 1.74 (m, 9H); MS (APCI⁺) *m/z* 464.2 (M+H)⁺。

實例 845: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1-側氧基-1 λ^5 -吡啶-2-甲醯胺(化合物 944)

【1284】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 2-羧基吡啶 1-氧化物取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.40 - 8.32 (m, 1H), 8.26 - 8.13 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (dd, *J* = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.11 - 1.72 (m, 9H); MS (APCI⁺) *m/z* 464.2 (M+H)⁺。

實例 846: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 945)

【1285】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案，用 6-羥基甲基吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.96 (t, *J*

= 7.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (ddd, $J = 9.5, 3.2, 1.3$ Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.42 (ddd, $J = 12.5, 9.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.17 - 1.74 (m, 9H); MS (APCI⁺) m/z 478.2 (M+H)⁺。

實例 847：*N*-{3-[4-(3-氯苯基)丁醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 946)

【1286】 將實例 376B 之產物(40 mg, 0.113 mmol)添加至三氟乙酸(1.0 mL)中並在環境溫度下攪拌 30 分鐘。減壓濃縮反應混合物。向所得殘餘物中依序添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)、4-(3-氯苯基)丁酸(22.4 mg, 0.113 mmol)、三甲胺(0.094 mL, 0.68 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU, 47.2 mg, 0.124 mmol)。攪拌所得混合物 30 分鐘，經由玻璃微纖維粉過濾且藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD 管柱, 30 × 100 mm, 流動速率 40 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至 pH 10)]純化，得到標題化合物(37 mg, 0.085 mmol, 75%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.57 (s, 1H), 9.26 - 9.23 (m, 1H), 9.00 - 8.97 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.37 - 7.06 (m, 5H), 2.57 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 435 (M+H)⁺。

實例 848：*N*-(3-{2-[(3-氯苯基)甲氧基]乙醯胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 947)

【1287】 用實例 847 中所描述的反應及純化條件，用 2-[(3-氯苯基)甲氧基]乙酸取代 4-(3-氯苯基)丁酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.59 (s, 1H), 9.27 - 9.23 (m, 1H), 9.01 - 8.98 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 7.21 (t, $J = 54.0$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 437 (M+H)⁺。

實例 849：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-乙基吡啶-3-甲醯胺(化合物 948)

【1288】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.67 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 418 (M+H)⁺。

實例 850：N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5-乙基吡啶-3-甲醯胺(化合物 949)

【1289】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.18 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 434 (M+H)⁺。

實例 851：N-[(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-6-氟喹啉-2-甲醯胺(化合物 950)

【1290】 向 6-氟喹啉-2-甲酸(13.45 mg, 0.070 mmol)、2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷酸鹽(V) (HATU, 6.6 mg, 0.070 mmol)及 *N*-[(3*S*)-4-胺基-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺三氟乙酸鹽(32.0 mg, 0.07 mmol, 實例 308A)中之混合物中添加溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(36.2 mg, 0.280 mmol)。在室溫下攪拌混合物 15 分鐘,且接著添加水(0.02 mL)。藉由製備型 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100 Å AXIA™管柱 250 mm $\times$ 21.2 mm, 流動速率 25 mL/min, 5-95% 梯度的乙腈/緩衝液(含 0.1%三氟乙酸之水)純化混合物,得到標題化合物(32

mg, 0.062 mmol, 88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 3, 8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1H), 6.83 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.90 (m, 5H); MS (ESI+) *m/z* 517 (M+H)⁺。

實例 852: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-氟喹啉-2-甲醯胺(化合物 951)

【1291】 向 6-氟喹啉-2-甲酸(19.21 mg, 0.100 mmol)、2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎢六氟磷酸鹽(V) (HATU, 38.0 mg, 0.100 mmol)及 *N*-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺(28.5 mg, 0.1 mmol, 實例 4A)中之混合物中添加溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(38.8 mg, 0.300 mmol)。在室溫下攪拌混合物 20 分鐘, 且接著添加水(0.02 mL)。藉由製備型 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100 Å AXIA™管柱 250 mm $\times$ 21.2 mm, 流動速率 25 mL/min, 5-95%梯度的乙腈/緩衝液(含 0.1%三氟乙酸之水)純化混合物, 得到標題化合物(33 mg, 0.072 mmol, 72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.61 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1H), 6.88 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.42 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 459 (M+H)⁺。

實例 853: *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-(3-氟苯基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 952)

【1292】 標題化合物係使用實例 812 中所述之方案, 用 6-(3-氟苯基)吡啶甲酸取代 6-異丙基吡啶甲酸製備。¹H NMR (500 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.18 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 8.04 - 7.97 (m, 3H), 7.59 (td, *J* = 7.6, 5.9 Hz,

1H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 2.49 (ddd, $J = 12.6, 9.6, 2.7$ Hz, 1H), 2.21 - 1.78 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 542.2 (M+H)⁺。

實例 854：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(3-氨基吡啶-4-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 953)

【1293】 向實例 4A 之產物(31 mg, 0.11 mmol)於第三丁醇(1 mL)中之溶液中添加 4-溴菸鹼腈(30 mg, 0.165 mmol)、[(2-二第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈰(II)甲烷磺酸鹽(10 mg, 0.0132 mmol, tBuXPhos-Pd-G3)及第三丁醇鈉(21 mg, 0.22 mmol)。在 80°C 下攪拌反應混合物 4 小時。其藉由製備型 HPLC[Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™ 管柱, 30 $\times$ 100 mm, 流動速率 40 mL/min, 5-100% 梯度的乙腈/緩衝液(0.1% 三氟乙酸)]純化, 得到標題化合物(4 mg, 0.01 mmol, 9.4% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.3, 3.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 3H), 2.42 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 387 (M+H)⁺。

實例 855：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-側氧基-2*H*-[1,2'-聯吡啶]-6'-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 954)

【1294】 用實例 854 中所描述的反應及純化條件, 用 6'-溴-2*H*-[1,2'-聯吡啶]-2-酮取代 4-溴菸鹼腈, 得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.81 (ddd, $J = 7.0, 2.1, 0.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 7.6$ Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 6.57 (dd, $J = 8.3, 0.6$ Hz, 1H), 6.50 (dt, $J = 9.2, 1.0$ Hz, 1H), 6.39 (td, $J = 6.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 455 (M+H)⁺。

實例 856：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(1*H*-咪唑-1-基)吡啶-4-基]胺基}雙環

[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 955)

【1295】 用實例 854 中所描述的反應及純化條件，用 4-溴-2-(1*H*-咪唑-1-基)吡啶取代 4-溴菸鹼腈，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.38 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.40 (s, 6H) ; MS (ESI+) *m/z* 428 (M+H)⁺。

實例 857：本實例移除。

實例 858：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[6-(嗎啉-4-基)吡啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 957)

【1296】 用實例 854 中所描述的反應及純化條件，用 4-(6-溴吡啶-2-基)嗎啉取代 4-溴菸鹼腈，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.56 (dd, *J* = 8.3, 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.62 - 6.48 (m, 3H), 6.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 4H), 3.42 - 3.33 (m, 4H), 2.39 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H) ; MS (ESI+) *m/z* 447 (M+H)⁺。

實例 859：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(嗎啉-4-基)喹啉-6-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 958)

【1297】 用實例 854 中所描述的反應及純化條件，用 4-(6-溴喹啉-4-基)嗎啉取代 4-溴菸鹼腈，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.47 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 4H), 3.59 (dd, *J* = 5.5, 3.8 Hz, 4H), 2.42 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.93 (s, 3H) ; MS (ESI+) *m/z* 498 (M+H)⁺。

實例 860：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 959)

【1298】 用實例 854 中所描述的反應及純化條件，用 6-溴-4-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉取代 4-溴菸鹼腈，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.58 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.47 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.69 - 3.53 (m, 8H), 2.42 (s, 6H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 511 (M+H)⁺。

實例 861：4-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺基)喹啉-6-甲酸甲酯(化合物 960)

【1299】 用實例 854 中所描述的反應及純化條件，用 4-溴喹啉-6-甲酸甲酯取代 4-溴菸鹼腈，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.51 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 470 (M+H)⁺。

實例 862：6-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 961)

【1300】 用實例 854 中所描述的反應及純化條件，用 6-溴吡啶甲醯胺取代 4-溴菸鹼腈，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.59 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 405 (M+H)⁺。

實例 863：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 962)

【1301】 用實例 854 中所描述的反應及純化條件，用 2-溴-4-(吡咯啶-1-基)吡

啖取代 4-溴菸鹼腈，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 1.96 - 1.92 (m, 4H) ; MS (ESI+) *m/z* 431 (M+H)⁺。

實例 864 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(嗎啉-4-基)吡啶-2-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 963)

【1302】 用實例 854 中所描述的反應及純化條件，用 4-(2-溴吡啶-4-基)嗎啉取代 4-溴菸鹼腈，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 6.2, 2.2 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.15 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.29 (s, 6H) ; MS (ESI+) *m/z* 447 (M+H)⁺。

實例 865 : 2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺基)吡啶-4-甲酸甲酯(化合物 964)

【1303】 用實例 854 中所描述的反應及純化條件，用 2-溴異菸鹼酸甲酯取代 4-溴菸鹼腈，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.19 (dd, *J* = 5.2, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI+) *m/z* 420 (M+H)⁺。

實例 866 : 5-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}胺基)吡啶-3-甲酸乙酯(化合物 965)

【1304】 用實例 854 中所描述的反應及純化條件，用 5-溴異菸鹼酸乙酯取代 4-溴菸鹼腈，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H),

6.88 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

實例 867：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-7-基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(化合物 966)

【1305】 用實例 854 中所描述的反應及純化條件，用 7-溴吡啶并[2,3-*b*]吡嗪取代 4-溴菸鹼腈，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.89 (ddd, $J = 9.1, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.45 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 414 (M+H)⁺。

實例 868：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(二氟甲基)-*N*-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 967)

【1306】 將實例 607E (70.0 mg, 0.178 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎂 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU, 81 mg, 0.214 mmol)、實例 555F (34.8 mg, 0.214 mmol)及三乙胺(0.074 mL, 0.534 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2.5 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用鹽水淬滅反應並用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾，並濃縮。殘餘物藉由反相 HPLC(參見實例 273E 中之方案)純化，得到標題化合物(20.6 mg, 23%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.44 - 7.18 (m, 3H), 7.06 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.10 (ddd, $J = 9.3, 3.4, 1.6$ Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.22 - 1.75 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 502.1 (M+H)⁺。

實例 869：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-*N*,3-二甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 968)

實例 869A：(*S*)-2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(2-羥基-4-(甲基胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙

醯胺, 鹽酸

【1307】 該化合物係遵循實例 607E 中之通用條件，用 2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸取代在實例 607D 中之 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸合成。MS (ESI⁺) m/z 373.2 (M+H)⁺。

實例 869B : *N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-*N*,3-二甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺

【1308】 用實例 868 中所描述之反應，分別用 3-甲基異噁唑-5-甲酸及實例 869A 取代實例 555F 且取代實例 607E，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.15 (s, brd, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.09 (ddd, J = 9.4, 3.3, 1.5 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.21 - 1.78 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 482.1 (M+H)⁺。

實例 870 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 969)

實例 870A : (*E*)-2-苯乙烯基噁唑-4-甲酸乙酯

【1309】 在 0°C 下，向肉桂醯胺(20 g, 136 mmol)及碳酸氫鈉(45.7 g, 544 mmol)於四氫呋喃(500 mL)中之混合物中逐滴添加 3-溴-2-側氧基丙酸乙酯(49.0 g, 251 mmol)。在 80°C 下攪拌反應混合物 8 小時。反應混合物經矽藻土過濾並真空濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(500 mL)中，冷卻至 0°C，並用三氟乙酸酐(148 mL, 1048 mmol)逐滴處理。在 25°C 下攪拌反應混合物 16 小時，冷卻至 0°C，並用飽和碳酸氫鈉水溶液(300 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3 × 500 mL)萃取混合物，並用飽和氯化鈉水溶液(1000 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，並真空濃縮。粗產物經由急驟管柱，用 0%至 30%乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到標題化合物(16 g, 產率 46%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.20 (s, 1 H) 7.63 (d,

$J=16.22$ Hz, 1 H) 7.53 (dd, $J=7.89$, 1.32 Hz, 2 H) 7.33 - 7.43 (m, 3 H) 6.96 (d, $J=16.22$ Hz, 1 H) 4.42 (q, $J=7.02$ Hz, 2 H) 1.40 (t, $J=7.24$ Hz, 3 H)。

實例 870B：2-甲醯基噁唑-4-甲酸乙酯

【1310】 在 0°C 下，向實例 870A (16 g, 62.5 mmol) 於 1,4-二噁烷(360 mL)及水(120 mL)之混合物中之溶液中添加 2,6-二甲基吡啶(13.39 g, 125 mmol)、四氧化鐵(0.981 mL, 3.12 mmol)及高碘酸鈉(53.5 g, 250 mmol)。在 25°C 下攪拌反應混合物 24 小時。使反應混合物在二氯甲烷(400 mL)與水(500 mL)之間分配。用二氯甲烷(3×400 mL)萃取水層，並用飽和氯化鈉水溶液(1000 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，並真空濃縮。藉由管柱層析法，在矽膠(梯度：0% 至 80% 乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到標題化合物(6.5 g, 產率 49.2%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.83 (d, $J=0.66$ Hz, 1 H) 8.42 (d, $J=0.88$ Hz, 1 H) 4.45 (q, $J=7.06$ Hz, 2 H) 1.42 (t, $J=7.17$ Hz, 3 H)。

實例 870C：2-(二氟甲基)噁唑-4-甲酸乙酯

【1311】 在 0°C 下，將二乙基胺基三氟化硫(DAST, 5.62 mL, 42.6 mmol)添加至實例 870B (6.0 g, 28.4 mmol) 於 CH_2Cl_2 (240 mL) 中之溶液中，並使反應混合物升溫至 25°C 並攪拌 24 小時。用 CH_2Cl_2 (200 mL) 稀釋反應混合物。用飽和碳酸氫鈉水溶液(300 mL)及飽和氯化鈉水溶液(300 mL)洗滌混合物，經硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮，得到標題化合物(5.5 g, 產率 81%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.33 (s, 1 H) 6.54 - 6.86 (m, 1 H) 4.42 (q, $J=7.09$ Hz, 2 H) 1.40 (t, $J=7.15$ Hz, 3 H)。

實例 870D：2-(二氟甲基)噁唑-4-甲酸

【1312】 在 25°C 下，將氫氧化鋰(1.103 g, 46.0 mmol)添加至實例 870C (5.5 g, 23.02 mmol) 於四氫呋喃(55.0 mL)、水(55.0 mL)及甲醇(55.0 mL)之混合物中之溶液。在 25°C 下攪拌反應混合物 3 小時。減壓移除揮發性物質後，使殘餘物在乙

醚(250 mL)與水(250 mL)之間分配。用乙醚(2 × 200 mL)萃取水層，用 HCl 水溶液(1 N)酸化至 pH = 1，並用二氯甲烷(3 × 200 mL)萃取。合併之二氯甲烷部分經硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮，得到標題化合物(4.6 g，產率 64.6%)。¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.00 (s, 1 H) 7.07 - 7.48 (m, 1 H)；MS (ESI⁺) *m/z* 164.0 (M+H)⁺。

實例 870E：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺

【1313】 將實例 567B (60.0 mg，0.175 mmol)、三乙胺(0.032 mL，0.228 mmol)、實例 870D (34.3 mg，0.210 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU，80 mg，0.210 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物攪拌 4 小時。用鹽水及飽和 NaHCO₃ 淬滅反應混合物並用乙酸乙酯(2×)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將濃縮物溶解於四氫呋喃(1 mL)及甲醇(0.8 mL)中並用氫氧化鋰(6.29 mg，0.263 mmol)於水(0.6 mL)中之溶液處理。攪拌混合物 2 小時，用乙酸乙酯稀釋，並用鹽水洗滌。有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由反相 HPLC (參見實例 273E 中之方案)純化殘餘物，得到標題化合物(35.4 mg，42%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.79 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 - 7.12 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.12 (s, brd, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 12.6, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.16 - 1.78 (m, 9H)；MS (ESI⁺) *m/z* 488.1 (M+H)⁺。

實例 871：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-(1-羥基乙基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 970)

【1314】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.23 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81

(ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.19 (br s, 1H), 4.88 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.05 - 1.86 (m, 12H), 1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 482 (M+H)⁺。

實例 872：6-氯-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-羥基喹啉-2-甲醯胺(化合物 971)

【1315】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.01 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.38 (br s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 506, 508 (M+H)⁺。

實例 873：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5,6,7,8-四氫異喹啉-3-甲醯胺(化合物 972)

【1316】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) m/z 444 (M+H)⁺。

實例 874：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-(三氟甲基)喹啉-2-甲醯胺(化合物 973)

【1317】 將實例 567B (60.0 mg, 0.175 mmol)、三乙胺(0.032 mL, 0.228 mmol)、6-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(50.9 mg, 0.210 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU, 80 mg, 0.210 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物攪拌 5 小時。用鹽水及飽和 NaHCO₃ 淬滅反應混合物並用乙酸乙酯(2×)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將濃縮物溶解於四氫呋喃(1 mL)及甲醇(0.8 mL)中並用氫氧化鋰(6.29 mg, 0.263 mmol)於水(0.6 mL)中之溶液處理。攪拌混合物 2 小時，用

乙酸乙酯稀釋，並用鹽水洗滌。有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾，並濃縮。殘餘物藉由反相 HPLC (參見實例 273E 中之方案) 純化，得到標題化合物(35.7 mg, 36% 產率)。 ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.53 (s, 1H), 8.58 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.28 - 8.16 (m, 2H), 7.50 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.15 (ddd, $J = 10.4, 4.9, 2.8$ Hz, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.21 - 1.87 (m, 9H); MS (ESI^+) m/z 567.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 875：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-[(二甲基胺基)甲基]吡啶-2-甲醯胺(化合物 974)

【1318】 依序將實例 876 之產物(20 mg, 0.043 mmol)、甲醛(37%水溶液, 3.23 μL)及三乙醯氧基硼氫化鈉(18.4 mg, 0.087 mmol)添加至甲醇(3 mL)中，並在環境溫度下攪拌混合物 3 小時。再添加甲醛(37%水溶液, 3.23 μL)及氰基硼氫化鈉(16 mg, 0.26 mmol)。5 分鐘後，反應混合物經由微纖維玻璃料過濾且直接藉由製備型 HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm 管柱, 25 $\times$ 150 mm, 流動速率 80 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至 pH 10)] 純化，得到標題化合物(5.0 mg, 10.2 μmol , 24%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.49 (dd, $J = 4.9, 0.7$ Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 6.99 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.78 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.03 - 1.87 (m, 12H); MS (ESI^+) m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 876：4-(胺基甲基)-*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}吡啶-2-甲醯胺(化合物 975)

【1319】 用實例 94 中所描述的反應及純化條件，用實例 879 之產物取代實例 93 之產物，得到標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.00 - 7.98 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H),

7.03 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.82 (dt, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.10 - 1.90 (m, 12H); MS (APCI⁺) m/z 461 (M+H)⁺。

實例 877：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}吡咯并[1,2-*c*]嘧啶-3-甲醯胺(化合物 976)

【1320】 標題化合物係使用實例 473B 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 並用吡咯并[1,2-*c*]嘧啶-3-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 5.1, 1.9$ Hz, 3H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.10 (dd, $J = 9.7, 3.1$ Hz, 1H), 2.40 (ddd, $J = 12.4, 9.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.10 (ddd, $J = 14.7, 11.2, 8.2$ Hz, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 514.1 (M+H)⁺。

實例 878：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-(羥基甲基)吡啶-4-甲醯胺(化合物 977)

【1321】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.57 - 8.53 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.03 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.82 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 4.59 (br s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.09 - 1.88 (m, 12H); MS (ESI⁺) m/z 462 (M+H)⁺。

實例 879：{[2-({4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}胺甲醯基)吡啶-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁酯(化合物 978)

實例 879A：*N*-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺,三氟乙酸

【1322】 用實例 63C 中所描述的反應及純化條件，用(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(Enamine)取代(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯，且用 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代 5-甲基吡嗪-2-甲酸，得到標題化合物。MS (ESI⁺) m/z 327 (M+H)⁺。

實例 879B : { [2-({4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}胺甲醯基)吡啶-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁酯

【1323】 用實例 197A 中所描述的反應及純化條件，用 4-(((第三丁氧羰基)胺基)甲基)吡啶甲酸取代 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸並用實例 879A 之產物取代(4-胺基雙環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.51 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.55 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 12H), 1.40 (s, 9H) ; MS (DCI⁺) *m/z* 561 (M+H)⁺。

實例 880 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基]-5-乙基吡嗪-2-甲醯胺(化合物 979)

【1324】 用實例 52 中所描述的反應及純化條件，用實例 609A 之產物取代實例 49A 之產物，用甲醇取代乙醇，且用實例 879A 之產物取代實例 6C 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.99 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.84 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 - 1.86 (m, 12H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ; MS (APCI⁺) *m/z* 461 (M+H)⁺。

實例 881 : *N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基]-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 980)

【1325】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.83 - 8.78 (m, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 55.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 12H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 498 (M+H)⁺。

實例 882 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基]-3-(經基甲基)

苯甲醯胺(化合物 981)

【1326】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.08 - 1.87 (m, 12H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 461 (M+H)⁺。

實例 883 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-羥基苯甲醯胺(化合物 982)

【1327】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.54 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 12H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 447 (M+H)⁺。

實例 884 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 983)

【1328】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.49 - 7.17 (m, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.05 - 1.87 (m, 12H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 472 (M+H)⁺。

實例 885 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-甲醯胺(化合物 984)

【1329】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz,

1H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 5.09 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.24 (ddd, $J = 12.5, 9.4, 2.3$ Hz, 1H), 1.81 (dddd, $J = 50.5, 28.0, 10.9, 7.5$ Hz, 90H) ; MS (ESI⁺) m/z 527.3 (M+H)⁺。

實例 886：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-甲醯胺(化合物 985)

【1330】 標題化合物係使用實例 900E 中所述之方法，用 2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-甲酸取代 6-氟喹啉-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.86 (s, 5H), 1.96 - 1.73 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) m/z 543.1 (M+H)⁺。

實例 887：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 986)

【1331】 標題化合物係使用實例 473B 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.15 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (t, $J = 54.1$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.79 (ddd, $J = 9.0, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (dd, $J = 9.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.38 (td, $J = 10.3, 9.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.13 - 1.62 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 499.2 (M+H)⁺。

實例 888：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-(二氟甲基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 987)

【1332】 標題化合物係使用實例 900E 中所述之方法，用 6-(二氟甲基)菸鹼酸取代 6-氟喹啉-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.90 (d, $J = 2.1$

Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 52.0$ Hz, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 1H), 5.19 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.36 (ddd, $J = 12.3, 9.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.01 (dt, $J = 10.9, 4.0$ Hz, 2H), 1.97 - 1.74 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) m/z 514.1 (M+H)⁺。

實例 889：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-(二氟甲基)吡啶-3-甲醯胺(化合物988)

【1333】 標題化合物係使用實例 473B 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 6-(二氟甲基)菸鹼酸鹽酸鹽取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.79 (t, $J = 52.0$ Hz, 1H), 6.89 - 6.76 (m, 1H), 6.69 - 6.61 (m, 1H), 5.05 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.92 (dt, $J = 8.7, 3.7$ Hz, 1H), 2.22 (ddd, $J = 12.6, 9.3, 2.4$ Hz, 1H), 1.88 (td, $J = 10.4, 9.6, 5.5$ Hz, 2H), 1.86 - 1.58 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) m/z 498.2 (M+H)⁺。

實例 890：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-環丙基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 989)

【1334】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.56 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.12 (tt, $J = 8.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 12H), 1.11 - 0.95 (m, 4H) ; MS (ESI⁺) m/z 462 (M+H)⁺。

實例 891：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 990)

【1335】 標題化合物係使用實例 900E 中所述之方法，用 5-(二氟甲基)吡啶甲酸取代 6-氟喹啉-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.81 (s, 1H),

8.20 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.24 (t, $J = 52.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.11 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J = 12.3, 9.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 2.07 - 1.82 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 514.1 (M+H)⁺。

實例 892：*N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 991)

【1336】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.52 (dd, $J = 5.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1H), 5.53 (br s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 12H); MS (ESI⁺) m/z 478 (M+H)⁺。

實例 893：*N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(甲氧基甲基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 992)

【1337】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.07 - 1.90 (m, 12H); MS (ESI⁺) m/z 493 (M+H)⁺。

實例 894：*N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}吡啶-2-甲醯胺(化合物 993)

【1338】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.63 - 8.58 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 12H); MS (ESI⁺) m/z 448 (M+H)⁺。

實例 895：*N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}吡啶-3-甲醯胺
(化合物 994)

【1339】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.90 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.66 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.0, 4.7, 0.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.10 - 1.88 (m, 12H) ; MS (APCI⁺) *m/z* 448 (M+H)⁺。

實例 896：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-(經基甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 995)

【1340】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.48 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 12H) ; MS (APCI⁺) *m/z* 462 (M+H)⁺。

實例 897：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 996)

【1341】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.26 (m, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 12H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 516 (M+H)⁺。

實例 898：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 997)

【1342】 標題化合物係使用上述方法製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.70 - 8.68 (m, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2

Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.11 - 1.85 (m, 12H); MS (ESI⁺) m/z 516 (M+H)⁺。

實例 899: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-氟喹啉-2-甲醯胺(化合物 998)

【1343】 將實例 567B (60.0 mg, 0.175 mmol)、三乙胺(0.032 mL, 0.228 mmol)、6-氟喹啉-2-甲酸(40.2 mg, 0.210 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU, 80 mg, 0.210 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用鹽水及飽和 NaHCO₃ 淬滅反應混合物並用乙酸乙酯(2×)萃取。濃縮合併之有機層，且殘餘物藉由反相 HPLC(參見實例 273E 中之方案)純化，得到標題化合物(59.8 mg, 66%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 7.90 (dd, *J* = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 7.78 (td, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.15 (dd, *J* = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.20 - 1.82 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 516.3 (M+H)⁺。

實例 900: *N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-氟喹啉-2-甲醯胺(化合物 999)

實例 900A: (*S*)-(2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)二胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯第三丁酯

【1344】 在 0°C 下，向實例 916A (10.0022 g, 34.2 mmol)及 Na₂CO₃ (10.8492 g, 102 mmol)於四氫呋喃(100 mL)及水(50 mL)中之懸浮液中一次性添加氯甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯(10.6051 g, 41.0 mmol)。在 0°C 下攪拌混合物 5 分鐘，使其升溫至室溫，攪拌 90 分鐘，用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用水(150 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮，得到標題化合物(19.72 g, 41.2 mmol, 121%產率)，不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI⁺) m/z 479.2 (M+H)⁺。

實例 900B：(S)-(4-胺基-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯鹽酸鹽

【1345】 將 4 M/二噁烷之氯化氫溶液(17.2 mL, 68.8 mmol)添加至實例 900A (16.37 g, 34.2 mmol)於甲醇(35 mL)中之溶液中，並將混合物加熱至 50°C，保持 90 分鐘。濃縮混合物，且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)濕磨殘餘物。該物質經真空烘箱乾燥，得到標題化合物(13.95 g, 33.6 mmol, 98%產率)，不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (APCI⁺) *m/z* 379.2 (M+H)⁺。

實例 900C：(S)-(4-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基)-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯

【1346】 在室溫下，將實例 900B (13.95 g, 33.6 mmol)、2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(8.5352 g, 38.6 mmol)及三乙胺(11.8 mL, 85 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(100 mL)中之懸浮液攪拌 3 分鐘，且接著添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU, 15.9613 g, 42.0 mmol)。攪拌混合物 3.5 小時，用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水(250 mL)、0.5 N NaOH (200 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，並濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(16 mL)及四氫呋喃(48 mL)中且接著與 1 N 氫氧化鈉水溶液(16 mL, 16.00 mmol)一起攪拌 30 分鐘。濃縮混合物，且用水(100 mL)稀釋殘餘物。藉由過濾收集所得固體並乾燥(真空烘箱)，得到標題化合物(17.52 g, 30.1 mmol, 90%產率)，不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (APCI⁺) *m/z* 581.1 (M+H)⁺。

實例 900D：(S)-*N*-(4-胺基-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺

【1347】 向實例 900C (17.52 g, 30.1 mmol)於乙腈(100 mL)中之懸浮液中添加二乙基胺(31 mL, 300 mmol)，並攪拌混合物 75 分鐘且接著濃縮。用水(100 mL)稀釋殘餘物，用濃 HCl (2.5 mL，直至 pH~3)酸化，並用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。濃縮水層，用異丙醇、乙腈及甲苯稀釋且接著再濃縮以移除殘留的水。將

殘餘物溶解於甲醇中，過濾以移除一些碎片，並濃縮。用乙腈(45 mL)濕磨濃縮物並冷卻至 0°C。藉由過濾收集所得固體並乾燥(真空烘箱)。用 1 N NaOH (30 mL) 稀釋此物質，用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並濃縮，得到 8.1 g 不純的標題化合物，將其吸附至二氧化矽上並層析分離(0-20% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，80g 二氧化矽管柱)，得到標題化合物(5.4537 g，15.18 mmol，50.4%產率)。MS (APCI⁺) m/z 359.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 900E：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-氟喹啉-2-甲醯胺

【1348】 將實例 900D (60.0 mg，0.167 mmol)、三乙胺(0.030 mL，0.217 mmol)、6-氟喹啉-2-甲酸(38.3 mg，0.200 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU，76 mg，0.200 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物攪拌 2 小時。用鹽水及飽和 NaHCO_3 淬滅反應混合物並用乙酸乙酯(2×)萃取。濃縮合併之有機層，且藉由反相 HPLC (參見實例 273E 中之方案)純化殘餘物，得到標題化合物(61.3 mg，69%產率)。¹H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 2H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.79 (tdd, J = 8.9, 5.8, 2.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 5.14 (s, brd, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.14 (ddd, J = 9.5, 3.2, 1.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.23 - 1.84 (m, 9H)；MS (ESI⁺) m/z 532.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 901：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(三氟甲基)呋喃-2-甲醯胺(化合物 1000)

【1349】 標題化合物係使用實例 900E 中所述之方法，用 5-(三氟甲基)呋喃-2-甲酸取代 6-氟喹啉-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.9, 2.9

Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.07 (dd, $J = 9.6, 3.1$ Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.09 (td, $J = 12.9, 12.2, 9.0$ Hz, 1H), 2.07 - 1.78 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 521.1 (M+H)⁺。

實例 902：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 1001)

【1350】 標題化合物係使用實例 900E 中所述之方法，用 6-(三氟甲氧基)菸鹼酸取代 6-氟喹啉-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.37 7.27 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (dt, $J = 8.6, 3.7$ Hz, 1H), 2.38 (ddd, $J = 12.4, 9.3, 2.5$ Hz, 1H), 2.17 2.01 (m, 2H), 2.02 1.86 (m, 6H), 1.90 1.81 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 548.2 (M+H)⁺。

實例 903：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噻唑-5-甲醯胺(化合物 1002)

【1351】 標題化合物係使用實例 900E 中所述之方法，用 3-甲基異噻唑-5-甲酸取代 6-氟喹啉-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (ddd, $J = 9.4, 3.3, 1.2$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (ddd, $J = 12.7, 9.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.15 2.03 (m, 1H), 2.05 1.90 (m, 2H), 1.93 1.87 (m, 1H), 1.90 1.80 (m, 5H); MS (ESI⁺) m/z 484.1 (M+H)⁺。

實例 904：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 1003)

*實例 904A：*4-(羥基甲基)吡啶甲酸三氟乙酸

【1352】 向 4-(羥基甲基)吡啶甲酸甲酯(500 mg, 2.99 mmol)於甲醇(8 mL)及四氫呋喃(8 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(215 mg, 8.97 mmol)於水(4 mL)中之溶

液。攪拌混合物 6 小時且接著濃縮。用 5 mL 水稀釋殘餘物，用 5% 檸檬酸酸化，並濃縮。藉由反相 HPLC (參見實例 273E 中之方案) 純化殘餘物，得到標題化合物(0.813 g)，不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (DCI⁺) m/z 153.9 (M+H)⁺。

實例 904B : *N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺

【1353】 用實例 900E 中所描述之反應，用實例 904A 取代 6-氟喹啉-2-甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 0.9 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.11 (ddd, *J* = 9.5, 3.2, 1.2 Hz, 1H), 2.42 (td, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.82 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) m/z 494.2 (M+H)⁺。

實例 905 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 1004)

【1354】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 2-(三氟甲基)噁唑-4-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.93 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 12.4, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 4H), 1.92 - 1.79 (m, 3H) ; MS (ESI⁺) m/z 506.1 (M+H)⁺。

實例 906 : *N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-氟喹啉-2-甲醯胺(化合物 1005)

【1355】 用實例 900E 中所描述之反應，用 6-氟喹啉-2-甲酸取代 6-氟喹啉-2-甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 9.3, 5.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.92 (td, *J* = 8.8, 2.9

Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 2.53 - 2.39 (m, 1H), 2.23 - 1.83 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 533.0 (M+H)⁺。

實例 907: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-氟喹啉-2-甲醯胺(1006)

【1356】 用實例 900E 中所描述之反應，分別用 6-氟喹啉-2-甲酸及實例 567B 取代 6-氟喹啉-2-甲酸及實例 900D，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.30 (dd, $J = 9.3, 5.9$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 9.4, 2.9$ Hz, 1H), 7.92 (td, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.17 (s, brd, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 2.53 - 2.39 (m, 1H), 2.23 - 1.83 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 517.2 (M+H)⁺。

實例 908: *N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(化合物 1007)

【1357】 標題化合物係使用實例 900E 中所述之方法，用 1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3-甲酸取代 6-氟喹啉-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 17.7, 14.8$ Hz, 3H), 6.97 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.07 (dd, $J = 9.8, 3.0$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.37 (ddd, $J = 12.4, 9.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.09 (ddt, $J = 20.0, 13.4, 6.1$ Hz, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 4H), 1.90 - 1.78 (m, 3H); MS (ESI⁺) m/z 535.1 (M+H)⁺。

實例 909: *N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}喹啉-2-甲醯胺(化合物 1008)

【1358】 用喹啉-2-羰基氯(30.8 mg, 0.160 mmol)處理實例 900D (50 mg, 0.139 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.085 mL, 0.487 mmol)於 *N,N*-二甲基甲

醯胺(1.5 mL)中之混合物，並在環境溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘。濃縮混合物，且藉由 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μ m 100Å AXIA™管柱(250 mm $\times$ 50 mm)。使用經 25 分鐘 30-100%梯度的乙腈(A)及含 0.1%三氟乙酸之水(B)，流動速率 50 mL/min)純化殘餘物，得到 48 mg 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 2.47 (dd, *J* = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 6H), 1.96 - 1.84 (m, 1H); MS (ESI⁺) *m/z* 515.2 (M+H)⁺。

實例 910：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 1009)

【1359】 標題化合物係使用實例 900E 中所述之方法，用 2-(三氟甲基)噁唑-4-甲酸取代 6-氟喹啉-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.94 (s, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 12.5, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 522.2 (M+H)⁺。

實例 911：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 1010)

【1360】 標題化合物係使用實例 900E 中所述之方法，用 3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸取代 6-氟喹啉-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (t, *J* = 52.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.36 (ddd, *J* = 12.6, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 5H), 1.85 (dd, *J* = 10.5, 3.6 Hz, 2H); MS (ESI⁺) *m/z* 517.1 (M+H)⁺。

實例 912：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物 1011)

【1361】 標題化合物係使用實例 900E 中所述之方法，用 5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲酸取代 6-氟喹啉-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.29 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.11 (dt, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 12.5, 9.2, 2.2 Hz, 1H), 2.12 (td, *J* = 13.2, 12.0, 8.9 Hz, 2H), 2.04 - 1.81 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 533.1 (M+H)⁺。

實例 913：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(丙-2-基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1012)

【1362】 標題化合物係使用實例 900E 中所述之方法，用 3-異丙基異噁唑-5-甲酸取代 6-氟喹啉-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.07 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.02 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 12.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.16 - 1.78 (m, 9H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 496.2 (M+H)⁺。

實例 914：3-環丙基-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1013)

【1363】 標題化合物係使用實例 900E 中所述之方法，用 3-環丙基異噁唑-5-甲酸取代 6-氟喹啉-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.04 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.11 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.07 (dd, *J* = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 12.0, 9.3, 2.1 Hz, 1H), 2.09 (dd, *J* = 12.0, 8.7 Hz, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.87 (tdd, *J* = 9.4, 7.2, 5.0 Hz, 5H), 1.10 - 0.97 (m, 2H), 0.83 - 0.71 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 494.1 (M+H)⁺。

實例 915：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-(吡咯啉-1-基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 1014)

【1364】 將經由反相 HPLC 純化獲得的呈三氟乙酸鹽形式之實例 900D (30.0 mg, 0.063 mmol)、二異丙基乙胺(0.033 mL, 0.19 mmol)、5-(吡咯啉-1-基)吡啶甲酸(18.0 mg, 0.095 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU, 38.6 mg, 0.102 mmol)於二甲基乙醯胺(2 mL)中之混合物振盪 2 小時且接著藉由反相 HPLC，在兩個耦合之 C8 5 μ m 100Å 管柱(各 30mm $\times$ 75mm)上，使用 5%至 100%梯度的乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液經 11 分鐘，以流動速率 50 mL/min 進行純化，得到標題化合物(19.4 mg, 47%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.83 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 9.3, 6.6, 2.9 Hz, 2H), 5.07 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.76 (m, 10H)；MS (ESI⁺) *m/z* 533.3 (M+H)⁺。

實例 916：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1015)

實例 916A：(*S*)-(4-胺基-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯鹽酸鹽

【1365】 在 300 mL 不鏽鋼反應器中，向實例 607A (10.01 g, 26.1 mmol)於甲醇(84 mL)中之混合物中添加 20% Pd(OH)₂/C (潮濕, 0.979 g, 3.56 mmol)。用氫氣淨化反應器且接著在 50 psi 氫氣下，在 40°C下以 1200 RPM 攪拌 24 小時。過濾懸浮液且接著將濾液濃縮至其初始體積之約 20%，隨後用甲基第三丁基醚(200 mL)稀釋。藉由過濾收集沈澱並空氣乾燥，得到 7.3 g 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.25 - 8.19 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.93 (dt, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.16 (ddd, *J* = 12.7, 9.4, 2.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.91 - 1.60 (m, 7H), 1.58 (dt, *J* = 13.1, 2.9 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H)。

實例 916B：(*S*)-*N*-(4-胺基-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)-3-甲基異噁唑-5-甲醯胺

【1366】 用 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷酸鹽(V) (3.64 g, 9.56 mmol)處理實例 916A (2.24 g, 7.65 mmol)、3-甲基異噁唑-5-甲酸(1.118 g, 8.80 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(4.68 mL, 26.8 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之混合物，並在環境溫度下攪拌反應 2 小時。濃縮反應混合物，且使殘餘物在水與二氯甲烷之間分配。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥並濃縮。殘餘物在矽膠上純化(0-10% CH₃OH/CH₂Cl₂)，得到 3 g 呈油狀之標題化合物，約 85%純度，將其溶解於二氯甲烷(20 mL)中並用氯化氫(19.13 mL, 77 mmol)處理 1 小時。濃縮混合物，且用 CH₃OH/ CH₂Cl₂/CH₃CO₂CH₂CH₃ 之混合物(1:1:1)濕磨殘餘物。藉由過濾收集沈澱並空氣乾燥，得到 1.87 g 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.19 (s, 1H), 7.88 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.64 - 5.58 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 12.9, 9.5, 2.9 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.10 - 1.75 (m, 7H), 1.65 (dt, *J* = 15.4, 7.4 Hz, 1H), 1.56 (ddd, *J* = 11.6, 8.0, 4.5 Hz, 1H); MS (ESI⁺) *m/z* 266.2 (M+H)⁺。

實例 916C：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺

【1367】 用 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷酸鹽(V) (79 mg, 0.207 mmol)處理實例 916B (50 mg, 0.166 mmol)、2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酸(39.0 mg, 0.191 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.101 mL, 0.580 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物中，並在環境溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘。添加水(10 mL)，並將所得混合物攪拌 15 分鐘。過濾懸浮液，並藉由過濾收集半固體。接著，將收集之半固體溶解於甲醇/DMSO 之混合物(1:1, 2 mL)中且藉由反相 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μ m 100Å AXIA™管柱(250 mm $\times$ 50 mm)。使用經 25 分鐘 30-100%梯度的乙腈(A)及含 0.1%三氟乙

酸/水(B)，流動速率 50 mL/min)純化，得到 52 mg 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (dd, *J* = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 9.2, 3.8, 3.1 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 2.36 (dd, *J* = 12.7, 9.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 1.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 452.1 (M+H)⁺。

實例 917：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(1016)

【1368】 標題化合物係使用實例 916C 中所述之方法，用 2-(4-氯苯氧基)乙酸取代 2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 13.0, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.94 (dd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 1H), 1.88 (dtd, *J* = 14.8, 8.8, 8.3, 3.8 Hz, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 434.1 (M+H)⁺。

實例 918：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(三氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1017)

【1369】 標題化合物係使用實例 900E 中所述之方法，用 3-(三氟甲基)異噁唑-5-甲酸取代 6-氟喹啉-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.09 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 12.1, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.11 (dd, *J* = 12.0, 8.9 Hz, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 3H), 1.96 - 1.80 (m, 5H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 522.0 (M+H)⁺。

實例 919：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-苯基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1018)

【1370】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例

473A 且用 3-苯基異噁唑-5-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.10 (dt, *J* = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 12.3, 9.3, 2.3 Hz, 1H), 2.18 - 1.81 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 514.2 (M+H)⁺。

實例 920: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-乙基-1-甲基-5-苯基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(化合物 1019)

【1371】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 4-乙基-1-甲基-5-苯基-1*H*-吡唑-3-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.59 - 7.44 (m, 4H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08 (dd, *J* = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.50 - 2.34 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 555.2 (M+H)⁺。

實例 921: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 1020)

【1372】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.81 - 7.72 (m, 3H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.39 (ddd, *J* = 12.4, 9.6, 1.9 Hz, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.81 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 527.3 (M+H)⁺。

實例 922: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-甲基-5-苯基呋喃-3-甲醯胺(化合物 1021)

【1373】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 2-甲基-5-苯基呋喃-3-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.37 (ddd, *J* = 12.9, 9.7, 1.9 Hz, 1H), 2.18 - 1.79 (m, 9H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 527.2 (M+H)⁺。

實例 923: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-苯基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(化合物 1022)

【1374】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 5-苯基-1*H*-吡唑-3-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.52 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.48 (q, *J* = 8.9 Hz, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.09 (dt, *J* = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 2.40 (td, *J* = 10.6, 9.7, 5.2 Hz, 1H), 2.17 - 1.97 (m, 2H), 2.00 - 1.81 (m, 7H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 513.3 (M+H)⁺。

實例 924: *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(化合物 1023)

【1375】 向實例 4A 之產物 (0.15 g, 0.53 mmol) 及 1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸 (0.10 g, 0.58 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (3 mL) 中之混合物中添加三乙胺 (0.37 mL, 2.6 mmol)。接下來，經 15 分鐘逐份添加 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷酸鹽(V) (HATU, 0.22 g, 0.58 mmol)。使反應混合物在環境溫度下攪拌 20 小時。接著藉由管柱層析法 (SiO₂, 10% 甲醇/乙酸乙酯)，隨後製備型 HPLC ([Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD™ 管柱, 50 $\times$ 100 mm, 流動速率 90 mL/min, 5-100% 梯度的乙腈/緩衝液 (0.1% 三氟乙酸)] 直接純化反應混合物，

得到物質，自乙酸乙酯/甲醇沈澱，得到標題化合物(0.065 g, 0.15 mmol, 28%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.31 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 443.0 (M+H)⁺。

實例 925：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 1024)

【1376】 標題化合物係使用實例 915 中所述之方案，用 5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸取代 5-(吡咯啶-1-基)吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.66 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (ddq, *J* = 8.7, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.12 (ddd, *J* = 9.4, 3.2, 1.2 Hz, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 12.5, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.16 - 1.74 (m, 9H); MS (APCI⁺) *m/z* 548.1 (M+H)⁺。

實例 926：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-6-羥基吡啶-2-甲醯胺(化合物 1025)

【1377】 標題化合物係使用實例 915 中所述之方案，用 6-氯吡啶甲酸取代 5-(吡咯啶-1-基)吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.70 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 6.97 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.18 - 4.07 (m, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 12.3, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.13 - 1.76 (m, 9H); MS (APCI⁺) *m/z* 480.1 (M+H)⁺。

實例 927：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]吡啶-2-甲醯胺(化合物 1026)

【1378】 標題化合物係使用實例 915 中所述之方案，用吡啶甲酸取代 5-(吡咯啶-1-基)吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.60 (dt, *J* = 4.8,

1.4 Hz, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 7.60 (ddd, $J = 5.7, 4.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.13 (ddd, $J = 9.5, 3.2, 1.3$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J = 12.5, 9.4, 2.3$ Hz, 1H), 2.15 - 1.80 (m, 9H) ; MS (APCI⁺) m/z 464.1 (M+H)⁺。

實例 928：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 1027)

【1379】 標題化合物係使用實例 915 中所述之方案，用 6-(三氟甲基)吡啶甲酸取代 5-(吡咯啉-1-基)吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.34 - 8.21 (m, 2H), 8.08 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 2.43 (ddd, $J = 12.3, 9.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.17 - 1.80 (m, 9H) ; MS (APCI⁺) m/z 532.2 (M+H)⁺。

實例 929：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-5-[(丙-2-基)氧基]吡啶-2-甲醯胺(化合物 1028)

【1380】 標題化合物係使用實例 915 中所述之方案製備，用 5-異丙氧基吡啶甲酸取代 5-(吡咯啉-1-基)吡啶甲酸。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.75 (hept, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 2.41 (ddd, $J = 12.5, 9.6, 1.9$ Hz, 1H), 2.16 - 1.73 (m, 9H), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H) ; MS (APCI⁺) m/z 522.2 (M+H)⁺。

實例 930：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-5-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 1029)

【1381】 標題化合物係使用實例 915 中所述之方案，用 5-甲基吡啶甲酸取代 5-(吡咯啉-1-基)吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J = 8.0, 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, J

= 9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.19 - 4.02 (m, 1H), 2.41 (td, $J = 10.5, 9.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 - 1.80 (m, 9H); MS (APCI⁺) m/z 478.1 (M+H)⁺。

實例 931：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 1030)

【1382】 標題化合物係使用實例 915 中所述之方案，用 4-(三氟甲基)吡啶甲酸取代 5-(吡咯啶-1-基)吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.90 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 1H), 7.97 (dd, $J = 5.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.13 (ddd, $J = 9.5, 3.4, 1.3$ Hz, 1H), 2.44 (ddd, $J = 12.4, 9.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.17 - 1.75 (m, 9H); MS (APCI⁺) m/z 532.1 (M+H)⁺。

實例 932：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 1031)

【1383】 標題化合物係使用實例 915 中所述之方案，用 5-(三氟甲基)吡啶甲酸取代 5-(吡咯啶-1-基)吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.99 (dt, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.39 (ddd, $J = 8.4, 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.18 (dt, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.13 (ddd, $J = 9.7, 3.2, 1.3$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J = 12.4, 9.3, 2.3$ Hz, 1H), 2.17 - 1.77 (m, 9H); MS (APCI⁺) m/z 532.1 (M+H)⁺。

實例 933：4-氟基-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]吡啶-2-甲醯胺(化合物 1032)

【1384】 標題化合物係使用實例 915 中所述之方案，用 4-氟基吡啶甲酸取代 5-(吡咯啶-1-基)吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.84 (dd, $J = 5.0, 0.9$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 5.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.52

(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.13 (ddd, $J = 9.5, 3.2, 1.3$ Hz, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.17 - 1.72 (m, 9H); MS (APCI⁺) m/z 489.2 (M+H)⁺。

實例 934: 5-氟基-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}吡啶-2-甲醯胺(化合物 1033)

【1385】 標題化合物係使用實例 915 中所述之方案，用 5-氟基吡啶甲酸取代 5-(吡咯啶-1-基)吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.02 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.14 - 1.81 (m, 9H)。

實例 935: 5-氟基-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-6-甲基吡啶-2-甲醯胺(化合物 1034)

【1386】 標題化合物係使用實例 915 中所述之方案，用 5-氟基-6-甲基吡啶甲酸取代 5-(吡咯啶-1-基)吡啶甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.17 - 4.03 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.16 - 1.78 (m, 9H); MS (APCI⁺) m/z 503.2 (M+H)⁺。

實例 936: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-苯基-1,3-噻唑-2-甲醯胺(化合物 1035)

【1387】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 2-苯基噻唑-5-甲酸取代 2-甲基噻唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 3H), 7.57 - 7.44 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.09 (dt, $J = 8.8, 3.8$ Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.18 - 1.79 (m,

9H) ; MS (ESI⁺) m/z 530.0 (M+H)⁺。

實例 937: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-苯基-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 1036)

【1388】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 2-苯基噁唑-4-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.86 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 3H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.10 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J = 14.7, 11.2, 8.2 Hz, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 514.1 (M+H)⁺。

實例 938: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1-甲基-5-苯基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(化合物 1037)

【1389】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 1-甲基-5-苯基-1*H*-吡唑-3-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.86 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 3H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.10 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J = 14.7, 11.2, 8.2 Hz, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 514.1 (M+H)⁺。

實例 939: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-苯基-1,3-噁唑-2-甲醯胺(化合物 1038)

【1390】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 4-苯基噁唑-2-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.86 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 5.1, 1.9

Hz, 3H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.10 (dd, $J = 9.7, 3.1$ Hz, 1H), 2.40 (ddd, $J = 12.4, 9.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.10 (ddd, $J = 14.7, 11.2, 8.2$ Hz, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 514.1 (M+H)⁺。

實例 940: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-苯基-1,2-噁唑-3-甲醯胺(化合物 1039)

【1391】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 5-苯基異噁唑-3-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm δ 8.05 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 2.39 (ddd, $J = 12.4, 9.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 514.2 (M+H)⁺。

實例 941: *N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-苯基-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 1040)

【1392】 標題化合物係使用實例 473 中所述之方法，用實例 567B 取代實例 473A 且用 2-苯基噁唑-4-甲酸取代 2-甲基噁唑-4-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.25 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.57 - 7.44 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.12 (ddd, $J = 9.4, 3.3, 1.4$ Hz, 1H), 2.44 (ddd, $J = 12.5, 9.4, 2.5$ Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 2.01 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 5H), 1.94 - 1.84 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 530.2 (M+H)⁺。

實例 942: *N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-苯基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1041)

【1393】 標題化合物係使用實例 900E 中所述之方法，用 2-苯基噁唑-5-甲酸取代 6-氟喹啉-2-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.61 - 7.49 (m, 5H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.10 (dd, *J* = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 2.07 - 1.79 (m, 7H); MS (ESI⁺) *m/z* 530.1 (M+H)⁺。

實例 943：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(吡啶-3-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1042)

實例 943A：2-(吡啶-3-基)噁唑-5-甲酸乙酯

【1394】 將 1,2-二甲氧基乙烷(9 mL)及水(1 mL)添加至含有 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)吡啶(373 mg, 1.82 mmol, Aurum Pharmatech)、碳酸鉀(628 mg, 4.55 mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(53.1 mg, 0.18 mmol, Aldrich)、參(二亞苄基丙酮)二鈣(0) (41.6 mg, 0.045 mmol)及 2-溴噁唑-5-甲酸乙酯(400mg, 1.82 mmol, Ark Pharm)之混合物的密封管(20 mL)中。密封該管並脫氣三次，且每次用氮氣回填。接著在 78°C 下將其加熱 20 分鐘。冷卻該管，並將反應混合物與矽藻土(15 g)組合並減壓濃縮，得到自由流動之粉末。經由反相急驟層析法[定製填充之 YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μ m 管柱，25 $\times$ 100 mm，流動速率 35 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至 pH 10)]直接純化粉末，得到標題化合物(21 mg, 0.096 mmol, 5%產率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.21 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.79 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.40 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 8.0, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (APCI⁺) *m/z* 219 (M+H)⁺。

實例 943B：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(吡啶-3-

基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【1395】 用實例 52 中所描述的反應及純化條件，用實例 943A 之產物取代實例 49A 之產物，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.34 - 9.28 (m, 2H), 8.79 - 8.74 (m, 2H), 8.44 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 8.1, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 457 (M+H)⁺。

實例 944：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1043)

【1396】 用實例 52 中所描述的反應及純化條件，用 2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-甲酸甲酯(Enamine)取代實例 49A 之產物，用實例 2B 之產物取代實例 6C 之產物，且用甲醇取代乙醇，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.53 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁻) *m/z* 462 (M-H)⁻。

實例 945：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1044)

【1397】 用實例 52 中所描述的反應及純化條件，用 2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-甲酸甲酯(Enamine)取代實例 49A 之產物，且用甲醇取代乙醇，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 448 (M+H)⁺。

實例 946：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 1045)

【1398】 用實例 854 中所描述的反應及純化條件，用 3-溴-5-(三氟甲基)吡啶取代 4-溴菸鹼腈，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.28 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (s, 6H) ; MS (ESI+) *m/z* 430 (M+H)⁺。

實例 947 : 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[6-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)吡啶-3-基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(化合物 1046)

【1399】 用實例 854 中所描述的反應及純化條件，用 5-溴-2-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)吡啶取代 4-溴菸鹼腈，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.14 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.38 (s, 3H), 2.37 (s, 6H) ; MS (ESI+) *m/z* 444 (M+H)⁺。

實例 948 : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-1-基]-2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-甲醯胺(化合物 1047)}

實例 948A : *N*-(1-胺基-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【1400】 標題化合物係使用實例 949A-949C 中所述之方法，用 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代 2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.67 (ddd, *J* = 12.5, 10.7, 4.1 Hz, 2H), 1.77 (td, *J* = 11.5, 4.3 Hz, 2H), 1.67 1.54 (m, 2H), 1.41 (dtd, *J* = 12.8, 6.7, 6.2, 2.9 Hz, 2H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 359.2 (M+H)⁺。

實例 948B : *N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-1-基]-2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-甲醯胺

【1401】 標題化合物係使用實例 949D 中所述之方法，用實例 948A 取代實例 949C 且用 2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-甲酸取代 3-(二氟甲基)異噁唑-5-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 0H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.32 (tt, *J* = 7.8, 4.0 Hz, 2H), 1.92 (dt, *J* = 12.3, 6.0 Hz, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H); MS (ESI⁺) *m/z* 526.1 (M+H)⁺。

實例 949：*N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-1-基]-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1048)

*實例 949A：*8-胺基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸甲酯

【1402】 在 0°C 下，向 8-胺基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸(2.62 g, 13.02 mmol, ArkPharm)於甲醇(7.5 mL)及二氯甲烷(30 mL)中之懸浮液中添加三甲基矽烷基重氮甲烷(9.77 mL, 19.53 mmol)，並在環境溫度下攪拌混合物隔夜。用乙酸(2.0 mL)淬滅反應，並攪拌混合物 5 分鐘。使反應混合物在飽和 NaHCO₃ 與二氯甲烷之間分配。有機層經硫酸鎂乾燥並過濾。濃縮濾液，得到 2.97 g 標題化合物，不經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.78 (d, *J* = 0.8 Hz, 4H), 3.56 (s, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 3.9 Hz, 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)⁺。

*實例 949B：*8-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸甲酯

【1403】 用 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (3.15 g, 8.29 mmol)處理實例 949A (1.4 g, 5.53 mmol)、2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸(1.528 g, 6.91 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(2.414 mL, 13.82 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10.0 mL)中之混合物，並在環境溫度下攪拌反應混合物 2 小時。使混合物在水與二氯甲烷之間分配。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥

並過濾。濃縮濾液且藉由 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μ m 100Å AXIA™管柱(250 mm $\times$ 50 mm)。使用經 25 分鐘 30-100%梯度的乙腈(A)及含 0.1% 三氟乙酸之水(B)，流動速率 50 mL/min)純化，得到 1.6 g 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 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, 4.5 Hz, 2H), 1.67 - 1.48 (m, 4H); MS (ESI⁺) *m/z* 418.0 (M+H)⁺。

實例 949C : *N*-(1-胺基-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺

【1404】 在 60°C下，將實例 949B (0.8 g, 1.913 mmol)及氯化氫(5.0 mL, 5.00 mmol, 1 N 之水溶液)於丙酮(5.0 mL)中之混合物攪拌 2 小時。濃縮混合物並添加水。藉由過濾收集沈澱並空氣乾燥，得到 0.67 g 固體。將此固體溶解於 CH₃OH (10 mL)中並用 7 N 氨水溶液之 CH₃OH 溶液(10.0 mL, 70.0 mmol)處理。在環境溫度下攪拌反應混合物隔夜。藉由過濾收集沈澱，用水洗滌並空氣乾燥，得到 0.55 g 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.66 (ddd, *J* = 12.5, 10.7, 4.1 Hz, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.77 (td, *J* = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 1.60 (td, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 2H), 1.48 - 1.35 (m, 2H); MS (ESI⁺) *m/z* 358.1 (M+H)⁺。

實例 949D : *N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺

【1405】 用 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷酸鹽(V) (55.7 mg, 0.147 mmol)處理實例 949C (35 mg, 0.098 mmol)、3-(二氟甲基)異噁唑-5-甲酸(19.92 mg, 0.122 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.051 mL, 0.293 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物，並在環境溫度下攪拌反應

混合物 30 分鐘。藉由過濾收集沈澱，用水洗滌並在 50°C 下真空乾燥，得到 45 mg 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.95 (s, 0H), 7.86 (s, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 52.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.73 (td, *J* = 12.5, 12.0, 4.1 Hz, 2H), 2.38 (dt, *J* = 11.9, 7.4 Hz, 2H), 1.98 (td, *J* = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 1.56 (td, *J* = 13.1, 12.1, 4.7 Hz, 2H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 503.0 (M+H)⁺。

實例 950：*N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1049)

【1406】 標題化合物係使用實例 949D 中所述之方法，用 3-甲基異噁唑-5-甲酸取代 3-(二氟甲基)異噁唑-5-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.96 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.97 (td, *J* = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 467.0 (M+H)⁺。

實例 951：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1050)

【1407】 標題化合物係使用實例 949D 中所述之方法，用實例 948A 取代實例 949C 製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 52.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.38 (td, *J* = 11.4, 3.8 Hz, 2H), 1.98 (td, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 2H) ; MS (ESI⁺) *m/z* 487.2 (M+H)⁺。

實例 952：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1051)

【1408】 標題化合物係使用實例 949D 中所述之方法，用實例 948A 取代實例

949C 且用 3-甲基異噁唑-5-甲酸取代 3-(二氟甲基)異噁唑-5-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.97 (td, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 2H); MS (ESI⁺) *m/z* 451.0 (M+H)⁺。

實例 953：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺(化合物 1052)

【1409】 用實例 900E 中所描述之反應，用實例 870D 取代 6-氟喹啉-2-甲酸，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.80 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.10 (s, brd, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (dd, *J* = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 12.3, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.15 - 1.81 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 504.2 (M+H)⁺。

實例 954：*N,N'*-[(2*S*)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙(2-苯基-1,3-噁唑-5-甲醯胺) (化合物 1053)

實例 954A：(*S*)-1,4-二胺基雙環[2.2.2]辛-2-醇二鹽酸鹽

【1410】 在 50 mL 壓力瓶中，將甲醇(13.17 mL)及 4 M HCl 之 1,4-二噁烷溶液(2.3 mL, 9.20 mmol)添加至實例 607A (1.10 g, 3.17 mmol)及 20% Pd(OH)₂/碳(潮濕, 0.441 g, 0.321 mmol)。在 60 psi 氫氣下，在 40°C 下振盪混合物 16 小時且接著冷卻。過濾反應混合物並濃縮。用乙醇濕磨濃縮物。藉由過濾收集所得固體並真空烘箱乾燥，得到標題化合物(0.628 g, 86%)，不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (DCI⁺) *m/z* 157.0 (M+H)⁺。

實例 954B：*N,N'*-[(2*S*)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙(2-苯基-1,3-噁唑-5-甲醯胺)

【1411】 將實例 954A (15.0 mg, 0.065 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲

基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU, 64.7 mg, 0.170 mmol)、2-苯基噁唑-5-甲酸(32.2 mg, 0.170 mmol)及三乙胺(0.046 mL, 0.327 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物攪拌 3 小時。用鹽水及飽和 NaHCO₃ 淬滅反應，並用乙酸乙酯(2×)萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，並濃縮。殘餘物藉由反相 HPLC (參見實例 273E 中之方案)純化，得到標題化合物(21.5 mg, 66%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.19 - 8.06 (m, 4H), 7.96 - 7.82 (m, 3H), 7.59 (dt, *J* = 4.6, 2.1 Hz, 7H), 4.34 (dd, *J* = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 2.50 - 2.38 (m, 1H), 2.24 - 1.84 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 499.1 (M+H)⁺。

實例 955: *N,N'*-(雙環[2.2.1]庚烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯苯基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺] (化合物 1054)

實例 955A: 雙環[2.2.1]庚烷-1,4-二甲酸

【1412】 在環境溫度下，將雙環[2.2.1]庚烷-1,4-二甲酸二甲酯(1.0 g, 4.71 mmol)及單水合氫氧化鋰(0.593 g, 14.13 mmol)於甲醇(20 mL)及水(40 mL)中之混合物攪拌 3 天。真空濃縮混合物，且用 1 N HCl 溶液酸化殘餘物。接著用乙酸乙酯(100 mL)萃取懸浮液。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到 0.85 g 標題化合物，不經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.16 (s, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 4H), 1.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 4H)。

實例 955B: 雙環[2.2.1]庚烷-1,4-二胺二鹽酸鹽

【1413】 用疊氮基三甲基矽烷(1.553 mL, 11.81 mmol)處理實例 955A (0.87 g, 4.72 mmol)、2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三亞膦烷 2,4,6-三氧化物(7.03 mL 之 50%於乙酸乙酯中之溶液, 11.81 mmol)及三乙胺(2.96 mL, 21.26 mmol)於甲苯(10.0 mL)中之混合物，並在環境溫度下攪拌反應混合物 2 小時。移除揮發性物質，並在 90°C 下加熱漿液 2 小時。將反應容器冷卻至環境溫度，並小心地添加 3 N HCl (23.62 mL, 70.9 mmol)，隨後在 50°C 下攪拌隔夜。濃縮該溶液，且用乙

腓濕磨殘餘物。藉由過濾收集沈澱並空氣乾燥，得到 0.38 g 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.82 (s, 6H), 1.99 1.70 (m, 10H)。

實例 955C：*N,N'*-(雙環[2.2.1]庚烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯苯基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺]

【1414】 用 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷酸鹽(V) (271 mg, 0.713 mmol)處理實例 955B (30 mg, 0.238 mmol)、2-(4-氯苯基)噁唑-5-甲酸(133 mg, 0.594 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.415 mL, 2.377 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物，並在環境溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘。移除揮發性物質，且殘餘物藉由 HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μ m 100Å AXIA™管柱(250 mm $\times$ 50 mm)。使用經 25 分鐘 30-100%梯度的乙腈(A)及含 0.1%三氟乙酸之水(B)，流動速率 50 mL/min)純化，得到 46 mg 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.07 (s, 2H), 7.99 - 7.90 (m, 4H), 7.67 - 7.58 (m, 6H), 2.25 (s, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 8H)；MS (ESI⁺) *m/z* 535.0 (M+H)⁺。

實例 956：*N,N'*-(雙環[2.2.1]庚烷-1,4-二基)雙(2-苯基-1,3-噁唑-5-甲醯胺) (化合物 1055)

【1415】 標題化合物係使用實例 955C 中所述之方法，用 2-苯基噁唑-5-甲酸取代 2-(4-氯苯基)噁唑-5-甲酸製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 4H), 7.89 (s, 2H), 7.59 (dd, *J* = 5.1, 1.8 Hz, 6H), 2.30 (s, 2H), 2.04 (t, *J* = 9.0 Hz, 4H), 1.99 (dd, *J* = 11.4, 6.5 Hz, 4H)；MS (ESI⁺) *m/z* 469.3 (M+H)⁺。

實例 957：5-甲基-*N*-{3-[(2-苯基-1,3-噁唑-5-羰基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡嗪-2-甲醯胺(化合物 1056)

【1416】 用實例 197A 中所描述的反應及純化條件，用 2-苯基噁唑-5-甲酸 (ArkPharm)取代 2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸且用實例 63C 之產物取代(4-胺基雙環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.43 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.06 - 9.00 (m, 1H), 8.62 - 8.60 (m, 1H),

8.16 - 8.11 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.46 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 390 (M+H)⁺。

實例 958：*N,N'*-(雙環[1.1.1]戊-1,3-二基)雙(2-苯基-1,3-噁唑-5-甲醯胺) (化合物 1057)

【1417】 將(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯(30mg, 0.151 mmol, PharmaBlock)添加至三氟乙酸(1 mL)中。在環境溫度下攪拌混合物 30 分鐘且接著減壓濃縮。向所得殘餘物中依序添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)、2-苯基噁唑-5-甲酸(57.2 mg, 0.30 mmol, ArkPharm)、三乙胺(0.127 mL, 0.91 mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU, 121 mg, 0.32 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物 30 分鐘，經由玻璃微纖維粉過濾且藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD 管柱, 30 × 100 mm, 流動速率 40 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至 pH 10)]純化，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.33 (s, 2H), 8.17 - 8.11 (m, 4H), 7.87 (s, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 6H), 2.47 (s, 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 441 (M+H)⁺。

實例 959：5-(二氟甲基)-*N*-{3-[(2-苯基-1,3-噁唑-5-羰基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}吡嗪-2-甲醯胺(化合物 1058)

【1418】 將實例 376B 之產物(40mg, 0.11 mmol)添加至三氟乙酸(1 mL)中，並在環境溫度下攪拌混合物 30 分鐘且接著減壓濃縮。向所得殘餘物中依序添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)、2-苯基噁唑-5-甲酸(21.4 mg, 0.11 mmol, ArkPharm)、三乙胺(0.094 mL, 0.68 mmol)及(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽)(HATU, 47.2 mg, 0.12 mmol)。在環境溫度下攪拌所得反應混合物 30 分鐘，經由玻璃微纖維粉過濾，且藉由製備型 HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™管柱, 30 × 100 mm, 流動速率 40 mL/min,

5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至 pH 10)] 純化，得到標題化合物(40 mg，0.094 mmol，66%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.68 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.27 - 9.26 (m, 1H), 9.02 - 9.00 (m, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 3H), 7.22 (t, *J* = 54.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 6H)；MS (ESI⁺) *m/z* 426 (M+H)⁺。

實例 960：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4,5-二氟-2-(2-羥基乙醯胺基)苯甲醯胺(化合物 1059)

【1419】 在冰浴中冷卻來自實例 962B 之產物(0.055 g，0.108 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液，並添加三溴化硼(1.0 M 之二氯甲烷溶液，0.22 mL，0.22 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物 3 小時且接著使其在二氯甲烷與水之間分配。用乙酸乙酯萃取水層，且合併之有機部分經硫酸鈉乾燥，過濾，並真空濃縮。藉由 C18 HPLC，用 20-95%溶劑梯度的乙腈/水性緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨溶液，用氫氧化銨調至 pH 10)溶離來純化殘餘物，得到標題化合物(0.040 g，0.080 mmol，75%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.03 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 14.0, 7.7 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.35 (s, 6H)；MS (APCI⁺) *m/z* 498 (M+H)⁺。

實例 961：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4,5-二氟-2-[(2-羥基乙基)胺基]苯甲醯胺(化合物 1060)

【1420】 在 75°C 下，將來自實例 962A 之產物(0.020 g，0.045 mmol)、碳酸鉀(0.016 g，0.114 mmol)及 2-溴乙醇(0.0081 mL，0.114 mmol)於丙酮(0.182 mL)中之混合物加熱 16 小時。藉由 C18 HPLC，用 20-95%溶劑梯度的乙腈/水性緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至 pH 10)溶離來純化粗產物，得到標題化合物(0.002 g，0.004 mmol，9%)。¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.33 (t, *J*

= 8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 11.0, 8.5$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 10.2, 2.9$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 13.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.85 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.30 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.54 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 484 (M+H)⁺。

實例 962 : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4,5-二氟-2-(2-甲氧基乙醯胺基)苯甲醯胺(化合物 1061)

實例 962A : 2-胺基-*N*-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-4,5-二氟苯甲醯胺

【1421】 向來自實例 6C 之產物(0.10 g, 0.351 mmol)及 2-胺基-4,5-二氟苯甲酸(0.064 g, 0.369 mmol)於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加 2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷酸鹽(V) (0.147 g, 0.386 mmol)及三乙胺(0.20 mL, 1.41 mmol), 並在環境溫度下攪拌所得混合物 16 小時且接著過濾。藉由 C18 HPLC, 用 20-95%溶劑梯度的乙腈/水性緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨, 用氫氧化銨調至 pH 10)溶離來分離標題化合物。

實例 962B : *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-4,5-二氟-2-(2-甲氧基乙醯胺基)苯甲醯胺

【1422】 向來自實例 962A 之產物(80 mg, 0.182 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液中添加甲氧基乙醯氯(0.017 mL, 0.191 mmol)及三乙胺(0.030 mL, 0.218 mmol), 並在環境溫度下攪拌所得溶液 1 小時。使反應混合物在二氯甲烷與水之間分配。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並真空濃縮。藉由 C18 HPLC, 用 20-95%溶劑梯度的乙腈/水性緩衝液(0.025 M 碳酸氫銨, 用氫氧化銨調至 pH 10)溶離來純化粗產物, 得到標題化合物(70 mg, 0.137 mmol, 75%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.92 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.57 (dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 11.7, 8.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz,

1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.36 (s, 6H) ; MS (APCI⁺) *m/z* 512 (M+H)⁺。

下表中之化合物係使用上述方法製備。

實例	名稱 (化合物編號)	NMR	MS
實例 963	<i>N</i> -{ (3 <i>R</i>)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]-辛-1-基}-5-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物 1062)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 18.0, 11.5 Hz, 2H), 1.86 (ddt, J = 21.2, 16.4, 7.2 Hz, 7H)	
實例 964	<i>N</i> -{ (3 <i>S</i>)-4-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]-辛-1-基}-4-甲基-1,3-噁唑-2-甲醯胺(化合物 1063)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.35 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 9.2, 3.8, 3.1 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.11-4.02 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 4H), 2.16-2.02 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 7H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 468 (M+H) ⁺
實例 965	<i>N</i> -{ (3 <i>S</i>)-4-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]-辛-1-基}-4-甲基-1,3-噁唑-2-甲醯胺(化合物 1064)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.56 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 5.16 (br s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 2.41 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 7H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 450 (M+H) ⁺
實例 966	<i>N</i> -{ (3 <i>S</i>)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]-辛-1-基}-4-甲基-1,3-噁唑-2-甲醯胺(化合物 1065)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.56 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13-4.03 (m, 1H), 2.41 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 7H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 468 (M+H) ⁺
實例 967	<i>N</i> -{ (2 <i>S</i>)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]-辛-1-基}-1-(3,4-二氯苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺(化合物 1066)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.06-4.01 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.97 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 1.88-1.75 (m, 5H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 581 (M+H) ⁺
實例 968	<i>N</i> -{ 3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-1,3-二甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-5-甲醯胺(化合物 1067)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.26 (s, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 408 (M+H) ⁺

實例 969	<i>N</i> -{(3 <i>S</i>)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]-辛-1-基}-5-(4-氯苯基)-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物 1068)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 15.05 (s, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.11 (dd, <i>J</i> = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.42 (ddd, <i>J</i> = 12.5, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.11 (td, <i>J</i> = 13.6, 12.3, 8.3 Hz, 2H), 2.03 - 1.80 (m, 7H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 548 (<i>M</i> +H) ⁺
實例 970	3-(二氟甲基)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i>)-3-羥基-4-{2-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)氧基]乙醯胺基}雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1069)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.32 (ddd, <i>J</i> = 12.1, 9.3, 2.3 Hz, 1H), 2.00 (dq, <i>J</i> = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 4H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 468 (<i>M</i> +H) ⁺
實例 971	3-(二氟甲基)- <i>N</i> -{(3 <i>S</i>)-4-[2-(3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]-辛-1-基}-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1070)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.46-7.17 (m, 4H), 6.83-6.75 (m, 3H), 5.19 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.18-1.76 (m, 9H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 454 (<i>M</i> +H) ⁺
實例 972	3-(二氟甲基)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i>)-3-羥基-4-{2-[(吡啶-2-基)氧基]乙醯胺基}雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1071)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.13 (ddd, <i>J</i> = 5.1, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.74 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.01 (ddd, <i>J</i> = 7.2, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (dt, <i>J</i> = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.15-1.78 (m, 9H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 437 (<i>M</i> +H) ⁺
實例 973	<i>N</i> -{(3 <i>S</i>)-4-[2-(3-氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]-辛-1-基]-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1072)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.0 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.92 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 5.17 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.18-1.83 (m, 9H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 470 (<i>M</i> +H) ⁺
實例 974	<i>N</i> -{(3 <i>S</i>)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]-辛-1-基}-2-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺(化合物 1073)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.91 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.38 (ddd, <i>J</i> = 12.4, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.17-1.77 (m, 9H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 479 (<i>M</i> +H) ⁺
實例 975	<i>N</i> -[(3 <i>S</i>)-4-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]乙醯胺基}-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-2-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺(化合物 1074)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.91 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.11 (dd, <i>J</i> = 9.9, 3.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.38 (ddd, <i>J</i> = 12.6, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.08-1.76 (m, 9H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 513 (<i>M</i> +H) ⁺

實例 976	<i>N</i> -{(3 <i>S</i>)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]-辛-1-基]-5,6-二氟-1,3-苯并噁唑-2-甲醯胺 (化合物 1075)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 9.8, 6.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 10.0, 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 2.39 (td, <i>J</i> = 10.5, 9.5, 5.3 Hz, 1H), 2.18-1.79 (m, 9H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 524 (M+H) ⁺
實例 977	5-氯- <i>N</i> -[(3 <i>S</i>)-3-羥基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基]-1-苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物 1076)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.43 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.07 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 2.37 (ddd, <i>J</i> = 12.6, 9.3, 2.7 Hz, 1H), 2.11-1.77 (m, 9H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 538 (M+H) ⁺
實例 978	5-氯- <i>N</i> -{(3 <i>S</i>)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]-辛-1-基]-1-苯并呋喃-2-甲醯胺(化合物 1077)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.08-4.00 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.15-1.75 (m, 9H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 521 (M+H) ⁺
實例 979	<i>N</i> -{(3 <i>S</i>)-4-[3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]-辛-1-基]-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1078)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.18 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 2.55 (td, <i>J</i> = 6.1, 2.0 Hz, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.10 - 1.67 (m, 9H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 502 (M+H) ⁺
實例 980	<i>N</i> -{3-[3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基]-5-(三氟甲氧基)-吡啶-2-甲醯胺(化合物 1079)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.70 (dt, <i>J</i> = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.18 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.31 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 490 (M+H) ⁺
實例 981	5-(二氟甲基)- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-4-{2-[(4-氟-1 <i>H</i> -吡啶-6-基)氧基]乙醯胺基}-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]吡嗪-2-甲醯胺(化合物 1080)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13.18 (s, 1H), 9.26 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 5.32 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.37 (ddd, <i>J</i> = 12.8, 9.4, 3.1 Hz, 1H), 2.14 - 1.78 (m, 9H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 505 (M+H) ⁺
實例 982	<i>N</i> ³ -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基]- <i>N</i> ⁴ -[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-5-甲基-1,2-噁唑-3,4-二甲醯胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.99 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.82-8.74 (m, 2H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 616 (M+H) ⁺

	(化合物 1081)		
實例 983	<i>N</i> -{[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]-辛-1-基}-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺 (化合物 1082)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 5.30 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 2.83 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.79 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.01-1.69 (m, 12H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 502 (M+H) ⁺
實例 984	4-氯-3-氟- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-2-羥基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙醯胺基}雙環[2.2.2]-辛-1-基]苯甲醯胺 (化合物 1083)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.83-7.78 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 5.03 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 2.31 (ddd, <i>J</i> = 12.6, 9.4, 2.9 Hz, 1H), 2.13-1.74 (m, 9H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 531 (M+H) ⁺
實例 985	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(羥基甲基)吡嗪-2-甲醯胺 (化合物 1084)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.63 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.78-4.69 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (s, 6H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 421 (M+H) ⁺
實例 986	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基]-6-氟-2 <i>H</i> ,4 <i>H</i> -1,3-苯并二氧雜環己烯-8-甲醯胺 (化合物 1085)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.04 (m, 2H), 6.86 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 465 (M+H) ⁺
實例 987	<i>N</i> -{[3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)-3-羥基雙環[2.2.2]-辛-1-基]-2-(羥基甲基)吡啶-3-甲醯胺 (化合物 1086)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.56 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.08 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.17-1.93 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 6H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 478 (M+H) ⁺
實例 988	2-(羥基甲基)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i>)-3-羥基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙醯胺基}雙環[2.2.2]-辛-1-基]吡啶-3-甲醯胺 (化合物 1087)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.56 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.06-7.01 (m, 2H), 5.35-5.10 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.12-4.03 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 7H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 510 (M+H) ⁺
實例 989	<i>N</i> ² -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-雙環[1.1.1]戊-1-基]- <i>N</i> ³ , <i>N</i> ³ -二甲基吡啶-2,3-二甲醯胺 (化合物 1088)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.30 (s, 6H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 461 (M+H) ⁺

實例 990	4-氯- <i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)-乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-羥基苯甲醯胺(化合物 1089)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.39 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.28 (s, 6H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 439 (M+H) ⁺
實例 991	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-雙環[1.1.1]戊-1-基}-6-(甲氧基甲基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 1090)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.92 (dd, <i>J</i> = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.19 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 434 (M+H) ⁺
實例 992	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 1091)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.12 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.33 (s, 6H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 420 (M+H) ⁺
實例 993	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-雙環[1.1.1]戊-1-基}-3-甲氧基吡啶-2-甲醯胺(化合物 1092)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 7.59-7.43 (m, 3H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 420 (M+H) ⁺
實例 994	<i>N</i> -{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}-5,6,7,8-四氫喹啉-2-甲醯胺(化合物 1093)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.87 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 2H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 444 (M+H) ⁺
實例 995	3-(二氟甲基)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i>)-3-羥基-4-{2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1094)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 52.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 5.15 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.09 (q, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 2.36 (ddd, <i>J</i> = 12.4, 9.3, 2.5 Hz, 1H), 2.16 - 1.81 (m, 9H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 504 (M+H) ⁺
實例 996	<i>N</i> -[(3 <i>S</i>)-4-{2-[(2,2-二氟-2 <i>H</i> -1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1095)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 52.0 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.16 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.08 (ddt, <i>J</i> = 8.3, 4.5, 2.7 Hz, 1H), 2.36 (ddd, <i>J</i> = 11.9, 9.5, 2.0 Hz, 1H), 2.12 (td, <i>J</i> = 14.0, 12.7, 9.3 Hz, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.99-1.81 (m, 7H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 516 (M+H) ⁺
實例 997	<i>N</i> -[(3 <i>S</i>)-4-{2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基]乙醯胺基}-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 52.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 5.12 (d, <i>J</i>	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 538 (M+H) ⁺

	基]-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1096)	= 4.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 2.36 (ddd, J = 12.2, 9.2, 2.1 Hz, 1H), 2.07 (td, J = 11.4, 8.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.79 (m, 7H)	
實例 998	3-(二氟甲基)-N-[(3S)-4-[2-(3,4-二甲苯氧基)-乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1097)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.12-3.97 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.16 (d, J = 17.2 Hz, 6H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.91 (td, J = 12.7, 3.5 Hz, 5H), 1.83 (d, J = 13.6 Hz, 1H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 464 (M+H) ⁺
實例 999	3-(二氟甲基)-N-[(3S)-3-羥基-4-[2-(4-甲基苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1098)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87-6.79 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.36 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 9.5, 3.2 Hz, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.95-1.77 (m, 5H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 450 (M+H) ⁺
實例 1000	3-(二氟甲基)-N-[(3S)-4-[2-(4-氟苯氧基)-乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1099)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.07 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 2H), 5.19 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.06 (ddd, J = 13.5, 9.5, 4.5 Hz, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 1H), 2.03 (q, J = 9.3, 7.1 Hz, 1H), 2.00-1.80 (m, 7H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 554 (M+H) ⁺
實例 1001	3-(二氟甲基)-N-[(3S)-4-[2-(3,4-二氟苯氧基)-乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1100)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.33 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (ddd, J = 12.6, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 6.78 (dtd, J = 9.0, 3.2, 1.6 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.08 (dt, J = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.11 (td, J = 11.6, 8.3 Hz, 1H), 2.07-1.80 (m, 8H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 472 (M+H) ⁺
實例 1002	N-[(3S)-4-[2-(4-氯-3-甲基苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1101)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.06 (ddd, J = 13.3, 5.3, 3.8 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 13.5, 9.7, 1.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 - 2.09 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.89 (ddd, J = 9.1, 6.3, 3.3 Hz, 6H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 484 (M+H) ⁺
實例 1003	N-[(3S)-4-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基]-3-(二氟	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.28 (t, J = 52 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 5.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H),	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 470 (M+H) ⁺

	甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1102)	4.15-3.98 (m, 1H), 2.33 (ddd, J = 12.5, 9.8, 1.9 Hz, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 9.4, 7.0 Hz, 1H), 1.90-1.78 (m, 6H)	
實例 1004	<i>N</i> -{(3 <i>S</i>)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)-乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1103)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38-7.13 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 5.11 (s, brd, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (dt, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.15-1.82 (m, 9H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 504 (M+H) ⁺
實例 1005	<i>N</i> -{(3 <i>S</i>)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1104)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.90-6.78 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.15-1.77 (m, 9H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 488 (M+H) ⁺
實例 1006	<i>N</i> -{(2 <i>S</i>)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺(化合物 1105)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.49 (dd, J = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.55 - 5.47 (m, 1H), 5.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.61 (m, 7H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 478 (M+H) ⁺
實例 1007	<i>N</i> -{(2 <i>S</i>)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-2-乙基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(化合物 1106)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.76 (m, 8H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	MS (APCI ⁺) <i>m/z</i> 466 (M+H) ⁺
實例 1008	<i>N</i> -{(2 <i>S</i>)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺(化合物 1107)	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 5.35 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.26 (s, 4H), 2.12 - 1.92 (m, 3H), 1.92 - 1.72 (m, 6H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 465 (M+H) ⁺
實例 1009	<i>N</i> -{(3 <i>S</i>)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺(化合物 1108)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14 - 1.77 (m, 9H)	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 465 (M+H) ⁺
實例 1010	5-氯- <i>N</i> -{(2 <i>S</i>)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基}-1-苯并呋喃-2-甲醯胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.85 (dd, J = 2.2, 0.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.55 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 4.3 Hz, 1H),	MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> 521 (M+H) ⁺

	(化合物 1109)	4.21 - 4.14 (m, 2H), 2.33 (ddd, J = 12.7, 9.5, 2.9 Hz, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.78 (m, 4H)	
--	------------	---	--

實例 1011：例示性化合物在白質消融性疾病(VWMD)之活體外模型中的活性

【1423】 為了在細胞情況下測試本發明之例示性化合物，先構築穩定 VWMD 細胞株。ATF4 報告子係如 Sidrauski 等人(eLife 2013)中所述，藉由在不含起始子甲硫胺酸之螢火蟲螢光素酶(FLuc)編碼序列之前融合人全長 ATF4 5'-UTR (NCBI 登錄號 BC022088.2)製備。使用該構築體，使用標準方法產生重組逆轉錄病毒，並使用所得病毒上清液轉導 HEK293T 細胞，接著隨後用嘌呤黴素選擇以產生穩定細胞株。

【1424】 將帶有 ATF4 螢光素酶報告子之 HEK293T 細胞以 30,000 個細胞/孔塗鋪於塗有聚離胺酸之 384 孔盤(Greiner Bio-one)上。次日，用 1 µg/mL 衣黴素(tunicamycin)及 200 nM 式(I)化合物處理細胞 7 小時。根據製造商之說明，使用 One Glo (Promega)量測發光度。將細胞維持在補充有 10%熱滅活 FBS (Gibco)及抗生素-抗黴菌溶液(Gibco)且含 L-麩醯胺酸之 DMEM 中。

【1425】 下表 2 概述使用 ATF4-Luc 檢定所獲得的本發明之例示性化合物之 EC₅₀ 資料。在此表中，「A」表示 EC₅₀ 小於 50 nM；「B」係 EC₅₀ 在 50 nM 與 250 nM 之間；「C」係 EC₅₀ 在 250 nM 與 1 µM 之間；「D」表示 EC₅₀ 在 1 µM 與 2 µM 之間；「E」表示 EC₅₀ 大於 2 µM；及「F」指示該資料未得到。

表 2：ATF4-Luc 檢定中本發明之例示性化合物的 EC₅₀ 值。

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
100	C
101	E
102	D
103	D
104	C
105	A
106	A

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
107	A
108	A
109	C
110	B
111	E
112	C
113	B
114	B
115	D
116	E
117	A
118	E
119	C
120	B
121	D
122	D
123	C
124	D
125	E
126	B
127	E
128	E
129	B
130	B
131	B
132	B
133	D
134	A
135	B
136	C
137	D
138	B
139	C
140	C
141	C
142	C
143	B
144	A
145	B
146	B
147	B
148	E
149	D
150	B
151	E
152	B
153	B
154	C
155	D

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
156	B
157	E
158	C
159	C
160	C
161	D
162	E
163	D
164	B
165	E
166	B
167	B
168	B
169	B
170	B
171	B
172	C
173	B
174	C
175	C
176	B
177	C
178	B
179	C
180	D
181	C
182	B
183	D
184	E
185	C
186	C
187	D
188	C
189	C
190	C
191	B
192	C
193	B
194	B
195	A
196	C
197	B
198	B
199	B
200	B
201	A
202	B
203	D
204	B

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
205	E
206	C
207	B
208	D
209	C
210	C
211	D
212	C
213	C
214	E
215	B
216	E
217	D
218	E
219	B
220	B
221	D
222	E
223	B
224	C
225	B
226	C
227	C
228	E
229	B
230	B
231	B
232	B
233	A
234	A
235	B
236	A
237	C
238	B
239	B
240	D
241	A
242	B
243	C
244	B
245	C
246	C
247	C
248	B
249	B
250	A
251	B
252	C
253	B

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
254	A
255	C
256	C
257	B
258	C
259	C
260	C
261	C
262	B
263	C
264	C
265	A
266	B
267	A
268	B
269	C
270	E
271	C
272	B
273	C
274	C
275	B
276	F
277	D
278	C
279	C
280	E
281	B
282	C
283	A
284	B
285	B
286	C
287	B
288	E
289	A
290	B
291	B
292	B
293	A
294	B
295	C
296	B
297	A
298	B
299	C
300	C
301	C
302	E

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
303	D
304	C
305	C
306	C
307	C
308	C
309	C
310	E
311	D
312	E
313	B
314	E
315	C
316	B
317	A
318	E
319	B
320	D
321	B
322	E
323	C
324	C
325	E
326	B
327	B
328	D
329	B
330	B
331	C
332	E
333	D
334	A
335	B
336	E
337	C
338	B
339	A
340	A
341	E
342	C
343	B
344	A
345	B
346	C
347	C
348	B
349	C
350	C
351	B

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
352	B
353	B
354	D
355	D
356	E
357	C
358	A
359	C
360	E
361	B
362	E
363	D
364	B
365	A
366	B
367	E
368	C
369	D
370	A
371	B
372	C
373	C
374	E
375	B
376	B
377	C
378	A
379	B
380	C
381	D
382	E
383	E
384	A
385	C
386	E
387	B
388	C
389	C
390	D
391	C
392	A
393	E
394	A
395	E
396	C
397	B
398	E
399	C
400	C

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
401	C
402	E
403	E
404	E
405	E
406	B
407	D
408	E
409	B
410	B
411	E
412	E
413	A
414	B
415	E
416	E
417	C
418	E
419	C
420	E
421	C
422	B
423	C
424	D
425	C
426	E
427	C
428	C
429	E
430	E
431	B
432	E
433	E
434	C
435	E
436	B
437	A
438	C
439	E
440	B
441	A
442	C
443	A
444	E
445	E
446	C
447	B
448	D
449	F

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
450	B
451	A
452	C
453	D
454	B
455	E
456	B
457	C
458	B
459	E
460	E
461	D
462	C
463	B
464	E
465	E
466	A
467	B
468	C
469	C
470	B
471	B
472	C
473	B
474	B
475	B
476	C
477	D
478	B
479	B
480	A
481	D
482	A
483	B
484	B
485	A
486	B
487	A
488	B
489	B
490	B
491	E
492	B
493	B
494	A
495	C
496	B
497	C
498	A

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
499	A
500	A
501	D
502	A
503	B
504	B
505	E
506	B
507	C
508	B
509	C
510	C
511	C
512	E
513	B
514	B
515	A
516	D
517	B
518	C
519	B
520	C
521	B
522	B
523	B
524	C
525	C
526	C
527	D
528	E
529	E
530	C
531	D
532	E
533	B
534	C
535	B
536	C
537	C
538	A
539	B
540	C
541	D
542	E
543	E
544	A
545	C
546	E
547	D

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
548	E
549	E
550	D
551	B
552	B
553	E
554	A
555	B
556	D
557	E
558	D
559	A
560	B
561	E
562	C
563	A
564	B
565	B
566	A
567	B
568	B
569	A
570	B
571	C
572	B
573	D
574	B
575	A
576	B
577	B
578	A
579	B
580	E
581	A
582	B
583	B
584	A
585	B
586	A
587	B
588	A
589	B
590	B
591	B
592	B
593	B
594	B
595	D
596	C

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
597	C
598	B
599	C
600	C
601	C
602	C
603	C
604	E
605	E
606	B
607	B
608	B
609	D
610	D
611	A
612	B
613	B
614	B
615	B
616	E
617	A
618	A
619	A
620	D
621	B
622	A
623	B
624	B
625	C
626	B
627	E
628	C
629	C
630	C
631	B
632	A
633	B
634	E
635	C
636	C
637	C
638	C
639	B
640	C
641	A
642	D
643	C
644	B
645	B

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
646	B
647	C
648	B
649	D
650	B
651	B
652	A
653	C
654	B
655	B
656	E
657	E
658	B
659	B
660	C
661	E
662	E
663	B
664	C
665	A
666	A
667	A
668	A
669	C
670	A
671	A
672	B
673	B
674	A
675	B
676	A
677	C
678	D
679	A
680	A
681	A
682	A
683	A
684	D
685	A
686	A
687	C
688	E
689	B
690	C
691	A
692	B
693	C
694	A

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
695	A
696	B
697	A
698	A
699	C
700	A
701	B
702	A
703	A
704	A
705	E
706	A
707	C
708	B
709	B
710	C
711	A
712	C
713	B
714	C
715	D
716	C
717	C
718	C
719	D
720	E
721	E
722	B
723	C
724	C
725	D
726	F
727	A
728	A
729	A
730	B
731	D
732	C
733	E
734	A
735	A
736	E
737	C
738	E
739	E
740	A
741	E
742	A
743	E

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
744	C
745	E
746	B
747	E
748	C
749	B
750	E
751	A
752	A
753	C
754	A
755	C
756	C
757	E
758	A
759	A
760	E
761	E
762	E
763	E
764	E
765	B
766	E
767	E
768	E
769	E
770	D
771	E
772	E
773	E
774	E
775	E
776	E
777	E
778	E
779	E
780	E
781	E
782	E
783	E
784	E
785	E
786	E
787	E
788	E
789	B
790	B
791	E
792	C

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
793	C
794	E
795	E
796	E
797	E
798	E
799	E
800	E
801	E
802	E
803	E
804	E
805	E
806	E
807	E
808	E
809	E
810	E
811	E
812	D
813	E
814	E
815	E
816	E
817	E
818	E
819	C
820	E
821	E
822	E
823	E
824	E
825	C
826	D
827	E
828	E
829	B
830	B
831	F
832	B
833	D
834	C
835	D
836	E
837	E
838	B
839	E
840	D
841	C

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
842	E
843	E
844	E
845	E
846	D
847	C
848	A
849	D
850	B
851	C
852	D
853	E
854	E
855	E
856	C
857	B
858	D
859	E
860	D
861	E
862	E
863	E
864	E
865	D
866	E
867	E
868	E
869	E
870	E
871	C
872	B
873	E
874	E
875	A
876	C
877	E
878	C
879	E
880	E
881	E
882	E
883	E
884	C
885	E
886	C
887	C
888	B
889	D
890	E

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
891	B
892	C
893	D
894	C
895	C
896	D
897	E
898	B
899	C
900	E
901	E
902	E
903	E
904	E
905	E
906	C
907	B
908	E
909	E
910	B
911	C
912	A
913	C
914	B
915	C
916	B
917	B
918	C
919	A
920	A
921	D
922	C
923	B
924	D
925	A
926	B
927	B
928	B
929	A
930	A
931	A
932	B
933	B
934	D
935	E
936	B
937	A
938	B
939	C

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
940	B
941	A
942	D
943	B
944	E
945	E
946	E
947	E
948	A
949	A
950	A
951	A
952	A
953	B
954	E
955	C
957	C
958	B
959	E
960	A
961	D
962	D
963	E
964	E
965	C
966	C
967	D
968	D
969	A
970	E
971	A
972	B
973	A
974	E
975	A
976	B
977	E
978	E
979	E
980	B
981	C
982	C
983	C
984	A
985	A
986	A
987	A
988	B
989	C

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
990	A
991	A
992	B
993	B
994	C
995	A
996	E
997	B
998	A
999	A
1000	A
1001	A
1002	A
1003	A
1004	A
1005	A
1006	A
1007	A
1008	A
1009	A
1010	A
1011	B
1012	A
1013	A
1014	E
1015	B
1016	B
1017	A
1018	A
1019	D
1020	A
1021	A
1022	A
1023	C
1024	A
1025	A
1026	A
1027	A
1028	B
1029	A
1030	B
1031	A
1032	A
1033	A
1034	A
1035	A
1036	A
1037	A
1038	A

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
1039	A
1040	A
1041	A
1042	A
1043	B
1044	B
1045	E
1046	E
1047	E
1048	E
1049	E
1050	E
1051	E
1052	A
1053	A
1054	B
1055	B
1056	C
1057	A
1058	B
1059	B
1060	C
1061	C
1062	C
1063	C
1064	C
1065	A
1066	A
1067	B
1068	E
1069	D
1070	B
1071	E
1072	B
1073	B
1074	B
1075	A
1076	B
1077	A
1078	C
1079	E
1080	B
1081	E
1082	A
1083	E
1084	D
1085	D
1086	E
1087	E

化合物編號	ATF4-Luc EC ₅₀
1088	D
1089	B
1090	C
1091	C
1092	E
1093	B
1094	B
1095	B
1096	A
1097	B
1098	B
1099	B
1100	B
1101	A
1102	A
1103	A
1104	A
1105	A
1106	A
1107	E
1108	B
1109	A

【1426】 藉由使用 Gene Art CRISPR 核酸酶載體，用 OFP Reporter 套組 (ThermoFisher 參見下表 3)，將 VWMD 突變引入 HEK293T ATF4-Fluc 穩定細胞株之基因組中。使用 CRISPR 設計工具(<http://crispr.mit.edu>)涉及引導 RNA 並連接至 CRISPR OFP 核酸酶載體。為獲得在基因組中併入 VWMD 點突變的同源引導之修復(HDR)，藉由含有特定所關注突變的整合 DNA 技術合成 150 bp ssDNA ultramer 寡核苷酸。除 VWMD 突變外，ssDNA HDR 模板亦含有 CRISPR gRNA 序列之 PAM 位點的沉默突變(以避免進一步 Cas9 切割)且在突變每一側含有 75 bp 同源性。

【1427】 使用脂染胺 (lipofectamine)3000 (ThermoFisher) 或 SF 細胞株 4D-nucleofector X 套組(Lonza)，根據製造商之說明書，用 500 ng CRISPR OFP 核酸酶載體及 1 µL 之 10 µM ssDNA HDR 模板轉染 HEK293T ATF4-Fluc 細胞。回收 2-3 天後，將在 FACS Aria II (BD Biosciences)上呈陽性 OFP 表現之單一細胞

胞分選至 96 孔盤各孔中並使其恢復 1-2 週。

【1428】 藉由用 PureLink Genomic DNA 套組(ThermoFisher)收集基因組 DNA，在編輯位點附近擴增約 500bp 基因座並對擴增子測序，檢查所得純系之 CRISPR 編輯及 HDR 情況。藉由 TA 選殖(Invitrogen)並對擴增子測序，得到純系中各等位基因之序列，進一步檢查在預期之 CRISPR 編輯位點附近展示不明確之層析圖信號的純系。所得典型純系對於 VWMD 點突變係半合子形式，其中一個或兩個等位基因帶有所需突變且其餘等位基因敲除(編輯成產生未成熟之終止密碼子)。

表 3：引入 eIF2B 中之例示性 VWMD 點突變

eIF2B 次單元	突變
eIF2B1	V183F
eIF2B3	H341Q
eIF2B3	I346T
eIF2B4	R483W
eIF2B5	R113H
eIF2B5	R195H

等效物及範圍

【1429】 除非作相反指示或自上下文另外顯而易見，否則在申請專利範圍中，冠詞諸如「一個(種)」及「該(等)」可意謂一個(種)或超過一個(種)。除非作相反指示或自上下文另外顯而易見，否則在一組一或多個成員之間包括「或」的申請專利範圍或描述視為滿足群組成員中之一個、超過一個抑或全部存在於、用於或以其他方式涉及給定產物或方法。本發明包括群組中僅一個成員存在於、用於或以其他方式涉及給定產物或方法的實施例。本發明包括超過一個或所有群組成員存在於、用於或以其他方式涉及給定產物或方法的實施例。

【1430】 另外，本發明涵蓋所有變化、組合及置換，其中將來自一或多個所

列申請專利範圍之一或多個限制、要素、條款及描述項引入另一申請專利範圍中。舉例而言，從屬於另一申請專利範圍之任何申請專利範圍可經修改以包括在從屬於相同基礎申請專利範圍之任何其他申請專利範圍中所見之一或多個限制。在以清單，例如以馬庫西群組(Markush group)形式呈現要素時，亦揭示由該等要素組成之各亞組，且任何要素可自該群組中移除。應理解，一般而言，在本發明或本發明各態樣提及包含特定要素及/或特徵之情況下，本發明之某些實施例或本發明各態樣由或基本上由此類要素及/或特徵組成。為簡單起見，本文中未具體陳述關於此態樣之實施例。亦應注意，術語「包含」及「含有」意欲為開放性的且允許包括其他要素或步驟。在給定範圍之情況下，終點包括在內。此外，除非另外指示或自上下文及普通熟習此項技術者之理解另外顯而易見，以範圍表示之值在本發明之不同實施例中可呈現所述範圍內之任何特定值或子範圍，除非上下文另外明確規定，否則精確至該範圍下限單位之十分之一。

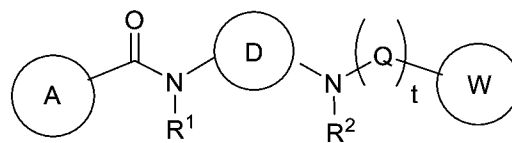
【1431】 本申請案提及各種所頒予之專利、公開之專利申請案、雜誌文章及其他出版物，全部以引用之方式併入本文中。若在併入之任何參考文獻與本說明書之間存在矛盾，則以本說明書為準。此外，在先前技術範圍內的本發明之任何特定實施例可明確地排除在任何一或多個申請專利範圍外。由於此類實施例被認為係普通熟習此項技術者所知的，故可將其排除在外，即使在本文中未明確陳述該排除。本發明之任何特定實施例可出於任何原因而排除在任何申請專利範圍外，無論是否與先前技術之存在性有關。

【1432】 熟習此項技術者將認識到，或能夠僅使用常規實驗確定本文所述具體實施例之許多等效物。本文所描述的本發明實施例之範圍不意圖侷限於以上描述，而是如所附申請專利範圍中所陳述。普通熟習此項技術者應理解，可在

不偏離如以下申請專利範圍所界定的本發明之精神或範圍的情況下，對針對此描述進行各種改變及修改。

【發明申請專利範圍】

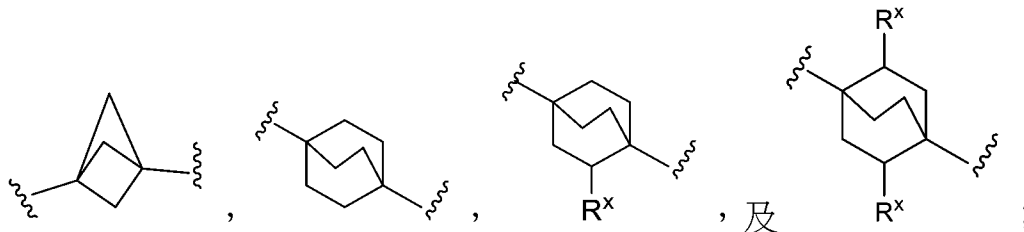
【第 1 項】一種式(II)之化合物，



式(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

D 係選自由以下組成之群：



R^1 及 R^2 各自獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_2 - C_6 烷基、羥基- C_2 - C_6 烷基或矽烷基氧基- C_2 - C_6 烷基；

Q 係-C(O)或-S(O)₂；

A 及 W 各自獨立地為苯基或 5-6 員雜芳基，其中各苯基或 5-6 員雜芳基視情況經 1-5 個 R^Y 取代；

各 R^X 獨立地選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、胺基- C_1 - C_6 烷基、氰基- C_1 - C_6 烷基、側氧基、鹵基、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 及 G²；

各 R^Y 獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、羥基- C_1 - C_6 烷基、羥基- C_1 - C_6 烯基、鹵基- C_1 - C_6 烷基、鹵基- C_1 - C_6 烷氧基、胺基- C_1 - C_6 烷基、醯胺基- C_1 - C_6 烷基、氰基- C_1 - C_6 烷基、矽烷基氧基- C_1 - C_6 烷氧

基、羥基- 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 烯基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷氧基、側氧基、鹵基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2 R^D$ 、 $S(O)NR^B R^C$ 、 $-NR^B S(O)_2 R^D$ 、 $-OS(O)R^D$ 、 $-OS(O)_2 R^D$ 、 $R^F S-C_1-C_6$ 烷基、 $R^D C(O)NR^B-C_1-C_6$ 烷基、 $(R^B)(R^C)N-C_1-C_6$ 烷氧基、 $R^D OC(O)NR^B-C_1-C_6$ 烷基、 G^1 、 $G^1-C_1-C_6$ 烷基、 $G^1-N(R^B)$ 、 $G^1-C_1-C_6$ 烯基、 G^1-O- 、 $G^1 C(O)NR^B-C_1-C_6$ 烷基及 $G^1-NR^B C(O)$ ；或相鄰原子上之 2 個 R^Y 基團連同其所連接之原子一起形成稠合苯基、3-7 員稠合環烷基環、3-7 員稠合雜環基環或 5-6 員稠合雜芳基環，各自視情況經 1-5 個 R^X 取代；

各 G^1 或 G^2 獨立地為 3-7 員環烷基、4-7 員雜環基、芳基或 5-6 員雜芳基，其中各 3-7 員環烷基、4-7 員雜環基、芳基或 5-6 員雜芳基視情況經 1-6 個 R^Z 取代；

各 R^Z 獨立地選自由以下組成之群： C_1-C_6 烷基、羥基- C_1-C_6 烷基、鹵基- C_1-C_6 烷基、鹵基、氰基、側氧基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 及 $-S(O)_2 R^D$ ；

R^A 在每次出現時獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、鹵基- C_1-C_6 烷基、 $-RA^1$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 或 $-C(O)OR^D$ ；

R^B 及 R^C 各自獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、羥基- C_1-C_6 烷基、 $G^1-C_1-C_6$ 烷基、3-7 員環烷基或 4-7 員雜環基，其中各烷基、環烷基或雜環基視情況經 1-6 個 R^Z 取代；或 R^B 及 R^C 連同其所連接之原子一起形成視情況經 1-6 個 R^Z 取代之 3-7 員環烷基或雜環基環；

R^D 在每次出現時獨立地為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基或鹵基-

C₁-C₆烷基；

各 R^E 獨立地為氫、C₁-C₆烷基或鹵基-C₁-C₆烷基；

各 R^F 獨立地為氫、C₁-C₆烷基或鹵基；

各 RA¹ 係 3-7 員環烷基或 4-7 員雜環基；

m 在 R^F 係氫或 C₁-C₆烷基時為 1，或在 R^F 係鹵基時為 5；且

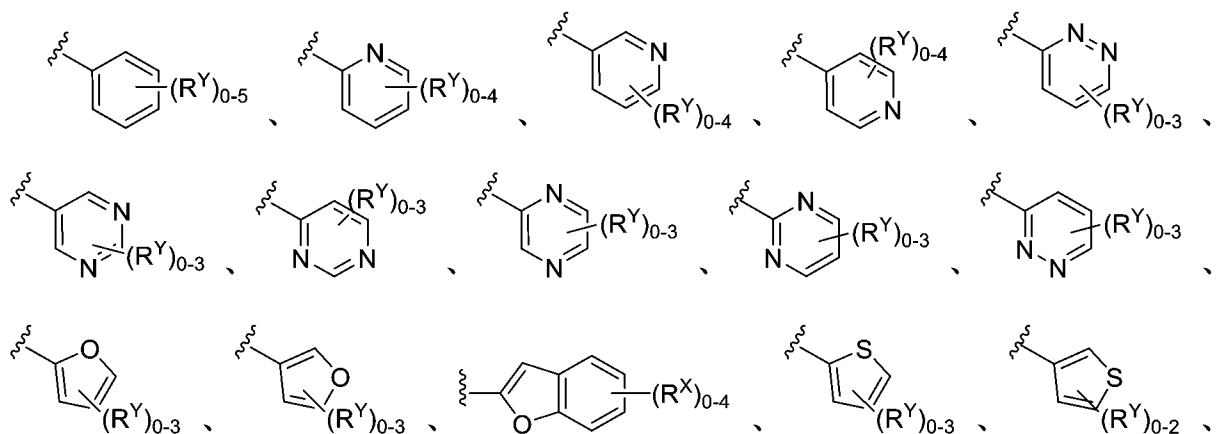
t 係 0 或 1。

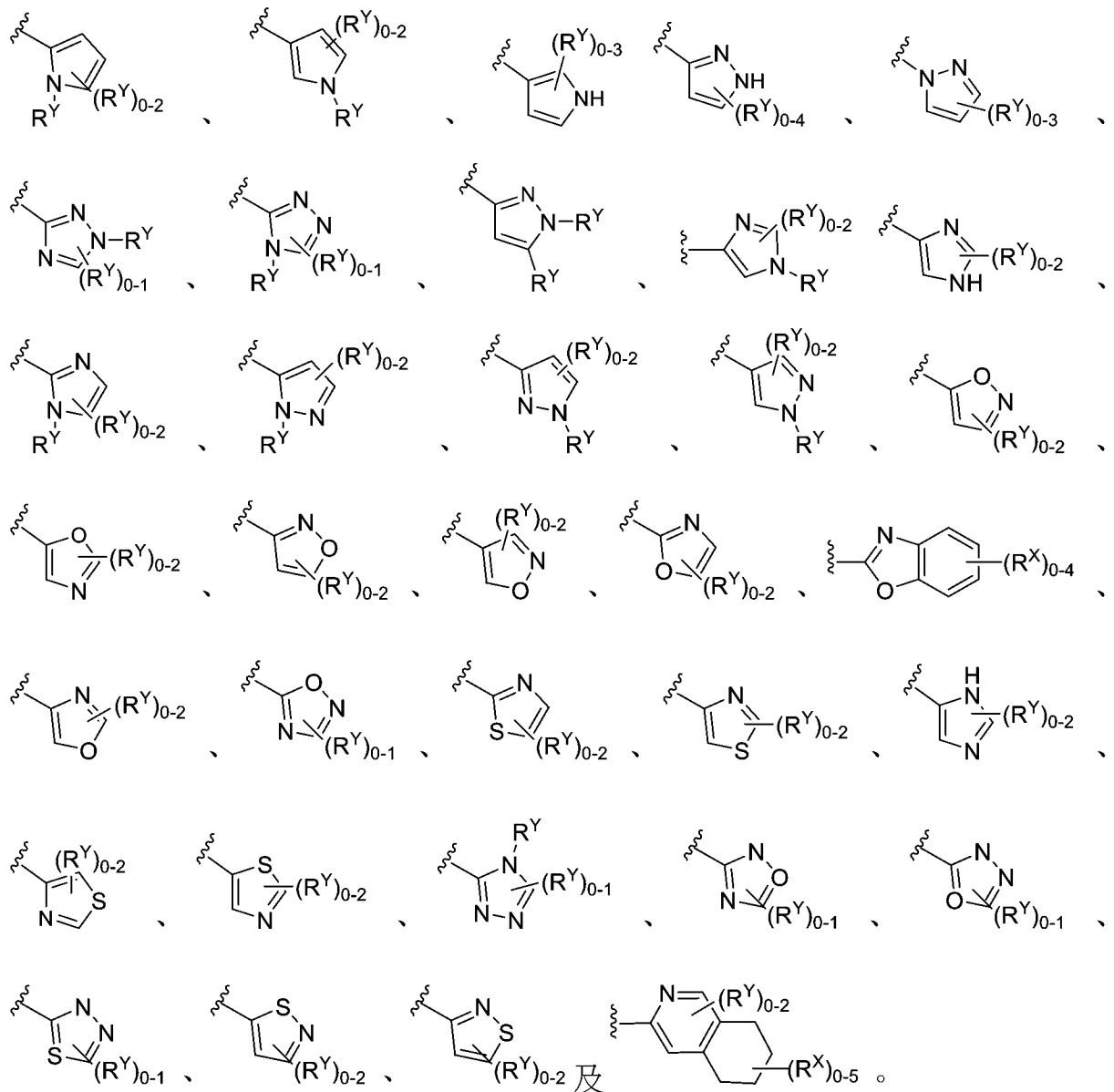
【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項之式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^X 獨立地選自由以下組成之群：側氧基、-OR^A、-C(O)OH、-C(O)OR^D、鹵基及羥基-C₁-C₆烷基。

【第 3 項】如申請專利範圍第 2 項之式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^X 獨立地選自由以下組成之群：側氧基、-OH、-OCH₃、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、鹵基及羥基-C₁-C₆烷基。

【第 4 項】如申請專利範圍第 1 項之式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹ 及 R² 各自獨立地為氫或-CH₃。

【第 5 項】如申請專利範圍第 1 項之式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A 及 W 各自獨立地選自由以下組成之群：





【第 6 項】如申請專利範圍第 1 項或第 5 項之式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^Y 獨立地為氯、氟、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{G}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHG}^1$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{G}^1$ 、 $-\text{NHG}^1$ 、 $-\text{OG}^1$ 、 $-\text{CH}_2\text{G}^1$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{G}^1$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{G}^1$ 或 $-\text{CH}=\text{CHG}^1$ 。

【第 7 項】如申請專利範圍第 1 項或第 5 項之式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A 及 W 各自獨立地經相鄰原子上之 2 個 R^Y 取代，且該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成 5-7 員稠合雜環基環、5-6 員稠合雜芳基環、5-6 員稠合環烷基或稠合苯基，各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。

【第 8 項】如申請專利範圍第 7 項之式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該 2 個 R^Y 連同其所連接之原子一起形成二氧雜環戊烷基、六氫嘧啶基、吡啶基或嘧啶基環，其各自視情況經 1-5 個 R^X 取代。

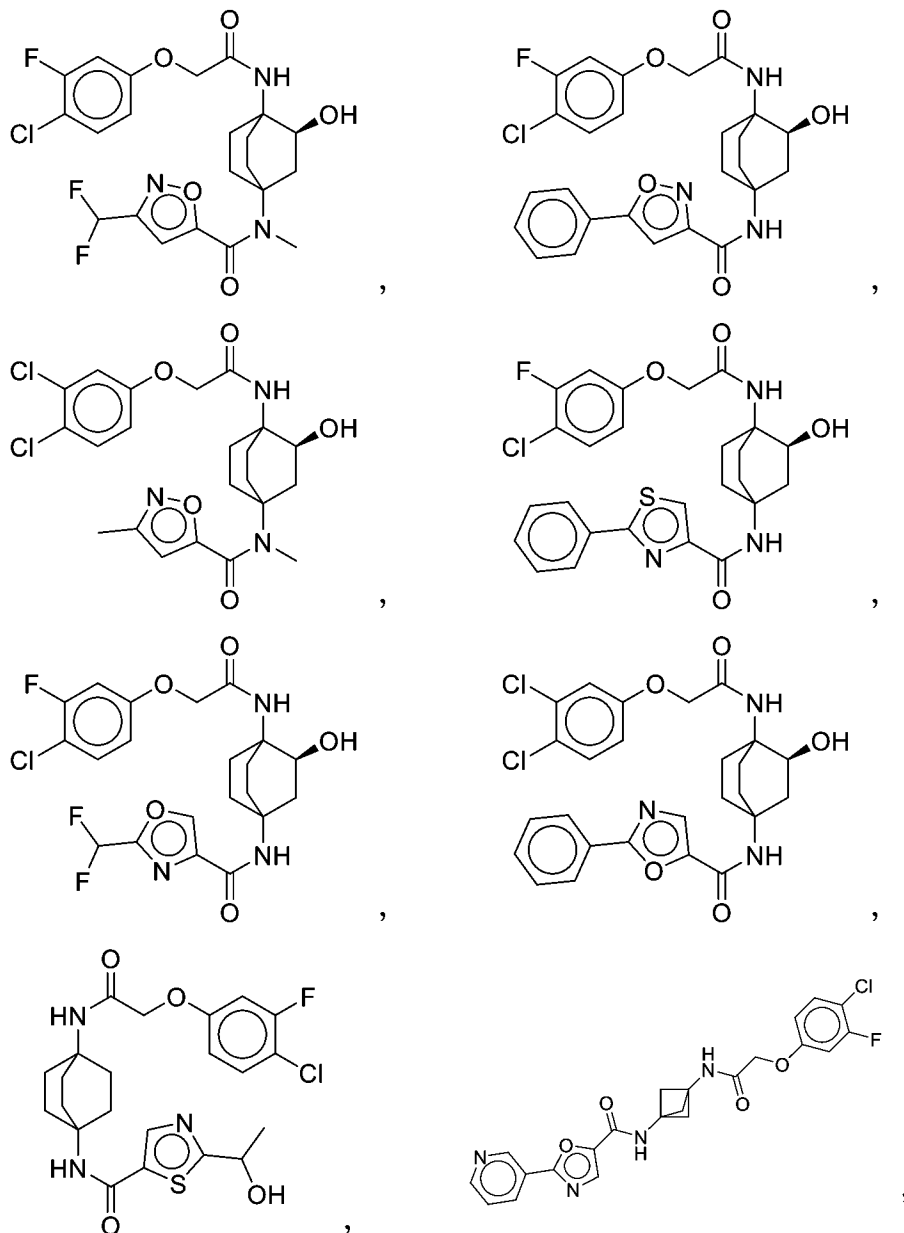
【第 9 項】如申請專利範圍第 6 項之式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^X 獨立地為 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、氟、氯、側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 或 G^2 。

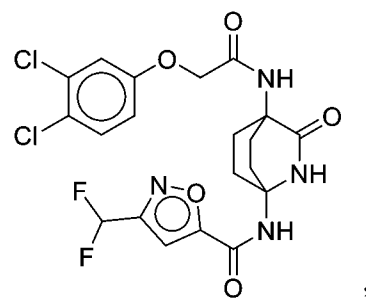
【第 10 項】如申請專利範圍第 6 項之式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 G^1 係吡咯啶基、氮雜環丁烷基、環丙基、環己基、環己烯基、四

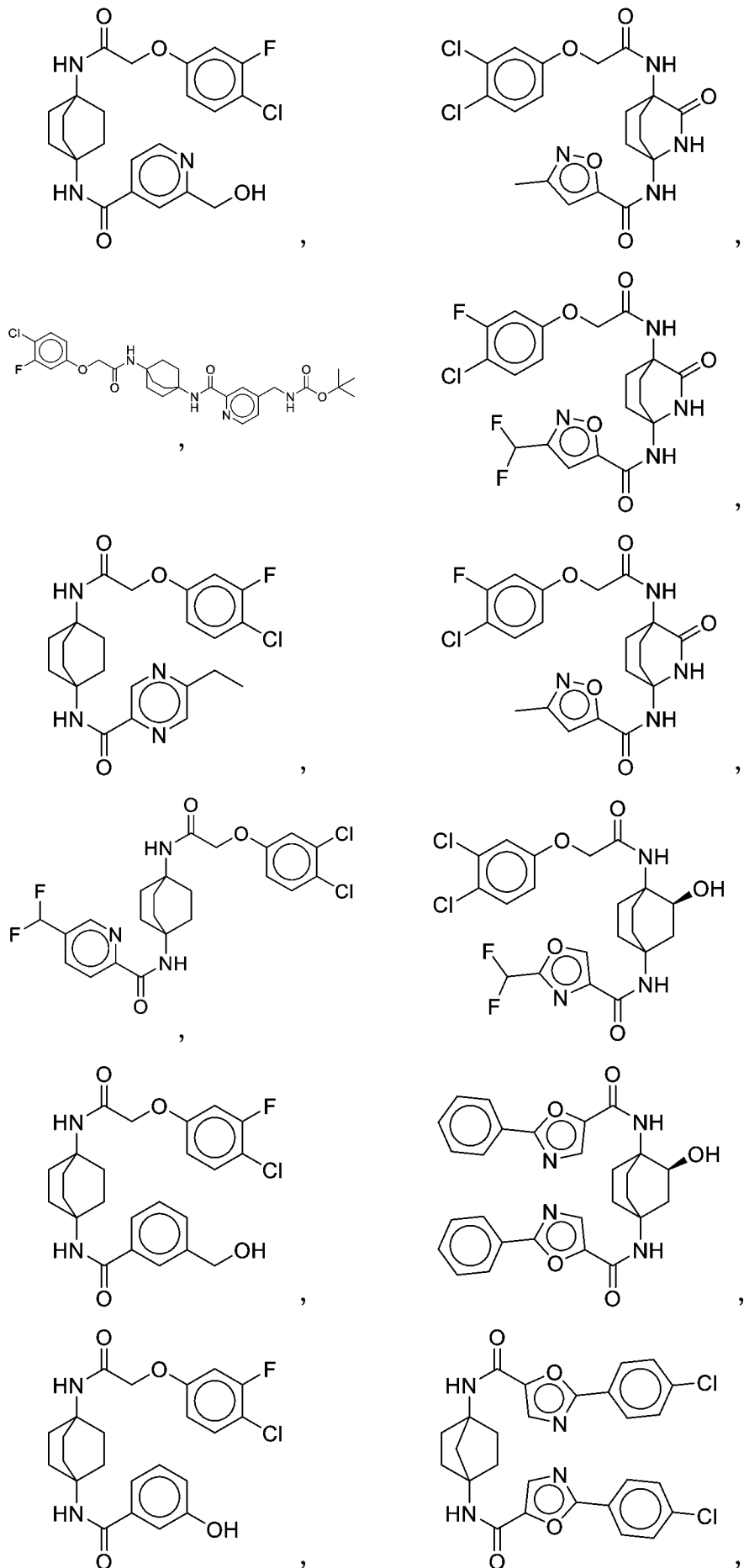
氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、吡唑基、N-嗎啉基、呋喃基、咪唑基、三唑基、四唑基、氧雜環丁烷基或吡嗪基，其各自視情況經 1-5 個 R^Z 取代。

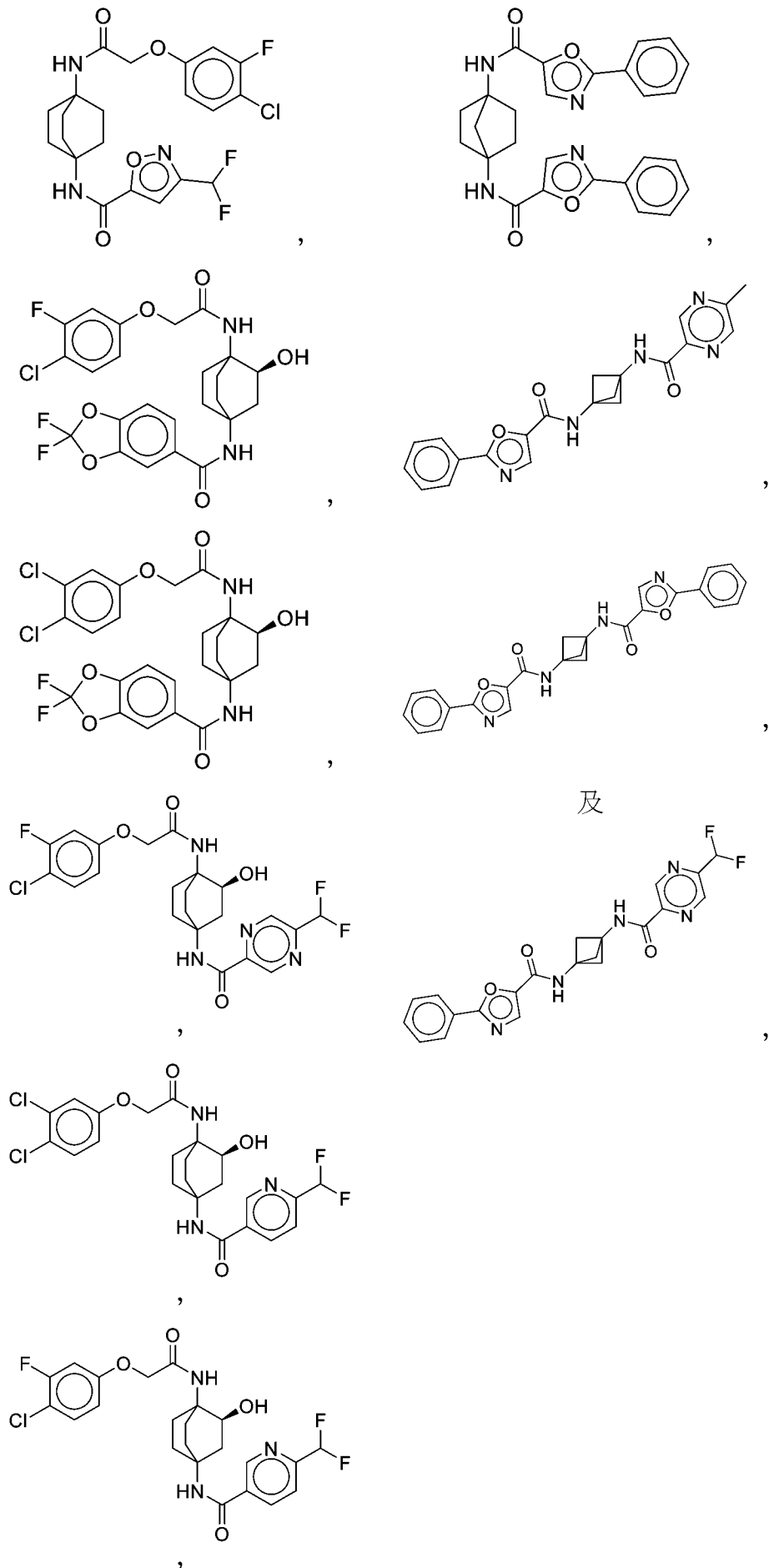
【第 11 項】如申請專利範圍第 10 項之式(II)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^Z 獨立地為氟、氯、-OH、-OCH₃、側氧基、-CH₃、-CHF₂、-CF₃、-C(O)CH₃ 或 -C(O)OC(CH₃)₃。

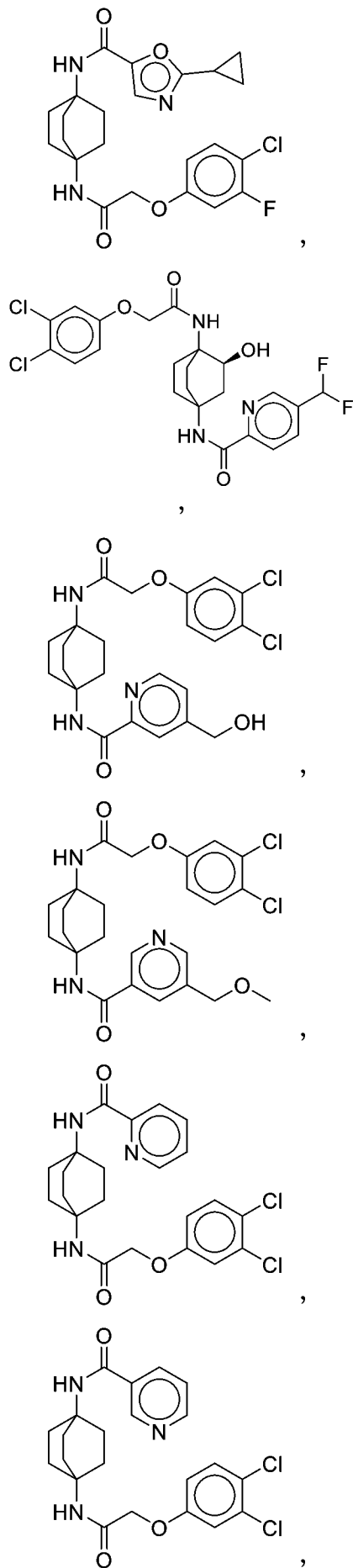
【第 12 項】一種化合物，其係選自：

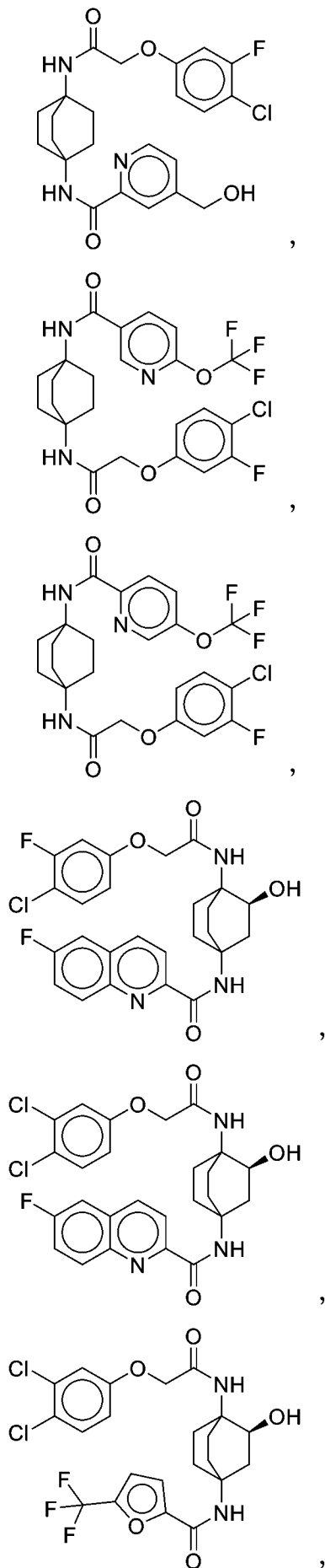


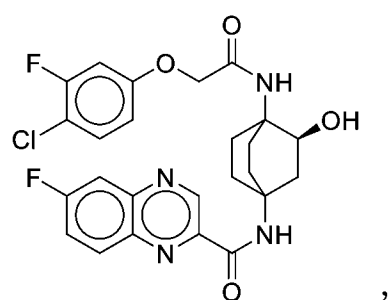
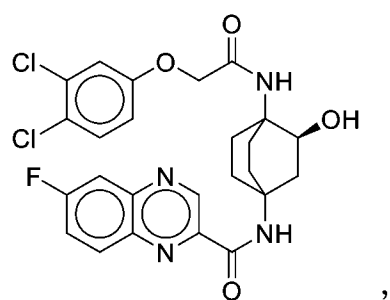
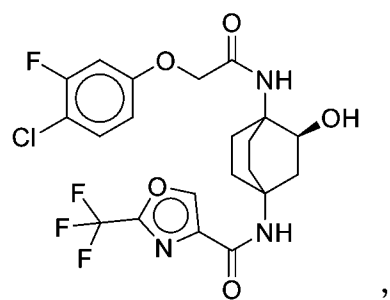
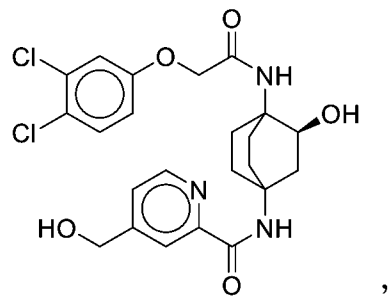
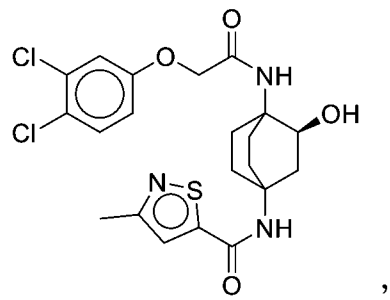
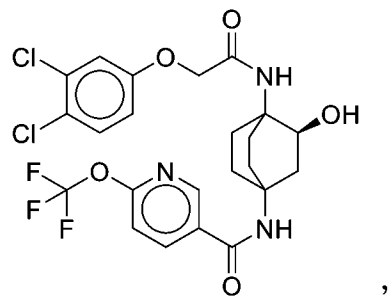


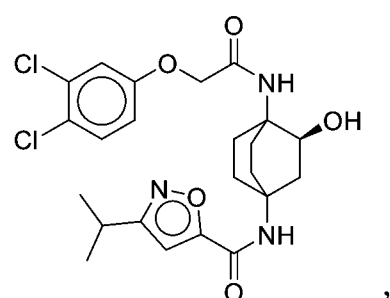
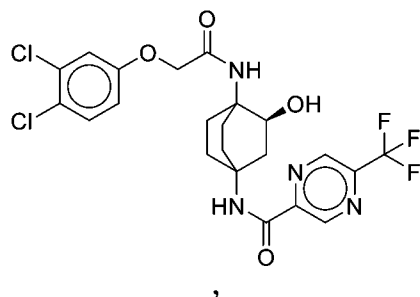
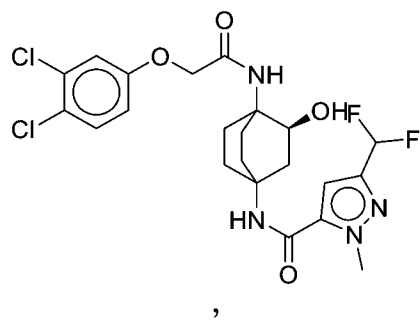
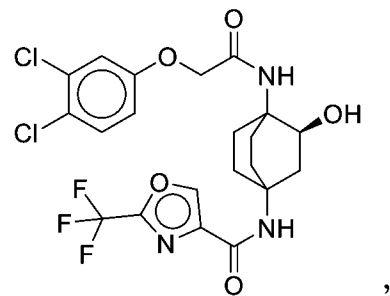
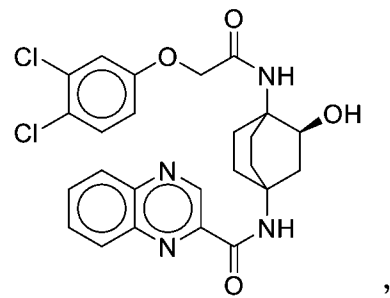
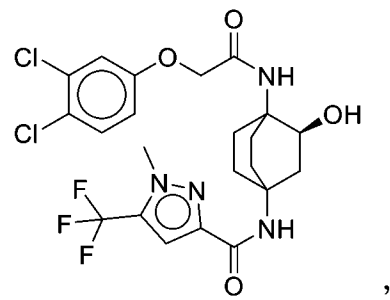


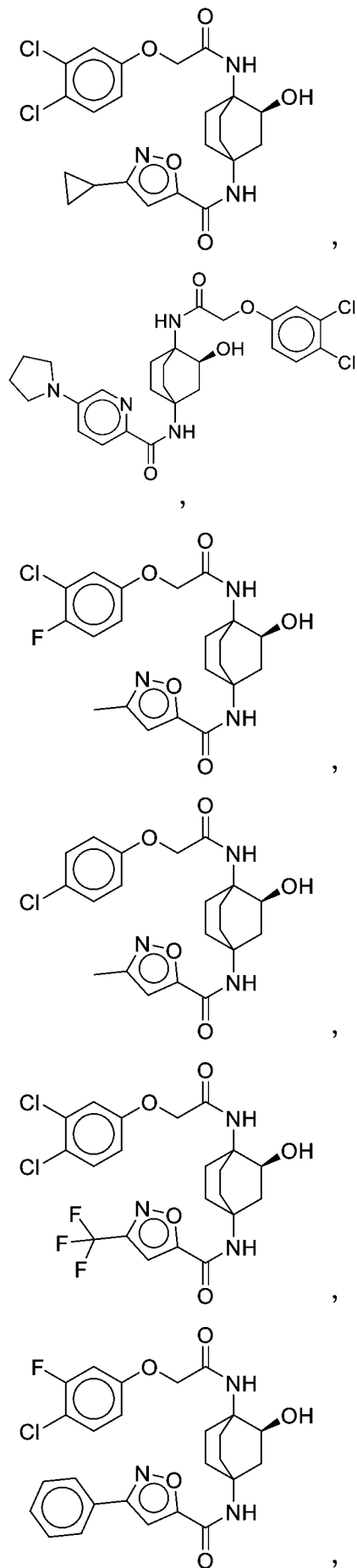


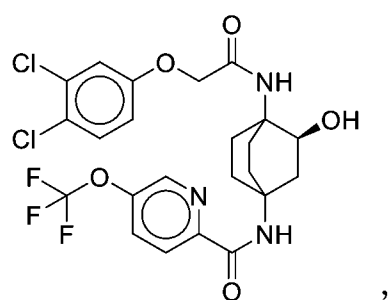
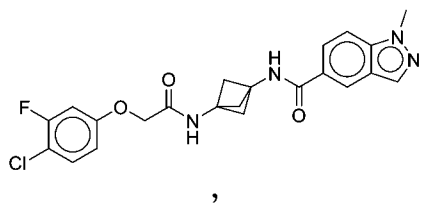
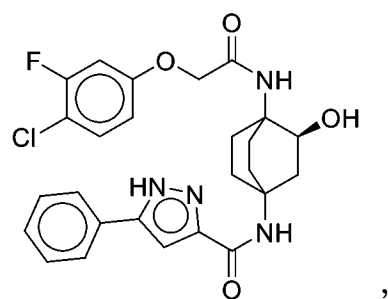
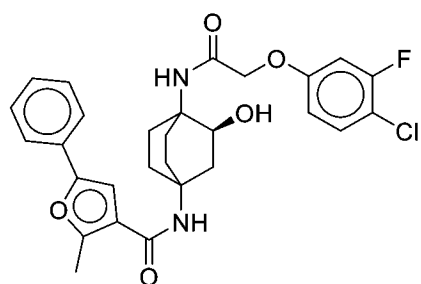
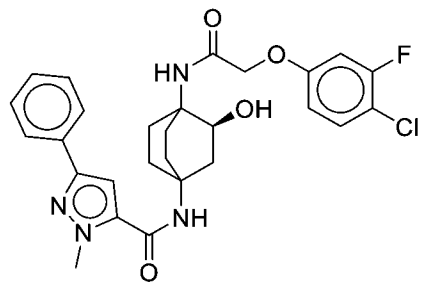
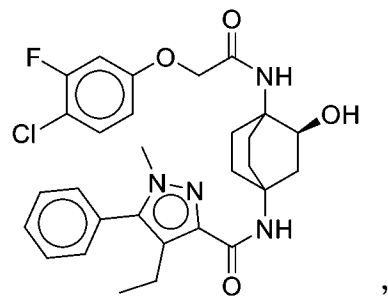


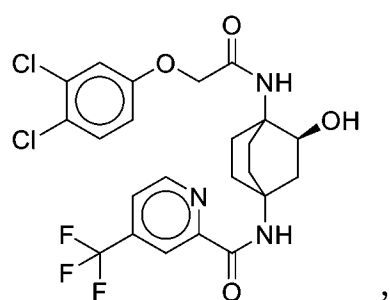
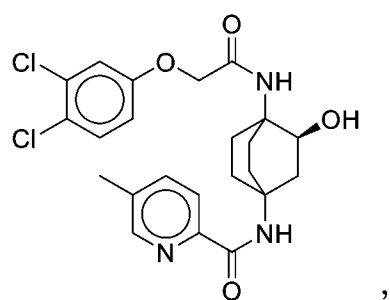
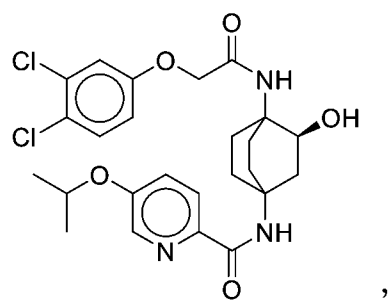
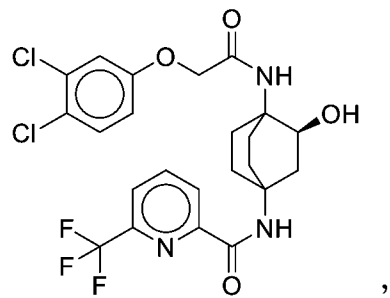
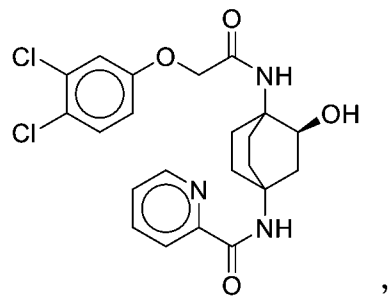
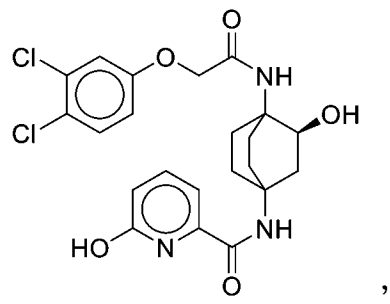


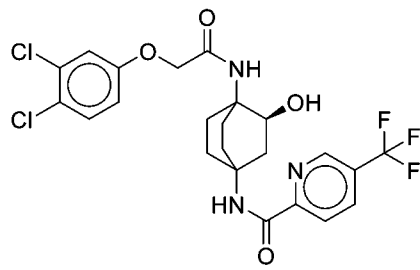




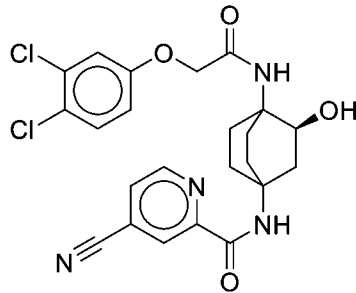




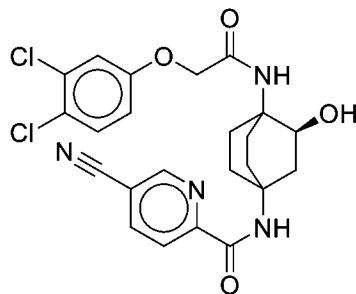




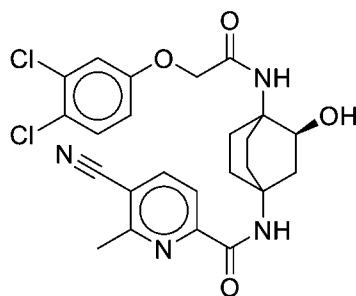
,



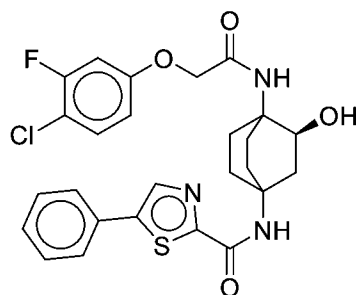
,



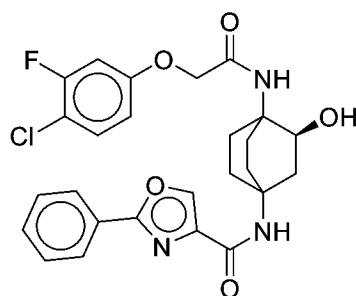
,



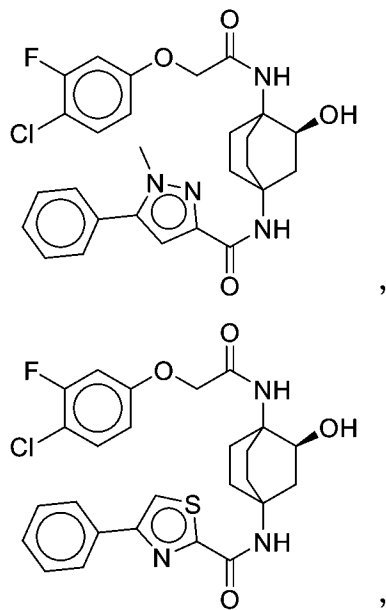
,



,



,



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第 13 項】一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項或第 12 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【第 14 項】一種如申請專利範圍第 1 項或第 12 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如申請專利範圍第 13 項之醫藥組成物之用途，其係用以製造用於治療受試者之神經退化性疾病、腦白質營養不良、癌症、發炎性疾病、自體免疫性疾病、病毒感染、皮膚病、纖維化疾病、血紅蛋白疾病、腎病、聽力損失病況、眼部疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或粒線體疾病之藥物。

【第 15 項】如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該醫藥組成物係與用於治療神經退化性疾病、腦白質營養不良、癌症、發炎性疾病、自體免疫性疾病、病毒感染、皮膚病、纖維化疾病、血紅蛋白疾病、腎病、聽力損失病況、眼部疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病、粒線體疾病或者與 eIF2B、eIF2 α 或者 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分功能

減退相關之疾病或病症之第二藥劑組合使用。

【第 16 項】一種如申請專利範圍第 1 項或第 12 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如申請專利範圍第 13 項之醫藥組成物之用途，其係用以製造用於治療與 eIF2B 活性或含量、eIF2 α 活性或含量或者 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分之活性或含量的調節有關之疾病之藥物。

【第 17 項】如申請專利範圍第 16 項之用途，其中該調節包含 eIF2B 活性或含量增加、eIF2 α 活性或含量增加、或 eIF2 路徑或 ISR 路徑之成分之活性或含量增加。

【第 18 項】如申請專利範圍第 16 項之用途，其中該疾病可由與 eIF2 路徑之成員相關之基因或蛋白質序列突變引起。

【第 19 項】如申請專利範圍第 18 項之用途，其中該疾病可由與 eIF2 α 信號傳導路徑之成員相關之基因或蛋白質序列突變引起。

【第 20 項】一種如申請專利範圍第 1 項或第 12 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與免疫治療劑之組合之用途，其係用以製造治療受試者之癌症之藥物。