201808888

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201808888 A

(43)公開日： 中華民國 107 (2018) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：106114861 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 05 月 04 日

(51)Int. Cl.： *C07C233/74 (2006.01)* *C07D213/74 (2006.01)*
C07D231/12 (2006.01) *C07D239/46 (2006.01)*
C07D241/20 (2006.01) *C07D261/08 (2006.01)*
C07D263/32 (2006.01) *C07D307/52 (2006.01)*
C07D401/04 (2006.01) *C07D401/12 (2006.01)*
C07D405/04 (2006.01) *C07D413/04 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *C07D487/04 (2006.01)*
A61K31/165 (2006.01) *A61K31/341 (2006.01)*
A61K31/415 (2006.01) *A61K31/42 (2006.01)*
A61K31/422 (2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/44 (2006.01) *A61K31/4433 (2006.01)*
A61K31/4439 (2006.01) *A61K31/4965 (2006.01)*
A61K31/497 (2006.01) *A61K31/505 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61K31/519 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01)

(30)優先權：2016/05/05 美國 62/332,272

(71)申請人：嘉來克生命科學有限責任公司 (美國) CALICO LIFE SCIENCES, LLC (US)
美國
艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)
美國

(72)發明人：希卓斯基 卡美拉 SIDRAUSKI, CARMELA (US)；普利烏希奇福 馬瑞那 PLIUSHCHEV, MARINA (US)；佛斯特 珍妮佛 M FROST, JENNIFER M. (US)；布雷克 勞倫斯 A BLACK, LAWRENCE A. (US)；徐 向東 XU, XIANGDONG (US)；史威斯 瑞姆茲 法拉 SWEIS, RAMZI FARAH (US)；施 雷 SHI, LEI (US)；張 勤偉 I ZHANG, QINWEI I. (US)；童 芸頌 TONG, YUNSONG (US)；修欽斯 查爾斯 W HUTCHINS, CHARLES W. (US)；鍾 勝元 CHUNG, SEUNGWON (US)；達特 麥克 J DART, MICHAEL J. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：52 項 圖式數：0 共 785 頁

(54)名稱

整合應激途徑之調節劑

MODULATORS OF THE INTEGRATED STRESS PATHWAY

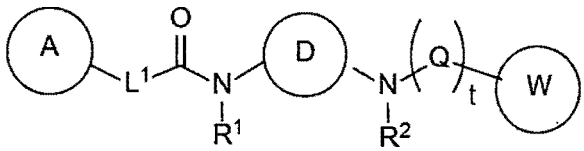
(57)摘要

在此提供了化合物、組成物和方法，該等化合物、組成物和方法可用於調整整合應激反應(ISR)並用於治療相關疾病、障礙和病症。

TW 201808888 A

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：



化學式 (I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 **整合應激途徑的調節劑**

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

【優先權要求】

【0001】 本申請要求於2016年5月5日提交的美國申請案號62/332,272之優先權，將其全文藉由引用結合在此。

【先前技術】

【0002】 在後生動物中，多種應激信號在共同效應子（翻譯起始因子eIF2α）的絲胺酸51處的單個磷酸化事件處聚集。此步驟由哺乳動物細胞中的四種eIF2α激酶進行：PERK響應於未折疊蛋白質在內質網（ER）中的積累，GCN2響應於胺基酸饑餓和UV光，PKR響應於病毒感染和代謝應激，並且HRI響應於血紅素缺乏。這一系列信號傳導途徑被稱為“整合應激反應”（ISR），因為它們聚集在相同的分子事件上。eIF2α磷酸化導致翻譯的弱化，伴隨的結果係允許細胞應對不同的應激（Wek, R.C.等人，*Biochem Soc Trans* [生物化學學會彙報]（2006）34（Pt 1）：7-11）。

【0003】 eIF2（其由三種亞基α、β和γ組成）結合GTP和起始子Met-tRNA以形成三元複合物（eIF2-GTP-Met-tRNA$_i$），該三元複合物繼而與掃描mRNA的5’ UTR的40S核糖體亞基聯和來選擇起始AUG密碼子。當它的α-亞基磷酸化後，eIF2變成它的GTP-交換因子（GEF）的競爭性抑制物——eIF2B（Hinnebusch, A.G.和Lorsch, J.R.，*Cold Spring Harbor Perspect Biol* [冷泉港的生物學觀點]（2012）4（10））。磷酸化eIF2與eIF2B的緊密且無效結合防止eIF2複合物與GTP的載入，因此阻斷三元複合物的形成並且減少翻譯起始（Krishnamoorthy, T.等

人，*Mol Cell Biol* [分子細胞生物學]（2001）21（15）：5018-5030）。因為eIF2B的豐富度低於eIF2，總eIF2中僅小部分的磷酸化對細胞中的eIF2B活性也具有顯著影響。

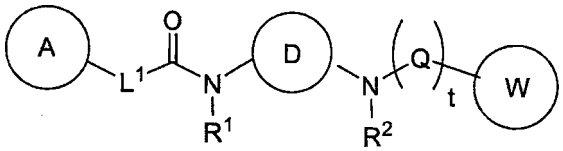
【0004】 eIF2B係複雜的分子機器，由五種不同的亞基（eIF2B1至eIF2B5）組成。eIF2B5催化GDP/GTP交換反應，並與部分同源的亞基eIF2B3一起構成“催化核心”（Williams, D.D.等人，*J Biol Chem* [生物化學雜誌]（2001）276：24697-24703）。剩餘的三種亞基（eIF2B1、eIF2B2和eIF2B4）也彼此高度同源，並且形成為eIF2B的底物eIF2提供結合位點的“調節性亞複合物”（Dev, K.等人，*Mol Cell Biol* [分子細胞生物學]（2010）30：5218-5233）。在eIF2中GDP與GTP的交換由其專用的鳥嘌呤核苷酸交換因子（GEF）eIF2B催化。eIF2B以十聚體（$B1_2B2_2B3_2B4_2B5_2$）或兩個五聚體的二聚體存在於細胞中（Gordiyenko, Y.等人，Nat Commun [自然通訊]（2014）5：3902；Wortham, N.C.等人，*FASEB J* [FASEB雜誌]（2014）28：2225-2237）並且ISRIB樣分子穩定二聚體構象，增強其內在GEF活性，使細胞對eIF2α磷酸化的細胞效應不太敏感（Sidrauski, C.等人，*eLife*（2015）e07314；Sekine, Y.等人，*Science* [科學]（2015）348：1027-1030）。因此，小分子療法可能具有減弱UPR和整體ISR的PERK分支的潛力，並且因此可用於預防和/或治療各種疾病，如神經退行性疾病、腦白質病變（leukodystrophy）、癌症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病。

【發明內容】

【0005】 本發明的特徵在於用於調整eIF2B（例如，啟動eIF2B）以及弱化ISR信號傳導途徑的化合物、組成物和方法。在一些實施方式中，本發明的特徵在於包含具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物的eIF2B調節劑（例如，eIF2B啟動劑）。在其他實施方式中，本發明的特徵在於使用具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接

受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療疾病或障礙（例如，神經退行性疾病、腦白質病變、癌症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病、或者與eIF2B或ISR途徑（例如，eIF2途徑）中的組分功能受損有關的疾病或障礙）的方法。

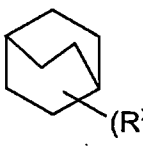
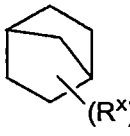
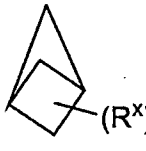
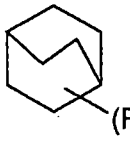
【0006】 在一個方面中，本發明的特徵在於具有化學式 (I) 之化合物：

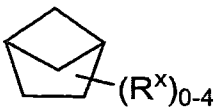


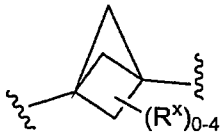
化學式 (I)

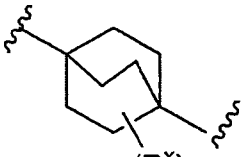
或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中D係橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基或立方烷基，其中每個橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基或立方烷基視情況被1-4個R^X取代；L^1係C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基或2員至7員的雜伸烷基，其中每個C_1-C_6伸烷基、C_1-C_6伸烯基或2員至7員的雜伸烷基視情況被1-5個R^X取代；R^1和R^2各自獨立地是氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基或矽基氧基-C_1-C_6烷基；Q係C(O)或$S(O)_2$；A和W各自獨立地是苯基或雜芳基，其中每個苯基或雜芳基視情況被1-5個R^Y取代；每個R^X獨立地選自由以下各項組成之群組：C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-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、鹵素、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-$NR^BC(O)R^D$、C(O)NR^BR^C、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-SR^E、-$S(O)R^D$和-$S(O)_2R^D$；每個R^Y獨立地選自由以下各項組成之群組：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、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-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、側氧基、鹵素、氰基、OR^A、-NR^BR^C、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、$S(R^F)_m$、$S(O)R^D$、-$S(O)_2R^D$、$S(O)NR^BR^C$、-$NR^BS(O)_2R^D$、$OS(O)R^D$、-$OS(O)_2R^D$、G^1或C_1-C_6伸烷基

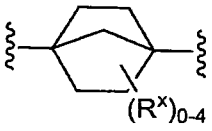
-G^1，或者在相鄰原子上的2個R^Y基團與其所附接的原子一起形成3員至7員的稠合的環烷基環、3員至7員的稠合的雜環基環、或5員至6員的稠合的雜芳基環，各自獨立地被1-5個R^X取代；每個G^1獨立地是3員至7員的環烷基、4員至7員的雜環基、芳基或5員至6員的雜芳基，其中每個3員至7員的環烷基、4員至7員的雜環基、芳基或5員至6員的雜芳基視情況被1-6個R^Z取代；每個R^Z獨立地選自由以下各項組成之群組：C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵素、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$和-$S(O)_2R^D$；在每次出現時，R^A獨立地是氫、C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、-ORA^1、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH或-$C(O)OR^D$；每個R^B和R^C獨立地是氫、C_1-C_6烷基、3員至7員的環烷基或4員至7員的雜環基，其中每個烷基、環烷基或雜環基視情況被1-6個R^Z取代；或R^B和R^C與其所附接的原子一起形成視情況被1-6個R^Z取代的3員至7員的環烷基或者雜環基環；在每次出現時，R^D獨立地是C_1-C_6烷基或鹵代-C_1-C_6烷基；每個R^E獨立地是氫、C_1-C_6烷基或鹵代-C_1-C_6烷基；每個R^F獨立地是氫、C_1-C_6烷基或鹵素；每個-RA^1係氫、C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、3員至7員的環烷基或4員至7員的雜環基；m係1、3或5；並且t係0或1。

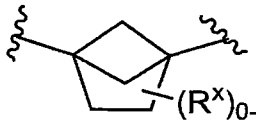
【0007】 在一些實施方式中，D係視情況被1-4個R^X取代的橋聯的單環的環烷基。在一些實施方式中，D係視情況被1-4個R^X取代的橋聯的4員至6員的環烷基。在一些實施方式中，D選自二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.1]庚烷、二環[2.2.2]辛烷或二環[2.1.1]己烷，其各自視情況被1-4個R^X取代。在一些實施方式中，D選自二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.2]辛烷或二環[2.1.1]己烷，其各自視情況被1-4個R^X取代。在一些實施方式中，D選自： 、  、  或 。在一些實施方式中，D選自：  、  或

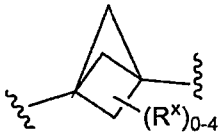


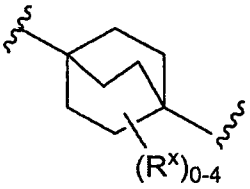
。在一些實施方式中，D選自： 

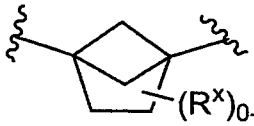
、 

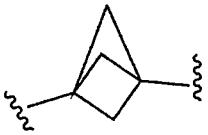
、 

或 

。在一些實施方式中，D選自： 

、 

或 

。在一些實施方式中，D被1個R^X取代。在一些實施方式中，D被一個R^X取代，並且R^X係$-OR^A$（例如，OH）。在一些實施方式中，D被0個R^X取代。在一些實施方式中，D係 
。

【0008】　在一些實施方式中，L^1係視情況被1-5個R^X取代的2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，L^1係被0個R^X取代的2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，L^1係CH_2O-*，其中“-*”指示附接至A的附接點。

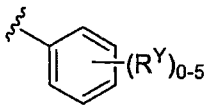
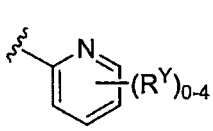
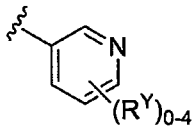
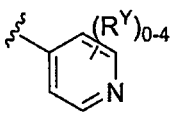
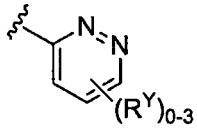
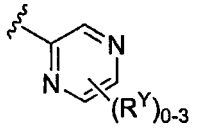
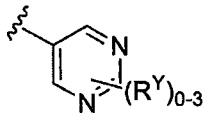
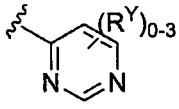
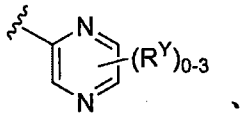
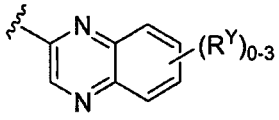
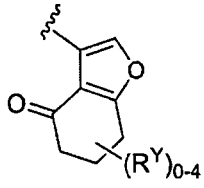
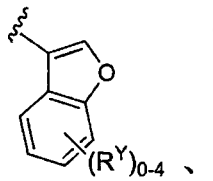
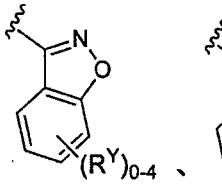
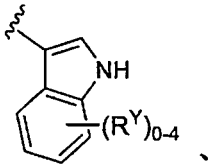
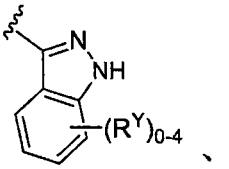
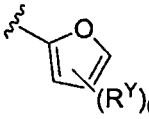
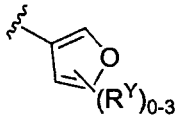
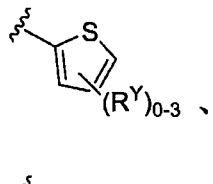
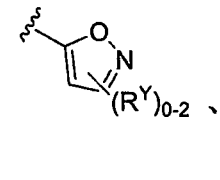
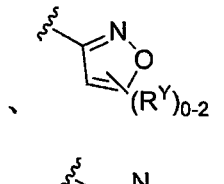
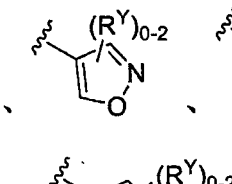
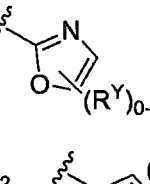
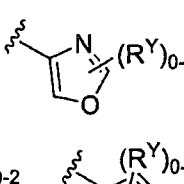
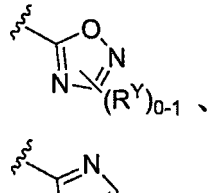
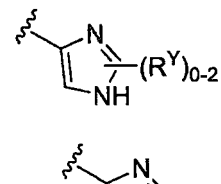
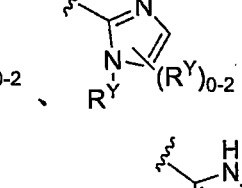
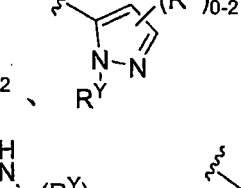
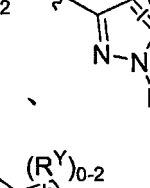
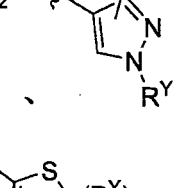
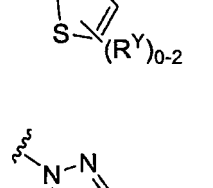
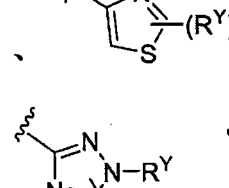
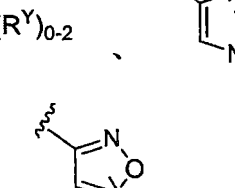
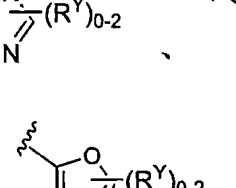
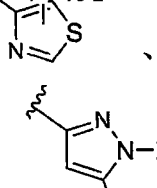
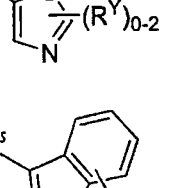
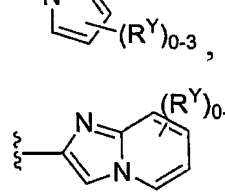
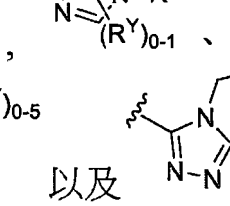
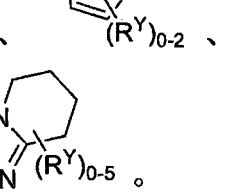
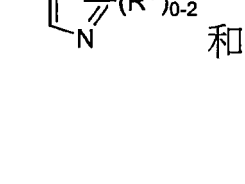
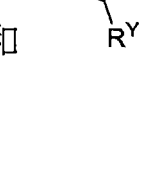
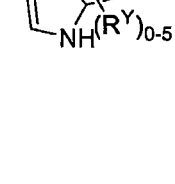
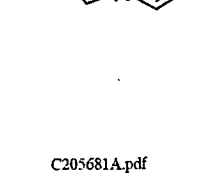
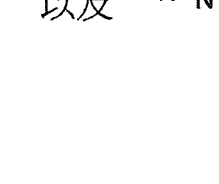
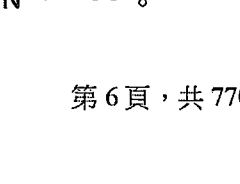
【0009】　在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

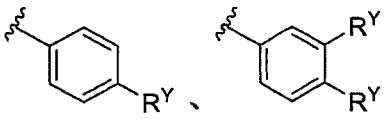
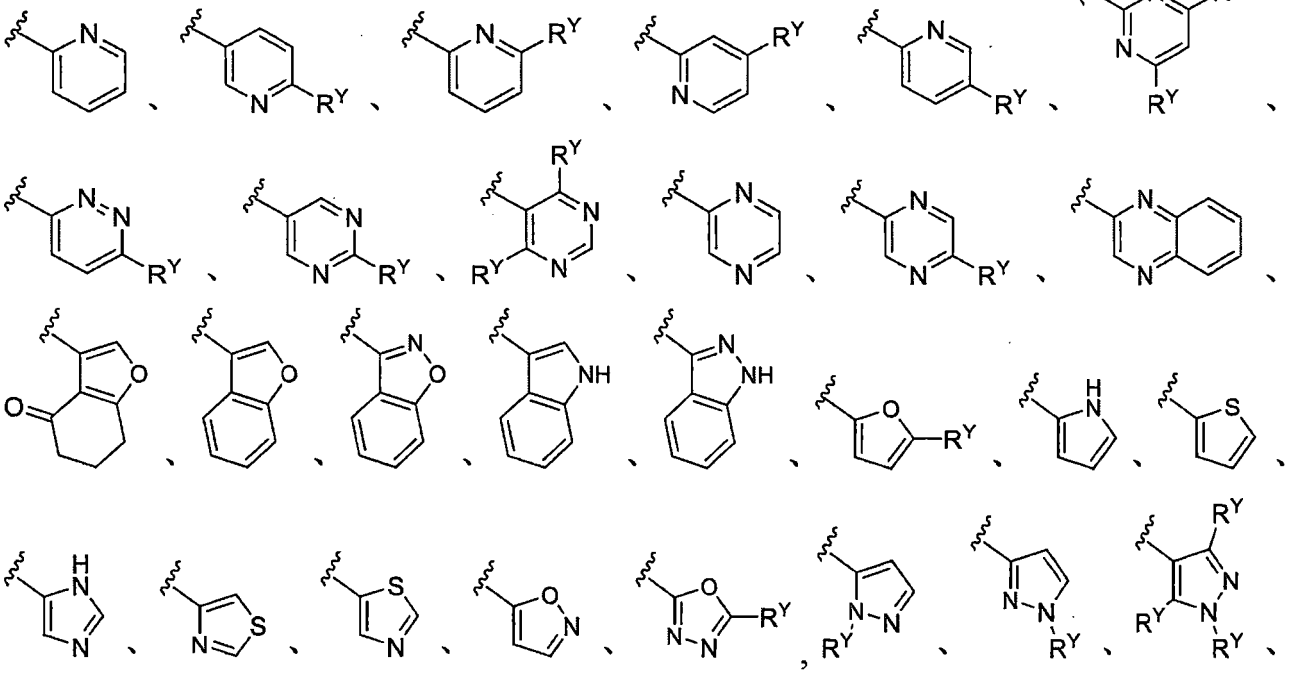
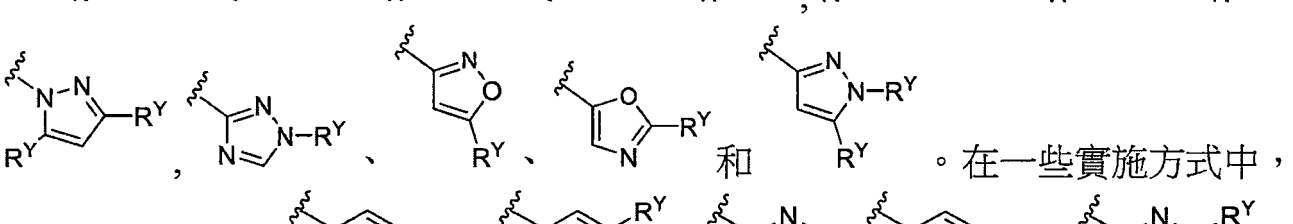
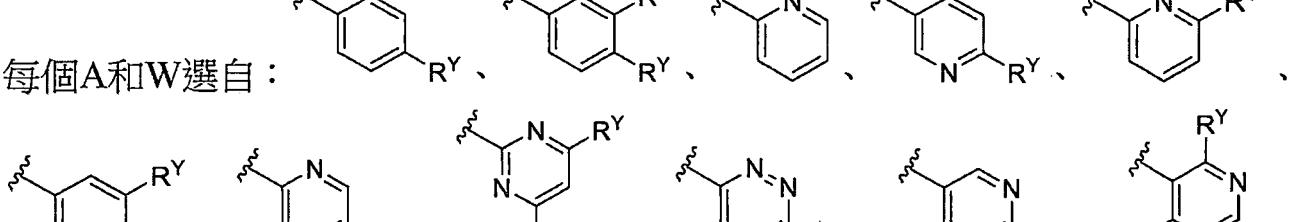
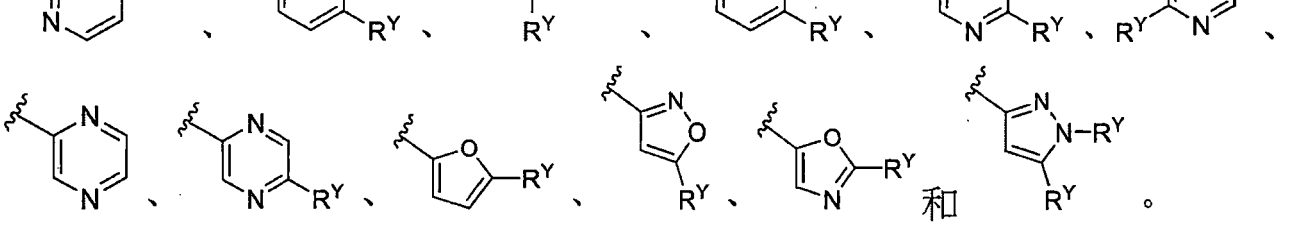
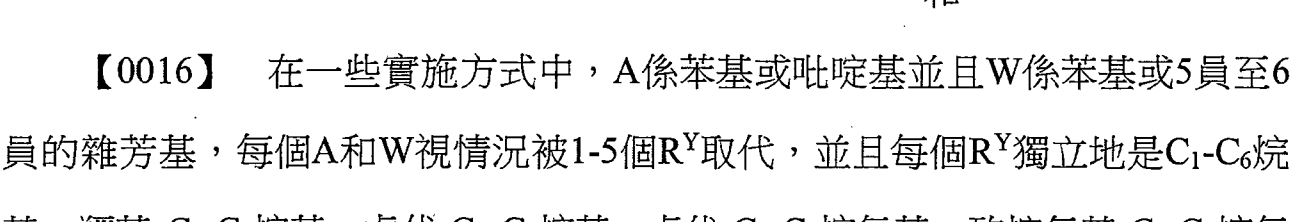
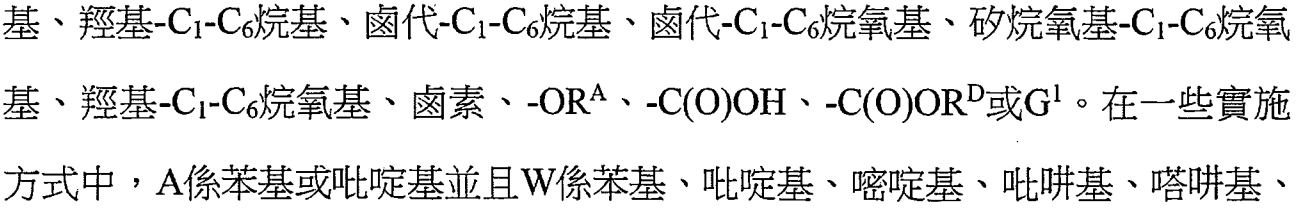
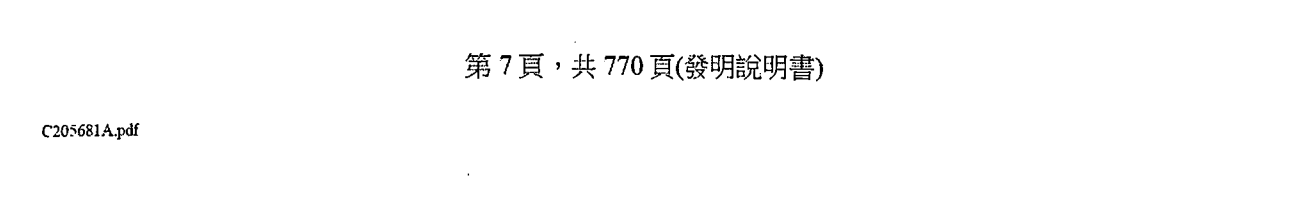
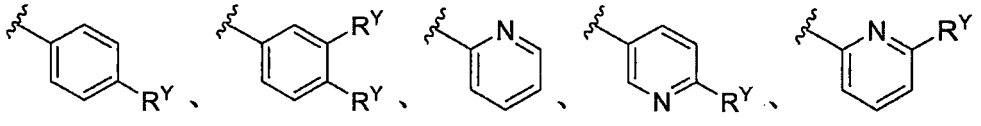
【0010】　在一些實施方式中，每個R^1和R^2獨立地是氫或C_1-C_6烷基（例如，CH_3）。在一些實施方式中，每個R^1和R^2獨立地是氫。在一些實施方式中，R^1和R^2之一獨立地是氫並且R^1和R^2中的另一個獨立地是C_1-C_6烷基（例如，CH_3）。

【0011】　在一些實施方式中，A係苯基並且W獨立地是苯基或雜芳基。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基。在一些實施方式中，A係苯基並且W係雜芳基（例如，單環的雜芳基或二環的雜芳基）。

【0012】　在一些實施方式中，W係單環的雜芳基。在一些實施方式中，W係二環的雜芳基。在一些實施方式中，W係10員的雜芳基、9員的雜芳基、6員的雜芳基或5員的雜芳基。在一些實施方式中，W係含氮的雜芳基、含氧的雜芳基或含硫的雜芳基。

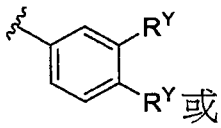
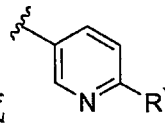
【0013】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個R^Y取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、矽基氧基-C_1-C_6烷基、鹵素、-OR^A、環烷基、雜環基、-C(O)OH、-C(O)OR^D或G^1。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況被1-5個R^Y基團取代。

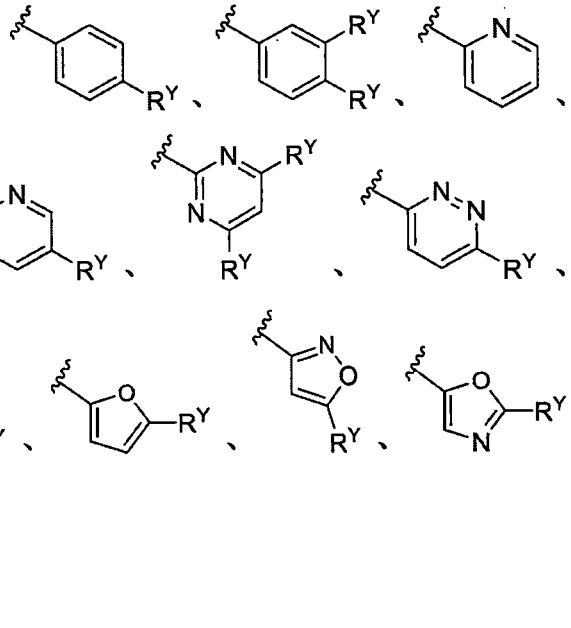
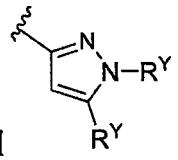
【0014】 在一些實施方式中，每個A和W選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、 、和、、以及。

【0015】 在一些實施方式中，每個A和W選自：  、  、  、  、  、  、  、  和。在一些實施方式中，每個A和W選自：  、、、、、和。

【0016】 在一些實施方式中，A係苯基或吡啶基並且W係苯基或5員至6員的雜芳基，每個A和W視情況被1-5個R^Y取代，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-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、鹵素、$-OR^A$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$或G^1。在一些實施方式中，A係苯基或吡啶基並且W係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、

噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中A和W係各自視情況被1-5個R^Y取代的。

【0017】 在一些實施方式中，A係  或  。

【0018】 在一些實施方式中，W選自：  和  。

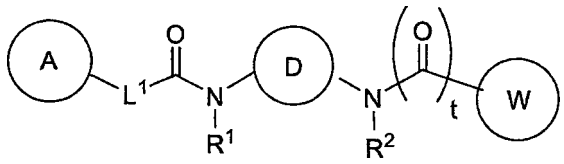
【0019】 在一些實施方式中，每個R^Y獨立地是氯、氟、CN、OH、CF_3、CHF_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_2CH_3$、$CH{=}CHCH_2OH$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NHCH_3$、$CH_2NHC(O)CH_3$、$N(CH_2CH_3)_2$、$CH_2N(CH_3)_2$、C(CH3)2OH、OCH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、OCH_2CH_2OH、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_3、CH_2OH、C(O)OH、CH_2CN、$C(O)OCH_2CH_3$、$C(O)NHCH_2CH_3$、$OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$或$G^1$。

【0020】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個R^Y取代，並且該2個R^Y與其所附接的原子一起形成3員至7員的稠合的雜環基環或5員至6員的雜芳基環，各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，該2個R^Y與其所附接的原子一起形成二氧戊環基環、六氫嘧啶基環、吡啶基環或嘧啶基環，其各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，每個R^X獨立地是氟。

【0021】 在一些實施方式中，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、味啉基、呋喃基、四氫吡啶基、

哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒咔基或吡咔基，其各自視情況被1-5個R^Z取代。在一些實施方式中，每個R^Z獨立地是OR^A、$C(O)R^D$、鹵素、鹵代-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基或$C(O)OR^D$（例如，氟、OH、OCH_3、$C(O)CH_3$或$C(O)OC(CH_3)_3$）。

【0022】 在一個方面中，本發明的特徵在於具有化學式 (I-a) 之化合物：

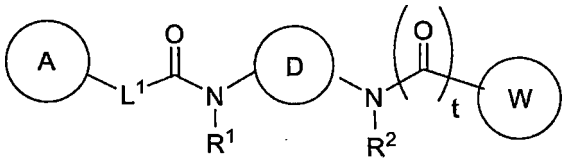


化學式 (I-a)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中D係橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基或立方烷基，其中每個橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基或立方烷基視情況被1-4個R^X取代；L^1係C_1-C_6伸烷基或2員至7員的雜伸烷基，其中每個C_1-C_6伸烷基或2員至7員的雜伸烷基視情況被1-5個R^X取代；R^1和R^2各自獨立地是氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基或矽基氧基-C_1-C_6烷基；A和W各自獨立地是苯基或5員至6員的雜芳基，其中每個苯基或5員至6員的雜芳基視情況被1-5個R^Y取代；每個R^X獨立地選自由以下各項組成之群組：C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-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、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、$-SR^E$、$-S(O)R^D$和$-S(O)_2R^D$；每個R^Y獨立地選自由以下各項組成之群組：氫、C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷氧基、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、側氧基、鹵素、氰基、OR^A、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、$S(R^F)_m$、$S(O)R^D$、$-S(O)_2R^D$和G^1；或者在相鄰原子上的2個R^Y基團與其所附接的原子一起形成3員至7員的稠合的環烷基環、3員至7員的稠合的雜環基環或5員至6員的稠合的雜芳基環，其各自視情況被1-5個R^X取代；每個G^1獨立地是3員至7員的環烷基、4員至7

員的雜環基、芳基、或5員至6員的雜芳基，其中每個3員至7員的環烷基、4員至7員的雜環基、芳基、或5員至6員的雜芳基視情況被1-3個R^Z取代；每個R^Z獨立地選自由以下各項組成之群組：C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵素、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$和-$S(O)_2R^D$；在每次出現時，R^A獨立地是氫、C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH或-$C(O)OR^D$；每個R^B和R^C獨立地是氫或C_1-C_6烷基；或R^B和R^C與其所附接的原子一起形成視情況被1-3個R^Z取代的3員至7員的環烷基環或雜環基環；在每次出現時，R^D獨立地是C_1-C_6烷基或鹵代-C_1-C_6烷基；每個R^E獨立地是氫、C_1-C_6烷基或鹵代-C_1-C_6烷基；每個R^F獨立地是氫、C_1-C_6烷基或鹵素；m係1、3或5；並且t係0或1。

【0023】 在一些實施方式中，具有化學式(I)之化合物係具有化學式(I-b)之化合物：

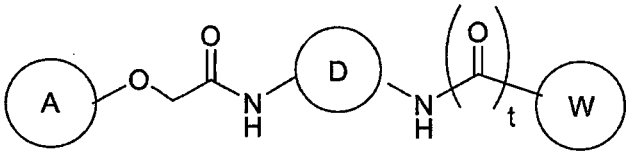


化學式(I-b)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中D係二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.2]辛烷或二環[2.1.1]己烷，其各自視情況被1-4個R^X取代；L^1係CH_2O-*，其中“-*”指示附接至A的附接點；R^1和R^2各自獨立地是氫；A和W各自獨立地是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況被1-5個R^Y基團取代；每個R^X獨立地是氟或OH；每個R^Y獨立地是氯、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、$OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$、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、嗒咔基或吡

啉基，其中每個吡咯啶基、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、嗒啉基或吡啉基視情況被1-3個R^Z取代；或在相鄰原子上的2個R^Y基團與其所附接的原子一起形成二氧戊環基環、六氫嘧啶基環、吡啶基環或嘧啶基環，其各自視情況被1-5個R^X取代；並且每個R^Z獨立地是OH、$C(O)CH_3$、Cl、F、CH_3、CF_3或$C(O)OC(CH_3)_3$；並且t係0或1。

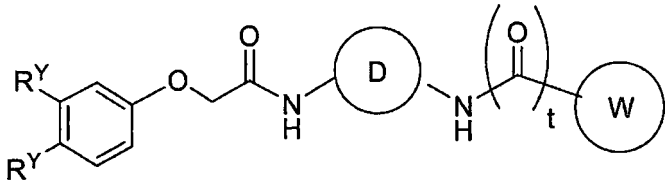
【0024】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-c) 之化合物：



化學式 (I-c)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個A、W、D和t係如針對化學式 (I) 所定義的。

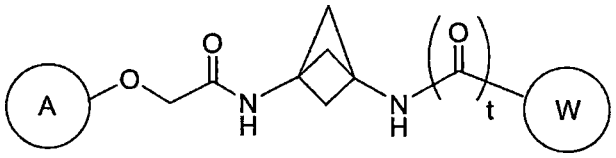
【0025】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-d) 之化合物：



化學式 (I-d)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個W、D、R^Y和t係如針對化學式 (I) 所定義的。

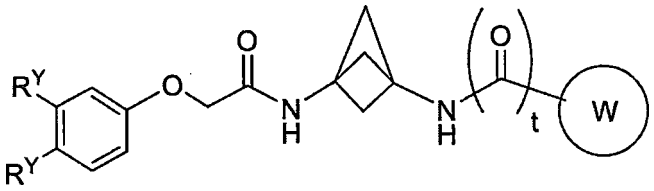
【0026】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-e) 之化合物：



化學式 (I-e)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個A、W和t係如針對化學式 (I) 所定義的。

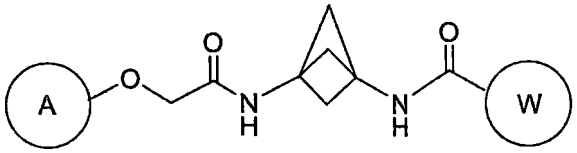
【0027】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-f) 之化合物：



化學式 (I-f)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個W、R^Y和t係如針對化學式 (I) 所定義的。

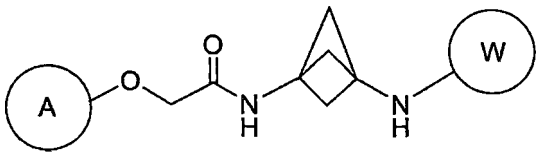
【0028】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-g) 之化合物：



化學式 (I-g)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個A和W係如針對化學式 (I) 所定義的。

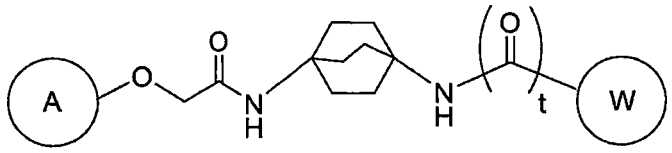
【0029】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-h) 之化合物：



化學式 (I-h)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個A和W係如針對化學式 (I) 所定義的。

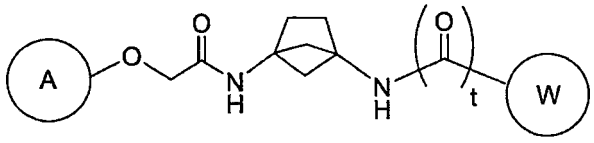
【0030】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-i) 之化合物：



化學式 (I-i)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個A、W和t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0031】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-j) 之化合物：



化學式 (I-j)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個A、W和t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0032】 在一些實施方式中，該化合物選自在表1中列出的任何化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物。

【0033】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物（例如，具有化學式 (I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-i) 或 (I-j) 之化合物）或者其藥學上可接受的鹽被配製成藥學上可接受的組成物，該組成物包含如前述申請專利範圍中任一項所述的化合物和藥學上可接受的載體。

【0034】 在另一個方面中，本發明的特徵在於在受試者中治療神經退行性疾病、腦白質病變、癌症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病、或者與eIF2B或ISR途徑（例如，eIF2途徑）中的組分功能受損有關的疾病或障礙之方法，其中該方法包括向受試者給予具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，或其組成物。

【0035】 在一些實施方式中，該方法包括治療神經退行性疾病。在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括消失的白質疾病、具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調、腦白質病變、腦白質病、髓鞘形成減少病或脫髓鞘病、智力障礙綜合症、阿茲海默症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、克-亞二氏症、額顳失智、格施謝三氏（Gerstmann-Straussler-Scheinker）病、杭丁頓氏症、失智（例如，HIV-相關的失智或雷維體失智）、庫魯病、帕金森氏病、進行性核麻痹、τ蛋白病變或蛋白粒子病。在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括消失的白質疾病。在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括精神病疾病如懼空曠症 、阿茲海默症、神經性厭食症、健忘、焦慮症、雙極性障礙、身體畸形性疾患 、心因性暴食症、幽閉恐懼症、抑鬱、妄想、第歐根尼綜合症（Diogenes syndrome）、運用障礙、失眠、孟喬森症候群、嗜睡病、自戀型人格疾患、強迫症、精神病、恐怖障礙、精神分裂症、季節性情緒疾患、類分裂性人格疾患、夢遊、社會畏懼症、藥物濫用、遲發性運動障礙、妥瑞氏症或拔毛症。在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括具有認知缺損或認知降低症狀的疾病或障礙，如阿茲海默症、帕金森氏病、杭丁頓氏症、精神分裂症、自閉症、額顳失智、失智（例如，HIV-相關的失智或雷維體失智）、年齡相關的失智、慢性創傷性腦部病變、HIV-誘導的神經認知損傷、HIV-相關的神經認知障礙、缺氧性損傷（例如，早產兒腦損傷、慢性圍產期缺氧）、創傷性腦損傷或術後認知功能障礙。在一些

實施方式中，該神經退行性疾病包括智力障礙綜合症。在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括輕度認知缺損。

【0036】 在一些實施方式中，該方法包括治療癌症。在一些實施方式中，該癌症包括胰腺癌、乳腺癌、多發性骨髓瘤或分泌細胞的癌症。在一些實施方式中，該方法包括與用於增強記憶（例如，長時記憶）的化學治療劑組合來治療癌症。

【0037】 在一些實施方式中，該方法包括治療炎性疾病。在一些實施方式中，該炎性疾病包括術後認知功能障礙、創傷性腦損傷、關節炎（例如，類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎或幼年性特發性關節炎）、全身性紅斑狼瘡（SLE）、重症肌無力、糖尿病（例如，青少年型糖尿病或1型糖尿病）、格巴二氏症候群、橋本氏（Hashimoto's）腦炎、橋本氏甲狀腺炎、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、休格倫氏症候群、血管炎、腎小球腎炎、自身免疫性甲狀腺炎、貝切特氏病、克羅恩病、潰瘍性結腸炎、大皰性類天皰瘡、類肉瘤病、魚鱗癬、格雷夫斯眼病、炎症性腸病、阿狄孫氏病、白斑病、氣喘（例如，變應性氣喘）、尋常痤瘡、乳糜瀉、慢性前列腺炎、盆腔炎、再灌注損傷、類肉瘤病、移植排斥、間質性膀胱炎或異位性皮膚炎。

【0038】 在一些實施方式中，該方法包括治療肌肉骨骼疾病。在一些實施方式中，該肌肉骨骼疾病包括肌肉萎縮、多發性硬化症、弗裡德希氏共濟失調、肌肉消耗障礙（例如，肌肉萎縮、少肌症、惡病體質）、包涵體肌病、進行性肌萎縮症、運動神經元病、腕骨隧道症候群、上髁炎、腱炎、背痛、肌肉痛、肌肉酸痛、重複性勞損症或癱瘓。

【0039】 在一些實施方式中，該方法包括治療代謝疾病。在一些實施方式中，該代謝疾病包括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、苯酮尿症、增殖性視網膜病變或卡恩斯-塞爾（Kearns-Sayre）病。

【0040】 在另一個方面中，本發明的特徵在於在受試者中治療與調整（例如，減少）eIF2B活性或水平、調整（例如，減少）eIF2α活性或水平、調整（例如，增加）eIF2α磷酸化、調整（例如，增加）磷酸化eIF2α途徑活性或調整（例如，增加）ISR活性相關的疾病或障礙之方法，其中該方法包括向受試者給予具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，或其組成物。在一些實施方式中，該疾病可以由與eIF2途徑（例如，eIF2α信號傳導途徑或ISR途徑）的成員相關的基因或蛋白質序列的突變引起。

【0041】 在另一個方面中，本發明的特徵在於治療腦白質病變如消失的白質疾病（VWMD）或具有中樞神經系統髓鞘形成減少的兒童共濟失調的方法。在一些實施方式中，該腦白質病變特徵在於在tRNA合成酶中的胺基酸突變（例如，胺基酸缺失、胺基酸添加或胺基酸取代）。在一些實施方式中，給予具有化學式 (I) 之化合物增強患有腦白質病變如消失的白質疾病（VWMD）或具有中樞神經系統髓鞘形成減少的兒童共濟失調的受試者中的eIF2B活性。

【0042】 在另一個方面中，本發明的特徵在於治療與基因或基因產物（例如，RNA或蛋白質）中的胺基酸突變（例如，胺基酸缺失、胺基酸添加或胺基酸取代）相關的疾病或障礙的方法，該基因或基因產物調整（例如，減少）蛋白質合成。在一些實施方式中，給予具有化學式 (I) 之化合物增強受試者中突變型GEF複合物的殘餘GEF活性。

【實施方式】

【0043】 本發明的特徵在於將包含具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物的化合物、組成物和方法用於例如調整（例如，啟動）eIF2B以及弱化ISR信號傳導途徑。

【定義】

化學定義

【0044】 下文更詳細地描述了特定官能團和化學術語的定義。化學元素根據元素週期表，CAS版本，*Handbook of Chemistry and Physics* [化學和物理手冊]，第75版，內封面進行鑒定，並且特定官能團通常是如在其中所定義的。此外，有機化學一般原則以及特定官能化部分和反應描述在Thomas Sorrell，*Organic Chemistry* [有機化學]，University Science Books [大學科學書籍]，Sausalito，1999；Smith和March，*March's Advanced Organic Chemistry* [*瑪律希氏高級有機化學*]，第5版，約翰·威利父子公司（John Wiley & Sons, Inc.），紐約，2001；Larock，*Comprehensive Organic Transformations* [綜合有機轉化]，VCH出版公司（VCH Publishers, Inc.），紐約，1989；以及Carruthers，*Some Modern Methods of Organic Synthesis* [一些現代有機合成方法]，第3版，劍橋大學出版社（Cambridge University Press），劍橋（Cambridge），1987中。

【0045】 本文使用的縮寫在化學和生物學領域中具有其常規含義。本文列出的化學結構和化學式根據化學領域已知的化學價態的標準規則來構建。

【0046】 本文描述的化合物可以包含一個或多個不對稱中心，並因此可以存在多種同分異構物形式，例如，鏡像異構物和/或非鏡像異構物。例如，本文描述的化合物可以呈個體的鏡像異構物、非鏡像異構物或幾何異構物的形式，或者可以呈立體異構物的混合物（包括外消旋混合物和呈一種或多種立體異構物富集的混合物）的形式。藉由熟習該項技術者已知的方法可以從混合物中分離異構物，該等方法包括手性高壓液相層析法（HPLC）和手性鹽的形成和結晶；或可以藉由不對稱合成來製備較佳的異構物。參見例如，Jacques等人，*Enantiomers, Racemates and Resolutions [鏡像異構物、消旋體和拆分]*（威力出版公司（Wiley Interscience）紐約，1981）；Wilen等人，*Tetrahedron [四面體]* 33:

2725（1977）；Eliel，*Stereochemistry of Carbon Compounds [碳化合物的立體化學]*（麥格勞-希爾出版公司（McGraw-Hill，紐約，1962）；和Wilen，*Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions [分解劑和光學解析度表]* 第268頁（E.L. Eliel編輯，聖母大學出版社（Univ. of Notre Dame Press），聖母大學（Notre Dame），於1972年）。此外，本發明涵蓋本文描述的化合物呈基本上不含其他異構物的單獨異構物，並且可替代地，呈多種異構物的混合物。

【0047】 如在此使用的，純的鏡像異構物化合物基本上不含該化合物的其他鏡像異構物或立體異構物（即呈鏡像異構物過量）。話句話說，“S”型化合物基本上不含“R”型化合物並且因此呈“R”型鏡像異構物過量。術語“鏡像異構物純的”或“純的鏡像異構物”是指該化合物包括按重量計多於75%、按重量計多於80%、按重量計多於85%、按重量計多於90%、按重量計多於91%、按重量計多於92%、按重量計多於93%、按重量計多於94%、按重量計多於95%、按重量計多於96%、按重量計多於97%、按重量計多於98%、按重量計多於99%、按重量計多於99.5%或按重量計多於99.9%的鏡像異構物。在某些實施方式中，重量基於化合物的所有鏡像異構物或立體異構物的總重量。

【0048】 在本文提供的組成物中，鏡像異構物純的化合物可以與其他活性或非活性成分存在。例如，包含鏡像異構物純的R-化合物的藥物組成物可以包括例如約90%賦形劑和約10%鏡像異構物純的R-化合物。在某些實施方式中，在此類組成物中的該鏡像異構物純的R-化合物例如可以包括按重量計至少約95% R-化合物和按重量計至多約5% S-化合物（按化合物的總重量計）。例如，包含鏡像異構物純的S-化合物的藥物組成物可以包括例如約90%賦形劑和約10%鏡像異構物純的S-化合物。在某些實施方式中，在此類組成物中的該鏡像異構物純的S-化合物例如可以包括按重量計至少約95% S-化合物和按重量計至多

約5% R-化合物（按化合物的總重量計）。在某些實施方式中，可以用很少或不用賦形劑或載體來配製活性成分。

【0049】 本文描述的化合物也可以包括一種或多種同位素取代。例如，H可以呈包括^{1}H、^{2}H（D或氘）和^{3}H（T或氚）的任何同位素形式；C可以呈包括^{12}C、^{13}C和^{14}C的任何同位素形式；O可以呈包括^{16}O和^{18}O的任何同位素形式；等等。

【0050】 本文使用的冠詞“一/一個/種(a/an)”可以是指一個/種或多於一個/種（即，至少一個/種）該冠詞的語法賓語。作為實例，“一個類似物”意指一個類似物或多於一個類似物。

【0051】 當列出一系列值時，其旨在涵蓋範圍內的每個值和子範圍。例如“C_1-C_6烷基”旨在涵蓋C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6烷基。

【0052】 以下術語旨在具有下面給出的含義，並且對於理解本發明的描述和預期範圍係有用的。

【0053】 “烷基”是指具有從1至20個碳原子的直鏈或支鏈的飽和烴基基團（“C_1-C_{20}烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1至12個碳原子（“C_1-C_{12}烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1至8個碳原子（“C_1-C_8烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1至6個碳原子（“C_1-C_6烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1至5個碳原子（“C_1-C_5烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1至4個碳原子（“C_1-C_4烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1至3個碳原子（“C_1-C_3烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1至2個碳原子（“C_1-C_2烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1個碳原子（“C_1烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有2至6個碳原子（“C_2-C_6

烷基”）。C_1-C_6烷基基團的實例包括甲基（C_1）、乙基（C_2）、正丙基（C_3）、異丙基（C_3）、正丁基（C_4）、三級丁基（C_4）、二級丁基（C_4）、異丁基（C_4）、正戊基（C_5）、3-戊烷基（C_5）、戊基（C_5）、新戊基（C_5）、3-甲基-2-丁烷基（C_5）、三級戊基（C_5）和正己基（C_6）。烷基基團的另外的實例包括正庚基（C_7）、正辛基（C_8）等等。烷基基團的每個例子可以獨立地被視情況取代（即未經取代的（“未經取代的烷基”）或被一個或多個取代基取代的（“取代的烷基”））；例如，如從1至5個取代基、1至3個取代基、或1個取代基。在某些實施方式中，烷基基團係未經取代的C_{1-10}烷基（例如-CH_3）。在某些實施方式中，烷基基團係取代的C_{1-6}烷基。常見的烷基縮寫包括Me（-CH_3）、Et（-CH_2CH_3）、iPr（-$CH(CH_3)_2$）、nPr（-$CH_2CH_2CH_3$）、n-Bu（-$CH_2CH_2CH_2CH_3$）或i-Bu（-$CH_2CH(CH_3)_2$）。

【0054】 術語“伸烷基”本身或作為另一取代基的部分，除非另有說明，意指衍生自烷基的二價基團，由-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-作為示例但並不限於此。典型地，烷基（或伸烷基）基團具有從1至24個碳原子，在本發明中較佳的是那些具有10個或更少個碳原子的基團。術語“伸烯基”本身或作為另一取代基的部分，除非另有說明，意指衍生自烯烴的二價基團。伸烷基基團可以被描述為例如，C_1-C_6員伸烷基，其中術語“員”是指在該部分中的非氫原子。

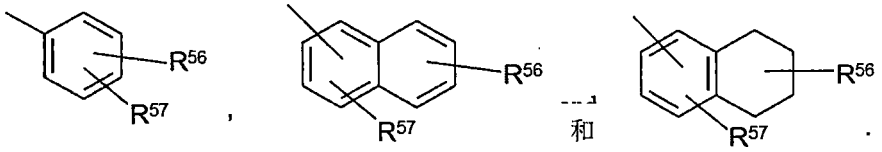
【0055】 “烯基”是指具有從2至20個碳原子、一個或多個碳碳雙鍵並且沒有三鍵的直鏈或支鏈烴基基團（“C_2-C_{20}烯基”）。在一些實施方式中，烯基基團具有2至10個碳原子（“C_2-C_{10}烯基”）。在一些實施方式中，烯基基團具有2至8個碳原子（“C_2-C_8烯基”）。在一些實施方式中，烯基基團具有2至6個碳原子（“C_2-C_6烯基”）。在一些實施方式中，烯基基團具有2至5個碳原子（“C_2-C_5烯基”）。在一些實施方式中，烯基基團具有2至4個碳原子（“C_2-C_4烯基”）。在一些實施方式中，烯基基團具有2至3個碳原子（“C_2-C_3烯基”）。

在一些實施方式中，烯基基團具有2個碳原子（“C_2烯基”）。一個或多個碳碳雙鍵可以是內部的（如在2-丁烯基中）或末端的（如在1-丁烯基中）。C_2-C_4烯基基團的實例包括乙烯基（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）等等。C_2-C_6烯基基團的實例包括上述的C_{2-4}烯基基團，以及戊烯基（C_5）、戊二烯基（C_5）、己烯基（C_6）等等。烯基的另外的實例包括庚烯基（C_7）、辛烯基（C_8）、辛三烯基（C_8）等等。烯基基團的每個例子可以獨立地被視情況取代（即未經取代的（“未經取代的烯基”）或被一個或多個取代基取代的（“取代的烯基”））；例如，如從1至5個取代基、1至3個取代基、或1個取代基。在某些實施方式中，烯基基團係未經取代的C_{2-10}烯基。在某些實施方式中，烯基基團係取代的C_{2-6}烯基。

【0056】 “芳基”是指具有6-14個環碳原子的單環的或多環的(例如二環或三環)4n+2芳香族環系統(例如，在環陣列中具有共用的6、10或14個π電子)，並在芳香族的環系統中提供零個雜原子的基團（“C_6-C_{14}芳基”）。在一些實施方式中，芳基基團具有六個環碳原子（“C_6芳基”；例如苯基）。在一些實施方式中，芳基基團具有十個環碳原子（“C_{10}芳基”；例如萘基如1-萘基和2-萘基）。在一些實施方式中，芳基基團具有十四個環碳原子（“C_{14}芳基”；例如蒽基）。芳基基團可以被描述為例如，C_6-C_{10}員芳基，其中術語“員”是指在該部分中的非氫環原子。芳基基團包括但不限於苯基、萘基、茚基和四氫萘基。芳基基團的每個例子可以獨立地被視情況取代，*即*未經取代的（“未經取代的芳基”）或被一個或多個取代基取代的（“取代的芳基”）。在某些實施方式中，芳基基團係未經取代的C_6-C_{14}芳基。在某些實施方式中，芳基基團係取代的C_6-C_{14}芳基。

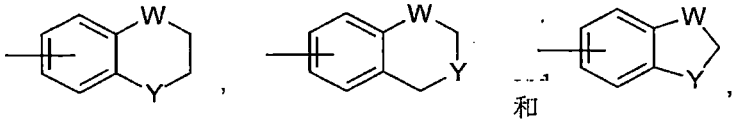
【0057】 在某些實施方式中，芳基基團被一個或多個選自以下各項的基團取代：鹵素、C_1-C_8烷基、鹵代-C_1-C_8烷基、鹵代氧基-C_1-C_8烷基、氰基、羥基、烷氧基-C_1-C_8烷基和胺基。

【0058】 代表性取代的芳基的實例包括以下各項：



其中R^{56}和R^{57}的一個可以是氫，並且R^{56}和R^{57}的至少一個各自獨立地選自C_1-C_8烷基、鹵代-C_1-C_8烷基、4員至10員雜環基、烷醯基、烷氧基-C_1-C_8烷基、雜芳基氧基、烷基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、$NR^{58}COR^{59}$、$NR^{58}SOR^{59}NR^{58}SO_2R^{59}$、C(O)O烷基、C(O)O芳基、$CONR^{58}R^{59}$、$CONR^{58}OR^{59}$、$NR^{58}R^{59}$、$SO_2NR^{58}R^{59}$、S-烷基、S(O)-烷基、$S(O)_2$-烷基、S-芳基、S(O)-芳基、$S(O_2)$-芳基；或者$R^{56}$和$R^{57}$可以連接以形成5至8個原子的環（飽和的或不飽和的），視情況含有一個或多個選自下組的雜原子：N、O或S。

【0059】 其他具有稠合的雜環基基團的代表性芳基基團包括以下各項：



其中每個W選自$C(R^{66})_2$、NR^{66}、O和S；並且每個Y選自羰基、NR^{66}、O和S；並且R^{66}獨立地是氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}環烷基、4員至10員雜環基、C_6-C_{10}芳基和5員至10員雜芳基。

【0060】 “亞芳基”和“雜亞芳基”單獨或作為另一個取代基的部分是指分別衍生自芳基和雜芳基的二價基團。雜芳基基團的非限制性實例包括吡啶基、嘧啶基、苯硫基、噻吩基、呋喃基、吲哚基、苯并噻二唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二噁唑基、硫雜萘基（thianaphthanyl）、吡咯并吡啶基、吲唑基、喹啉基（quinolinyl）、喹噁啉基、吡啶并吡咑基、喹唑啉基、苯并異噁唑

基、咪唑并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯基、萘基、聯苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啉基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、呋喃基噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、噁唑基、苯并咪唑基、異喹啉基、噻二唑基、噁二唑基、吡咯基、噁唑基、三唑基、四唑基、苯并噻二唑基、異噻唑基、吡唑并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基或喹啉基（quinolyl）。以上實例可以是取代的或未經取代的，並且上述每個雜芳基實例的二價基團係雜亞芳基的非限制性實例。

【0061】 “鹵代”或“鹵素”獨立地或作為另一個取代基的部分，除非另有說明，意指氟（F）、氯（Cl）、溴（Br）或碘（I）原子。術語“鹵化物”自身或作為另一個取代基的部分是指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物原子。在某些實施方式中，鹵代基團係氟或氯。

【0062】 此外，術語如“鹵代烷基”是指包括單鹵代烷基和多鹵代烷基。例如，術語“鹵代-C_1-C_6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-溴丙基等等。

【0063】 術語“雜烷基”自身或與另一個術語結合，除非另有說明，意指非環穩定的直鏈或支鏈或其組合，包括至少一個碳原子和至少一個選自下組的雜原子，該組由以下各項組成：O、N、P、Si和S，並且其中氮和硫原子可以視情況被氧化，並且氮雜原子可以視情況被季銨化。該一個或多個雜原子O、N、P、S和Si可以放置在雜烷基基團的任何內部位置上或在烷基基團附接至分子的其餘部分的位置上。示例性雜烷基基團包括但不限於：$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2$、$-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$、$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$、$-O-CH_3$和$-O-CH_2-CH_3$。多達兩個或三個雜原子可以是連續的，如例如$-CH_2-NH-OCH_3$和$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$。在列舉

“雜烷基”的情況下，隨後列舉特定的雜烷基基團，如-CH_2O、-NR^BR^C等等，可以理解的是術語雜烷基和-CH_2O或-NR^BR^C不是冗餘的或互相排斥的。相反，為了更加清楚，列舉特定的雜烷基。因此，術語“雜烷基”在此不應被解釋為排除特定雜烷基基團如-CH_2O、-NR^BR^C等等。

【0064】 類似地，術語“雜伸烷基”其自身或作為另一個取代基的部分，除非另有說明，意指衍生自雜烷基的二價基團，由-CH_2O-和-CH_2CH_2O-作為示例但並不限於此。雜伸烷基基團可以被描述為例如，2員至7員雜伸烷基，其中術語“員”是指在該部分中的非氫原子。對於雜伸烷基基團，雜原子也可以佔據鏈的任一個或兩個末端（例如，伸烷基氧基、伸烷基二氧基、伸烷基胺基、伸烷基二胺基等等）。還進一步，對於伸烷基和雜伸烷基連接基團，連接基團的取向不被連接基團的化學式中所寫的方向所暗示。例如，化學式-$C(O)_2R'$-可以代表-$C(O)_2R'$-和-$R'C(O)_2$-。

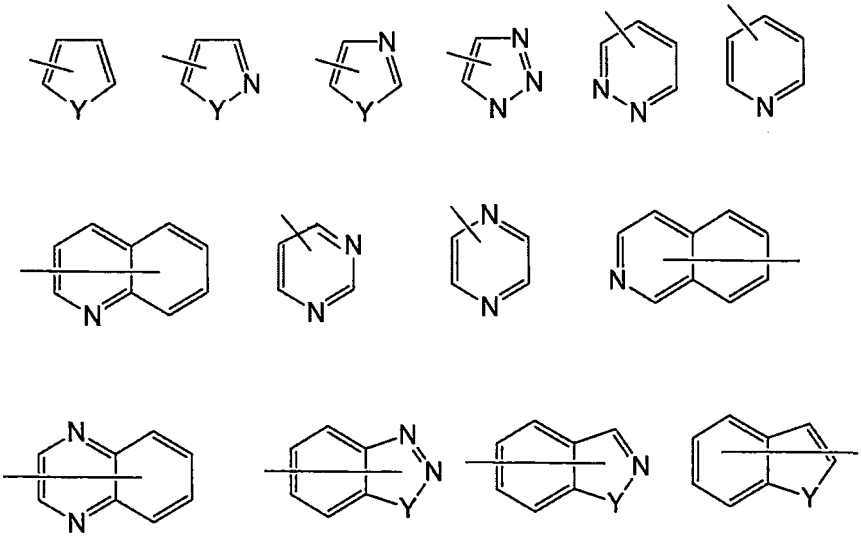
【0065】 “雜芳基”是指具有環碳原子和1-4個提供在芳香族的環系統中的環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧和硫）的5員至10員單環的或二環4n+2芳香族的環系統（例如，在環陣列中具有共用的6或10個π電子）的基團（“5員至10員雜芳基”）。在含有一個或多個氮原子的雜芳基基團中，當化合價允許時，附接點可以是碳原子或氮原子。雜芳基二環環系統在一個或兩個環中可以包括一個或多個雜原子。如以上所定義的，“雜芳基”也包括其中該雜芳基環係與一個或多個芳基基團稠合的（其中附接點在芳基上或雜芳基環上）環系統，並在此類例子中，環成員的數目表示稠合的（芳基/雜芳基）環系統中環成員的數目。二環雜芳基基團（其中一個環不含雜原子（例如，吲哚基、喹啉基、咔唑基等等））的附接點可以在，*即*含有雜原子（例如2-吲哚基）的或不含有雜原子（例如5-吲哚基）的環上。雜芳基基團可以被描述為例如，6員至10員雜芳基，其中術語“員”是指在該部分中的非氫環原子。

【0066】 在一些實施方式中，雜芳基基團是指具有環碳原子和提供在芳香族的環系統中的1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧和硫）的5員至10員芳香族的環系統（“5員至10員雜芳基”）。在一些實施方式中，雜芳基基團是指具有環碳原子和提供在芳香族的環系統中的1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧和硫）的5員至8員芳香族的環系統（“5員至8員雜芳基”）。在一些實施方式中，雜芳基基團是指具有環碳原子和提供在芳香族的環系統中1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧和硫）的5員至6員芳香族的環系統（“5員至6員雜芳基”）。在一些實施方式中，5員至6員雜芳基具有選自氮、氧和硫的1-3個環雜原子。在一些實施方式中，5員至6員雜芳基具有選自氮、氧和硫的1-2個環雜原子。在一些實施方式中，5員至6員雜芳基具有選自氮、氧和硫的1個雜原子。雜芳基基團的每個例子可以獨立地被視情況取代，*即*未經取代的（“未經取代的雜芳基”）或被一個或多個取代基取代的（“取代的雜芳基”）。在某些實施方式中，雜芳基基團係未經取代的5員至14員雜芳基。在某些實施方式中，雜芳基基團係取代的5員至14員雜芳基。

【0067】 含有一個雜原子的示例性5員雜芳基基團包括不限於吡咯基、呋喃基和苯硫基。含有兩個雜原子的示例性5員雜芳基基團包括但不限於咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基和異噻唑基。含有三個雜原子的示例性5員雜芳基基團包括但不限於三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有四個雜原子的示例性5員雜芳基基團包括但不限於四唑基。含有一個雜原子的示例性6員雜芳基基團包括但不限於吡啶基。含有兩個雜原子的示例性6員雜芳基基團包括但不限於嗒咔基、嘧啶基和吡咔基。含有三個或四個雜原子的示例性6員雜芳基基團分別地包括但不限於三咔基和四咔基。含有一個雜原子的示例性7員雜芳基基團包括但不限於氮雜環庚三烯基、氧雜環庚三烯基和硫雜環庚三烯基。示例性5,6-二環雜芳基基團包括但不限於，吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并

苯硫基、異苯并苯硫基、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、吲咔巾基以及嘌呤基。示例性6,6-二環雜芳基基團包括但不限於萘啶基、喋啶基、喹啉基、異喹啉基、啉基、喹噁啉基、酞肼基和喹唑啉基。

【0068】 代表性雜芳基的實例包括以下化學式：



其中每個Y選自羰基、N、NR^{65}、O和S；並且R^{65}獨立地是氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}環烷基、4員至10員雜環基、C_6-C_{10}芳基和5員至10員雜芳基。

【0069】 “環烷基”是指具有從3至10個環碳原子的非芳香族環烴基（“C_3-C_{10}環烷基”）並在非芳香族的環系統中有零個雜原子。在一些實施方式中，環烷基基團具有3至8個環碳原子（“C_3-C_8環烷基”）。在一些實施方式中，環烷基基團具有3至6個環碳原子（“C_3-C_6環烷基”）。在一些實施方式中，環烷基基團具有3至6個環碳原子（“C_3-C_6環烷基”）。在一些實施方式中，環烷基基團具有5至10個環碳原子（“C_5-C_{10}環烷基”）。環烷基基團可以被描述為例如，C_4-C_7員的環烷基，其中術語“員”是指在該部分中的非氫環原子。示例性C_3-C_6環烷基基團包括但不限於環丙基（C_3）、環丙烯基（C_3）、環丁基（C_4）、環丁烯基（C_4）、環戊基（C_5）、環戊烯基（C_5）、環己基（C_6）、環己烯基（C_6）、環己二烯基（C_6）等等。示例性C_3-C_8環烷基基團包括但不限於上述的

C_3-C_6環烷基基團以及環庚基（C_7）、環庚烯基（C_7）、環庚二烯基（C_7）、環庚三烯基（C_7）、環辛基（C_8）、環辛烯基（C_8）、立方烷基（C_8）、二環[1.1.1]戊烷基（C_5）、二環[2.2.2]辛烷基（C_8）、二環[2.1.1]己烷基（C_6）、二環[3.1.1]庚烷基（C_7）等等。示例性C_3-C_{10}環烷基基團包括但不限於上述的C_3-C_8環烷基基團以及環壬基（C_9）、環壬烯基（C_9）、環癸基（C_{10}）、環癸烯基（C_{10}）、八氫-1*H*-茚基（C_9）、十氫萘基（C_{10}）、螺[4.5]癸烷基（C_{10}）等等。如先前實例所描述，在某些實施方式中，環烷基基團係單環的（“單環的環烷基”）或含有稠合的、橋聯的或螺環系統如二環系統（“二環的環烷基”），並可以是飽和的或可以是部分不飽和的。“環烷基”也包括環系統，其中如以上所定義的環烷基環與一個或多個芳基基團稠合，其中附接點在環烷基環上，並在此類實例中，碳數繼續表示環烷基環系統中的碳數。環烷基基團的每個例子可以獨立地被視情況取代，*即*未經取代的（“未經取代的環烷基”）或被一個或多個取代基取代的（“取代的環烷基”）。在某些實施方式中，環烷基基團係未經取代的C_3-C_{10}環烷基。在某些實施方式中，環烷基基團係取代的C_3-C_{10}環烷基。

【0070】 在一些實施方式中，“環烷基”係具有從3至10個環碳原子的單環的、飽和的環烷基基團（“C_3-C_{10}環烷基”）。在一些實施方式中，環烷基基團具有3至8個環碳原子（“C_3-C_8環烷基”）。在一些實施方式中，環烷基基團具有3至6個環碳原子（“C_3-C_6環烷基”）。在一些實施方式中，環烷基基團具有5至6個環碳原子（“C_5-C_6環烷基”）。在一些實施方式中，環烷基基團具有5至10個環碳原子（“C_5-C_{10}環烷基”）。C_5-C_6環烷基基團的實例包括環戊基（C_5）和環己基（C_5）。C_3-C_6環烷基基團的實例包括上述的C_5-C_6環烷基基團以及環丙基（C_3）和環丁基（C_4）。C_3-C_8環烷基基團的實例包括上述的C_3-C_6環烷基基團以及環庚基（C_7）和環辛基（C_8）。除非另有規定，環烷基基團的每個例子獨立地未經取代（“未經取代的環烷基”）或被一個或多個取代基取代（“取代

的環烷基”）。在某些實施方式中，環烷基基團係未經取代的C_3-C_{10}環烷基。在某些實施方式中，環烷基基團係取代的C_3-C_{10}環烷基。

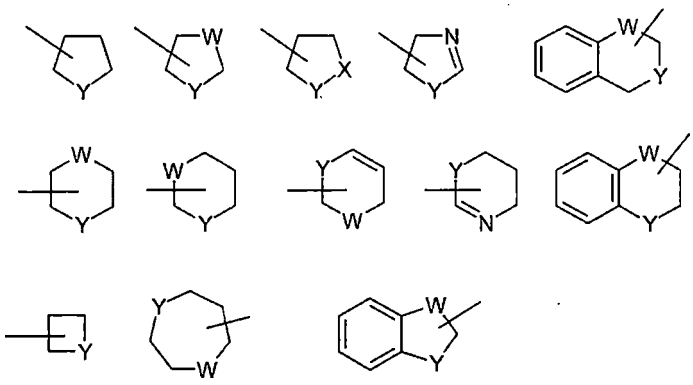
【0071】 “雜環基”或“雜環的”是指具有環碳原子和1至4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷以及矽）的3員至10員非芳香族環系統的基團（“3員至10員雜環基”）。在含有一個或多個氮原子的雜環基基團中，當化合價允許時，附接點可以是碳原子或氮原子。雜環基基團可以是單環的（“單環的雜環基”）或稠合的、橋聯的或螺環系統如二環系統（“二環雜環基”），並可以是飽和的或可以是部分不飽和的。雜環基二環環系統在一個或兩個環中可以包括一個或多個雜原子。“雜環基”也包括如下環系統，其中如以上所定義的雜環基環與一個或多個環烷基基團稠合，其中附接點在環烷基上或雜環基環上，或者如下環系統，其中如以上所定義的雜環基環與一個或多個芳基或雜芳基基團稠合，其中附接點在雜環基環上，並在此類實例中，碳數繼續表示雜環基環系統中的碳數。雜環基基團可以被描述為例如3員至7員的雜環基，其中術語“員”是指在此部分中的非氫環原子，即碳、氮、氧、硫、硼、磷以及矽。雜環基的每個例子可以獨立地被視情況取代，*即*未經取代的（“未經取代的雜環基”）或被一個或多個取代基取代的（“取代的雜環基”）。在某些實施方式中，雜環基基團係未經取代的3員至10員雜環基。在某些實施方式中，雜環基基團係取代的3員至10員雜環基。

【0072】 在一些實施方式中，雜環基基團係具有環碳原子和1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧、硫，硼、磷和矽）的5員至10員非芳香族的環系統（“5員至10員雜環基”）。在一些實施方式中，雜環基基團係具有環碳原子和1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧和硫）的5員至8員非芳香族的環系統（“5員至8員雜環基”）。在一些實施方式中，雜環基基團係具有環碳原子和1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧和硫）

的5員至6員非芳香族的環系統（“5員至6員雜環基”）。在一些實施方式中，5員至6員雜環基具有選自氮、氧和硫的1-3個環雜原子。在一些實施方式中，5員至6員雜環基具有選自氮、氧和硫的1-2個環雜原子。在一些實施方式中，5員至6員雜環基具有選自氮、氧和硫的一個環雜原子。

【0073】 含有一個雜原子的示例性3員雜環基基團包括但不限於氮雜環丙烷基、環氧乙烷基、硫雜環丙烷基（thiorenyl）。含有一個雜原子的示例性4員雜環基基團包括但不限於氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基和硫雜環丁烷基。含有一個雜原子的示例性5員雜環基基團包括但不限於四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫苯硫基、二氫苯硫基、吡咯啶基、二氫吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有兩個雜原子的示例性5員雜環基基團包括但不限於二氧戊環基、氧雜硫戊環基、二硫戊環基和噁唑啶-2-酮。含有三個雜原子的示例性5員雜環基基團包括但不限於三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一個雜原子的示例性6員雜環基基團包括但不限於哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基和硫雜環己烷基。含有兩個雜原子的示例性6員雜環基基團包括但不限於哌吩基、味啉基、二噻烷基、二噁烊基。含有兩個雜原子的示例性6員雜環基基團包括但不限於三吩烷基。含有一個雜原子的示例性7員雜環基基團包括但不限於氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基和硫雜環庚烷基。含有一個雜原子的示例性8員雜環基基團包括但不限於氮雜環辛烷基、氧雜環辛烷基和硫雜環辛烷基。稠合至C_6芳基環的示例性5員雜環基基團（在此也稱為5,6-二環雜環）包括但不限於二氫吲哚基、異二氫吲哚基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等等。稠合至芳基環的示例性6員雜環基基團（在此也稱為6,6-二環雜環）包括但不限於四氫喹啉基、四氫異喹啉基等等。

【0074】 雜環基基團的具體實例顯示在以下說明性實例中：



其中每個W選自CR^{67}、$C(R^{67})_2$、NR^{67}、O和S；並且每個Y選自NR^{67}、O和S；並且R^{67}獨立地是氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}環烷基、4員至10員雜環基、C_6-C_{10}芳基和5員至10員雜芳基。該等雜環基環可以視情況被一個或多個選自下組的基團取代，該組由以下各項組成：醯基、醯基胺基、醯基氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基胺基、胺基、取代的胺基、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、芳基氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫醇、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-$S(O)_2$-烷基和-$S(O)_2$-芳基。取代基團包括羰基或硫代羰基，該等取代基團提供例如內醯胺和脲衍生物。

【0075】 “含氮的雜環基”基團意指含有至少一個氮原子的4員至7員非芳香族的環基團，例如但不限於味啉、哌啶（例如2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基）、吡咯啶（例如2-吡咯啶基和3-吡咯啶基）、氮雜環丁烷、吡咯啶酮、咪唑啉、咪唑啉酮、2-吡唑啉、吡唑烷、哌啡和N-烷基哌啡（如N-甲基哌啡）。具體的實例包括氮雜環丁烷、哌啶酮和哌啡酮。

【0076】 “胺基”是指基團-$NR^{70}R^{71}$，其中R^{70}和R^{71}各自獨立地是氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}環烷基、4員至10員雜環基、C_6-C_{10}芳基和5員至10員雜芳基。在一些實施方式中，胺基是指NH_2。

【0077】 “氰基”是指基團-CN。

【0078】 “羥基”是指基團-OH。

【0079】 如本文所定義的，烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基基團係視情況取代的（例如，“取代的”或“未經取代的”烷基、“取代的”或“未經取代的”烯基、“取代的”或“未經取代的”炔基、“取代的”或“未經取代的”環烷基、“取代的”或“未經取代的”雜環基、“取代的”或“未經取代的”芳基或者“取代的”或“未經取代的”雜芳基基團）。通常，術語“取代的”（無論是否在術語“視情況”之後）意指存在於基團中的至少一個氫（例如，碳原子或氮原子）被一個允許的取代基（例如在取代時產生穩定的化合物（例如，不能自發地藉由重排、環化、消除或其他反應進行轉化的化合物）的取代基）置換。除非另有指示，“取代的”基團在基團的一個或多個可取代的位置具有取代基，並且當在給定的結構中多於一個位置被取代時，在每個位置的取代基係相同的或不同的。術語“取代的”被考慮包括用有機化合物的所有允許的取代基進行取代，如本文所述的任何導致形成穩定化合物的取代基。本發明考慮任何以及所有此類組成物，以便獲得穩定的化合物。出於本發明的目的，雜原子（如氮）可以具有氫取代基和/或本文描述的滿足雜原子價態並導致形成穩定部分的任何合適的取代基。

【0080】 可以將兩個或多個取代基視情況連接以形成芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基基團。此類所謂的成環取代基通常但不一定被發現附接至環狀基礎結構。在一個實施方式中，成環取代基附接至基礎結構的相鄰成員上。例如，兩個成環取代基附接至環狀基礎結構的相鄰成員上以產生稠合的環結構。在另一個實施方式中，成環取代基附接至基礎機構的單個成員上。例如，兩個成環取代基附接至環狀基礎結構的單個成員上以產生螺環結構。在又另一個實施方式中，成環取代基附接至基礎機構的非相鄰成員上。

【0081】 “平衡離子”或“陰離子平衡離子”係與陽離子季胺基團相關聯的、用以保持電中性的、帶負電荷的基團。示例性平衡離子包括鹵素離子（例

如，F^-、Cl^-、Br^-、I^-）、NO_3^-、ClO_4^-、OH^-、$H_2PO_4^-$、HSO_4^-、磺酸鹽離子（例如甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、10-樟腦磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、萘-1-磺酸-5-磺酸鹽、乙烷-1-磺酸-2-磺酸鹽等等）和羧酸離子（例如，乙酸鹽、醋酸鹽、丙酸鹽、苯甲酸鹽、甘油酸酯、乳酸鹽、酒石酸鹽、乙醇酸鹽等等）。

【0082】 術語“藥學上可接受的鹽”意指包括用相對無毒的酸或鹼製備的活性化合物的鹽，這取決於本文所述化合物上發現的具體取代基。當本發明的化合物含有相對酸性的官能團時，可以藉由將此類化合物的中性形式與足量的所希望的鹼（純的或在合適的惰性溶劑中）接觸來獲得鹼加成鹽。藥學上可接受的鹼加成鹽的實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、銨鹽、有機胺基鹽或鎂鹽或類似的鹽。當本發明的化合物含有相對鹼性的官能團時，可以藉由將此類化合物的中性形式與足量的所希望的酸（純的或在合適的惰性溶劑中）接觸來獲得酸加成鹽。藥學上可接受的酸加成鹽的實例包括衍生自無機酸像鹽酸、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、氫碘酸或亞磷酸等的那些，以及衍生自相對無毒的有機酸像乙酸、丙酸、異丁酸、馬來酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富馬酸、乳酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸等等的那些。還包括胺基酸如精胺酸等等的鹽，以及像葡糖醛酸或半乳糖酸等等有機酸的鹽（參見例如，Berge等人，*Journal of Pharmaceutical Science* [藥物科學雜誌] 66：1-19（1977））。本發明的某些具體化合物含有允許化合物轉化為鹼加成鹽或酸加成鹽之一的鹼性和酸性官能團兩者。熟習該項技術者已知的其他藥學上可接受的載體對於本發明係適合的。鹽傾向於更易溶於相應游離鹼形式的水性或其他質子溶劑中。在其他情況下，該製劑可以是在第一緩衝液（例如在1 mM-50 mM

組胺酸、0.1%-2%蔗糖、2%-7%甘露醇，在4.5至5.5的pH範圍內）中的凍幹粉末，將其在使用前與第二緩衝液組合。

【0083】 因此，本發明的化合物可以作為鹽存在，如與藥學上可接受的酸。本發明包括此類鹽。此類鹽的實例包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、馬來酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽（例如(+)-酒石酸鹽、(-)-酒石酸鹽或包括外消旋混合物的其混合物）、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽和與胺基酸（如穀胺酸）的鹽。可以藉由熟習該項技術者已知的方法製備該等鹽。

【0084】 化合物的中性形式較佳的是藉由將鹽與鹼或酸接觸並以常規方式分離母體化合物再生。化合物的母體形式與各種鹽形式在某些物理性質方面不同，例如在極性溶劑中的溶解度。

【0085】 除了鹽形式之外，本發明還提供了前藥形式的化合物。本文所述化合物的前藥係那些在生理條件下容易發生化學變化以提供本發明化合物的化合物。此外，前藥可以藉由化學或生物化學方法在離體環境中轉化為本發明的化合物。例如，當將前藥放置在具有合適的酶或化學試劑的透皮貼劑儲存器中時，前藥可以緩慢地轉化為本發明的化合物。

【0086】 本發明的某些化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式存在，包括水合形式。通常，溶劑化形式等效於非溶劑化形式，並涵蓋在本發明的範圍內。本發明的某些化合物可以多種結晶或無定形形式存在。通常，所有物理形式對於本發明預期的用途係等同的，並旨在落入本發明的範圍內。

【0087】 如在此使用的，術語“鹽”是指本發明方法中使用的化合物的酸或鹼形式的鹽。可接受的鹽的說明性實例係無機酸（鹽酸、氫溴酸、磷酸等等）鹽、有機酸（乙酸、丙酸、穀胺酸、檸檬酸等等）鹽、季銨（碘甲烷、碘乙烷等等）鹽。

【0088】 本發明的某些化合物具有不對稱碳原子（光學或手性中心）或雙鍵；就絕對立體化學而言，胺基酸的對映體、外消旋體、非對映體、互變異構物、幾何異構物、立體異構物形式可以定義為(R)-或(S)-或(D)-或(L)-，並且各個異構物涵蓋在本發明的範圍內。本發明的化合物不包括本領域已知的過於不穩定以致於不能合成和/或分離的那些化合物。本發明意指包括處於外消旋和光學純的形式的化合物。可以使用手性合成子或手性試劑來製備光學活性(R)-和(S)-、或(D)-和(L)-異構物，或使用常規技術來進行拆分。當本文描述的該等化合物含有烯鍵或其他幾何不對稱中心時，並且除非另外指明，其旨在包括E和Z幾何異構物兩者的化合物。

【0089】 如在此使用的，術語“異構物”是指具有相同數目和種類的原子的化合物，並且因此具有相同的分子量，但在關於結構安排或原子構型方面不同。

【0090】 如在此使用的術語“互變異構物”是指平衡地存在並且易於從一種異構形式轉化成另一種形式的化合物的兩個或更多個結構異構物之一。

【0091】 對於熟習該項技術者顯而易見的是，本發明的某些化合物可以按互變異構形式存在，該等化合物的所有的此類互變異構形式處於在本發明的範圍內。

【0092】 術語“治療”（“treating”或“treatment”）是指在治療或改善損傷、疾病、病狀或病症中成功的任何指標，該等指標包括任何主觀參數如症狀的減輕；緩和；退化或使患者的損傷、病狀或病症更能忍受；衰退或下降的速率減小；使衰退的最終點不那麼虛弱；改善患者的生理或精神健康。症狀的治療或改善可以基於客觀或主觀參數；包括身體檢查、神經精神檢查和/或精神評估的結果。例如，本文中的某些方法治療癌症（例如胰腺癌、乳腺癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞的癌症）、神經退行性疾病（例如阿茲海默症、帕金森病、

額顳失智）、腦白質病變（例如，消失的白質疾病、具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調）術後認知功能障礙、創傷性腦損傷、智力障礙綜合症、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途徑（包括ISR和減少的eIF2途徑活性）中的組分功能受損有關的疾病或障礙。例如本文中的某些方法藉由減少或降低或預防癌症的發生、生長、轉移或發展來治療癌症或減輕癌症的症狀；藉由改善精神健康、增加心理功能、減緩心理功能的下降、減少失智、延緩失智發病、提高認知能力、減少認知能力的喪失、改善記憶力、減輕記憶力的退化、減輕神經退行性病變的症狀、或延長生存期來治療神經退行性病變；藉由減少消失的白質疾病的症狀或減少白質的損失、或減少髓磷脂的損失、或增加髓磷脂的量、或增加白質的量來治療消失的白質疾病；藉由減輕具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調的症狀或增加髓磷脂水平或減少髓磷脂的損失來治療具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調；藉由減輕智力障礙綜合症的症狀來治療智力障礙綜合症，藉由治療炎性疾病的症狀來治療炎性疾病；藉由治療肌肉骨骼疾病的症狀來治療肌肉骨骼疾病；或藉由治療代謝疾病的症狀來治療代謝疾病。本文描述的疾病、障礙或病症例如癌症、神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或者與eIF2B或信號傳導途徑（包括eIF2途徑、eIF2α磷酸化或ISR途徑）中的組分功能受損有關的病症或疾病的症狀係已知的或可以由熟習該項技術者確定。術語“治療”及其詞形變化形式包括損傷、病狀、病症或疾病的預防（例如預防本文描述的疾病、障礙或病症的一個或多個症狀的發展）。

【0093】 “有效量”係足以實現所述目的的量（例如，實現其施用的效果，治療疾病，降低酶活性，增加酶活性或減少疾病或病症的一個或多個症狀）。“有效量”的一個實例係足以有利於治療、預防或減輕疾病的一種或多種症狀的量，也可以稱為“治療有效量”。藥物的“預防有效量”係當對受試者給藥

時將具有預期的預防效果的藥物的量，例如預防或延遲損傷、疾病、病狀或病症的發作（或再發生），或減少損傷、疾病、病狀或病症或其症狀發生（或再發生）的可能性。完整的預防效果不一定藉由一個劑量的給藥而出現，而是可以僅在一系列劑量的給藥之後出現。因此，可按一次或多次給藥的形式給予預防有效量。準確量依賴於治療的目的並將可以由熟習該項技術者使用已知的技術進行確認（參見例如，Lieberman，Pharmaceutical Dosage Forms [藥物劑型]（第1-3卷，1992）；Lloyd，The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding [藥物合成的領域、科學與技術]（1999）；Pickar，Dosage Calculations [劑量計算]（1999）；和Remington: The Science and Practice of Pharmacy [雷明頓：藥物的科學與實踐]，第20版，2003，Gennaro編輯，利平科特威廉姆斯＆威爾金斯出版社（Lippincott, Williams & Wilkins））。

【0094】 一種或多種症狀（以及此短語的語法等效物）的“減少”意指降低一種或多種症狀的嚴重性或頻率，或者消除一種或多種症狀。

【0095】 在上下文中，在與疾病（例如，本文描述的疾病或障礙，例如癌症、神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或者與eIF2B或信號傳導途徑（包括eIF2途徑、eIF2α磷酸化或ISR途徑）中的組分功能受損有關的疾病或障礙）相關的物質或物質活性或功能中，術語“相關的”或“與……相關的”意指疾病係由（全部或部分）或疾病的症狀係由（全部或部分）物質或物質活性或功能引起的。例如，與eIF2B功能受損相關的疾病或病症的症狀可以是由eIF2B活性的減小（例如減小eIF2B活性或水平，磷酸化的eIF2α的eIF2α磷酸化或活性的增加，或者減少eIF2活性或者增加磷酸化的eIF2α信號轉導或ISR信號途徑）導致（完整的或部分的）的症狀。如在此使用的，所描述的與疾病相關的，如果是致病因子，可以是治療疾病的靶標。例如，與增加的eIF2活性或eIF2途徑活性相關的疾病可以用有效增加eIF2或eIF2途徑的水平或活性

或者減小磷酸化的eIF2α活性或ISR途徑的試劑（例如本文描述的化合物）進行治療。例如，與磷酸化的eIF2α相關的疾病可以用有效減少磷酸化的eIF2α的水平或活性的試劑（例如本文描述的化合物）或者下游組分或者磷酸化的eIF2α的效應物進行治療。例如，與eIF2α相關的疾病可以用有效增加eIF2α的水平或活性的試劑（例如本文描述的化合物）或者下游組分或者eIF2α的效應物進行治療。

【0096】 根據其簡單普通的含義使用的“對照”或“對照實驗”是指在實驗中，除忽略該實驗的程式、試劑或變數以外，將該實驗的受試者或試劑按平行實驗進行處理。在某些情況下，對照被用作評估實驗效果的比較標準。

【0097】 根據其簡單普通的含義使用的“接觸”是指允許至少兩種不同的物質（例如包括生物分子或細胞的化學化合物）變得足夠接近來進行反應、相互作用或物理接觸的過程。然而，應當理解的是，可以從所添加的試劑之間的反應或從一種或多種可以在反應混合物中產生的添加試劑的中間物中直接產生該所得反應產物。術語“接觸”可以包括允許兩種物質進行反應、相互作用或物理接觸，其中該兩種物質可以是如本文所述的化合物以及蛋白質或酶（例如eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分）。在一些實施方式中，接觸包括允許本文所述的化合物與參與信號傳導途徑（例如eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分）的蛋白質或酶相互作用。

【0098】 如本文所定義的，術語“抑制（inhibition、inhibit、inhibiting等等）”關於蛋白質-抑制劑（例如拮抗劑）的相互作用表示，相對於在不存在該抑制劑的情況下蛋白質的活性或功能，負面地影響（例如降低）蛋白質的活性或功能。在一些實施方式中，抑制是指疾病或疾病的症狀的減少。在一些實施方式中，抑制是指信號轉導途徑或信號傳導途徑的活性的降低。因此，抑制包括，至少部分地、部分地或完全地阻斷刺激、減少、預防、或延遲啟動、或滅活、脫敏、或下調信號轉導或酶活性或蛋白質的量。在一些實施方式中，抑制

是指信號轉導途徑或信號傳導途徑（例如，eIF2B，eIF2α，或eIF2途徑、由eIF2α磷酸化啟動的途徑、或ISR途徑的組分）的活性的降低。因此，抑制可以包括，至少部分地、部分地或完全地減少刺激、減少或降低啟動、或滅活、脫敏、或下調信號轉導或酶活性或在疾病（例如，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分，其各自與癌症、神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、或代謝疾病相關）中增加的蛋白質的量。抑制可以包括，至少部分地、部分地或完全地減少刺激、減少或降低啟動、或滅活、脫敏、或下調信號轉導或酶活性或蛋白質（例如，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分）的量，該蛋白質可以調節另一種蛋白質的水平或提高細胞存活（例如，相對於非疾病對照，磷酸化的eIF2α途徑活性的降低可以提高可能具有或不具有磷酸化的eIF2α途徑活性的細胞中的細胞存活，或相對於非疾病對照，eIF2α途徑活性的降低可以提高可能具有或不具有eIF2α途徑活性的細胞中的細胞存活）。

【0099】 如本文所定義的，術語“啟動（activation、activate、activating等等）”關於蛋白質-啟動劑（例如，激動劑）的相互作用表示，相對於在不存在該啟動劑（例如，本文所述的化合物）的情況下的蛋白質的活性或功能，正面地影響（例如，增加）蛋白質（例如，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分）的活性或功能。在一些實施方式中，啟動是指信號轉導途徑或信號傳導途徑（例如，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分）的活性的增加。因此，啟動可以包括，至少部分地、部分地或完全地增加刺激、增加或能夠啟動、或活化、致敏、或上調信號轉導或酶活性或在疾病（例如，與癌症、神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、或代謝疾病相關的eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的水平）中減少的蛋白質的量。啟動可以包括，至少部分地、部分地或完全地增加刺激、增加或能夠啟動、或活化、致敏、或上調信號轉導或酶活性或蛋白質（例如，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途

徑的組分）的量，該蛋白質可以調節另一種蛋白質的水平或增加細胞存活（例如，相對於非疾病對照，eIF2α活性的增加可以提高可能具有或不具有eIF2α活性降低的細胞內的細胞存活）。

【0100】 術語“調節”是指靶分子的水平或靶分子的功能的增加或降低。在一些實施方式中，調整eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分可以導致與eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分相關的疾病（例如，癌症、神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、或代謝疾病）或並非由eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分導致，但受益於eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的調整（例如，降低eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑的組分的水平或活性的水平）的疾病的一種或多種症狀的嚴重性降低。

【0101】 如在此使用的術語“調節劑”是指靶分子的水平或靶分子的功能的調整（例如，增加或降低）。在實施方式中，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的調節劑係抗癌劑。在實施方式中，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的調節劑係神經保護劑。在實施方式中，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的調節劑係記憶增強劑。在實施方式中，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的調節劑係記憶增強劑（例如，長時記憶增強劑）。在實施方式中，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的調節劑係抗炎劑。在一些實施方式中，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的調節劑係鎮痛劑。

【0102】 “患者”或“對其有需要的受試者”是指患有或易於發生疾病或病症的生物體，其可藉由給予本文提供的化合物或藥物組成物來進行治療。非限制性實例包括人，其他哺乳動物（牛、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、綿羊、奶牛、鹿）以及其他非哺乳動物。在一些實施方式中，患者係人類。在一些實施方式中，患者係家畜。在一些實施方式中，患者係狗。在一些實施方式中，

患者係鸚鵡。在一些實施方式中，患者係牲畜。在一些實施方式中，患者係哺乳動物。在一些實施方式中，患者係貓。在一些實施方式中，患者係馬。在一些實施方式中，患者係牛。在一些實施方式中，患者係犬。在一些實施方式中，患者係貓科動物。在一些實施方式中，患者係猿。在一些實施方式中，患者係猴。在一些實施方式中，患者係小鼠。在一些實施方式中，患者係實驗用動物。在一些實施方式中，患者係大鼠。在一些實施方式中，患者係倉鼠。在一些實施方式中，患者係測試動物。在一些實施方式中，患者係新生的動物。在一些實施方式中，患者係新生的人類。在一些實施方式中，患者係新生的哺乳動物。在一些實施方式中，患者係年老的動物。在一些實施方式中，患者係年老的人類。在一些實施方式中，患者係年老的哺乳動物。在一些實施方式中，患者係老年患者。

【0103】 “疾病”、“障礙”或“病症”是指能夠用本文提供的化合物、藥物組成物或方法進行治療的患者或受試者的身體狀況或健康狀況。在一些實施方式中，本文描述的化合物和方法包括減少或消除疾病、障礙或病症的一種或多種症狀，例如，藉由給予具有化學式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽來進行。

【0104】 如在此使用的術語“信號傳導途徑”是指細胞和任選的細胞外組分（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組分的變化傳遞給一種或多種其他組分，該等其他組分反過來可以將變化傳遞給另外的組分，該變化視情況傳播給其他信號傳導途徑組分。

【0105】 “藥學上可接受的賦形劑”和“藥學上可接受的載體”是指有助於向受試者給予活性試劑和給予由受試者吸收的物質，並且可以包括在本發明的該等組成物中，不會對該患者造成顯著的不良毒理作用。藥學上可接受的賦形劑的非限制性實例包括水、NaCl、生理鹽水溶液、乳酸林格氏液、標準蔗

糖、標準葡萄糖、黏合劑、填充劑、崩散劑、潤滑劑、包衣、甜味劑、香料、鹽溶液（如林格氏溶液）、醇、油、明膠、碳水化合物（如乳糖、直鏈澱粉或澱粉）、脂肪酸酯、羥甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶和顏料等等。可以對此類製劑進行滅菌並且必要時與助劑（例如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、用於影響滲透壓的鹽、緩衝劑、著色物質、和/或芳香族物質等等）進行混合，該等助劑不與本發明的該等化合物發生有害的反應。熟習該項技術者將認識到，其他藥物賦形劑在本發明中是有用的。

【0106】 術語“製劑”旨在包括該活性化合物與作為載體提供膠囊的封裝材料的配製物，其中具有或不具有其他載體的活性組分被載體包圍，所述載體因此與其結合。類似地，包括扁囊劑（扁囊劑）和錠劑。片劑、粉劑、膠囊劑、丸劑、扁囊劑和錠劑可以用作適用於口服給藥的固體劑型。

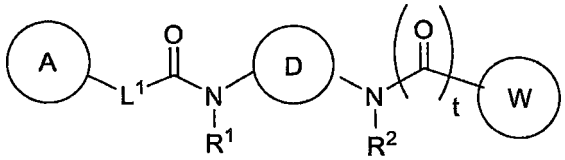
【0107】 如在此使用的，術語“給予”意指向受試者口服給予、作為栓劑給予、局部接觸、靜脈內給予、腸胃外給予、腹膜內給予、肌內給予、病灶內給予、鞘內給予、顱內給予、鼻內給予、或皮下給予、或植入緩釋裝置（例如，微型滲透泵）給予。藉由任何途徑給藥，包括腸胃外和經黏膜（例如，經頰、舌下、齶、牙齦、鼻、陰道、直腸或經皮）。腸胃外給予包括，例如靜脈內、肌內、動脈內、皮內、皮下、腹膜內、心室內和顱內。其他遞送模式包括，但不限於使用脂質體配製物、靜脈輸注、透皮貼劑等。“共同給予”意指在一種或多種另外的治療劑（例如抗癌劑，化學治療劑或用於神經退行性疾病的治療劑）給予的同時、之前或之後給予本文所述的組成物。可以向該患者單獨給予或可以共同給予本發明的化合物。共同給予意指包括將組成物單獨地或組合地（多於一種化合物或試劑）同時給予或順序給予。因此，當希望時，該等製劑還可以與其他活性物質組合（例如用於減少代謝性降解）。

【0108】 如在此使用的術語“eIF2B”是指雜五聚體真核生物翻譯起始因子2B。eIF2B由以下五種亞基組成：eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4和eIF2B5。eIF2B1是指與Entrez基因1967、OMIM 606686、Uniprot Q14232、和/或RefSeq（蛋白質）NP_001405相關的蛋白質。eIF2B2是指與Entrez基因8892、OMIM 606454、Uniprot P49770、和/或RefSeq（蛋白質）NP_055054相關的蛋白質。eIF2B3是指與Entrez基因8891、OMIM 606273、Uniprot Q9NR50、和/或RefSeq（蛋白質）NP_065098相關的蛋白質。eIF2B4是指與Entrez基因8890、OMIM 606687、Uniprot Q9UI10、和/或RefSeq（蛋白質）NP_751945相關的蛋白質。eIF2B5是指與Entrez基因8893、OMIM 603945、Uniprot Q13144、和/或RefSeq（蛋白質）NP_003898相關的蛋白質。

【0109】 術語“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2α”係可互換的，並且是指蛋白質“真核生物翻譯起始因子2α亞基eIF2S1”。在實施方式中，“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2α”是指人類蛋白質。包括在術語“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2α”中的是蛋白質的野生型和突變形式。在實施方式中，“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2α”是指與Entrez基因1965、OMIM 603907、UniProt P05198、和/或RefSeq（蛋白質）NP_004085相關的蛋白質。在實施方式中，上面的參考數字是指在本申請的提交日期之前已知的蛋白質和相關的核酸。

化合物

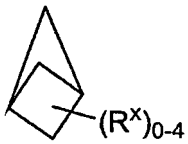
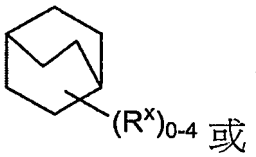
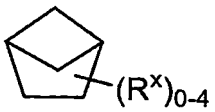
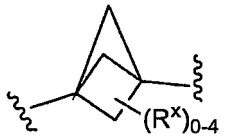
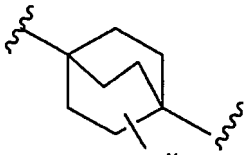
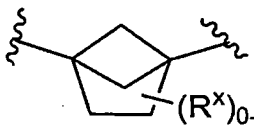
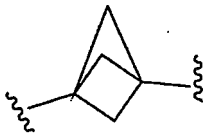
【0110】 在一個方面中，本發明的特徵在於具有化學式 (I) 之化合物：



化學式 (I)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中D係橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基或立方烷基，其中每個橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基或立方烷基視情況被1-4個R^X取代；L^1係C_1-C_6伸烷基或2員至7員的雜伸烷基，其中每個C_1-C_6伸烷基或2員至7員的雜伸烷基視情況被1-5個R^X取代；R^1和R^2各自獨立地是氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基或矽基氧基-C_1-C_6烷基；A和W各自獨立地是苯基或5員至6員的雜芳基，其中每個苯基或5員至6員的雜芳基視情況被1-5個R^Y取代；每個R^X獨立地選自由以下各項組成之群組：C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-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、鹵素、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-$NR^BC(O)R^D$、C(O)NR^BR^C、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-SR^E、-$S(O)R^D$和-$S(O)_2R^D$；每個R^Y獨立地選自由以下各項組成之群組：氫、C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷氧基、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、側氧基、鹵素、氰基、OR^A、-NR^BR^C、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、$S(R^F)_m$、$S(O)R^D$、-$S(O)_2R^D$和G^1；或在相鄰原子上的2個R^Y基團與其所附接的原子一起形成各自視情況被1-5個R^X取代的3員至7員的稠合的環烷基環、3員至7員的稠合的雜環基環或5員至6員的稠合的雜芳基環；每個G^1獨立地是3員至7員的環烷基、4員至7員的雜環基、芳基、或5員至6員的雜芳基，其中每個3員至7員的環烷基、4員至7員的雜環基、芳基、或5員至6員的雜芳基視情況被1-3個R^Z取代；每個R^Z獨立地選自由以下各項組成之群組：C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵素、氰基、-OR^A、-NR^BR^C、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$和-$S(O)_2R^D$；在每次出現時，R^A獨立地是氫、C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH或-$C(O)OR^D$；每個R^B和R^C獨立地是氫或C_1-C_6烷基；或R^B和R^C與它們所附接的原子一起形成視情況被1-3個R^Z取代的3

員至7員的環烷基環或雜環基環；在每次出現時，R^D獨立地是C_1-C_6烷基或鹵代-C_1-C_6烷基；每個R^E獨立地是氫、C_1-C_6烷基或鹵代-C_1-C_6烷基；每個R^F獨立地是氫、C_1-C_6烷基或鹵素；m係1、3或5；並且t係0或1。

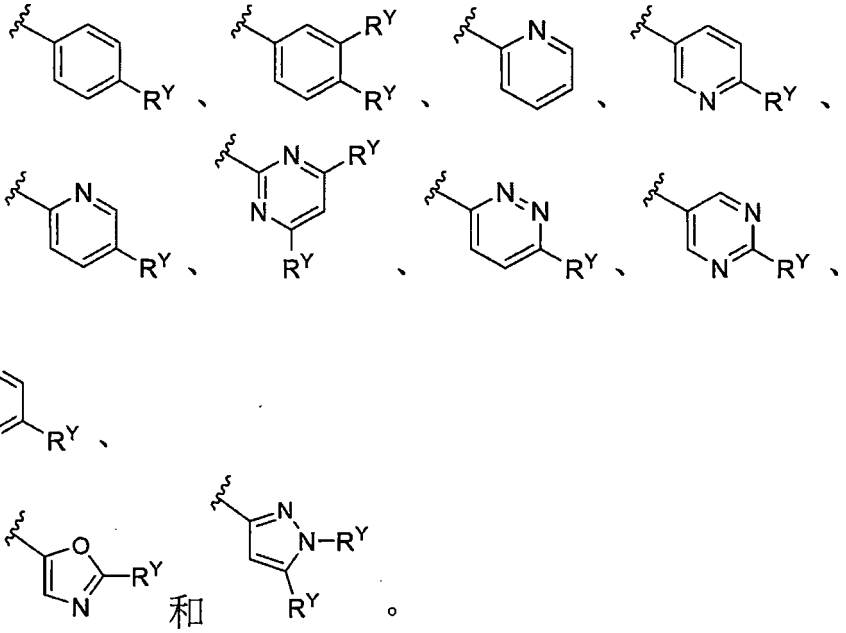
【0111】 在一些實施方式中，D係視情況被1-4個R^X取代的橋聯的單環的環烷基。在一些實施方式中，D係視情況被1-4個R^X取代的橋聯的4員至6員的環烷基。在一些實施方式中，D選自二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.2]辛烷或二環[2.1.1]己烷，其各自視情況被1-4個R^X取代。在一些實施方式中，D選自：  、  或  。在一些實施方式中，D選自：  、  或  。在一些實施方式中，D被1個R^X取代。在一些實施方式中，D被一個R^X取代並且R^X係-OR^A（例如OH）。在一些實施方式中，D被0個R^X取代。在一些實施方式中，D係  。

【0112】 在一些實施方式中，L^1係視情況被1-5個R^X取代的2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，L^1係有0個R^X取代的2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，L^1係CH_2O-*，其中“-*”指示附接至A的附接點。

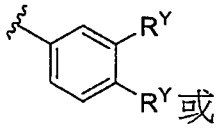
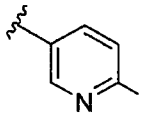
【0113】 在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

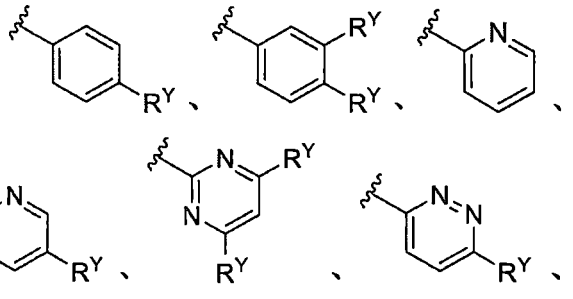
【0114】 在一些實施方式中，每個R^1和R^2獨立地是氫。

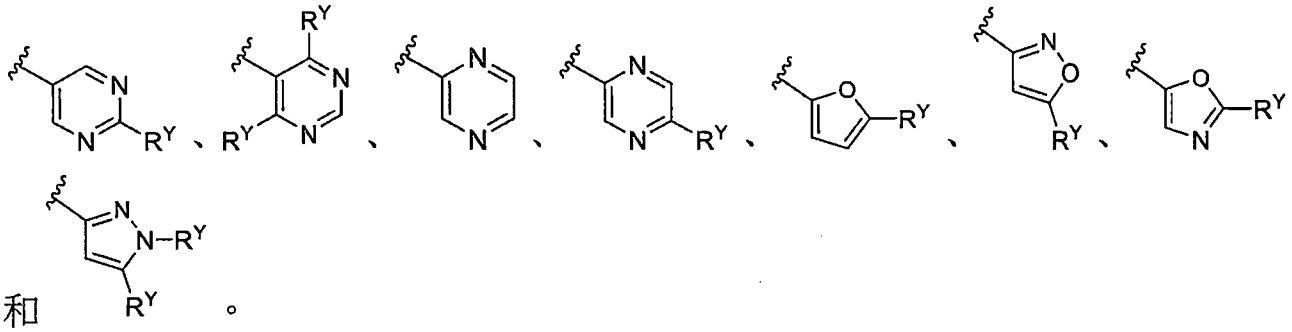
【0115】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個R^Y取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、矽基氧基-C_1-C_6

烷基、鹵素、-OR^A、環烷基、雜環基、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$或G^1。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咑基、嗒咑基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況被1-5個R^Y基團取代。在一些實施方式中，每個A和W選自： 

【0116】 在一些實施方式中，A係苯基或吡啶基並且W係苯基或5員至6員的雜芳基，每個A和W視情況被1-5個R^Y取代，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-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、鹵素、-OR^A、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$或G^1。在一些實施方式中，A係苯基或吡啶基並且W係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咑基、嗒咑基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中A和W係各自視情況被1-5個R^Y取代的。

【0117】 在一些實施方式中，A係  或  。

【0118】 在一些實施方式中，W選自： 



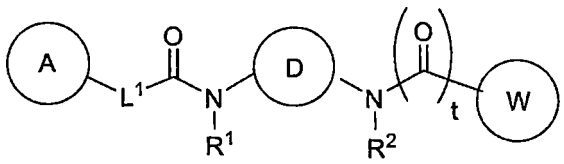
和 。

【0119】 在一些實施方式中，每個R^Y獨立地是氯、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$G^1$。

【0120】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個R^Y取代，並且該2個R^Y與其所附接的原子一起形成3員至7員的稠合的雜環基環或5員至6員的雜芳基環，各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，該2個R^Y與其所附接的原子一起形成二氧戊環基環、六氫嘧啶基環、吡啶基環或嘧啶基環，其各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，每個R^X獨立地是氟。

【0121】 在一些實施方式中，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、嗒咔基或吡咔基，其各自視情況被1-5個R^Z取代。在一些實施方式中，每個R^Z獨立地是OR^A、$C(O)R^D$、鹵素、鹵代-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$C(O)OC(CH_3)_3$）。

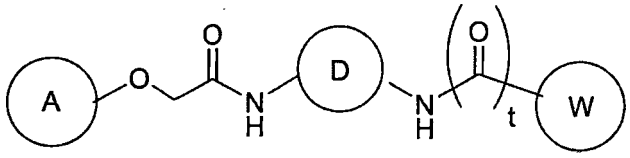
【0122】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-a) 之化合物：



化學式 (I-a)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中D係二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.2]辛烷或二環[2.1.1]己烷，其各自視情況被1-4個R^X取代；L^1係CH_2O-*，其中“-*”指示附接至A的附接點；R^1和R^2各自獨立地是氫；A和W各自獨立地是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況被1-5個R^Y基團取代；每個R^X獨立地是氟或OH；每個R^Y獨立地是氯、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、$OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$、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、嗒啡基或吡啡基，其中每個吡咯啶基、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、嗒啡基或吡啡基視情況被1-3個R^Z取代；或在相鄰原子上的2個R^Y基團與其所附接的原子一起形成二氧戊環基環、六氫嘧啶基環、吡啶基環或嘧啶基環，其各自視情況被1-5個R^X取代；並且每個R^Z獨立地是OH、$C(O)CH_3$、Cl、F、CH_3、CF_3或$C(O)OC(CH_3)_3$；並且t係0或1。

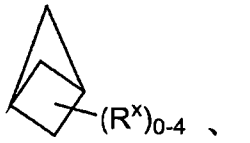
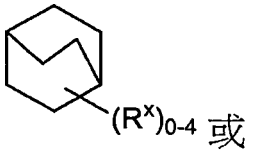
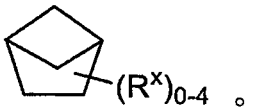
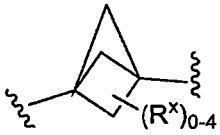
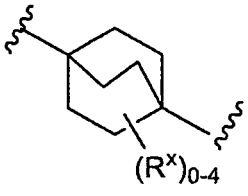
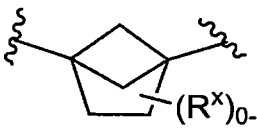
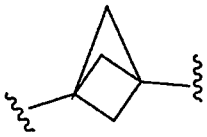
【0123】 在一些實施方式中，具有化學式(I)之化合物係具有化學式(I-b)之化合物：



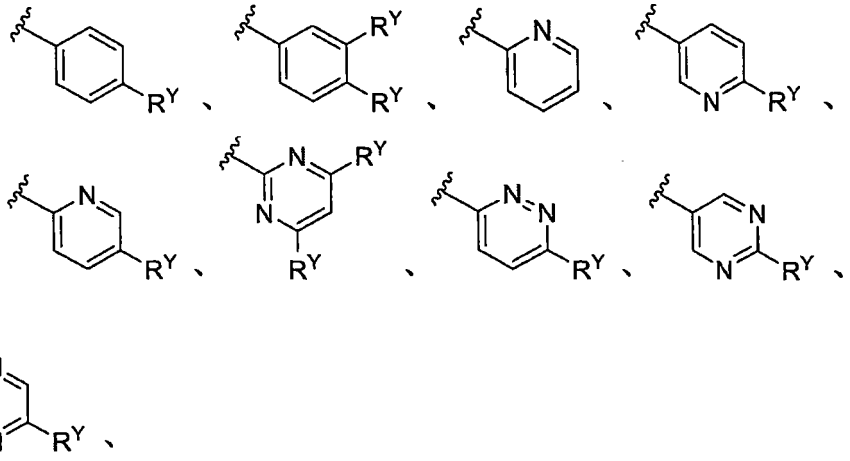
化學式(I-b)

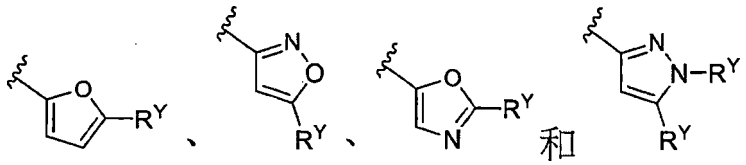
或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個A、W、D和t係如針對化學式(I)所定義的。

【0124】 在一些實施方式中，D係視情況被1-4個R^X取代的橋聯的單環的環烷基。在一些實施方式中，D係視情況被1-4個R^X取代的橋聯的4員至6員的環

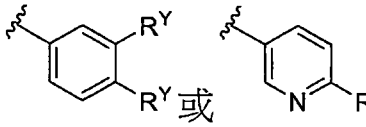
烷基。在一些實施方式中，D選自二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.2]辛烷或二環[2.1.1]己烷，其各自視情況被1-4個R^X取代。在一些實施方式中，D選自：  、  或  。在一些實施方式中，D選自：  、  或  。在一些實施方式中，D被1個RX取代。在一些實施方式中，D被一個R^X取代並且R^X係-OR^A（例如OH）。在一些實施方式中，D被0個RX取代。在一些實施方式中，D係  。

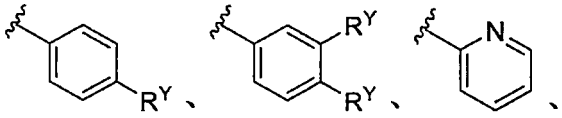
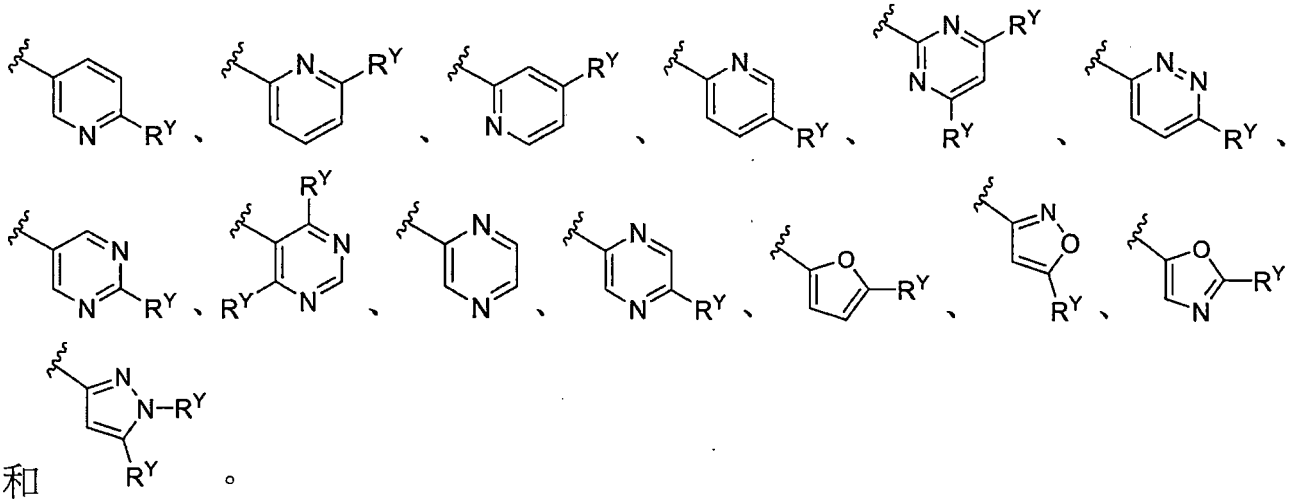
【0125】　在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

【0126】　在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個R^Y取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、矽基氧基-C_1-C_6烷基、鹵素、-OR^A、環烷基、雜環基、-C(O)OH、-C(O)OR^D或G^1。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況被1-5個R^Y基團取代。在一些實施方式中，每個A和W選自：  。



【0127】 在一些實施方式中，A係苯基或吡啶基並且W係苯基或5員至6員的雜芳基，每個A和W視情況被1-5個R^Y取代，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-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、鹵素、-OR^A、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$或G^1。在一些實施方式中，A係苯基或吡啶基並且W係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中A和W係各自視情況被1-5個R^Y取代的。

【0128】 在一些實施方式中，A係  或 。

【0129】 在一些實施方式中，W選自：  、 、 、  和 。

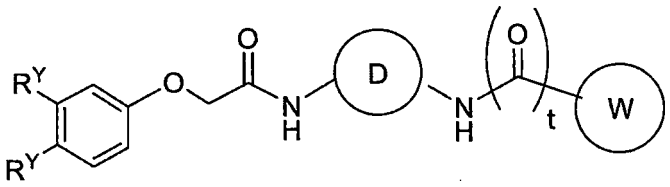
【0130】 在一些實施方式中，每個R^Y獨立地是氯、氟、CF_3、CHF_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_2CH_3$、OCH_3、CH_2OH、OCH_2CH_2OH、$OCHF_2$、OCF_3、C(O)OH、$OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$或$G^1$。

【0131】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個R^Y取代，並且該2個R^Y與其所附接的原子一起形成3員至7員的稠合的雜環基環或5

員至6員的雜芳基環，各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，該2個R^Y與其所附接的原子一起形成二氧戊環基環、六氫嘧啶基環、吡啶基環或嘧啶基環，其各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，每個R^X獨立地是氟。

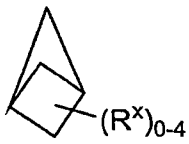
【0132】 在一些實施方式中，G^1係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒咔基或吡咔基，其各自視情況被1-5個R^Z取代。在一些實施方式中，每個R^Z獨立地是OR^A、$C(O)R^D$、鹵素、鹵代-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基或$C(O)OR^D$（例如OH、$C(O)CH_3$或$C(O)OC(CH_3)_3$）。

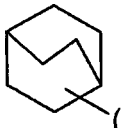
【0133】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-c) 之化合物：



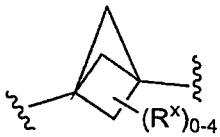
化學式 (I-c)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個W、D、R^Y和t係如針對化學式 (I) 所定義的。

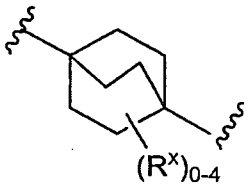
【0134】 在一些實施方式中，D係視情況被1-4個R^X取代的橋聯的單環的環烷基。在一些實施方式中，D係視情況被1-4個R^X取代的橋聯的4員至6員的環烷基。在一些實施方式中，D選自二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.2]辛烷或二環[2.1.1]己烷，其各自視情況被1-4個R^X取代。在一些實施方式中，D選自： 

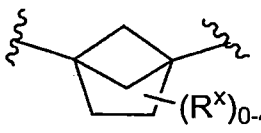
、 

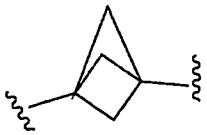
或

。在一些實施方式中，D選自： 

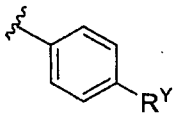
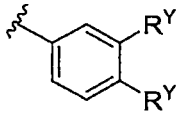
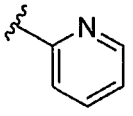
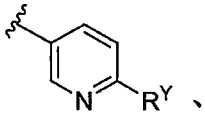
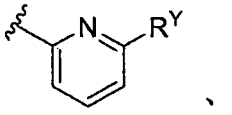
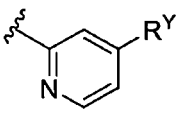
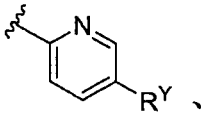
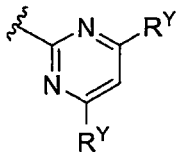
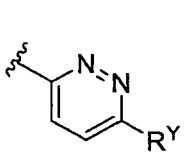
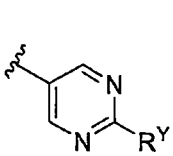
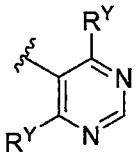
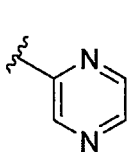
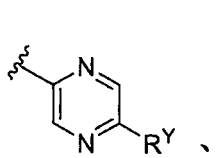
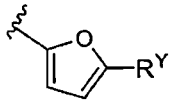
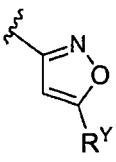
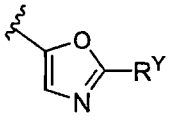
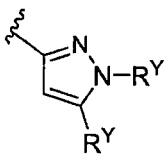
、



或


。在一些實施方式中，D被1個R^X取代。在一些實施方式中，D被一個R^X取代並且R^X係-OR^A（例如OH）。在一些實施方式中，D被0個R^X取代。在一些實施方式中，D係

。

【0135】 在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

【0136】 在一些實施方式中，W係視情況被1-5個R^Y取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、矽基氧基-C_1-C_6烷基、鹵素、-OR^A、環烷基、雜環基、-C(O)OH、-C(O)OR^D或G^1。在一些實施方式中，W係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況被1-5個R^Y基團取代。在一些實施方式中，W選自：

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

。

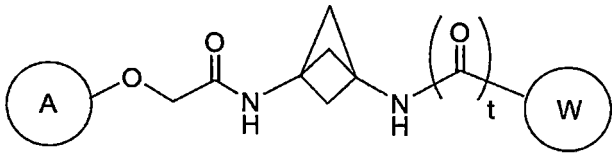
【0137】 在一些實施方式中，每個R^Y獨立地是氯、氟、CF_3、CHF_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_2CH_3$、OCH_3、CH_2OH、OCH_2CH_2OH、$OCHF_2$、OCF_3、C(O)OH、$OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$或$G^1$。

【0138】 在一些實施方式中，W在相鄰原子上被2個R^Y取代，並且該2個R^Y與其所附接的原子一起形成3員至7員的稠合的雜環基環或5員至6員的雜芳基

環，各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，該2個R^Y與其所附接的原子一起形成二氧戊環基環、六氫嘧啶基環、吡啶基環或嘧啶基環，其各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，每個R^X獨立地是氟。

【0139】 在一些實施方式中，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、嗒咔基或吡咔基，其各自視情況被1-5個R^Z取代。在一些實施方式中，每個R^Z獨立地是OR^A、$C(O)R^D$、鹵素、鹵代-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$C(O)OC(CH_3)_3$）。

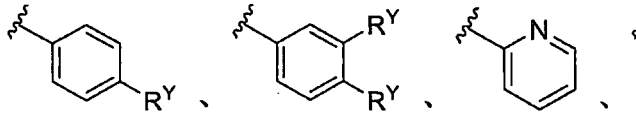
【0140】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-d) 之化合物：

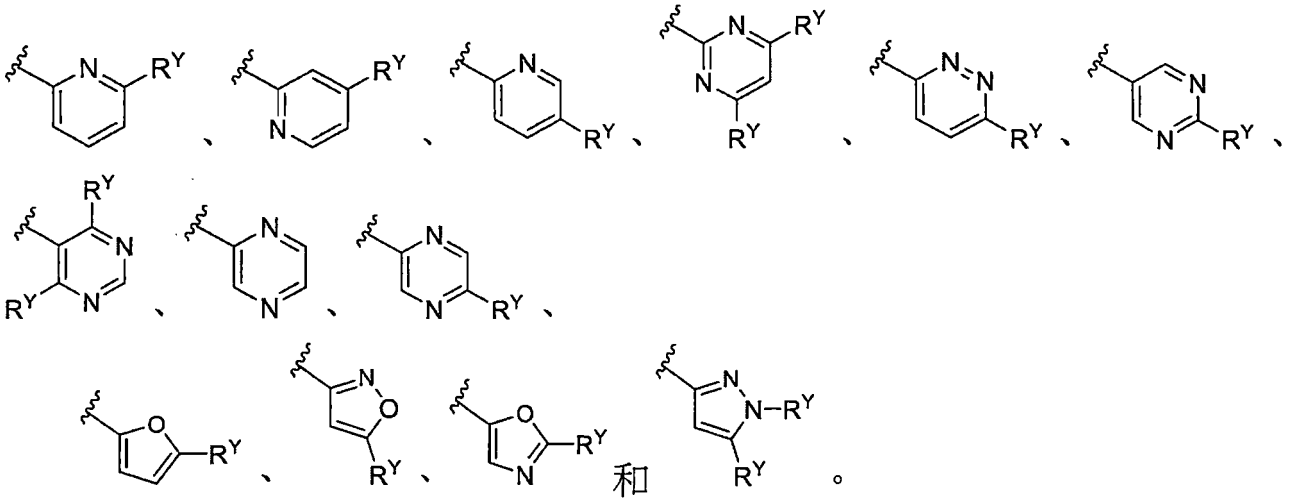


化學式 (I-d)

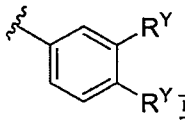
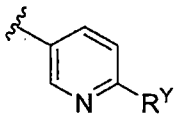
或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個A、W和t係如針對化學式 (I) 所定義的。

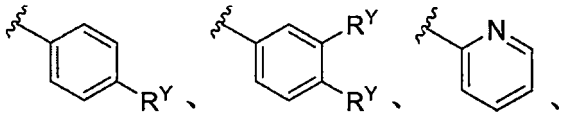
【0141】 在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

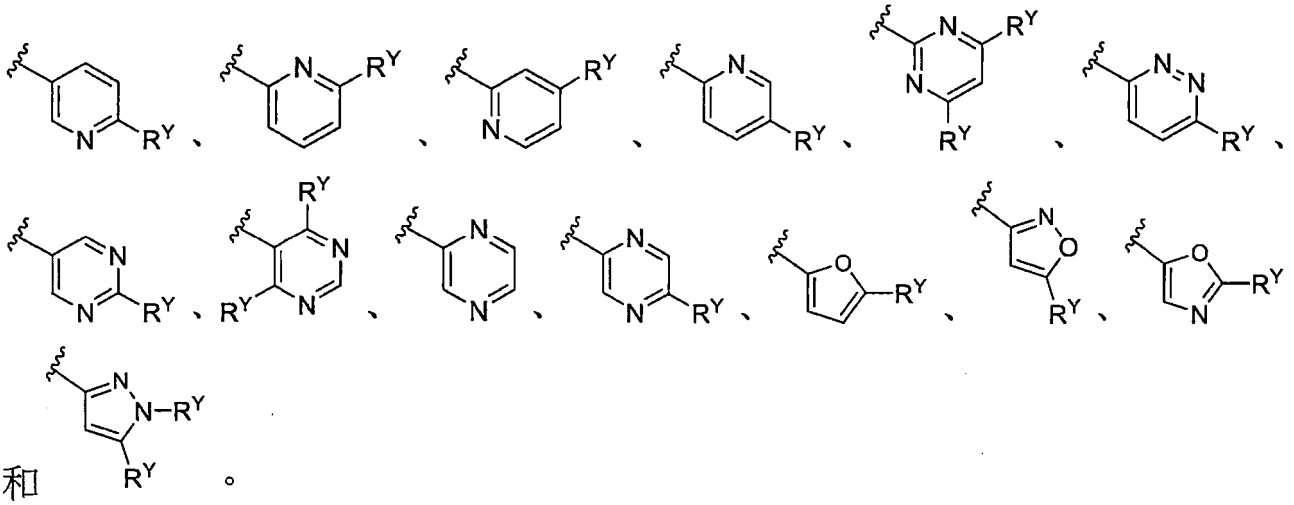
【0142】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個R^Y取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、矽基氧基-C_1-C_6烷基、鹵素、-OR^A、環烷基、雜環基、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$或G^1。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況被1-5個R^Y基團取代。在一些實施方式中，每個A和W選自：  、



【0143】 在一些實施方式中，A係苯基或吡啶基並且W係苯基或5員至6員的雜芳基，每個A和W視情況被1-5個R^Y取代，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-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、鹵素、-OR^A、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$或G^1。在一些實施方式中，A係苯基或吡啶基並且W係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中A和W係各自視情況被1-5個R^Y取代的。

【0144】 在一些實施方式中，A係  或  。

【0145】 在一些實施方式中，W選自： 



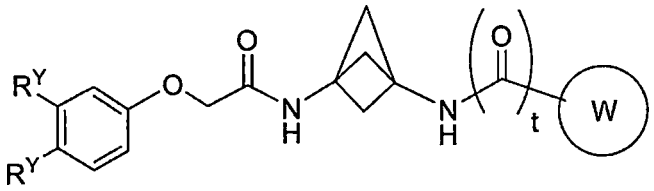
和 。

【0146】 在一些實施方式中，每個R^Y獨立地是氯、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】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個R^Y取代，並且該2個R^Y與其所附接的原子一起形成3員至7員的稠合的雜環基環或5員至6員的雜芳基環，各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，該2個R^Y與其所附接的原子一起形成二氧戊環基環、六氫嘧啶基環、吡啶基環或嘧啶基環，其各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，每個R^X獨立地是氟。

【0148】 在一些實施方式中，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、嗒咔基或吡咔基，其各自視情況被1-5個R^Z取代。在一些實施方式中，每個R^Z獨立地是OR^A、$C(O)R^D$、鹵素、鹵代-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】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-e) 之化合物：



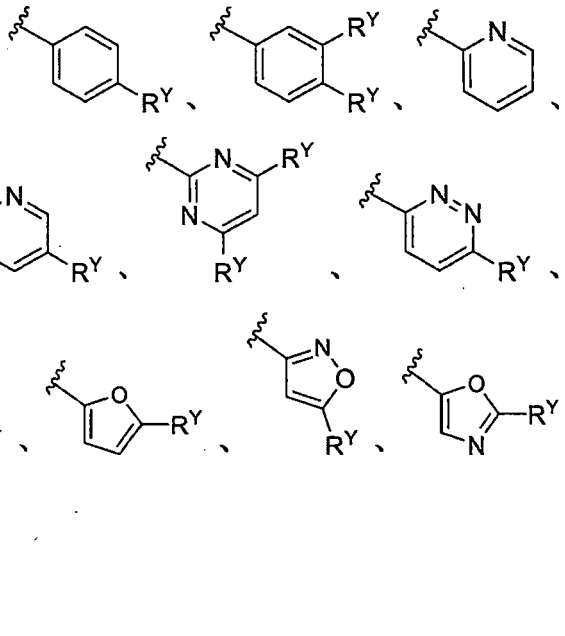
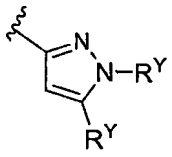
化學式 (I-e)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個W、R^Y和t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0150】 在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

【0151】 在一些實施方式中，W係視情況被1-5個R^Y取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、

鹵代-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、矽基氧基-C_1-C_6烷基、鹵素、-OR^A、環烷基、雜環基、-C(O)OH、-C(O)OR^D或G^1。在一些實施方式中，W係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況被1-5個R^Y基團取代。

【0152】 在一些實施方式中，W選自：  和  。

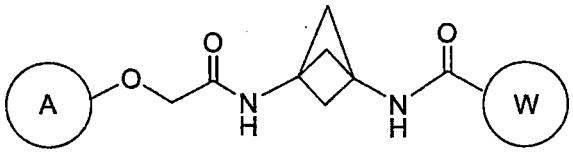
【0153】 在一些實施方式中，每個R^Y獨立地是氯、氟、CF_3、CHF_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_2CH_3$、OCH_3、CH_2OH、OCH_2CH_2OH、$OCHF_2$、OCF_3、C(O)OH、$OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$或$G^1$。

【0154】 在一些實施方式中，W被在相鄰原子上的2個R^Y取代，並且該2個R^Y與其所附接的原子一起形成3員至7員的稠合的雜環基環或5員至6員的雜芳基環，各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，該2個R^Y與其所附接的原子一起形成二氧戊環基環、六氫嘧啶基環、吡啶基環或嘧啶基環，其各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，每個R^X獨立地是氟。

【0155】 在一些實施方式中，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、嗒啡基或吡啡基，其各自視情況被1-5個R^Z取代。在一些實施方式中，每個R^Z獨

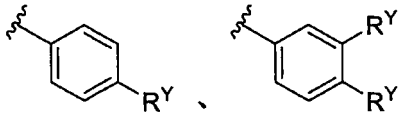
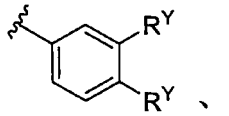
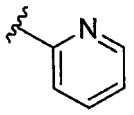
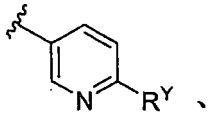
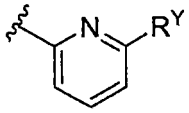
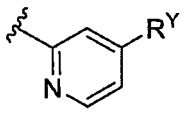
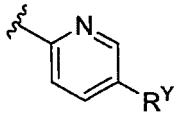
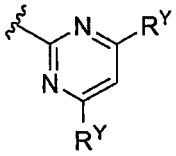
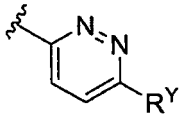
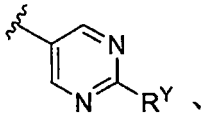
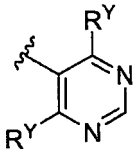
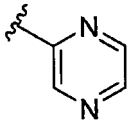
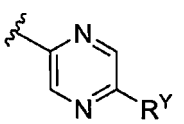
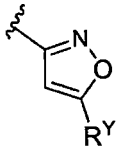
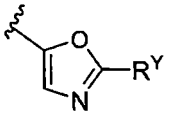
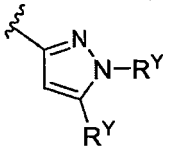
立地是OR^A、$C(O)R^D$、鹵素、鹵代-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基或$C(O)OR^D$（例如OH、$C(O)CH_3$或$C(O)OC(CH_3)_3$）。

【0156】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-f) 之化合物：

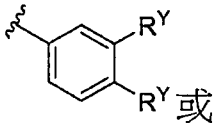
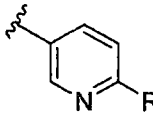


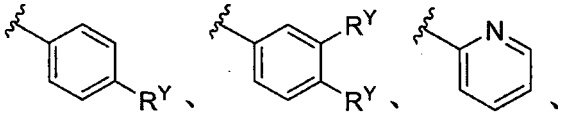
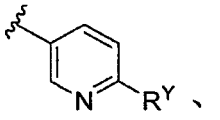
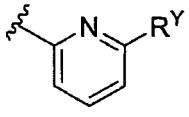
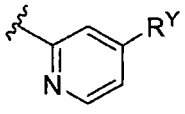
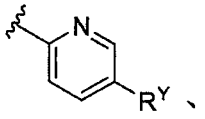
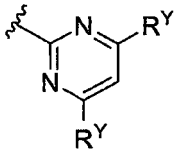
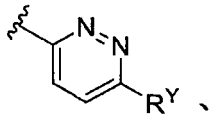
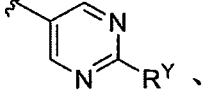
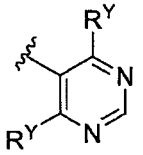
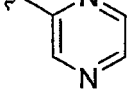
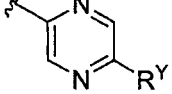
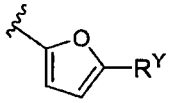
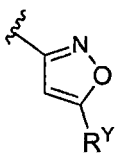
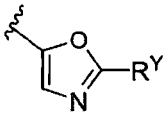
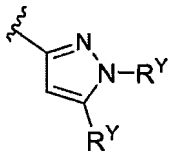
化學式 (I-f)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個A和W係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0157】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個R^Y取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、矽基氧基-C_1-C_6烷基、鹵素、$-OR^A$、環烷基、雜環基、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$或G^1。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況被1-5個R^Y基團取代。在一些實施方式中，每個A和W選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、  、  和  。

【0158】 在一些實施方式中，A係苯基或吡啶基並且W係苯基或5員至6員的雜芳基，每個A和W視情況被1-5個R^Y取代，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-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、鹵素、-OR^A、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$或G^1。在一些實施方式中，A係苯基或吡啶基並且W係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中A和W係各自視情況被1-5個R^Y取代的。

【0159】 在一些實施方式中，A係  或  。

【0160】 在一些實施方式中，W選自：  、 、 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  和  。

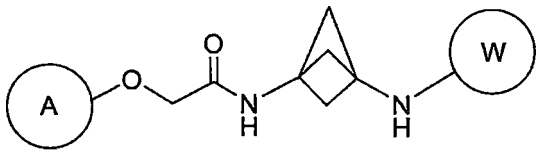
【0161】 在一些實施方式中，每個R^Y獨立地是氯、氟、CF_3、CHF_2、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_2CH_3$、OCH_3、CH_2OH、OCH_2CH_2OH、$OCHF_2$、OCF_3、C(O)OH、$OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$或$G^1$。

【0162】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個R^Y取代，並且該2個R^Y與其所附接的原子一起形成3員至7員的稠合的雜環基環或5員至6員的雜芳基環，各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，該2個R^Y

與其所附接的原子一起形成二氧戊環基環、六氫嘧啶基環、吡啶基環或嘧啶基環，其各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，每個R^X獨立地是氟。

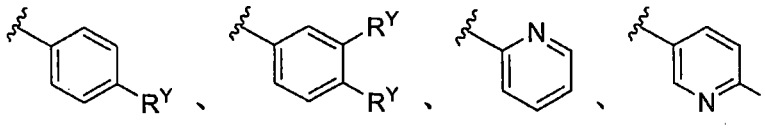
【0163】 在一些實施方式中，G^1係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒咔基或吡咔基，其各自視情況被1-5個R^Z取代。在一些實施方式中，每個R^Z獨立地是OR^A、$C(O)R^D$、鹵素、鹵代-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基或$C(O)OR^D$（例如OH、$C(O)CH_3$或$C(O)OC(CH_3)_3$）。

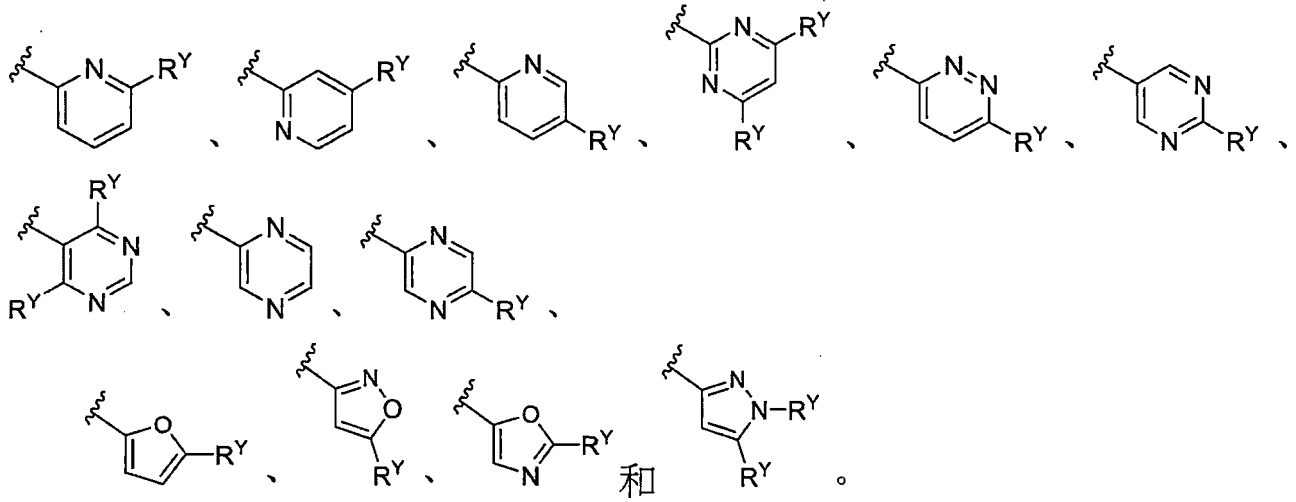
【0164】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-g) 之化合物：



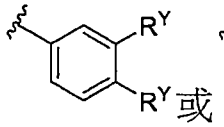
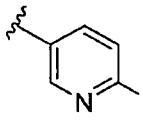
化學式 (I-g)

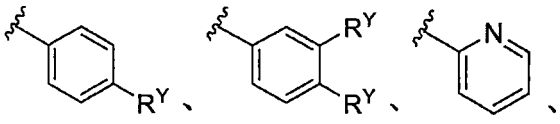
或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個A和W係如針對化學式 (I) 所定義的。

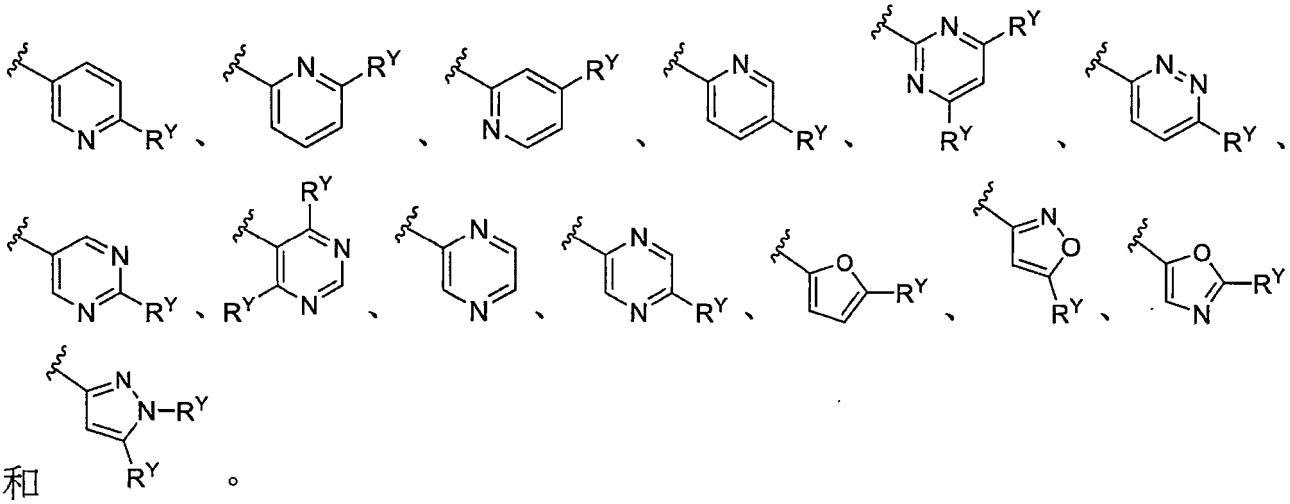
【0165】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個R^Y取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、矽基氧基-C_1-C_6烷基、鹵素、-OR^A、環烷基、雜環基、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$或G^1。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況被1-5個R^Y基團取代。在一些實施方式中，每個A和W選自： 



【0166】 在一些實施方式中，A係苯基或吡啶基並且W係苯基或5員至6員的雜芳基，每個A和W視情況被1-5個R^Y取代，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-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、鹵素、-OR^A、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$或G^1。在一些實施方式中，A係苯基或吡啶基並且W係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中A和W係各自視情況被1-5個R^Y取代的。

【0167】 在一些實施方式中，A係  或  。

【0168】 在一些實施方式中，W選自： 



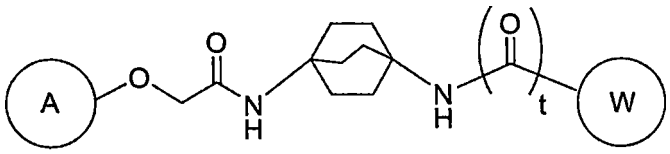
和 。

【0169】 在一些實施方式中，每個R^Y獨立地是氯、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$G^1$。

【0170】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個R^Y取代，並且該2個R^Y與其所附接的原子一起形成3員至7員的稠合的雜環基環或5員至6員的雜芳基環，各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，該2個R^Y與其所附接的原子一起形成二氧戊環基環、六氫嘧啶基環、吡啶基環或嘧啶基環，其各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，每個R^X獨立地是氟。

【0171】 在一些實施方式中，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、嗒咔基或吡咔基，其各自視情況被1-5個R^Z取代。在一些實施方式中，每個R^Z獨立地是OR^A、$C(O)R^D$、鹵素、鹵代-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$C(O)OC(CH_3)_3$）。

【0172】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-h) 之化合物：

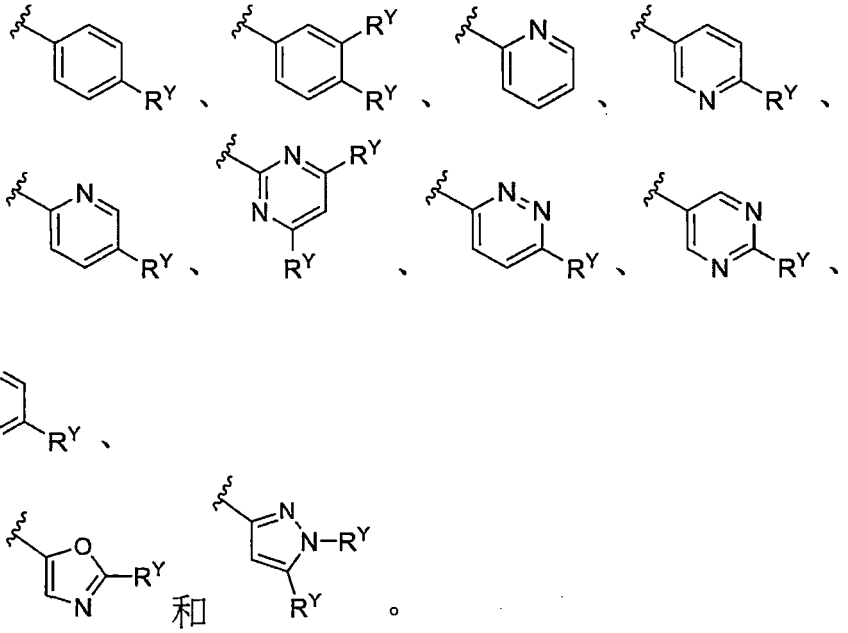
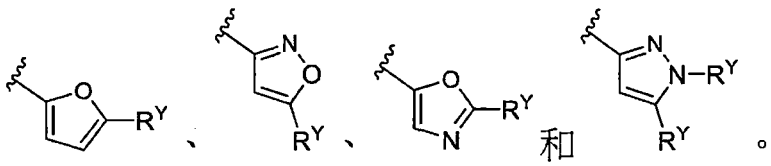


化學式 (I-h)

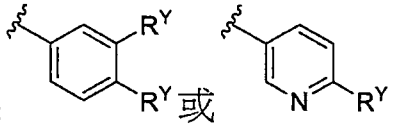
或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個A、W和t係如針對化學式 (I) 所定義的。

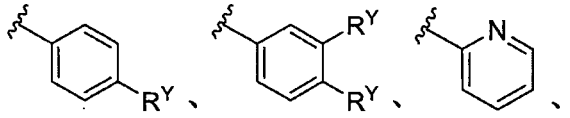
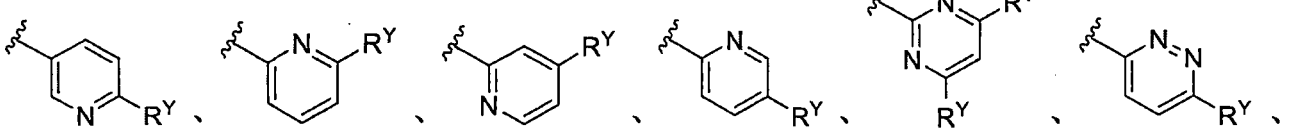
【0173】 在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

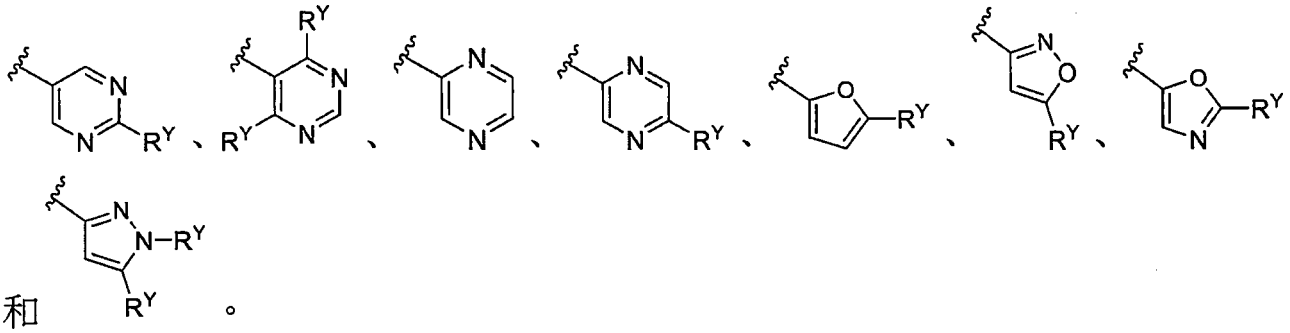
【0174】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個R^Y取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、矽基氧基-C_1-C_6

烷基、鹵素、-OR^A、環烷基、雜環基、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$或G^1。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咑基、嗒咑基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況被1-5個R^Y基團取代。在一些實施方式中，每個A和W選自：  和  。

【0175】 在一些實施方式中，A係苯基或吡啶基並且W係苯基或5員至6員的雜芳基，每個A和W視情況被1-5個R^Y取代，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-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、鹵素、-OR^A、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$或G^1。在一些實施方式中，A係苯基或吡啶基並且W係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咑基、嗒咑基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中A和W係各自視情況被1-5個R^Y取代的。

【0176】 在一些實施方式中，A係  或。

【0177】 在一些實施方式中，W選自：  、  。



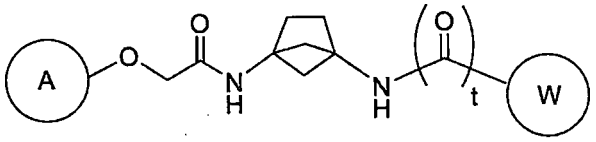
和 。

【0178】 在一些實施方式中，每個R^Y獨立地是氯、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$G^1$。

【0179】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個R^Y取代，並且該2個R^Y與其所附接的原子一起形成3員至7員的稠合的雜環基環或5員至6員的雜芳基環，各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，該2個R^Y與其所附接的原子一起形成二氧戊環基環、六氫嘧啶基環、吡啶基環或嘧啶基環，其各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，每個R^X獨立地是氟。

【0180】 在一些實施方式中，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、嗒咔基或吡咔基，其各自視情況被1-5個R^Z取代。在一些實施方式中，每個R^Z獨立地是OR^A、$C(O)R^D$、鹵素、鹵代-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$C(O)OC(CH_3)_3$）。

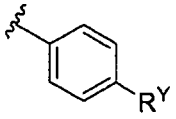
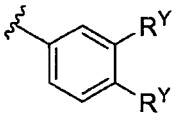
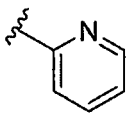
【0181】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-i) 之化合物：

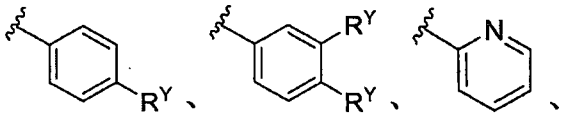
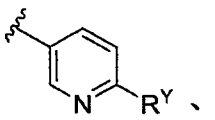
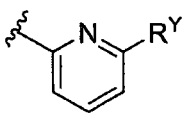
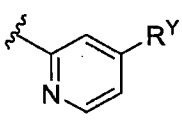
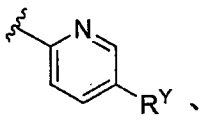
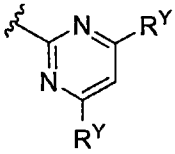
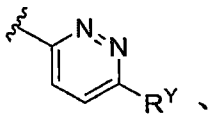
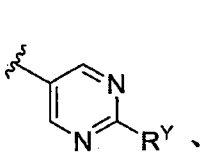
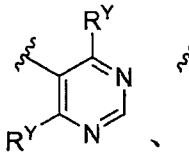
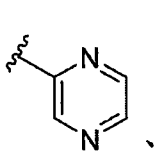
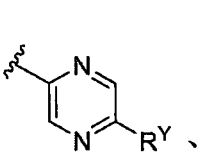
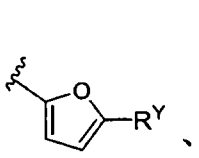
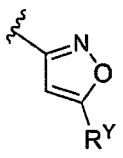
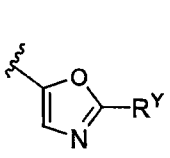
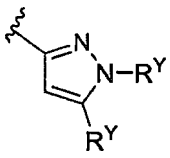


化學式 (I-i)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個A、W和t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0182】 在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

【0183】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個R^Y取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個R^Y獨立地是C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、矽基氧基-C_1-C_6烷基、鹵素、-OR^A、環烷基、雜環基、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$或G^1。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況被1-5個R^Y基團取代。在一些實施方式中，每個A和W選自：  、  、  、

【0186】 在一些實施方式中，W選自：  、、、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  和  。

【0187】 在一些實施方式中，每個R^Y獨立地是氯、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$G^1$。

【0188】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個R^Y取代，並且該2個R^Y與其所附接的原子一起形成3員至7員的稠合的雜環基環或5員至6員的雜芳基環，各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，該2個R^Y與其所附接的原子一起形成二氧戊環基環、六氫嘧啶基環、吡啶基環或嘧啶基環，其各自視情況被1-5個R^X取代。在一些實施方式中，每個R^X獨立地是氟。

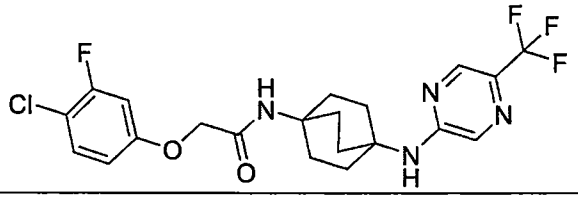
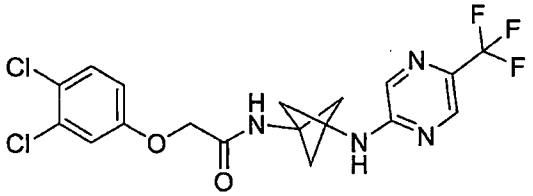
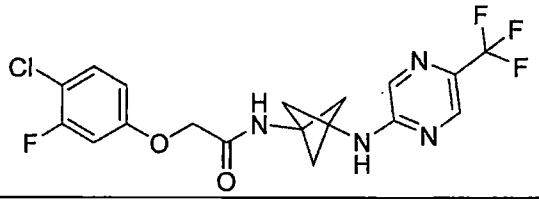
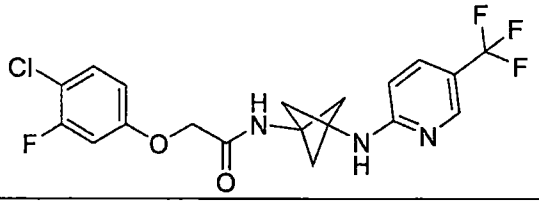
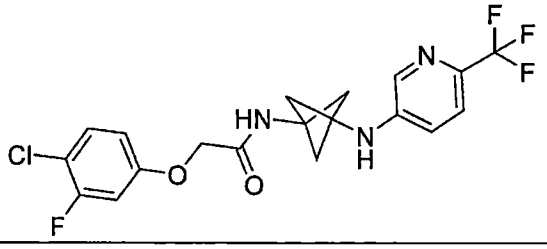
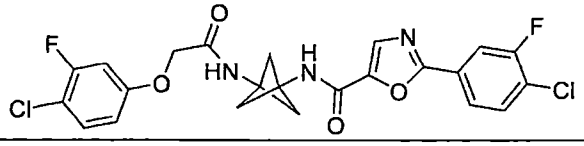
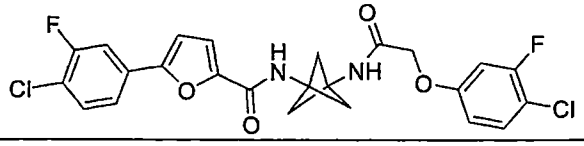
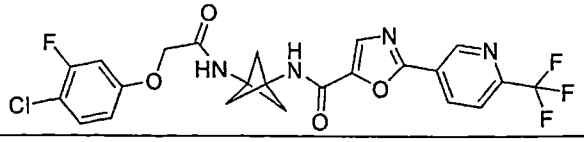
【0189】 在一些實施方式中，G^1係吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒咔基或吡咔基，其各自視情況被1-5個R^Z取代。在一些實施方式中，每個R^Z獨立地是OR^A、$C(O)R^D$、鹵素、鹵代-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基或$C(O)OR^D$（例如OH、$C(O)CH_3$或$C(O)OC(CH_3)_3$）。

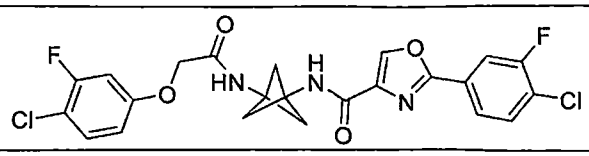
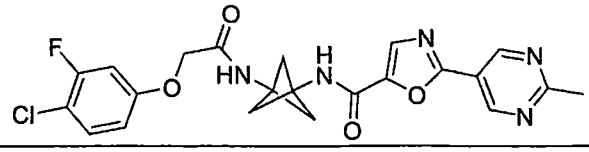
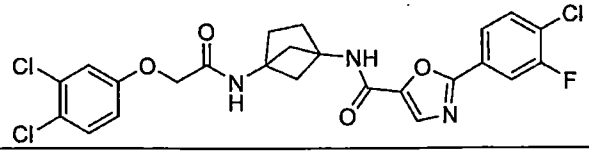
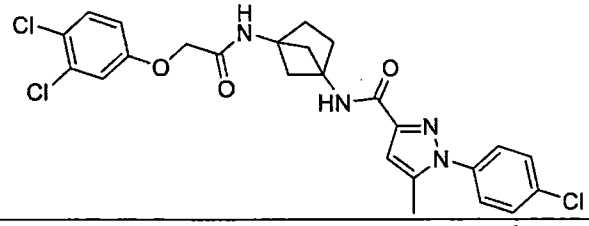
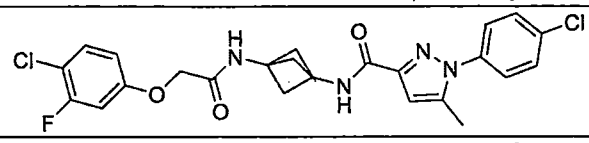
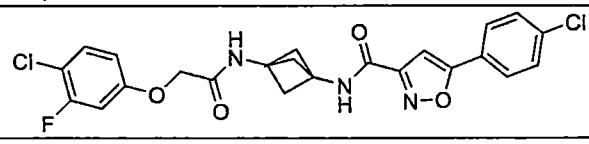
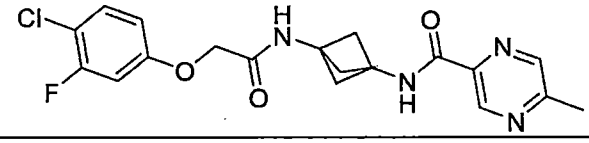
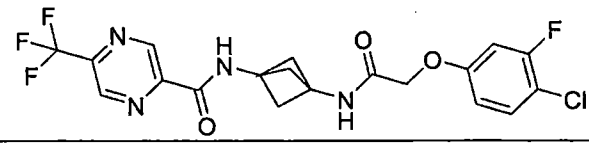
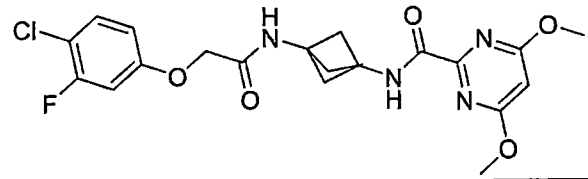
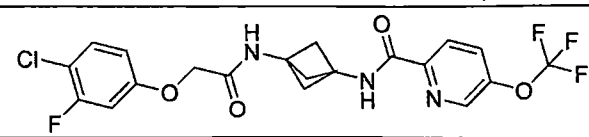
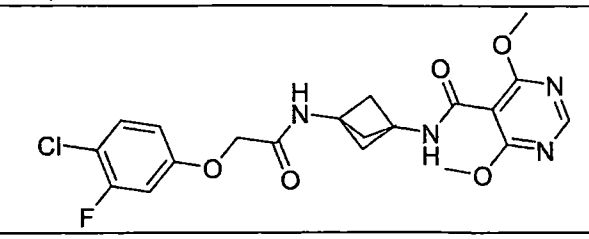
【0190】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物（例如，具有化學式 (I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h) 或 (I-i) 之化合物）或者

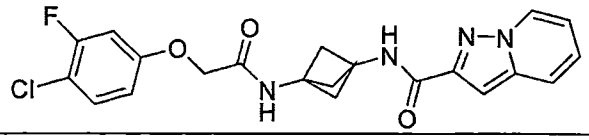
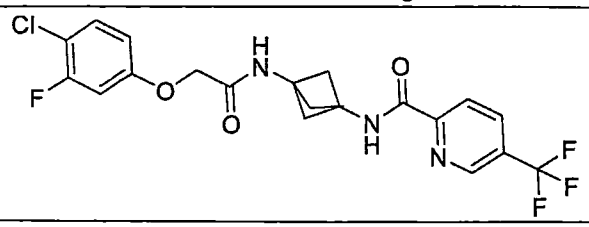
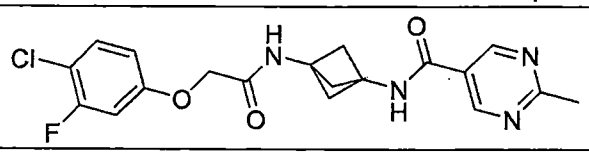
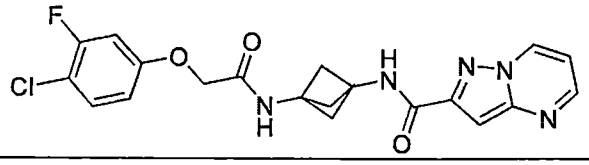
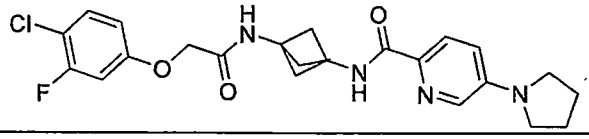
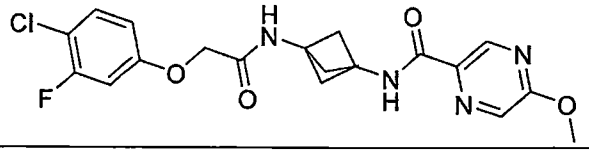
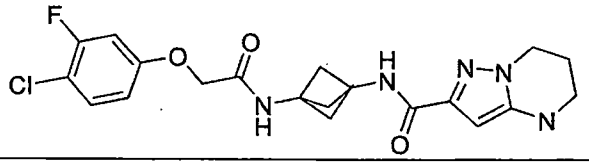
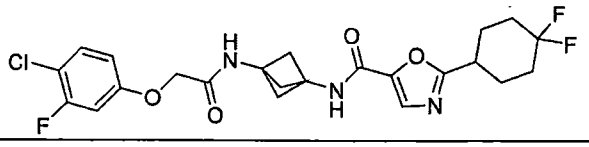
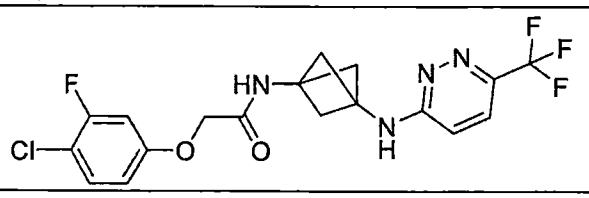
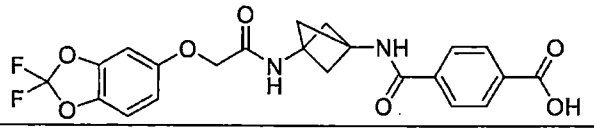
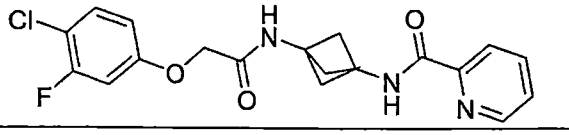
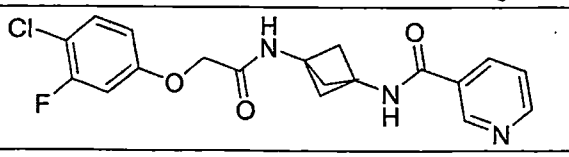
其藥學上可接受的鹽被配製成藥學上可接受的組成物，該組成物包含如前述申請專利範圍中任一項所述的化合物和藥學上可接受的載體。

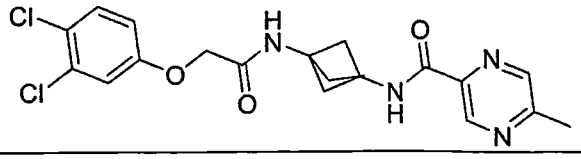
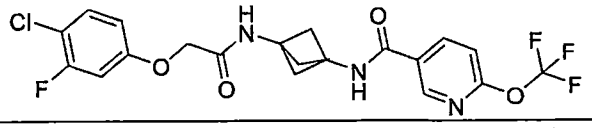
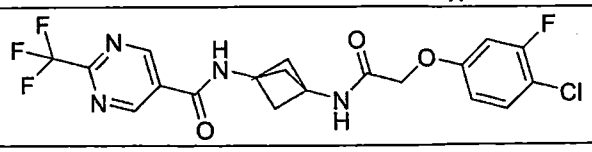
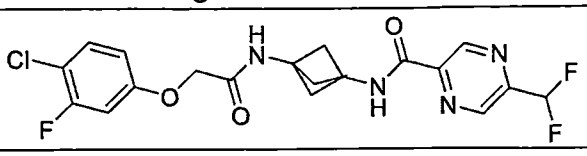
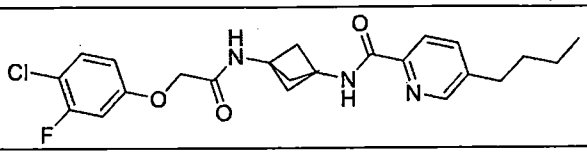
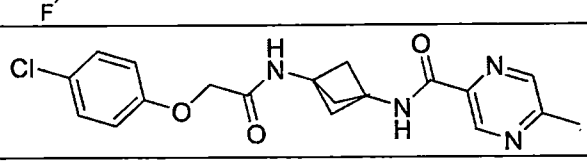
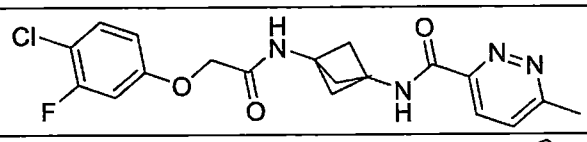
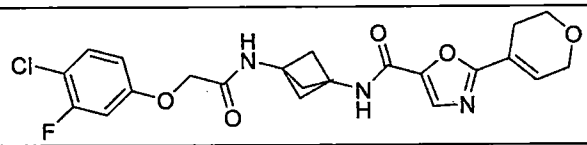
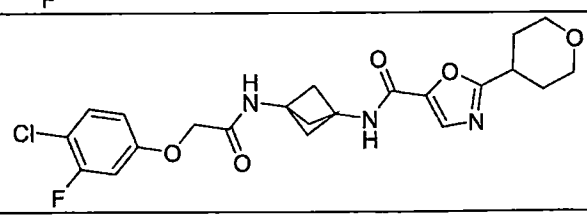
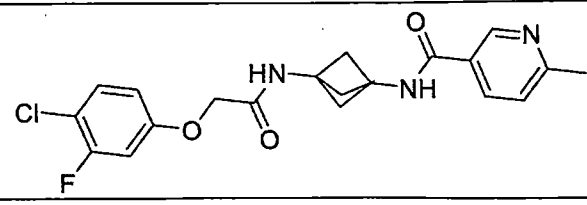
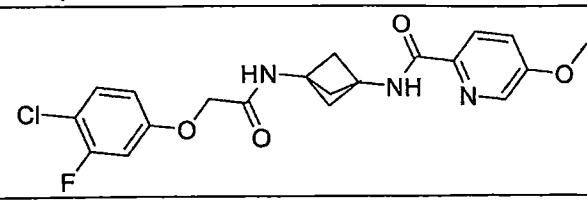
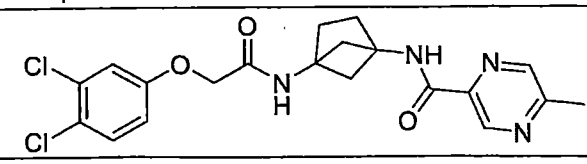
【0191】 在一些實施方式中，該化合物選自在表1中列出的任何化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物。

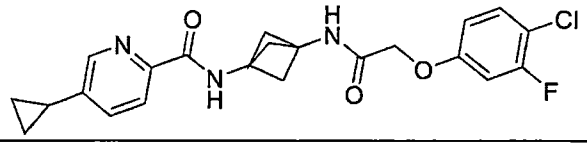
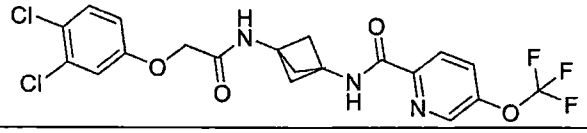
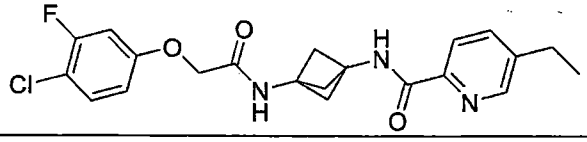
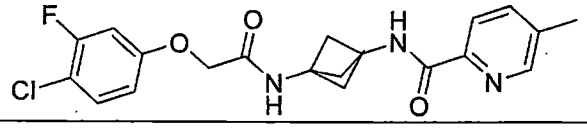
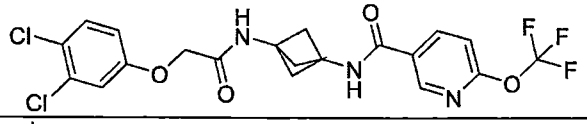
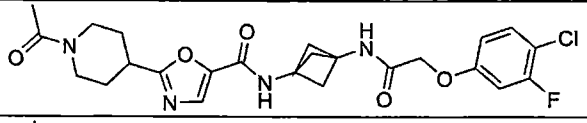
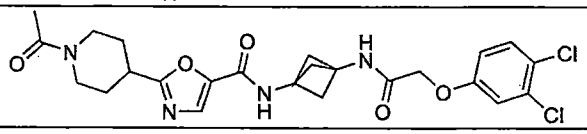
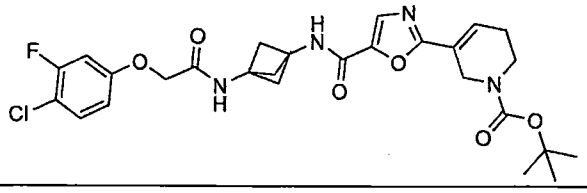
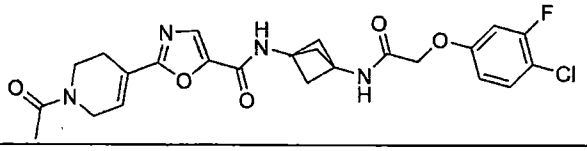
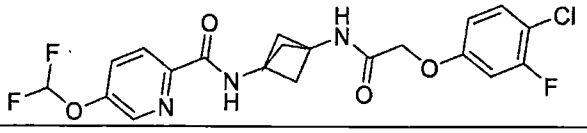
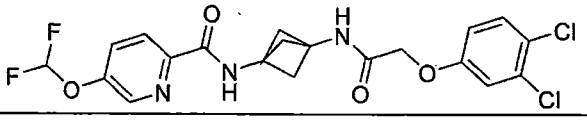
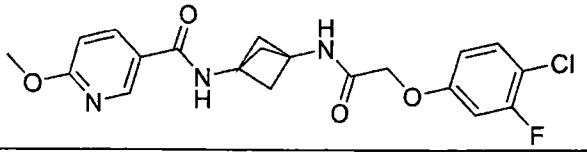
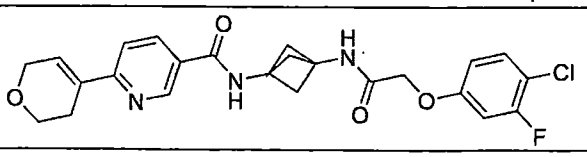
表1：本發明的示例性化合物

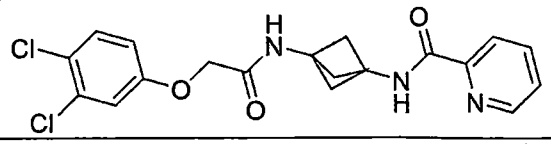
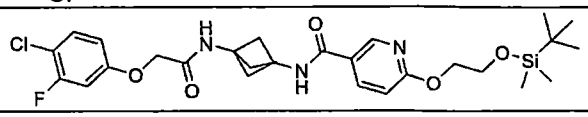
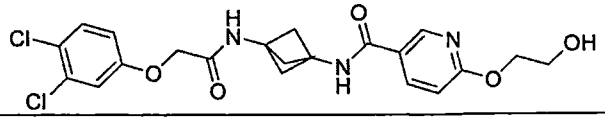
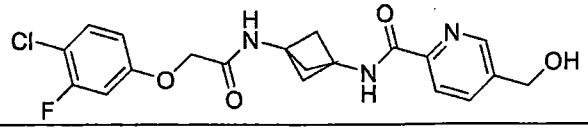
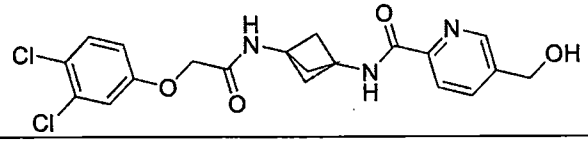
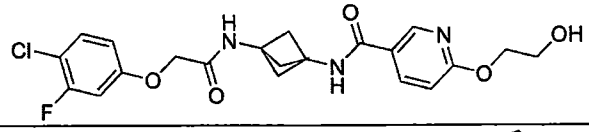
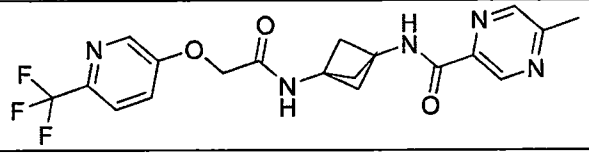
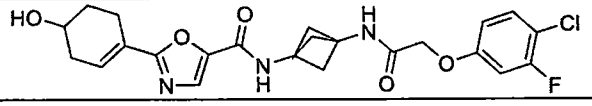
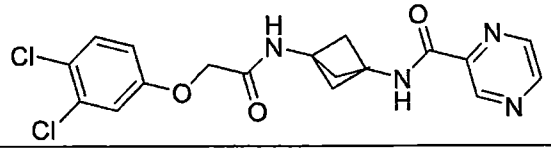
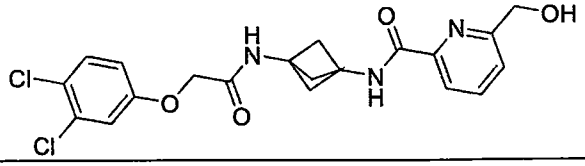
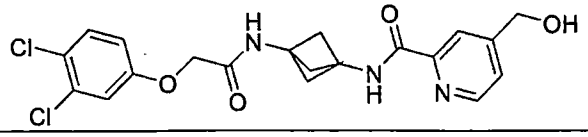
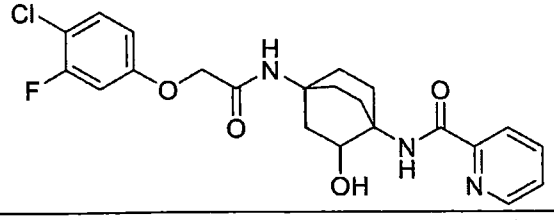
化合物編號	結構
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

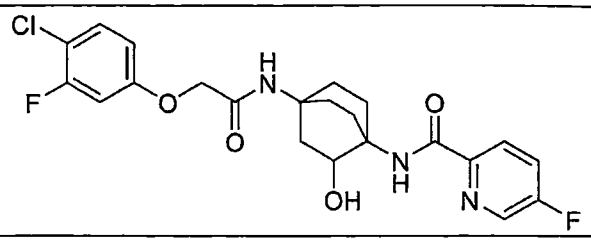
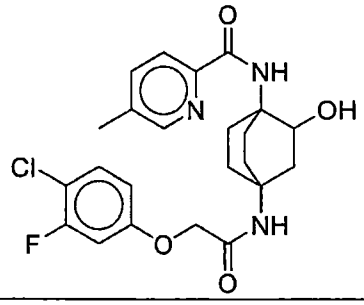
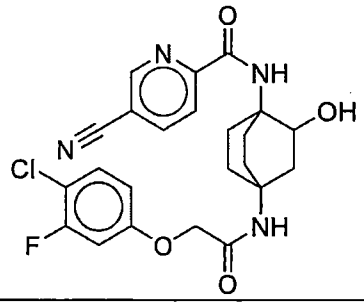
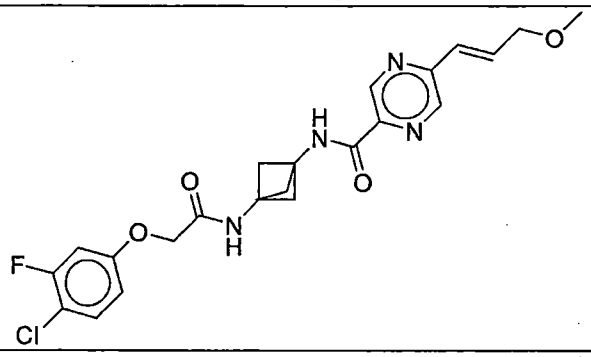
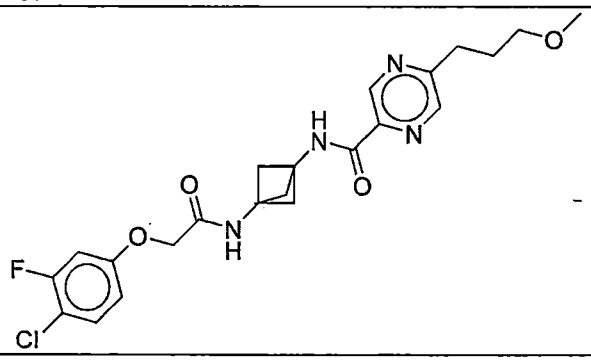
化合物編號	結構
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	

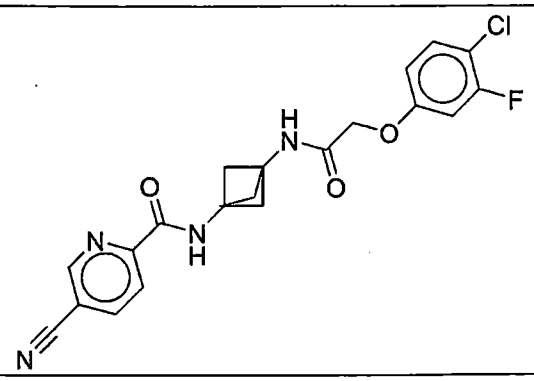
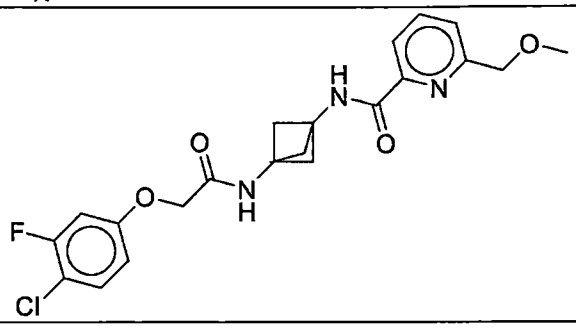
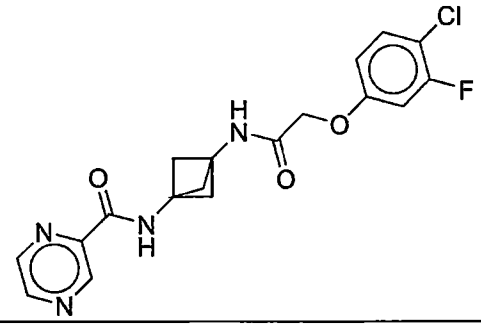
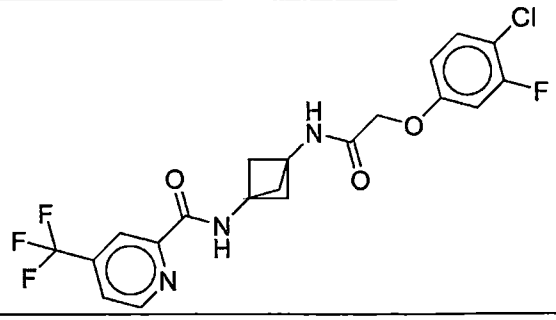
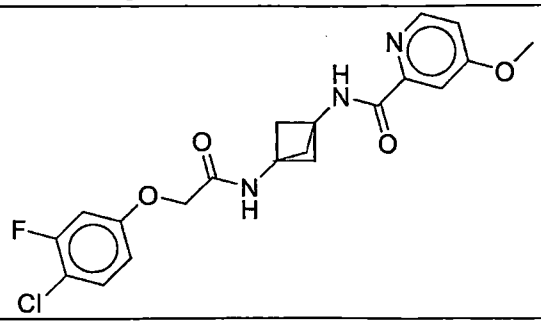
化合物編號	結構
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	

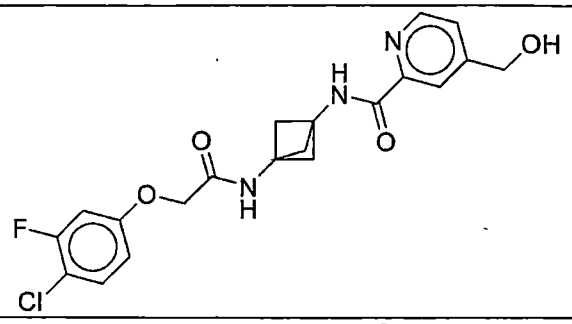
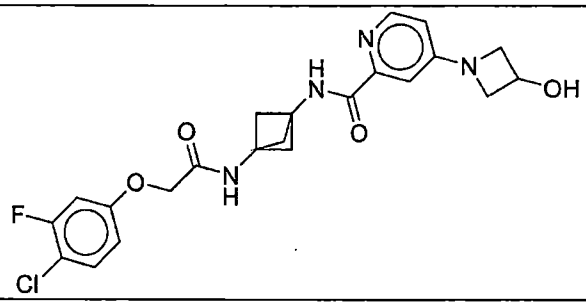
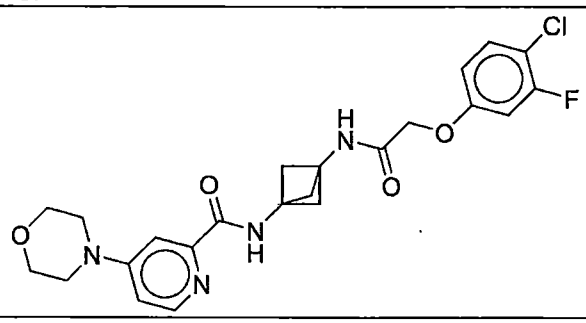
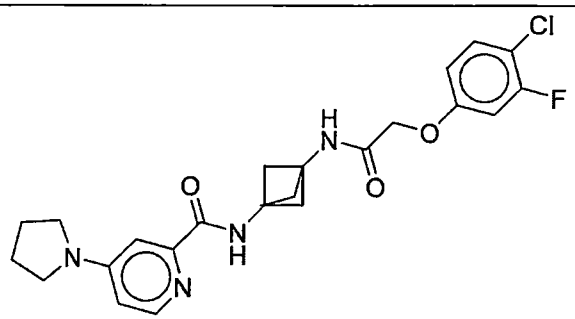
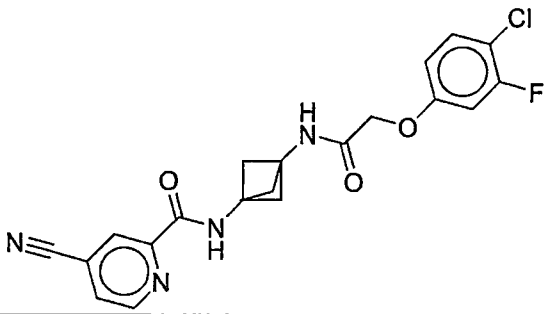
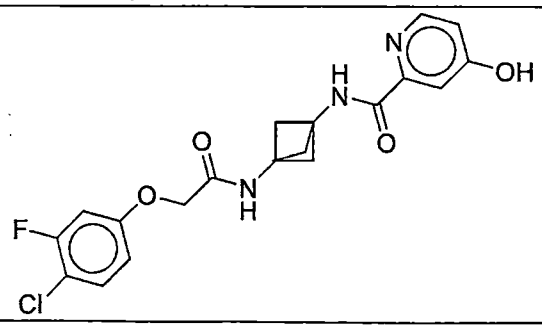
化合物編號	結構
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	

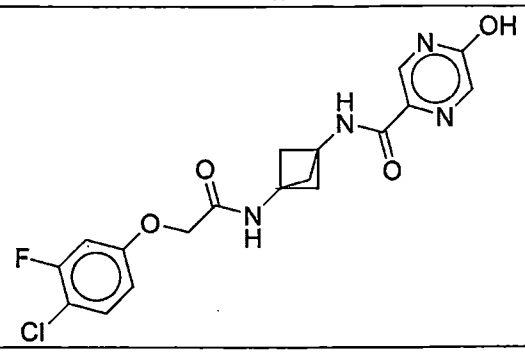
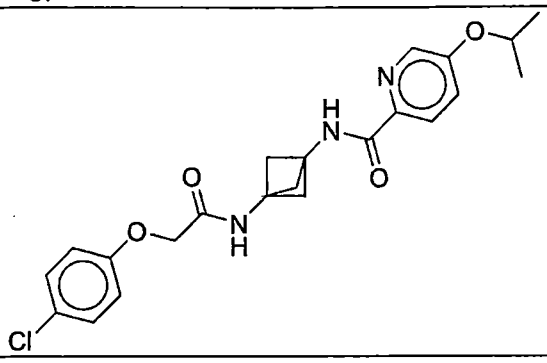
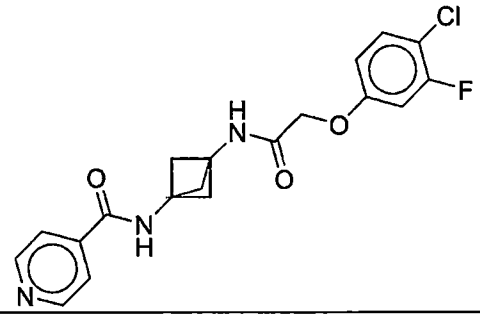
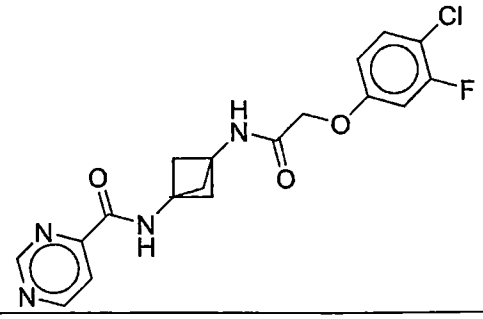
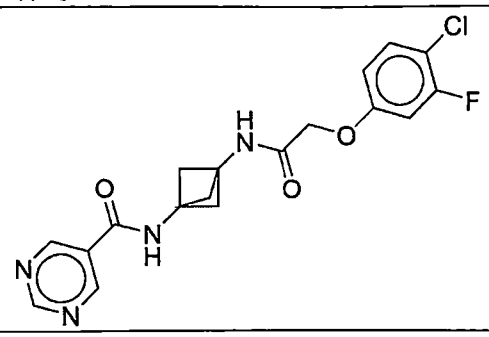
化合物編號	結構
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	

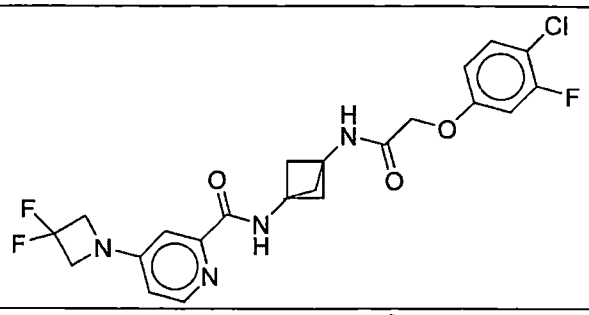
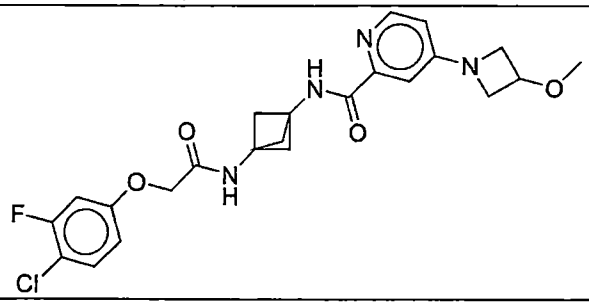
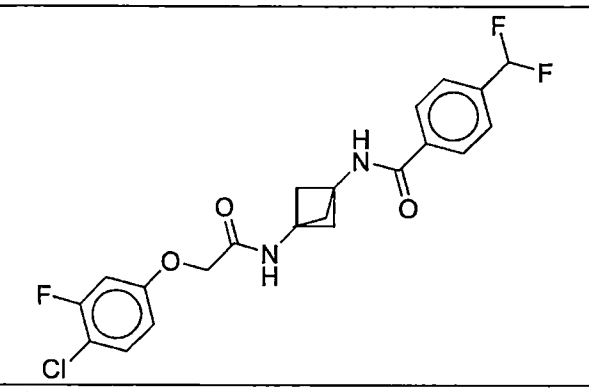
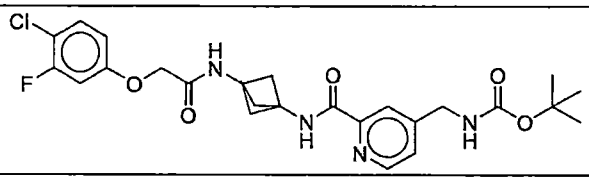
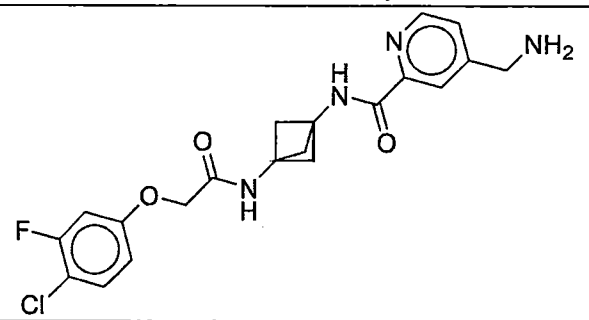
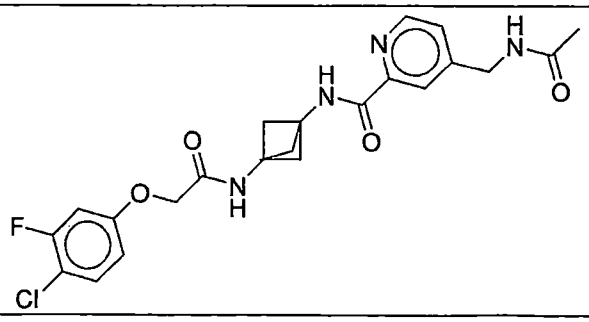
化合物編號	結構
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	

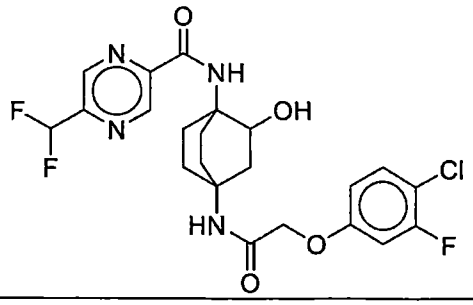
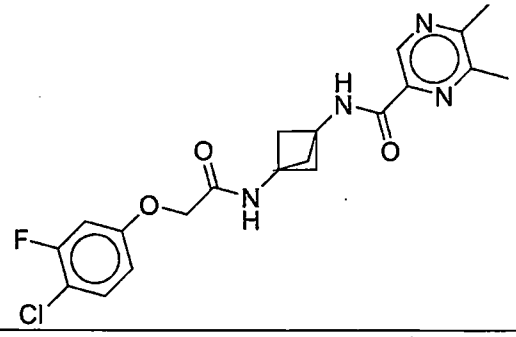
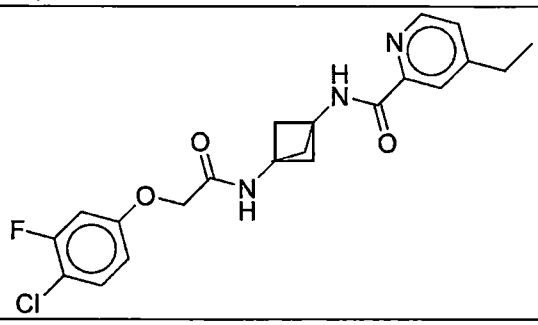
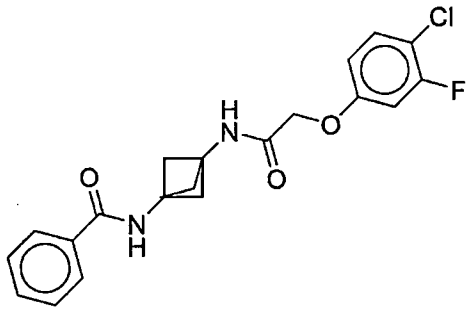
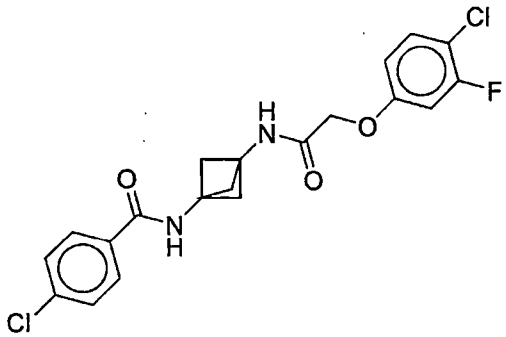
化合物編號	結構
168	
169	
170	
171	
172	

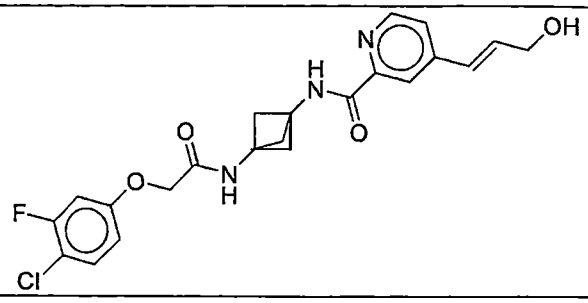
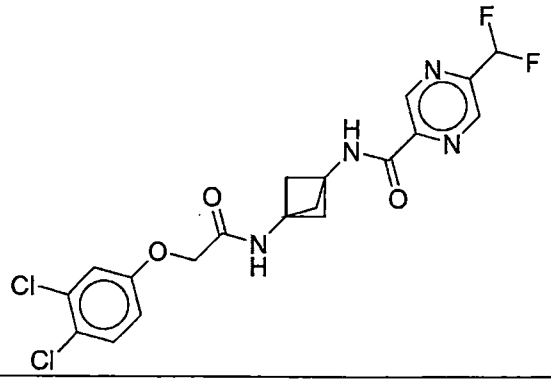
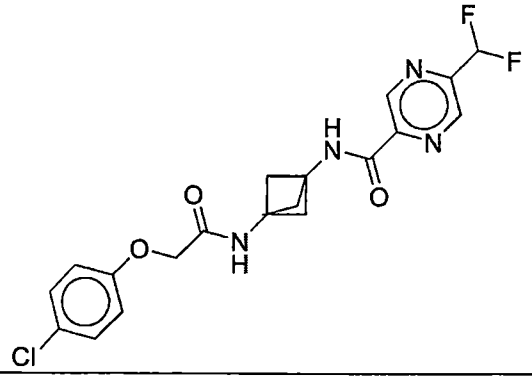
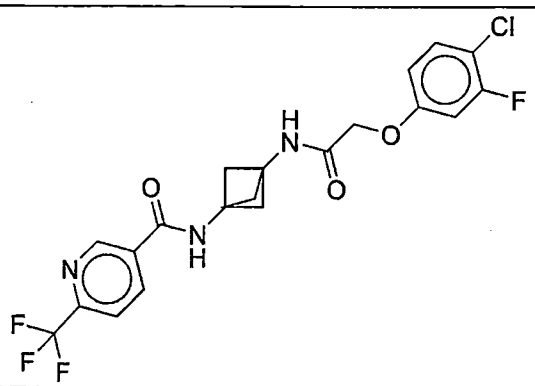
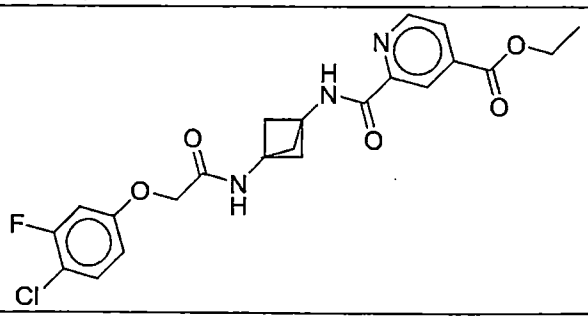
化合物編號	結構
173	
174	
175	
176	
177	

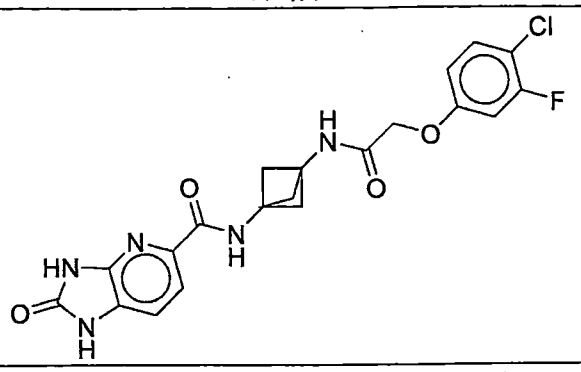
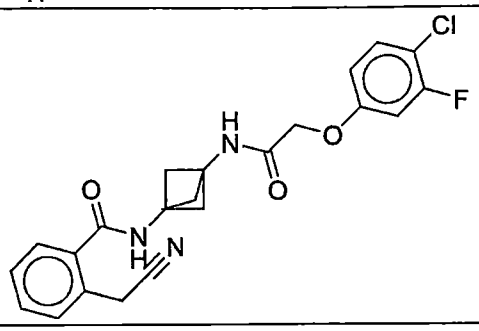
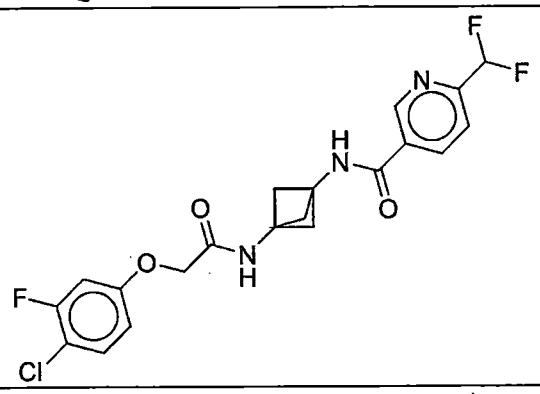
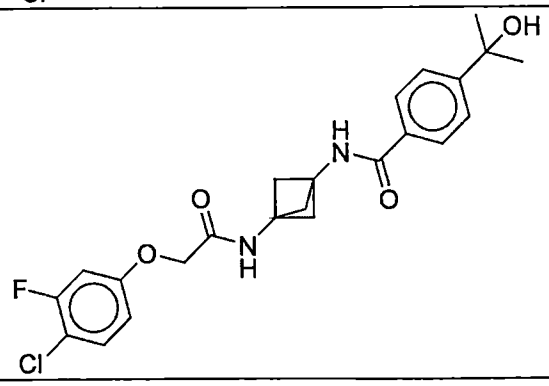
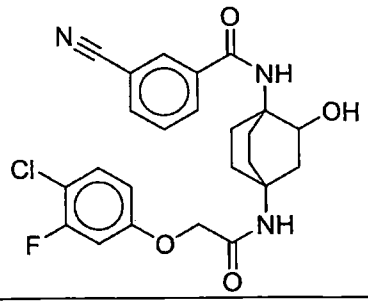
化合物編號	結構
178	
179	
180	
181	
182	
183	

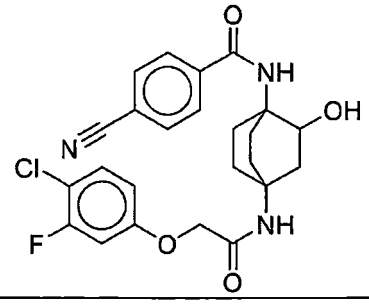
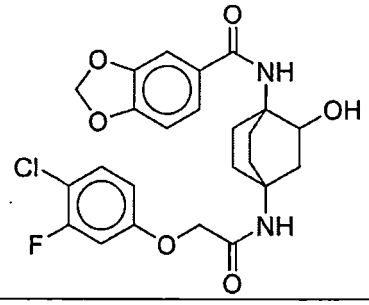
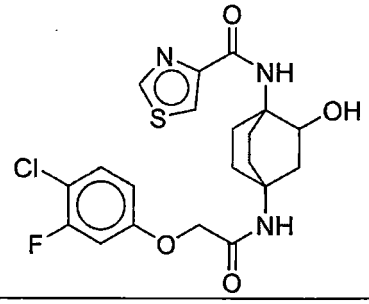
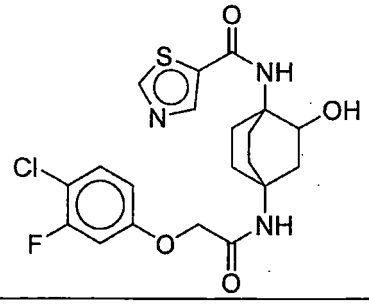
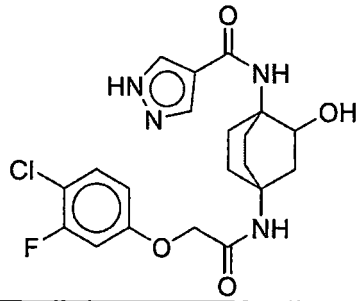
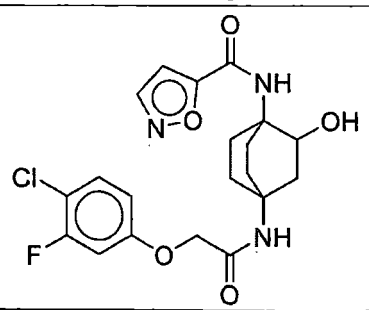
化合物編號	結構
184	
185	
186	
187	
188	

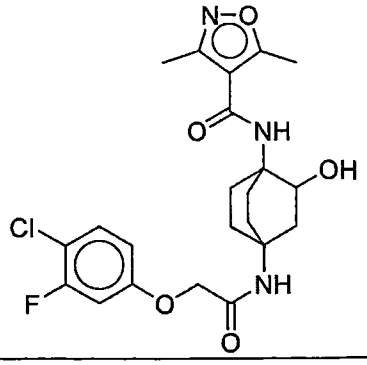
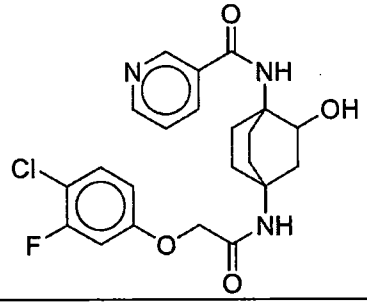
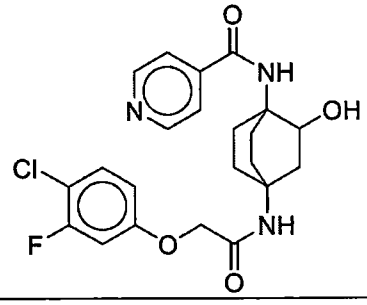
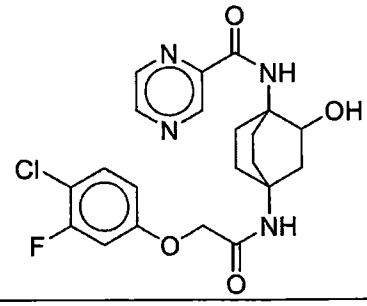
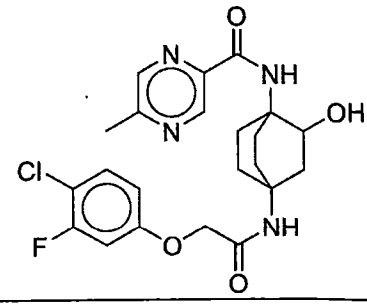
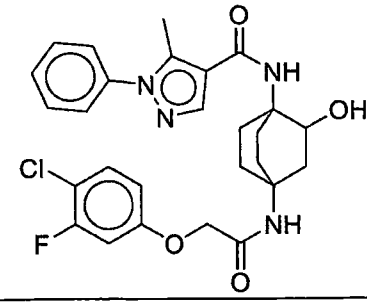
化合物編號	結構
189	
190	
191	
192	
193	
194	

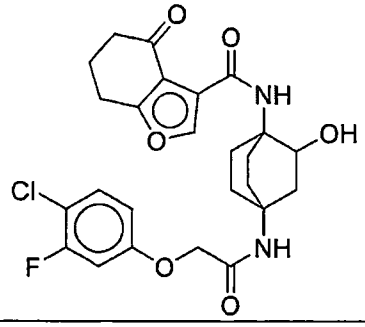
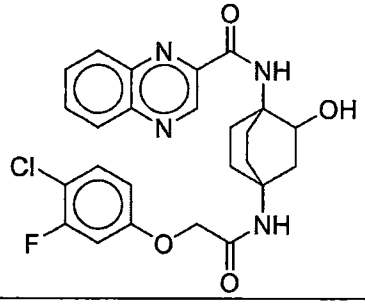
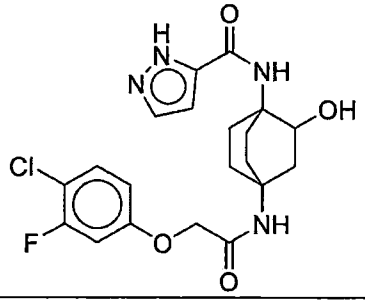
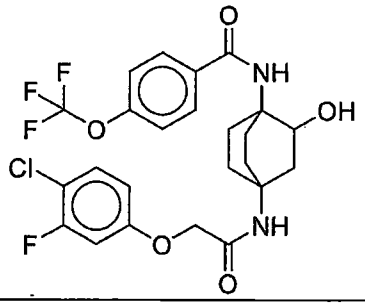
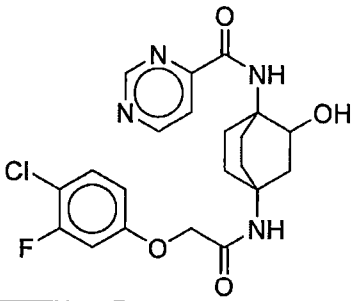
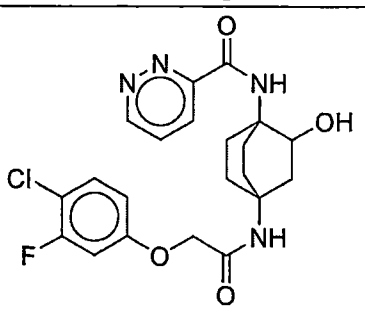
化合物編號	結構
195	
196	
197	
198	
199	

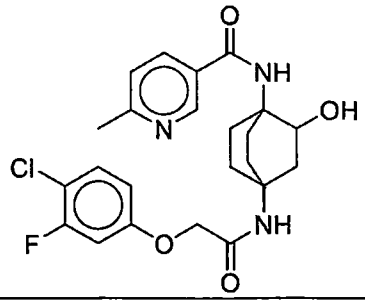
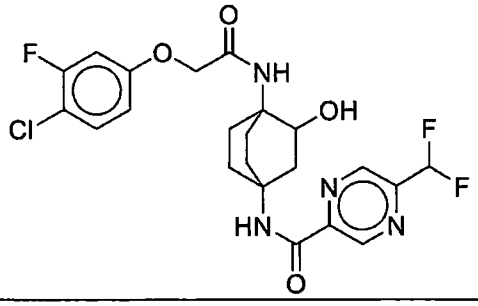
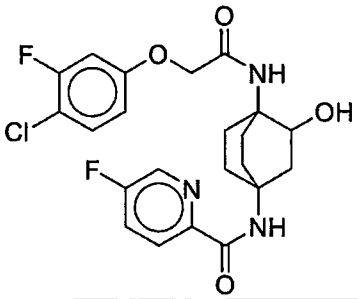
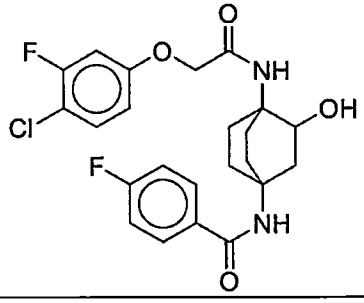
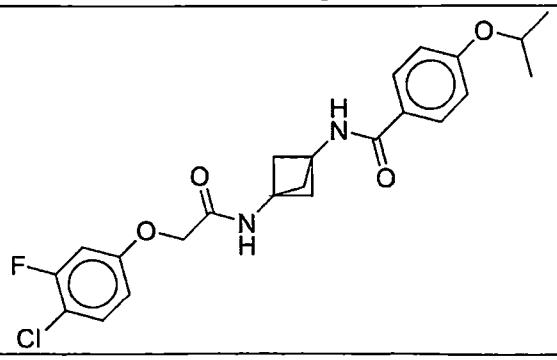
化合物編號	結構
200	
201	
202	
203	
204	

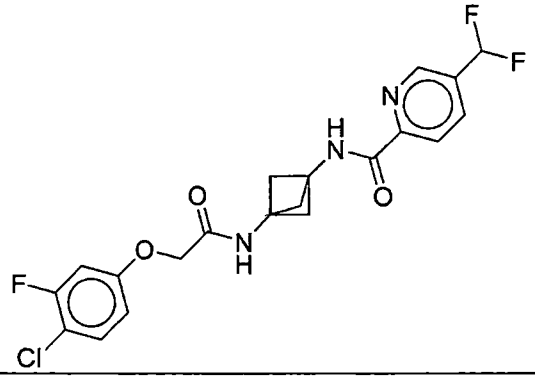
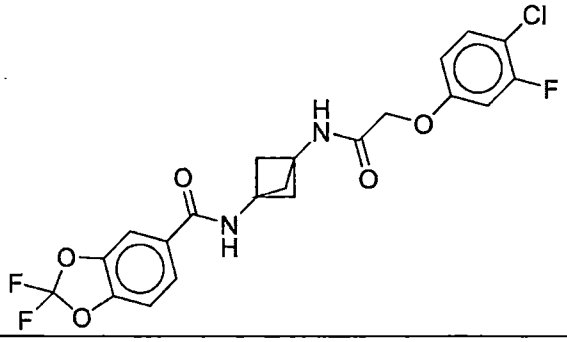
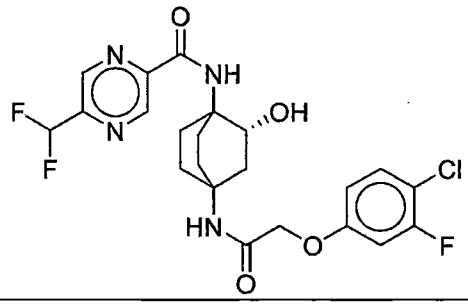
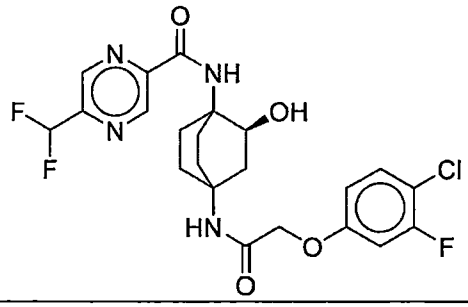
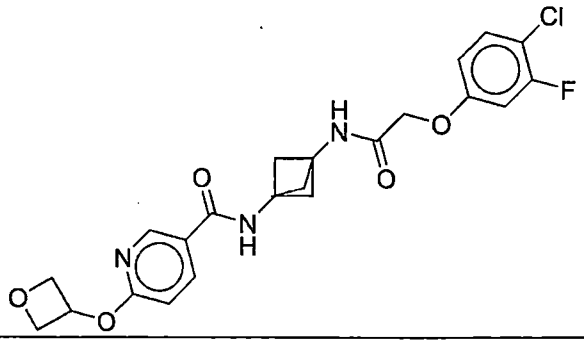
化合物編號	結構
205	
206	
207	
208	
209	

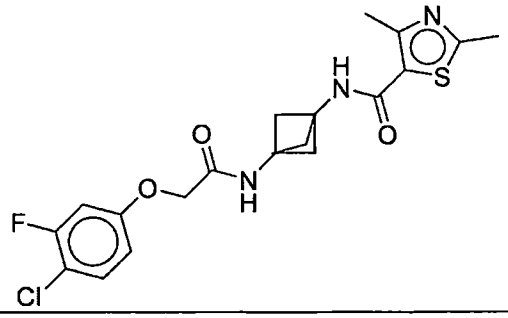
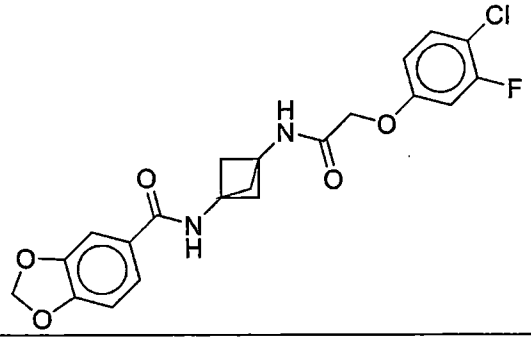
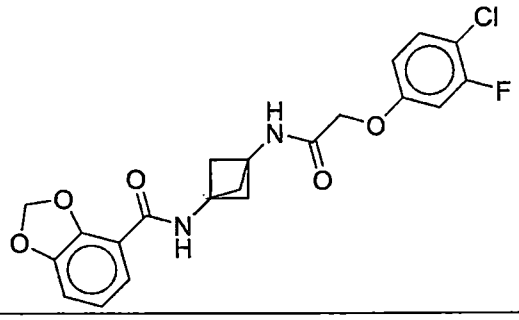
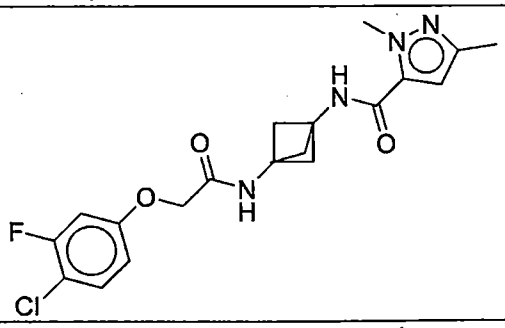
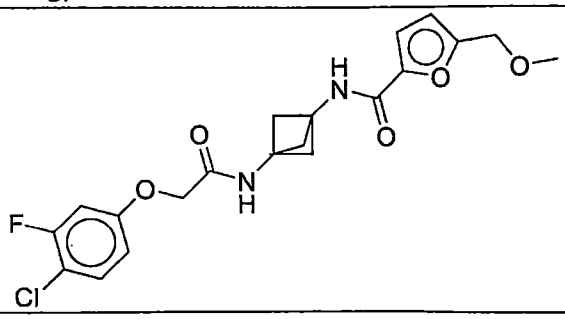
化合物編號	結構
210	
211	
212	
213	
214	
215	

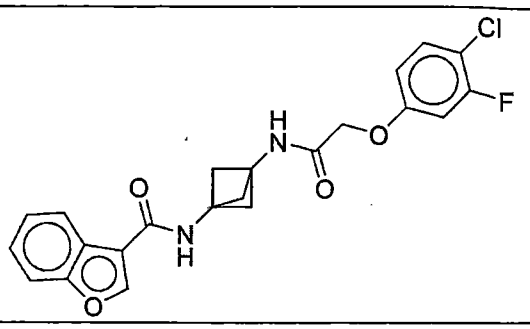
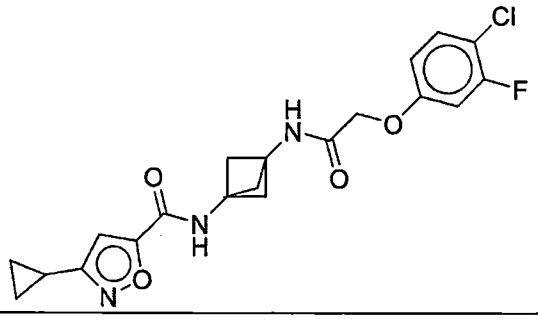
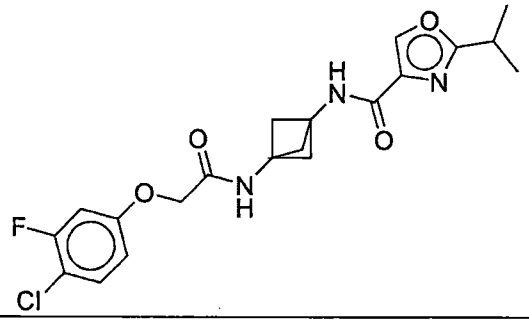
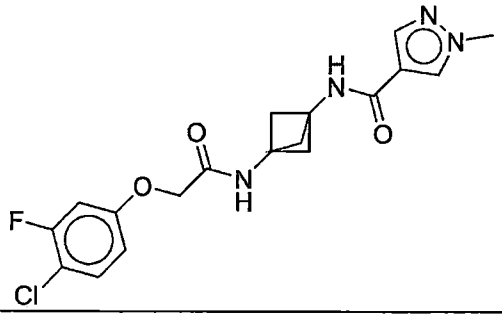
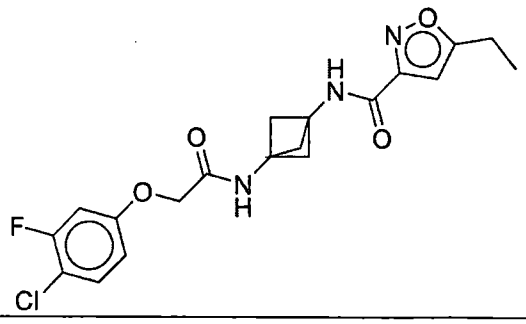
化合物編號	結構
216	
217	
218	
219	
220	
221	

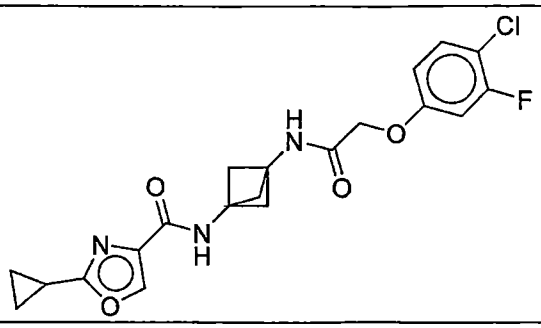
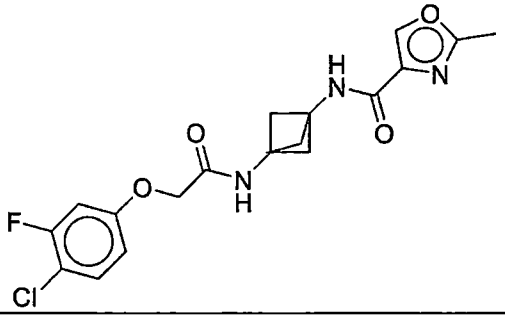
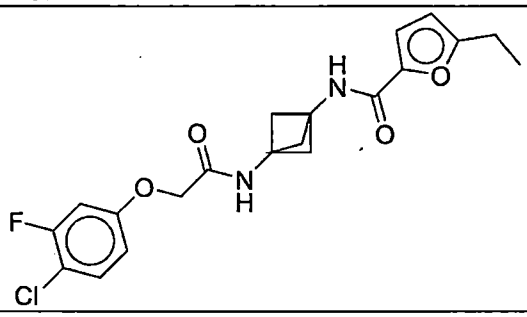
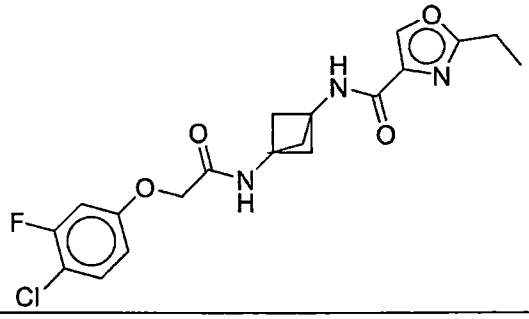
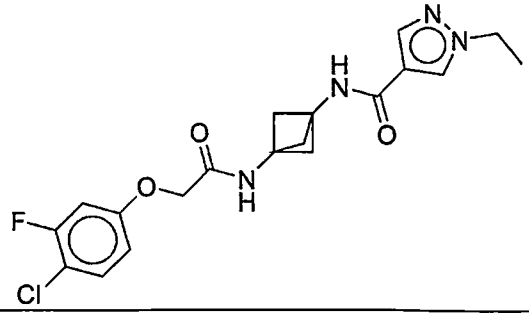
化合物編號	結構
222	
223	
224	
225	
226	
227	

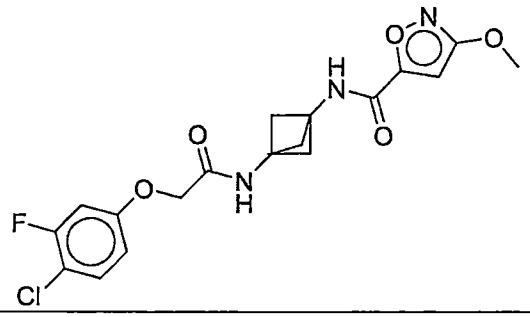
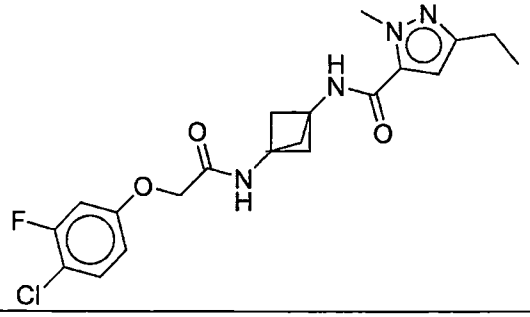
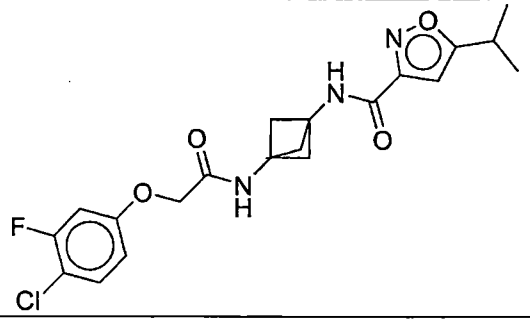
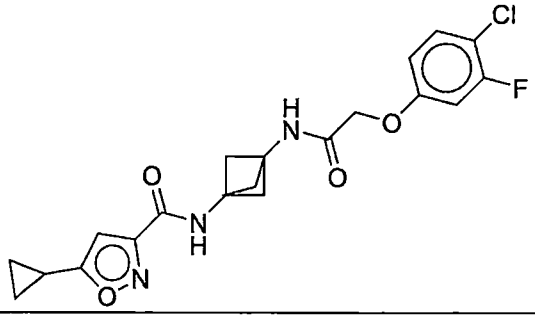
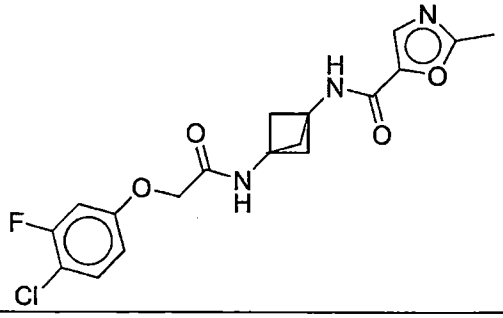
化合物編號	結構
228	
229	
230	
231	
232	

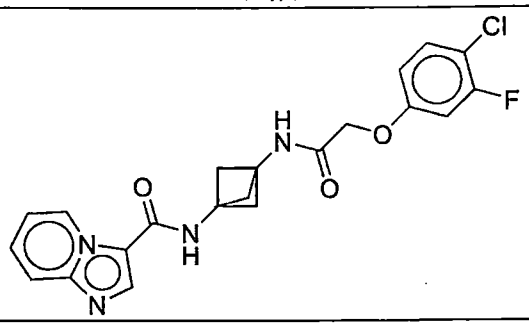
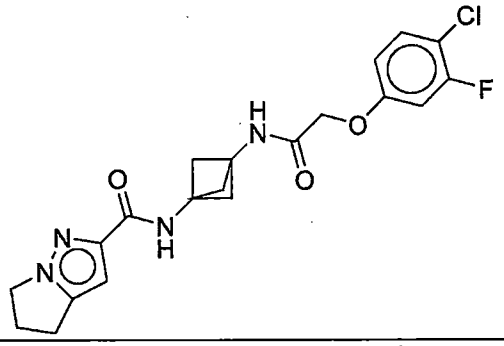
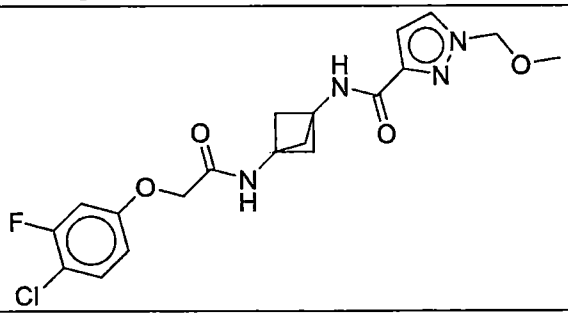
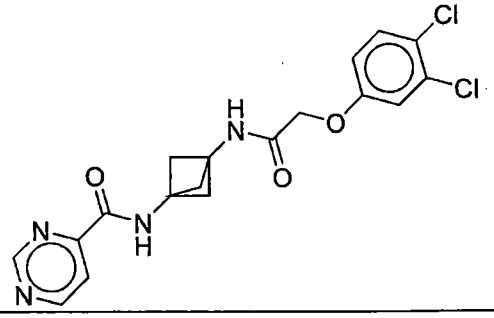
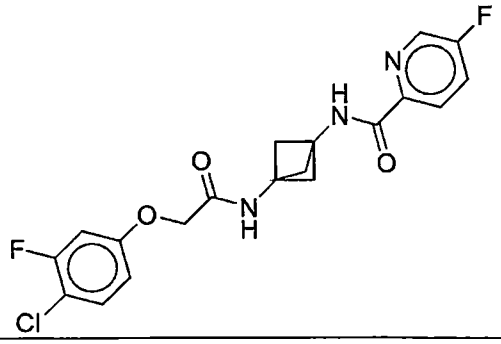
化合物編號	結構
233	
234	
235	
236	
237	

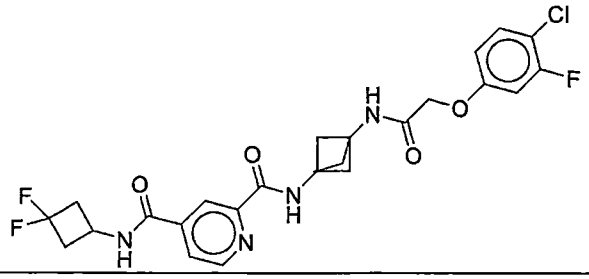
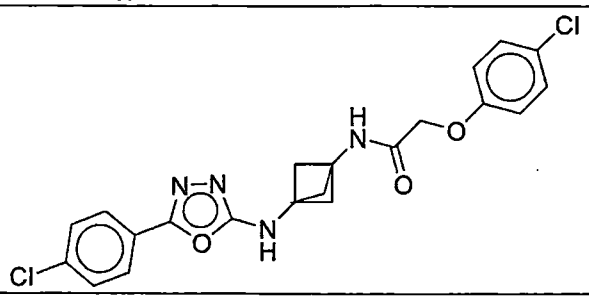
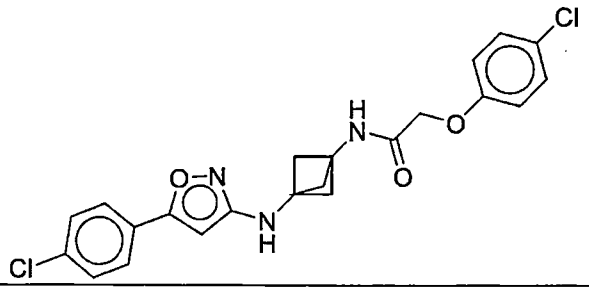
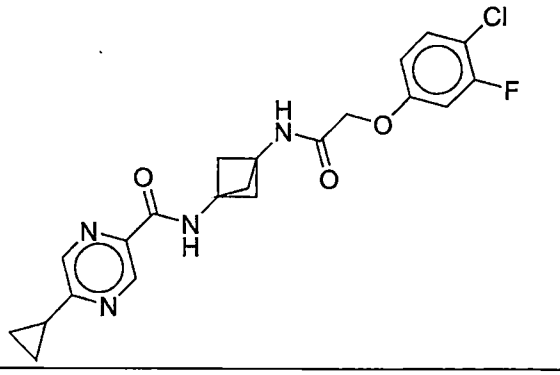
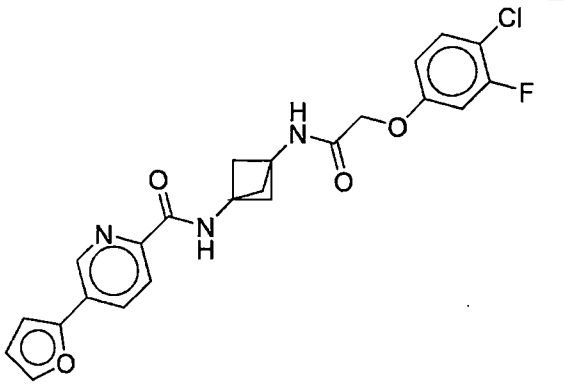
化合物編號	結構
238	
239	
240	
241	
242	

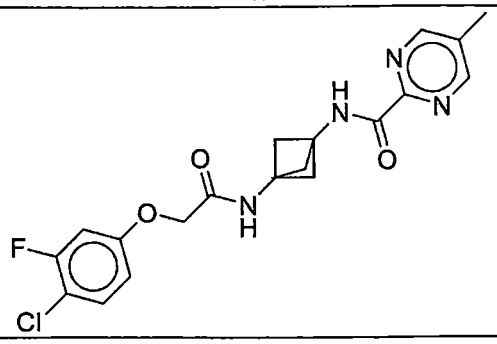
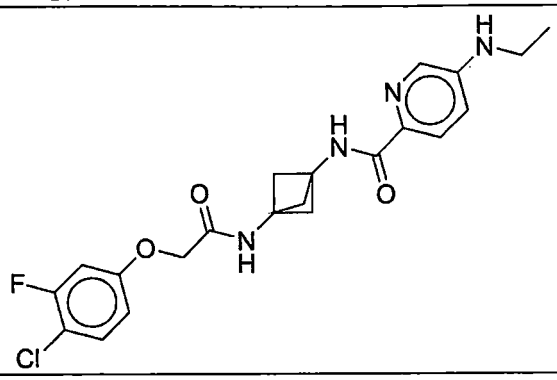
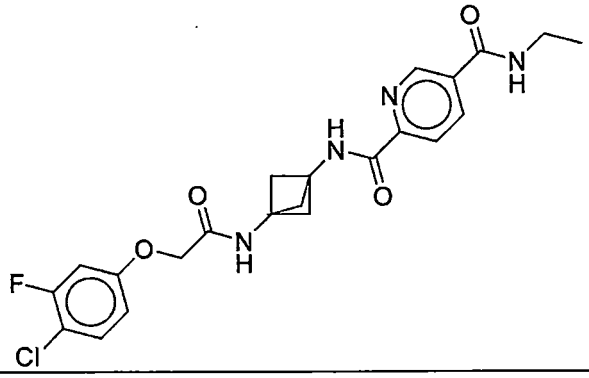
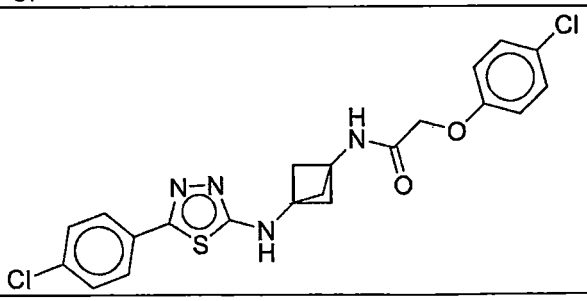
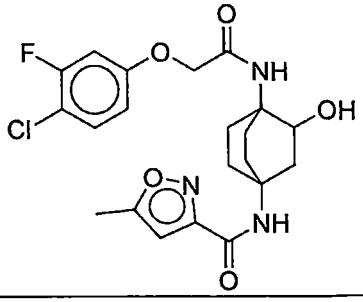
化合物編號	結構
243	
244	
245	
246	
247	

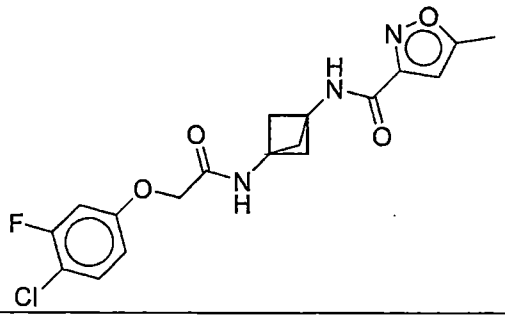
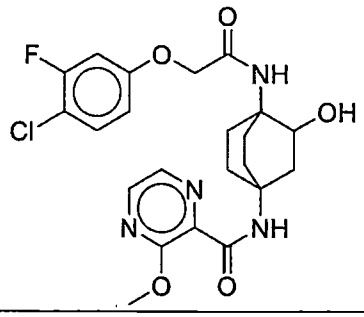
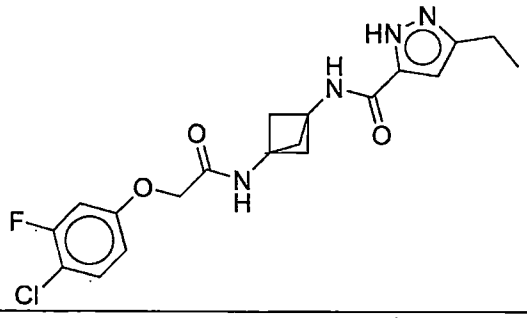
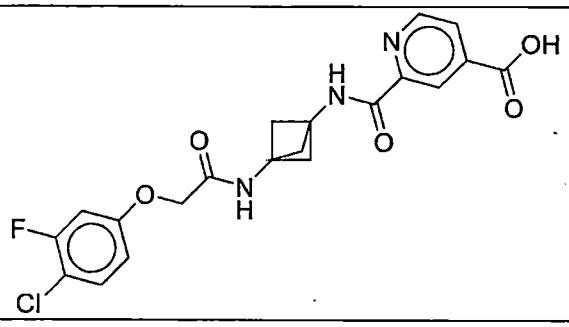
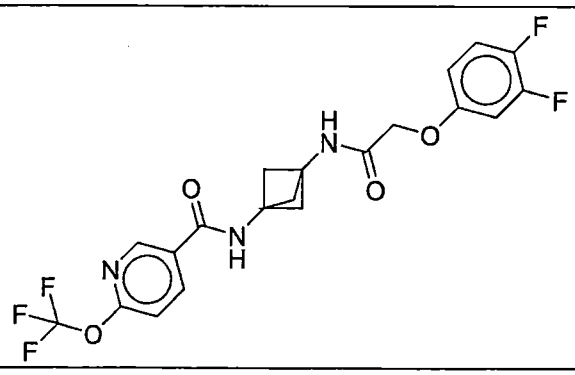
化合物編號	結構
248	
249	
250	
251	
252	

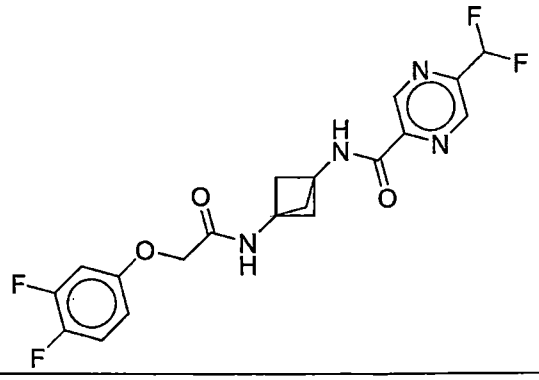
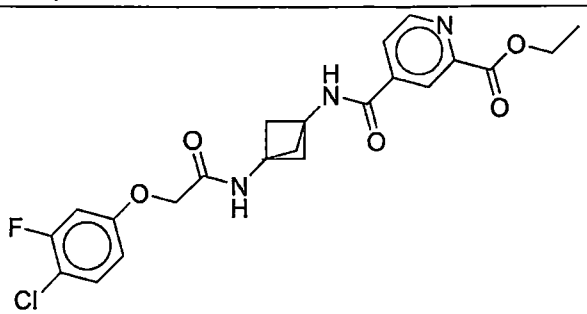
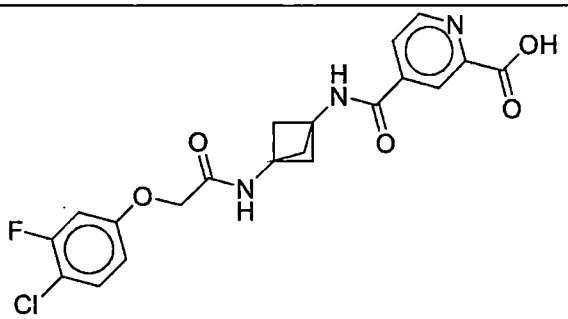
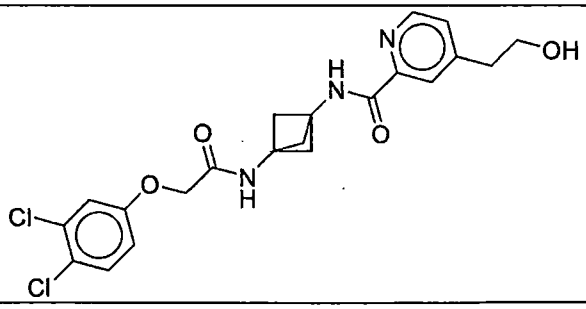
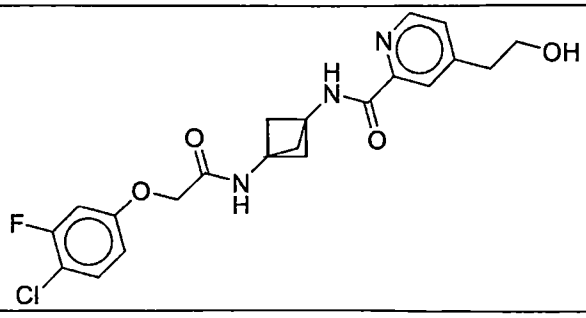
化合物編號	結構
253	
254	
255	
256	
257	

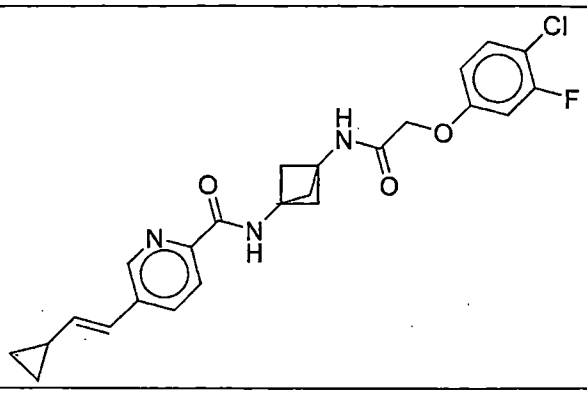
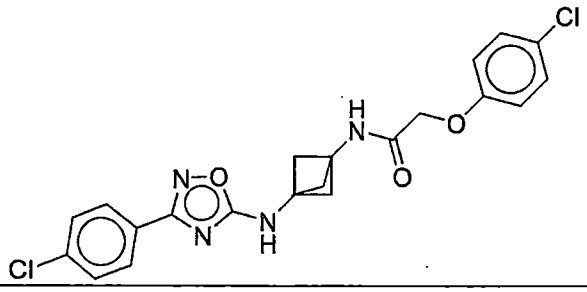
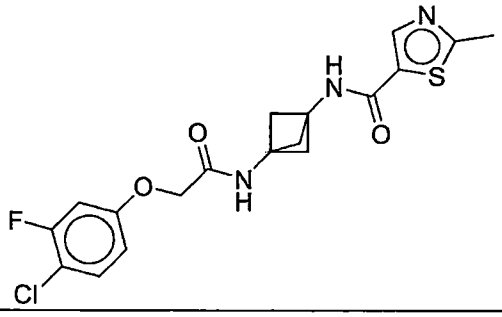
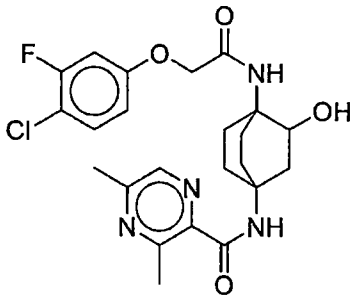
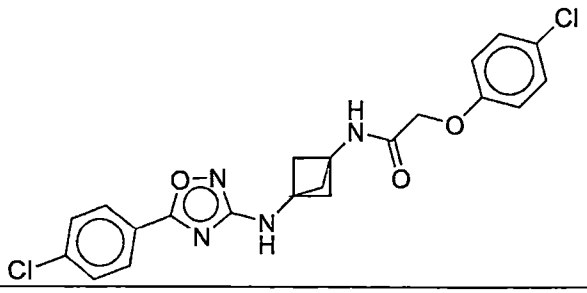
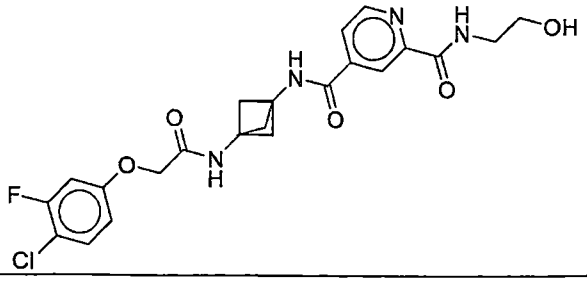
化合物編號	結構
258	
259	
260	
261	
262	

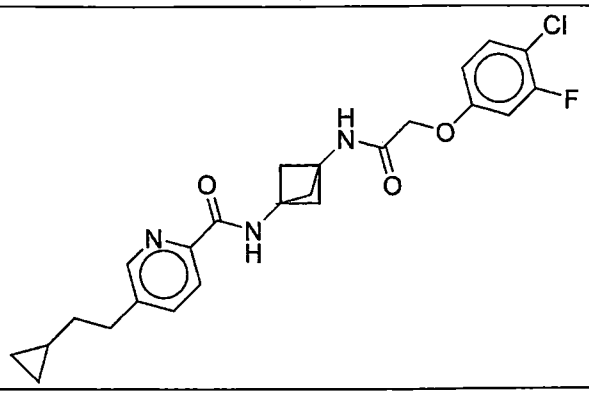
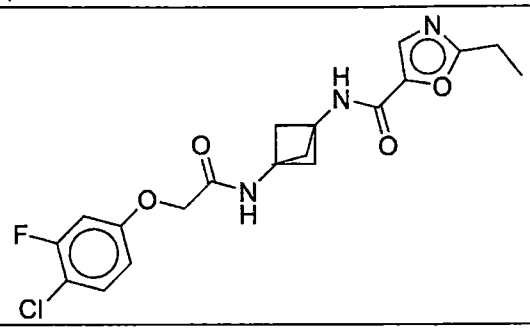
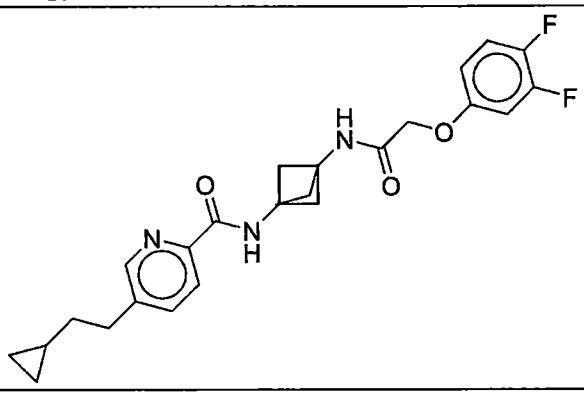
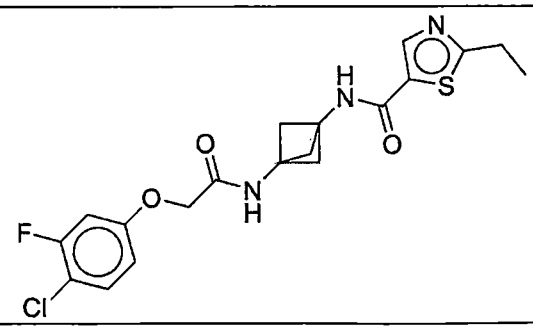
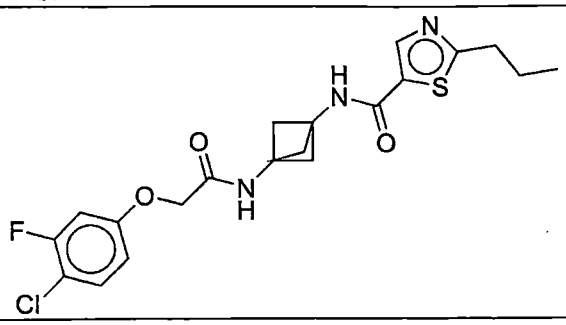
化合物編號	結構
263	
264	
265	
266	
267	

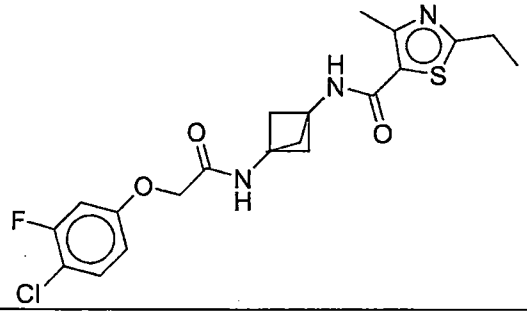
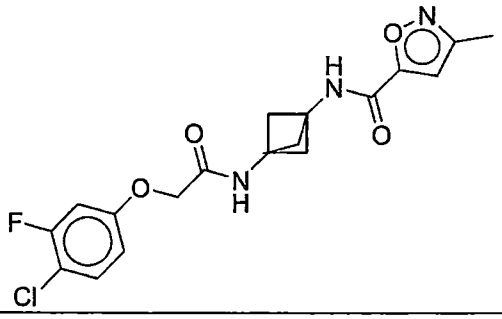
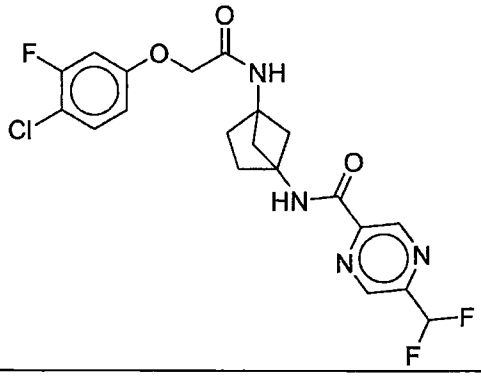
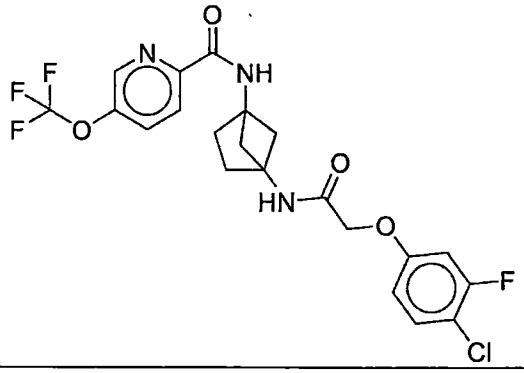
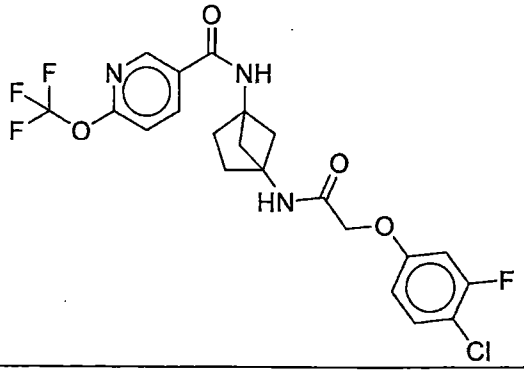
化合物編號	結構
268	
269	
270	
271	
272	

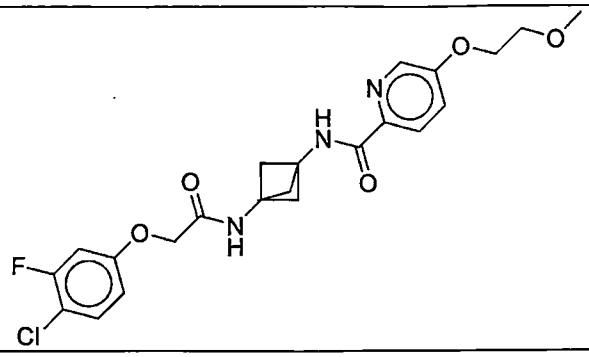
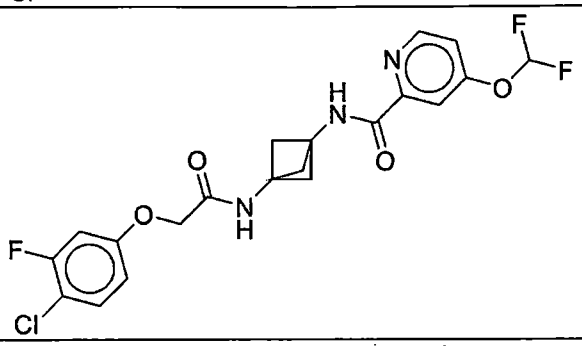
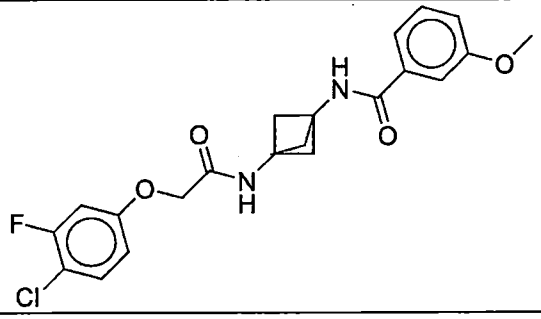
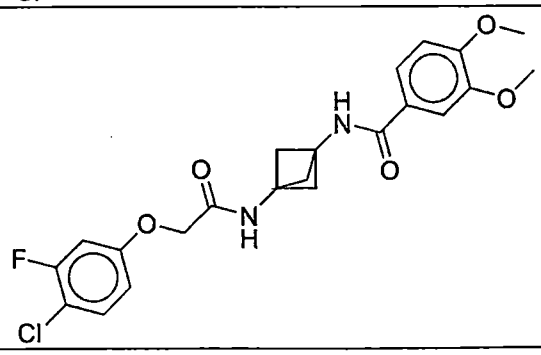
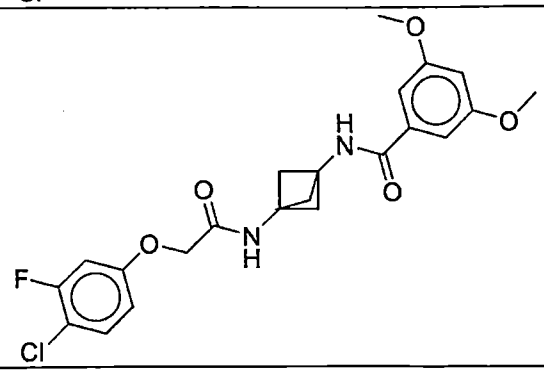
化合物編號	結構
273	
274	
275	
276	
277	

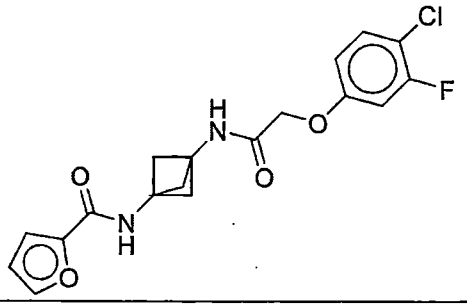
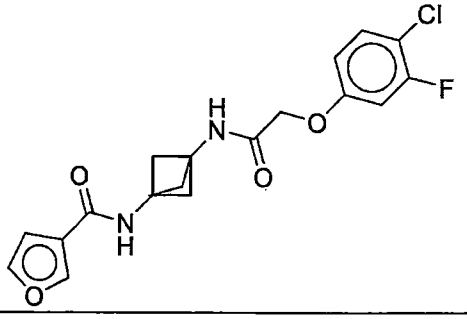
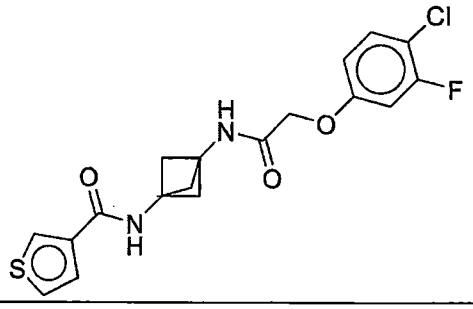
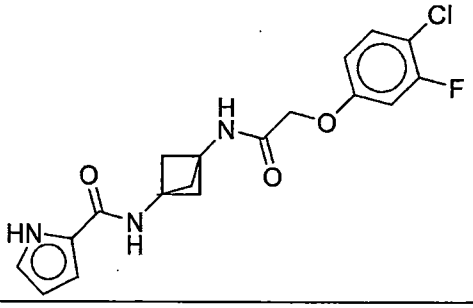
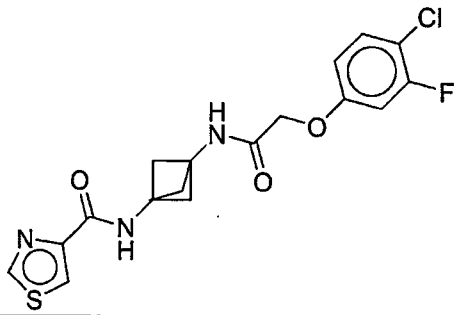
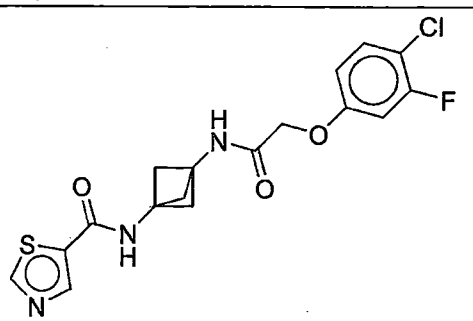
化合物編號	結構
278	
279	
280	
281	
282	

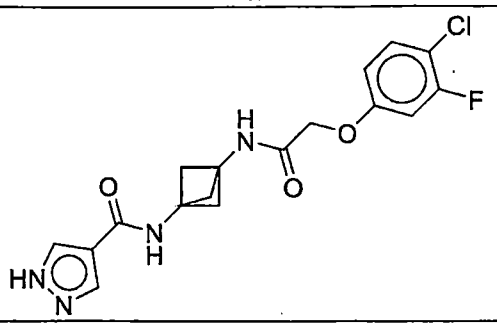
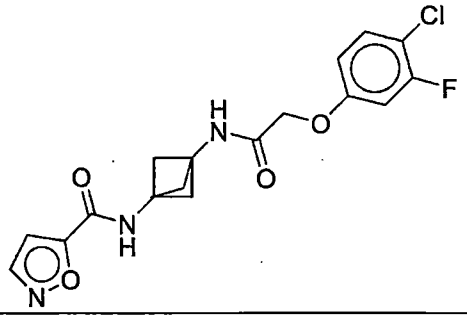
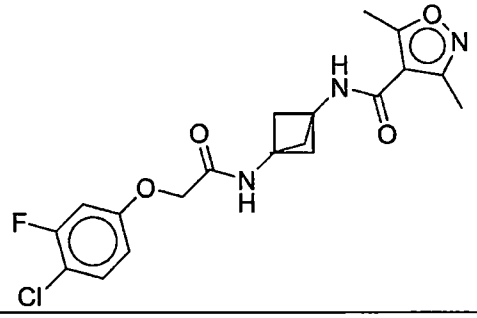
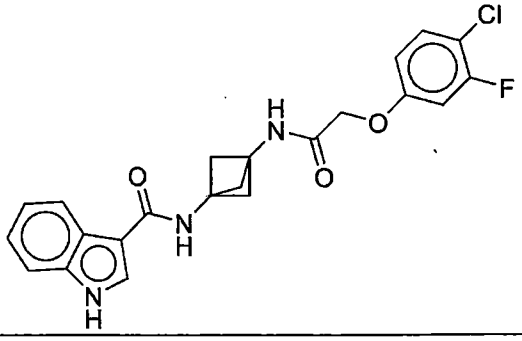
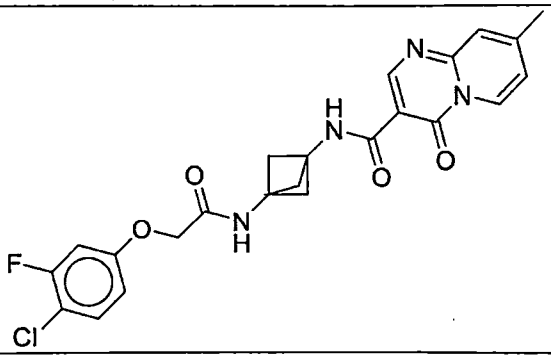
化合物編號	結構
283	
284	
285	
286	
287	
288	

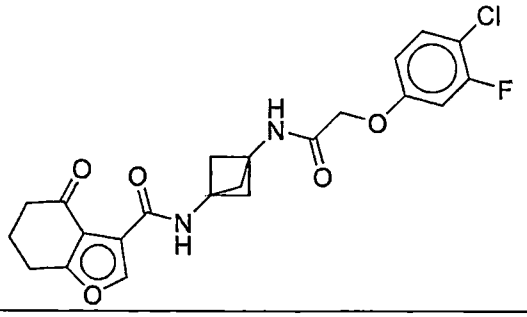
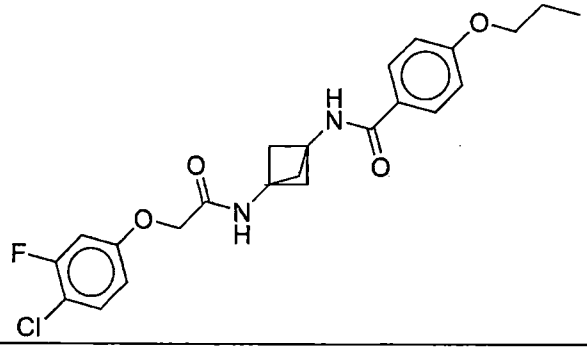
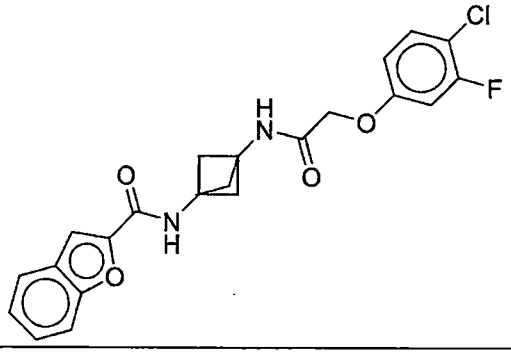
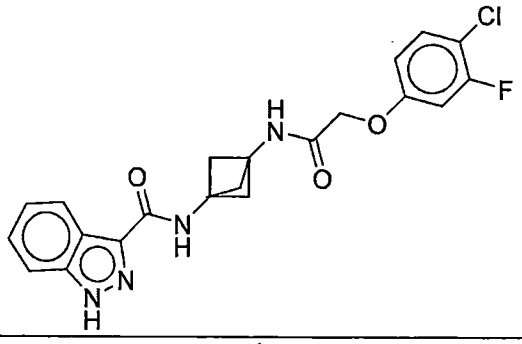
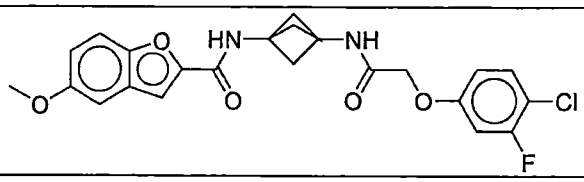
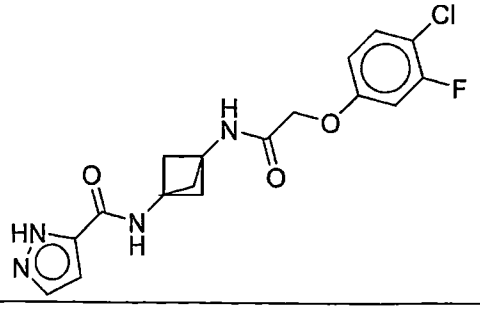
化合物編號	結構
289	
290	
291	
292	
293	

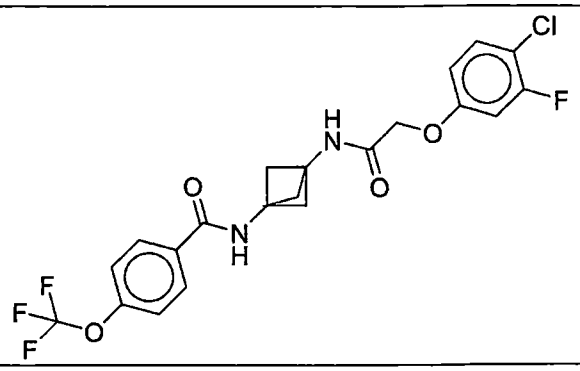
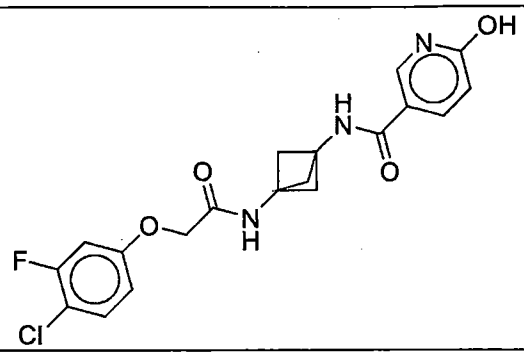
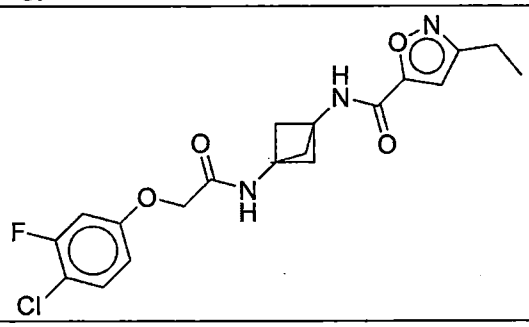
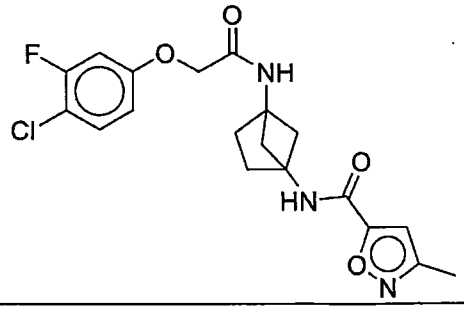
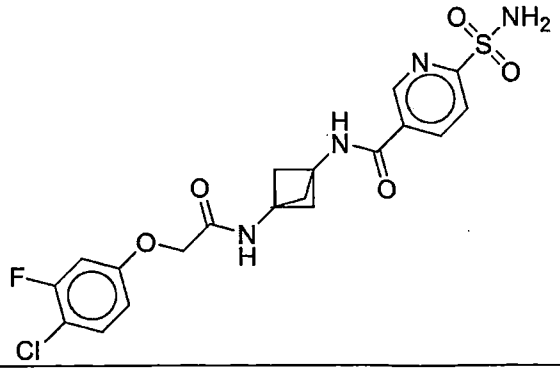
化合物編號	結構
294	
295	
296	
297	
298	

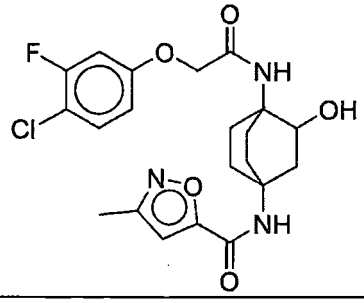
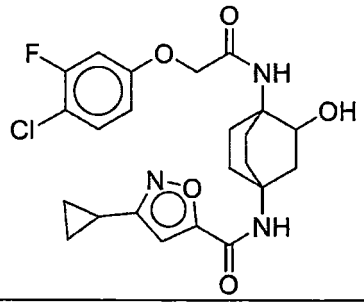
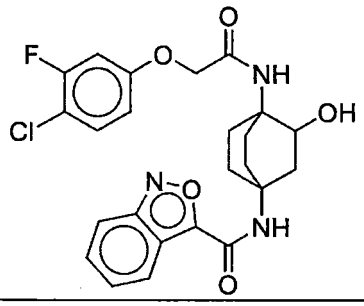
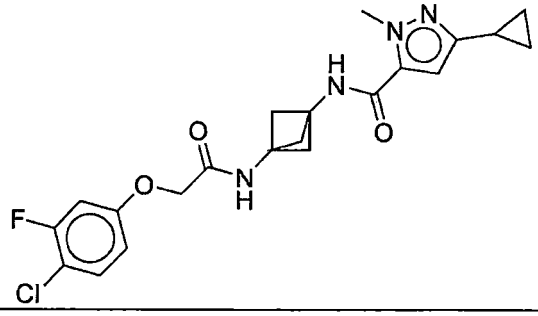
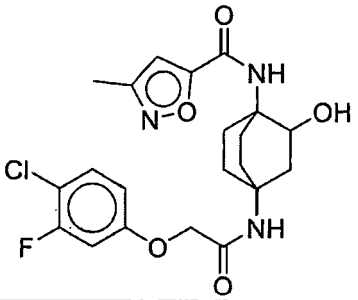
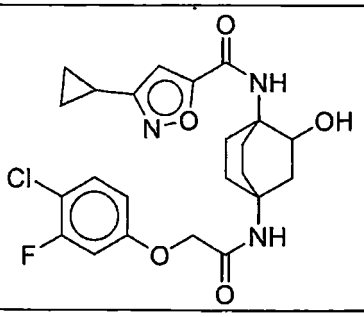
化合物編號	結構
299	
300	
301	
302	
303	

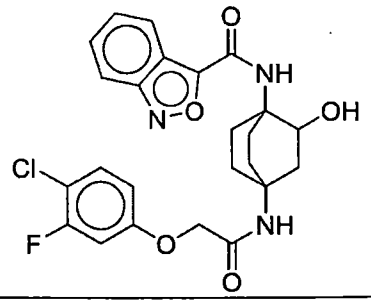
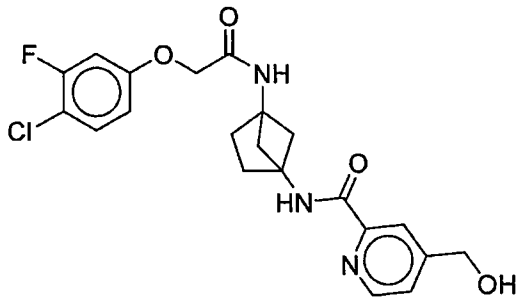
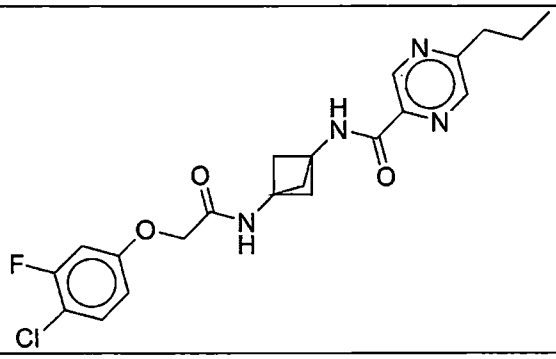
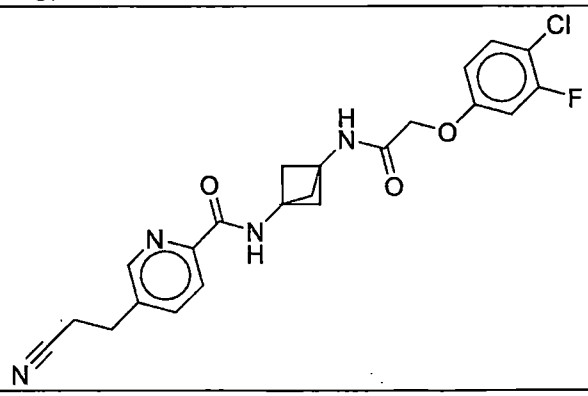
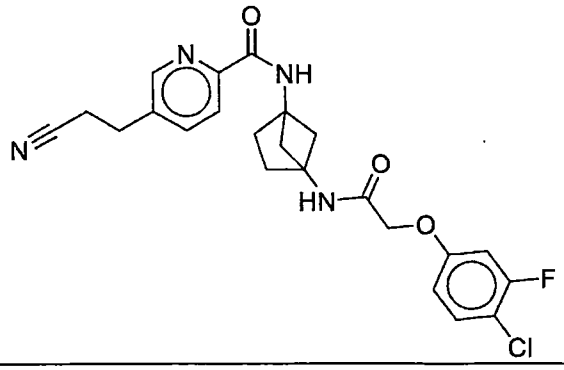
化合物編號	結構
304	
305	
306	
307	
308	
309	

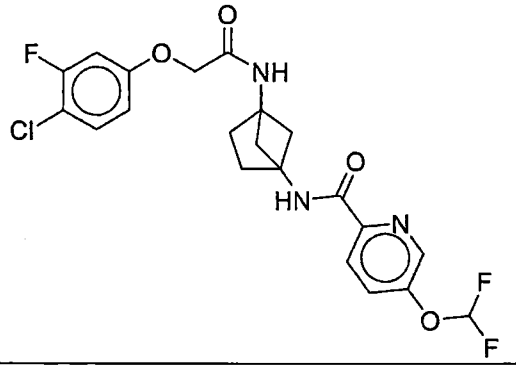
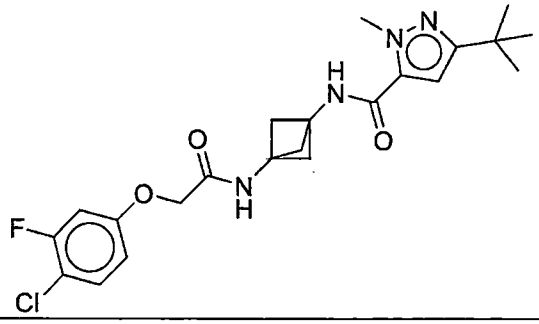
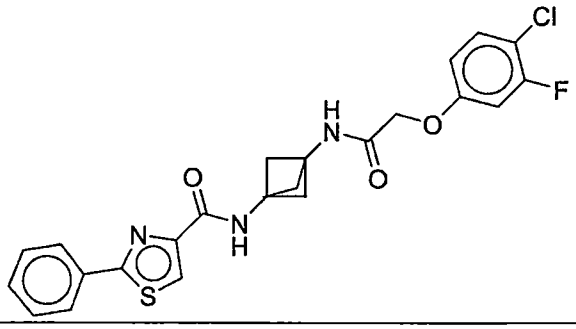
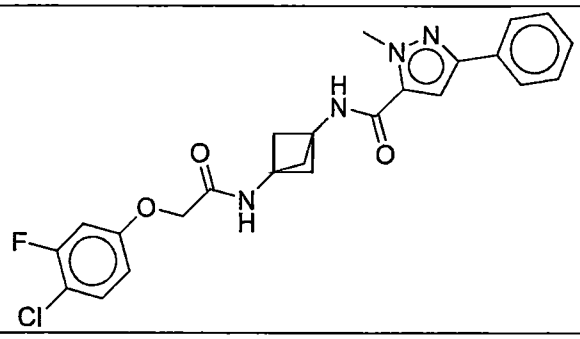
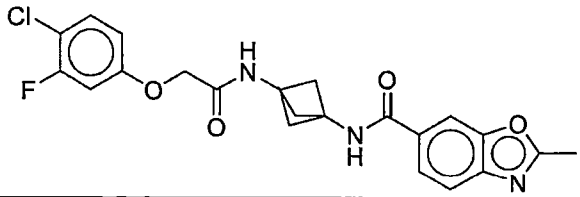
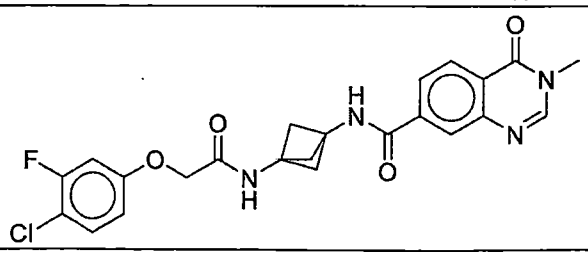
化合物編號	結構
310	
311	
312	
313	
314	

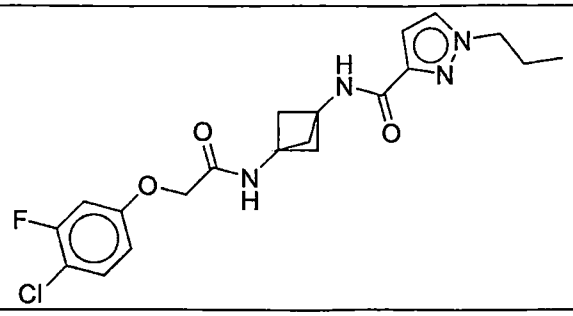
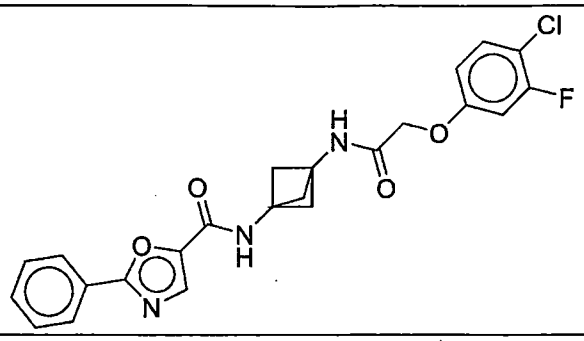
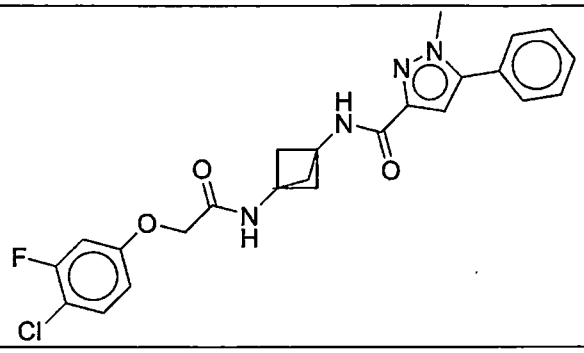
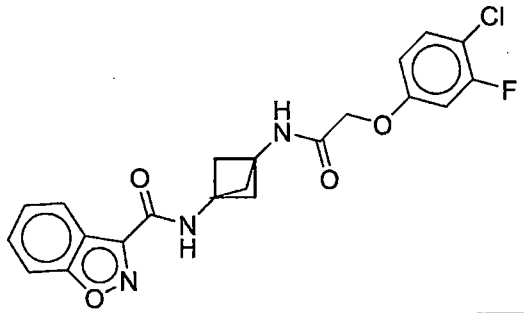
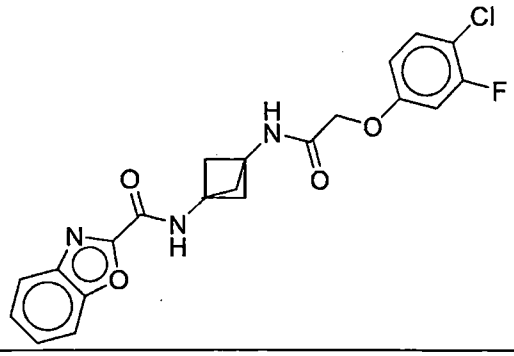
化合物編號	結構
315	
316	
317	
318	
319	
320	

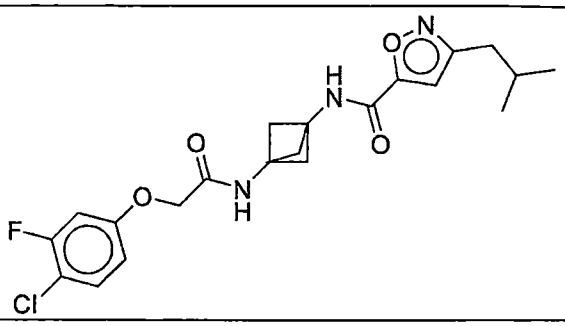
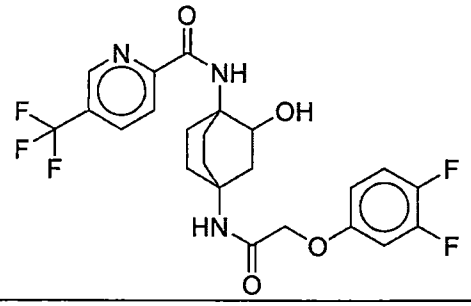
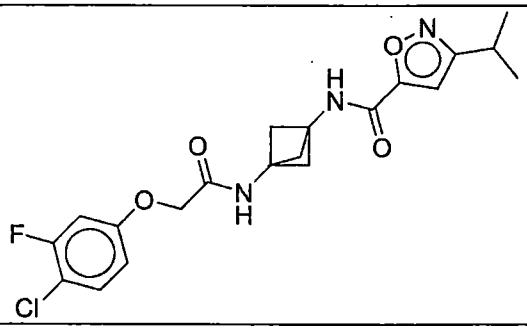
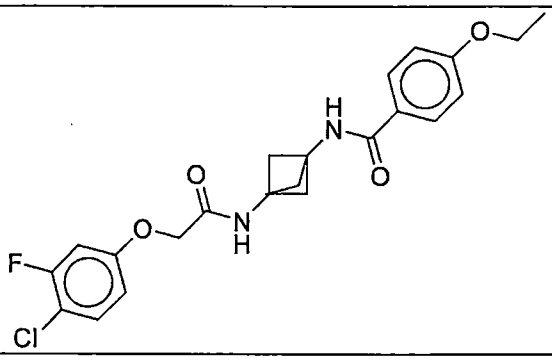
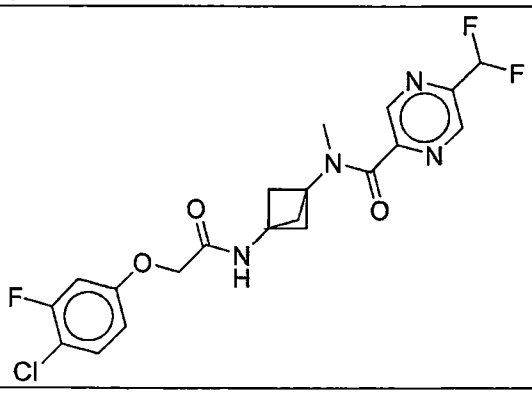
化合物編號	結構
321	
322	
323	
324	
325	

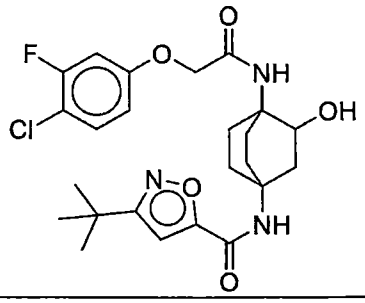
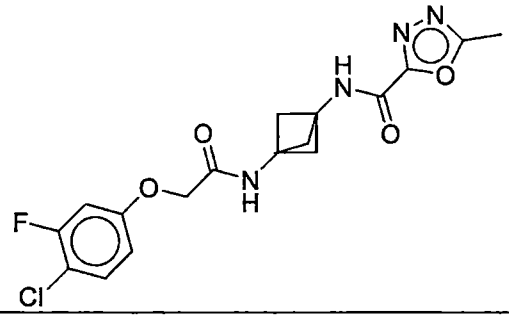
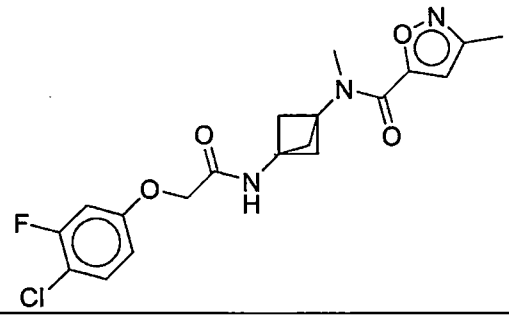
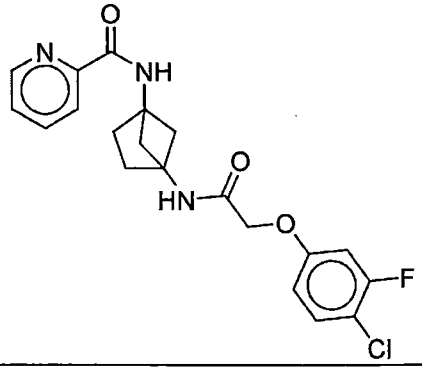
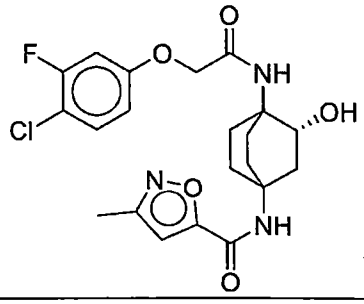
化合物編號	結構
326	
327	
328	
329	
330	
331	

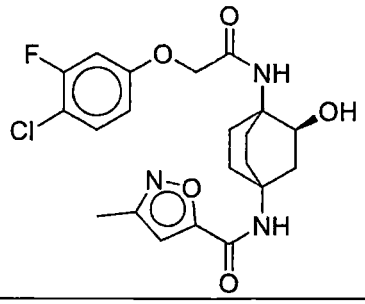
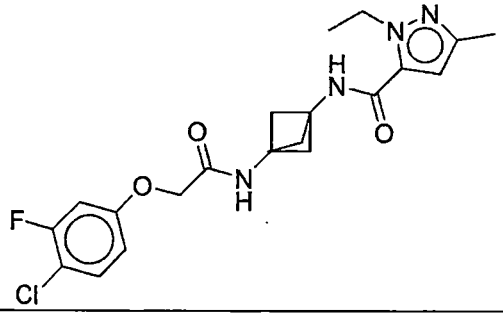
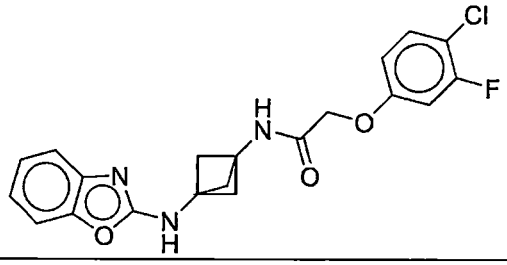
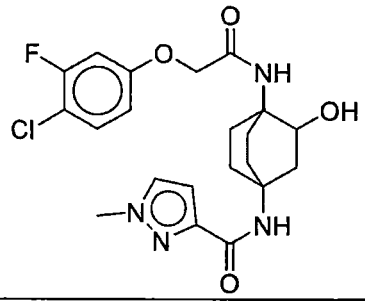
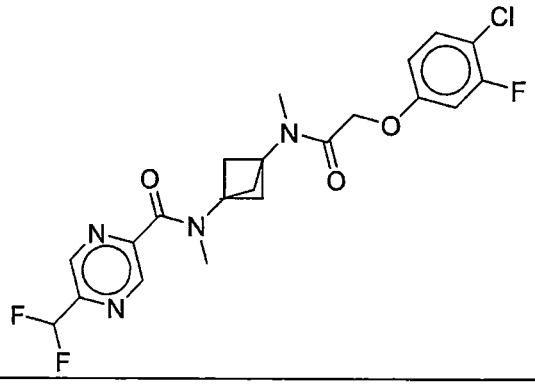
化合物編號	結構
332	
333	
334	
335	
336	

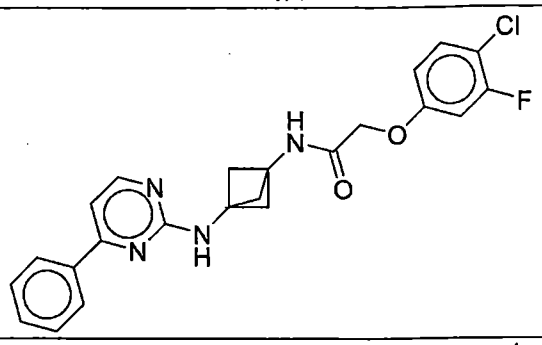
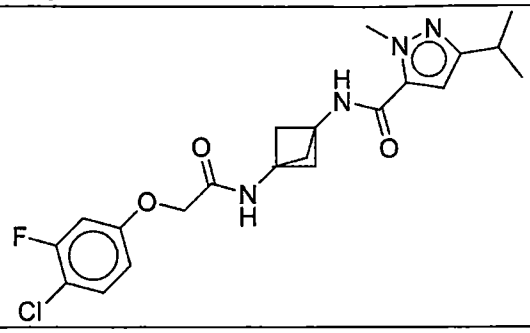
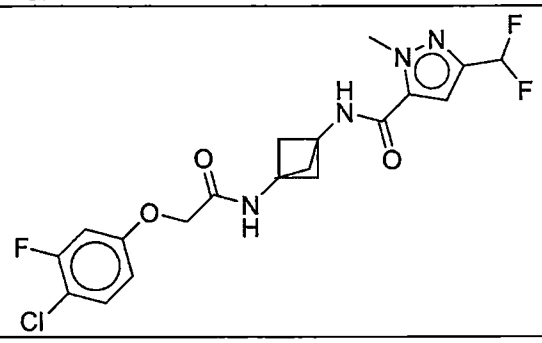
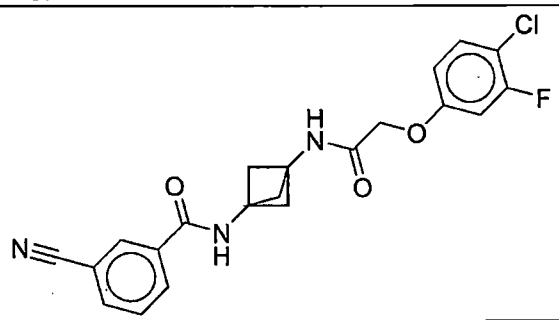
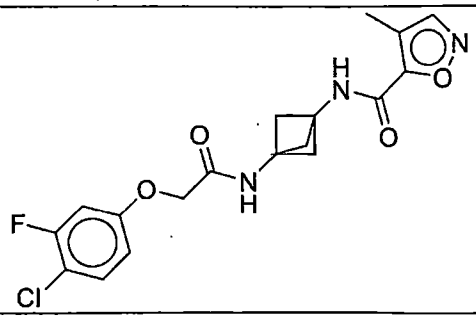
化合物編號	結構
337	
338	
339	
340	
341	
342	

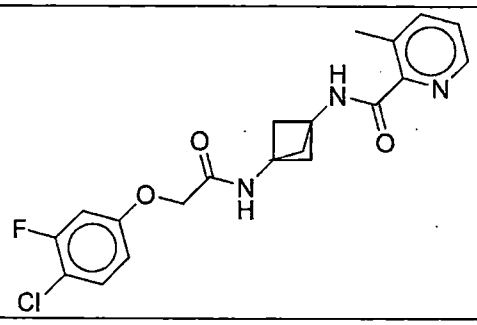
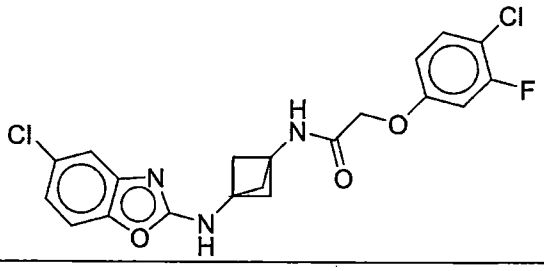
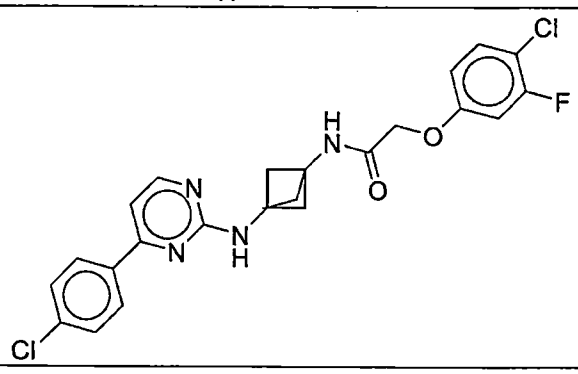
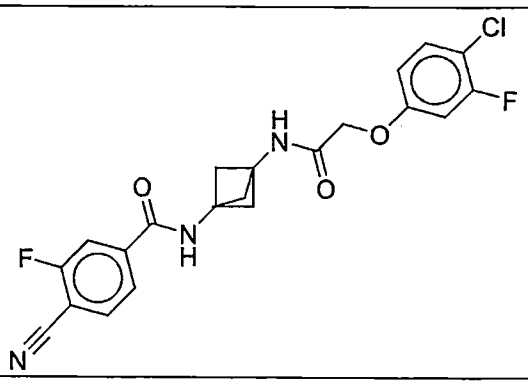
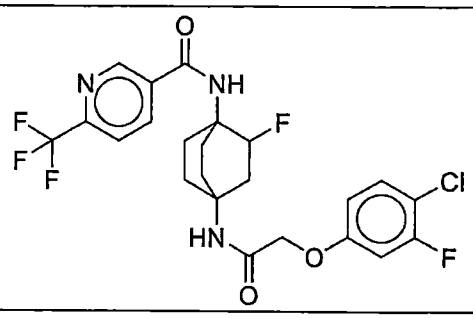
化合物編號	結構
343	
344	
345	
346	
347	

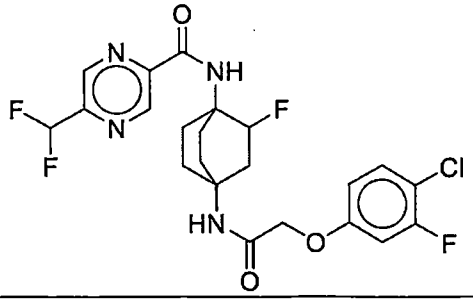
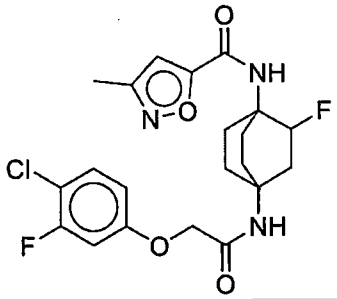
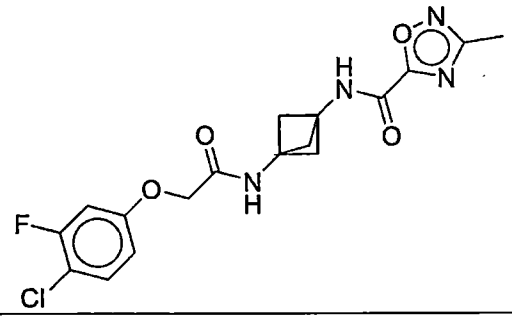
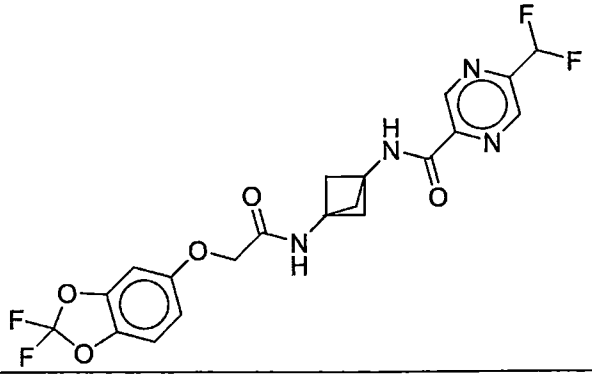
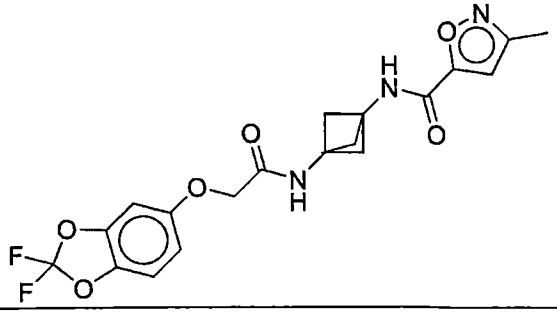
化合物編號	結構
348	
349	
350	
351	
352	

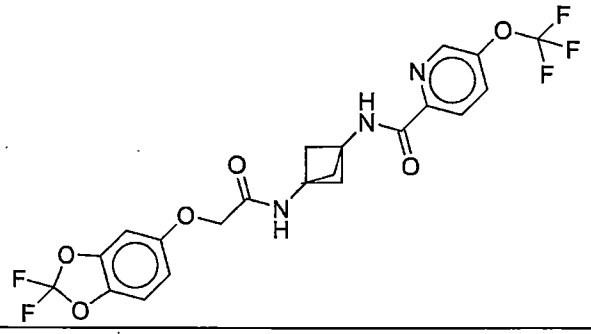
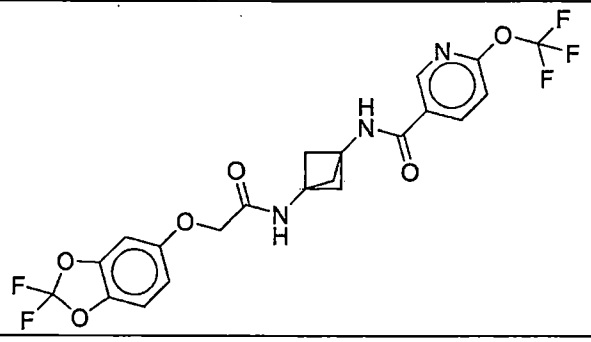
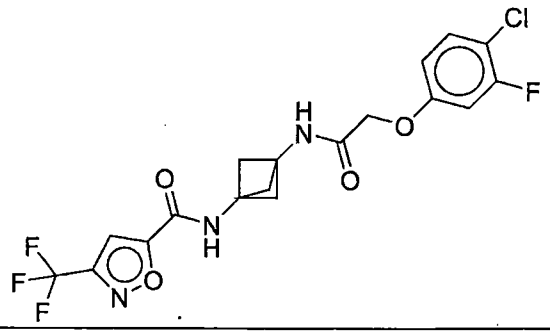
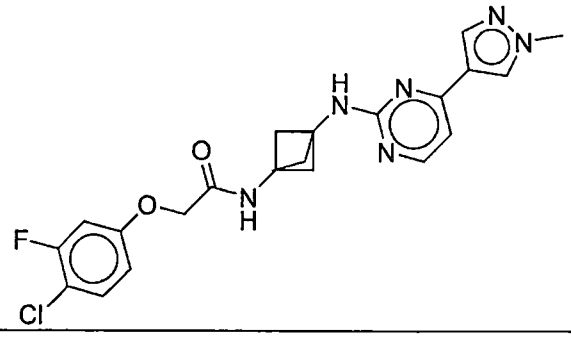
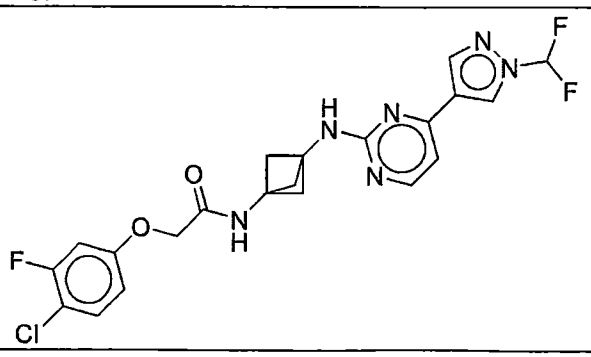
化合物編號	結構
353	
354	
355	
356	
357	

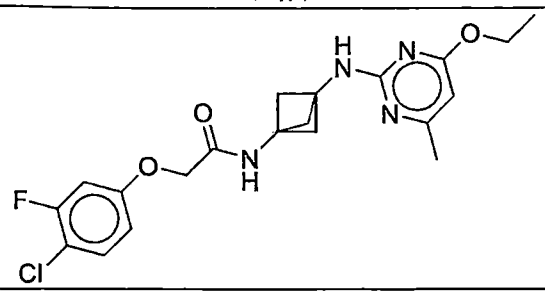
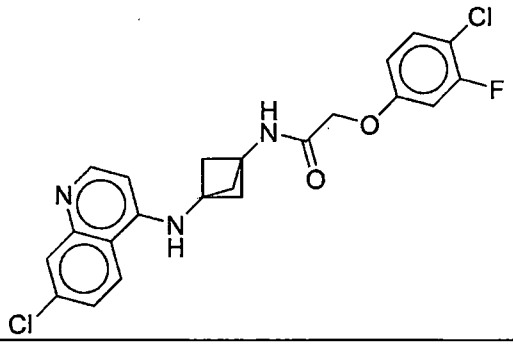
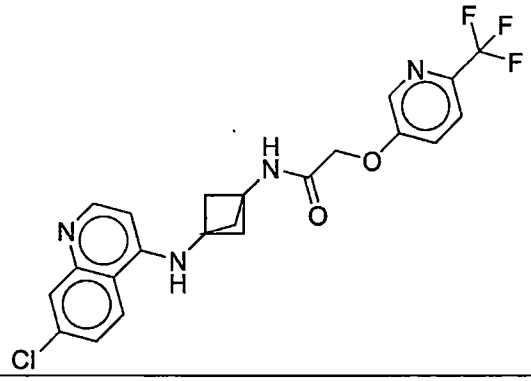
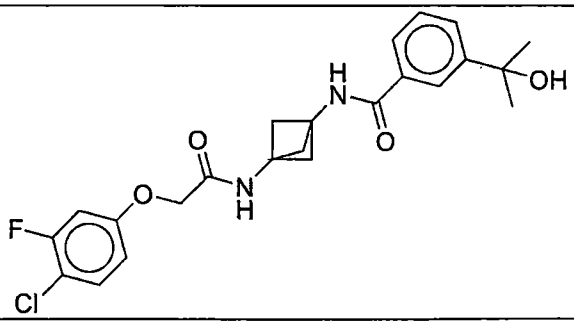
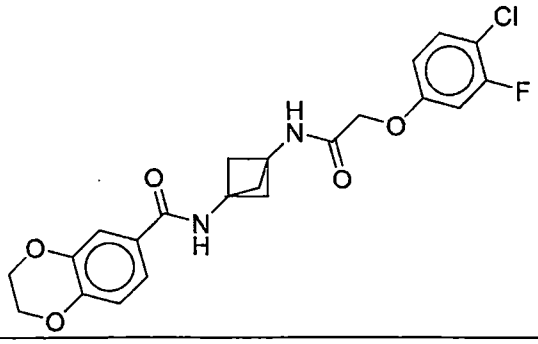
化合物編號	結構
358	
359	
360	
361	
362	

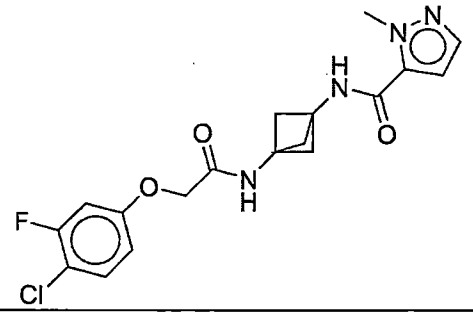
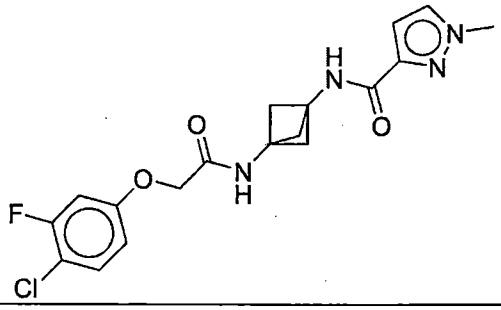
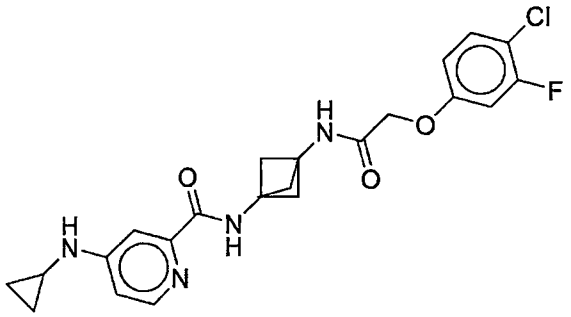
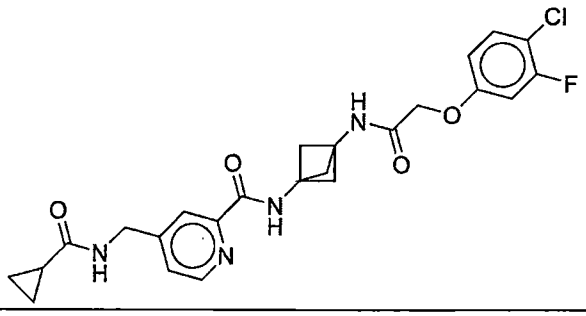
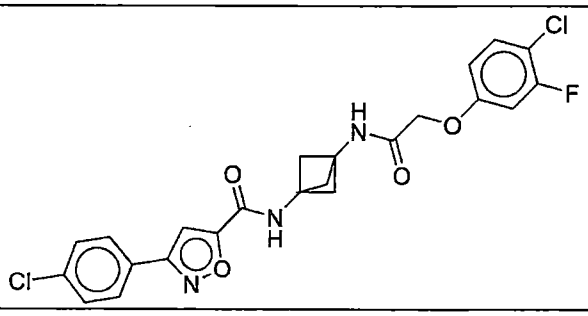
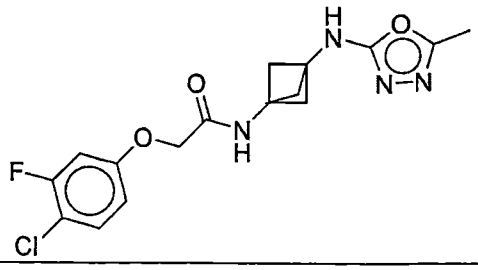
化合物編號	結構
363	
364	
365	
366	
367	

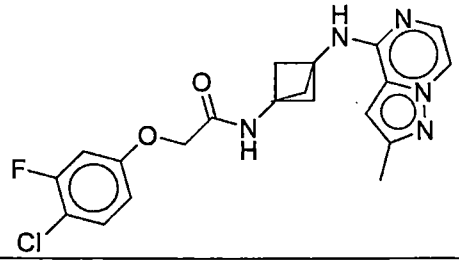
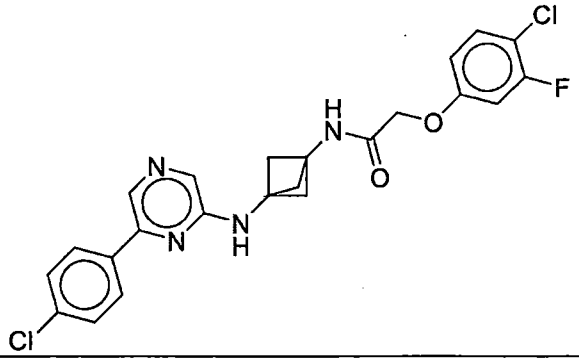
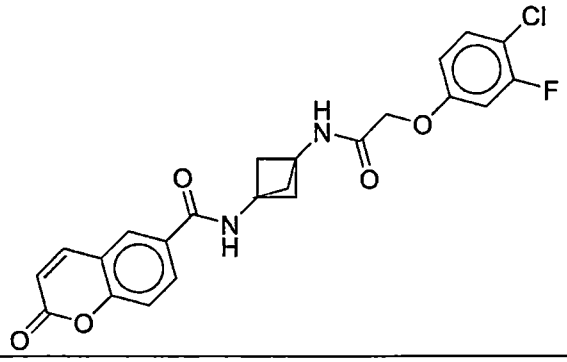
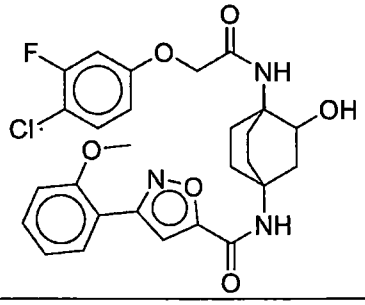
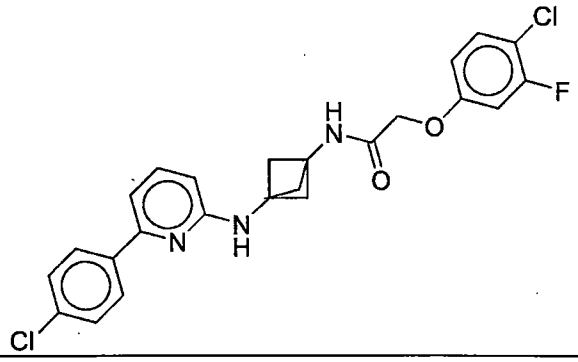
化合物編號	結構
368	
369	
370	
371	
372	

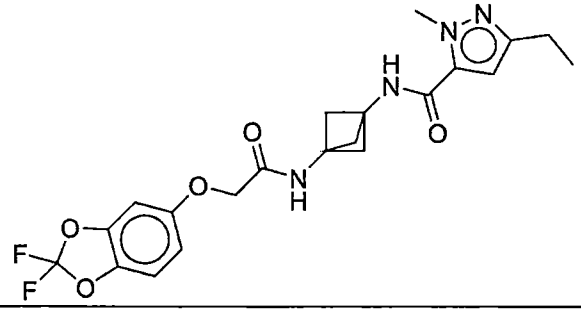
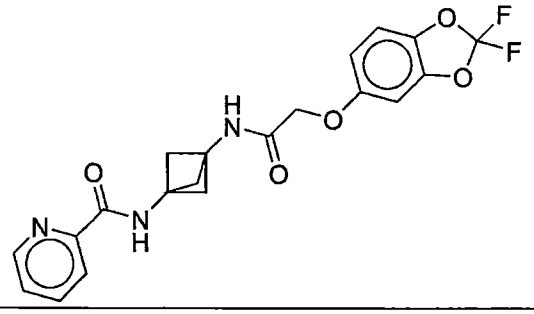
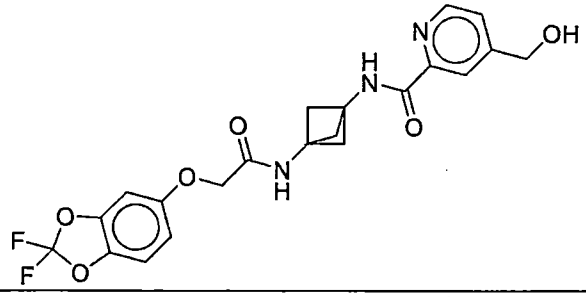
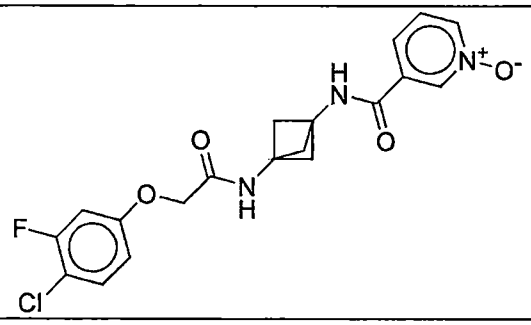
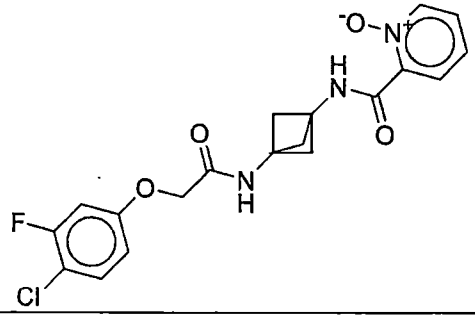
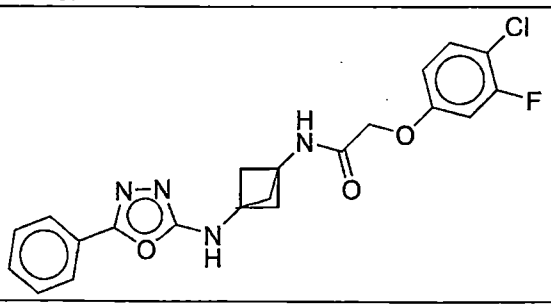
化合物編號	結構
373	
374	
375	
376	
377	

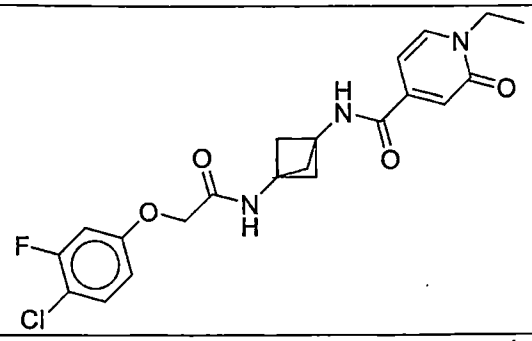
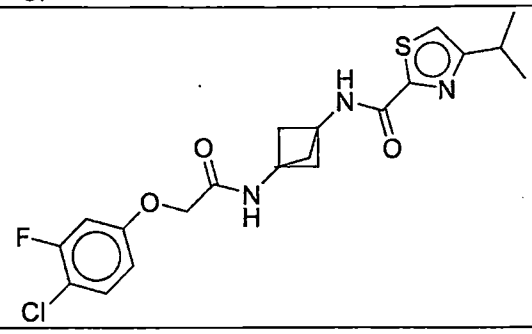
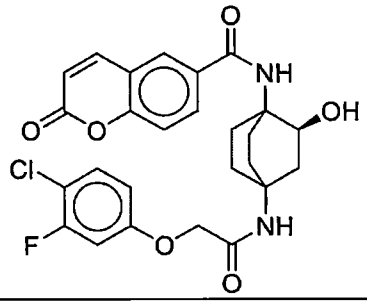
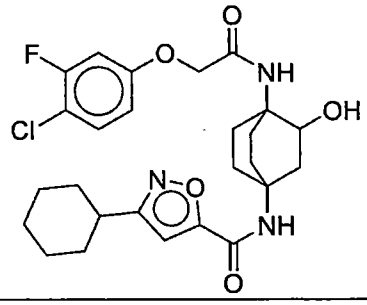
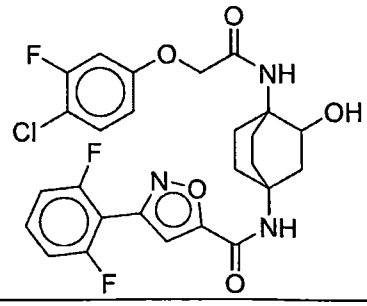
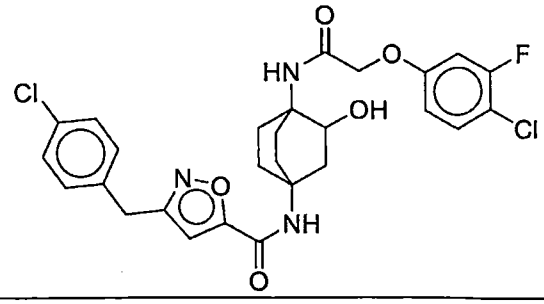
化合物編號	結構
378	
379	
380	
381	
382	

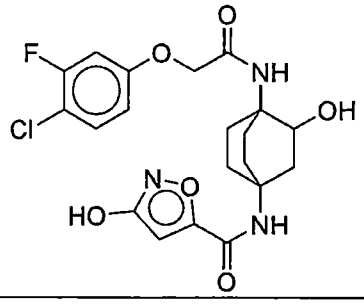
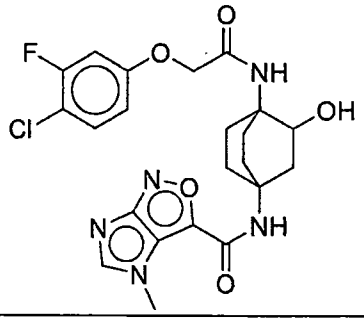
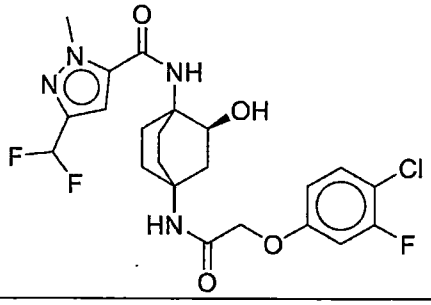
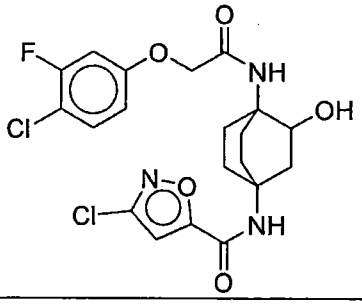
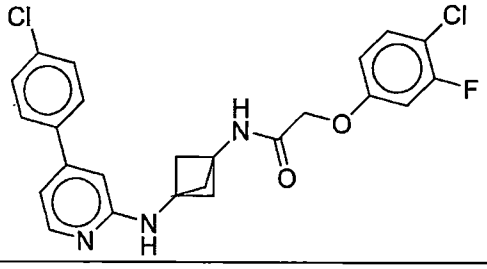
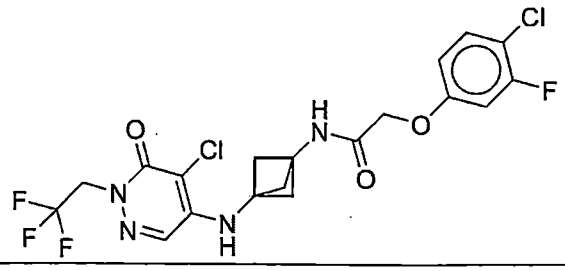
化合物編號	結構
383	
384	
385	
386	
387	

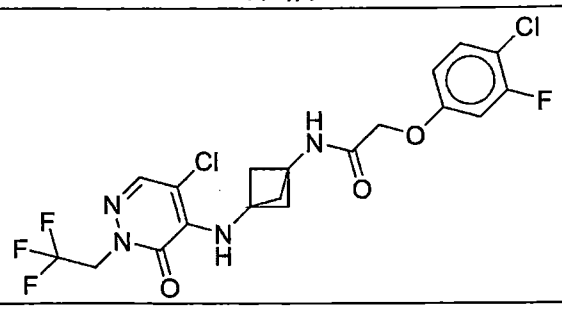
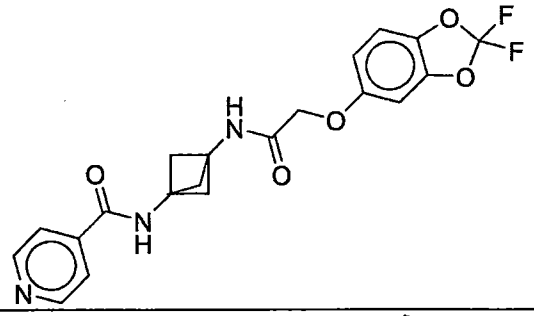
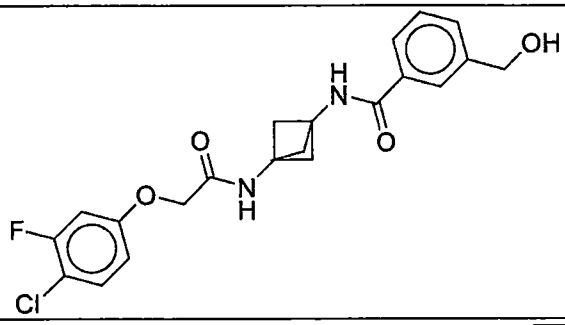
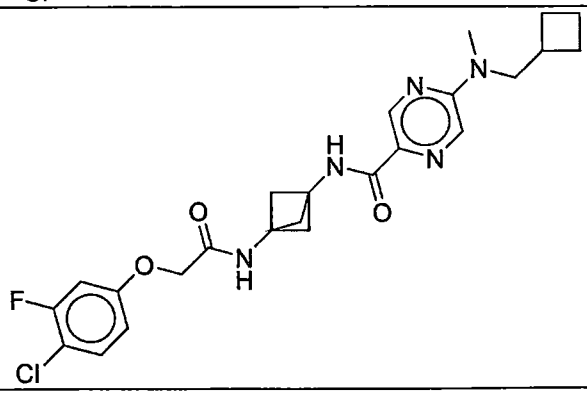
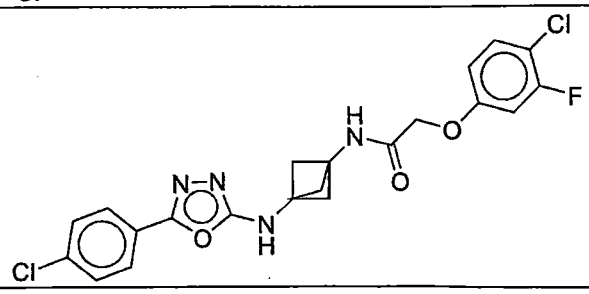
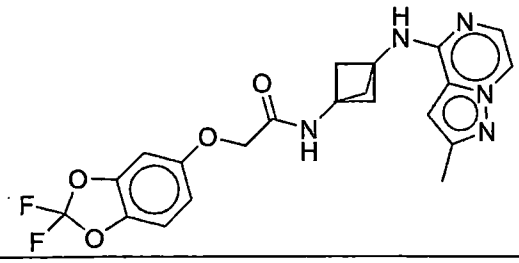
化合物編號	結構
388	
389	
390	
391	
392	
393	

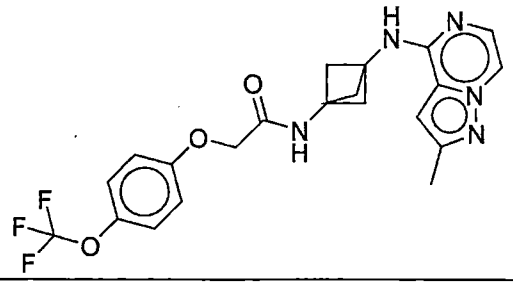
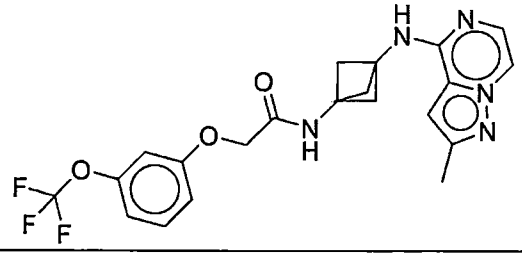
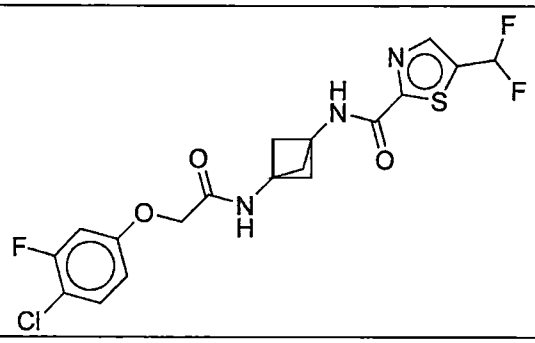
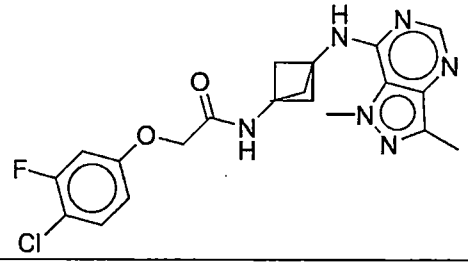
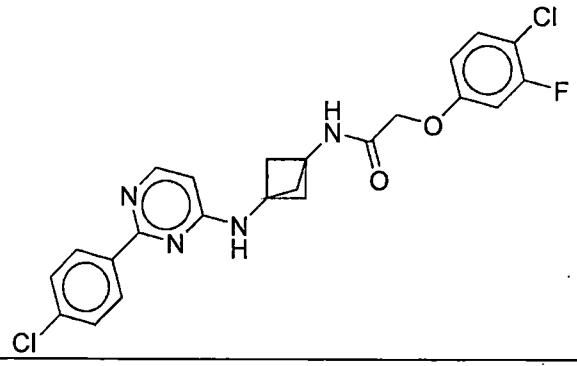
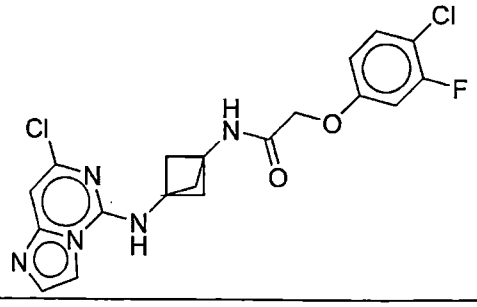
化合物編號	結構
394	
395	
396	
397	
398	

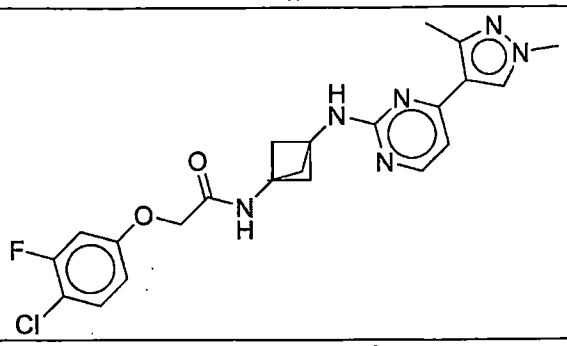
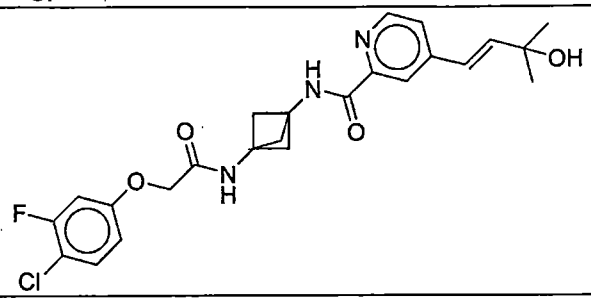
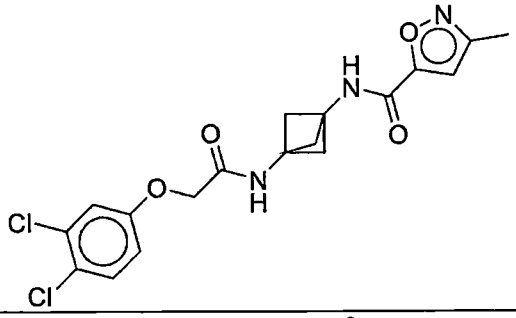
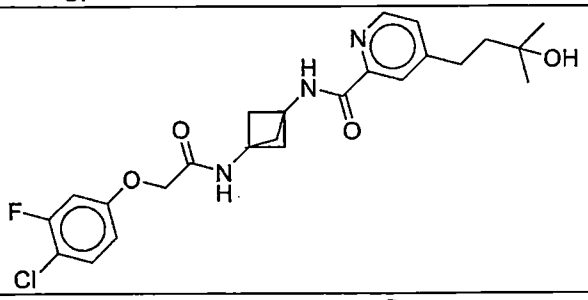
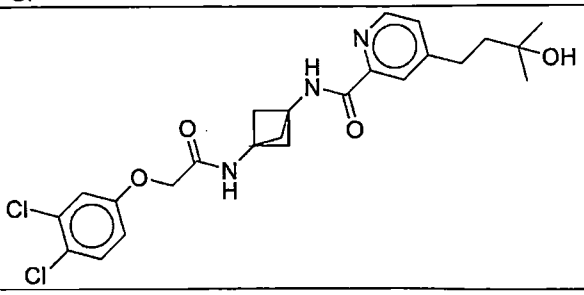
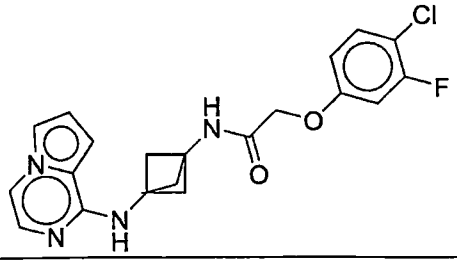
化合物編號	結構
399	
400	
401	
402	
403	
404	

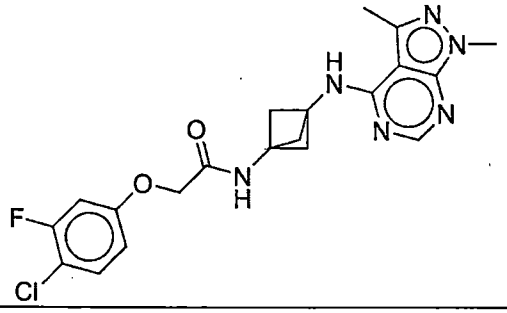
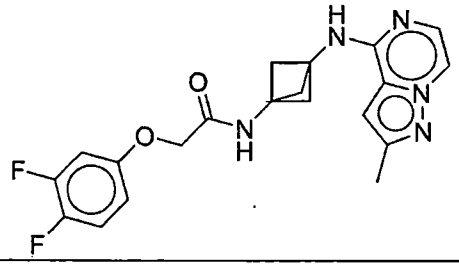
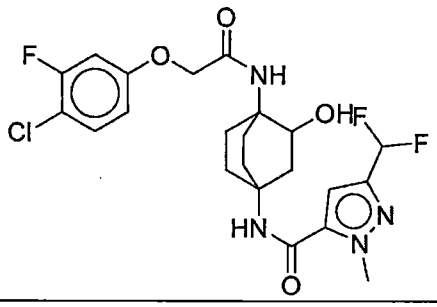
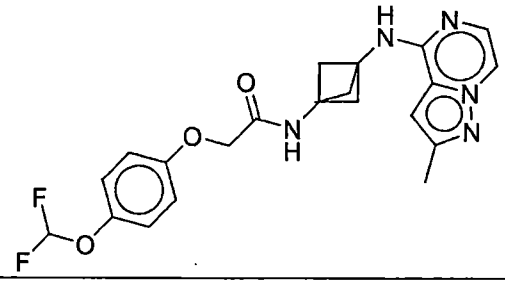
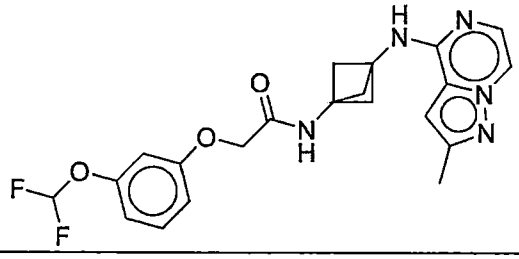
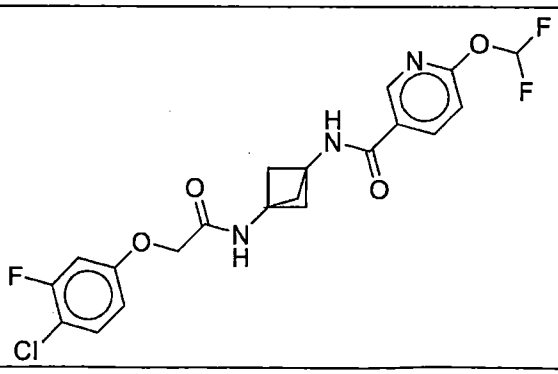
化合物編號	結構
405	
406	
407	
408	
409	
410	

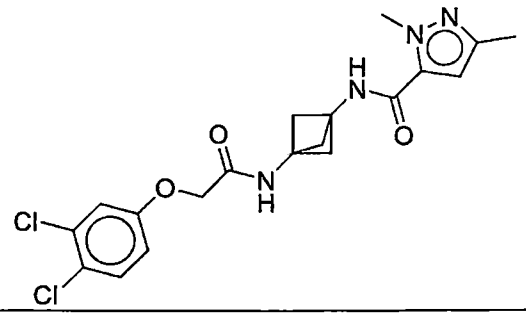
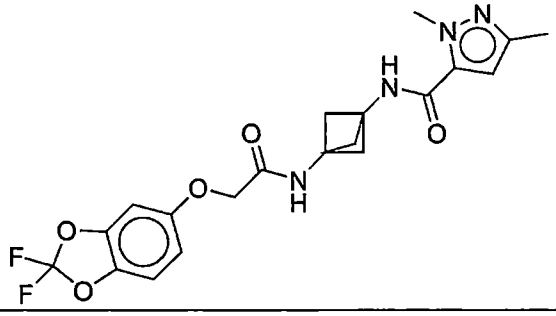
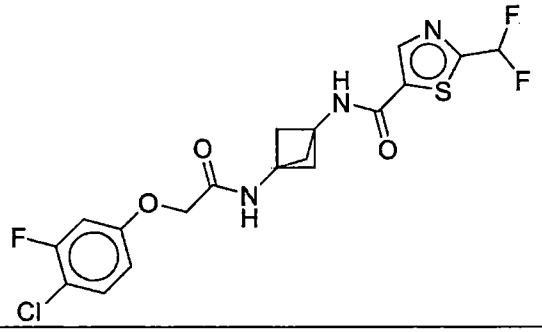
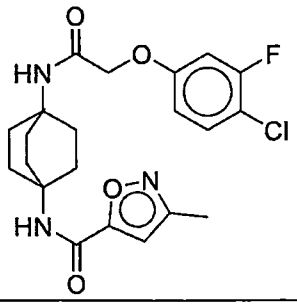
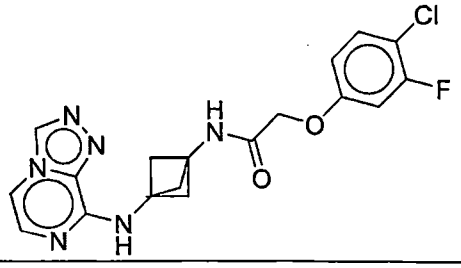
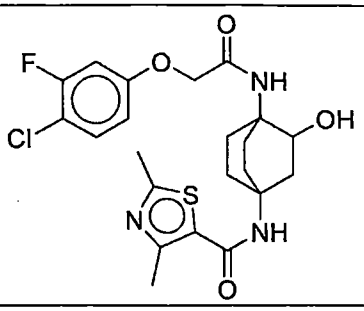
化合物編號	結構
411	
412	
413	
414	
415	
416	

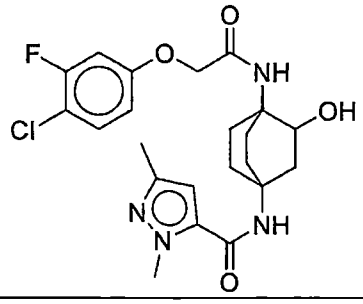
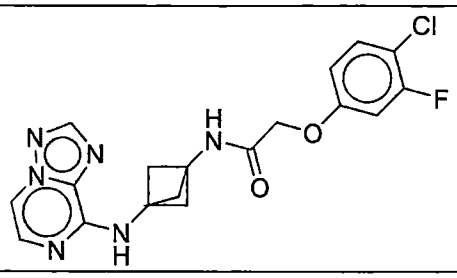
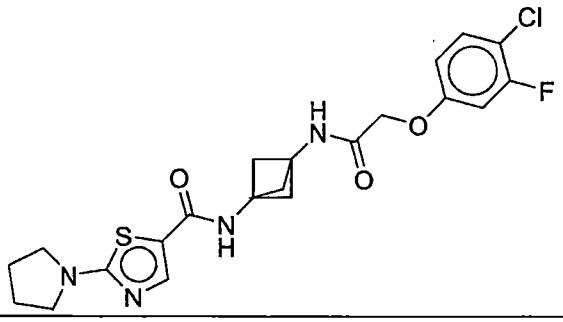
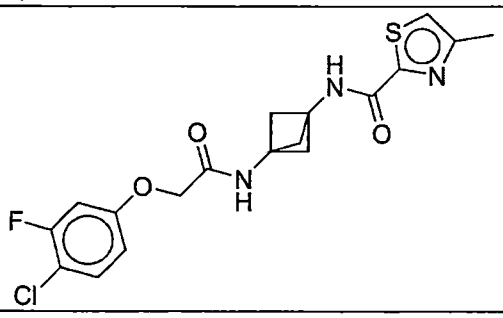
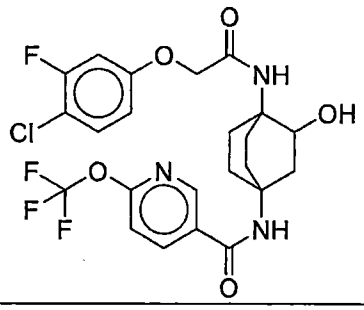
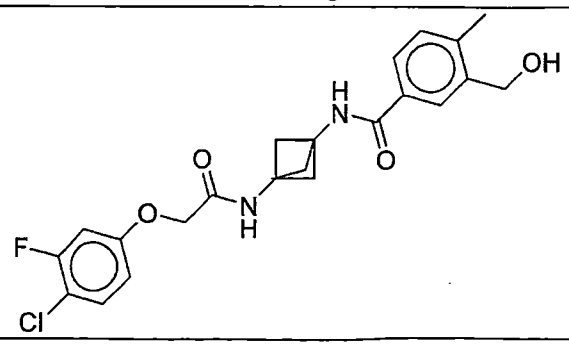
化合物編號	結構
417	
418	
419	
420	
421	
422	

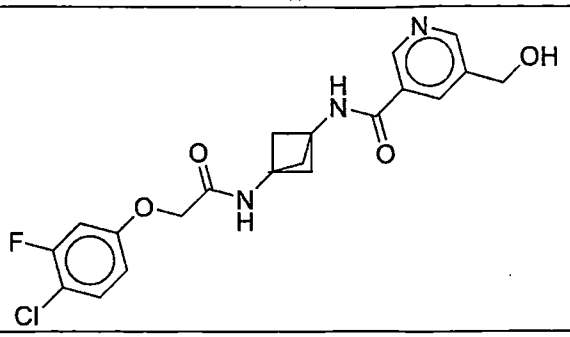
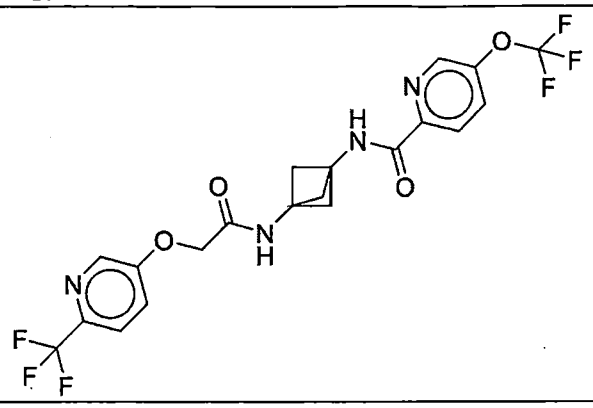
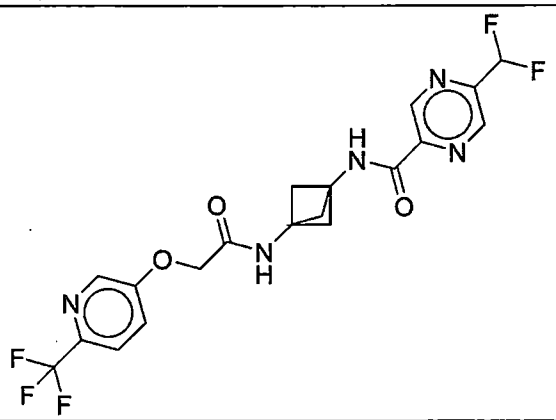
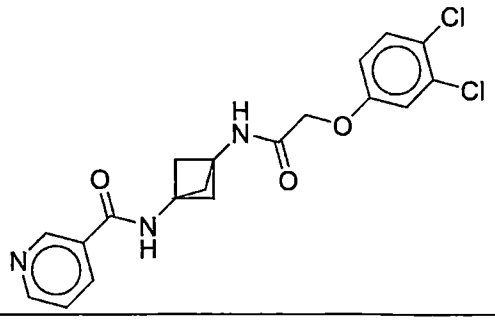
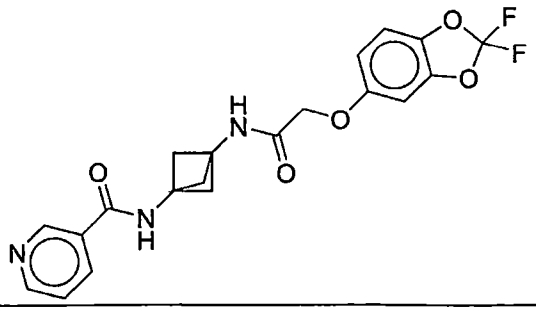
化合物編號	結構
423	
424	
425	
426	
427	
428	

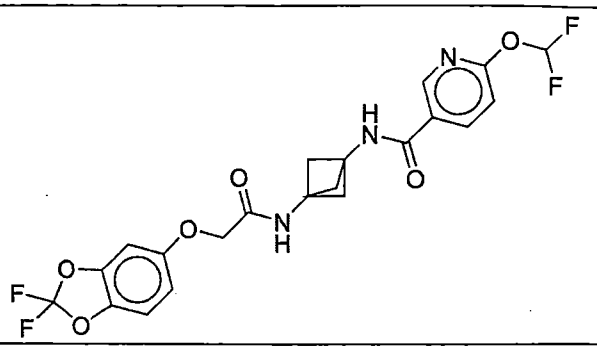
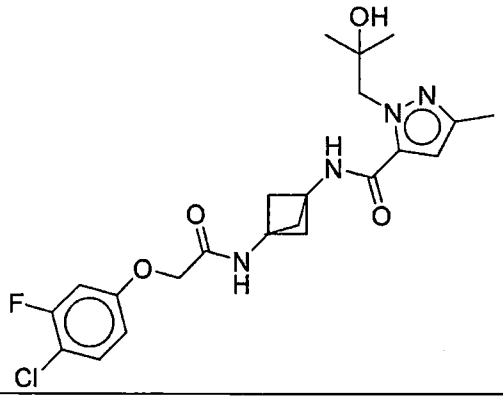
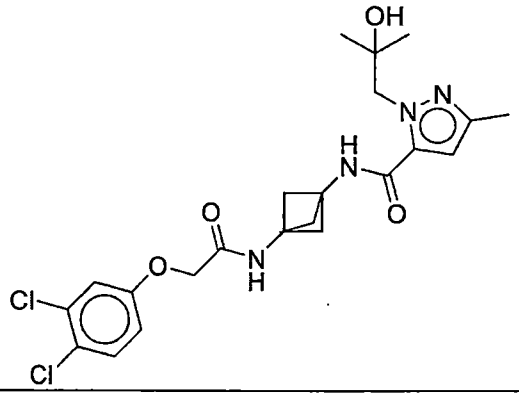
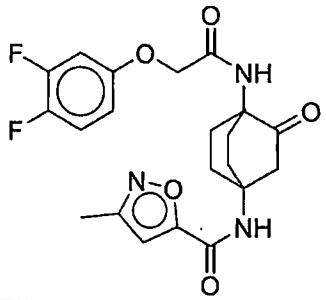
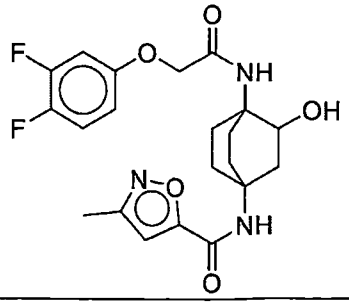
化合物編號	結構
429	
430	
431	
432	
433	
434	

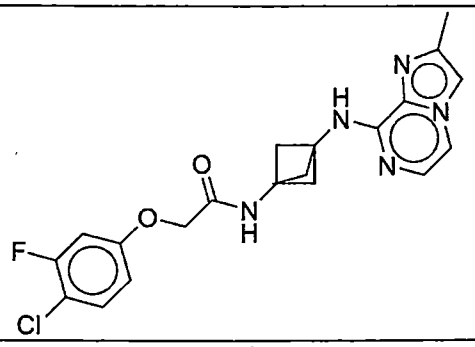
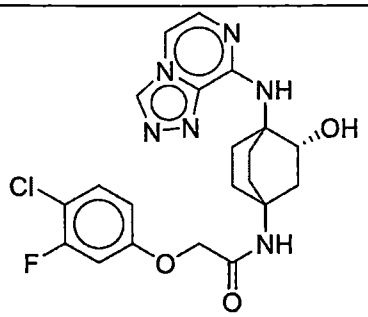
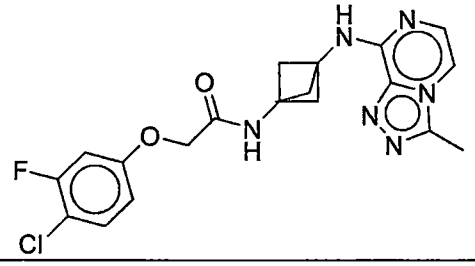
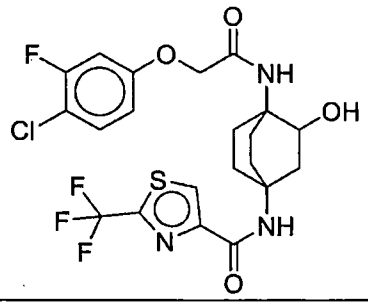
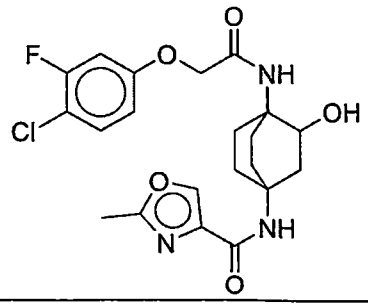
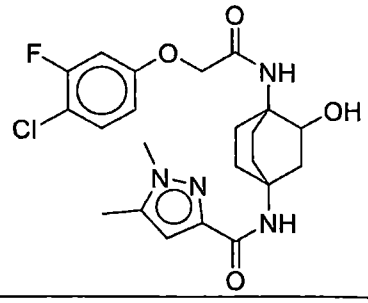
化合物編號	結構
435	
436	
437	
438	
439	
440	

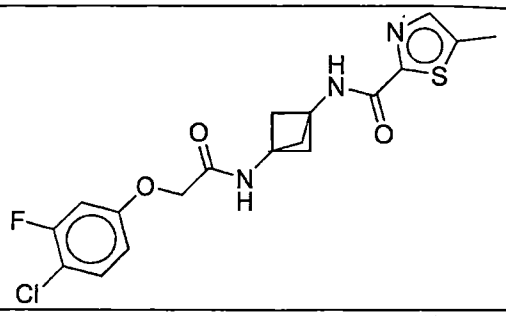
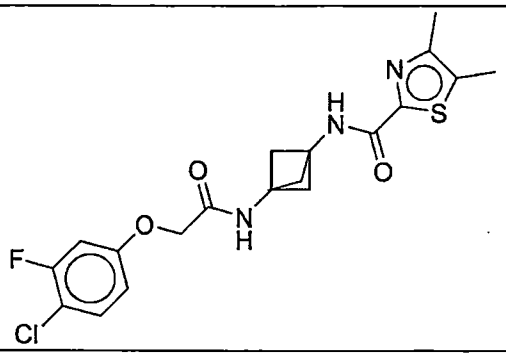
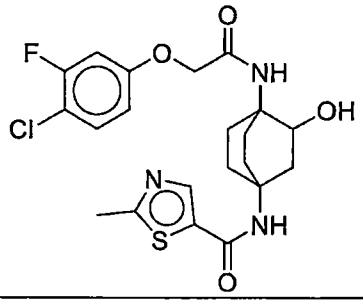
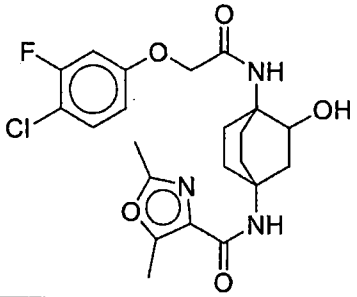
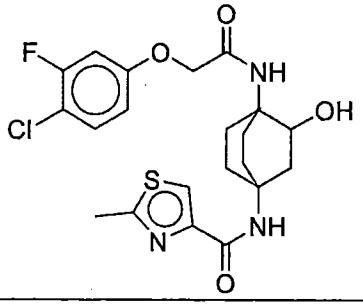
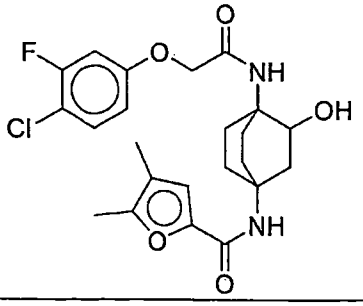
化合物編號	結構
441	
442	
443	
444	
445	
446	

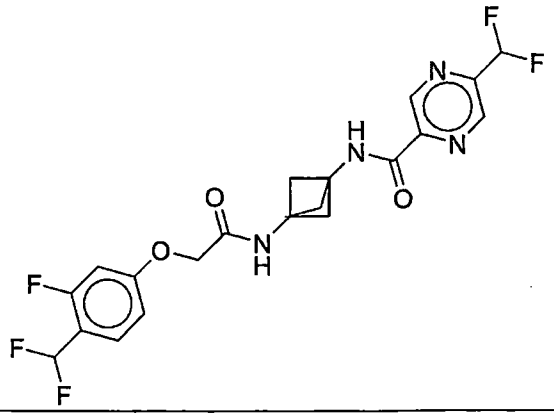
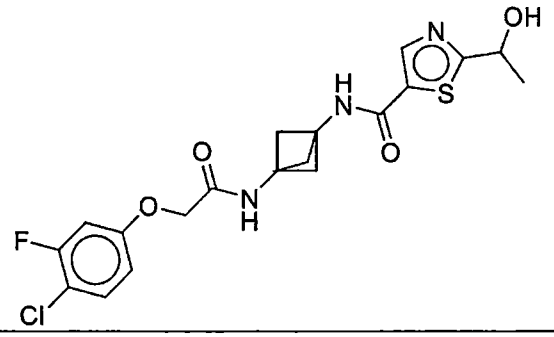
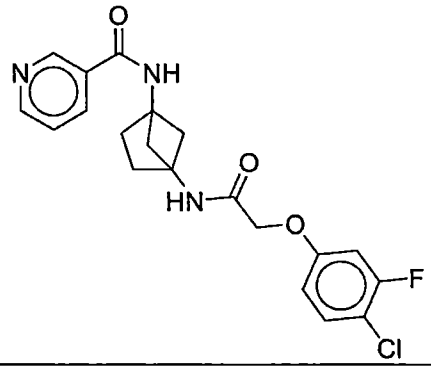
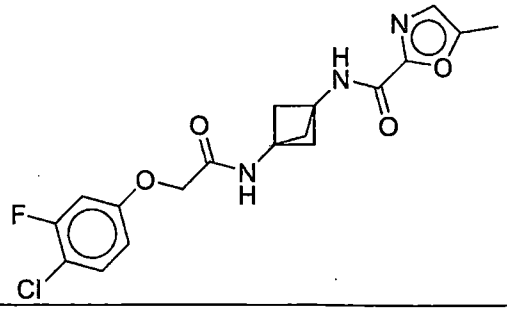
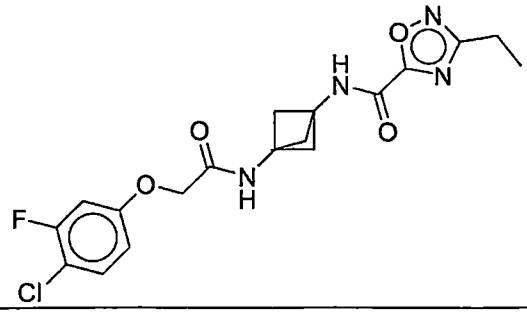
化合物編號	結構
447	
448	
449	
450	
451	
452	

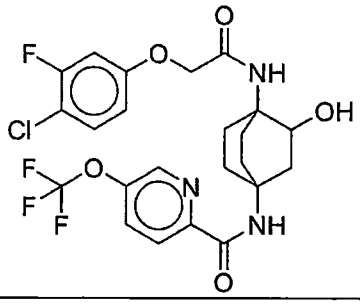
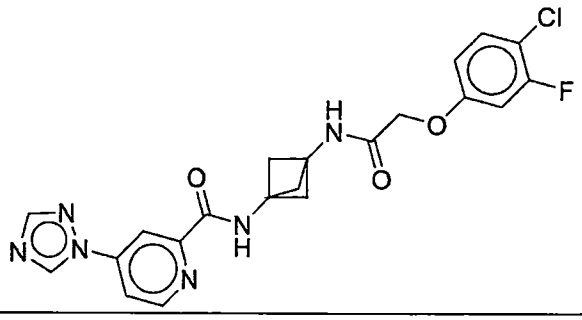
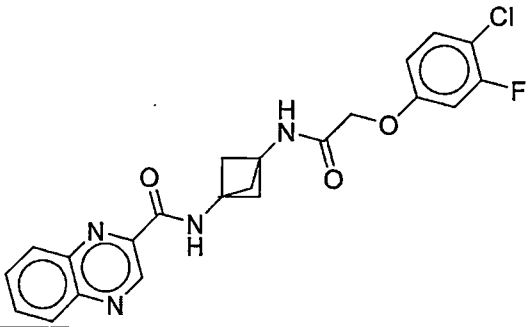
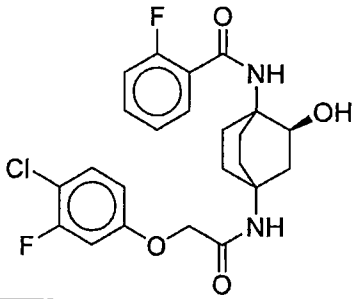
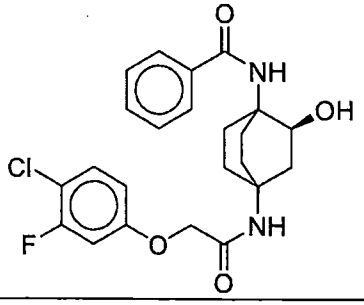
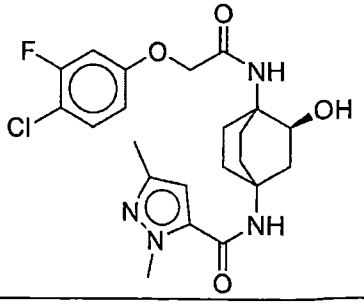
化合物編號	結構
453	
454	
455	
456	
457	

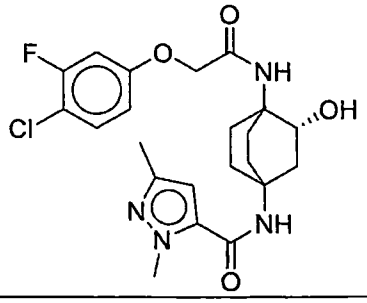
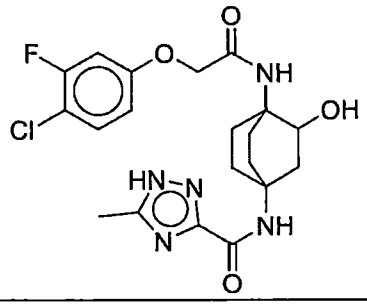
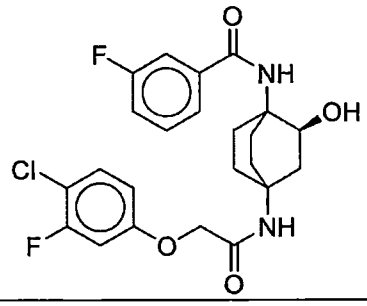
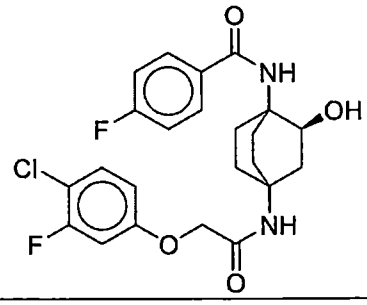
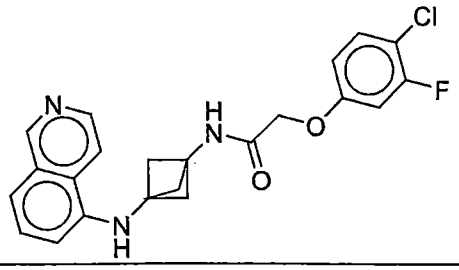
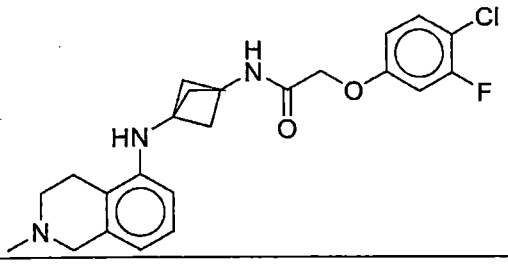
化合物編號	結構
458	
459	
460	
461	
462	

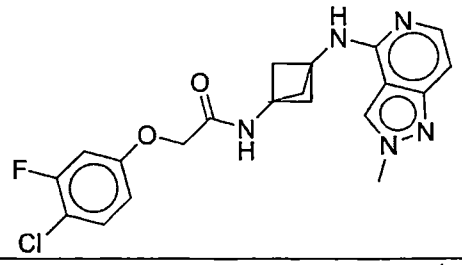
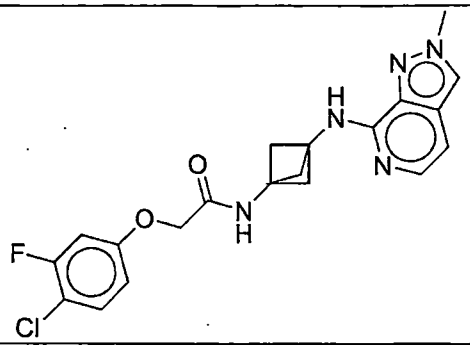
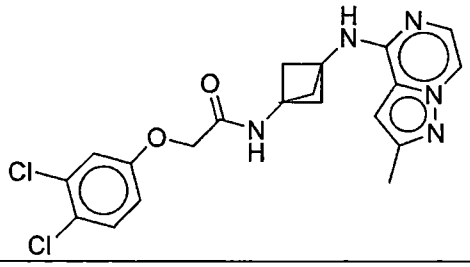
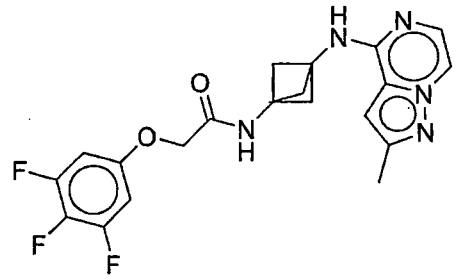
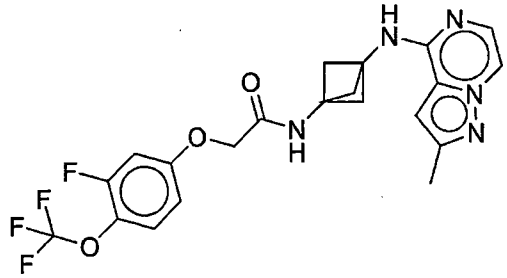
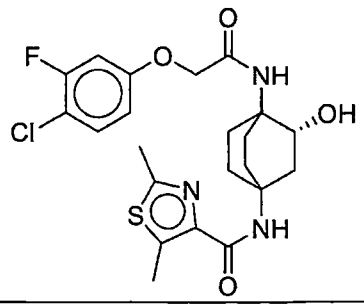
化合物編號	結構
463	
464	
465	
466	
467	
468	

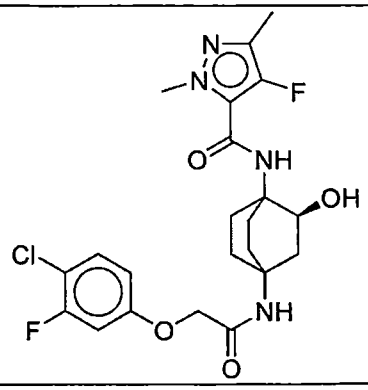
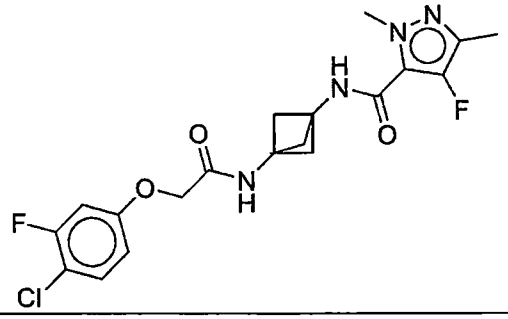
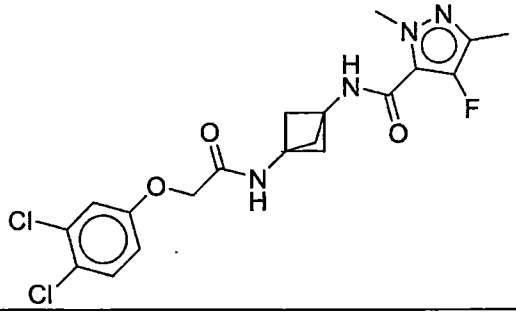
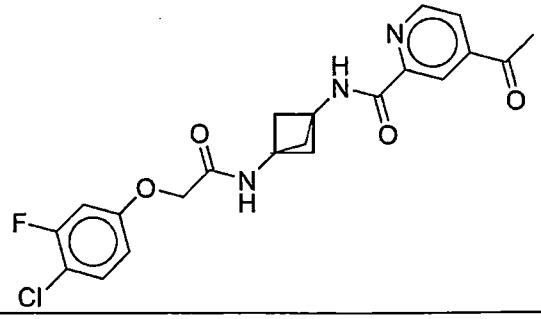
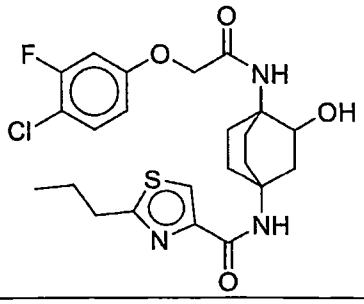
化合物編號	結構
469	
470	
471	
472	
473	
474	

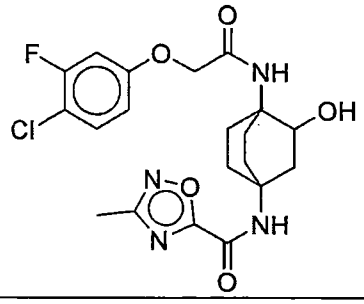
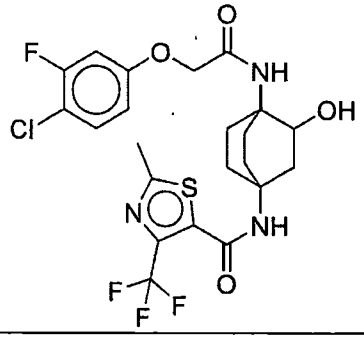
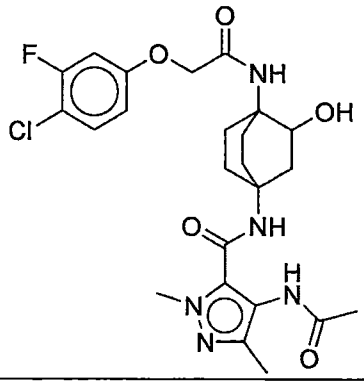
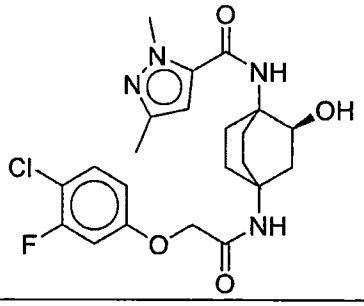
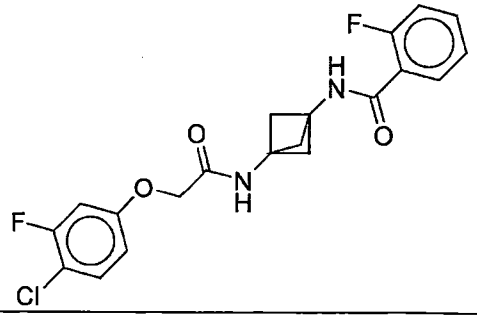
化合物編號	結構
475	
476	
477	
478	
479	

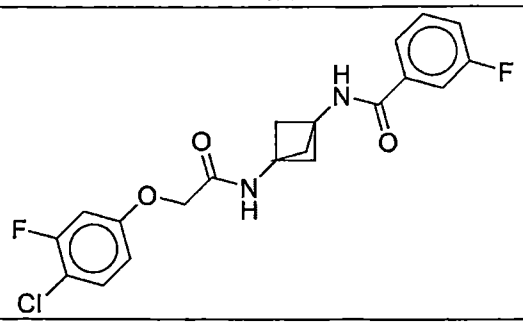
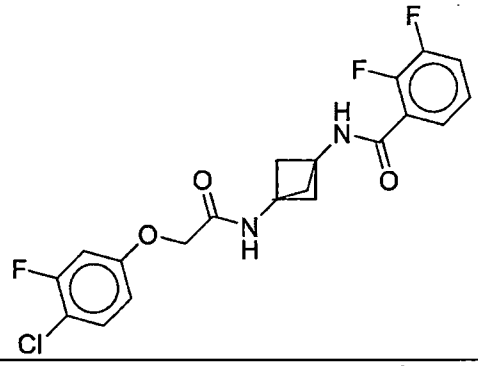
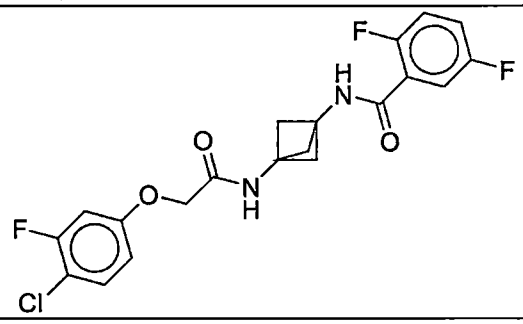
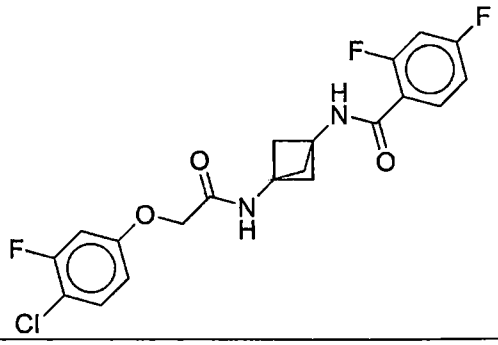
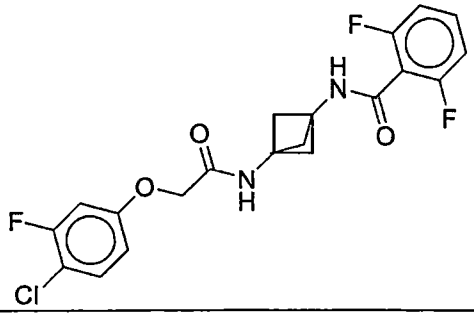
化合物編號	結構
480	
481	
482	
483	
484	
485	

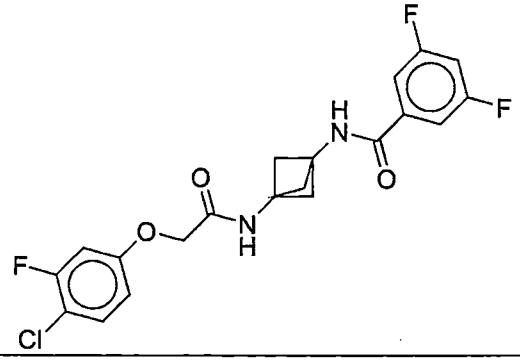
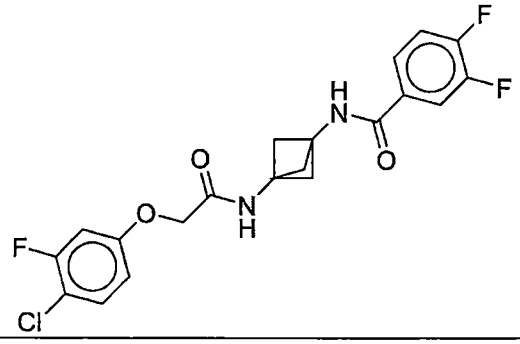
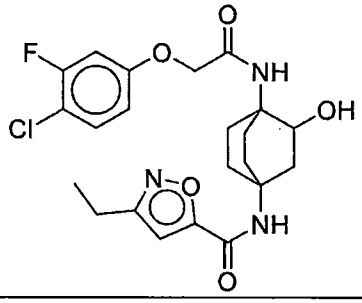
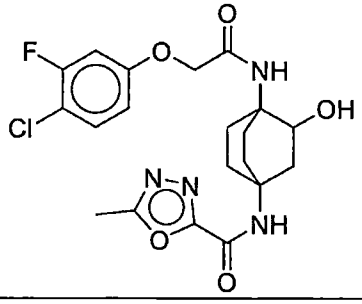
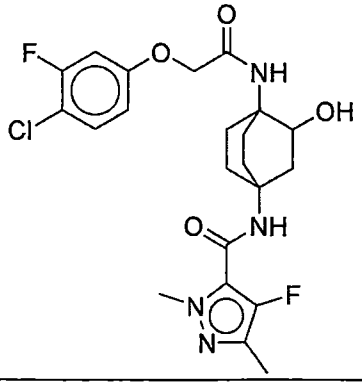
化合物編號	結構
486	
487	
488	
489	
490	
491	

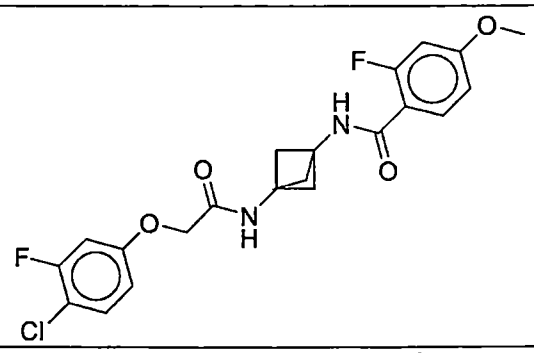
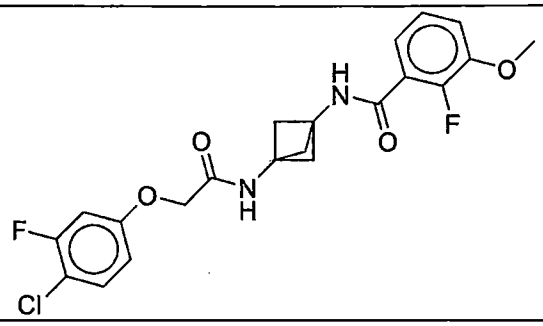
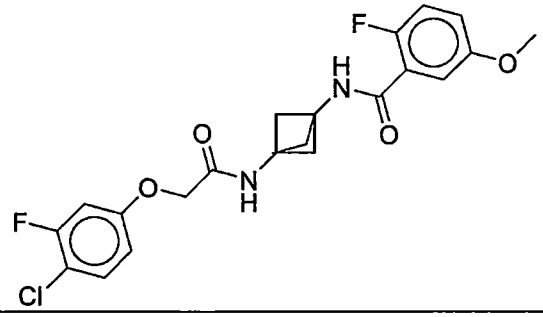
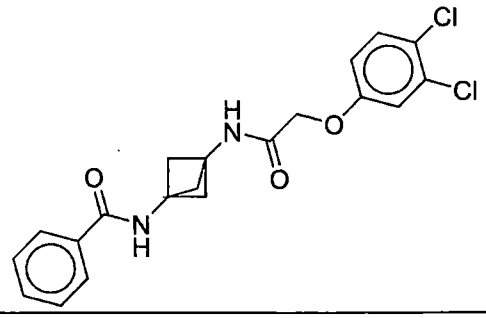
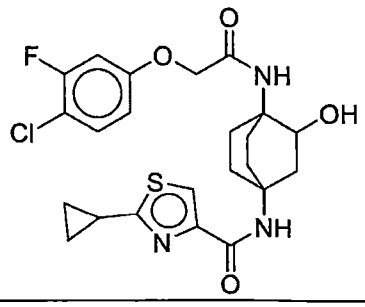
化合物編號	結構
492	
493	
494	
495	
496	
497	

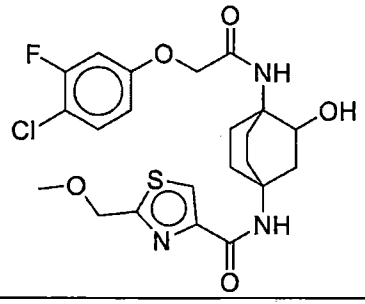
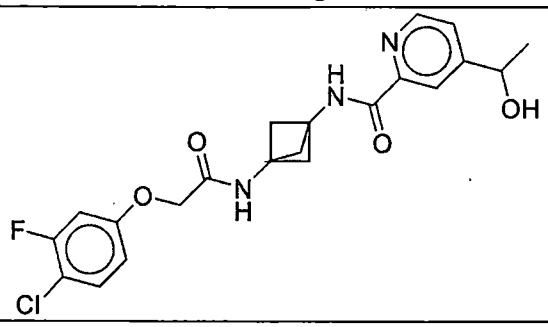
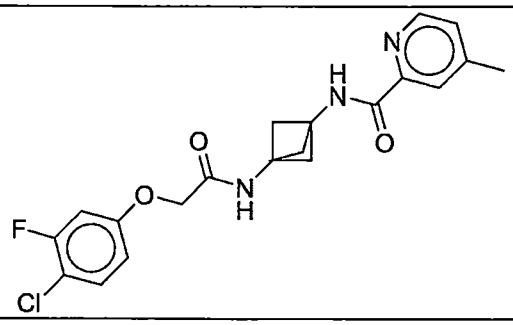
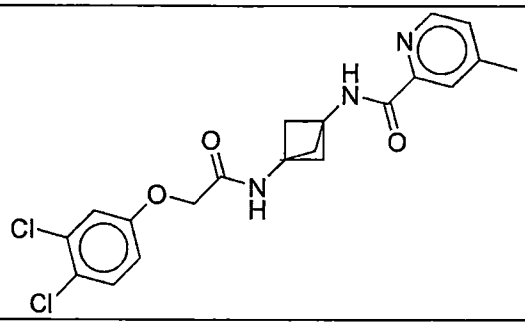
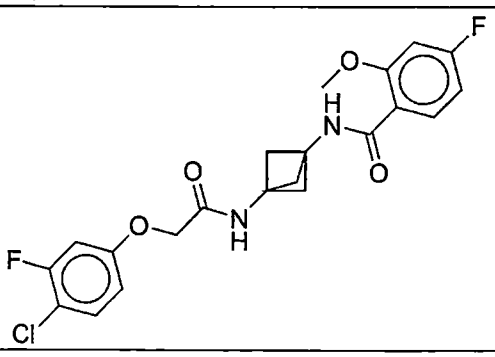
化合物編號	結構
498	
499	
500	
501	
502	

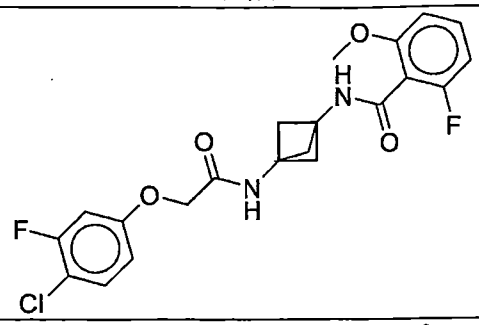
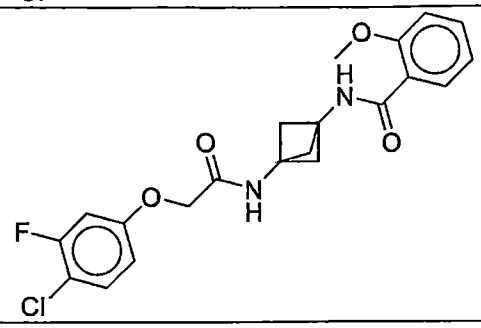
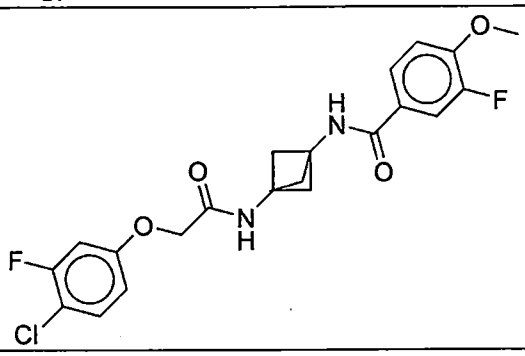
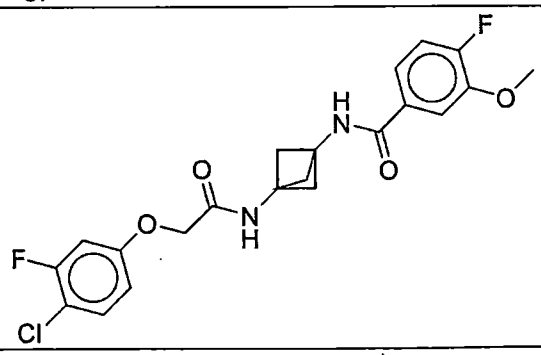
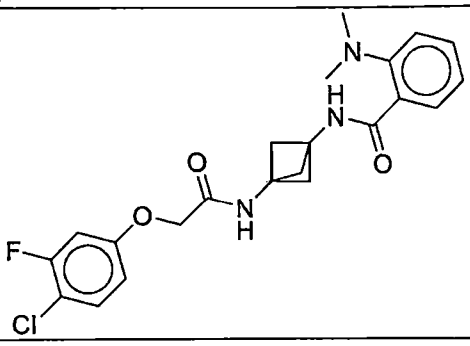
化合物編號	結構
503	
504	
505	
506	
507	

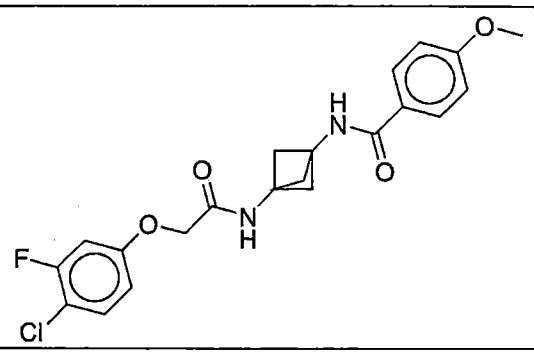
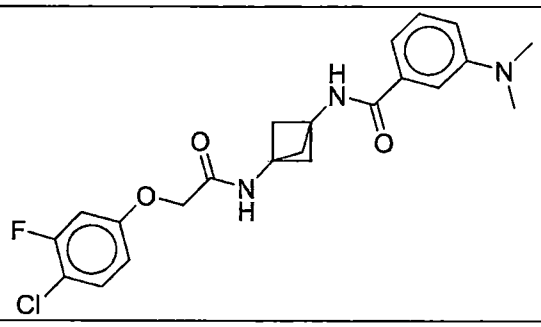
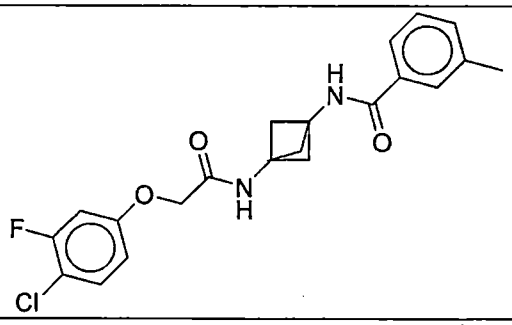
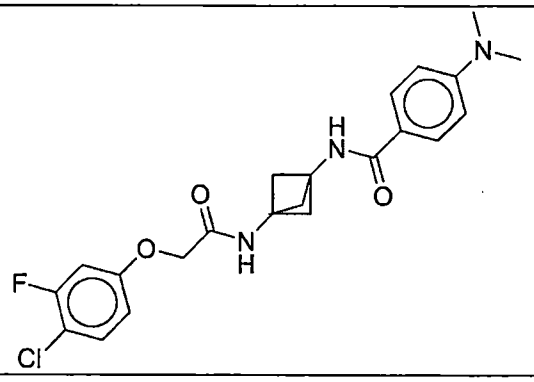
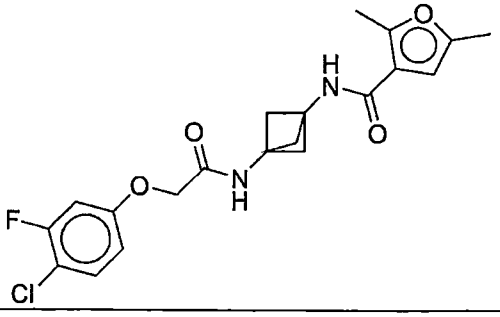
化合物編號	結構
508	
509	
510	
511	
512	

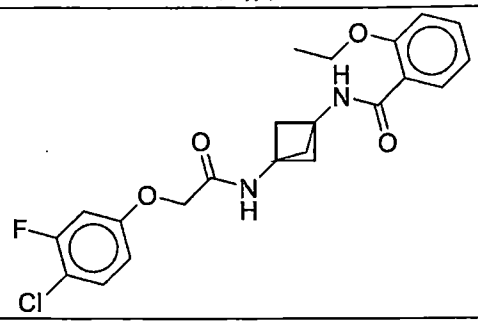
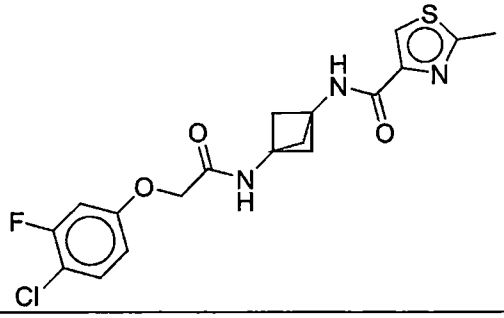
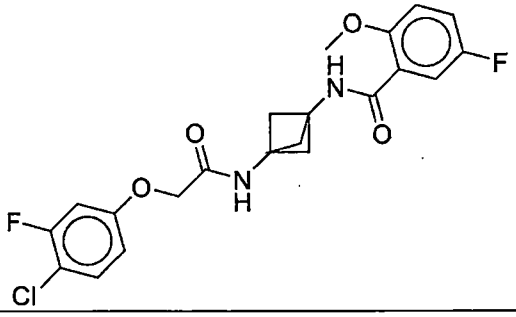
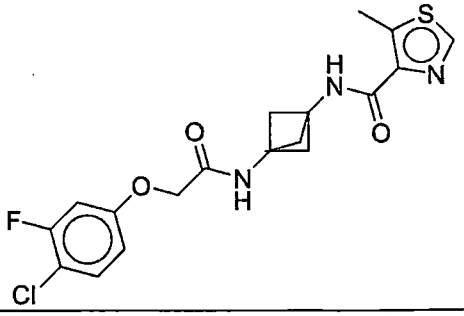
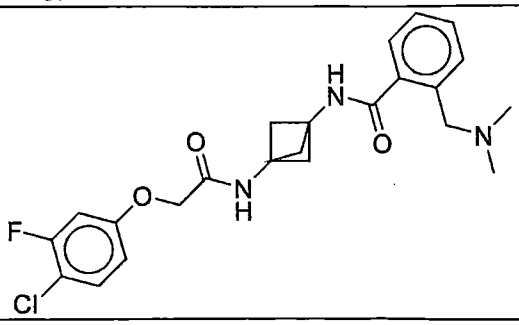
化合物編號	結構
513	
514	
515	
516	
517	

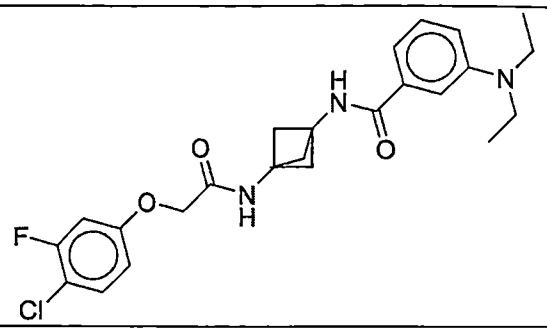
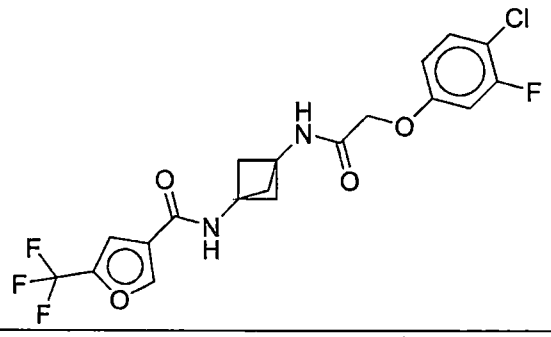
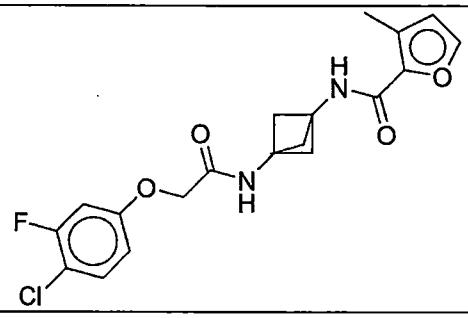
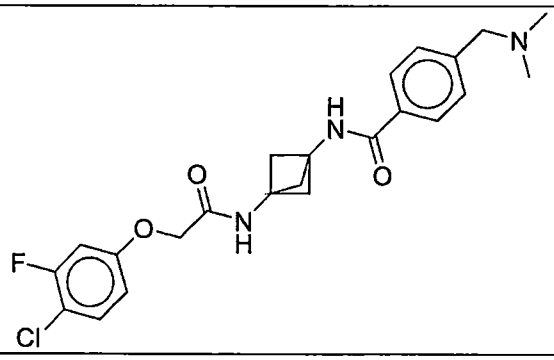
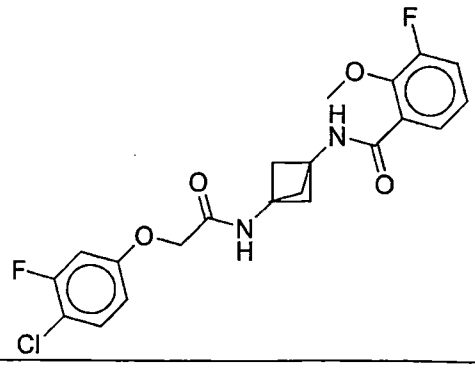
化合物編號	結構
518	
519	
520	
521	
522	

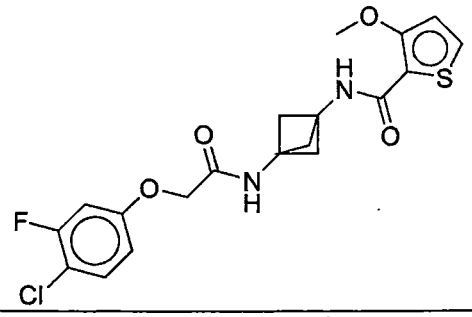
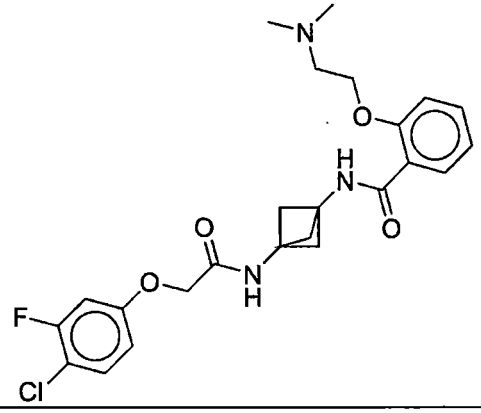
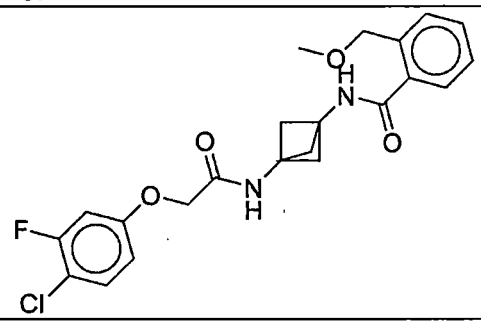
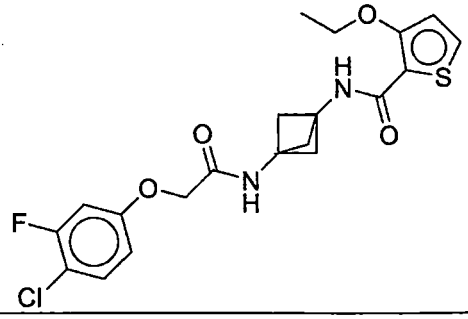
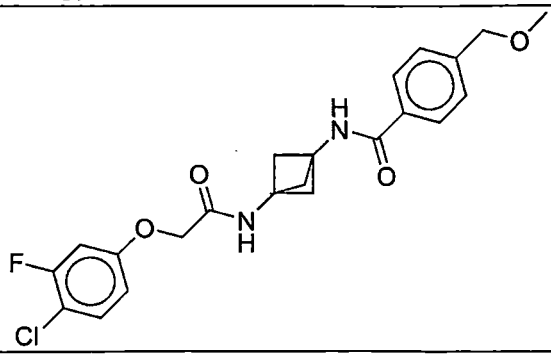
化合物編號	結構
523	
524	
525	
526	
527	

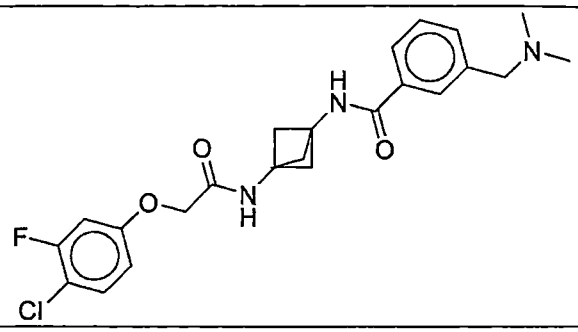
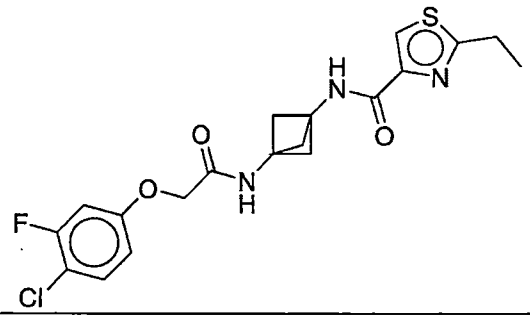
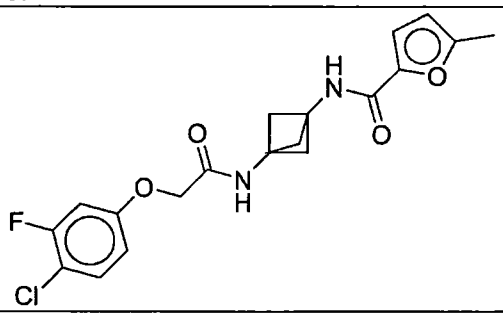
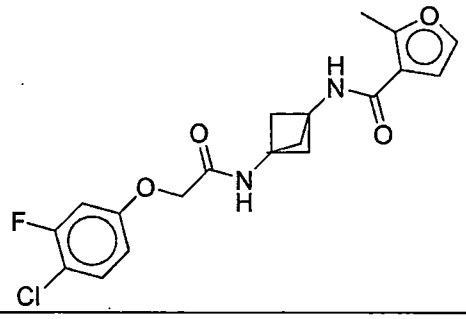
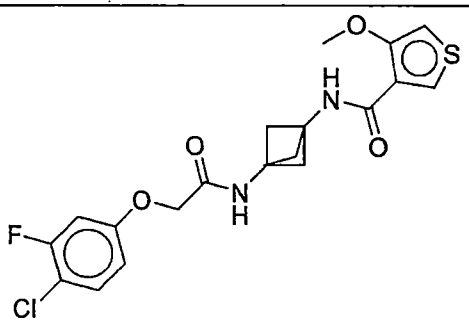
化合物編號	結構
528	
529	
530	
531	
532	

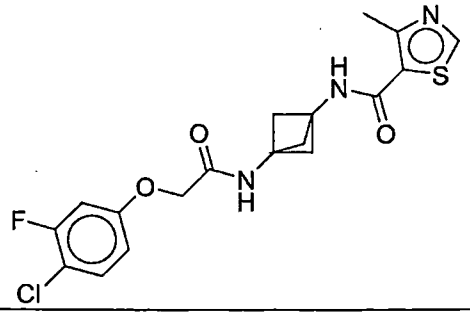
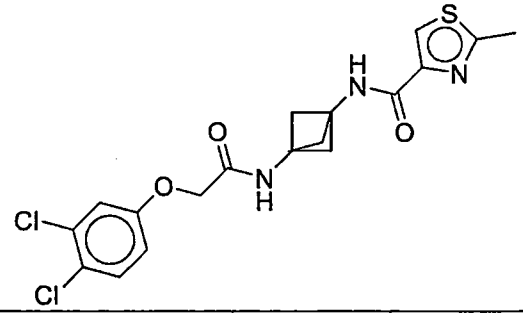
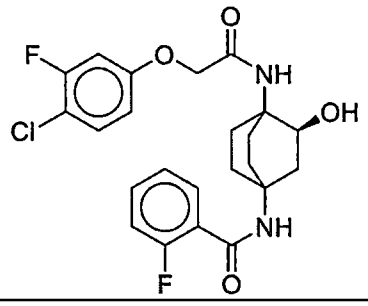
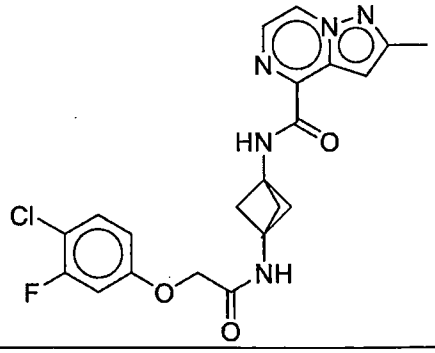
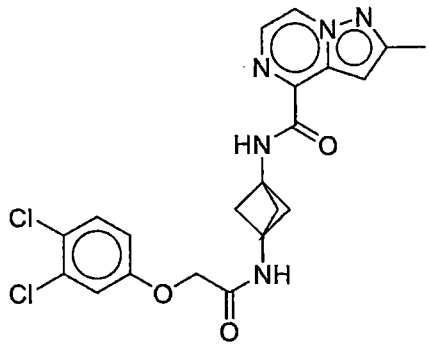
化合物編號	結構
533	
534	
535	
536	
537	

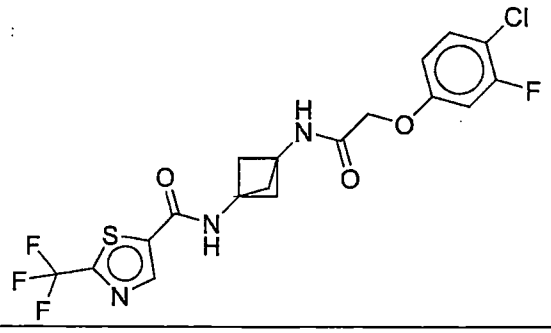
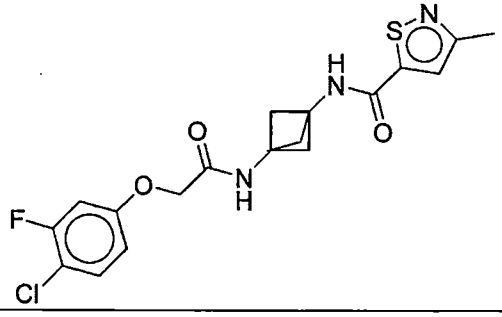
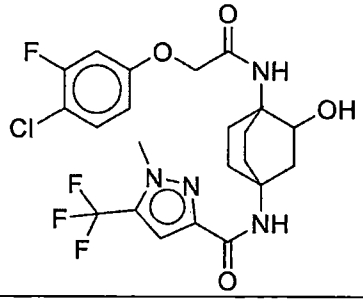
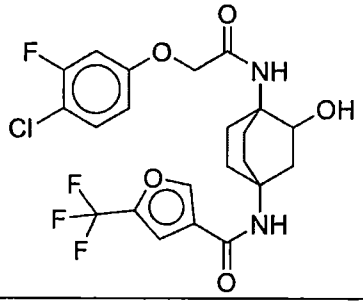
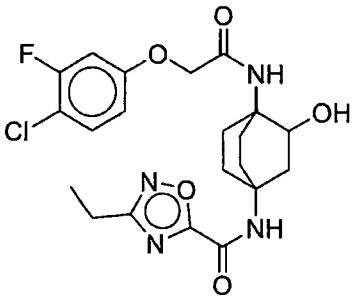
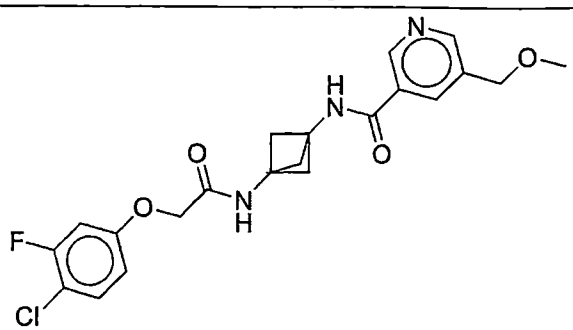
化合物編號	結構
538	
539	
540	
541	
542	

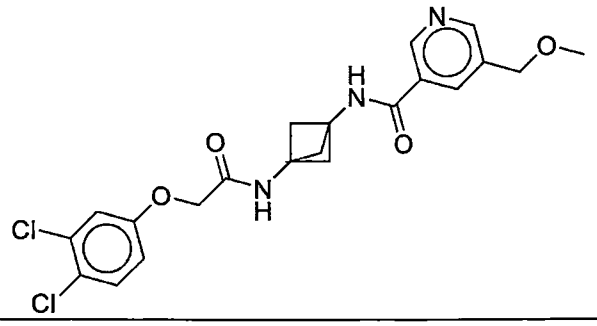
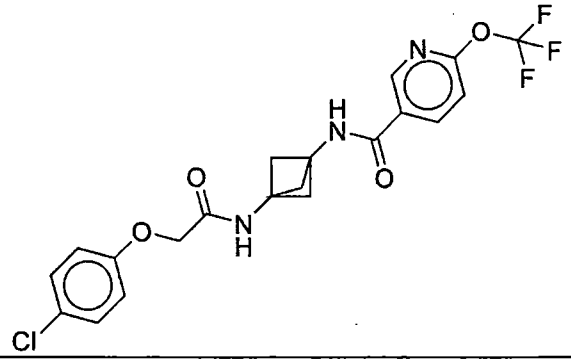
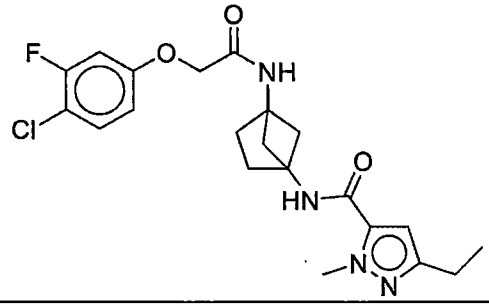
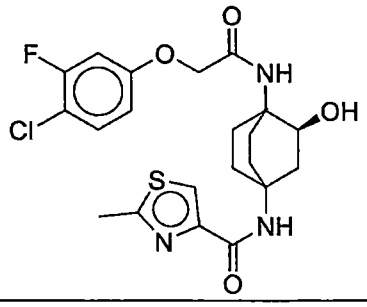
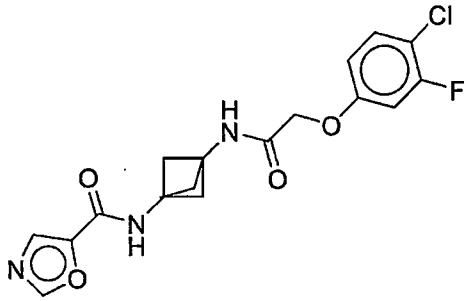
化合物編號	結構
543	
544	
545	
546	
547	

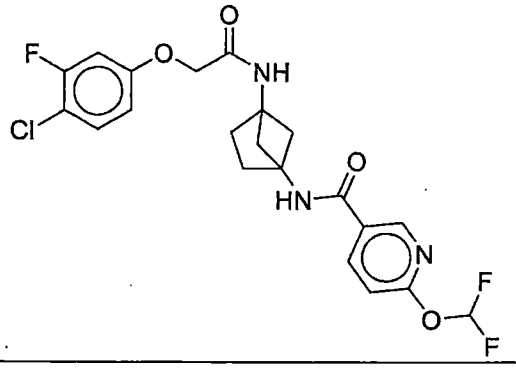
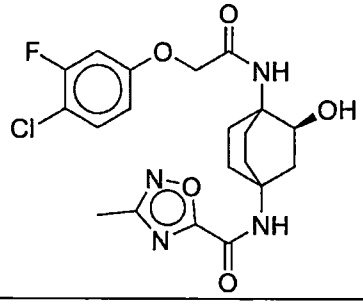
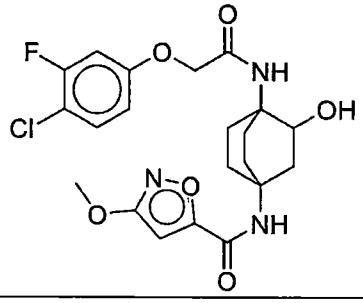
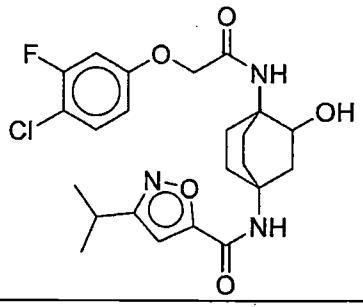
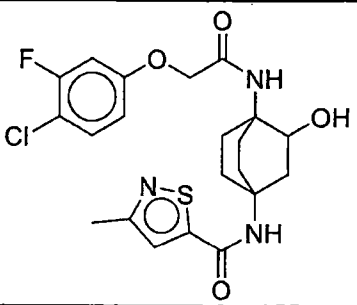
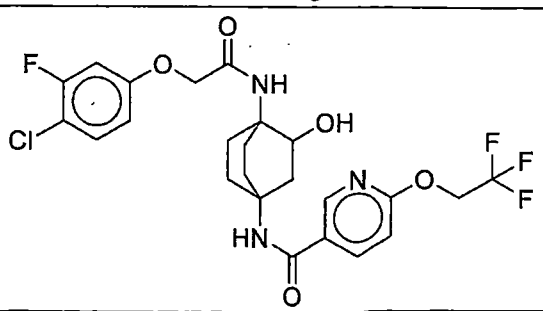
化合物編號	結構
548	
549	
550	
551	
552	

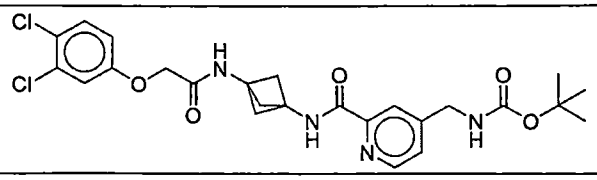
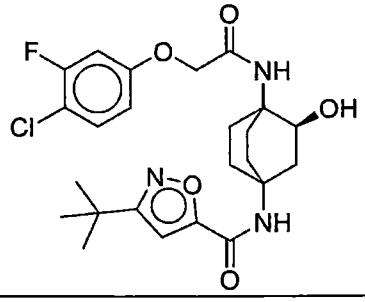
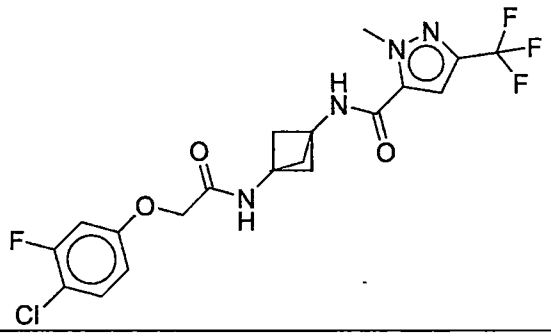
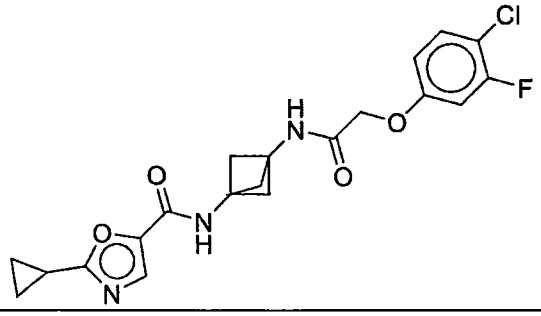
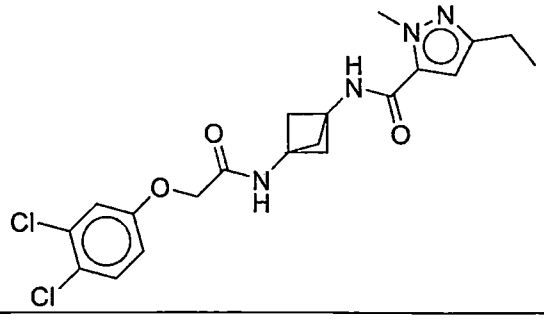
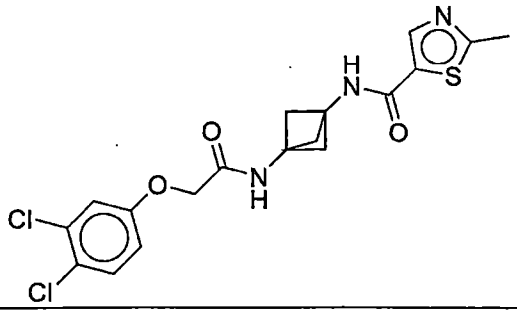
化合物編號	結構
553	
554	
555	
556	
557	

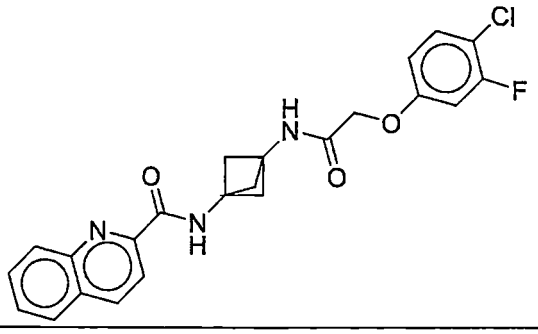
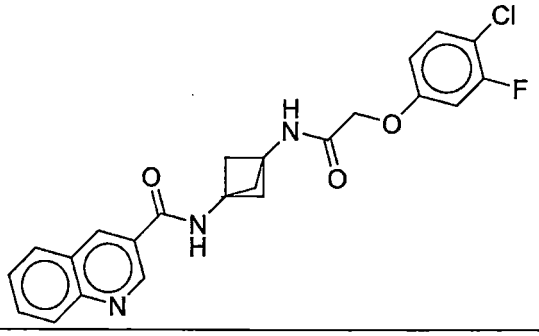
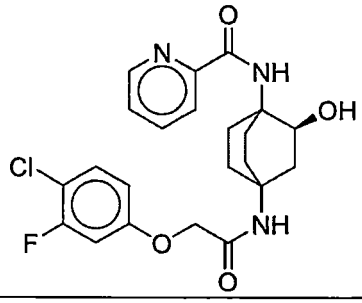
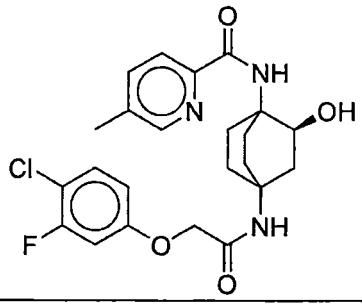
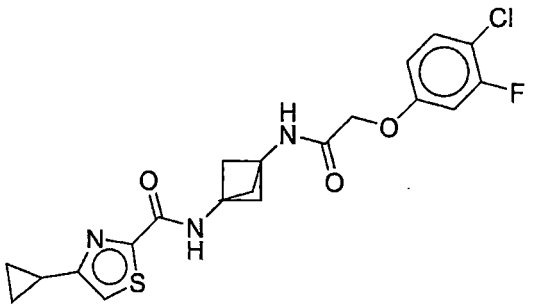
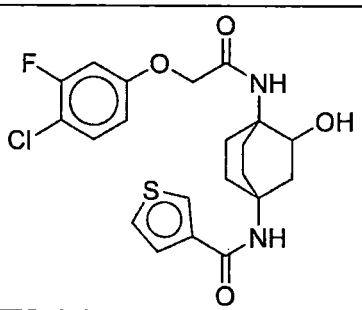
化合物編號	結構
558	
559	
560	
561	
562	

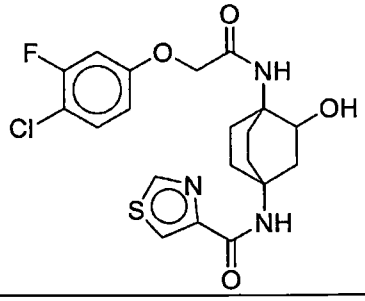
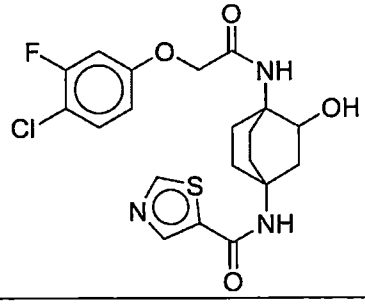
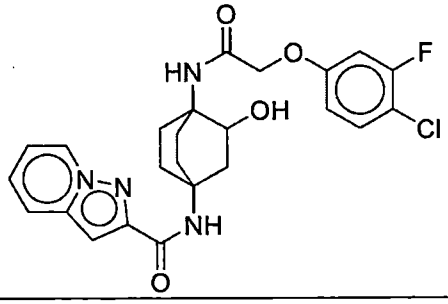
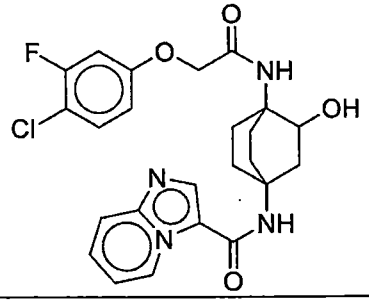
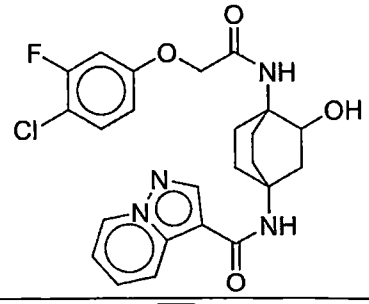
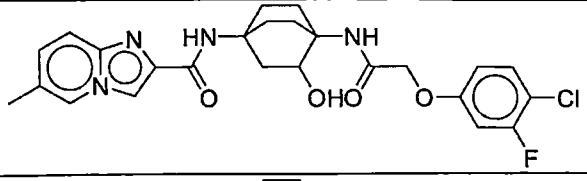
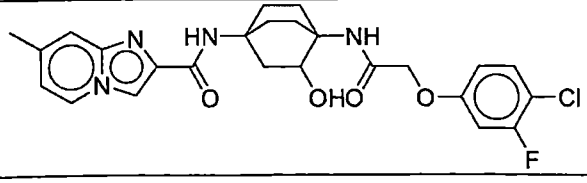
化合物編號	結構
563	
564	
565	
566	
567	
568	

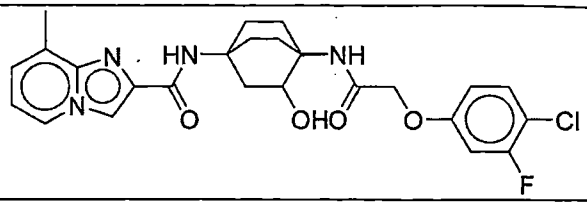
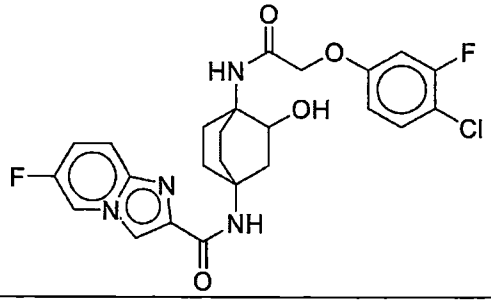
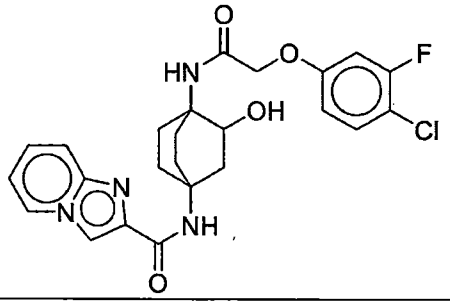
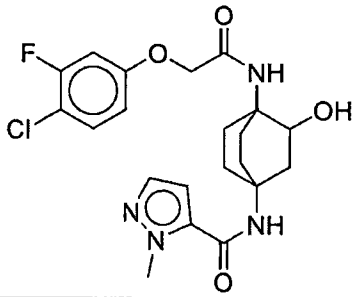
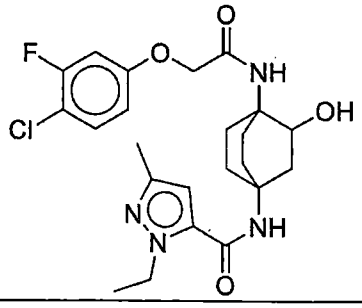
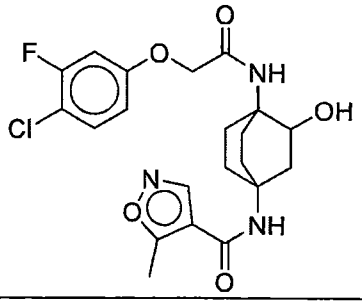
化合物編號	結構
569	
570	
571	
572	
573	

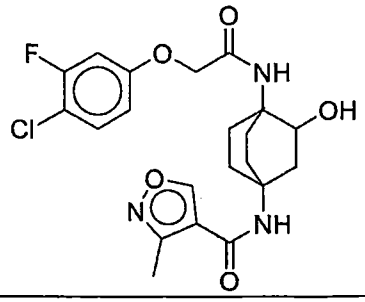
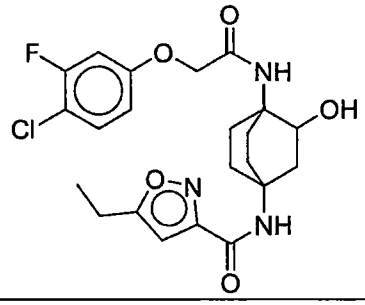
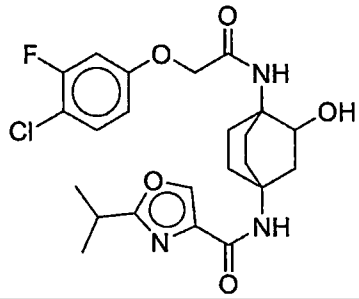
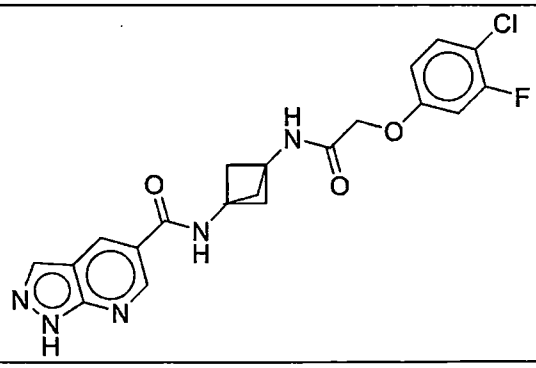
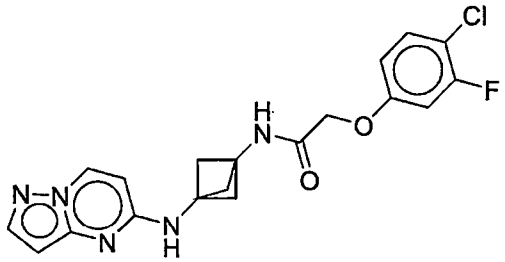
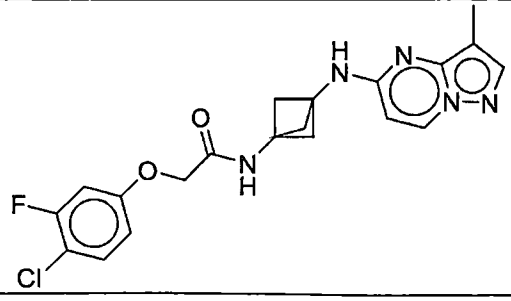
化合物編號	結構
574	
575	
576	
577	
578	
579	

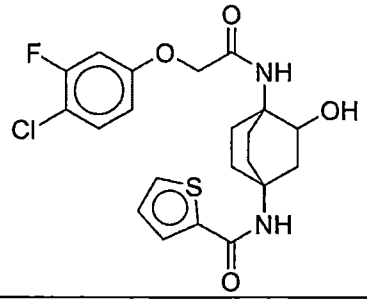
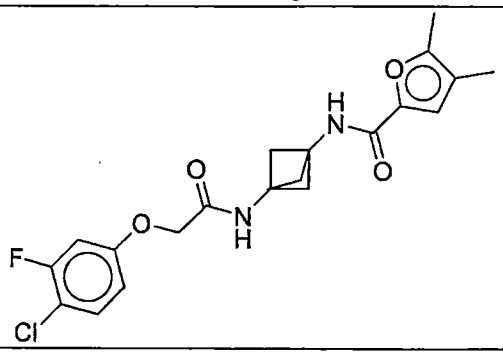
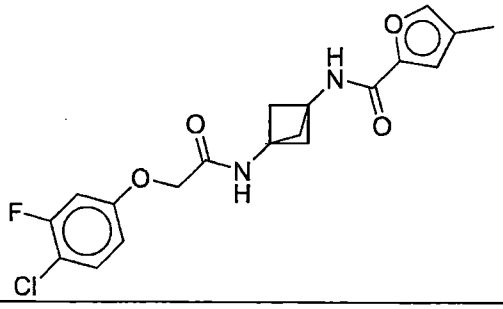
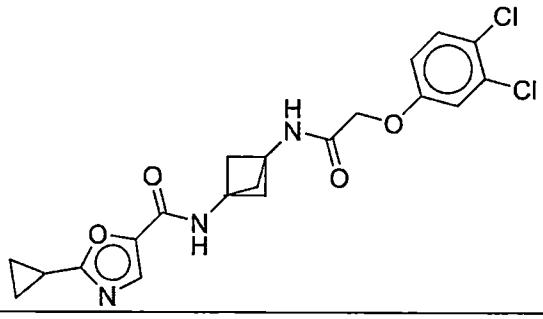
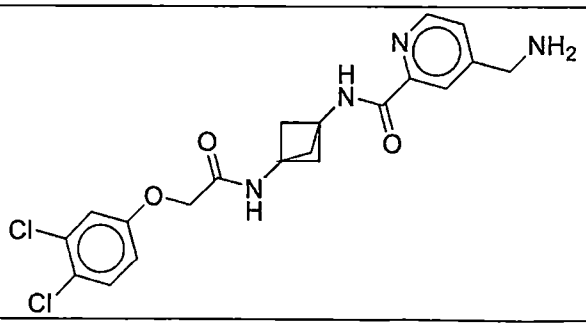
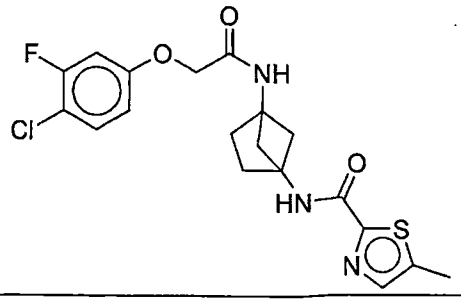
化合物編號	結構
580	
581	
582	
583	
584	
585	

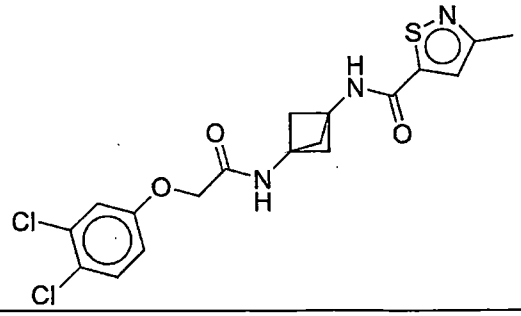
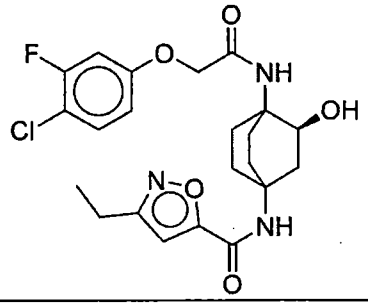
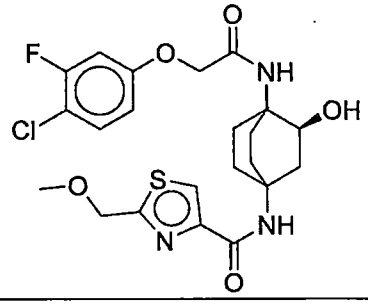
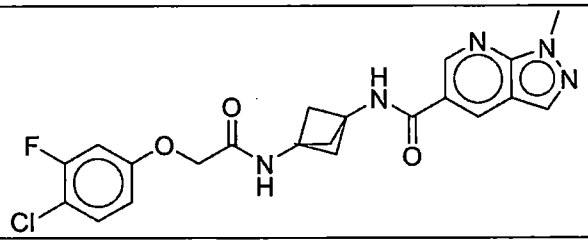
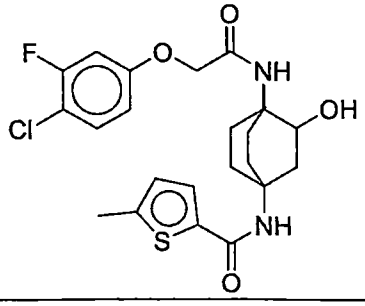
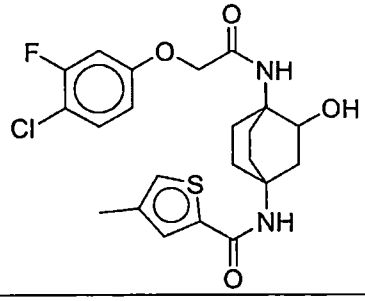
化合物編號	結構
586	
587	
588	
589	
590	
591	

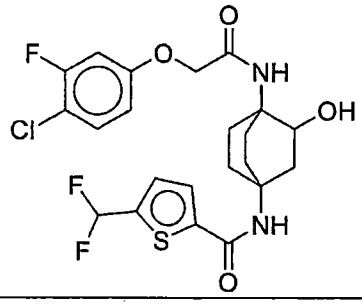
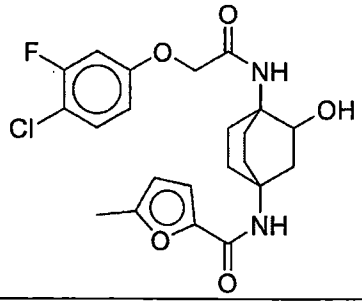
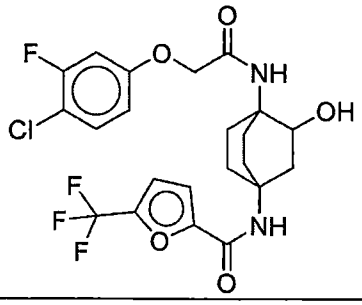
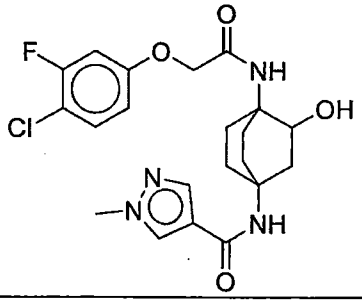
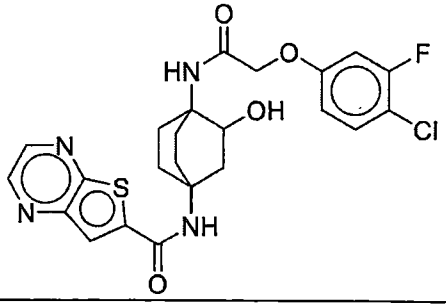
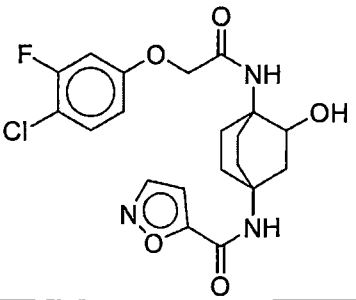
化合物編號	結構
592	
593	
594	
595	
596	
597	
598	

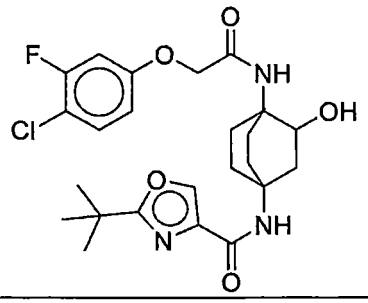
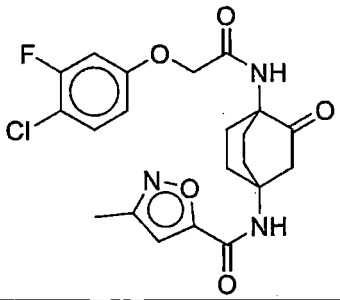
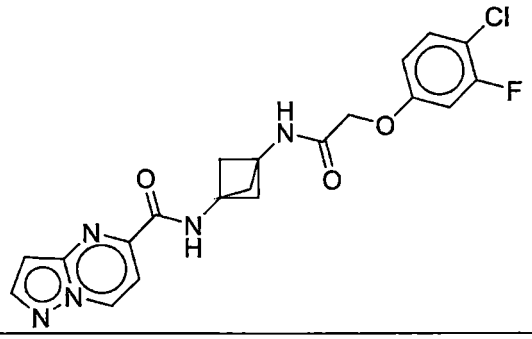
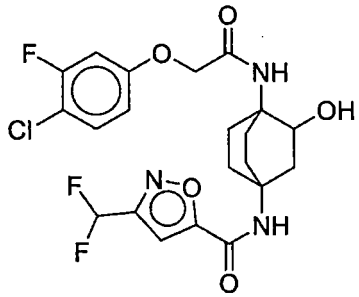
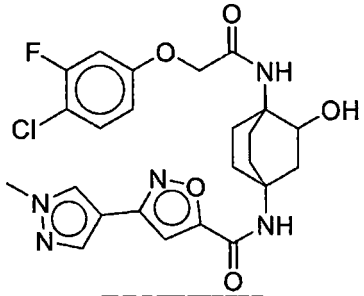
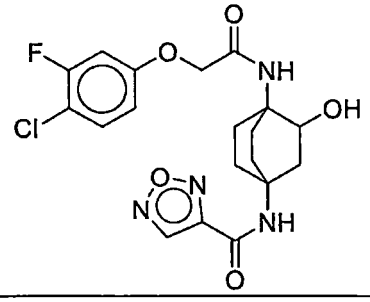
化合物編號	結構
599	
600	
601	
602	
603	
604	

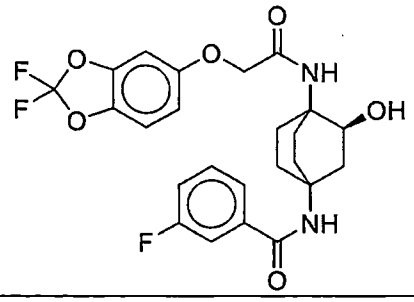
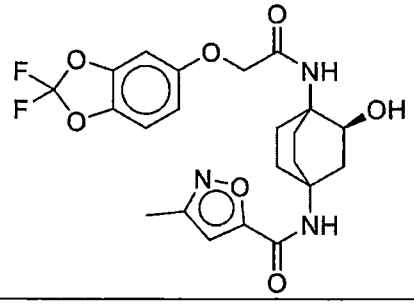
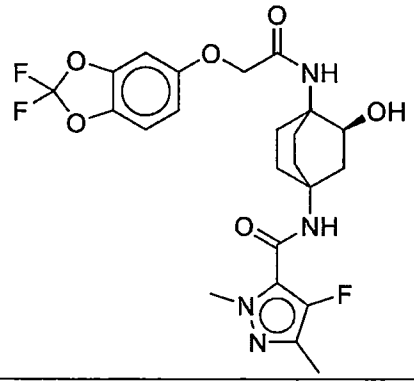
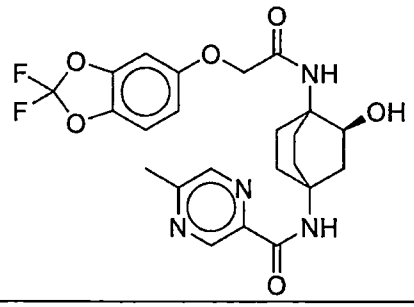
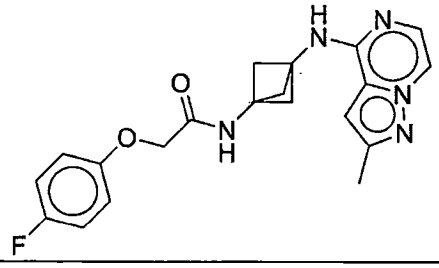
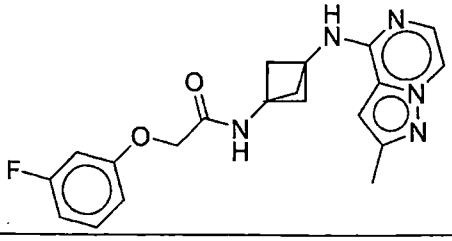
化合物編號	結構
605	
606	
607	
608	
609	
610	

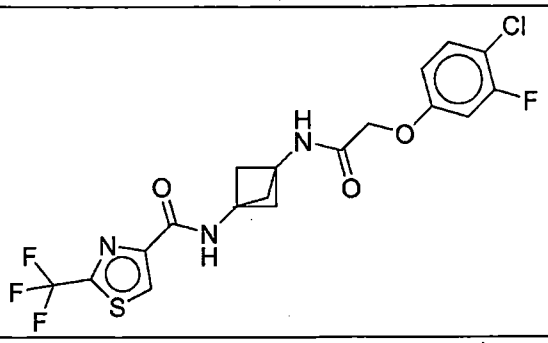
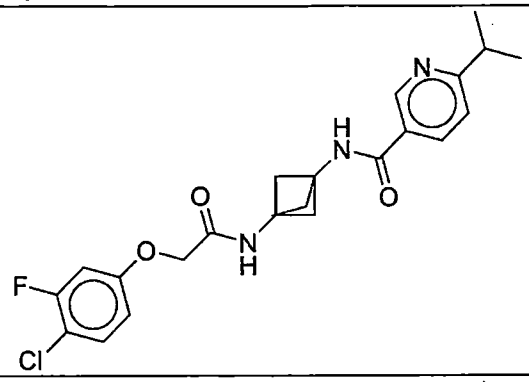
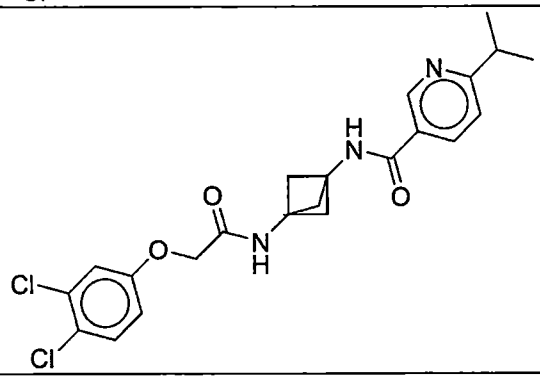
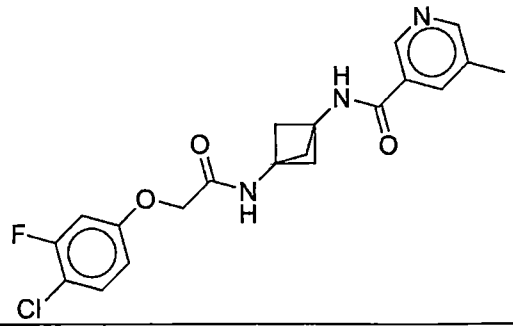
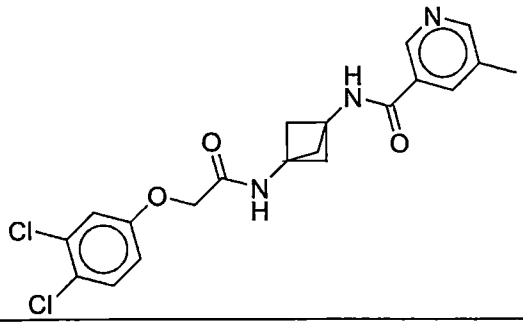
化合物編號	結構
611	
612	
613	
614	
615	
616	

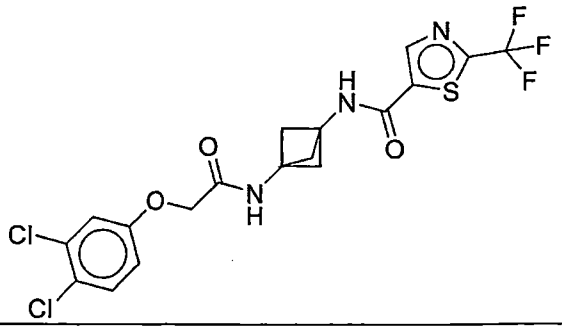
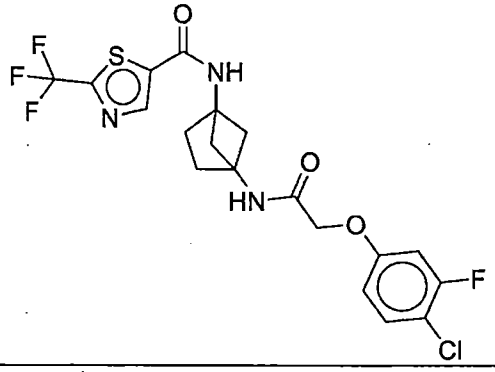
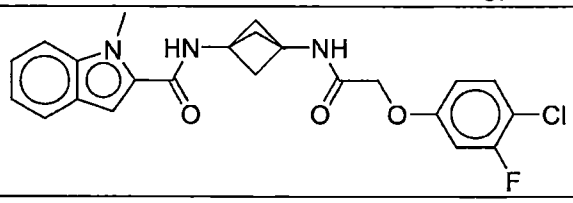
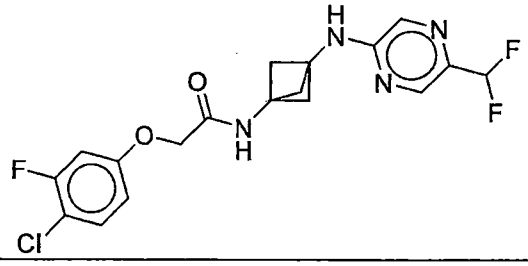
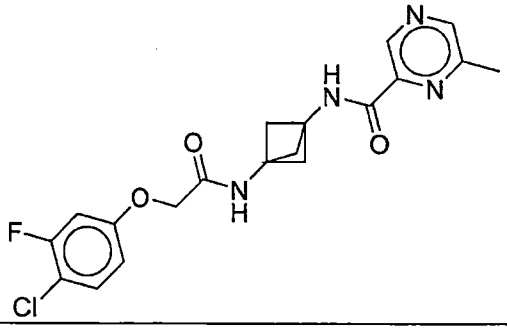
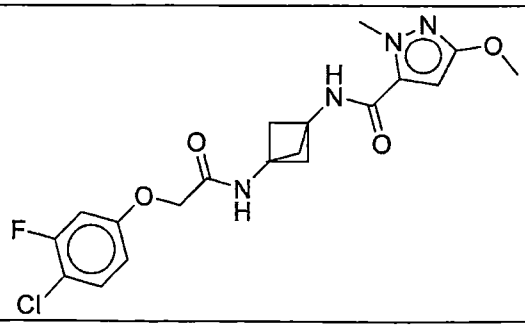
化合物編號	結構
617	
618	
619	
620	
621	
622	

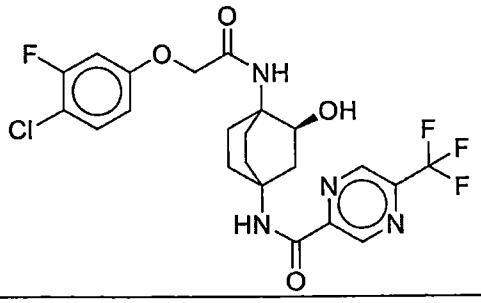
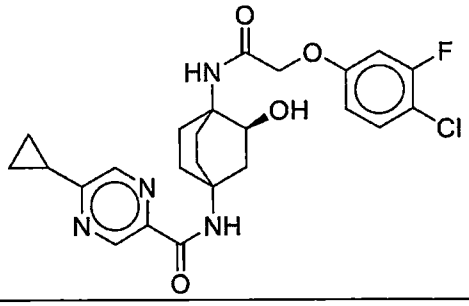
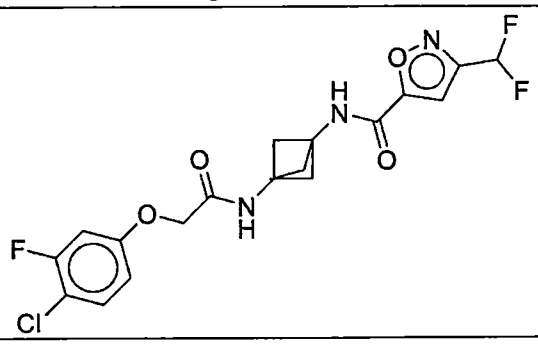
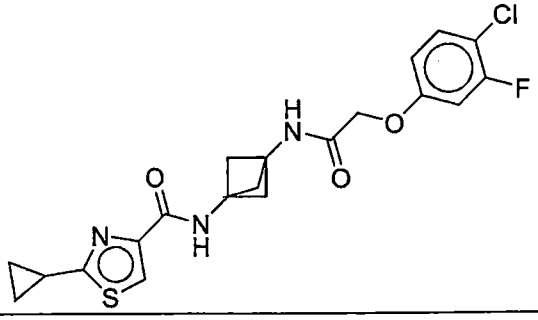
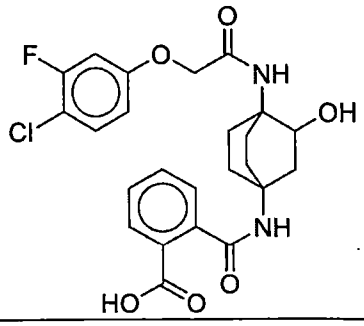
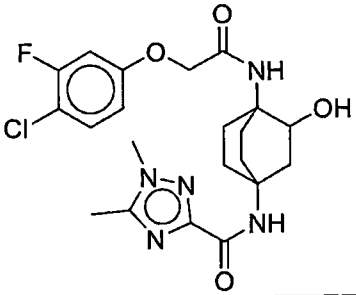
化合物編號	結構
623	
624	
625	
626	
627	
628	

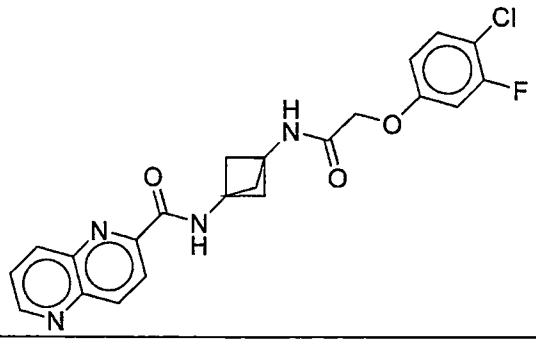
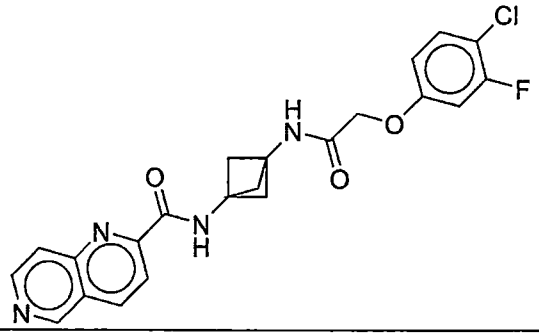
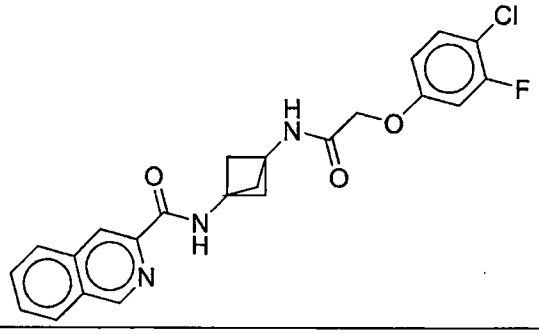
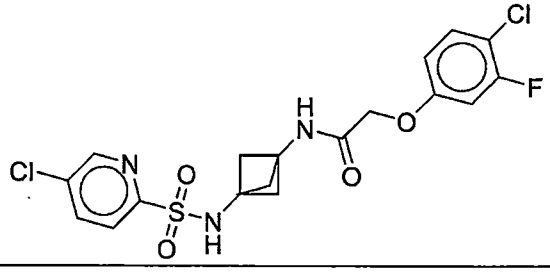
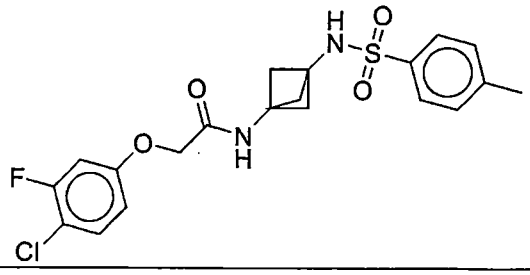
化合物編號	結構
629	
630	
631	
632	
633	
634	

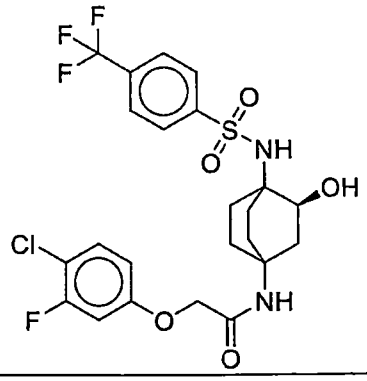
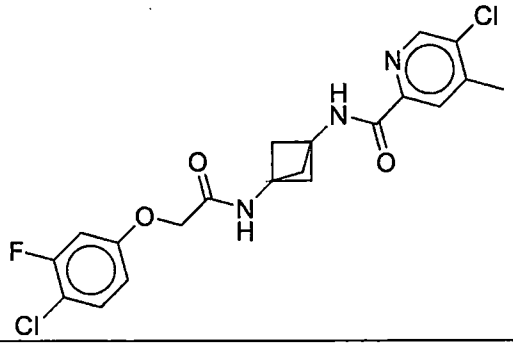
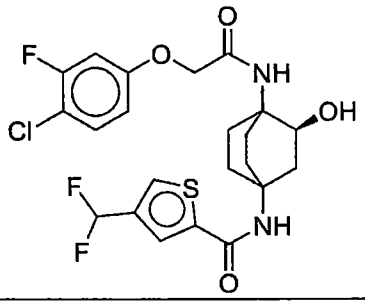
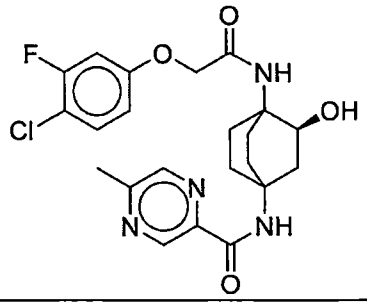
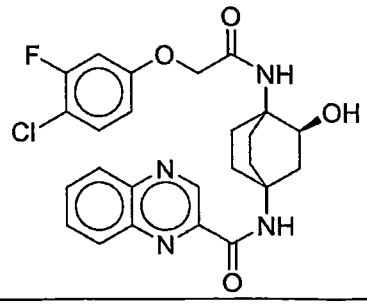
化合物編號	結構
635	
636	
637	
638	
639	
640	

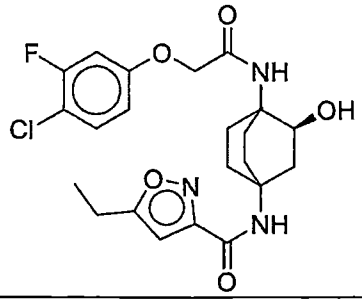
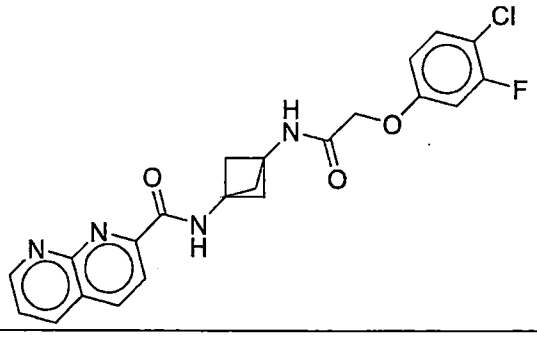
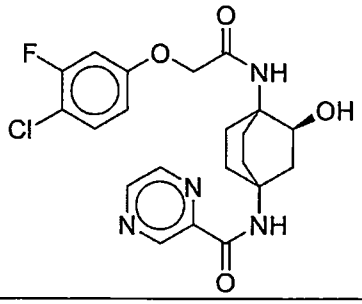
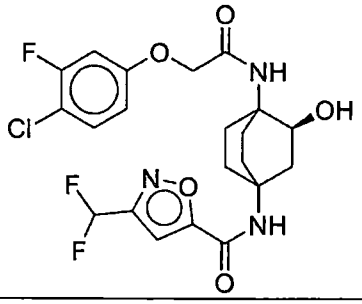
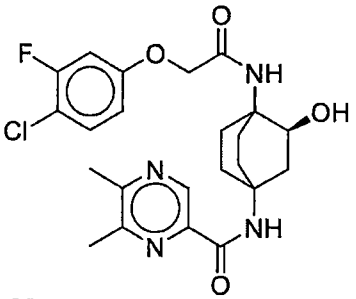
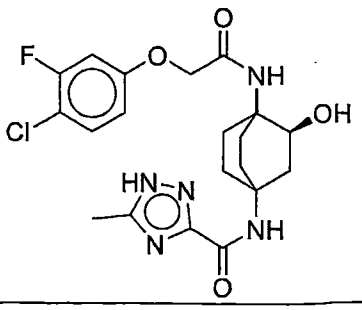
化合物編號	結構
641	
642	
643	
644	
645	

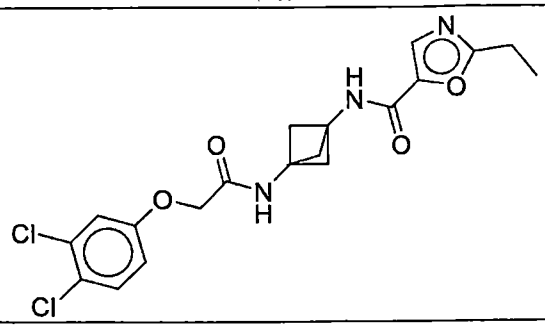
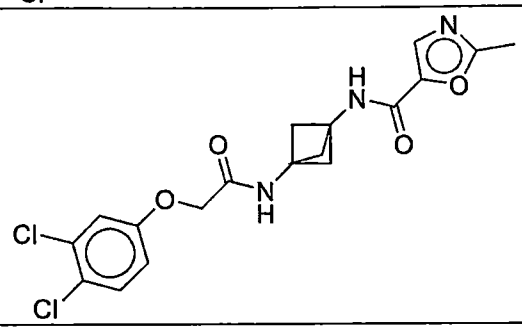
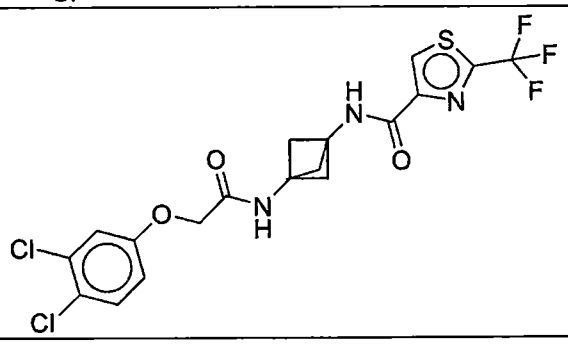
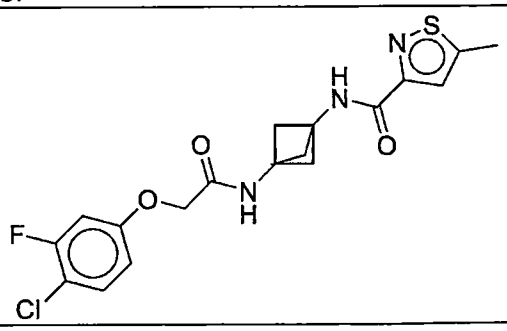
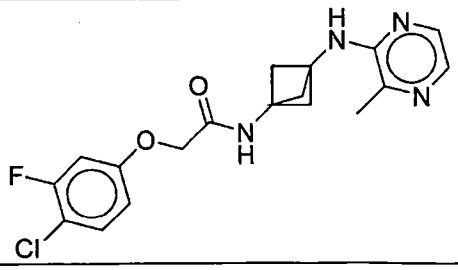
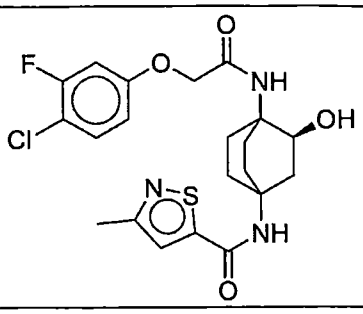
化合物編號	結構
646	
647	
648	
649	
650	
651	

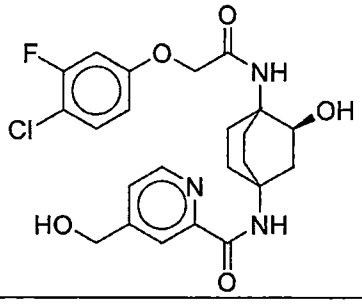
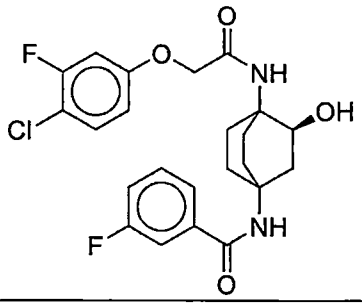
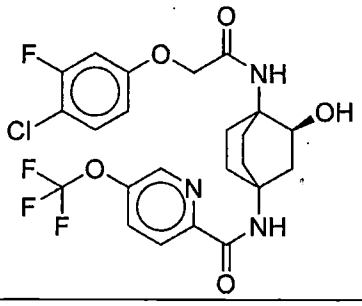
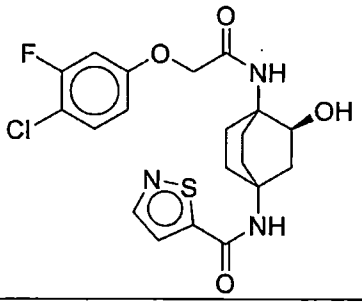
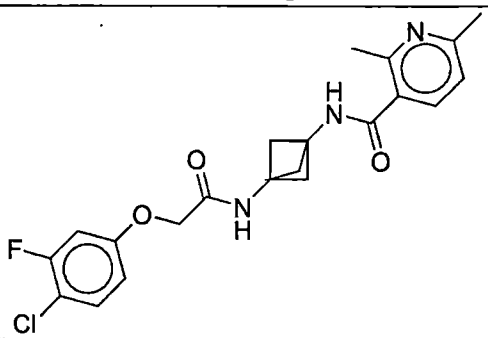
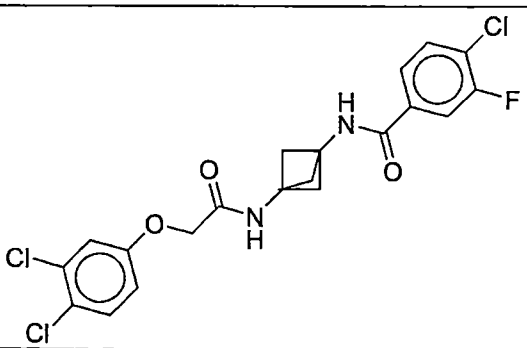
化合物編號	結構
652	
653	
654	
655	
656	
657	

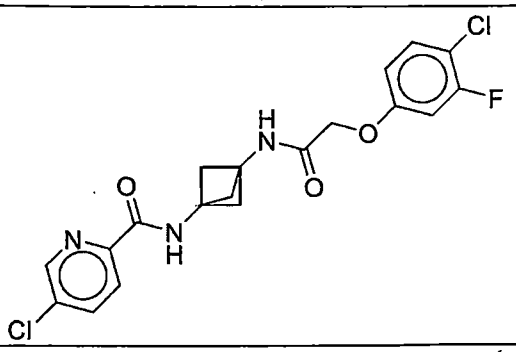
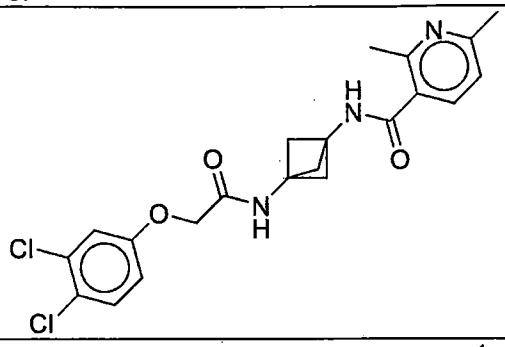
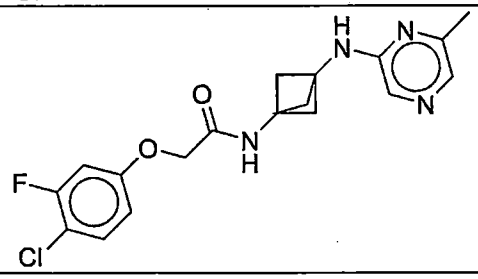
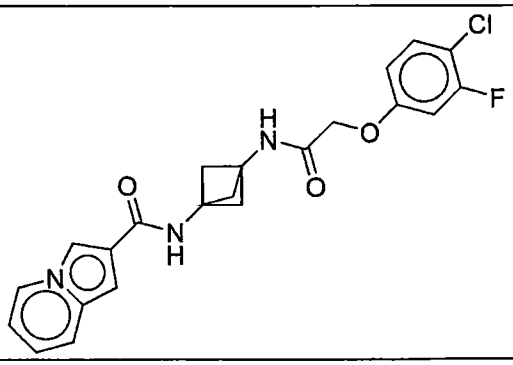
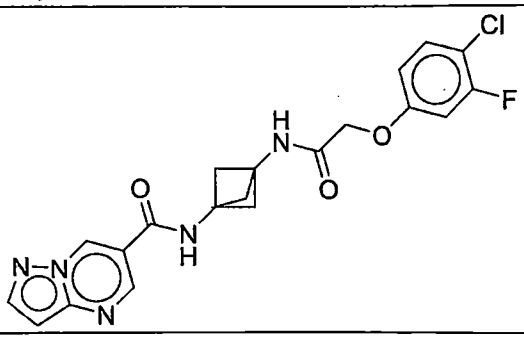
化合物編號	結構
658	
659	
660	
661	
662	

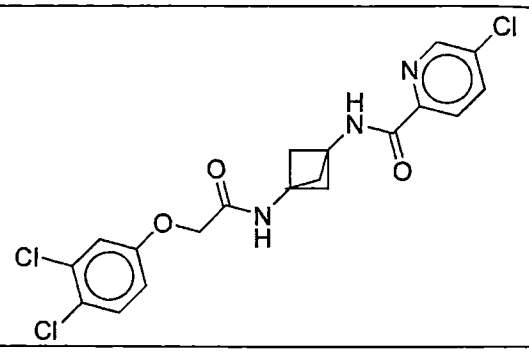
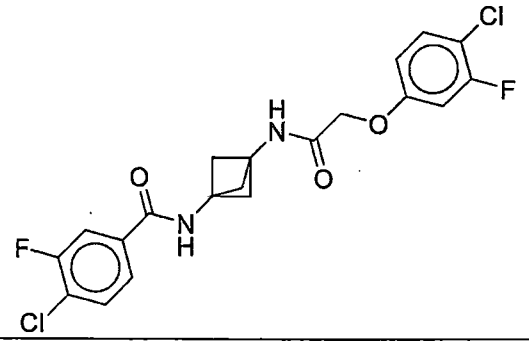
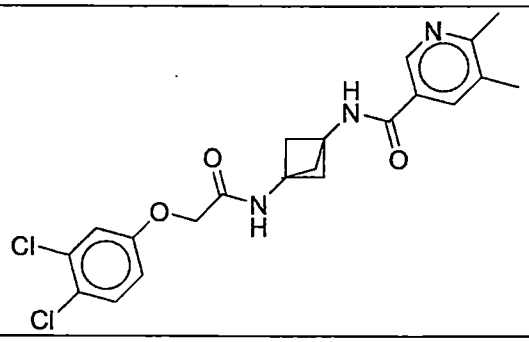
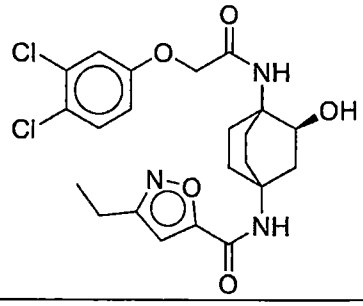
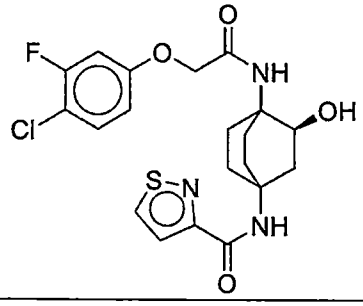
化合物編號	結構
663	
664	
665	
666	
667	

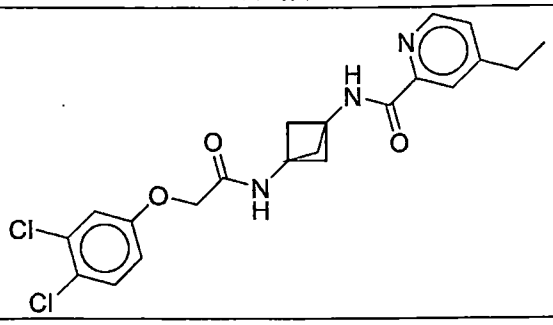
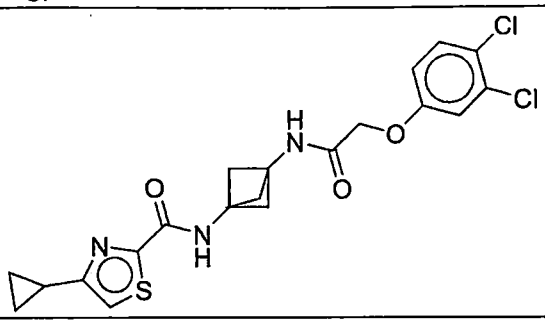
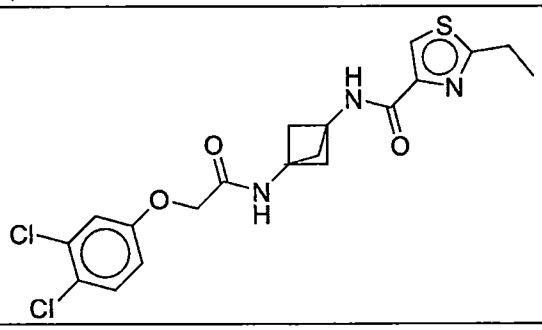
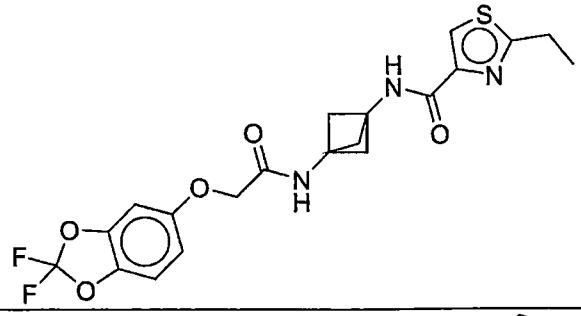
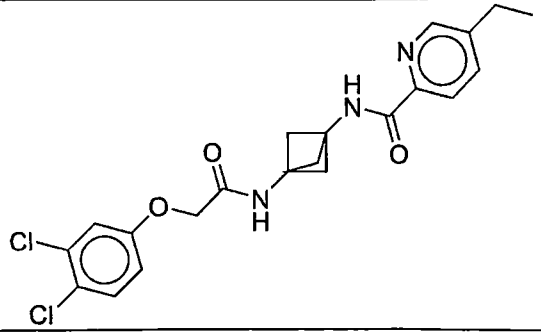
化合物編號	結構
668	
669	
670	
671	
672	
673	

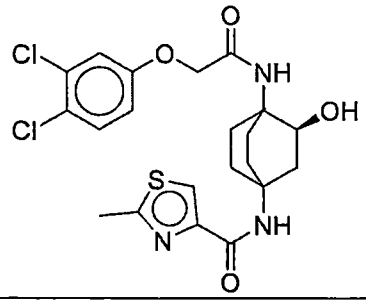
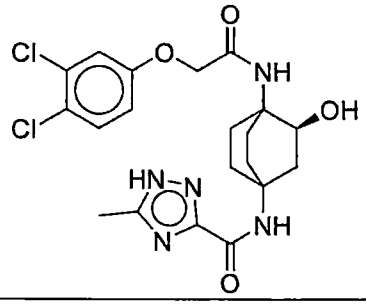
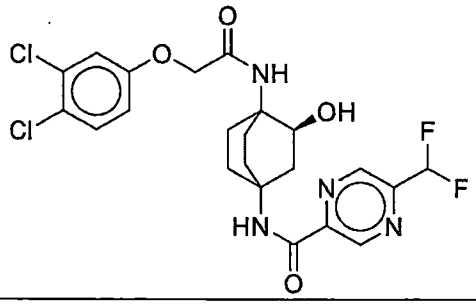
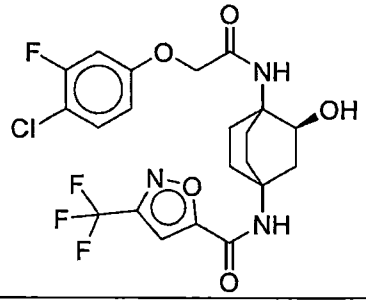
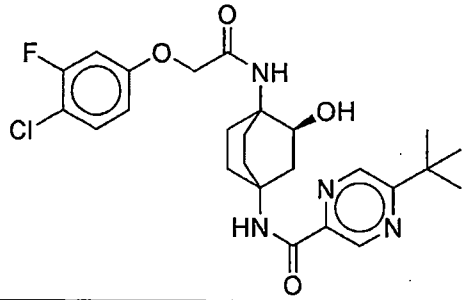
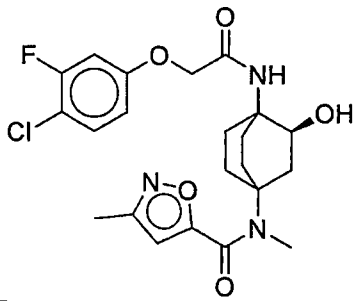
化合物編號	結構
674	
675	
676	
677	
678	
679	

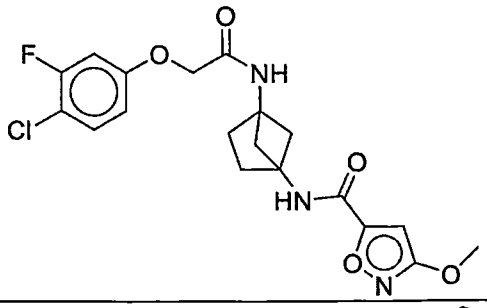
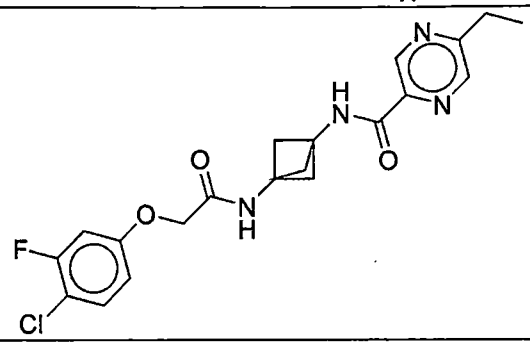
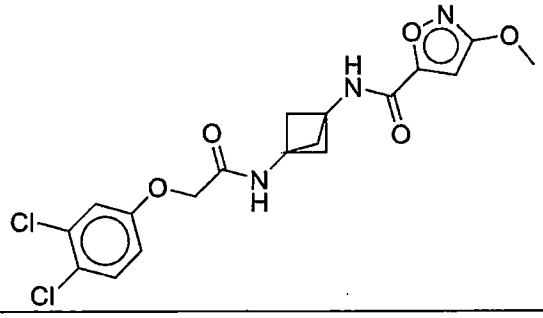
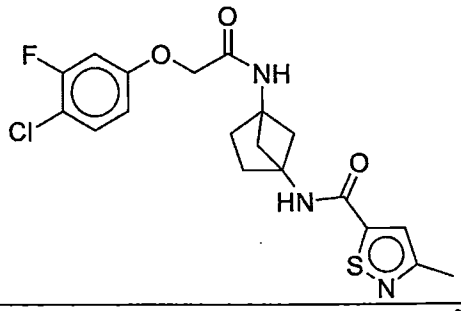
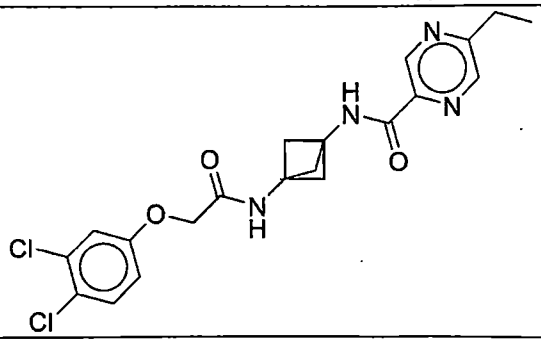
化合物編號	結構
680	
681	
682	
683	
684	
685	

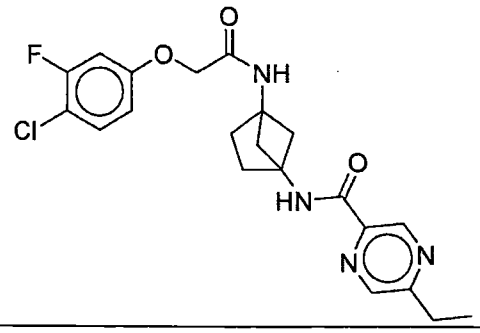
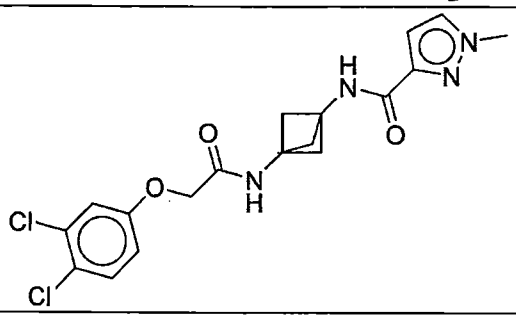
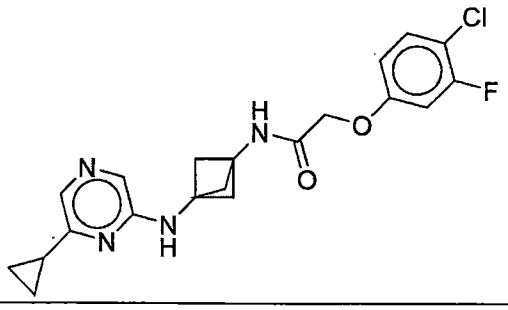
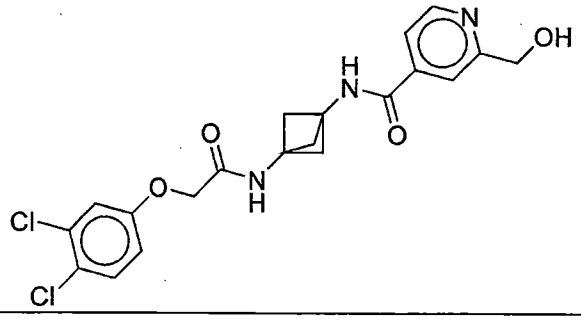
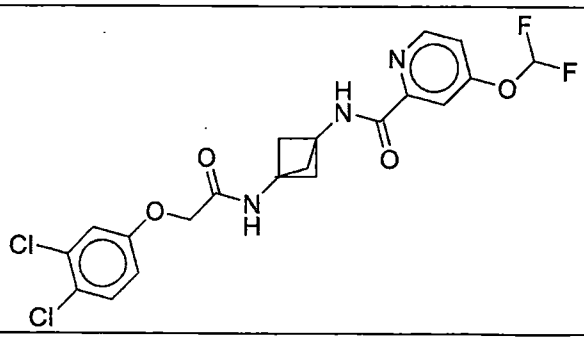
化合物編號	結構
686	
687	
688	
689	
690	

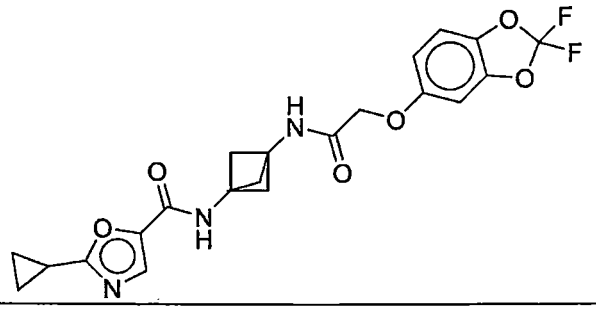
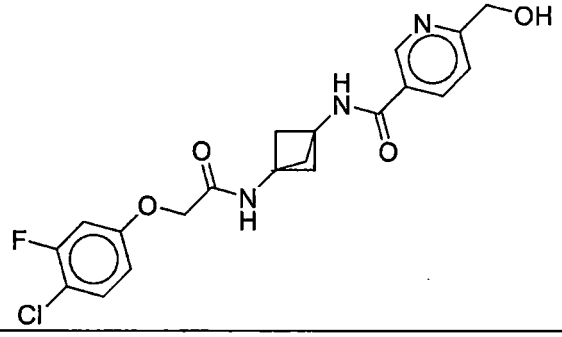
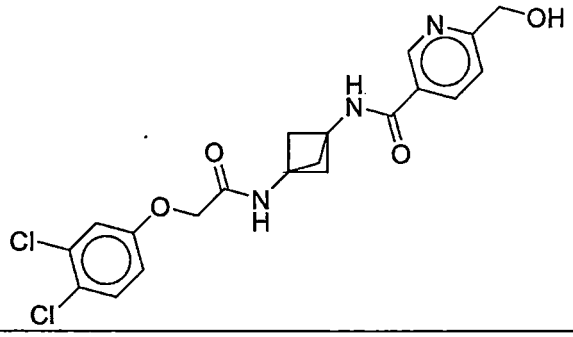
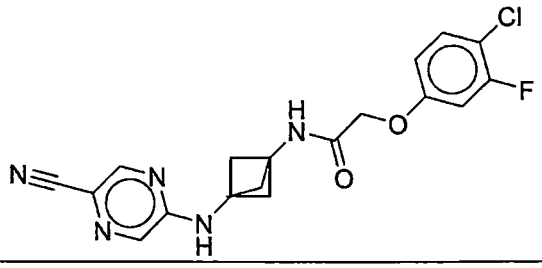
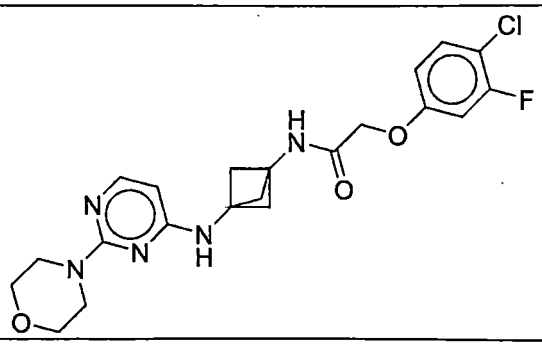
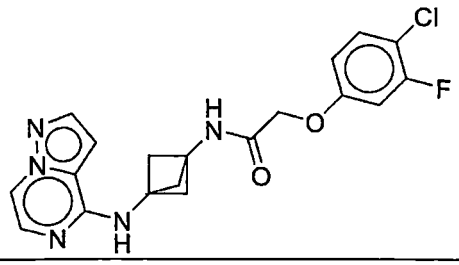
化合物編號	結構
691	
692	
693	
694	
695	

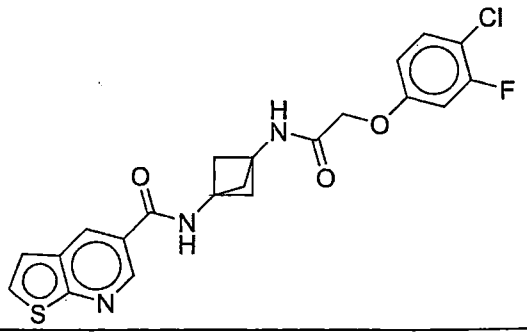
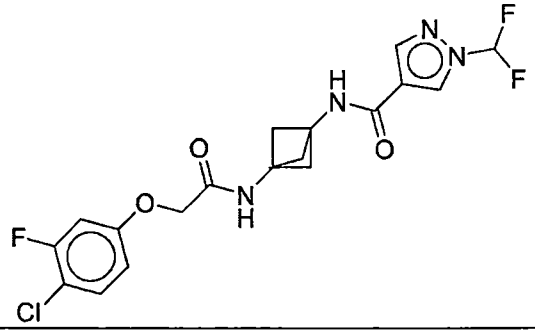
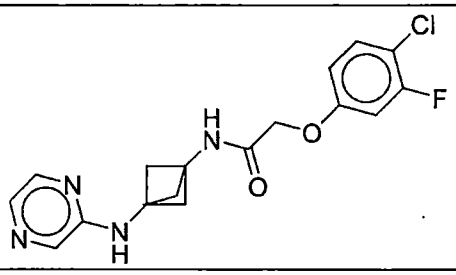
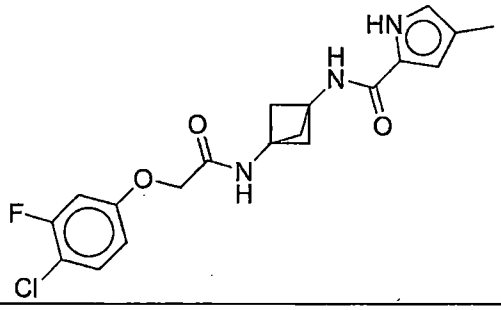
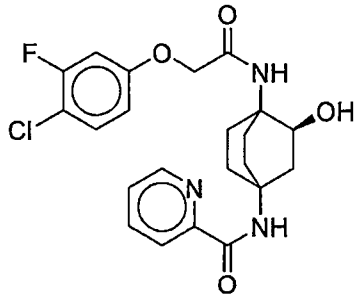
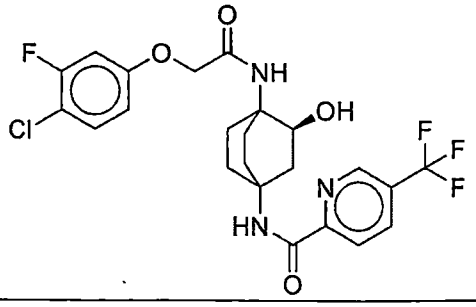
化合物編號	結構
696	
697	
698	
699	
700	

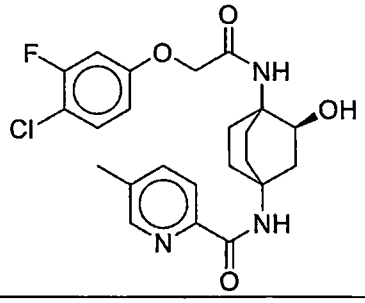
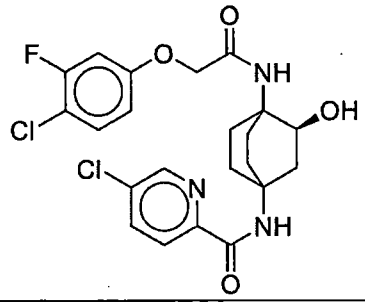
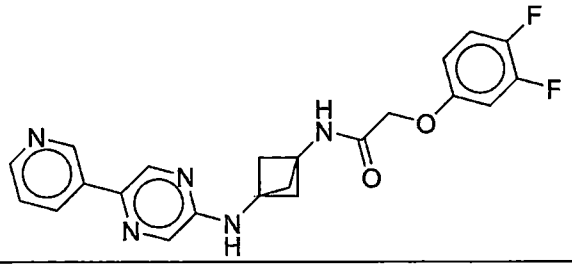
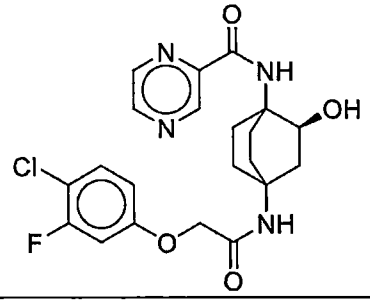
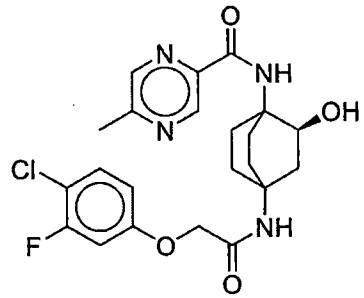
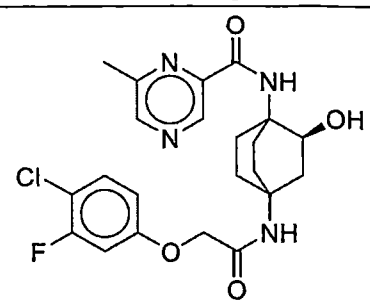
化合物編號	結構
701	
702	
703	
704	
705	
706	

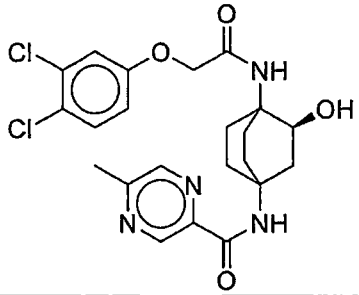
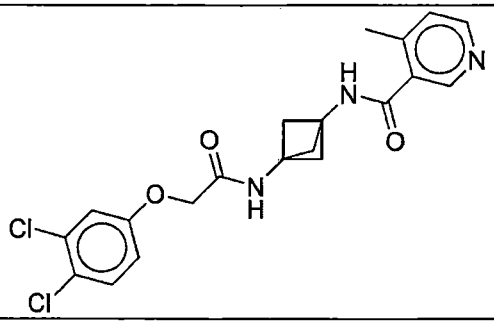
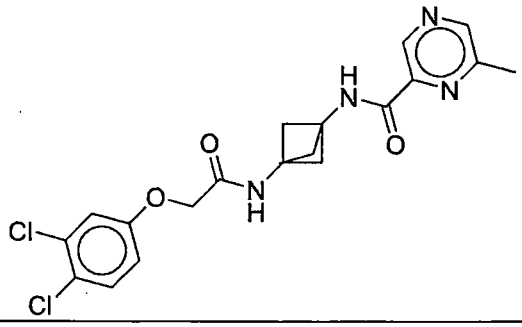
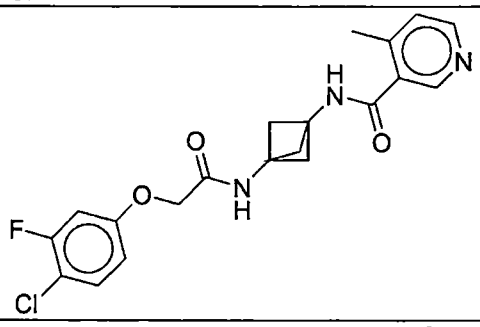
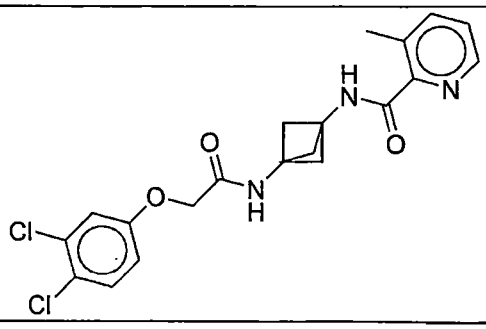
化合物編號	結構
707	
708	
709	
710	
711	

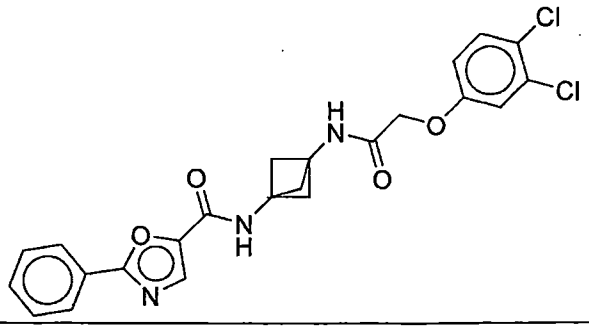
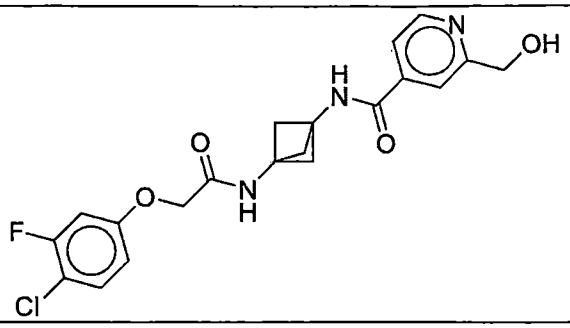
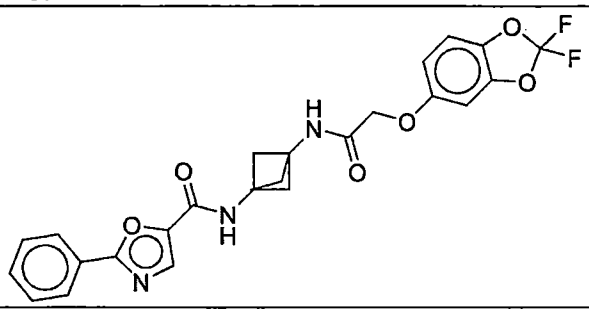
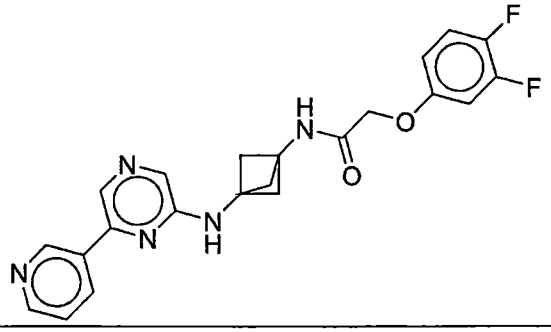
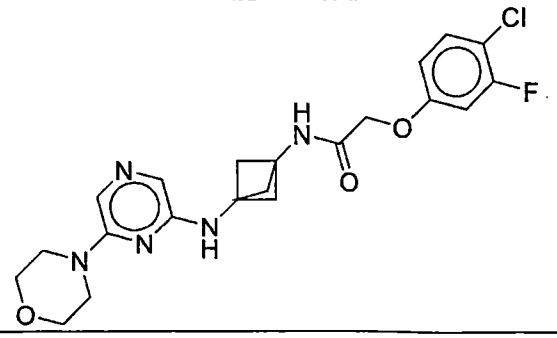
化合物編號	結構
712	
713	
714	
715	
716	

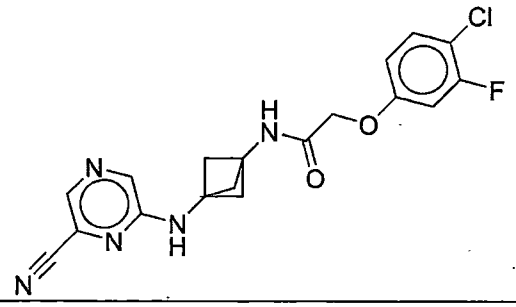
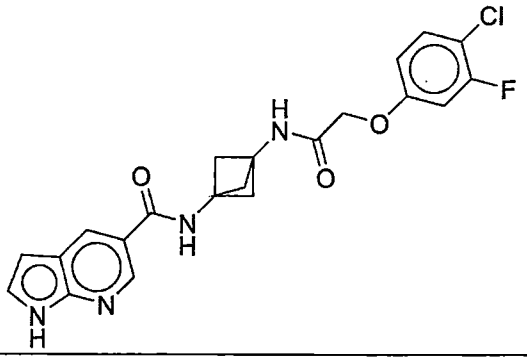
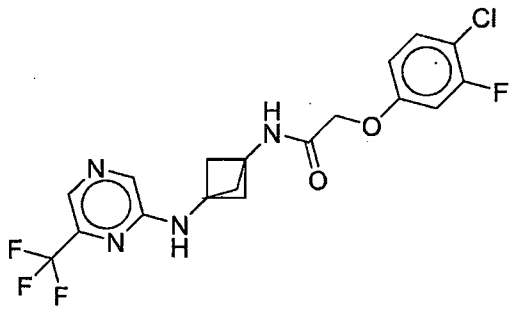
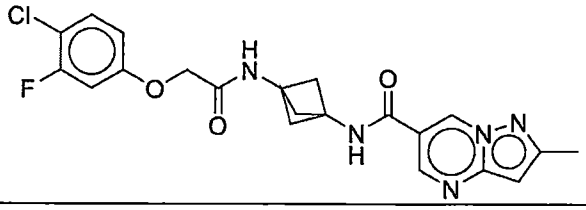
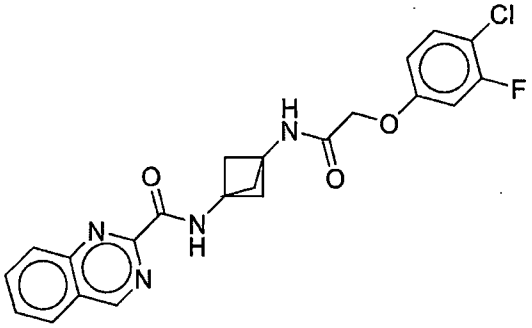
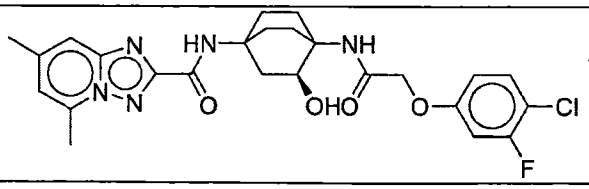
化合物編號	結構
717	
718	
719	
720	
721	
722	

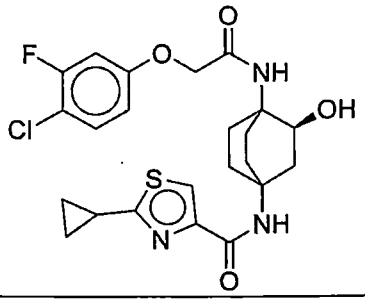
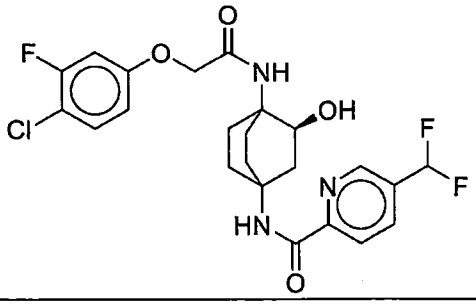
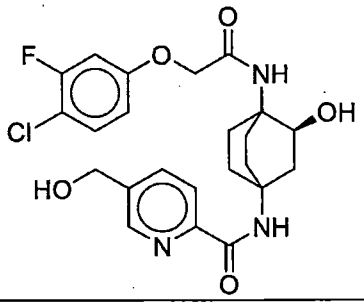
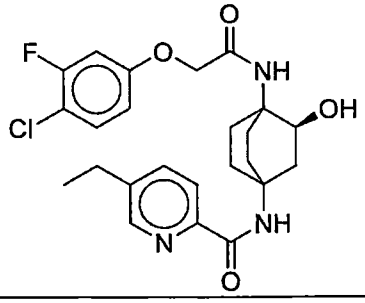
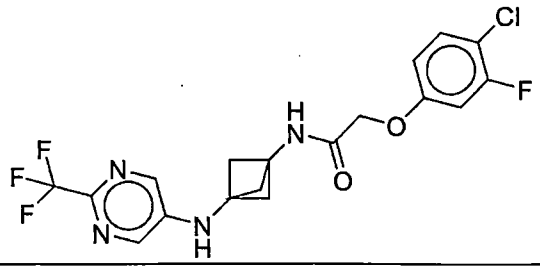
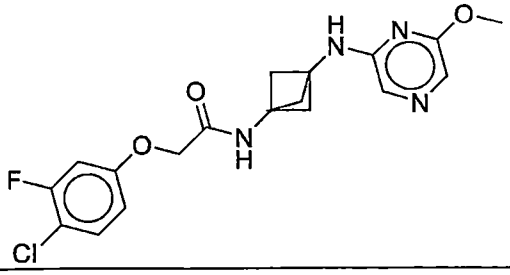
化合物編號	結構
723	
724	
725	
726	
727	
728	

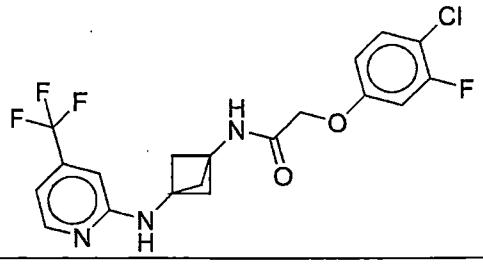
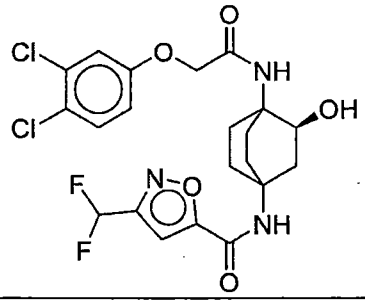
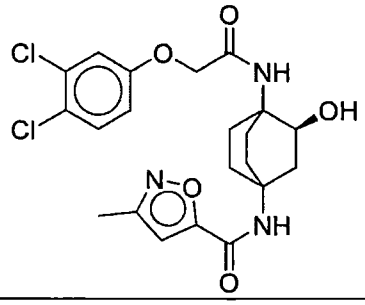
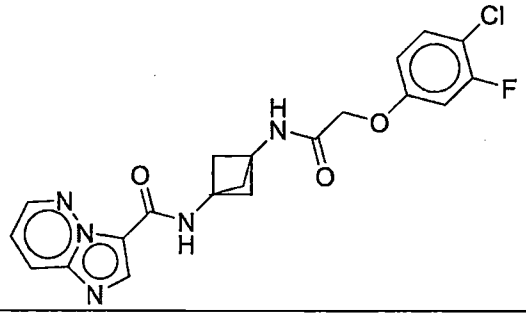
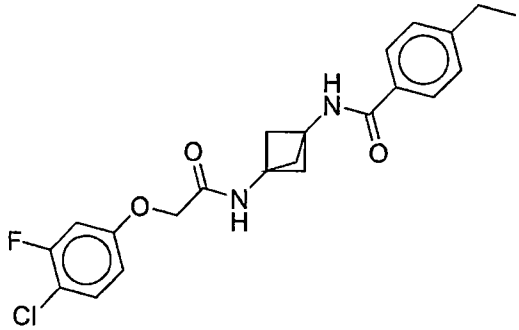
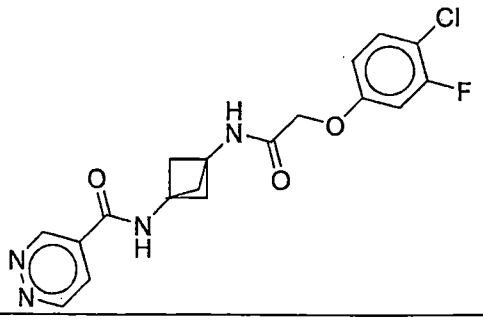
化合物編號	結構
729	
730	
731	
732	
733	
734	

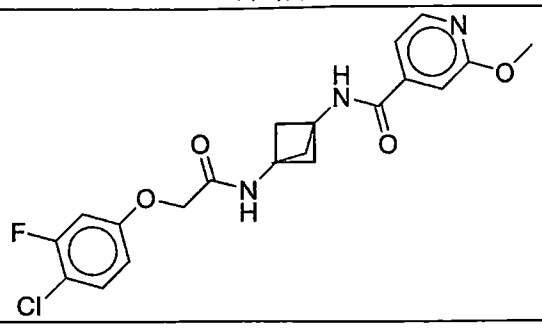
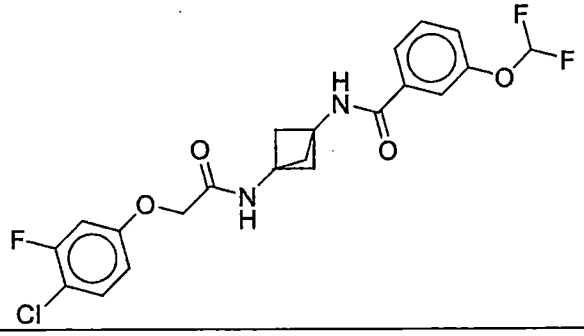
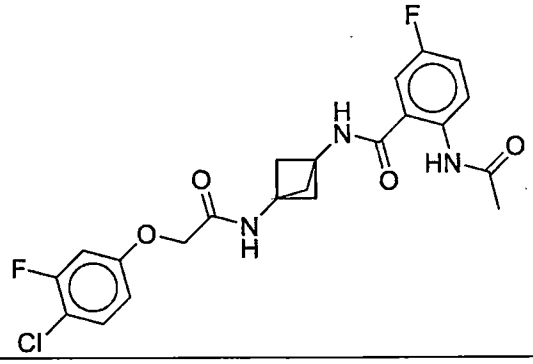
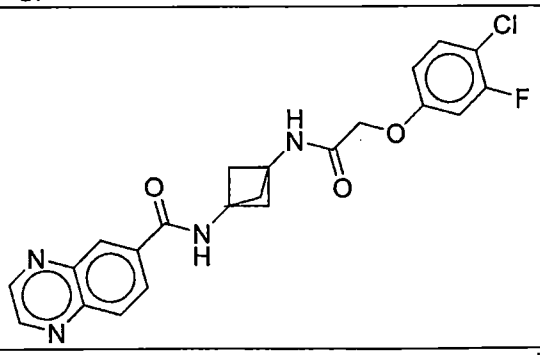
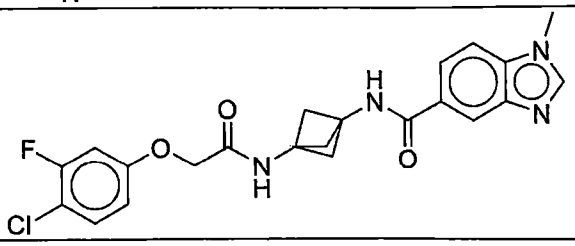
化合物編號	結構
735	
736	
737	
738	
739	

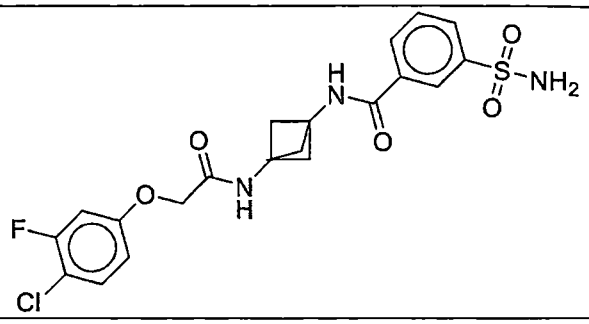
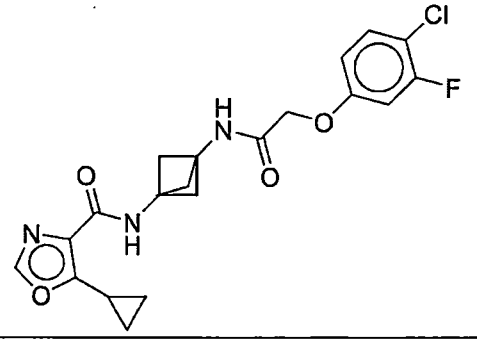
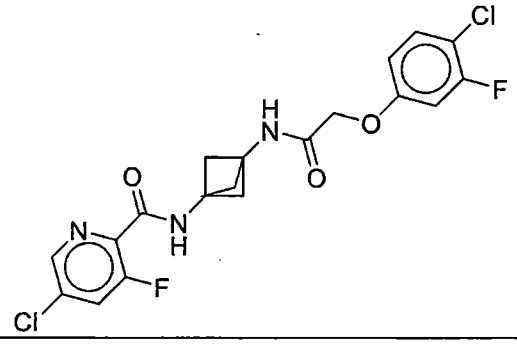
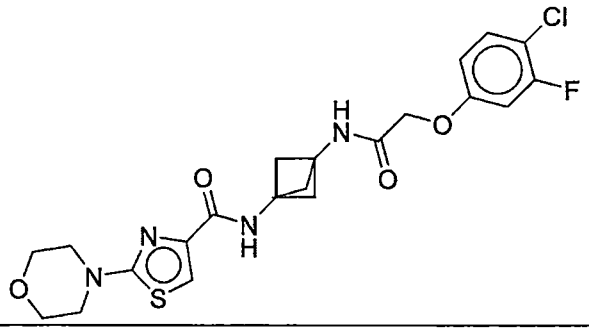
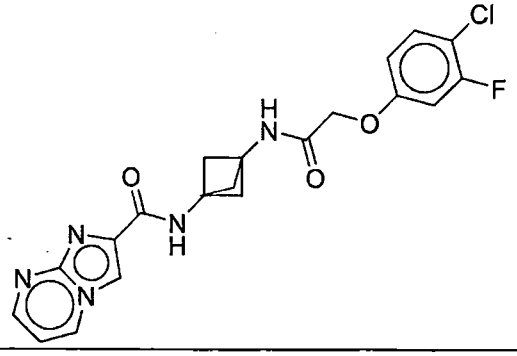
化合物編號	結構
740	
741	
742	
743	
744	

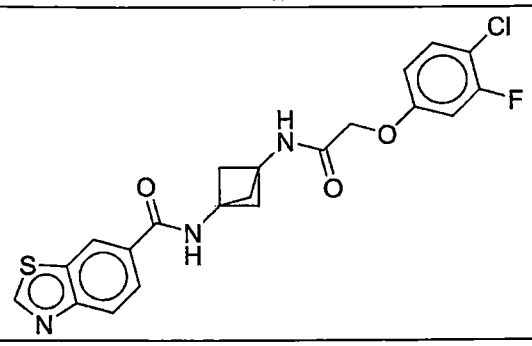
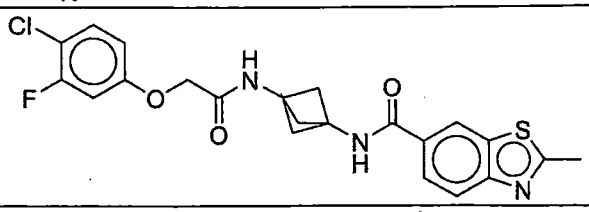
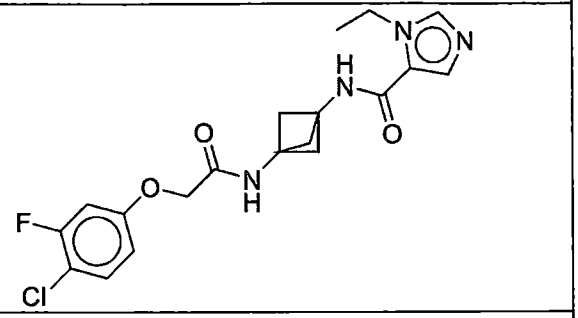
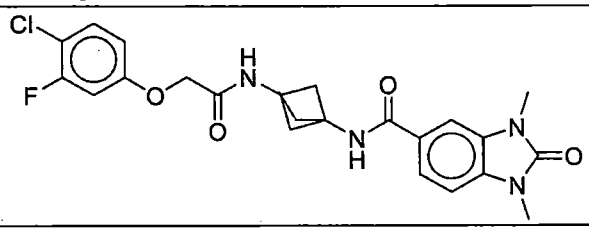
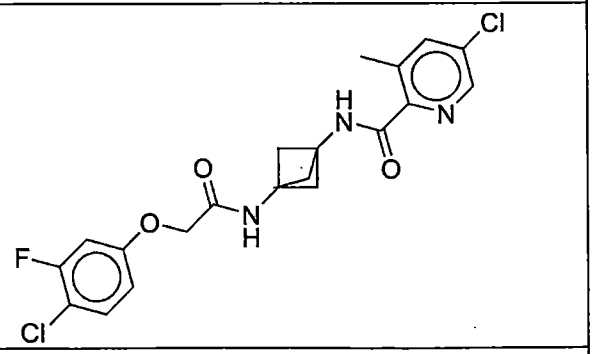
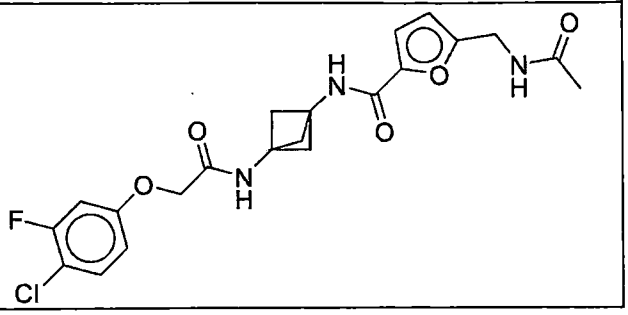
化合物編號	結構
745	
746	
747	
748	
749	
750	

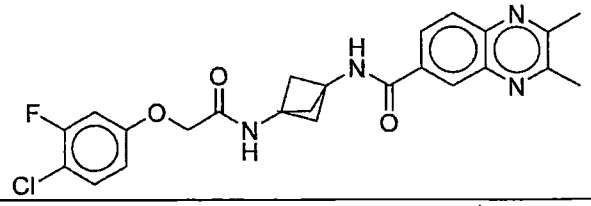
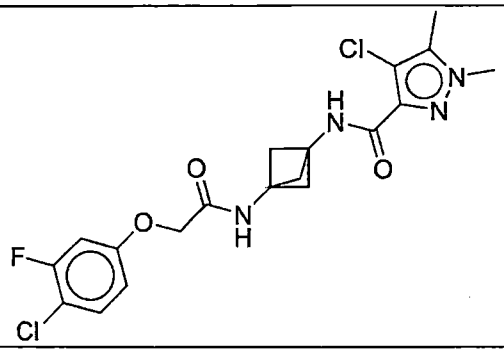
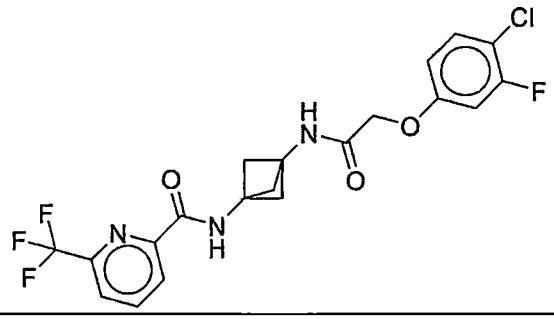
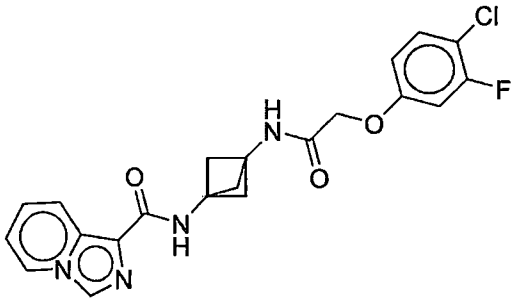
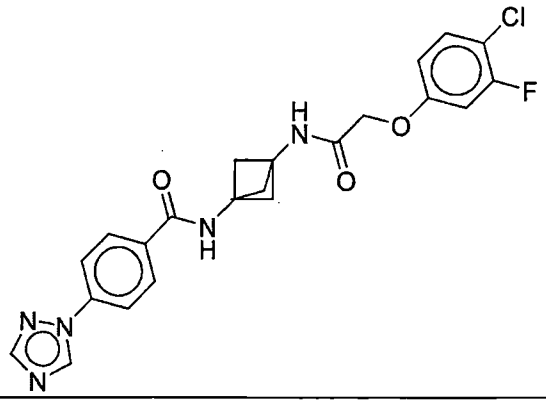
化合物編號	結構
751	
752	
753	
754	
755	
756	

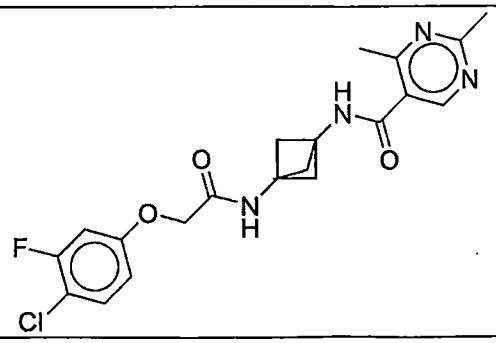
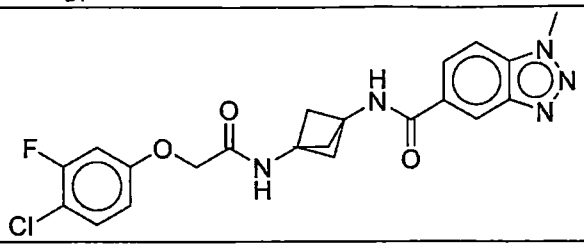
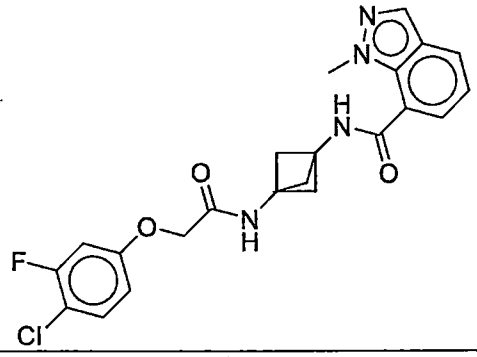
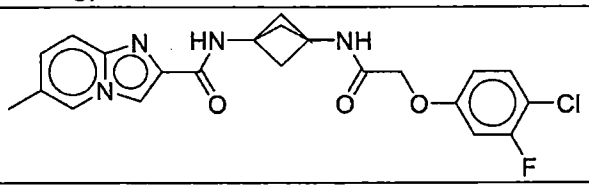
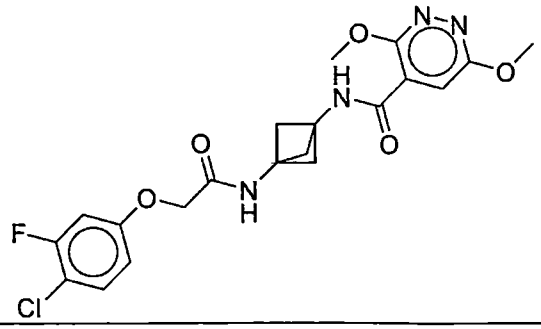
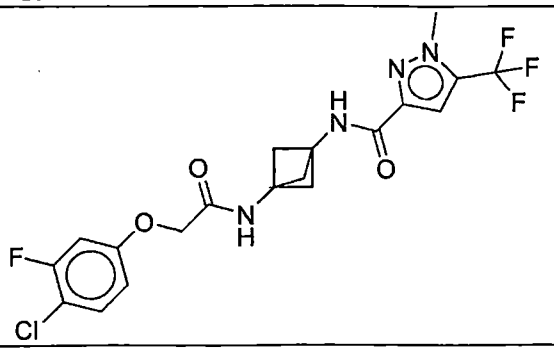
化合物編號	結構
757	
758	
759	
760	
761	
762	

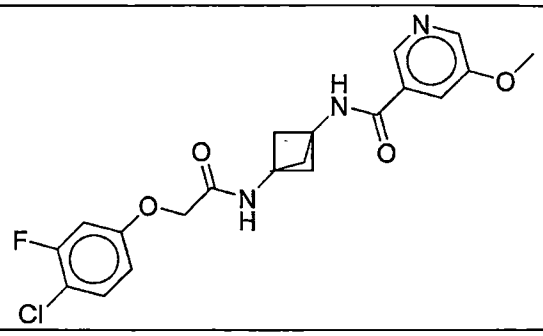
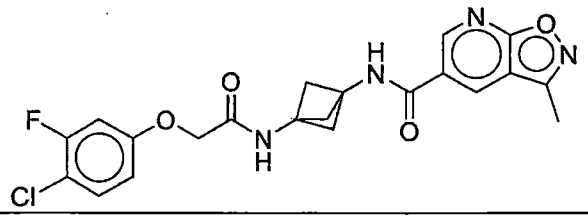
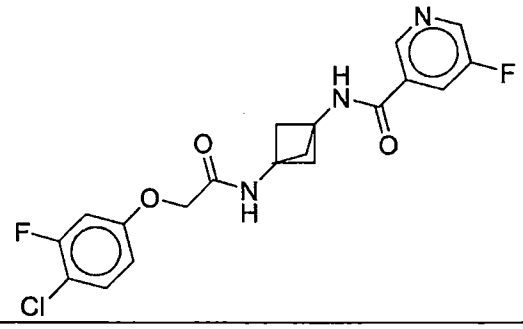
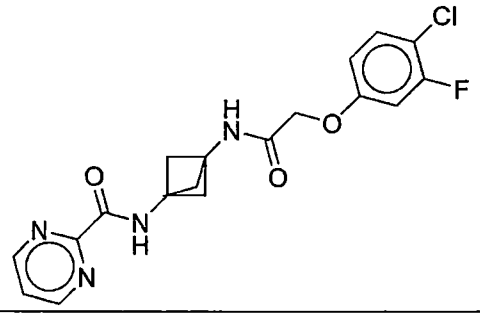
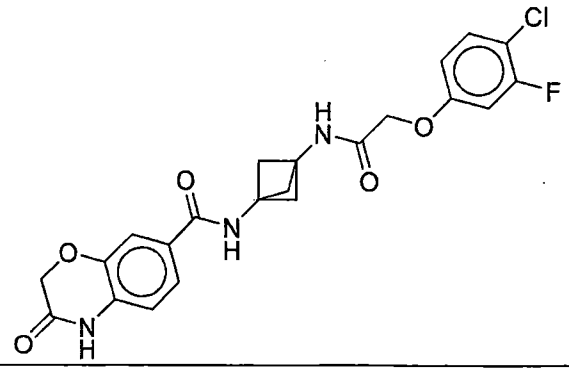
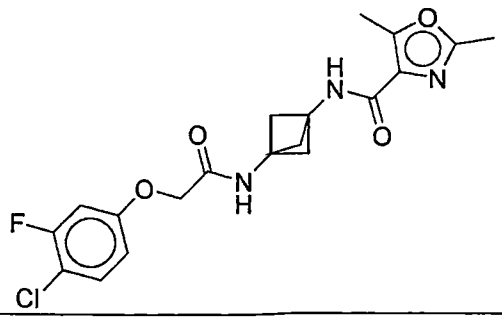
化合物編號	結構
763	
764	
765	
766	
767	

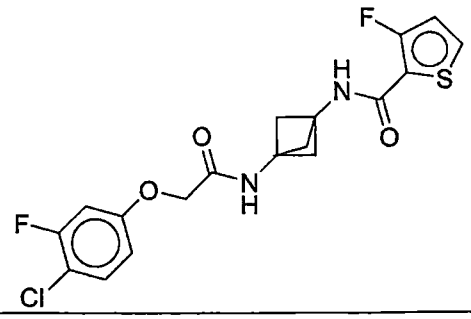
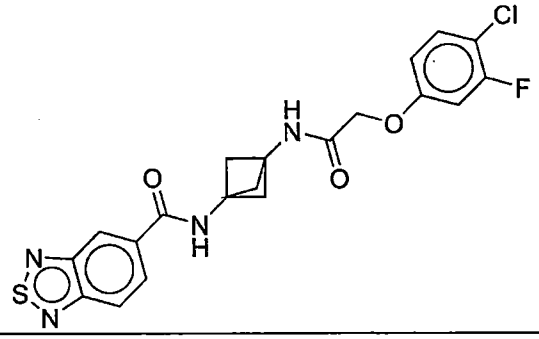
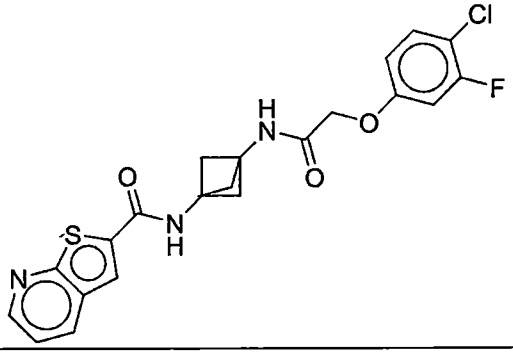
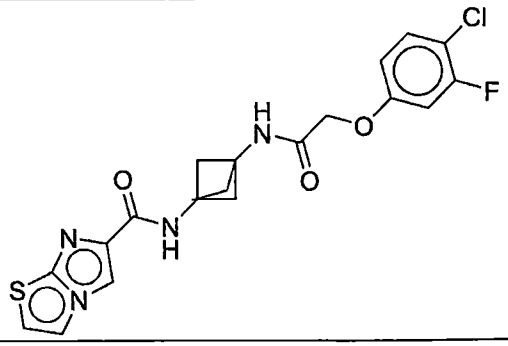
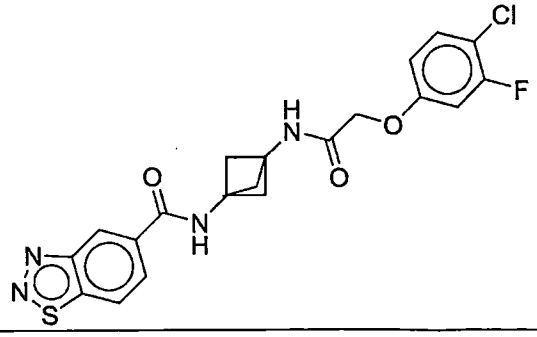
化合物編號	結構
768	
769	
770	
771	
772	

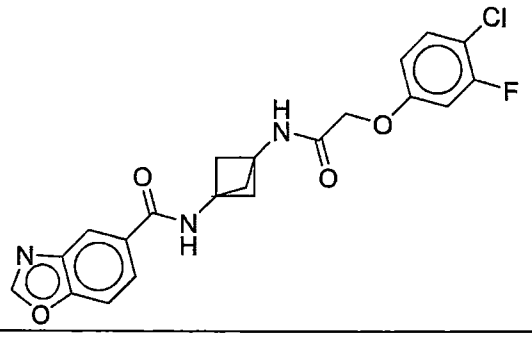
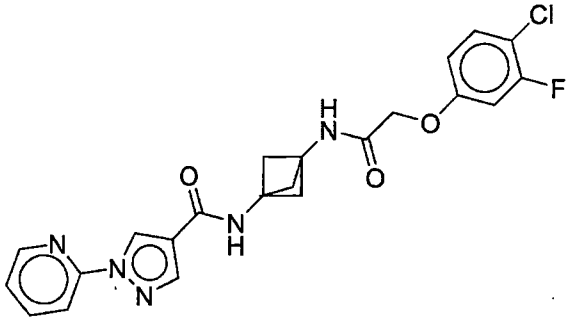
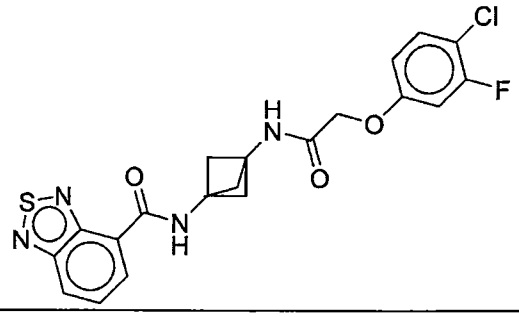
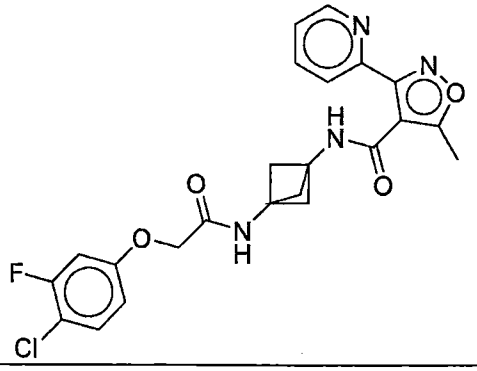
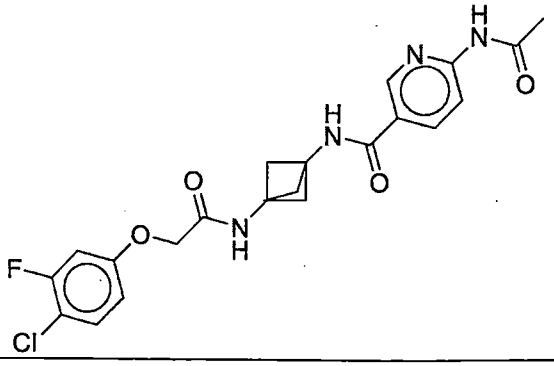
化合物編號	結構
773	
774	
775	
776	
777	
778	

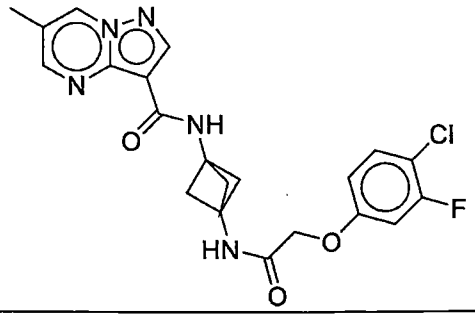
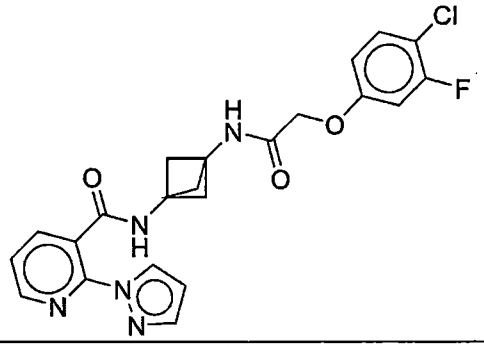
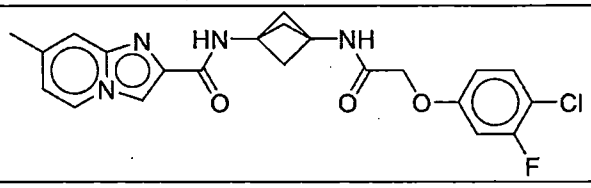
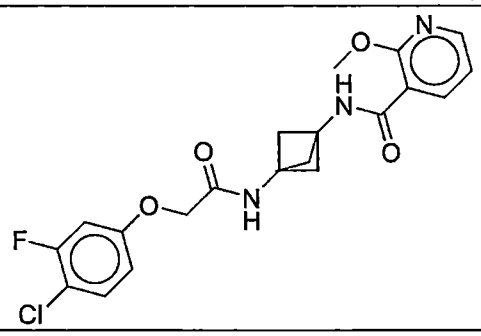
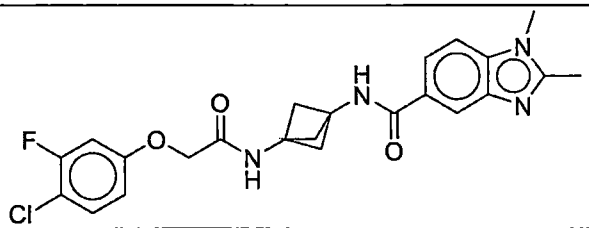
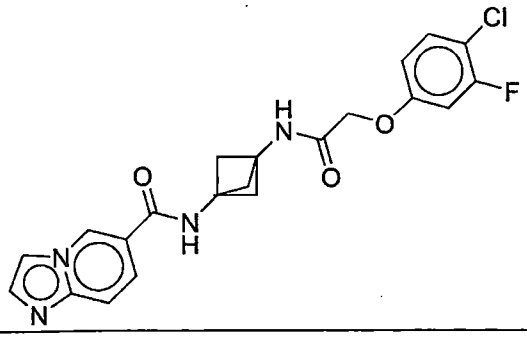
化合物編號	結構
779	
780	
781	
782	
783	

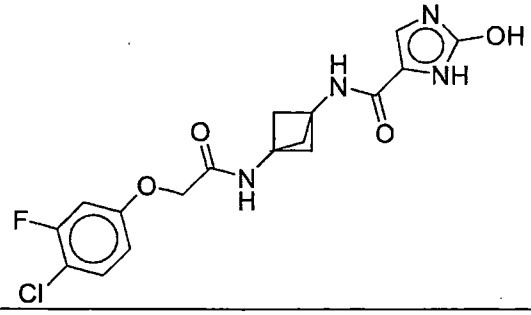
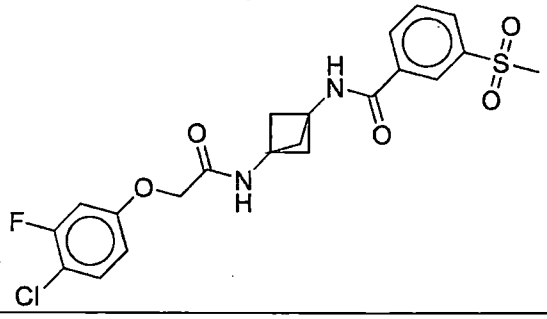
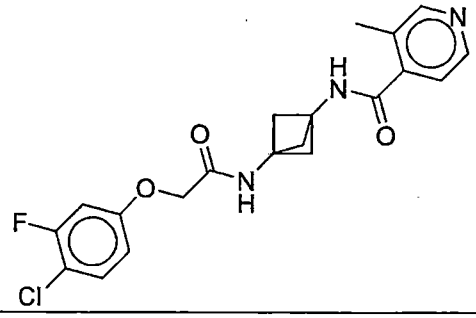
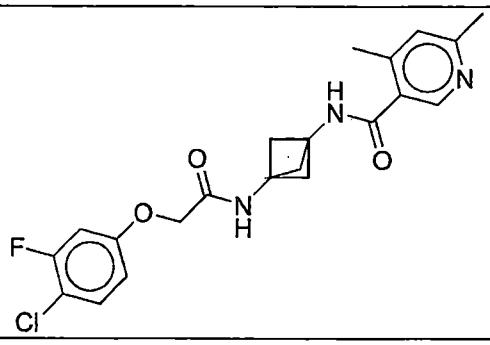
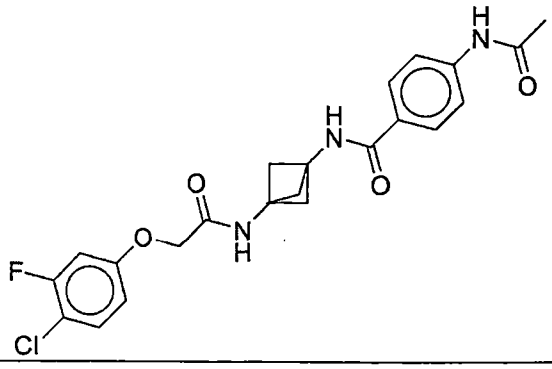
化合物編號	結構
784	
785	
786	
787	
788	
789	

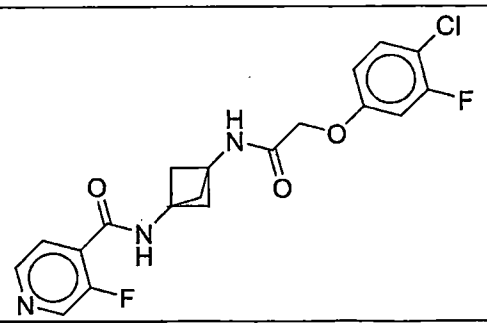
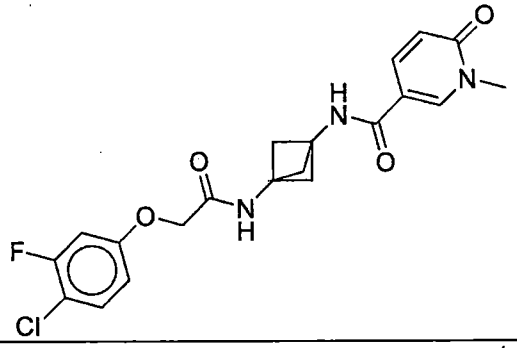
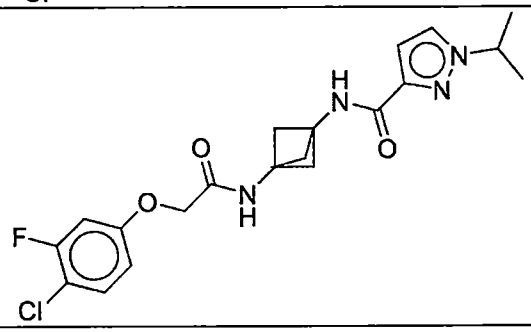
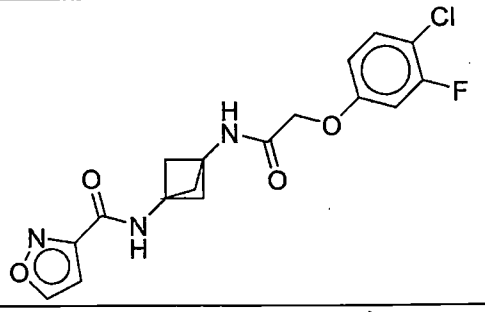
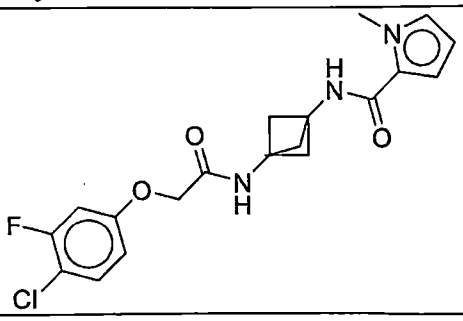
化合物編號	結構
790	
791	
792	
793	
794	
795	

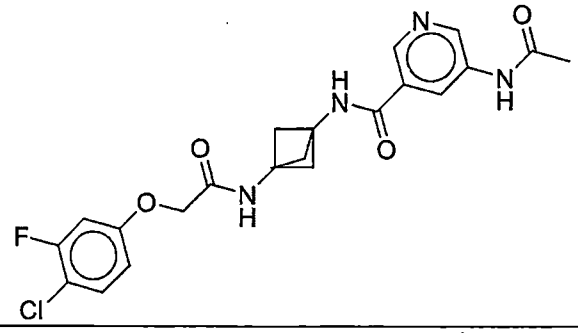
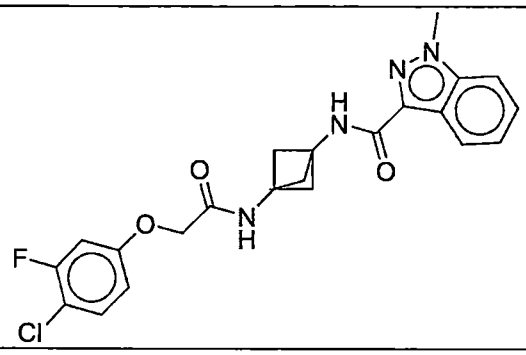
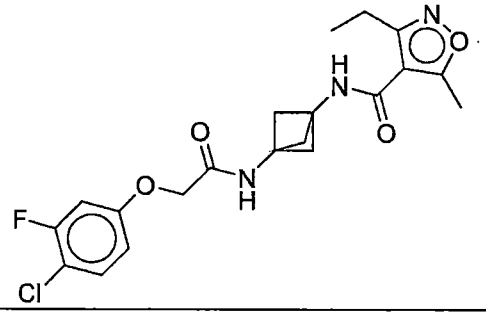
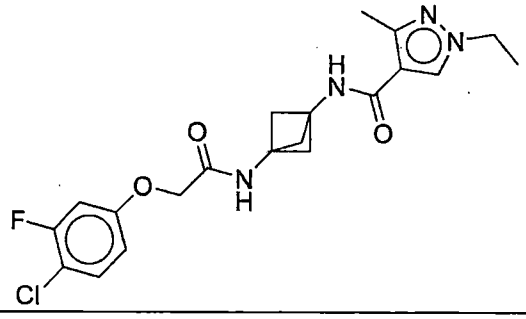
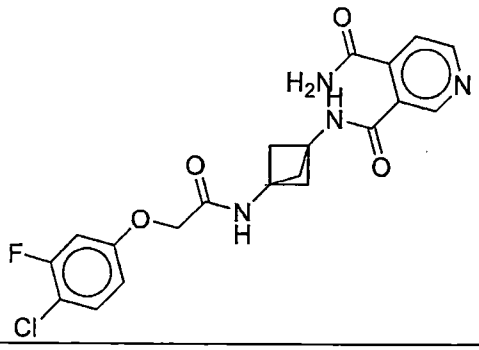
化合物編號	結構
796	
797	
798	
799	
800	

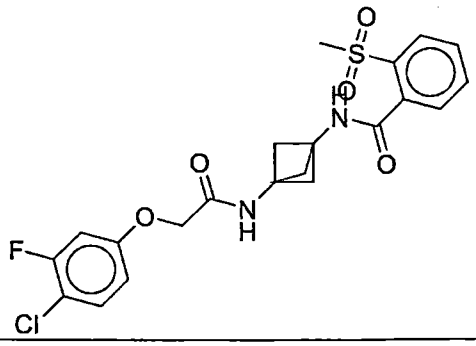
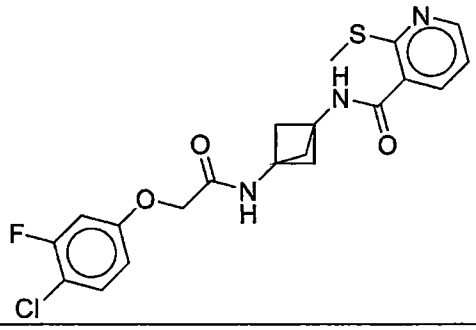
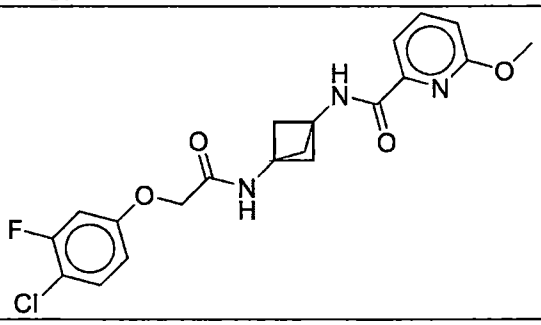
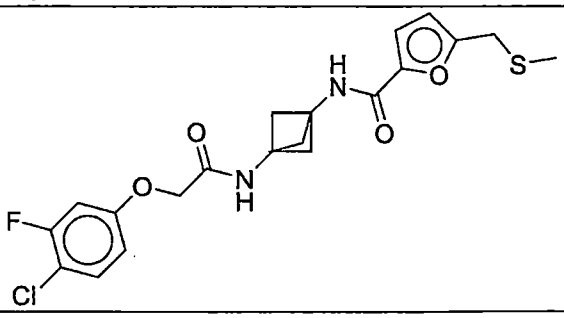
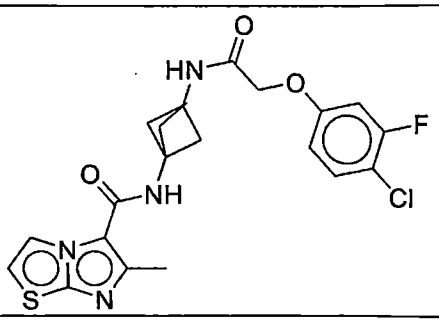
化合物編號	結構
801	
802	
803	
804	
805	

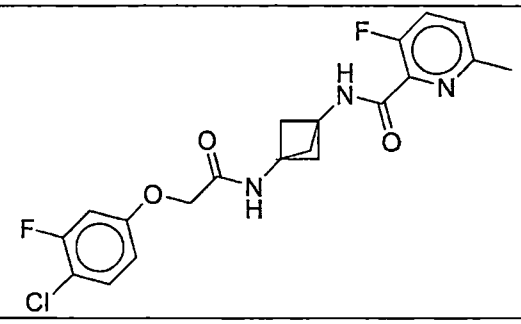
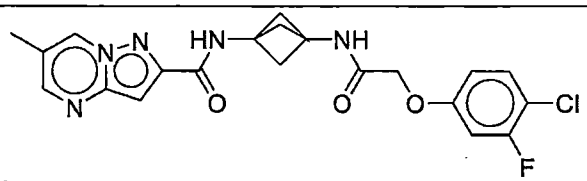
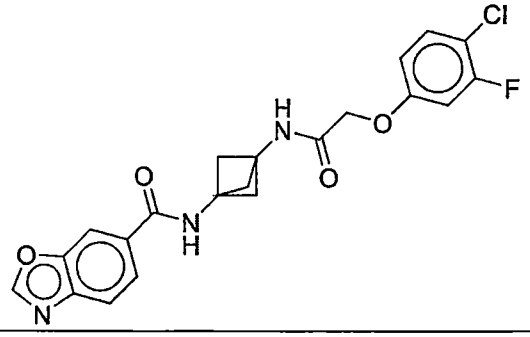
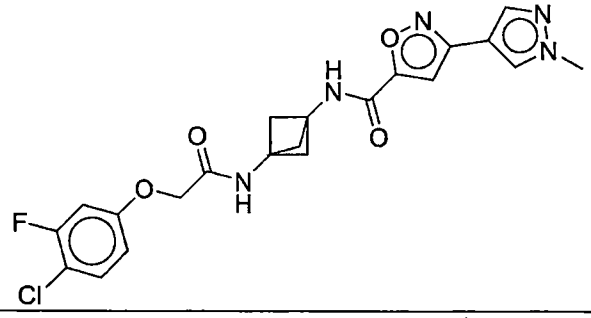
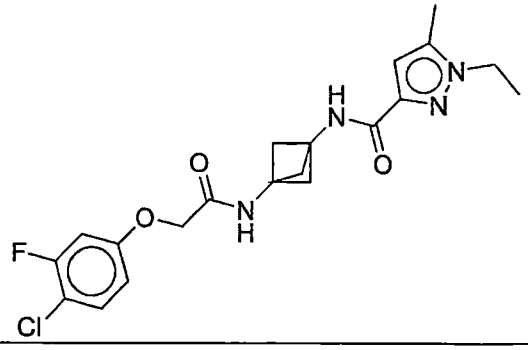
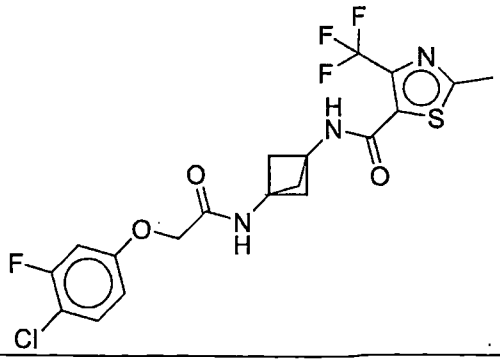
化合物編號	結構
806	
807	
808	
809	
810	
811	

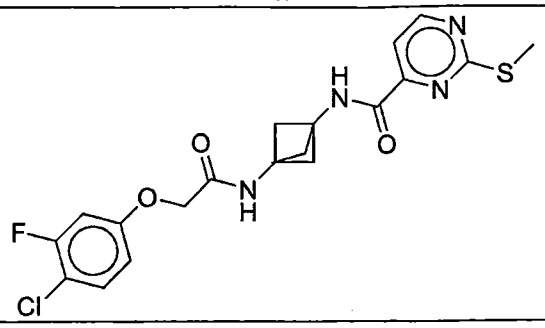
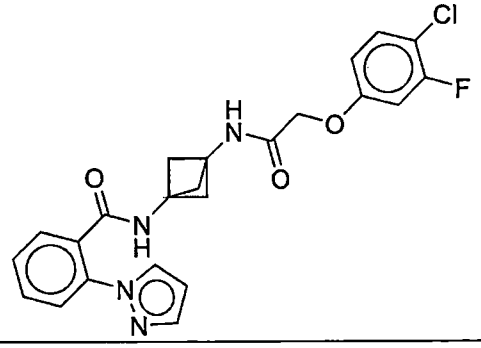
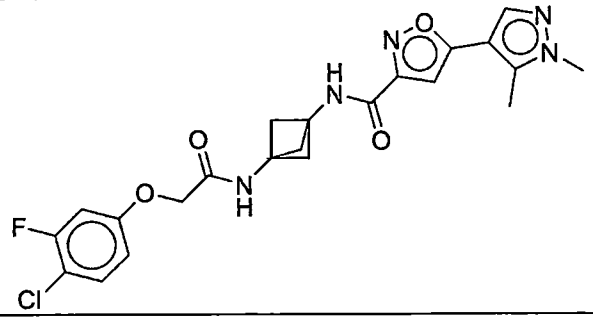
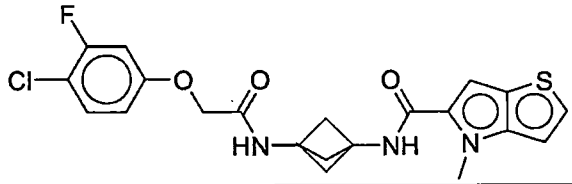
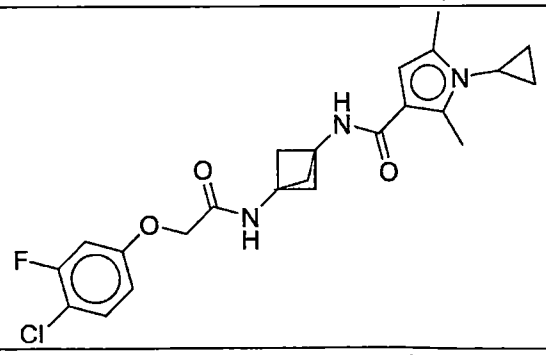
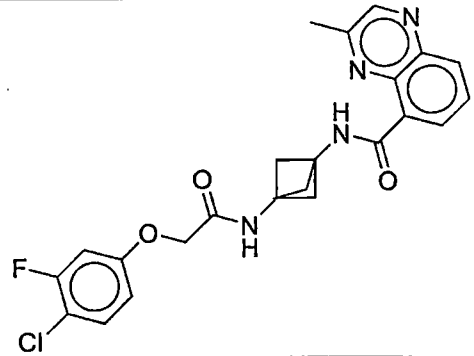
化合物編號	結構
812	
813	
814	
815	
816	

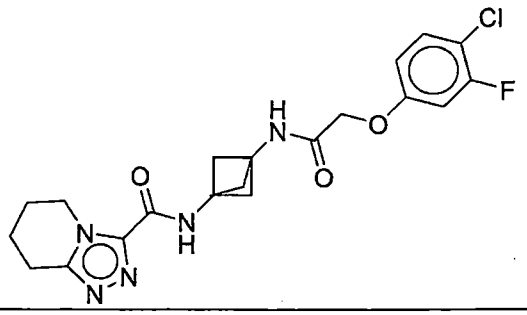
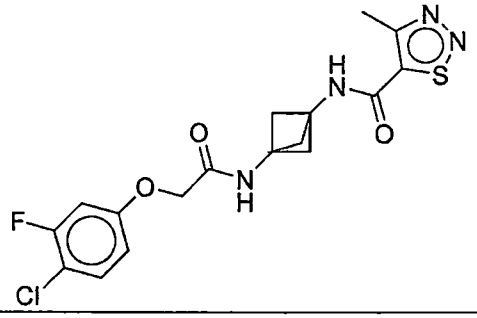
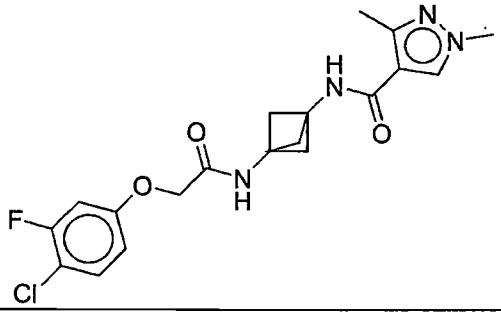
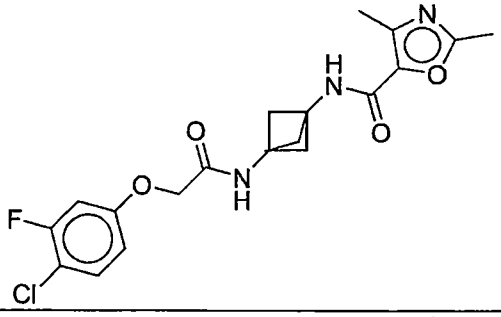
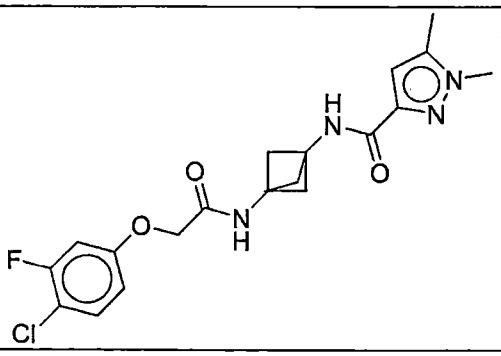
化合物編號	結構
817	
818	
819	
820	
821	

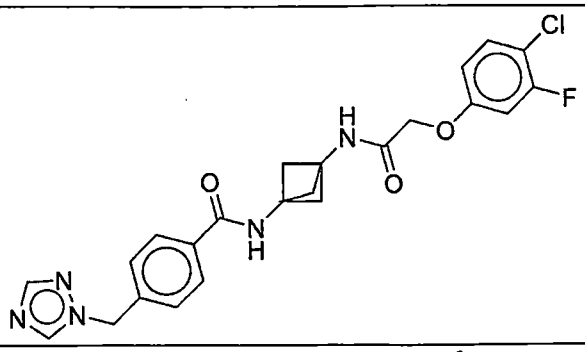
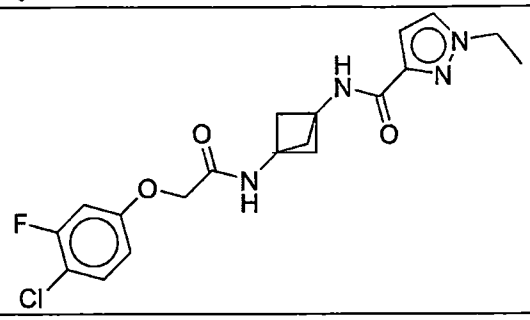
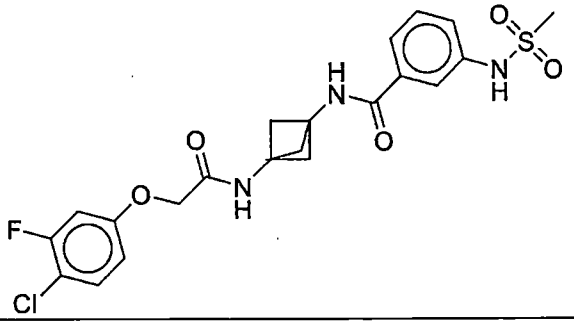
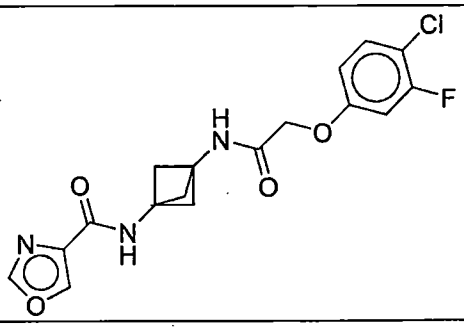
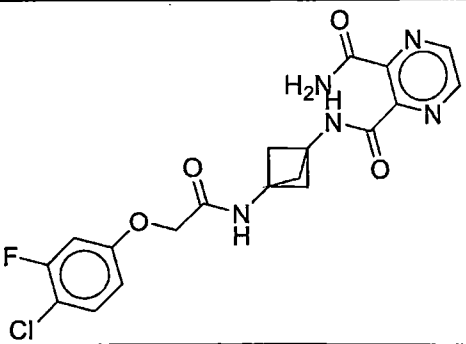
化合物編號	結構
822	
823	
824	
825	
826	

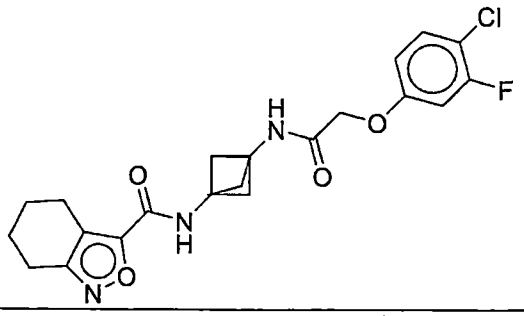
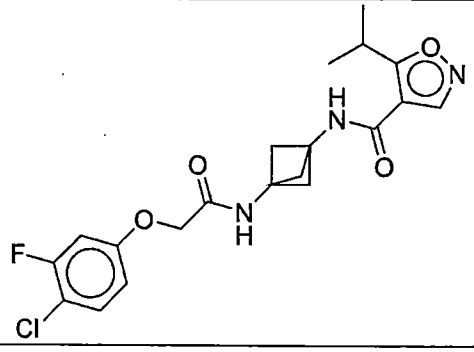
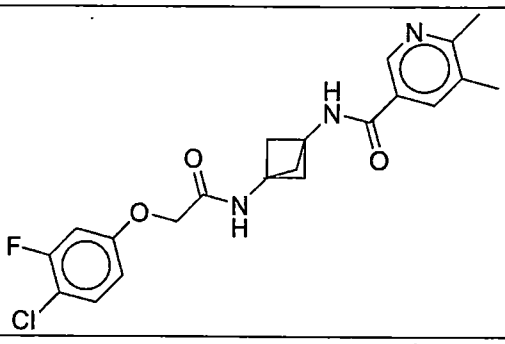
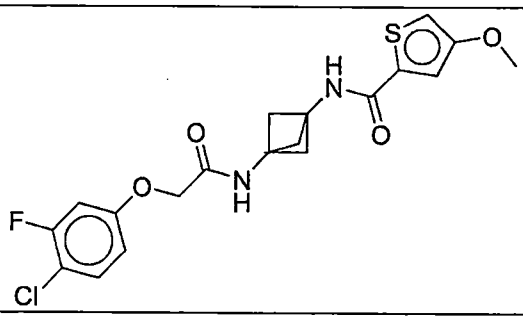
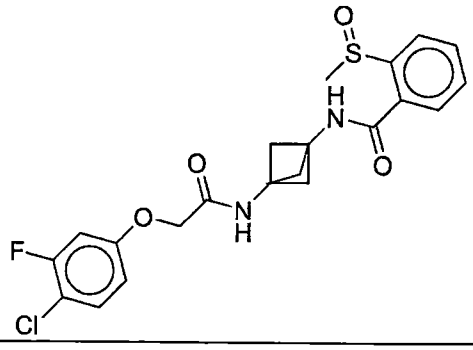
化合物編號	結構
827	
828	
829	
830	
831	

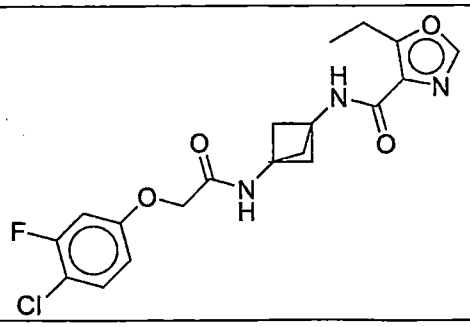
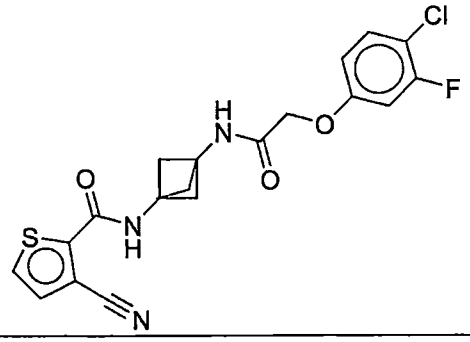
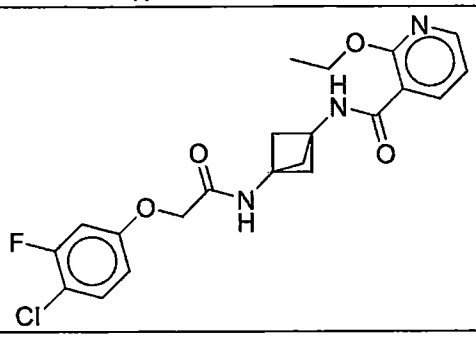
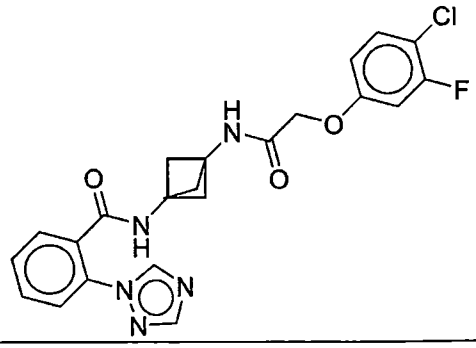
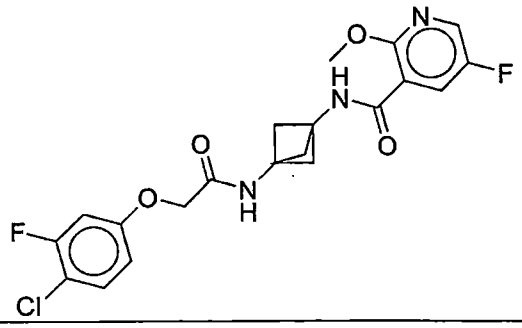
化合物編號	結構
832	
833	
834	
835	
836	
837	

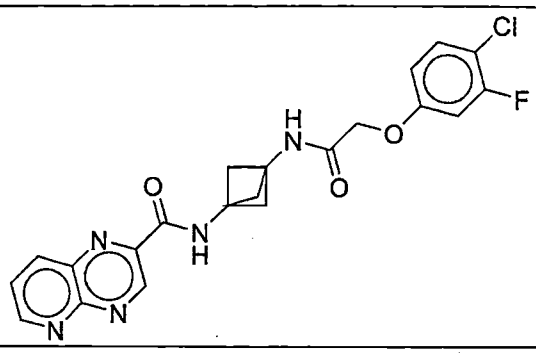
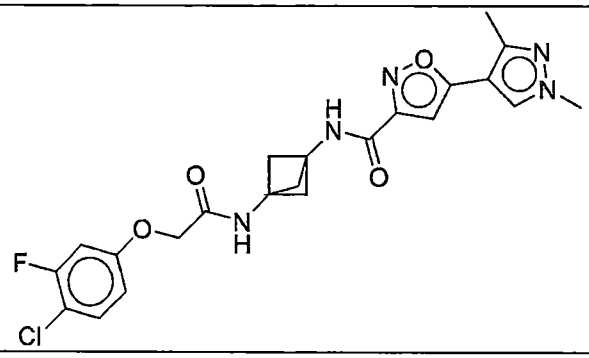
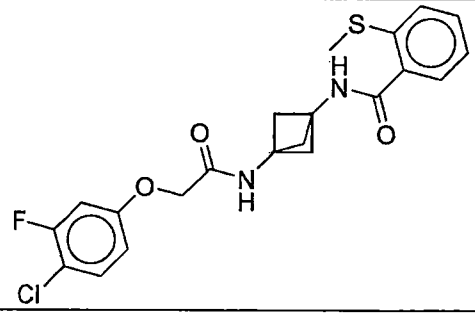
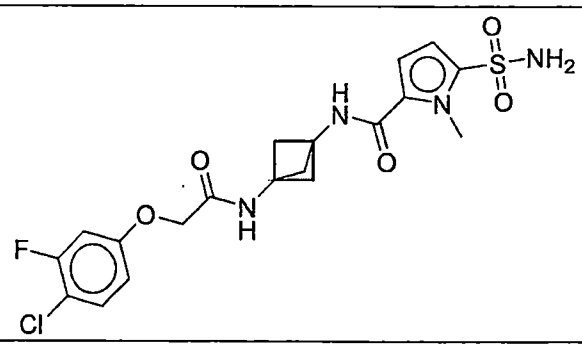
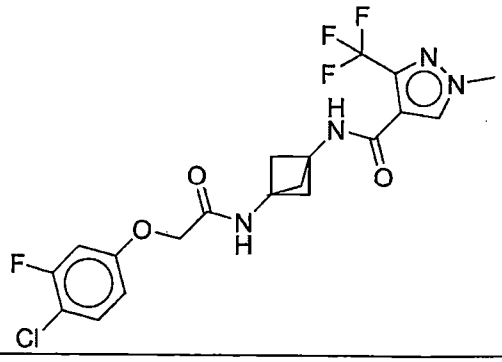
化合物編號	結構
838	
839	
840	
841	
842	
843	

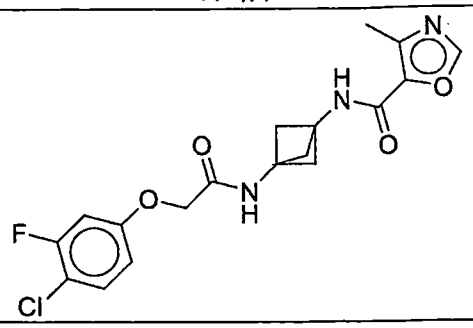
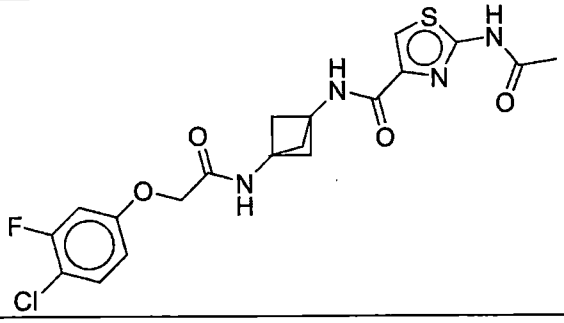
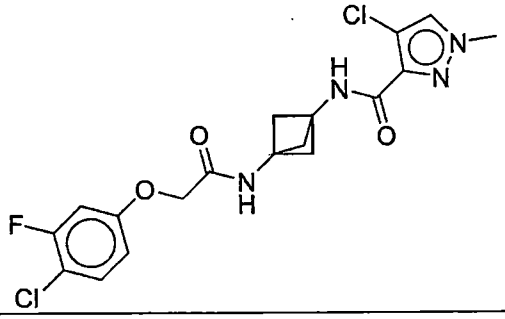
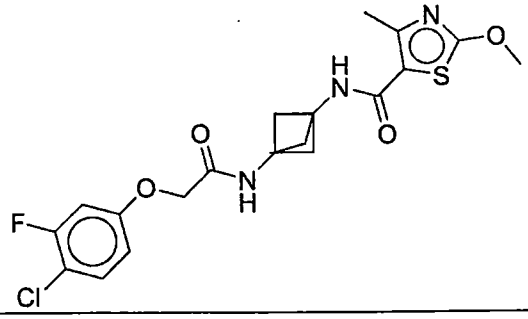
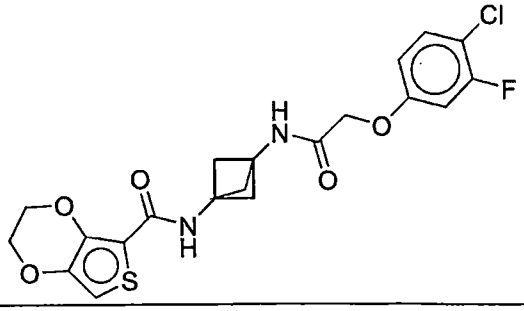
化合物編號	結構
844	
845	
846	
847	
848	

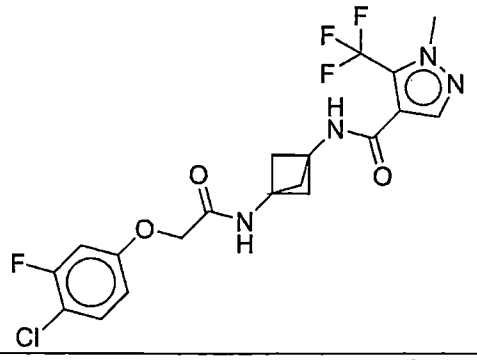
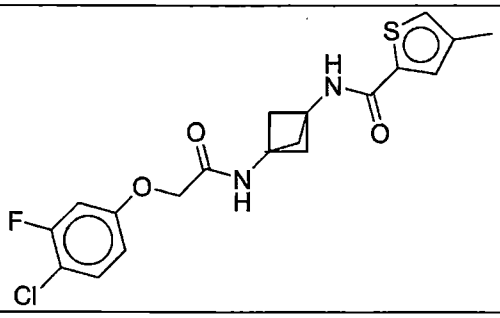
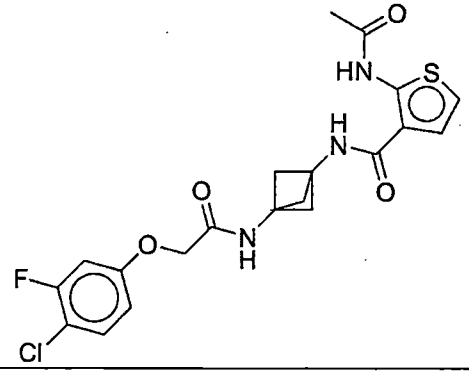
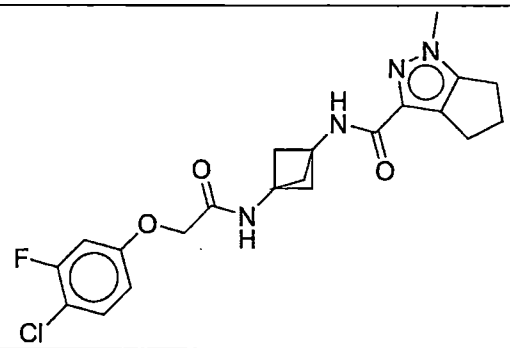
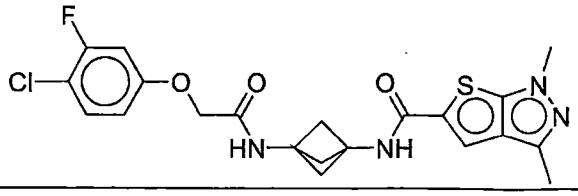
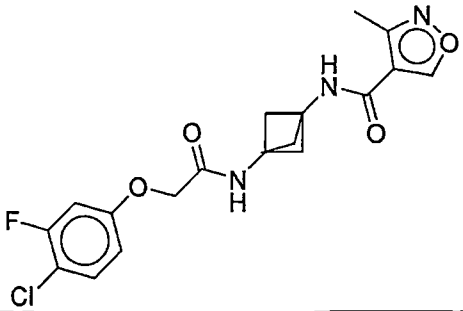
化合物編號	結構
849	
850	
851	
852	
853	

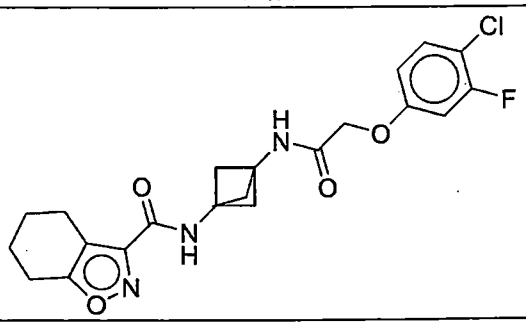
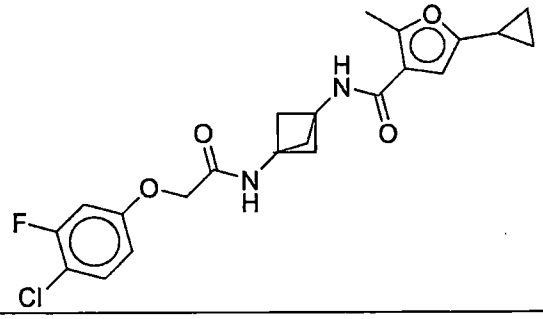
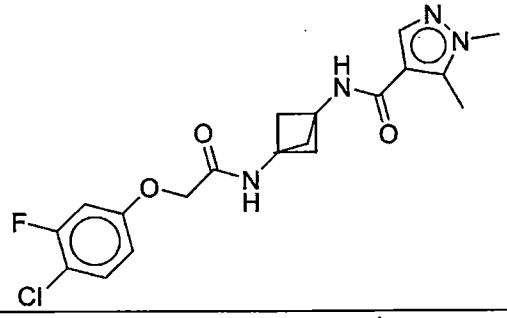
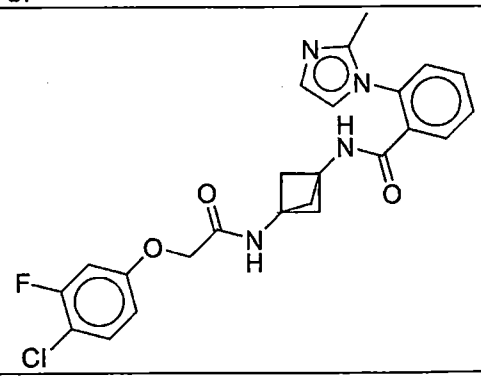
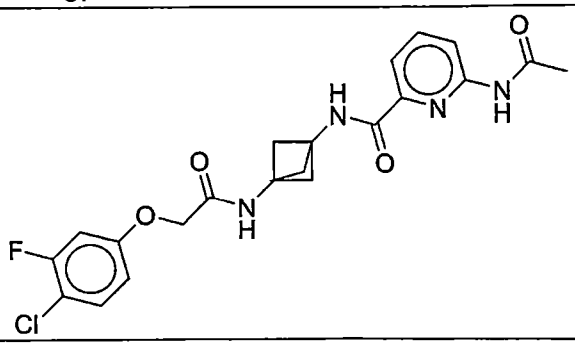
化合物編號	結構
854	
855	
856	
857	
858	

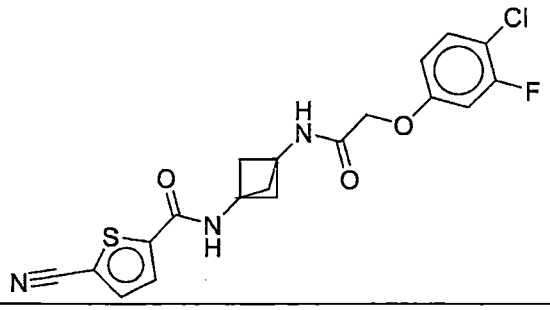
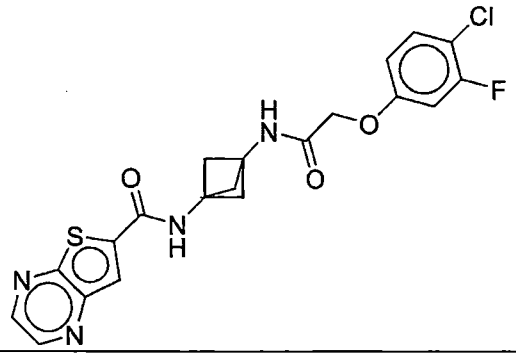
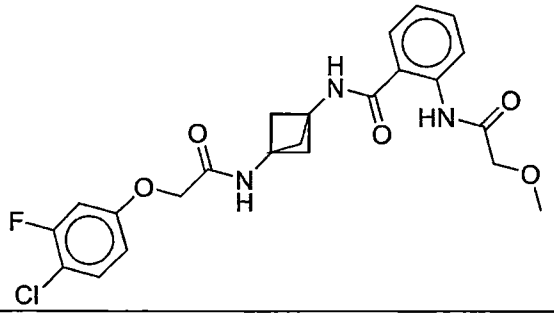
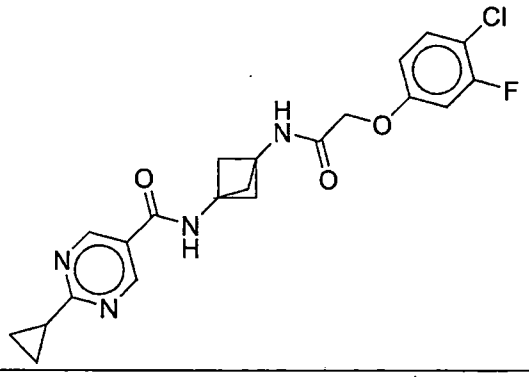
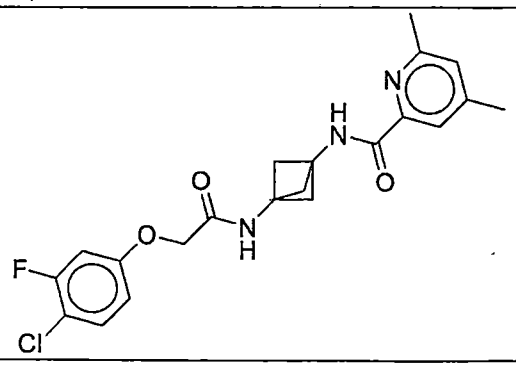
化合物編號	結構
859	
860	
861	
862	
863	

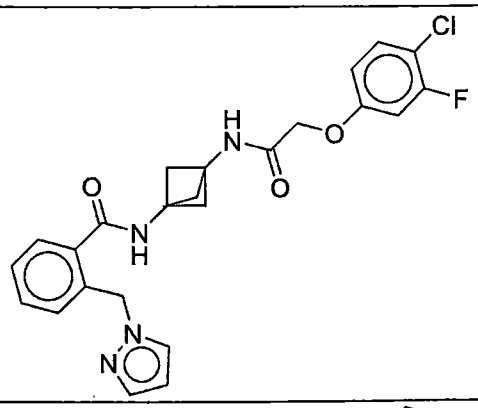
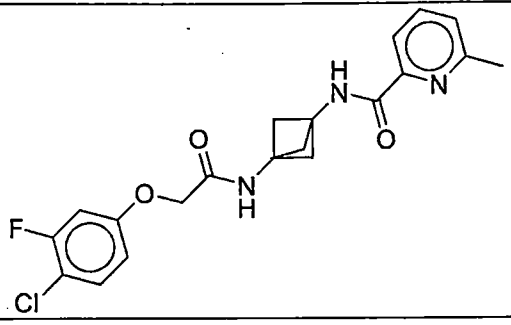
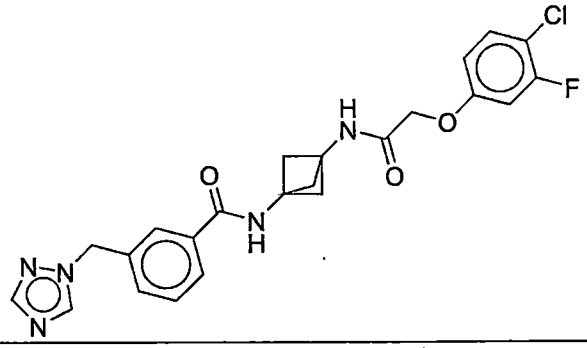
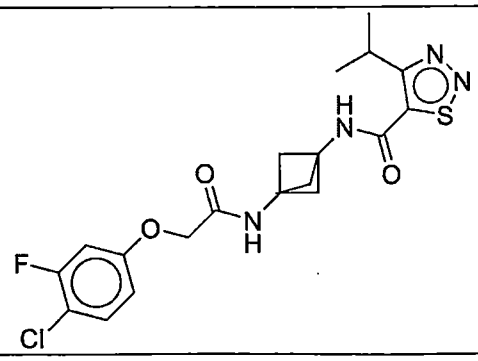
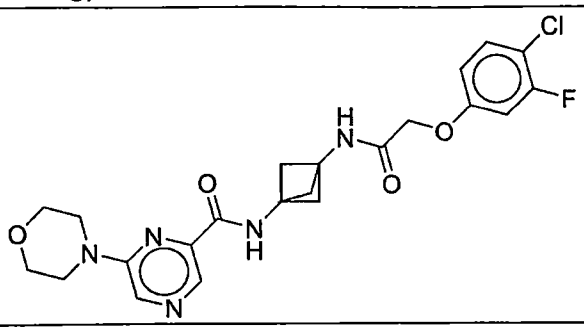
化合物編號	結構
864	
865	
866	
867	
868	

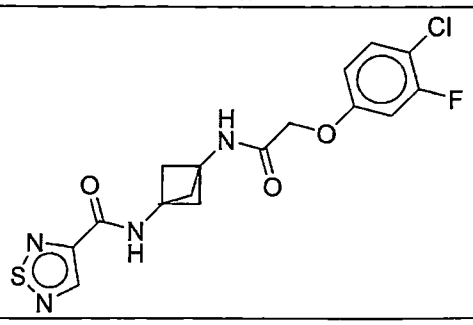
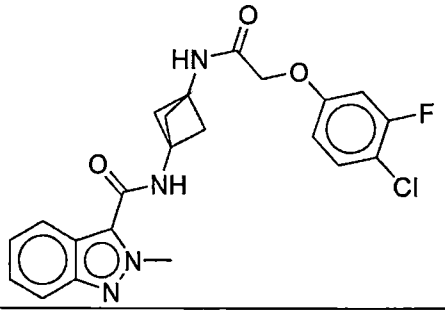
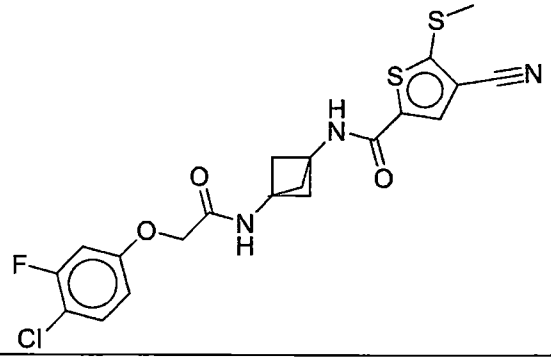
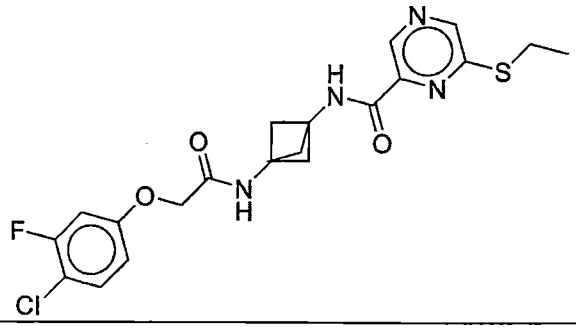
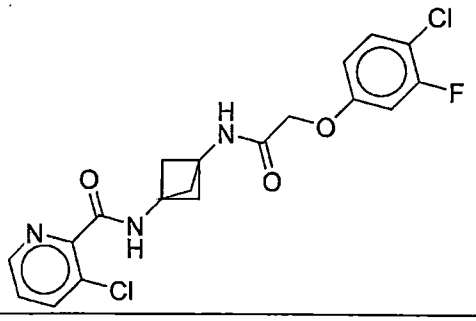
化合物編號	結構
869	
870	
871	
872	
873	

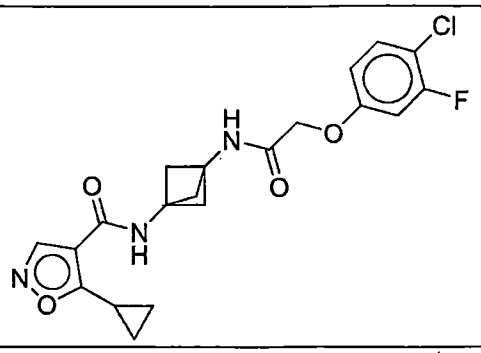
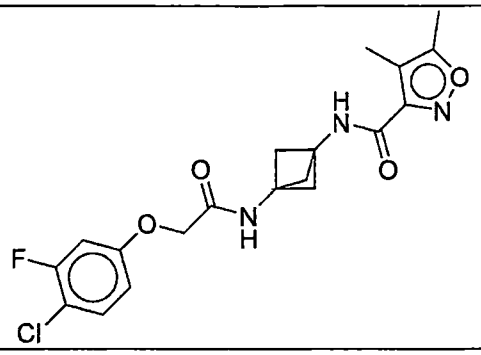
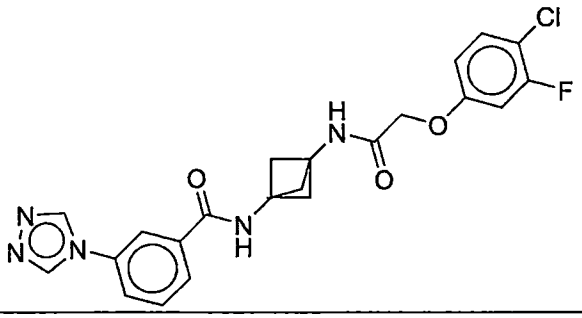
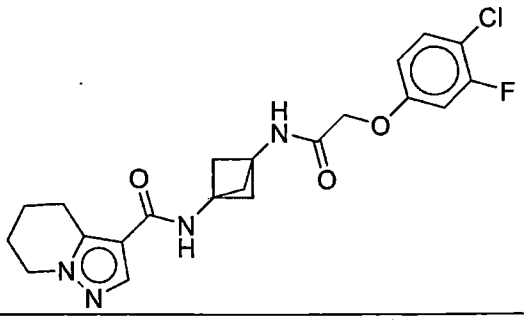
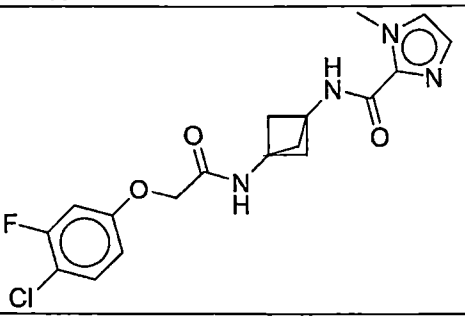
化合物編號	結構
874	
875	
876	
877	
878	
879	

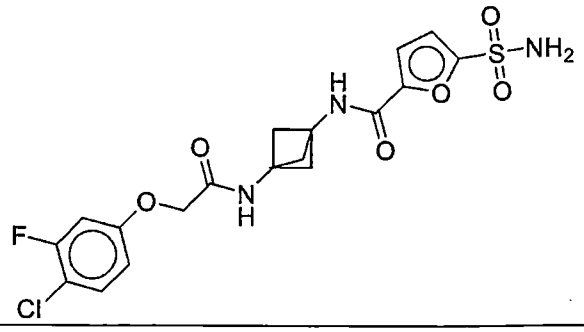
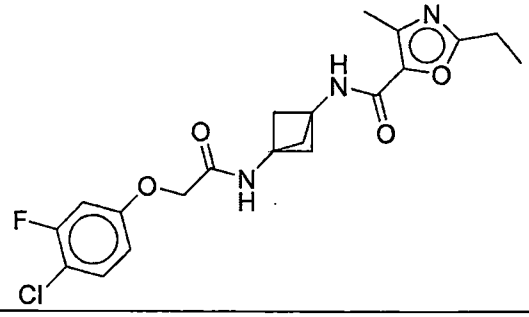
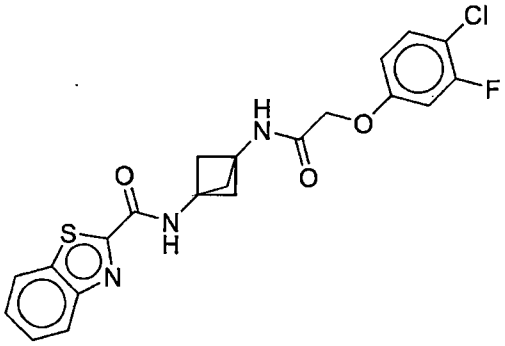
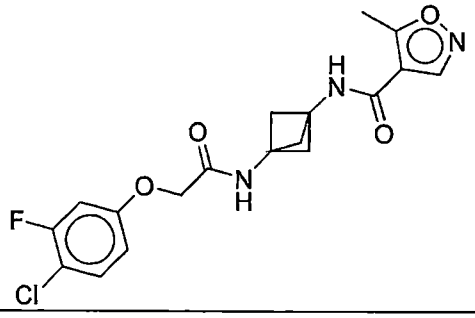
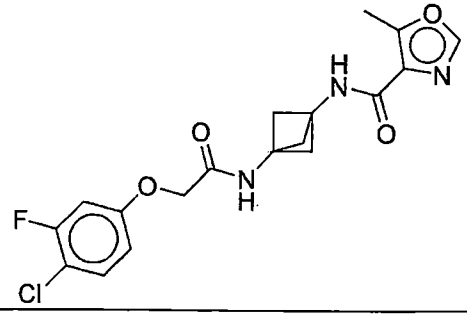
化合物編號	結構
880	
881	
882	
883	
884	

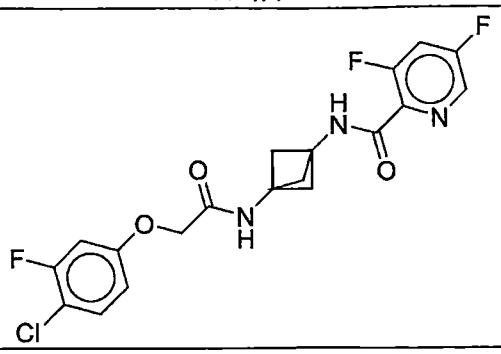
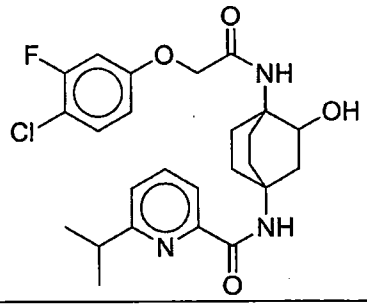
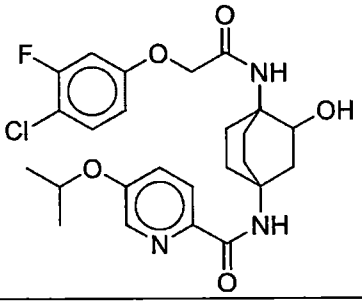
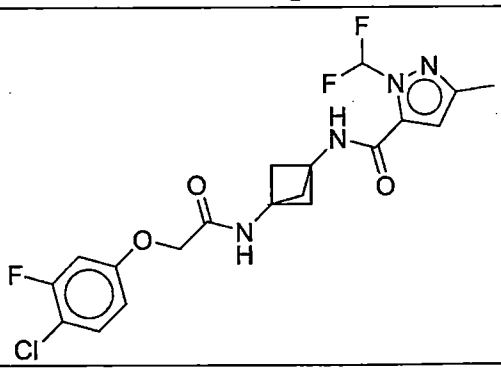
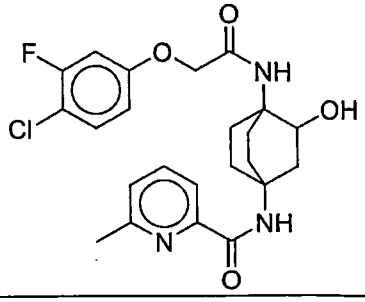
化合物編號	結構
885	
886	
887	
888	
889	

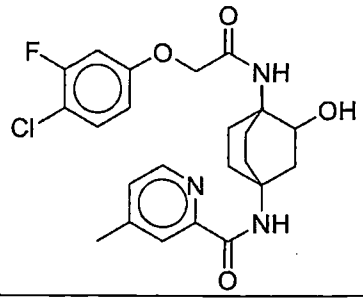
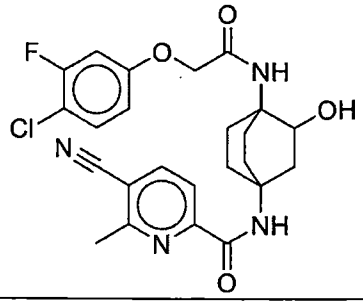
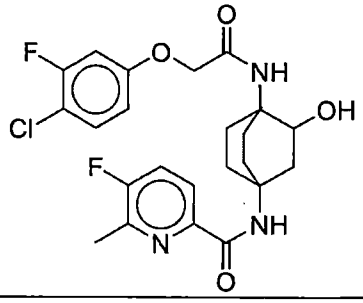
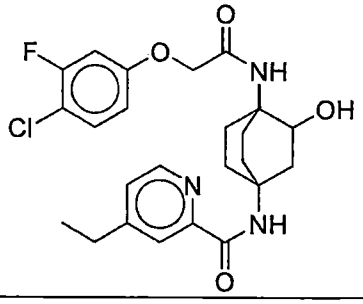
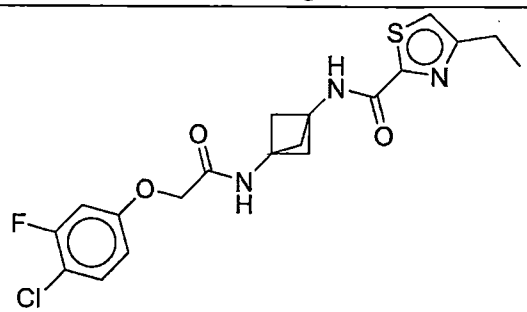
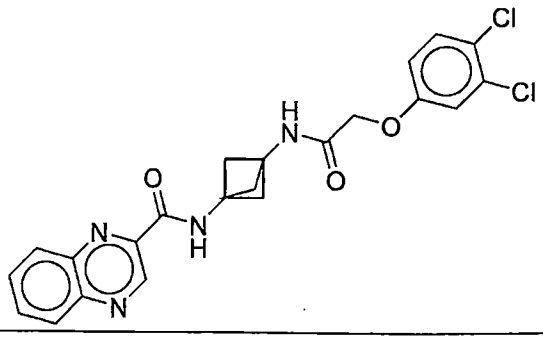
化合物編號	結構
890	
891	
892	
893	
894	

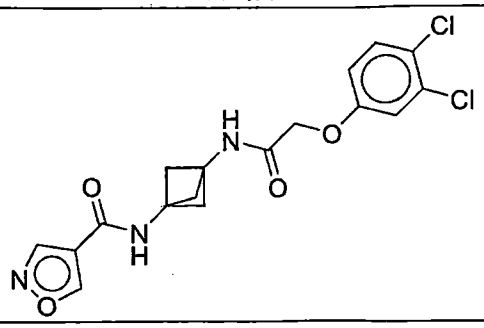
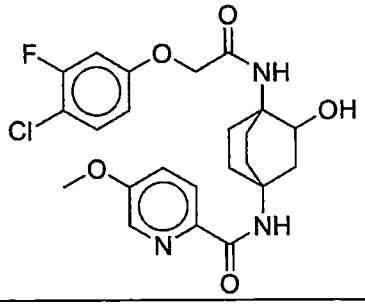
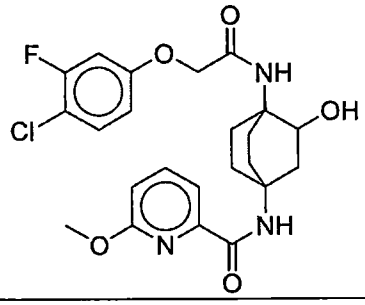
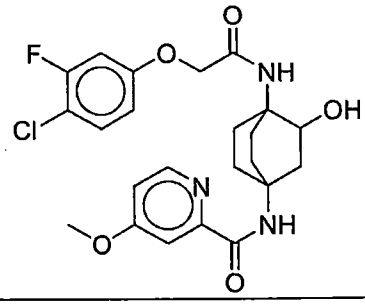
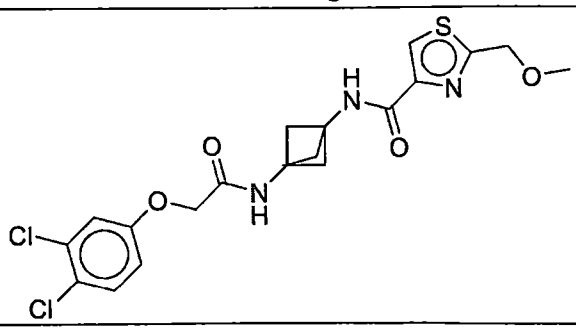
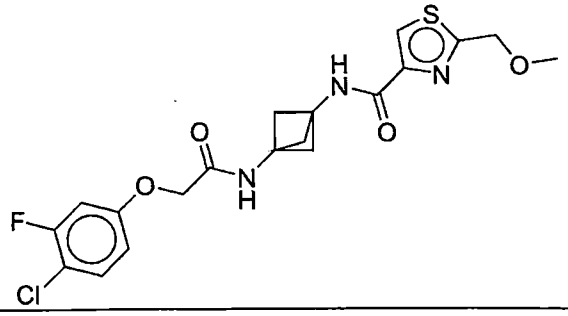
化合物編號	結構
895	
896	
897	
898	
899	

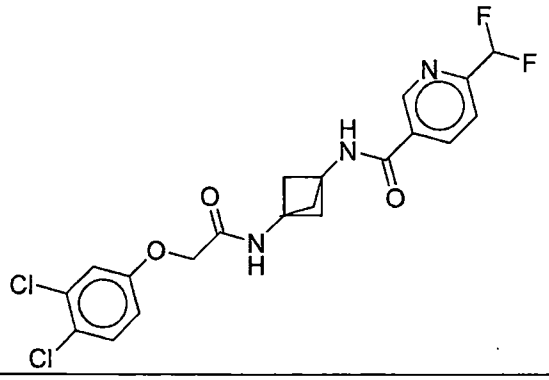
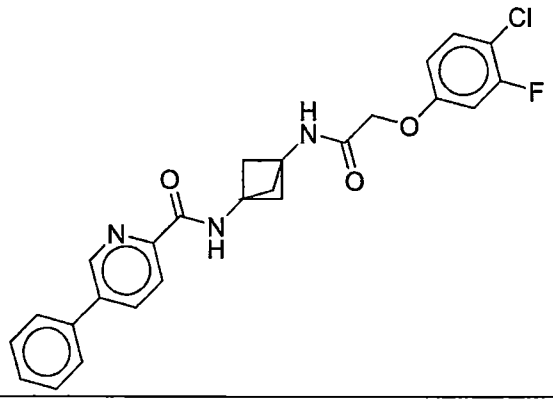
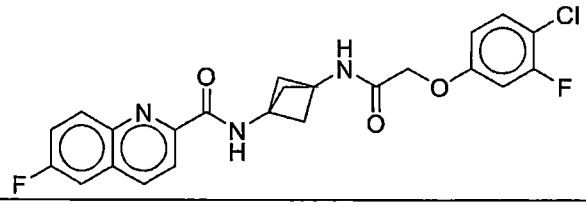
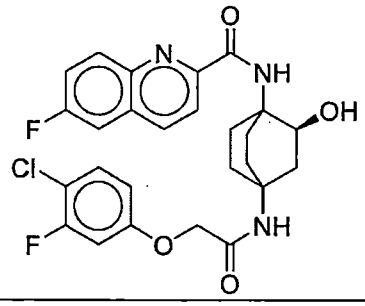
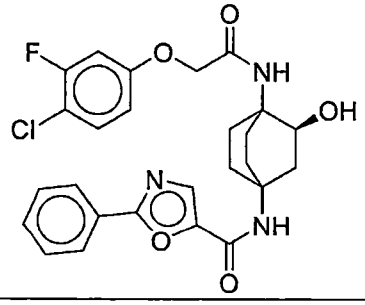
化合物編號	結構
900	
901	
902	
903	
904	

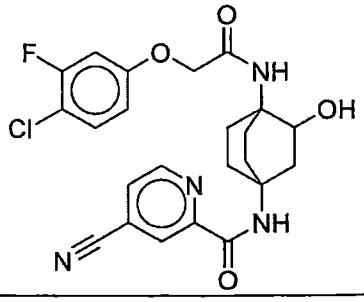
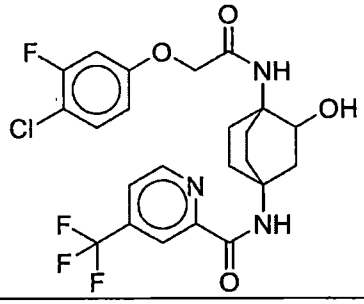
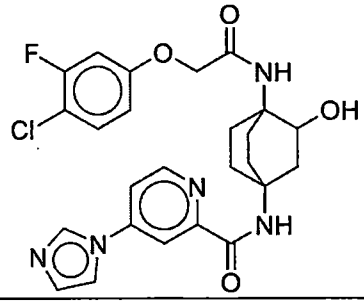
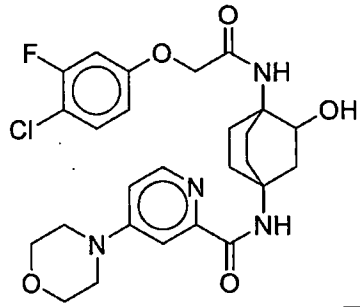
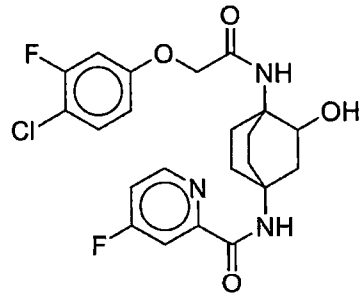
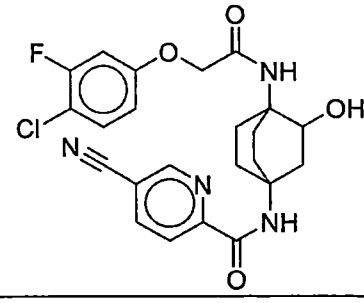
化合物編號	結構
905	
906	
907	
908	
909	

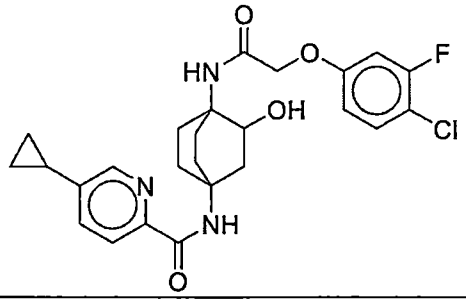
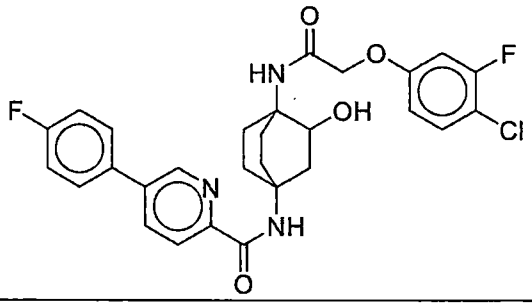
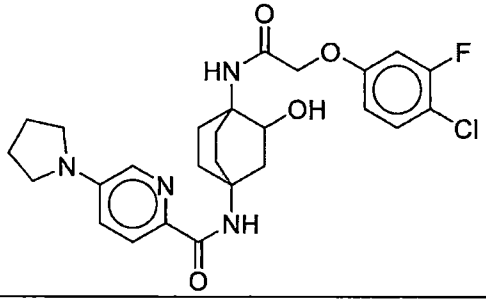
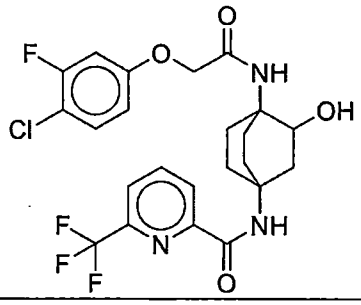
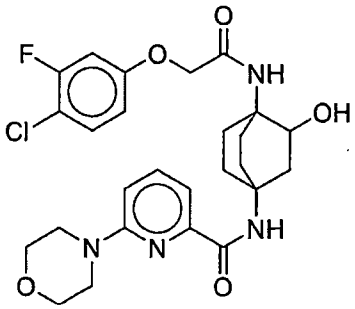
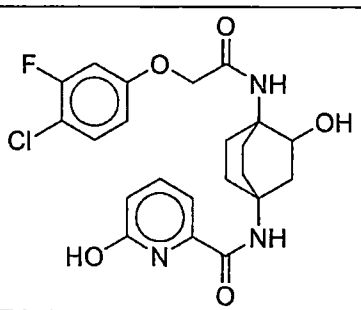
化合物編號	結構
910	
911	
912	
913	
914	

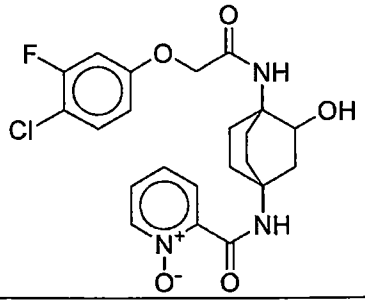
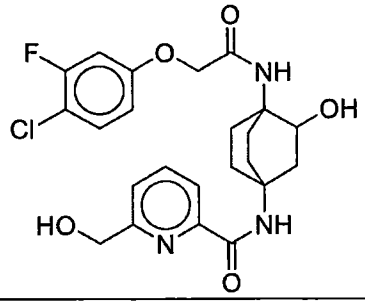
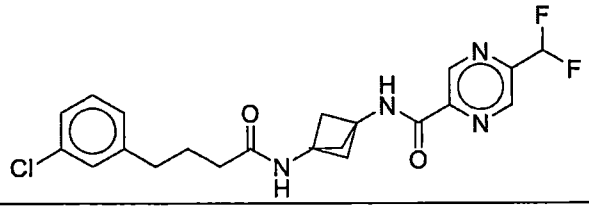
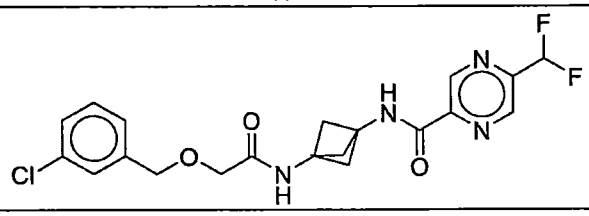
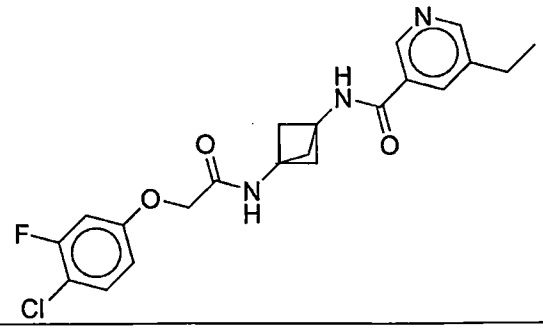
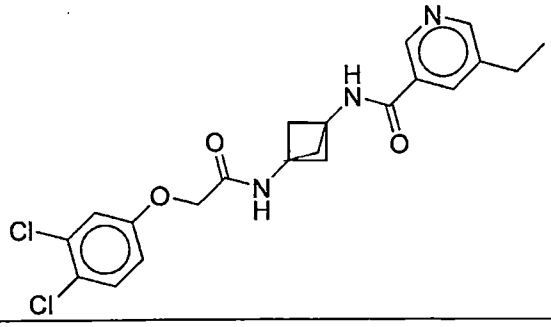
化合物編號	結構
915	
916	
917	
918	
919	
920	

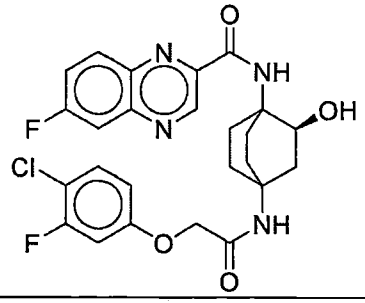
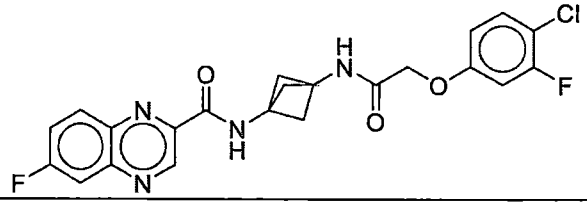
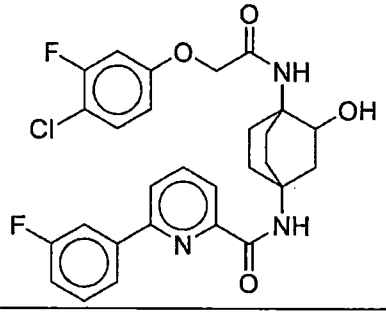
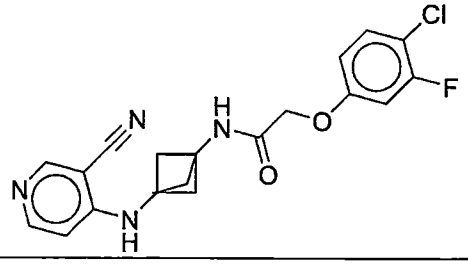
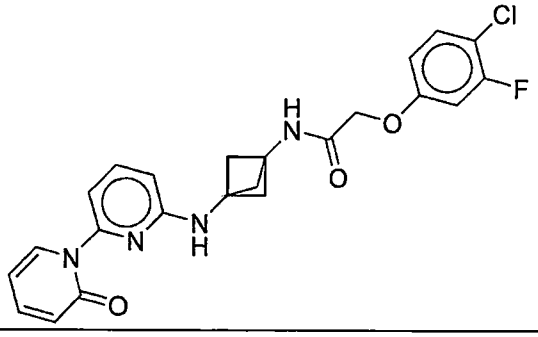
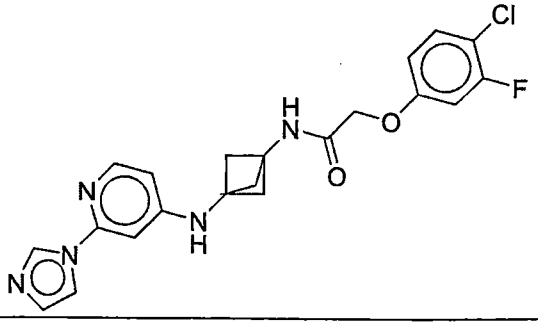
化合物編號	結構
921	
922	
923	
924	
925	
926	

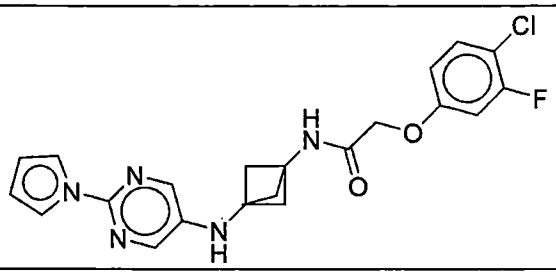
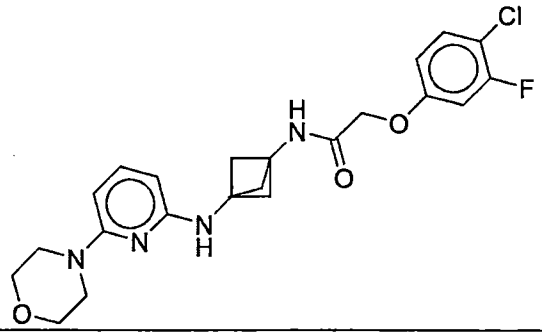
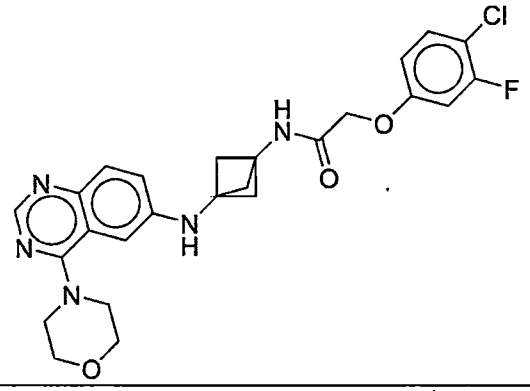
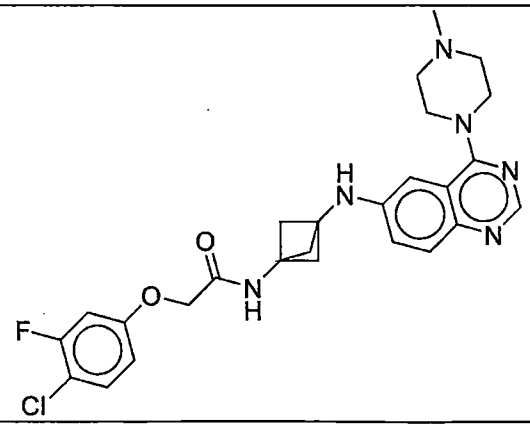
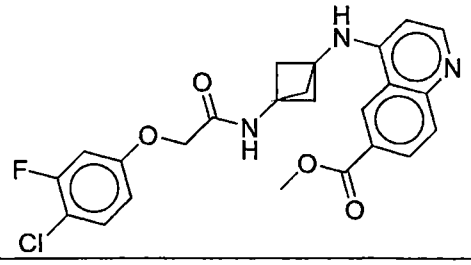
化合物編號	結構
927	
928	
929	
930	
931	

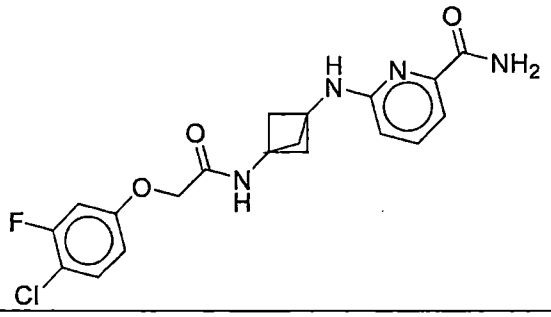
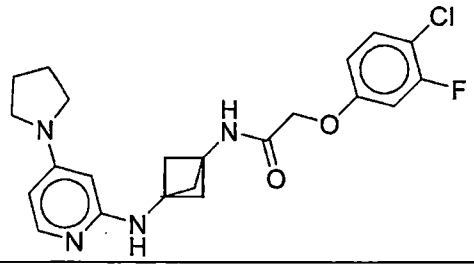
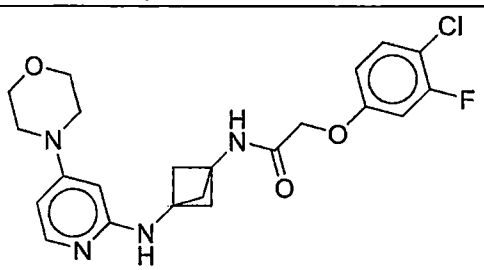
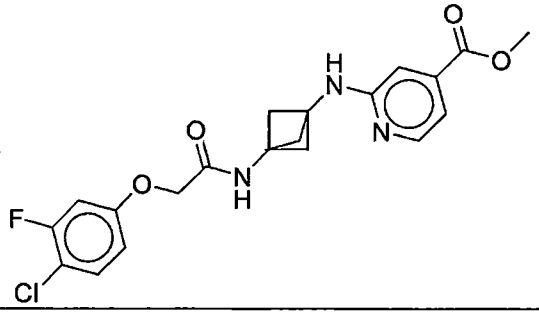
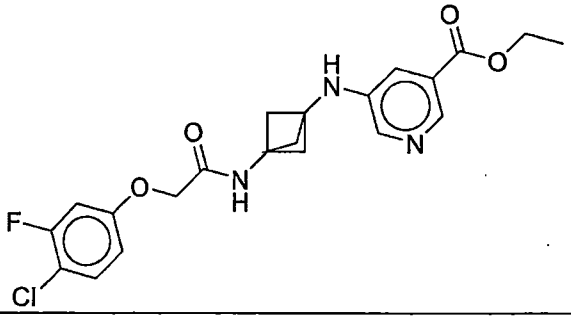
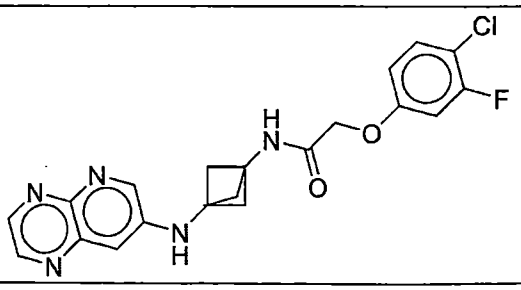
化合物編號	結構
932	
933	
934	
935	
936	
937	

化合物編號	結構
938	
939	
940	
941	
942	
943	

化合物編號	結構
944	
945	
946	
947	
948	
949	

化合物編號	結構
950	
951	
952	
953	
954	
955	

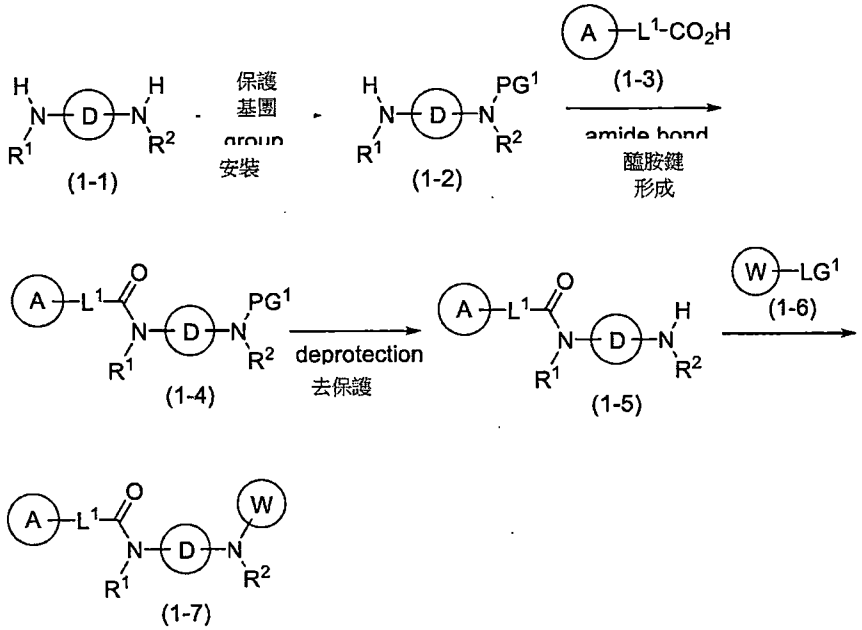
化合物編號	結構
956	
957	
958	
959	
960	

化合物編號	結構
961	
962	
963	
964	
965	
966	

製備示例性化合物的方法

【0192】 結合以下的合成方案和方法可以更好地理解本發明的化合物，該等方案和方法說明可以藉由其製備化合物的手段。可以藉由多種合成方法來製備本發明的化合物。代表性合成方法顯示在（但不限於）方案1-12中。變數A、D、W、G^1、L^1、L^2、R^1和R^2在本文中（例如在發明概述中）詳細定義。

方案1：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案。



【0193】 如顯示在方案1中，可以從具有化學式 (1-1) 之化合物製備具有化學式 (1-7) 之化合物。藉由選擇性安裝保護基團（PG^1，例如三級丁氧基羰基或苄基氧基羰基）使用熟習該項技術者已知的條件，可以將具有化學式 (1-1) 之化合物轉化為具有化學式 (1-2) 之化合物。在醯胺鍵形成條件下，將具有化學式 (1-2) 之胺（也可商購的）與具有化學式 (1-3) 之羧酸偶合以給出具有化學式 (1-4) 之醯胺。已知從羧酸和胺的混合物產生醯胺的條件的實例包括但不限於添加偶合試劑如*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺或1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺（EDC、EDAC或EDCI）、1,3-二環己基碳二亞胺（DCC）、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化次磷（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*-甲基甲烷胺六氟磷酸鹽*N*氧化物或2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-四甲基脲六氟磷酸酯或1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并

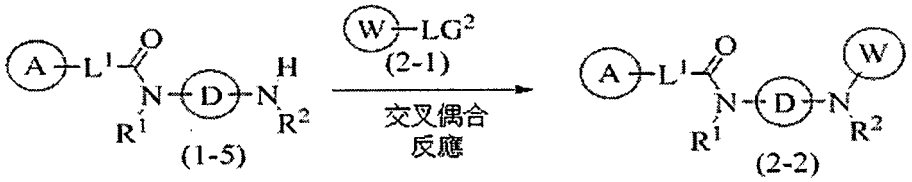
[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽或2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)或2-(7-氮雜-1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯（HATU）、*O*-(苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲四氟硼酸（TBTU）、2-(1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（HBTU）、2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷化雜環己烷2,4,6-三氧化物（T3P®）、(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-味啉代-碳正離子六氟磷酸鹽（COMU®）和氟-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基甲脒六氟磷酸鹽。該等偶合試劑可以作為固體、溶液、或作為與固體支持樹脂結合的試劑進行添加。

【0194】 除了偶合試劑之外，輔助偶合試劑可以促進偶合反應。在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）和1-羥基苯并三唑（HOBT）。該反應可以視情況在鹼（如三乙胺或二異丙基乙胺）的存在下進行。該偶合反應可以在溶劑（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、二甲亞碸、二氯甲烷和乙酸乙酯）中進行。可替代地，藉由與亞硫醯氯、PCl_3、PCl_5、氰尿醯氯或草醯氯反應，可以將具有化學式(1-3)之羧酸轉化為相應的醯基氯。在環境溫度下在溶劑（如二氯甲烷）中，與亞硫醯氯和草醯氯的反應可以用*N*,*N*-二甲基甲醯胺進行催化。然後，視情況在鹼如三級胺鹼（如三乙胺或二異丙基乙胺）或芳香族的鹼（如吡啶）的存在下，在室溫下，在溶劑（如二氯甲烷）中，可以將生成的醯基氯與具有化學式(1-2)之胺反應以給出具有化學式(1-4)之醯胺。

【0195】 使用熟習該項技術者已知的條件並依賴於使用的保護基團（PG^1），可以將具有化學式(1-4)之化合物去保護以給出具有化學式(1-5)之化合物。在核芳香族取代反應條件下，可以將具有化學式(1-5)之化合物與具有化學式(1-6)之化合物（其中LG^1係離去基團（例如鹵素或磺酸鹽））反應以給出具有化學式(1-7)之化合物。在化合物的子集中，其中具有化學式(1-6)之W係6

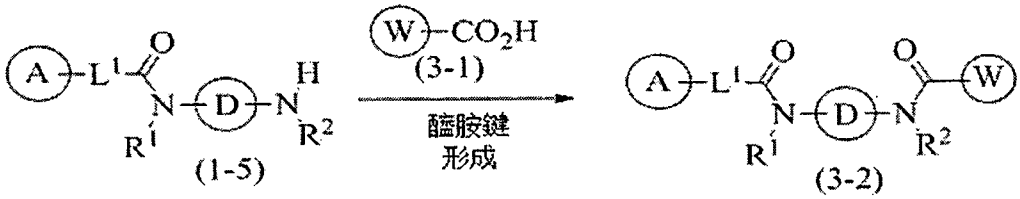
員含氮的雜芳基（其中與碳相鄰的環氮被LG^1取代），在鹼（如三級丁醇鉀）的存在下，在環境溫度下，在溶劑（如四氫呋喃）中，將具有化學式(1-5)之化合物與具有化學式(1-6)之化合物反應也可以給出具有化學式(1-7)之化合物。可替代地，在三級胺鹼（如*N*,*N*-二異丙基乙胺）的存在下，在升高的溫度下，在溶劑（如*N*,*N*-二甲基甲醯胺）中，將具有化學式(1-5)之化合物與具有化學式(1-6)之化合物反應也可以給出具有化學式(1-7)之化合物。具有化學式(1-7)之化合物係具有化學式(I)之化合物的代表。

方案2：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案



【0196】 如顯示在方案2中，可以從具有化學式(1-5)之化合物製備具有化學式(2-2)之化合物。在鈀催化的交叉偶合反應條件下，可以將具有化學式(1-5)之化合物與具有化學式(2-1)之化合物（其中LG^2係離去基團（例如氯、溴、碘或磺酸鹽）反應以給出具有化學式(2-2)之化合物。鈀交叉偶合反應條件的實例包括但不限於鈀催化劑（例如三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)）、配位基（例如Xantphos）和鹼（例如碳酸鉀）、在溶劑（例如二噁烷）中在惰性氣氛下加熱。

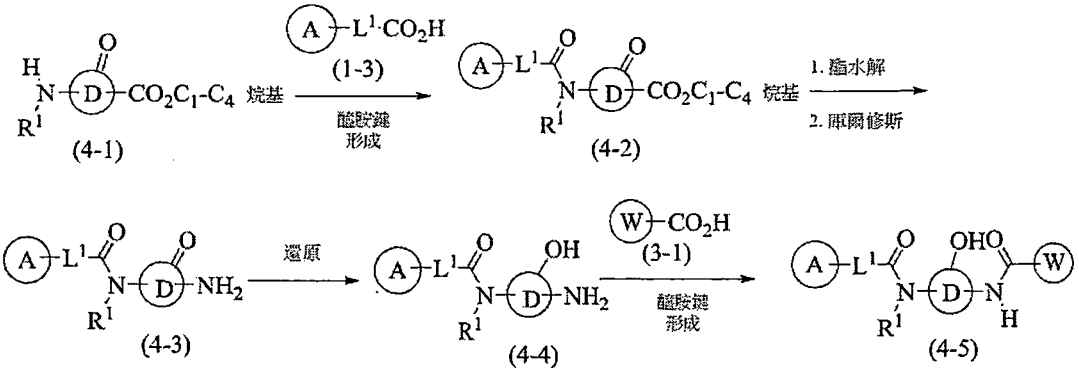
方案3：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案



【0197】 如顯示在方案3中，可以從具有化學式(1-5)之化合物製備具有化學式(3-2)之化合物。在描述在方案1中的醯胺鍵形成反應條件下，可以將具有化學式(1-5)之化合物與具有化學式(3-1)之化合物反應以給出具有化學式(3-2)之化合物。具有化學式(1-5)之化合物也可以與相應於具有化學式(3-1)之

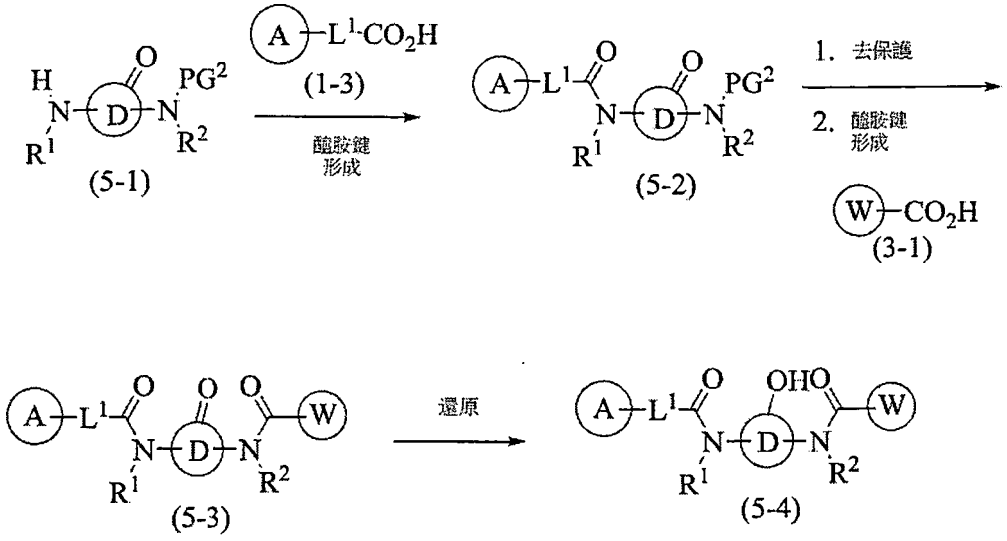
羧酸的醯基氯反應，如描述在方案1中。具有化學式 (3-2) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表。

方案4：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案



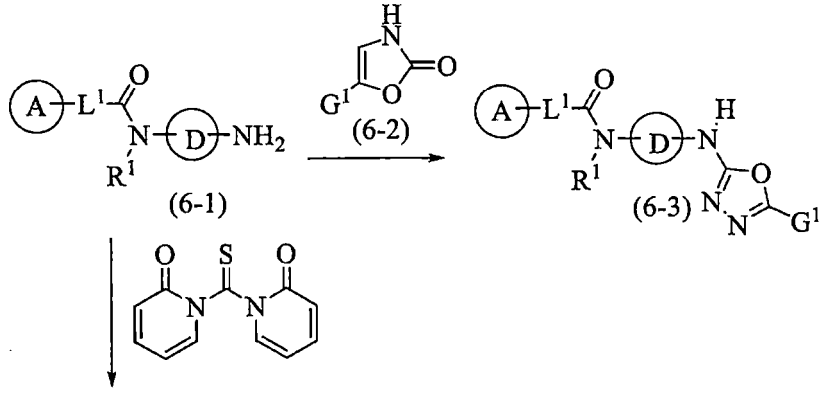
【0198】 如顯示在方案4中，可以從具有化學式 (4-1) 之化合物製備具有化學式 (4-5) 之化合物。在描述在方案1中的醯胺鍵形成反應條件下，可以將具有化學式 (4-1) 之化合物與具有化學式 (1-3) 之化合物反應以給出具有化學式 (4-2) 之化合物。具有化學式 (4-1) 之化合物也可以與相應於具有化學式 (3-1) 之羧酸的醯基氯反應，如描述在方案1中，以給出具有化學式 (4-2) 之化合物。在熟習該項技術者已知的條件下，可以水解具有化學式 (4-2) 之化合物的酯部分以給出相應的羧酸。然後，在Curtius（庫爾修斯）反應條件下可以將羧酸反應以給出具有化學式 (4-3) 之胺。在溶劑（如甲醇或二氯甲烷和甲醇的混合物）中，在具有化學式 (4-3) 之化合物中的酮部分可以用還原劑（如硼氫化鈉）還原以給出具有化學式 (4-4) 之化合物。在描述在方案1中的醯胺鍵形成反應條件下，可以將具有化學式 (4-4) 之化合物與具有化學式 (3-1) 之化合物反應以給出具有化學式 (4-5) 之化合物。具有化學式 (4-5) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表。

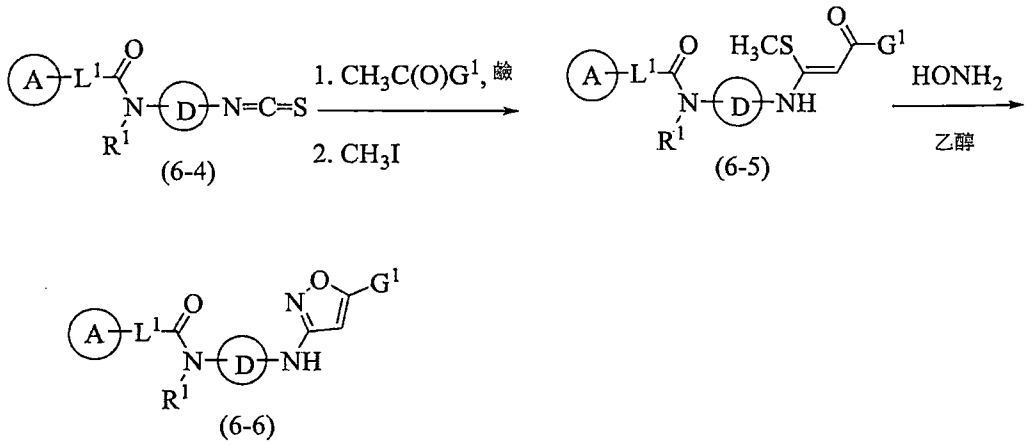
方案5：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案



【0199】 如顯示在方案5中，可以從具有化學式 (5-1) 之化合物製備具有化學式 (5-3) 和具有化學式 (5-4) 之化合物。在描述在方案1中的醯胺鍵形成反應條件下，可以將具有化學式 (5-1) 之化合物（其中PG^2係適合的胺保護基團）與具有化學式 (1-3) 之化合物反應以給出具有化學式 (5-2) 之化合物。然後，在熟習該項技術者已知的條件下，可以將具有化學式 (5-2) 之化合物中的保護基團去除，隨後在描述在方案1中的醯胺鍵形成反應條件下，顯露出的胺與具有化學式 (3-1) 之化合物進行醯胺鍵形成，以給出具有化學式 (5-3) 之化合物。在溶劑（如甲醇或二氯甲烷和甲醇的混合物）中，具有化學式 (5-3) 之化合物可以用還原劑（如硼氫化鈉）還原以給出具有化學式 (5-4) 之化合物。具有化學式 (5-3) 之化合物和具有化學式 (5-4) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表。

方案6：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案



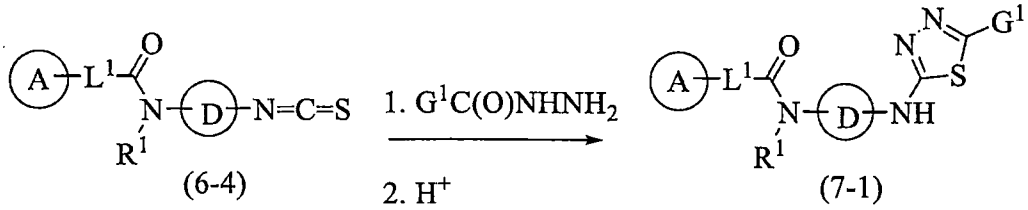


【0200】 如顯示在方案6中，可以從具有化學式 (6-1) 之化合物製備具有化學式 (6-3) 之化合物和具有化學式 (6-6) 之化合物。在三級胺鹼（如*N*,*N*-二異丙基胺和((1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-基)氧基)三(二甲基胺基)鏻六氟磷酸鹽(V)）的存在下，可以將具有化學式 (6-1) 之化合物與具有化學式 (6-2) 之化合物反應以給出具有化學式 (6-3) 之化合物。

【0201】 在三級胺鹼（如*N*,*N*-二異丙基胺）的存在下，也可以將具有化學式 (6-1) 之化合物與1,1'-硫代羰基雙(吡啶-2(1*H*)-酮)反應以給出具有化學式 (6-4) 之異硫氰酸酯。可以將具有化學式 (6-4) 之化合物與酮的烯醇化物（$CH_3C(O)G^1$）反應，然後與碘甲烷進行烷基化以給出具有化學式 (6-5) 之化合物。在加熱的乙醇中，可以將具有化學式 (6-5) 之化合物與水性羥基胺反應以給出具有化學式 (6-6) 之化合物。

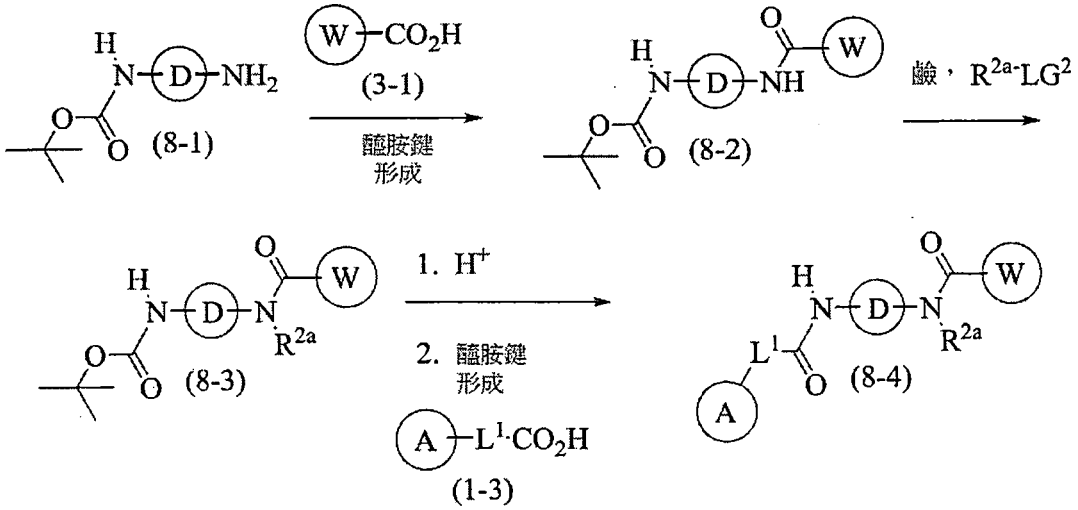
【0202】 具有化學式 (6-3) 之化合物和具有化學式 (6-6) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表。

方案7：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案



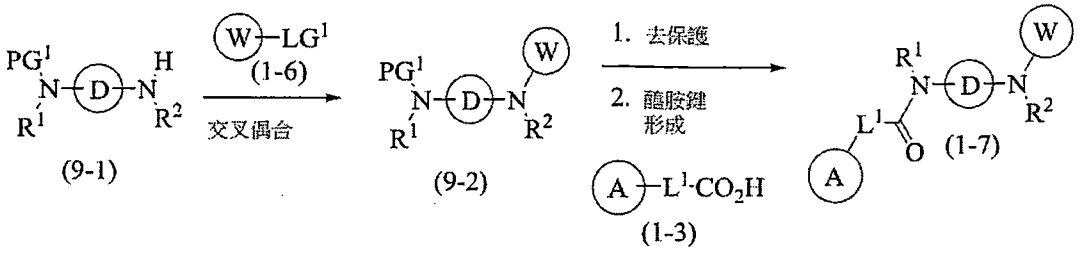
【0203】 如顯示在方案7中，具有化學式 (6-4) 之化合物可以轉化為具有化學式 (7-1) 之化合物。在溫的二氯甲烷並然後在酸（如濃硫酸）中，在環境溫度下，可以將具有化學式 (6-4) 之化合物與醯肼（$G^1C(O)NHNH_2$）反應以給出具有化學式 (7-1) 之化合物。具有化學式 (7-1) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表。

方案8：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案



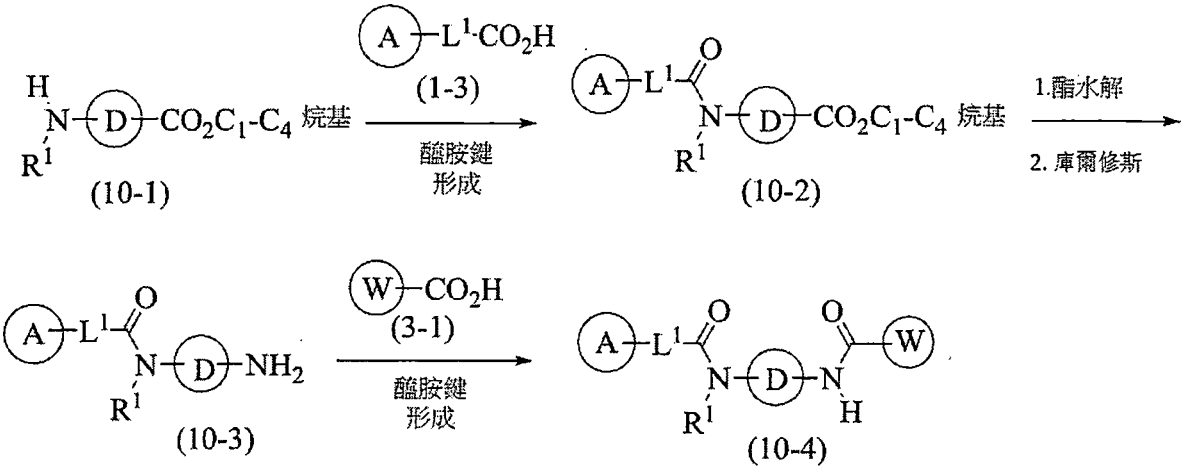
【0204】 如顯示在方案8中，可以從具有化學式 (8-1) 之化合物獲得具有化學式 (8-4) 之化合物。在描述在方案1中的醯胺鍵形成反應條件下，可以將具有化學式 (8-1) 之化合物與具有化學式 (3-1) 之化合物反應以給出具有化學式 (8-2) 之化合物。在鹼（如氫化鈉）的存在下，在環境溫度或接近環境溫度下，在適合的溶劑（如*N*,*N*-二甲基甲醯胺）中，可以將具有化學式 (8-2) 之化合物與 R^{2a}-LG^2（其中LG^2係離去基團，例如氯、溴、碘或磺酸鹽，並且R^{2a}係視情況取代的C_1-C_6烷基）進行烷基化以給出具有化學式 (8-3) 之化合物。在熟習該項技術者已知的酸性條件下，可以將具有化學式 (8-3) 之化合物的三級丁氧基羰基保護基團去除，並且然後在第二步驟中，在描述在方案1中的醯胺鍵形成反應條件下，暴露的胺可以與具有化學式 (1-3) 之化合物反應以給出具有化學式 (8-4) 之化合物。具有化學式 (8-4) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表。

方案9：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案



【0205】 如顯示在方案9中，也可以從具有化學式 (9-1) 之化合物製備具有化學式 (1-7) 之化合物。在交叉偶合反應條件下，可以將具有化學式 (9-1) 之化合物（其中PG^1係適合的胺保護基團（PG^1，例如三級丁氧基羰基或苄基氧基羰基）與具有化學式 (1-6) 之化合物（其中LG^1係離去基團，例如鹵素或磺酸鹽）反應以給出具有化學式 (9-2) 之化合物。使用熟習該項技術者已知的適合的條件，可以將具有化學式 (9-2) 之化合物去保護以暴露胺，在描述在方案1中的醯胺鍵形成反應條件下，將該胺隨後與具有化學式 (1-3) 之化合物偶合，以給出具有化學式 (1-7) 之化合物。具有化學式 (1-7) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表。

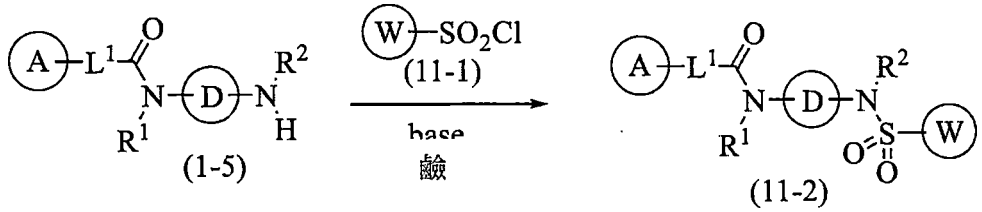
方案10：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案



【0206】 如顯示在方案10中，可以從具有化學式 (10-1) 之化合物製備具有化學式 (10-4) 之化合物。在描述在方案1中的醯胺鍵形成反應條件下，可以將具有化學式 (10-1) 之化合物與具有化學式 (1-3) 之化合物偶合以給出具有化學式

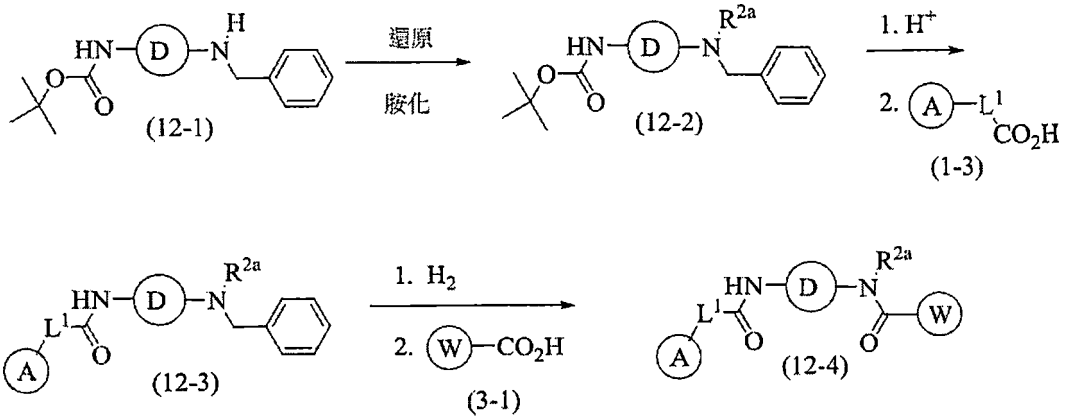
(10-2) 之化合物。在兩步法中，可以將具有化學式 (10-2) 之化合物轉化為具有化學式 (10-3) 之化合物。在第一步驟中，使用熟習該項技術者已知的條件，可以將具有化學式 (10-2) 之酯水解為相應的羧酸。在Curtius（庫爾修斯）反應條件下，可以將羧酸反應以給出具有化學式 (10-3) 之化合物。在描述在方案1中的醯胺鍵形成反應條件下，可以將具有化學式 (10-3) 之化合物與具有化學式 (3-1) 之化合物反應以給出具有化學式 (10-4) 之化合物。具有化學式 (10-4) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表。

方案11：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案



【0207】 如顯示在方案11中，可以從具有化學式 (1-5) 之化合物製備具有化學式 (11-2) 之磺胺類。在三級胺鹼（如三乙胺或*N*,*N*-二異丙基乙胺）的存在下，在溶劑（如*N*,*N*-二甲基甲醯胺）中，在環境溫度下，將具有化學式 (1-5) 之化合物與具有化學式 (11-1) 之磺醯氯反應以給出具有化學式 (11-2) 之化合物。具有化學式 (11-2) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表。

方案12：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案



【0208】 如顯示在方案12中，具有化學式 (12-1) 之化合物可以轉化為具有化學式 (12-4) 之化合物。可以將具有化學式 (12-1) 之化合物還原胺化為具有化學式 (12-2) 之化合物（其中R^{2a}係視情況取代的C_1-C_6烷基）。在熟習該項技術者已知的酸性條件下，可以將具有化學式 (12-2) 之化合物處理以選擇性去除三級丁氧基羰基保護基團，並然後使用在方案1中描述的醯胺鍵形成反應條件，將暴露的胺與具有化學式 (1-3) 之化合物偶合以給出具有化學式 (12-3) 之化合物。可替代地，也如在方案1中描述的，可以將具有化學式 (1-3) 之羧酸的相應的醯基氯與胺偶合。在催化加氫條件下，可以去除具有化學式 (12-3) 之化合物的苄基保護基團，並然後可以將顯露出的胺與具有化學式 (3-1) 之羧酸偶合，以給出具有化學式 (12-4) 之化合物。使用也描述在方案1中的條件，也可以藉由將相應的醯基氯與先前提及的顯露出的胺反應來獲得具有化學式 (12-4) 之化合物。具有化學式 (12-4) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表。

藥物組成物

【0209】 本發明的特徵在於包含具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物的藥物組成物。在一些實施方式中，該藥物組成物進一步包括藥學上可接受的賦形劑。在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物、立體異構物以有效量提供在該藥物組成物中。在一些實施方式中，該有效量係治療有效量。在某些實施方式中，該有效量係預防有效量。

【0210】 可以藉由藥理學領域已知的任何方法來製備在此描述的藥物組成物。通常，此類製備方法包括以下步驟：使具有化學式 (I) 之化合物（“活性成分”）與載體和/或一個或多個其他配合劑聯合，並然後，如果必要的和/或希望的話，將產品成形和/或包裝成所需的單劑量單位或多劑量單位。藥物組成物可以作為單一單位劑量和/或作為多個單一單位劑量製備、包裝和/或散裝出售。

如在此使用的“單位劑量”係離散量的藥物組成物，該藥物組成物包含預定量的活性成分。活性成分的量通常等於將給予受試者的活性成分的劑量和/或此劑量的合適的分數（例如，此劑量的二分之一或三分之一）。

【0211】 本發明的具有化學式 (I) 之化合物、藥學上可接受的賦形劑、和/或藥物組成物中任何另外的組分的相對含量將根據所治療的受試者的特性、體重和/或病症，並進一步根據組成物的給藥途徑而變化。作為實例，該組成物可以包含在0.1%和100%（w/w）之間的具有化學式 (I) 之化合物。

【0212】 術語“藥學上可接受的賦形劑”是指不破壞與其配製的化合物的藥理學活性的無毒性的載體、佐劑、稀釋劑或運載體。在生產本發明的藥物組成物中有用的藥學上可接受的賦形劑係本領域技術上人員熟知的任何那些藥物配製物，並包括惰性稀釋劑、分散劑和/或造粒劑、表面活性劑和/或乳化劑、崩散劑、黏合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑和/或油。在生產本發明的藥物組成物中有用的藥學上可接受的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（如人血清蛋白）、緩衝物質（如磷酸鹽）、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質（如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽）、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啶酮、基於纖維素的物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物、聚乙二醇和羊毛酯。

【0213】 本發明的組成物經口服地、胃腸外地（包括皮下的、肌內注射的、靜脈內的和皮內的）、藉由吸入噴霧、局部地、經直腸地、經鼻地、經頰地、經陰道地或經由植入式儲藥器給藥。在一些實施方式中，提供的化合物或組成物經靜脈注射地和/或口服地給藥。

【0214】 本文使用的術語“胃腸道外”包括皮下的、靜脈內的、肌內注射的、眼內的、玻璃體內的、關節內的、滑膜內的、胸骨內的、鞘內的、肝內、

腹膜內、損傷區內和顱內注射或輸注技術。較佳的是，該組成物經口服地、皮下地、腹膜內地或靜脈內地給藥。本發明的組成物的無菌可注射形式可以是水性或油性懸浮液。可以根據本領域已知的技術使用適合的分散劑或潤濕劑和助懸劑配製該等懸浮液。無菌可注射製劑也可以是在無毒性的胃腸外可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如為在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的運載體和溶劑係水、林格氏溶液和等滲氯化鈉溶液。此外，無菌固定油通常用作溶劑或懸浮介質。

【0215】 本發明的藥學上可接受的組成物可以以任何口服可接受的劑型（包括但不限於膠囊、片劑、水性懸浮液或溶液）進行口服給藥。在用作口服使用的片劑時，通常使用的載體包括乳糖和玉米澱粉。典型地還加入多種潤滑劑，例如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式的口服給藥，有用的稀釋劑包括乳糖和乾燥的玉米澱粉。當水性懸浮液需要口服使用時，將活性成分與乳化劑和助懸劑組合。如果需要，還可以加入某些甜味劑、調味劑或著色劑。在一些實施方式中，提供的口服配製物被配製用於立即釋放或持續/延遲釋放。在一些實施方式中，該組成物適用於經頰或舌下給藥，包括片劑、錠劑和軟錠劑。具有化學式 (I) 之化合物也可以以微囊劑型。

【0216】 本發明的組成物可以配製成敷藥棒、溶液、懸浮液、乳劑、凝膠、霜劑、軟膏、糊劑、凝膠劑、漆、散劑和氣霧劑，藉由經皮的、藉由局部途徑來遞送。口服製劑包括適合患者攝入的片劑、藥丸、散劑、糖錠劑、膠囊、液體、錠劑、扁囊劑、凝膠劑、糖漿劑、藥漿、懸浮液等等。固體形式的製劑包括散劑、片劑、藥丸、膠囊、扁囊劑、栓劑和可分散的顆粒劑。液體形式的製劑包括溶液、懸浮液和乳劑，例如水或水/丙二醇溶液。本發明的組成物可以另外地包括用以提供持續釋放和/或舒適的組分。此類組分包括高分子量、陰離子黏性模擬物質聚合物、凝膠多糖和精細分離的藥物載體底物。該等組分在美

國專利號4,911,920；5,403,841；5,212,162；和4,861,760中有更詳細的討論。出於所有目的，該等發明的全部內容藉由引用以其整體併入本文。本發明的組成物也可以作為微球遞送，以在體內的緩釋。例如，可以經皮內注射含有藥物的微球給予微球，其在皮下緩釋（參見Rao，J. *Biomater Sci. Polym. Ed.* [生物材料科學聚合物版] 7: 623-645，1995）；為可降解的和可注射的凝膠配製物（參見例如，*Gao*，*Pharm. Res. [藥物研究]* 12:857-863，1995）；或用於口服給藥的微球（參見例如，Eyles，J. *Pharm. Pharmacol.* [藥物藥理雜誌] 49: 669-674，1997）。在另一個實施方式中，本發明組成物的配製物可以藉由使用與細胞膜融合或內吞的脂質體來遞送，即藉由使用與脂質體連接的受體配位基，該受體配位基結合細胞的表面膜蛋白受體，導致內吞作用。藉由使用脂質體，特別是在脂質體表面攜帶對靶細胞特異性的受體配位基的情況下，或者另外較佳的是指向特定器官的情況下，可以將本發明的組成物在體內聚焦到靶細胞中（參見例如Al-Muhammed，J. Microencapsul. [微囊化期刊] 13: 293-306，1996；Chonn，*Curr. Opin. Biotechnol.* [當前生物技術意見] 6: 698-708，1995；Ostro，J. *Hosp. Pharm.* [醫藥藥學期刊] 46: 1576-1587，1989）。本發明的組成物也可以作為奈米顆粒進行遞送。

【0217】 可替代地，本發明的藥學上可接受的組成物可以以栓劑形式給予用於直腸給藥。本發明的藥學上可接受的組成物也可以局部地給藥，特別是當治療目標包括藉由局部應用易於接近的區域或器官時，包括眼睛，皮膚或下腸道疾病。容易地為該等區域或器官中的每一個準備合適的局部配製物。

【0218】 在一些實施方式中，為了延長藥物的效果，通常希望減緩從皮下或肌內注射的藥物的吸收。這可以藉由使用水溶性不佳的結晶或非晶態物質的液體混懸液來實現。然後，藥物的吸收速率取決於其溶解速度，而溶解速率

又可能取決於晶體大小以及晶型。可替代地，藉由將藥物溶解或懸浮在油性載體中來實現腸胃外給藥的藥物形式的延遲吸收。

【0219】 雖然在此提供的藥物組成物的說明主要指向適合於對人類給藥的藥物組成物，但是熟習該項技術者將理解的是此類組成物對於所有種類的動物的給藥通常也是適合的。為了使組成物適合於各種動物給藥，對適於給予人的藥物組成物進行修飾係很好理解的，普通技術熟練的獸醫藥理學家可以藉由普通實驗設計和/或進行這種修飾。

【0220】 典型地，為了易於給藥和劑量的均勻，將本文提供的化合物，例如具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物按單位劑型（例如，單一單位劑型）進行配製。可是要理解的是，本發明的組成物的日總劑量將藉由主治醫生在正確醫學判斷的範圍內進行決定。對於任何具體受試者或生物體的特定治療有效劑量水平將會取決於多種因素，包括：所治療的病症和病症的嚴重程度；所使用的特定活性成分的活性；所使用的特定組成物；受試者的年齡、體重、總體健康狀況、性別以及飲食；給藥時間、給藥途徑以及所使用的特定活性成分的排泄速率；治療持續時間；與所使用的特定活性成分組合或同時使用的藥物；以及在醫學領域中熟知的類似因素。

【0221】 達到有效量所需要的化合物的準確的量將會根據受試者不同而變化，例如取決於受試者的物種、年齡和整體狀況，副作用或失調的嚴重程度，特別化合物的性質，施用模式等。所需劑量可以每天三次、每天兩次、每天一次、每隔一天、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。在某些實施方式中，所需劑量可以使用多次給藥（例如，兩次、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、十四次或更多次給藥）進行遞送。

【0222】 在某些實施方式中，用於一天一次或多次給予的具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物的有效量可以包括約0.0001 mg至約5000 mg，例如，從約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化合物/單位劑型。

【0223】 在某些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物可以處於以下劑量水平，該劑量水平足夠遞送從約0.001 mg/kg至約1000 mg/kg，例如約0.001 mg/kg至約500 mg/kg、約0.01 mg/kg至約250 mg/kg、約0.1 mg/kg至約100 mg/kg、約0.1 mg/kg至約50 mg/kg、約0.1 mg/kg至約40 mg/kg、約0.1 mg/kg至約25 mg/kg、約0.01 mg/kg至約10 mg/kg、約0.1 mg/kg至約10 mg/kg或約1 mg/kg至約50 mg/kg的受試者體重/天，一天一次或多次，來獲得希望的治療效果。

【0224】 應當認識到的是，如在此所描述的劑量範圍為成人提供藥物組成物的給藥指導。對於例如兒童或青少年給藥的劑量可以藉由執業醫師或熟習該項技術者決定，並且可以低於或等同於對於成年人給藥的劑量。

【0225】 也應當認識到的是，如在此所描述的化合物或組成物（例如，具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物）可以與一種或多種另外的藥學試劑組合給予。所述化合物或組成物可以與另外的藥學試劑結合施用，該等藥學試劑可以提高化合物或組成物的生物利用率，減少和/或改善它們的新陳代謝，抑制它們的排泄和/或改善它們在身體內的分佈。也應當認識到的是，所使用的療法對於相同障礙可以達到希望的效果，和/或其可能達到不同的效果。

【0226】 化合物或組成物可以同時、先於或後於一種或多種另外的可以是有用的藥學試劑給藥，例如聯合治療。藥學試劑包括治療活性劑。藥學試劑也包括預防活性劑。每種另外的藥學試劑可以按針對該藥學試劑確定的劑量和/或時間表進行給予。另外的藥學試劑也可以與彼此和/或與本文所述的化合物或組成物以單一劑量給予或以不同劑量分開給予。在該方案中使用的具體的組合將考慮到本發明化合物與另外的藥學試劑的相容性，和/或待實現的所希望的治療和/或預防效果。通常，希望的是在組合中使用的另外的藥學試劑的使用水平不超過其單獨使用時的水平。在一些實施方式中，在組合中的使用水平將會低於其單獨使用時的水平。

【0227】 示例性另外的藥學試劑包括但不限於，抗增生劑、抗癌劑、抗糖尿病藥、抗炎劑、免疫抑制劑以及鎮痛劑。藥學試劑包括有機小分子（例如藥物化合物（例如，根據美國聯邦法規（CFR），由美國食品和藥物監督管理局批准的化合物）、肽、蛋白質、碳水化合物、單糖、寡糖、多糖、核蛋白、黏蛋白、脂蛋白、合成的多肽或蛋白質、與蛋白質連接的小分子、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、脂類、激素類、維生素類以及細胞。

【0228】 由本發明提供的藥物組成物包括組成物，其中包含了治療有效量（即有效達到其預期目的的量）的活性成分（例如，本文描述的化合物，包括實施方式或實例）。針對特定應用，有效的實際量將尤其取決於所治療的病症。當以治療疾病的方法給藥時，此類組成物將含有有效實現所希望的結果的活性成分的量，例如調整目標分子（例如eIF2B、eIF2或eIF2α信號傳導途徑的組分或者磷酸化的eIF2α途徑或ISR途徑的組分）的活性，和/或較少、消除或減緩疾病症狀（例如癌症，神經退行性疾病，腦白質病變，炎性疾病，肌肉骨骼疾病，代謝疾病的症狀，或者與eIF2B、eIF2α或者eIF2途徑或ISR途徑的組分功能

受損有關的疾病或障礙）的進展。確定本發明的化合物的治療有效量也在熟習該項技術者的能力範圍內，特別是根據本文的詳細說明。

【0229】 對哺乳動物給予的劑量和頻度（單次或多次劑量）可以依賴於許多因素而改變，該等因素係例如，該哺乳動物是否患有另外的疾病、以及給藥的途徑；接受者的尺寸、年齡、性別、健康、體重、身體質量指數和飲食；被治療的疾病（例如癌症，神經退行性疾病，腦白質病變，炎性疾病，肌肉骨骼疾病，代謝疾病或者與eIF2B、eIF2α或eIF2途徑或ISR途徑的組分功能受損相關的疾病或障礙的症狀）的性質和程度，並行治療的種類，所治療疾病的併發症或其他與健康有關的問題。其他治療方案或試劑可以與諸位申請人的發明的方法和化合物結合使用。所建立的劑量（例如頻率和持續時間）的調節和操作完全在熟習該項技術者的能力範圍內。

【0230】 對於本文描述的任何化合物，治療有效量可以由細胞培養測定法初步確定。目標濃度將係能夠實現本文描述的方法的一種或多種活性化合物的濃度，如使用本文所述的或本領域已知的方法進行測量。

【0231】 如本領域已知的，用於人類的治療有效量也可以從動物模型確定。例如，可以配製用於人類的劑量以達到在動物中發現有效的濃度。如以上所述，可以藉由監測化合物的有效性並向上或向下調節劑量來調節在人類中的劑量。基於以上描述的方法和其他熟習該項技術者的能力範圍內的方法，調節劑量以達到在人類中的最大療效。

【0232】 劑量可以根據患者和正在使用的化合物的要求而變化。在本發明的上下文中，給予患者的劑量應足以在患者中隨著時間的推移實現有益的治療反應。劑量的大小也將由任何不良副作用的存在、性質和程度決定。針對特定情況的適當劑量的確定在從業者的技能範圍內。通常，以較小的劑量開始治療，該量小於化合物的最佳劑量。此後，劑量由小的增長量增加，直到達到最

佳效果。可以單獨調整劑量和間隔時間，以便為所治療的特定臨床適應症提供有效水平的所給予的化合物。這將提供與個體疾病狀態的嚴重性相稱的治療方案。

【0233】 利用本文提供的教導，可以規劃有效的預防或治療性治療方案，其不引起實質毒性，並且有效治療由特定患者證實的臨床症狀。藉由考慮因素如化合物效價強度、相對生物利用度、患者體重、不良副作用的存在和嚴重程度，較佳的給藥方式和所選擇的藥劑的毒性特徵，此計畫應包括精心選擇活性化合物。

【0234】 本發明還涵蓋套組（kit）（例如藥物包裝）。本發明的套組可以用於預防和/或治療疾病（例如，癌症、神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或本文描述的其他疾病或病症）。

【0235】 所提供的套組可以包含本發明的藥物組成物或化合物和容器（例如，小瓶、安瓿、瓶子、注射器和/或分液器包裝或其他適合的容器）。在一些實施方式中，所提供的套組可以視情況進一步包括第二容器，該第二容器包含用於稀釋或懸浮本發明的藥物組成物或化合物的藥物賦形劑。在一些實施方式中，將提供在容器中或第二容器中的本發明的藥物組成物或化合物結合以形成一個單位劑型。

【0236】 因此，在一個方面中，提供了包括第一容器的套組，該第一容器包括具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，或其藥物組成物。在某些實施方式中，該等套組在受試者中預防和/或治療增生性疾病係有用的。在某些實施方式中，該等套組進一步包括用於向受試者給予具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，或其藥物組成物來預防和/或治療本文描述的疾病的說明書。

治療方法

【0237】 本發明的特徵在於包括具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物的化合物、組成物和方法。在一些實施方式中，該等化合物、組成物以及方法被用於預防或治療疾病、障礙或病症。示例性疾病、障礙或病症包括但不限於神經退行性疾病、腦白質病變、癌症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病。

【0238】 在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症涉及（例如，由其引起）eIF2B活性或水平、eIF2α活性或水平、或者eIF2途徑或ISR途徑的組分的調整（例如，降低）。在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症涉及與eIF2途徑或ISR途徑（例如，eIF2途徑或ISR途徑的組分的磷酸化）的組分相關的信號途徑的調整。在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症涉及（例如由其引起）神經退行性病變。在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症涉及（例如由其引起）神經細胞死亡或功能障礙。在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症涉及（例如由其引起）神經膠質細胞死亡或功能障礙。在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症涉及（例如由其引起）eIF2B、eIF2α、或者eIF2途徑或ISR途徑的組分的水平或活性的增加。在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症涉及（例如由其引起）eIF2B、eIF2α、或者eIF2途徑或ISR途徑的組分的水平或活性的降低。

【0239】 在一些實施方式中，該疾病可以由與eIF2途徑（例如，eIF2B、eIF2α或其他組分）的成員相關的基因或蛋白質序列的突變引起。示例性的突變包括在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亞基上的胺基酸突變。在一些實施方式中，在特定蛋白質中的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、增加或缺失）可以導致結構的改變，例如，影響蛋白質功能的構象或空間變化。例如，在一些實施方式中，在活性位點內或周圍的或者接近結合位點（例如，磷酸化位點、小分子結合位點或蛋白質結合位點）的胺基酸可以突變，由此影響蛋白

質的活性。在某些情況下，該胺基酸突變（例如，胺基酸取代、增加或缺失）可以是保守的，並且可以基本上不會影響蛋白質的結構或功能。例如，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的功能。在其他情況下，胺基酸突變可能更巨大，如用大的非極性胺基酸（例如苯丙胺酸或色胺酸）取代帶電荷的胺基酸（例如天冬胺酸或賴胺酸），因此可以對蛋白質功能產生重大影響。可以使用本領域熟知的標準測序技術（例如深測序技術）容易地鑒定影響基因或蛋白質功能結構的突變的性質。在一些實施方式中，在eIF2途徑的成員中的突變可以影響具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物的結合或活性，並從而調整特定的疾病、障礙或病症或其症狀的治療。

【0240】 在一些實施方式中，eIF2蛋白質可以包括在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、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上的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、增加或缺失）。在一些實施方式中，eIF2蛋白質可以包括在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、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上的胺基酸取代。在一些實施方式中，eIF2蛋白質可以包括在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、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上的胺基酸增加。在一些實施方式中，eIF2蛋白質可以包括在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、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上的胺基酸缺失。

【0241】 在一些實施方式中，該eIF2蛋白質可以包括在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亞基中的在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、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的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、增加或缺失）。在一些實施方式中，該eIF2蛋白質可以包括在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亞基中的在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、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的胺基酸取代。在一些實施方式中，該eIF2蛋白質可以包括在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亞基中的在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、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的胺基酸增加。在一些實施方式中，該eIF2蛋白質可以包括在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亞基中的在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、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的胺基酸缺失。示例性突變包括V183F（eIF2B1亞基）、H341Q（eIF2B3）、I346T（eIF2B3）、R483W（eIF2B4）、R113H（eIF2B5）和R195H（eIF2B5）。

【0242】 在一些實施方式中，在eIF2途徑（例如，eIF2B蛋白質亞基）中的成員的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、增加或缺失）可以影響具有化學式(I)之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物的結合或活性，從而調整特定的疾病、障礙或病症或其症狀的治療。

神經退行性疾病

【0243】 在一些實施方式中，該具有化學式(I)之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療神經退行性疾病。如在此使用的術語“神經退行性疾病”是指受試者的神經系統的功能受損的疾病或病症。可以用本文描述的化合物、藥物組成物或方法治療的神經退行性疾病的實例包括亞歷山大病、進行性腦灰質萎縮、阿茲海默症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、共濟失調性毛細血管擴張、貝敦氏症（Batten disease）（也稱為Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten疾病）、瘋牛病（BSE）、卡納萬疾病、Cockayne綜合症、皮質基底節變性、克-亞二氏症、額顳失智、格施謝三氏（Gerstmann-Straussler-Scheinker）綜合症、杭丁頓氏症、HIV相關的失智、甘乃迪氏症（Kennedy's disease）、克臘伯氏病（Krabbe's disease）、庫魯病、雷維體失智、馬查多-約瑟夫病（Machado-Joseph disease）（脊髓小腦性共濟失調3型）、多系統萎縮、嗜睡病、神經萊姆病（Neuroborreliosis）、帕金森氏病、梅茨巴赫病（Pelizaeus-Merzbacher Disease）、皮克氏病（Pick's disease）、原發性側索硬化、蛋白粒子病、雷弗素姆氏病（Refsum's disease）、桑德霍夫病（Sandhoffs disease）、謝耳德氏病（Schilder's disease）、惡性貧血繼發性亞急性脊髓混合變性、精神分裂症、脊髓小腦性共濟失調（具有不同特徵的多種類型）、脊髓型肌萎縮、Steele-Richardson-Olszewski疾病或脊髓癆。

【0244】 在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括消失的白質疾病、具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調、腦白質病變、腦白質病、髓鞘形成減少病或脫髓鞘病、智力障礙綜合症、阿茲海默症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、克-亞二氏症、額顳失智、格施謝三氏（Gerstmann-Straussler-Scheinker）綜合症、杭丁頓氏症、失智（例如，HIV相關的失智或雷維體失智）、庫魯病、多發性硬化症、帕金森氏病或蛋白粒子病。

【0245】 在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括消失的白質疾病、具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調、腦白質病變、腦白質病、髓鞘形成減少病或脫髓鞘病或者智力障礙綜合症。

【0246】 在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括精神病疾病如懼空曠症 、阿茲海默症、神經性厭食症、健忘、焦慮症、注意缺陷障礙、雙極性障礙、身體畸形性疾患 、心因性暴食症、幽閉恐懼症、抑鬱、妄想、第歐根尼綜合症（Diogenes syndrome）、運用障礙、失眠、孟喬森症候群、嗜睡病、自戀型人格疾患、強迫症、精神病、恐怖障礙、精神分裂症、季節性情緒疾患、類分裂性人格疾患、夢遊、社會畏懼症、藥物濫用、遲發性運動障礙、妥瑞氏症或拔毛症。

【0247】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療消失的白質疾病。治療消失的白質疾病的示例性方法包括但不限於在受試者中減少或消除消失的白質疾病的症狀、減少白質的損失、減少髓磷脂的損失、增加髓磷脂的量、或增加白質的量。

【0248】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調。治療具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調的示例性方法包括但不限於在受試者中減少或消除具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調的症狀、增加髓磷脂水平或減少髓磷脂的損失。

【0249】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療智力障礙綜合症。治療智力障礙綜合症的示例性方法包括但不限於減少或消除智力障礙綜合症的症狀。

【0250】 在一些實施方式中，該具有化學式(I)之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療神經退行性病變。治療神經退行性病變的示例性方法包括但不限於改善精神健康、增加心理功能、減緩心理功能的下降、減少失智、延緩失智發病、提高認知能力、減少認知能力的喪失、改善記憶力、減輕記憶力的退化或延長生存期。

【0251】 在一些實施方式中，該具有化學式(I)之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療腦白質病或脫髓鞘病。示例性腦白質病包括但不限於進行性多灶性白質腦病、中毒的腦白質病、具有消失的白質的腦白質病、具有神經元的球體的腦白質病、可逆性後腦白質腦病綜合症、腦白質營養不良、伴有皮層下囊腫的巨腦性腦白質病、Charcot-Marie-Tooth障礙和德維克病（Devic's disease）。腦白質病可以包含脫髓鞘病，其可以是遺傳性或獲得性脫髓鞘病。在一些實施方式中，獲得性脫髓鞘病可以是炎性脫髓鞘病（例如，傳染性炎性脫髓鞘病或非傳染性炎性脫髓鞘病）、毒性脫髓鞘病、代謝性脫髓鞘病、缺氧性脫髓鞘病、創傷性脫髓鞘病或缺血性脫髓鞘病（例如，賓斯旺格病（Binswanger's disease））。治療腦白質病或脫髓鞘病的示例性方法包括但不限於減少或消除腦白質病或脫髓鞘病的症狀、減少髓磷脂的損失、增加髓磷脂的量、在受試者中減少白質的損失或在受試者中增加白質的量。

【0252】 在一些實施方式中，該具有化學式(I)之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療對神經系統（例如，腦）的創傷性損傷或毒素誘導的損傷。示例性創傷性腦損傷包括但不限於腦膿腫、腦震盪、局部缺血、腦出血、顱骨骨折、彌散性軸索損傷、閉鎖綜合症、或與創傷力相關的損傷、或對神經系統或腦的打擊導致對器官或組織的損傷。示例性毒素誘導的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、腦炎（例如，日本腦炎、東方馬腦炎、西尼羅河腦炎）、格-巴二氏綜合症、西登哈姆舞蹈病（Sydenham's chorea）、恐水症、麻風病、神經梅毒、蛋白粒子病或暴露在化學物質（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、多溴化的二苯基乙醚、殺有害生物劑、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障壁抑制劑）中。

【0253】 在其他實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於改善在受試者記憶。已經顯示出，藉由降低的eIF2α磷酸化促進記憶的誘導，並且藉由增加的eIF2α磷酸化損害記憶的誘導。翻譯調節劑如本文揭露的化合物（例如具有化學式 (I) 之化合物）可以用作治療劑，該等治療劑改善在人類中與記憶喪失（如阿茲海默症）有關的記憶障礙，並且在其他神經元中啟動UPR或ISR的神經障礙，從而可以對記憶鞏固如帕金森病、精神分裂症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症和蛋白粒子病具有負面影響。此外，破壞複合體完整性的eIF2γ突變將智力殘疾（智力障礙綜合症或ID）與受損的人類翻譯起始相關聯。因此，具有eIF2功能受損的兩種疾病ID和VWM顯示出不同的表型，但兩者都主要影響腦部並損害學習。在一些實施方式中，該疾病或病症係不令人滿意的記憶（例如，工作記憶、長時記憶、短期記憶或記憶鞏固）。

【0254】 在仍其他實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於改善受試者的記憶（例如，工作記憶、長時記憶、短期記憶或記憶鞏固）的方法中。在一些實施方式中，該受試者係人類。在一些實施方式中，該受試者係非人哺乳動物。在一些實施方式中，該受試者係家畜。在一些實施方式中，該受試者係狗。在

一些實施方式中，該受試者係鳥。在一些實施方式中，該受試者係馬。在實施方式中，該受試者係牛。在一些實施方式中，該受試者係靈長類。

癌症

【0255】 在一些實施方式中，具有化學式(I)之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療癌症。如在此使用的“癌症”是指人類癌症和惡性腫瘤、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病、黑素瘤等，包括固體和淋巴癌、腎癌、乳腺癌、肺癌、膀胱癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、腦癌、頭頸癌、皮膚癌、子宮癌、睾丸癌、神經膠質瘤、食道癌、肝癌（liver cancer）（包括肝癌（hepatocarcinoma））、淋巴瘤（包括B-急性淋巴母細胞淋巴瘤）、非霍奇金淋巴瘤（例如，伯基特淋巴瘤（Burkitt's）、小細胞淋巴瘤和大細胞淋巴瘤）、霍奇金氏淋巴瘤、白血病（包括AML、ALL和CML）和/或多發性骨髓瘤。在一些另外的例子中，“癌症”是指肺癌、乳腺癌、卵巢癌、白血病、淋巴瘤、黑素瘤、胰腺癌、肉瘤、膀胱癌、骨骼癌、腦癌、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、轉移性癌症或惡性腫瘤。

【0256】 如在此使用的術語“癌症”是指在哺乳動物中發現的所有類型的癌症、瘤或惡性腫瘤，包括白血病、淋巴瘤、惡性腫瘤和肉瘤。可以用本文提供的化合物、藥物組成物或方法治療的示例性癌症包括淋巴瘤、肉瘤、氣囊癌、骨骼癌、腦腫瘤、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、乳腺癌（例如，ER陽性、ER陰性、化療耐藥、赫賽汀耐藥、HER2陽性、阿黴素耐藥、他莫昔芬耐藥、導管癌、小葉癌、原發性、轉移性的）、卵巢癌、胰腺癌、肝癌（例如，肝細胞癌）、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、類癌瘤、肉瘤）、多形性成膠質細胞瘤、膠質瘤或黑素瘤。另外的實例包括甲狀腺、內

分泌系統、腦、乳腺、宮頸、結腸、頭頸、肝、腎、肺、非小細胞肺、黑素瘤、間皮瘤、卵巢、肉瘤、胃、子宮或髓母細胞瘤的癌症，霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、成神經細胞瘤、膠質瘤、多形性成膠質細胞瘤、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、惡性胰島素瘤、惡性類癌瘤、膀胱腫瘤、惡化前的皮膚損傷、睾丸癌、淋巴瘤、甲狀腺癌、成神經細胞瘤、食道癌、泌尿生殖系統癌症、惡性高鈣血症、子宮內膜癌、腎上腺皮質癌、內分泌或外分泌胰腺的腫瘤、髓樣甲狀腺癌、甲狀腺髓樣癌、黑素瘤、結腸直腸癌、乳頭狀甲狀腺癌、肝細胞癌、乳頭的佩吉特氏病、乳腺葉狀腫瘤、小葉癌、導管癌、胰臟星狀細胞癌、肝星狀細胞癌或前列腺癌。

【0257】 術語“白血病”廣泛地指造血器官的進行性、惡性疾病，其特徵在於血液和骨髓中白血球及其先質的變形和發育變形。通常在臨床上，白血病基於以下各項進行分類：（1）急性或慢性疾病的持續時間和性質；（2）涉及的細胞類型；骨髓（骨髓性的），淋巴（淋巴源性的）或單核細胞；和（3）血液白血病或白血病（亞白血病的）中異常細胞數量增加或不增加。可以用本文提供的化合物、藥物組成物或方法治療的示例性白血病包括例如，急性非淋巴細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、急性粒細胞性白血病、慢性粒細胞性白血病、急性早幼顆粒細胞性白血病、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、胚胎細胞白血病、牛白血病、慢性粒細胞性白血病、皮膚白血病、幹細胞性白血病、嗜酸性顆粒細胞性白血病、Gross白血病、毛細胞白血病、血母細胞性白血病（hemoblastic leukemia）、血母細胞性白血病（hemocytoblastic leukemia）、組織細胞白血病、幹細胞性白血病、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、成淋巴細胞性白血病、淋巴細胞性白血病、淋巴細胞白血病、淋巴性白血病、淋巴肉瘤細胞白血病、

肥大細胞白血病、巨核細胞白血病、小原粒型白血病、單核球性白血病、原顆粒細胞性白血病、髓細胞性白血病、髓性顆粒細胞性白血病、慢性骨髓單核球性白血病、Naegeli型白血病、漿細胞白血病、多發性骨髓瘤、漿細胞性白血病、前髓細胞性白血病、裡德爾細胞白血病、希林氏白血病、幹細胞性白血病、亞白血病性白血病或未分化細胞白血病。

【0258】 術語“肉瘤”通常是指由像胚胎結締組織的物質組成的腫瘤，並且通常由嵌入纖維狀或均質物質中的緊密堆積的細胞組成。可以用本文提供的化合物、藥物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、Abemethy氏肉瘤、脂肉瘤、脂肪肉瘤、腺泡狀軟組織肉瘤、成釉細胞肉瘤、葡萄狀肉瘤、綠色瘤肉瘤、絨膜癌、胚胎肉瘤、腎母細胞瘤肉瘤、子宮內膜間質肉瘤、間質肉瘤、Ewing氏肉瘤、筋膜肉瘤、成纖維細胞肉瘤、巨細胞肉瘤、粒細胞肉瘤、霍奇金氏肉瘤、特發性多發性色素沈著出血性肉瘤、B細胞免疫母細胞肉瘤、淋巴瘤、T細胞的免疫母細胞肉瘤、詹恩遜氏肉瘤、卡波濟氏肉瘤、庫普弗細胞肉瘤、血管肉瘤、白色肉瘤、惡性間質瘤肉瘤、骨旁骨肉瘤、網狀細胞肉瘤、魯斯氏肉瘤、漿液囊性肉瘤、滑膜肉瘤或毛細血管擴張肉瘤。

【0259】 術語“黑素瘤”被認為意指由皮膚和其他器官的黑色素細胞系統產生的腫瘤。可以用本文提供的化合物、藥物組成物或方法治療的黑素瘤包括例如，肢端雀斑樣痣黑素瘤、無黑素性黑素瘤、良性幼年黑素瘤、Cloudman氏黑素瘤、S91黑素瘤、哈-帕二氏黑素瘤、少年黑素瘤、惡性雀斑樣痣黑素瘤、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。

【0260】 術語“惡性腫瘤”是指由傾向於滲透周圍組織並引起轉移的上皮細胞組成的惡性新生長。可以用本文提供的化合物、藥物組成物或方法治療的示例性惡性腫瘤包括，例如，甲狀腺髓樣癌、家族性甲狀腺髓質癌、腺泡癌、

腺泡狀癌、腺樣囊性癌、腺樣囊性癌、腺癌、腎上腺皮質癌、肺泡上皮癌、肺泡細胞癌、基底細胞癌、基底樣細胞瘤、基底樣癌、基底鱗狀細胞癌、細支氣管肺泡細胞癌、支氣管癌（bronchiolar carcinoma）、支氣管癌（bronchogenic carcinoma）、腦樣癌、膽管細胞癌、絨膜上皮癌、膠樣癌、粉刺性癌、子宮體癌、篩狀癌、鎧甲狀癌、皮膚癌、柱狀癌、柱狀細胞癌、導管癌（duct carcinoma）、導管癌（ductal carcinoma）、硬癌、胚胎性癌、髓樣癌、鱗狀細胞癌、腺樣上皮細胞癌、外生型癌、潰瘍性癌、纖維癌、膠樣癌、膠狀癌、巨細胞癌（giant cell carcinoma）、巨細胞癌（carcinoma gigantocellulare）、腺癌、粒層細胞癌、基底細胞癌、多血癌、肝細胞癌、嗜酸細胞腺癌、透明細胞癌、腎上腺樣癌、幼稚性胚胎性癌、原位癌、表皮內癌、上皮內癌、侵蝕性潰瘍、庫爾奇茨基細胞癌（Kulchitzky-cell carcinoma）、大細胞癌、豆狀癌（lenticular carcinoma）、豆狀癌（carcinoma lenticulare）、脂瘤樣癌（lipomatous carcinoma）、小葉癌、淋巴上皮癌、髓樣癌（carcinoma medullare）、髓樣癌（medullary carcinoma）、黑色素癌、軟癌、黏液癌（mucinous carcinoma）、黏液癌（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、骨樣癌（carcinoma ossificans）、骨樣癌（osteoid carcinoma）、乳頭狀癌、門靜脈周癌、浸潤前癌、棘細胞癌、腦樣癌（pultaceous carcinoma）、腎細胞癌、貯備細胞癌、肉瘤樣癌、施奈德癌（schneiderian carcinoma）、硬癌（scirrhous carcinoma）、陰囊癌（carcinoma scroti）、印戒細胞癌（signet-ring cell carcinoma）、單純癌、小細胞癌、馬鈴薯狀癌（solanoid carcinoma）、球狀細胞癌（spheroidal cell carcinoma）、梭形細胞癌、海綿樣癌、鱗癌、鱗狀細胞癌、繩樣癌（string carcinoma）、血管擴張性癌（carcinoma telangiectaticum）、血管擴張性癌（carcinoma telangiectodes）、

移行細胞癌、結節性皮癌（carcinoma tuberosum）、小管癌（tubular carcinoma）、結節性皮癌（tuberous carcinoma）、疣狀癌或絨毛狀癌。

【0261】 在一些實施方式中，該具有化學式(I)之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療胰腺癌、乳腺癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞的癌症。例如本文中的某些方法藉由減少或降低或預防癌症的發生、生長、轉移或發展來治療癌症。在一些實施方式中，描述在本文的方法可以用於藉由減少或消除癌症的症狀來治療癌症。在一些實施方式中，該具有化學式(I)之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物可以作為在組成物中的單一試劑或在組成物中與其他試劑結合以治療本文描述的癌症（例如，胰腺癌、乳腺癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞的癌症）。

炎性疾病

【0262】 在一些實施方式中，該具有化學式(I)之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療炎性疾病。如在此使用的術語“炎性疾病”是指以異常炎症為特徵的疾病或病症（例如與不患有疾病的健康人的對照相比，炎症水平增加）。炎性疾病的實例包括術後認知功能障礙、關節炎（例如，類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、幼年性特發性關節炎）、全身性紅斑狼瘡（SLE）、重症肌無力、青少年型糖尿病、1型糖尿病、格巴二氏症候群、橋本氏腦炎、橋本氏甲狀腺炎、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、休格倫氏症候群、血管炎、腎小球腎炎、自身免疫性甲狀腺炎、貝切特氏病、克羅恩病、潰瘍性結腸炎、大皰性類天皰瘡、類肉瘤病、魚鱗癬、格雷夫斯眼病、炎症性腸病、阿狄孫氏病、白斑病、氣喘（例如，變應性氣喘）、尋常痤瘡、乳糜瀉、慢性前列腺炎、炎症性腸病、盆腔炎、再灌注損傷、類肉瘤病、移植排斥、間質性膀胱炎、動脈粥樣硬化和異位性皮膚炎。與炎症和炎

症疾病（例如異常表現係疾病的症狀或原因或標誌物）相關的蛋白質包括白血球介素-6（IL-6）、白血球介素-8（IL-8）、白血球介素-18（IL-18）、TNF-α（腫瘤壞死因子-α）和C反應蛋白（CRP）。

【0263】 在一些實施方式中，該炎性疾病包括術後認知功能障礙、關節炎（例如，類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎或幼年性特發性關節炎）、全身性紅斑狼瘡（SLE）、重症肌無力、糖尿病（例如，青少年型糖尿病或1型糖尿病）、格巴二氏症候群、橋本氏腦炎、橋本氏甲狀腺炎、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、休格倫氏症候群、血管炎、腎小球腎炎、自身免疫性甲狀腺炎、貝切特氏病、克羅恩病、潰瘍性結腸炎、大皰性類天皰瘡、類肉瘤病、魚鱗癬、格雷夫斯眼病、炎症性腸病、阿狄孫氏病、白斑病、氣喘（例如，變應性氣喘）、尋常痤瘡、乳糜瀉、慢性前列腺炎、盆腔炎、再灌注損傷、類肉瘤病、移植排斥、間質性膀胱炎、動脈粥樣硬化或異位性皮膚炎。

【0264】 在一些實施方式中，該炎性疾病包括術後認知功能障礙，其是指手術後的認知功能（例如記憶或執行功能（例如工作記憶、推理、任務靈活性、處理速度或問題解決））的下降。

【0265】 在其他實施方式中，該治療方法係本發明的方法。例如，治療術後認知功能障礙的方法可以包括預防術後認知功能障礙或術後認知功能障礙的症狀，或者藉由在手術前給予本文描述的化合物降低術後認知功能障礙的症狀的嚴重性。

【0266】 在一些實施方式中，該具有化學式(I)之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於藉由減少或消除疾病的症狀來治療炎性疾病（例如，本文描述的炎性疾病）。在一些實施方式中，該具有化學式(I)之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、

互變異構物或立體異構物可以作為在組成物中的單一試劑或在組成物中與其他試劑結合以治療炎性疾病（例如，本文描述的炎性疾病）。

肌肉骨骼疾病

【0267】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療肌肉骨骼疾病。如在此使用的術語“肌肉骨骼疾病”是指受試者的肌肉骨骼系統（例如，肌肉、韌帶、腱、軟骨或骨骼）的功能受損的疾病或病症。可以用具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物治療的示例性肌肉骨骼疾病包括肌肉萎縮（例如，杜興氏肌肉失養症、貝克肌營養不良、遠端肌營養不良、先天性肌營養不良、埃-德二氏肌營養不良（Emery-Dreifuss muscular dystrophy）、面肩胛肱型肌營養不良、或強直性肌營養不良）、多發性硬化症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、原發性側索硬化、進行性肌萎縮症、進行性延髓性麻痹、假延髓性麻痹、脊髓性肌萎縮、進行性脊髓延髓肌萎縮症（progressive spinobulbar muscular atrophy）、脊髓性痙攣（spinal cord spasticity）、脊髓性肌肉萎縮症、重症肌無力、神經痛、纖維肌痛 (fibromyalgia)、馬查多-約瑟夫病（Machado-Joseph disease）、痙攣肌束震顫綜合症、弗裡德希氏共濟失調、肌肉消耗障礙（例如，肌肉萎縮、少肌症、惡病體質）、包涵體肌病、運動神經元病或癱瘓。

【0268】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於藉由減少或消除疾病的症狀來治療肌肉骨骼疾病（例如，本文描述的肌肉骨骼疾病）。在一些實施方式中，該治療的方法包括治療與肌肉骨骼疾病相關的肌肉痛或肌肉僵硬。在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物可以作為在組成物中的單一試劑

或在組成物中與其他試劑結合以治療肌肉骨骼疾病（例如，本文描述的肌肉骨骼疾病）。

代謝疾病

【0269】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療代謝疾病。如在此使用的術語“代謝疾病”是指影響受試者的代謝過程的疾病或病症。可以用具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物治療的示例性代謝疾病包括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，I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠期糖尿病）、苯酮尿症、增殖性視網膜病變或卡恩斯-塞爾（Kearns-Sayre）病。

【0270】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於藉由減少或消除疾病的症狀來治療代謝疾病（例如，本文描述代謝疾病）。在一些實施方式中，治療方法包括減少或消除包括升高的血壓、升高的血糖水平、體重增加、疲勞、視力模糊、腹痛、腸胃氣脹、便秘、腹瀉、黃疸等在內的症狀。在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物可以作為在組成物中的單一試劑或在組成物中與其他試劑結合以治療代謝疾病（例如，本文描述的肌肉骨骼疾病）。

增加蛋白質生產的方法

【0271】 在另一個方面中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物可以在需要增加蛋白質產量輸出的應用中是有用的，如用於蛋白質生產的體外無細胞系統中。

【0272】 在一些實施方式中，本發明的特徵在於增加細胞或體外表現系統的蛋白質表現的方法，該方法包括向該細胞或表現系統給予有效量化合物，其中該化合物係具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物。在一些實施方式中，該方法係藉由細胞增加蛋白質表現的方法，並且該方法包括向該細胞給予有效量的本文描述的化合物（例如具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物）。在其他實施方式中，該方法係藉由體外蛋白質表現系統增加蛋白質表現的方法，並且該方法包括向該體外（例如無細胞）蛋白質表現系統給予有效量的本文描述的化合物（例如具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物）。

【0273】 在一些實施方式中，本發明的特徵在於增加在疾病、障礙或病症（例如，腦白質病變、腦白質病、髓鞘形成減少病或脫髓鞘病、肌肉萎縮疾病或少肌症）中的蛋白質表現的方法，該疾病、障礙或病症特徵在於異常或降低水平的蛋白質生產。

【0274】 在一些實施方式中，本文所列的化合物提供為藥物組成物，該等藥物組成物包括具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物、以及藥學上可接受的賦形劑。在該方法的實施方式中，將具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物與第二試劑（例如治療劑）共同給予。在該方法的另一個實施方式中，將具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物與第二試劑（例如治療劑）以治療有效量共同給予。在實施方式中，該第二試劑係用於改善記憶的試劑。

聯合治療

【0275】 在一個方面中，本發明的特徵在於藥物組成物，該藥物組成物包含具有化學式(I)之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物以及第二試劑（例如第二治療劑）。在一些實施方式中，該藥物組成物包括處於治療有效量的第二試劑（例如第二治療劑）。在一些實施方式中，第二試劑係用於治療癌症，神經退行性疾病，腦白質病變，炎性疾病，肌肉骨骼疾病，代謝疾病，或者與eIF2B、eIF2α或eIF2途徑或ISR途徑的組分功能受損有關的疾病或障礙的試劑。

【0276】 描述在此的化合物可以相互組合使用；與其他已知在治療癌症，神經退行性疾病，炎性疾病，肌肉骨骼疾病，代謝疾病或者與eIF2B，eIF2α或eIF2途徑或ISR途徑的組分功能受損有關的疾病或障礙中有用的活性試劑組合使用；或者與可能不是單獨有效的，但可能有助於活性劑的療效的輔助性試劑組合使用。

【0277】 在一些實施方式中，共同給予包括在第二活性劑的0.5小時、1小時、2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、16小時、20小時或24小時內給予一種活性劑。共同給藥包括同時、大約同時（例如，彼此在約1分鐘、5分鐘、10分鐘、15分鐘、20分鐘或30分鐘內）、或以任何順序依次給予兩種活性劑。在一些實施方式中，可以藉由共同配製來實現共同給藥，即製備包括兩種活性劑的單一藥物組成物。在其他實施方式中，可以分別配製活性劑。在另一個實施方式中，該活性劑和/或輔助性試劑可以是彼此連接的或共軛的。在一些實施方式中，描述在此的化合物可以與用於癌症，神經退行性疾病，腦白質病變，炎性疾病，肌肉骨骼疾病，代謝疾病或者與eIF2B、eIF2α或eIF2途徑或ISR途徑的組分功能受損有關的疾病或障礙的療法聯合。

【0278】 在實施方式中，該第二試劑係抗癌劑。在實施方式中，該第二試劑係化學治療劑。在實施方式中，該第二試劑係用於改善記憶的試劑。在實

施方式中，該第二試劑係用於治療神經退行性疾病的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療腦白質病變的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療消失的白質疾病的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療智力障礙綜合症的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療胰腺癌的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療乳腺癌的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療多發性骨髓瘤的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療骨髓瘤的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療分泌細胞的癌症的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於減少eIF2α磷酸化的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於抑制由eIF2α磷酸化活化的途徑的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於抑制由eIF2α活化的途徑的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於抑制整合應激反應的試劑。在實施方式中，該第二試劑係抗炎劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療術後認知功能障礙的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療創傷性腦損傷的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療肌肉骨骼疾病的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療代謝疾病的試劑。在實施方式中，該第二試劑係抗糖尿病的試劑。

抗癌劑

【0279】 “抗癌劑”根據其簡單的普通的含義使用，並且是指具有抗腫瘤特性或抑制細胞生長或增殖的能力的組成物（例如化合物、藥物、拮抗劑、抑制劑、調節劑）。在一些實施方式中，抗癌劑係化學治療劑。在一些實施方式中，抗癌劑係本文鑒定的在治療癌症的方法中具有效用的試劑。在一些實施方式中，抗癌劑係由FDA或美國以外的國家的類似管理機構批准用於治療癌症的試劑。抗癌劑的實例包括但不限於MEK（例如MEK1、MEK2或MEK1和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）、烷基化試劑（例如，環磷醯胺、依弗醯胺（ifosfamide）、苯丁酸氮芥（chlorambucil）、白消安（busulfan）、美法侖（melphalan）、氮芥（mechlorethamine）、烏拉莫司汀（uramustine）、噻替派（thiotepa）、亞硝基脲、氮芥（nitrogen mustards）（例如，氮芥、環磷醯胺、瘤可寧（chlorambucil）、美法侖）、乙烯亞胺和甲基三聚氰胺（例如，六甲基三聚氰胺、噻替派）、烷基磺酸鹽（例如，白消安）、亞硝基脲（例如，卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、鏈脲菌素）、三氮烯（氨烯咪胺）、抗代謝物（例如，5-硫唑嘌呤、甲醯四氫葉酸（leucovorin）、希羅達（capecitabine）、氟達拉濱（fludarabine）、吉西他濱（gemcitabine）、培美曲塞（pemetrexed）、雷替曲塞（raltitrexed）、葉酸類似物（例如，胺甲喋呤）或嘧啶類似物（例如，氟尿嘧啶（fluorouracil）、氟尿苷（floxouridine）、阿糖孢苷（Cytarabine）、嘌呤類似物（例如，巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁（pentostatin）等等）、植物鹼（例如，長春新鹼、長春花鹼、長春瑞濱（vinorelbine）、長春地辛（vindesine）、鬼臼毒素（podophyllotoxin）、紫杉醇、多西他賽等等）、拓撲異構酶抑制劑（例如，伊立替康（irinotecan）、拓撲替康（topotecan）、安吖啶（amsacrine）、依託泊苷（etoposide）（VP 16）、磷酸依託泊苷、替尼泊苷（teniposide）等等）、抗腫瘤抗生素（例如，阿黴素（doxorubicin）、阿德力黴素（adriamycin）、道諾黴素（daunorubicin）、表柔比星（epirubicin）、放線菌素（actinomycin）、爭光黴素（bleomycin）、絲裂黴素（mitomycin）、米托蒽醌（mitoxantrone）、普卡黴素（plicamycin）等等）、含鉑類化合物（例如順鉑、奧沙利鉑（oxaloplatin）、卡鉑）、蒽醌（例如，米托蒽醌（mitoxantrone））、取代脲（例如，羥基脲）、甲基肼衍生物（例如，甲基苄肼）、腎上腺皮質抑制劑（例如，米托坦（mitotane）、氨魯米特

（aminoglutethimide））、表鬼臼毒素（例如，依託泊苷（etoposide））、抗生素（例如，道諾黴素（daunorubicin）、阿黴素（doxorubicin）、爭光黴素）（bleomycin）、酶（例如，左旋天冬醯胺酶）、絲裂原活化蛋白激酶信號抑制劑（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）、棉子酚gossyphol）、genasense、多元酚E、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位基（TRAIL）、5-氮雜-2'-去氧胞苷、全反式視黃酸、阿黴素、長春新鹼、依託泊苷、吉西他濱或胞苷或健澤、伊馬替尼（imatinib）（Gleevec.RTM.）、格爾德黴素（geldanamycin）、17-N-烷基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素（17-AAG）、夫拉平度（flavopiridol）、LY294002、硼替佐米、曲妥單抗、BAY 1 1-7082、PKC412、PD184352、20-epi-l、25二羥維生素D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍（abiraterone）；阿柔比星（aclarubicin）；醯基夫文（acylfulvene）；腺環戊醇（adecypenol）；阿多來新（adozelesin）；阿地白介素（aldesleukin）；ALL-TK拮抗劑；六甲蜜胺；氨莫司汀；阿米多克斯（amidox）；氨磷汀；胺基乙醯丙酸；氨柔比星（amrubicin）；安吖啶（amsacrine）；阿那格雷（anagrelide）；阿那曲唑（anastrozole）；穿心蓮內酯（andrographolide）；血管生成抑制劑（angiogenesis inhibitors）；拮抗劑D（antagonist D）；拮抗劑G（antagonist G）；安雷利克斯（antarelix）；抗背部化形態發生蛋白-1；抗雄激素藥，前列腺癌；抗雌激素藥；抗瘤酮；反義寡核苷酸；阿非迪黴素甘胺酸；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調節劑；脫嘌呤核酸；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；asulacrine；阿他美坦（atamestane）；阿莫司汀（atrimustine）；axinastatin 1；axinastatin 2；axinastatin 3；阿紮司瓊（azasetron）；阿紮毒素（azatoxin）；重氮酪胺酸（azatyrosine）；漿果赤黴素III衍生物；balanol；巴馬

司他（batimastat）；BCR/ABL拮抗劑；苯并二氫卟酚（benzochlorins）；苯甲醯星狀孢菌素（benzoylstaurosporine）；β-內醯胺衍生物；β-alethine；亞阿克拉黴素B；樺木酸；bFGF抑制劑；比卡魯胺（bicalutamide）；比生群（bisantrene）；雙吖丙啶基精胺（bisaziridinylspermine）；雙奈法德（bisnafide）；Bistratene A；比折來新（bizelesin）；；breflate；溴匹立明（bropirimine）；布度鈦（budotitane）；丁胱亞磺醯亞胺；卡泊三醇（calcipotriol）；卡弗他丁C（calphostin C）；喜樹鹼衍生物；金絲雀痘IL-2；卡培他濱（capecitabine）；甲醯胺-胺基-三唑；羧基醯胺基三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨衍生的抑制劑；卡折來新（carzelesin）；酪蛋白激酶抑制劑（ICOS）；粟樹精胺；天蠶素B（cecropin B）；西曲瑞克（cetrorelix）；二氫卟酚（chlorins）；氯喹喔啉磺醯胺；西卡前列素（cicaprost）；順卟啉（cis-porphyrin）；克拉屈濱（cladribine）氯米芬類似物；克黴唑（clotrimazole）；柯林斯黴菌素A（collismycin A）；柯林斯黴菌素B（collismycin B）；康普瑞汀A4（combretastatin A4）；考布他汀（combretastatin）類似物；conagenin；crambescidin 816；克立那托（crisnatol）；念珠藻環肽8（cryptophycin 8）；念珠藻環肽A衍生物（cryptophycin A derivatives）；庫拉素A（curacin A）；環戊蒽醌（cyclopentanthraquinones）；cycloplatam；cypemycin；阿糖胞苷十八烷基磷酸酯；溶細胞因子（cytolytic factor）；磷酸己烷雌酚（cytostatin）；達昔單抗（dacliximab）；地西他濱（decitabine）；脫氫膜海鞘素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）；地吖醌（diaziquone）；膜海鞘素B（didemnin B）；didox；二乙基去甲精胺（diethylnorspermine）；二氫-5-氮雜胞苷（dihydro-5-azacytidine）；9-二氧雜黴菌素（9-dioxamycin）；聯苯螺莫司汀（diphenyl spiromustine）；二十二醇（docosanol）；朵拉司瓊（dolasetron）；去氧氟尿苷（doxifluridine）；屈洛昔

芬（droloxifene）；屈大麻酚（dronabinol）；多卡米新SA（duocarmycin SA）；依布硒（ebselen）；依考莫司汀（ecomustine）；依地福新（edelfosine）；依決洛單抗（edrecolomab）；依洛尼塞（eflornithine）；欖香烯（elemene）；乙嘧替氟（emitefur）；表柔比星（epirubicin）；依立雄胺（epristeride）；雌莫司汀（estramustine）類似物；雌激素激動劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑（etanidazole）；磷酸依託泊苷（etoposide phosphate）；依西美坦（exemestane）；法屈唑（fadrozole）；法紮拉濱（fazarabine）；芬維A胺（fenretinide）；非格司亭（filgrastim）；非那雄胺（finasteride）；黃酮吡多（flavopiridol）；氟卓斯汀（flezelastine）；fluasterone（fluasterone）；氟達拉濱（fludarabine）；氟鹽酸柔紅黴素（fluorodaunorunicin hydrochloride）；福酚美克（forfenimex）；福美斯坦（formestane）；福司曲星（fostriecin）；福莫司汀（fotemustine）；釓替沙林（gadolinium texaphyrin）；硝酸鎵（gallium nitrate）；加洛他濱（galocitabine）；加尼瑞克（ganirelix）；明膠酶抑制劑（gelatinase inhibitors）；吉西他濱（gemcitabine）；谷胱甘肽抑制劑；hepsulfam；調蛋白（heregulin）；六甲撐二乙醯胺（hexamethylene bisacetamide）；金絲桃素（Hypericin）（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）；咪唑并吖啶酮（imidazoacridones）；咪喹莫特（imiquimod）；免疫促進劑肽；胰島素樣生長因子-1受體抑制劑（insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor）；干擾素激動劑（interferon agonists）；干擾素類（interferons）；白血球介素（interleukins）；碘苄胍（iobenguane）；碘阿黴素（iododoxorubicin）；依波米醇（ipomeanol），4-；伊羅普拉（iroplact）；伊索拉定（irsogladine）；isobengazole；異高軟海綿B（isohomohalicondrin B）；伊他司瓊（itasetron）；jasplakinolide；海蛞蝓提取物（kahalalide F）；三乙酸層狀素N（lamellarin-N triacetate）；蘭瑞

肽（lanreotide）；leinamycin；來格司亭（lenograstim）；硫酸香菇多糖（lentinan sulfate）；leptolstatin；來曲唑（letrozole）；白血病抑制因子；白血球α干擾素；亮丙瑞林+雌性激素+黃體酮（leuprolide+estrogen+progesterone）；亮丙瑞林（leuprorelin）；左旋咪唑（levamisole）；利羅唑（liarozole）；線性多胺類似物；親脂性二糖肽；親脂性鉑化合物；lissoclinamide 7；洛鉑；蚯蚓磷脂（lombricine）；洛美曲索（lometrexol）；氯尼達明（lonidamine）；洛索蒽醌（losoxantrone）；洛伐他汀（lovastatin）；洛索立賓（loxoribine）；勒托替康（lurtotecan）；替沙林鐨（lutetium texaphyrin）；利索茶鹼（lysofylline）；裂解肽（lytic peptides）；美坦新（maitansine）；制甘糖酶素A（mannostatin A）；馬立馬司他（marimastat）；馬索羅酚（masoprocol）；乳腺絲抑蛋白（maspin）；基質溶解因子抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾（menogaril）；美巴龍（merbarone）；美替瑞林（meterelin）；甲硫胺酸酶（methioninase）；甲氧氯普胺（metoclopramide）；MIF抑制劑；米非司酮；米替福新；米立司亭；錯配的雙鏈RNA；米托胍腙（mitoguazone）；二溴衛矛醇（mitolactol）；絲裂黴素類似物；米托萘胺（mitonafide）；促分裂原毒素成纖維細胞生長因子-皂草毒；米托蒽醌（mitoxantrone）；莫法羅汀（mofarotene）；莫拉司亭（molgramostim）；單株抗體，人絨毛膜促性腺激素；單磷醯脂質A+分枝桿菌細胞壁sk；莫哌達醇（mopidamol）；多重抗藥性基因的抑制劑；基於多種腫瘤抑制基因蛋白1的療法；芥子抗癌劑；mycaperoxide B；分支桿菌的細胞壁提取物；myriaporone；N-乙醯基地那林（N-acetyldinaline）；N-取代的苯醯胺（N-substituted benzamides）；那法瑞林（nafarelin）；那瑞替噴（nagrestip）；納洛酮+噴他佐辛（naloxone+pentazocine）；napavin（napavin）；naphterpin；那托司亭（nartograstim）；奈達鉑（nedaplatin）；奈莫柔比星（nemorubicin）；奈立膦酸（neridronic acid）；中性肽鏈內切酶（neutral endopeptidase）；尼魯米特

（nilutamide）；nisamycin；一氧化氮調節劑（nitric oxide modulators）；氮氧化物抗氧化劑（nitroxide antioxidant）；nitrullyn；06-苄基鳥嘌呤（06-benzylguanine）；奧曲肽（octreotide）；okicenone；寡核苷酸（oligonucleotides）；奧那司酮（onapristone）；昂丹司瓊（ondansetron）；昂丹司瓊（ondansetron）；oracin；口服細胞因子誘導劑；奧馬鉑（ormaplatin）；奧沙特隆（osaterone）；奧沙利鉑；oxaunomycin；palauamine；palmitoylrhizoxin；帕米膦酸；人參炔三醇；帕米膦酸（pamidronic acid）；人參炔三醇（panaxytriol）；帕諾米芬（panomifene）；副球菌素（parabactin）；帕折普汀（pazelliptine）；培門冬酶（pegaspargase）；培得星（peldesine）；木聚硫鈉（pentosan polysulfate sodium）；噴司他丁（pentostatin）；pentrozole；全氟溴烷（perflubron）；培磷醯胺（perfosfamide）；紫蘇醇（perillyl alcohol）；苯連氮黴素（phenazinomycin）；苯乙酸酯（phenylacetate）；磷酸酯酶抑制劑（phosphatase inhibitors）；沙培林（picibanil）；鹽酸毛果芸香鹼（pilocarpine hydrochloride）；吡柔比星（pirarubicin）；吡曲克辛（piritrexim）；placetin A；placetin B；纖溶酶原啟動物抑制劑；鉑複合物；鉑化合物；鉑-三胺複合物；卟吩姆鈉（porfimer sodium）；甲基絲裂黴素（porfiromycin）；強體松；丙基雙-吖啶酮；前列腺素J2；蛋白酶抑制劑；基於蛋白A的免疫調節劑；蛋白激酶C抑制劑；蛋白激酶C抑制劑，微藻；蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紫紅素；吡唑啉吖啶；吡哆氧基化（pyridoxylated）血紅蛋白聚氧化乙烯共軛物；raf拮抗劑；雷替曲塞；雷莫司瓊；ras法呢基蛋白轉移酶抑制劑；ras抑制劑；ras-GAP抑制劑；去甲基瑞替普汀（retelliptine demethylated）；銸Re 186依替膦酸鹽；根黴素（rhizoxin）；核糖核酸酶（ribozymes）；RII維甲醯胺（retinamide）；羅穀亞胺（rogletimide）；羅希吐鹼（rohitukine）；羅莫肽（romurtide）；羅喹美克（roquinimex）；rubiginone B1；ruboxyl；沙芬戈（safingol）；saintopi；rubiginone B1；ruboxyl；沙芬戈（safingol）；

saintopin；SarCNU；肌肉葉綠醇A；沙格司亭；Sdi 1模擬物；司莫司汀；衰老衍生的抑制劑1；正義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；信號轉導調節劑；單鏈抗原結合蛋白；西佐呋喃（sizofuran）；索布佐生（sobuzoxane）；硼卡鈉（sodium borocaptate）；苯乙酸鈉；solverol；生長介素結合蛋白；索納明；膦門冬酸；穗黴素D；螺莫司汀（spiromustine）；斯耐潘定（splenopentin）；海綿素1；角鯊胺；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；斯蒂匹醯胺；間充質溶解素抑制劑；sulfinosine；強效的血管活性腸肽拮抗劑；suradista；蘇拉明（suramin）；苦馬豆素（swainsonine）；合成的糖胺聚糖；他莫司汀；他莫昔芬甲碘化物；牛磺莫司汀（tauromustine）；他紮羅汀（tazarotene）；替可加蘭鈉（tecogalan sodium）；替加氟（tegafur）；tellurapyrylium；端粒酶抑制劑；替莫泊芬；替莫唑胺；替尼泊苷；四氯十氧化物；tetrazomine；thaliblastine；噻可拉林（thiocoraline）；血小板生成素；促血小板生成素模擬物；胸腺法新（thymalfasin）；胸腺生成素受體激動劑；胸腺曲南；促甲狀腺激素；錫乙基初卟啉紫紅素；替拉紮明（tirapazamine）；二茂基二氯化鈦；topsentin；托瑞米芬；全能幹細胞因子；翻譯抑制劑；維甲酸（tretinoin）；三乙醯尿苷；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；酪胺酸磷酸化抑制劑；UBC抑制劑；烏苯美司（ubenimex）；泌尿生殖竇衍生的生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽；variolin B；載體系統，紅血球基因療法；維拉雷瑣；藜蘆胺；verdins；維替泊芬；（vinorelbine）；vinxaltine；vitaxin；伏氯唑（vorozole）；紮諾特隆（zanoterone）；折尼鉑（zeniplatin）；亞芐維C（zilascorb）；淨司他丁斯酯（zinostatin stimalamer）；阿德力黴素（Adriamycin）；更生黴素（Dactinomycin）；博來黴素（Bleomycin）、長春花鹼、順鉑、阿西維辛（acivicin）；阿柔比星；鹽酸阿考達唑（acodazole hydrochloride）；阿克羅寧（acronine）；阿多來新（adozelesin）；

阿地白介素（aldesleukin）；六甲蜜胺（altretamine）；安波黴素（ambomycin）；醋酸阿美蒽醌（ametantrone acetate）；胺基苯乙哌酮（aminoglutethimide）；安吖啶（amsacrine）；阿那曲唑（anastrozole）；安麴黴素（anthramycin）；天冬醯胺酶（asparaginase）；曲林菌素（asperlin）；阿紮胞苷（azacitidine）；阿紮替派（azetepa）；阿佐黴素（azotomycin）；巴馬司他（batimastat）；苯佐替派（benzodepa）；比卡魯胺；鹽酸雙蒽生（bisantrene hydrochloride）；二甲磺酸雙奈法德（bisnafide dimesylate）；比折來新；硫酸博來黴素（bleomycin sulfate）；布喹那鈉（brequinar sodium）；溴匹立明（bropirimine）；白消安；放線菌素c；卡普睾酮（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）；甲橫酸克立那托（crisnatolmesylate）；環磷醯胺；阿糖胞苷；達卡巴啡（dacarbazine）；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（dezaguaninemesylate）；地吖醌（diaziquone）；多柔比星（doxorubicin）；鹽酸阿黴素；屈洛昔芬（droloxifene）；梓檨酸屈洛昔芬梓（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）；恩普氨酯（enpromate）；依匹哌啶（epipropidine）；鹽酸表柔比星；厄布洛唑（erbulozole）；鹽酸伊索比星（esorubicin hydrochloride）；雌莫司汀；雌莫司汀憐酸酯鈉（estramustine phosphate sodium）；依他硝唑（etanidazole）；依託泊苷（etoposide）；磷酸依託泊苷氯苯乙嘧胺（etoprine）；鹽酸法倔唑（fadrozole hydrochloride）；法紮拉濱（fazarabine）；芬維A胺（fenretinide）；氟尿苷（floxuridine）；磷酸

氟達拉濱（fludarabine phosphate）；氟尿嘧啶（fluorouracil）；氟西他濱（fluorocitabine）；磷喹酮（fosquidone）；福司曲星鈉（fostriecin sodium）；吉西他濱（gemcitabine）；鹽酸吉西他濱（gemcitabine hydrochloride）；羥基脲（hydroxyurea）；鹽酸伊達比星（idarubicin hydrochloride）；異環磷醯胺（ifosfamide）；依莫福辛（iimofosine）；白血球介素II（包括重組的白血球介素II、或rlL.sub.2），干擾素α-2a；干擾素α-2b；干擾素α-nl；干擾素α-n3；干擾素β-la；干擾素γ-lb；異丙鉑（iprop latin）；鹽酸伊立替康（irinotecan hydrochloride）；醋酸蘭瑞肽（lanreotide acetate）；來曲唑（letrozole）；亮丙瑞林乙酸鹽（leuprolide acetate）；鹽酸利阿唑（liarozole hydrochloride）；洛美曲索鈉（lometrexol sodium）；洛莫司汀（lomustine）；鹽酸洛索蒽醌（losoxantrone hydrochloride）；馬索羅酚（masoprocol）；美坦辛（maytansine）；鹽酸氮芥（mechlorethamine hydrochloride）；醋酸甲地孕酮（megestrol acetate）；乙酸甲烯雌醇（melengestrol acetate）；美法侖（melphalan）；美諾立爾（menogaril）；巰基嘌呤（mercaptopurine）；胺甲喋呤（methotrexate）；胺甲喋呤鈉（methotrexate sodium）；氯苯氨啶（metoprine）；美妥替哌（meturedepa）；米丁度胺（mitindomide）；米托剋星（mitocarcin）；絲裂紅素（mitocromin）；米托潔林（mitogillin）；米托馬星（mitomalcin）；絲裂黴素（mitomycin）；米托司培（mitosper）；米托坦（mitotane）；鹽酸米托蒽醌（mitoxantrone hydrochloride）；黴酚酸（mycophenolic acid）；諾考達唑（nocodazoie）；諾拉黴素（nogalamycin）；奧馬鉑（ormaplatin）；奧昔舒侖（oxisuran）；培門冬酶（pegaspargase）；培利黴素（peliomycin）；戊氮芥（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）；卟吩姆鈉（porfimer sodium）；甲基絲裂黴素（porfiromycin）；

潑尼莫司汀（prednimustine）；鹽酸丙卡巴肼（procarbazine hydrochloride）；嘌呤黴素（puromycin）；鹽酸嘌呤黴素（puromycin hydrochloride）；吡唑呋林（pyrazofurin）；利波腺苷（riboprine）；羅穀亞胺（rogletimide）；沙芬戈（safingol）；鹽酸沙芬戈（safingol hydrochloride）；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）；鏈脲菌素（streptozocin）；磺氯苯脲（sulofenur）；太利蘇黴素（talisomycin）；替可加蘭鈉（tecogalan sodium）；替加氟（tegafur）；鹽酸替洛蒽醌（teloxantrone hydrochloride）；替莫泊芬（temoporfin）；替尼泊苷（teniposide）；替羅昔隆（teroxirone）；睾內酯（testolactone）；硫咪嘌呤（thiamiprine）；硫鳥嘌呤（thioguanine）；噻替派（thiotepa）；噻唑呋林（tiazofurin）；替拉紮明（tirapazamine）；枸櫞酸托瑞米芬（toremifene citrate）；醋酸曲托龍（trestolone acetate）；磷酸曲西立濱（triciribine phosphate）；三甲曲沙（trimetrexate）；葡萄糖醛酸三甲曲沙（trimetrexate glucuronate）；曲普瑞林（triptorelin）；鹽酸妥布氯唑（tubulozole hydrochloride）；烏拉莫司汀（uracil mustard）；烏瑞替派（uredepa）；伐普肽（vapreotide）；維替泊芬（verteporfin）；硫酸長春鹼（vinblastine sulfate）；硫酸長春新鹼（vincristine sulfate）；長春地辛（vindesine）；硫酸長春地辛（vindesine sulfate）；硫酸長春匹定（vinepidine sulfate）；硫酸長春甘酯（vinglycinate sulfate）；硫酸長春羅辛（vinleurosine sulfate）；酒石酸長春瑞濱（vinorelbine tartrate）；硫酸長春羅定（vinrosidine sulfate）；硫酸長春利定（vinzolidine sulfate）；伏氯唑（vorozole）；折尼鉑（zeniplatin）；淨司他丁（zinostatin）；鹽酸佐柔比星（zorubicin hydrochloride），在G2-M時期捕獲細胞和/或調節微管的形成或穩定性的藥劑（例如，Taxol.TM（即，紫杉醇），他克唑泰爾.TM、含有以下各項的化合物：紫衫烷骨架、厄布

洛唑（即，R-55104）、朵拉司他汀10（即，DLS-10和NSC-376128）、羥乙磺米伏布林（即，如CI-980）、長春新鹼、NSC-639829、圓皮海綿內酯（即，如NVP-XX-A-296）、ABT-751（雅培公司（Abbott），即，E-7010）、阿托海汀（例如，阿托海汀A和阿托海汀C）、海綿素（例如，海綿素1、海綿素2、海綿素3、海綿素4、海綿素5、海綿素6、海綿素7、海綿素8和海綿素9），鹽酸西馬多丁（即，LU-103793和SC-D-669356），埃博黴素（例如，埃博黴素A、埃博黴素B、埃博黴素C（即，去氧埃博黴素A或dEpoA）、埃博黴素D（即，KOS-862、dEpoB和去氧埃博黴素B）、埃博黴素E、埃博黴素F、埃博黴素B N-氧化物、埃博黴素A N-氧化物、16-氮雜-埃博黴素B、21-胺基埃博黴素B（即，BMS-310705）、21-羥基埃博黴素D（即，去氧埃博黴素F和dEpoF）、26-氟埃博黴素、澳瑞他汀PE（即，NSC-654663）、索利多汀（即，TZT-1027）、LS-4559-P（法瑪西亞公司（Pharmacia），即，LS-4577）、LS-4578（法瑪西亞公司，即，LS-477-P）、LS-4477（法瑪西亞公司）、LS-4559（法瑪西亞公司）、RPR-1 12378（安內特公司（Aventis））、硫酸長春新鹼、DZ-3358（Daiichi）、FR-182877（Fujisawa，即，WS-9885B）、GS-164（Takeda）、GS-198（Takeda）、KAR-2（匈牙利科學院（Hungarian Academy of Sciences））、BSF-223651（BASF，即，ILX-651和LU-223651）、SAH-49960（禮來公司（Lilly）/諾華公司（Novartis））、SDZ-268970（禮來公司（Lilly）/諾華公司（Novartis））、AM-97（阿邁德公司（Armad）/協和發酵公司（Kyowa Hakko））、AM-132（阿邁德公司（Armad））、AM-138（阿邁德公司（Armad）/協和發酵公司（Kyowa Hakko））、IDN-5005（英第愛納公司（Indena））、念珠藻素52（即，LY-355703）、AC-7739（味之素公司（Ajinomoto），即，AVE-8063A和CS-39.HC1）、AC-7700（味之素公司（Ajinomoto），即，AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl、和RPR-258062A）、Vitilevuamide、微管蛋白抑制劑A、迦納單索、矢車菊黃素（即，

NSC-106969）、T-138067（Tularik，即，T-67、TL-138067、和TI-138067）、COBRA-1（派克休斯研究所（Parker Hughes Institute），即，DDE-261和WHI-261）、H10（堪薩斯州立大學）、H16（堪薩斯州立大學）、Oncocidin A 1（即，BTO-956和DIME）、DDE-313（派克休斯研究所）、Fijianolide B、Laulimalide、SPA-2（派克休斯研究所）、SPA-1（派克休斯研究所，即SPIKET-P）、3-IAABU（細胞骨架公司/西奈山醫學院，即MF-569）、那可丁（也稱為NSC-5366）、Nascapine、D-24851（愛斯達製藥公司（Asta Medica））、A-105972（雅培公司）、哈米特林、3-BAABU（細胞骨架公司/西奈山醫學院，即，MF-191）、TMPN（亞利桑那州立大學）、二茂基乙醯丙酮化釩、T-138026（Tularik）、Monsatrol、Inanocine（即，NSC-698666）、3-IAABE（細胞骨架公司/西奈山醫學院）、A-204197（雅培公司）、T-607（Tularik，即，T-900607）、RPR-115781（Aventis）、艾榴塞洛素（例如脫甲基艾榴塞洛素、脫乙醯基艾榴塞洛素、異艾榴塞洛素A和Z-艾榴塞洛素）、卡利貝苷、卡利貝林、軟海綿素B、D-64131（愛斯達製藥公司）、D-68144（愛斯達製藥公司）、Diazonamide A、A-293620（雅培公司）、NPI-2350（海神公司（Nereus））、箭根酮內酯A、TUB-245（安內特公司）、A-259754（雅培公司）、Diozostatin、(-)-苯丙胺酸（即，NSCL-96F037）、D-68838（愛斯達製藥公司）、D-68836（愛斯達製藥公司）、肌基質蛋白B、D-43411（Zentaris，即，D-81862）、A-289099（雅培公司）、A-318315（雅培公司）、HTI-286（即，SPA-110、三氟乙酸鹽）（惠氏公司（Wyeth））、D-82317（Zentaris）、D-82318（Zentaris）、SC-12983（NCI）、力司弗拉司達汀（Resverastatin）磷酸鈉、BPR-OY-007（國家衛生研究院）、以及SSR-250411（賽諾菲公司（Sanofi））、類固醇（例如，地塞米松）、非那雄胺、芳香酶抑制劑、促性腺激素釋放激素激動劑（GnRH），例如戈舍瑞林或亮丙瑞林、腎上腺皮質類固醇（例如強體松）、孕激素（例如，己酸羥孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羥孕酮）、雌性激素（例

如，二乙基己烯雌酚、乙炔雌二醇）、抗雌性激素（例如，它莫西芬）、雄激素類（例如，丙酸睾酮、氟甲睾酮）、抗雄激素（例如，氟他胺）、免疫刺激劑（例如，卡介苗（BCG）、左旋咪唑、白血球介素-2、α-干擾素等）、單株抗體（例如，抗-CD20、抗-HER2、抗-CD52、抗-HLA-DR以及抗-VEGF單株抗體）、抗毒素（例如，抗-CD33單株抗體-卡裡奇黴素共軛物、抗-CD22單株抗體-假單胞菌外毒素共軛物等）、放射免疫療法（例如，抗-CD20單株抗體共軛至^{111}In、^{90}Y或^{131}I等）雷公藤甲素（triptolide）、高三尖杉酯鹼（homoharringtonine）、更生黴素（dactinomycin）、阿黴素（doxorubicin）、表柔比星（epirubicin）、拓撲替康（topotecan）、伊曲康唑（itraconazole）、長春地辛（vindesine）、西立伐他汀（cerivastatin）、長春新鹼（vincristine）、去氧腺苷（deoxyadenosine）、舍曲林（sertraline）、匹伐他汀（pitavastatin）、伊立替康（irinotecan）、氯法齊明（clofazimine）、5-壬氧基色胺（5-nonyloxytryptamine）、威羅菲尼（vemurafenib）、達拉菲尼（dabrafenib）、埃羅替尼（erlotinib）、吉非替尼（gefitinib）、EGFR抑制劑、表皮生長因子受體（EGFR）-靶向療法或治療性（例如，吉非替尼（Iressa™）、厄羅替尼（Tarceva™）、西妥昔單抗（Erbitux™）、拉帕替尼（Tykerb™）、帕尼單抗（Vectibix™）、凡德他尼（Caprelsa™）、阿法替尼/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼、來那替尼/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、達可替尼/PF299804、OSI-420/去甲基厄洛替尼、AZD8931、AEE788、培利替尼/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626）、索拉非尼(sorafenib)、伊馬替尼(imatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)或類似物。

【0280】 “化學治療劑（chemotherapeutic或chemotherapeutic agent）”根據其簡單地普通含義使用，並且是指具有抗腫瘤特性或抑制細胞生長或增殖的能力的化學組成物或化合物。

【0281】 此外，本文描述的該等化合物可以與常規的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、白血球介素-2、α-干擾素等）、單株抗體（例如，抗-CD20、抗-HER2、抗-CD52、抗-HLA-DR和抗-VEGF單株抗體）、免疫毒素（例如，抗-CD33單株抗體-卡裡奇黴素共軛物、抗-CD22單株抗體-假單胞菌外毒素共軛物等）、以及放射免疫療法（例如，與^{m}In、^{90}Y或^{131}I等共軛的抗-CD20單株抗體）共同給予。

【0282】 在另外的實施方式中，本文描述的化合物可以與常規的放射治療劑（包括但不限於放射性核素如^{47}Sc、^{64}Cu、^{67}Cu、^{89}Sr、^{86}Y、^{87}Y、^{90}Y、^{105}Rh、^{m}Ag、^{m}In、^{117m}Sn、^{149}Pm、^{153}Sm、^{166}Ho、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、At以及Bi）共同給予，視情況與直接對抗腫瘤抗原的抗體共軛。

另外的試劑

【0283】 在一些實施方式中，與本文描述的化合物（例如，具有化學式 (I) 之化合物）或其組成物組合使用的該第二試劑係用於治療神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、或代謝疾病的試劑。在一些實施方式中，與本文描述的化合物（例如，具有化學式 (I) 之化合物）或其組成物組合使用的第二試劑係由FDA或美國以外的國家的類似管理機構批准用於治療本文描述的疾病、障礙、或病症的試劑。

【0284】 在一些實施方式中，用於治療神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病的第二試劑包括但不限於，抗精神病藥、抗抑鬱藥、抗焦慮藥、止痛劑、興奮劑、鎮靜劑、止痛藥、抗炎劑、苯二氮卓、膽鹼酯酶抑制劑、非甾體抗炎劑（NSAID）、皮質類固醇、MAO抑制劑、β阻滯

劑、鈣通道阻滯劑、抗酸藥或其他試劑。示例性第二試劑可以包括多奈派齊（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）、羅匹尼祿（ropinirole）、羅替戈汀（rotigotine）、多沙普侖（doxapram）、奧沙西泮（oxazepam）、奎硫平（quetiapine）、司來吉蘭（selegiline）、雷沙吉蘭（rasagiline）、恩他卡朋（entacapone）、苄托品（benztropine）、三己芬迪（trihexyphenidyl）、利魯唑（riluzole）、地西泮（diazepam）、利眠寧（chlorodiazepoxide）、蘿拉西泮（lorazepam）、阿普唑侖（alprazolam）、丁螺環酮（buspirone）、吉哌隆（gepirone）、伊思哌隆（ispapirone）、羥哄（hydroxyzine）、普萘洛爾（propranolol）、羥哄（hydroxyzine）、咪達唑侖（midazolam）、三氟拉哄（trifluoperazine）、哌甲酯（methylphenidate）、阿托西汀（atomoxetine）、哌甲酯（methylphenidate）、匹莫林（pemoline）、奮乃靜（perphenazine）、雙丙戊酸鈉（divalproex）、丙戊酸（valproic acid）、舍曲林（sertraline）、氟西汀（fluoxetine）、西酞普蘭（citalopram）、依他普侖（escitalopram）、帕羅西汀（paroxetine）、氟伏沙明（fluvoxamine）、曲唑酮（trazodone）、地文拉法辛（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）、去鬱敏（desipramine）、丙咪哄（imipramine）、去甲替林（nortriptyline）、普羅替林（protriptyline）、曲米帕明（trimipramine）、馬普替林（maprotiline）、安非他酮（bupropion）、奈法唑酮（nefazodone）、沃替西汀（vortioxetine）、鋰（lithium）、氯氮平（clozapine）、氟奮乃靜（fluphenazine）、氟哌啶醇（haloperidol）、帕利哌酮（paliperidone）、洛沙平（loxapine）、替沃噻噸（thiothixene）、哌咪清（pimozide）、硫醚哄（thioridazine）、利哌酮（risperidone）、阿司匹林（aspirin）、布洛芬（ibuprofen）、萘普生（naproxen）、

撲熱息痛（acetaminophen）、硫唑嘌呤（azathioprine）、胺甲喋呤（methotrexate）、麥考酚酸（mycophenolic acid）、來氟米特（leflunomide）、二苯甲醯基甲烷（dibenzoylmethane）、西洛他唑（cilostazol）、己酮可可鹼（pentoxifylline）、度洛西汀（duloxetine）、大麻素（cannabinoid）（例如，大麻隆（nabilone））、西甲矽油（simethicone）、鎂加鋁（magaldrate）、鋁鹽、鈣鹽、鈉鹽、鎂鹽、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（insulin）、賴諾普利（lisinopril）、阿替洛爾（atenolol）、阿托伐他汀（atorvastatin）、氟伐他汀（fluvastatin）、洛伐他汀（lovastatin）、匹伐他汀（pitavastatin）、辛伐他汀（simvastatin）、瑞舒伐他汀（rosuvastatin）等等。

【0285】 天然衍生的試劑或補充劑還可以與具有化學式 (I) 之化合物或其組成物結合使用來治療神經退行性疾病、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病。示例性天然衍生的試劑或補充劑包括ω-3脂肪酸、肉毒鹼、胞磷膽鹼、薑黃素、銀杏、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A、磷脂醯絲胺酸、迷迭香、咖啡鹼、褪黑激素、洋甘菊、聖約翰草、色胺酸等等。

【實例】

【0286】 為了更充分地理解本文所述的發明，列出了以下實例。提供了在本申請中描述的合成實例和生物學實例來說明所述化合物、藥物組成物以及在此提供的方法，並且該等實例不會以任何方式解釋為限制它們的範圍。

合成方案

【0287】 可以使用對熟習該項技術者熟知的下文所述的具體合成方案的修改，從容易獲得的起始材料來製備本文提供的化合物。應當理解的是，在給出典型的或較佳的過程條件（即，反應溫度、時間、反應物的莫耳比、溶劑、

壓力等）的情況下，除非另有說明，也可以使用其他過程條件。最佳反應條件可以隨所用的特定反應物或溶劑而變化，但是該等條件可由熟習該項技術者藉由常規優化方法進行確定。另外，關於製造本發明的示例性化合物的方法的一般方案描述於標題為“製備化合物的方法”的部分中。

【0288】 此外，如熟習該項技術者將清楚的，常規保護基團對於保護某些功能基團免於經受不希望的反應係必需的。適合於具體的功能基團的保護基團連同適合於保護以及去保護的條件的選擇係本領域熟知的。例如，許多保護基團，以及它們的引入和去除，描述於Greene等人，*在Protecting Groups in Organic Synthesis* [*有機合成中的保護基團*]，第二版，威利出版社（Wiley），紐約，1991，以及其中引用的參考文獻。

縮寫

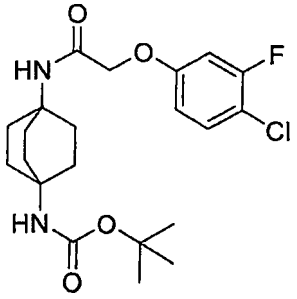
【0289】 APCI為大氣壓化學電離；DMSO為二甲亞碸；ESI為電灑離子化；HPLC為高效液相層析法；MS為質譜；並且NMR為核磁共振。

實例1：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(4-{[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物100）

實例1A：三級丁基(4-胺基二環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸酯

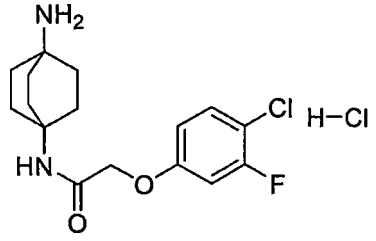
【0290】 將二環[2.2.2]辛烷-1,4-二胺二鹽酸鹽（PharmaBlock，CAS#2277-93-2，200 mg，1.43 mmol）溶解在甲醇（5 mL）中。將該溶液用50%水性氫氧化鈉鹼化。在攪拌15分鐘之後（少量放熱），將混合物用水和鹽水稀釋並用二氯甲烷萃取（3 x 150 mL）。將合併的有機層乾燥（Na_2SO_4）並過濾。將濾液在減壓下濃縮以給出呈白色固體的游離鹼。將這種游離鹼、二環[2.2.2]辛烷-1,4-二胺（176 mg，1.255 mmol）、二碳酸二三級丁酯（274 mg，1.255 mmol）和四氫呋喃（100 mL）在環境溫度下攪拌17小時。將該反應混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物在乙酸乙酯和水性碳酸鈉之間分配。將有機層用鹽水洗滌，然

後乾燥（$MgSO_4$）並過濾。將濾液在減壓下濃縮以提供呈灰白色固體的標題中間體（258 mg，86%產率）。^{1}H 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-NH_3) *m/z* = 241 $(M+H)^+$。



1675645 實例1B：三級丁基(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸酯

【0291】 將裝備有磁力攪拌棒的50 mL圓底燒瓶用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（234 mg，1.144 mmol）、*三級丁基*(4-胺基二環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸酯（實例1A，250 mg，1.040 mmol）和COMU®（535 mg，1.248 mmol）填充。將燒瓶內容物在幹氮氣氣氛下放置並經由注射器引入*N,N*-二甲基甲醯胺（4 mL）。當經由注射器逐滴添加*N,N*-二異丙基乙胺（0.545 mL，3.12 mmol）時，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌。將反應混合物在環境溫度下攪拌19小時。將反應混合物用水稀釋（pH = 10）。將不溶解的米黃色固體藉由過濾收集並用水徹底地漂洗。將該材料在Analogix® IntelliFlash™-310（Isco RediSep® 40 g矽膠柱，70 : 30至0 : 100庚烷/乙酸乙酯）上經由柱層析法進行純化，以給出呈白色固體的標題中間體（69.5 mg，15.65%產率）。^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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)-。



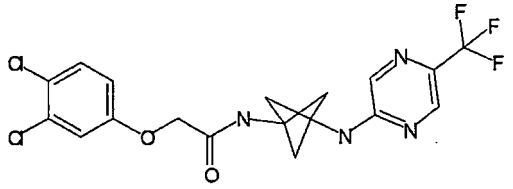
1675645 實例1C：N-(4-胺基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【0292】 將裝備有磁力攪拌棒的4 mL小瓶用*三級丁基*(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸酯（實例1B，69 mg，0.162 mmol）填充。添加甲醇（1 mL），並將所得溶液在環境溫度下攪拌，同時經由注射器添加在二噁烷（1.2 mL，4.80 mmol）中的4 M HCl。將反應混合物在環境溫度下攪拌89小時。將揮發物在減壓下去除以給出呈白色固體的標題中間體（58.3 mg，99%產率）。^{1}H 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)-。

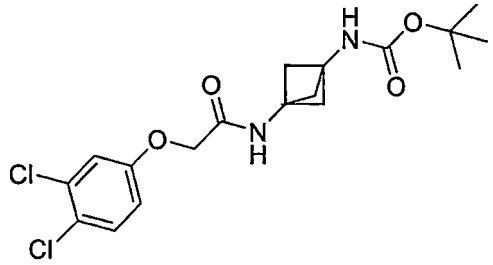
實例1D：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺

【0293】 將裝備有磁力攪拌棒的4 mL小瓶用*N*-(4-胺基二環[2.2.2]辛烷-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)吡啡（Anichem，CAS# 1196152-38-1，21.15 mg，0.093 mmol）、*N,N*-二異丙基乙胺（0.0542 mL，0.310 mmol）和二甲基甲醯胺（0.5 mL）填充。將小瓶用壓力釋放隔膜帽密封，並將反應混合物在90°C下攪拌16.5小時。允許該反應混合物冷卻至環境溫度並去除隔膜帽。將小瓶內容物在乙酸乙酯和水之間分配。將水性層再次用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌兩次，然後乾燥（$MgSO_4$）並過濾。將濾液在減壓下濃縮以給出棕色油，將棕色油在Analogix® IntelliFlash™-310（Isco RediSep® 12 g矽膠柱，100%庚烷至60：40庚

烷/乙酸乙酯）上經由柱層析法進行純化。將含有標題化合物的級分合併，並在減壓下濃縮以給出呈白色固體的標題化合物，但仍有污染，所以進行第二次跑柱（Practichem 2 x 4 g矽膠柱，100%二氯甲烷至90 : 10二氯甲烷/乙酸乙酯）。將含有標題化合物的級分合併，在減壓下濃縮以給出呈白色固體的標題化合物，將其在真空烘箱中在50°C下乾燥過夜（3.5 mg，9.5%產率）。^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 $(M-H)^-$。



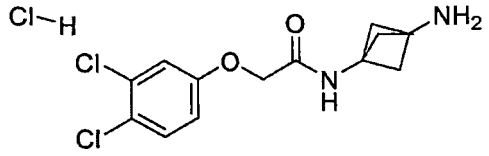
1672573 實例2：Seungwon Chung 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(3-{[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基}二環-[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物101）



實例2A：三級丁基(3-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯

【0294】 在環境溫度下，在氮氣下，向2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸（3.53 g，15.98 mmol）和*三級丁基*(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯（Pharmablock，3.2 g，14.53 mmol）在*N,N*-二甲基甲醯胺（50 mL）中的溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺（12.69 mL，72.6 mmol）和氟-*N,N,N',N'*-四甲基甲脒六氟磷酸鹽（8.28 g，21.79 mmol）。將所得混合物攪拌，用水（300 mL）稀釋並用乙酸乙酯萃取（3 x 200 mL）。將合併的有機層用鹽水洗滌（3 x 100 mL），乾燥（Na_2SO_4）並在

減壓下濃縮。將殘餘物用甲基三級丁基醚（15 mL）處理，並在高真空下乾燥以提供4.2 g（72.3%）呈黃色固體的標題化合物。MS (APCI) *m/z* 402 $(M+H)^+$。

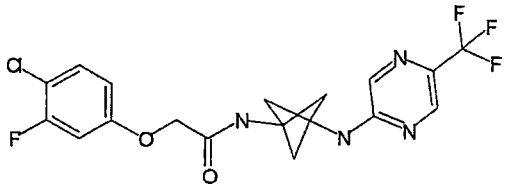


實例2B：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【0295】 向在二氯甲烷（10 mL）/甲醇（1 mL）中的實例2A（3.45 g，15 mmol）中添加在二噁烷（53.8 mL，215 mmol）中的4 N HCl。將混合物在環境溫度下攪拌1小時，並然後濃縮以給出2.91 g的呈白色固體的標題化合物（100%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

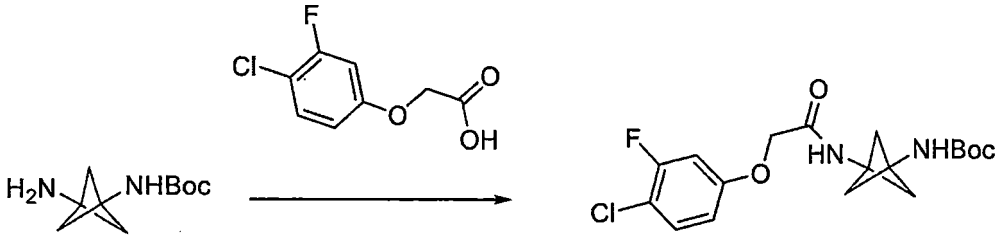
實例2C：2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺

【0296】 向*N*-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-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）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.5 mL，6.46 mmol）中的懸浮液中添加*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)吡啉（0.065 g，0.284 mmol）。將該反應混合物在90°C下攪拌過夜。然後將其在減壓下在50°C下濃縮。將殘餘物藉由快速矽膠柱層析法（24 g）用庚烷和乙酸乙酯（0至100%）洗脫進行純化，以給出40 mg的呈白色固體的標題化合物（35.9%產率）。^{1}H 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)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -64.83; MS (ESI+) *m/z* 447 $(M+H)^+$。



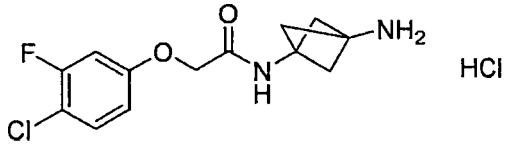
1673598 實例3：Seungwon Chung 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[5-(三氟甲基)吡啡-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物102）

實例3A：三級丁基(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯



【0297】 向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(Aldlab Chemicals，2.01 g，9.84 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（25 mL）中的溶液中添加*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六氟磷酸酯(V)（3.02 g，7.94 mmol）。將此混合物在環境溫度下攪拌5分鐘，並然後添加*三級丁基*(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯（PharmaBlock，1.5 g，7.57 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物用飽和水性NH_4Cl（20 mL）淬滅並然後用CH_2Cl_2（25 mL）洗滌。將水性層用CH_2Cl_2（3 x 5 mL）萃取並將合併的有機級分經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，10%乙酸乙酯/庚烷至80%乙酸乙酯/庚烷）進行純化，以給出該標題化合物（2.65 g，6.89 mmol，91%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 402 $(M+NH_4)^+$。

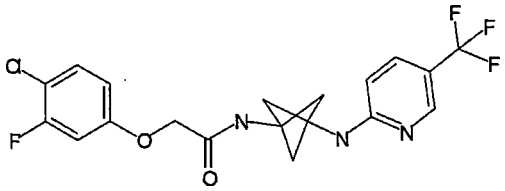
實例3B：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽



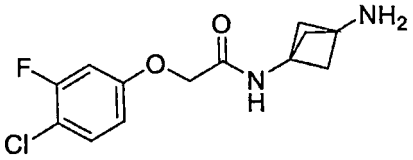
【0298】 將在二噁吡（10 mL）中的實例3A（1.20 g，3.12 mmol）和4 N HCl（在二噁吡中，4.68 mL，18.71 mmol）的混合物攪拌過夜。將固體過濾，用乙酸乙酯洗滌，並子真空烘箱乾燥以給出標題化合物（0.985 g，98%）。MS (ESI$^+$) *m/z* 284.9 $(M+H)^+$。

實例3C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺

【0299】 向實例3B（0.08 g，0.249 mmol）在*N,N*-二甲基甲醯胺（0.5 mL，6.46 mmol）中的懸浮液中添加*N,N*-二異丙基乙胺（0.174 mL，0.996 mmol）和2-溴-5-(三氟甲基)-吡啉（0.068 g，0.299 mmol）。將反應混合物在90°C下攪拌過夜，並然後將其在減壓下在50°C下濃縮。將殘餘物藉由快速矽膠柱層析法（12 g）用庚烷和乙酸乙酯（0至100%）洗脫進行純化以給出40 mg的呈白色固體的標題化合物（37.3%產率）。^{1}H 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); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -64.83, -114.06; MS (ESI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$。



1674836 實例4：Seungwon Chung 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物103）

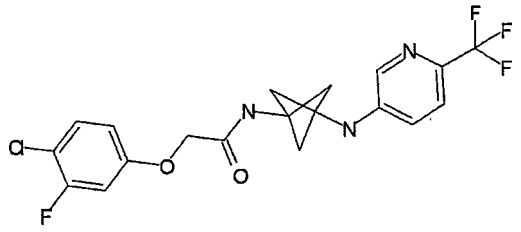


實例4A：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【0300】 在0°C下，向實例3A（9 g，23.39 mmol）在二氯甲烷（100 mL）中的溶液中添加三氟乙酸（30 mL，389 mmol）。將混合物在環境溫度下攪拌12小時。將混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物用水（300 mL）稀釋。將水相用$NaHCO_3$調節至pH = 8，並然後用二氯甲烷萃取（4 x 150 mL）。將合併的有機層乾燥（Na_2SO_4）並在減壓下濃縮以提供6 g（90%）的呈白色固體的標題化合物。MS (APCI) *m/z* 285 $(M+H)^+$

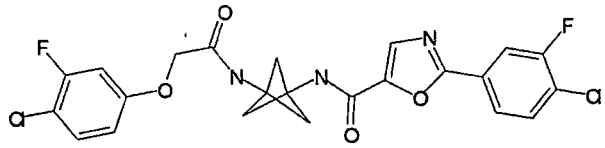
實例4B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺

【0301】 向實例4A（40 mg，0.140 mmol）在二噁烷（1 mL）中的溶液中添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)（6.43 mg，7.02 μmol，$Pd_2(dba)_3$）、Xantphos（8.13 mg，0.014 mmol）和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）。將反應混合物在80°C下攪拌過夜。將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取（20 mL x 3）。將合併的有機層用$MgSO_4$乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速矽膠柱層析法（12 g），用庚烷和乙酸乙酯（0至100%）洗脫進行純化以給出25 mg的呈白色固體的標題化合物（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); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -58.94 , -113.65 (dd, J = 11.3, 8.9 Hz); MS (ESI^+) *m/z* 430 $(M+H)^+$。



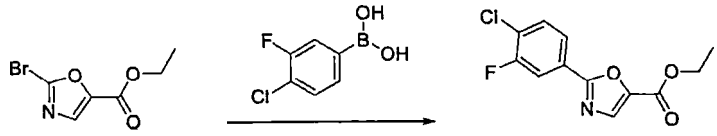
1678736 實例5 Seungwon Chung：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物104）

【0302】 向實例4A（40 mg，0.140 mmol）在二噁烷（1 mL）中的溶液中添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)（6.43 mg，7.02 μmol，$Pd_2(dba)_3$）、Xantphos（8.13 mg，0.014 mmol）和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）。將反應混合物在80°C下攪拌過夜。將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取（20 mL x 3）。將合併的有機層用$MgSO_4$乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速矽膠柱層析法（12 g），用庚烷和乙酸乙酯（0至100%）洗脫進行純化以給出5 mg的呈固體的標題化合物（8.28%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 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 $(M+H)^+$。



1673739 實例6：Jennifer Frost *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物105）

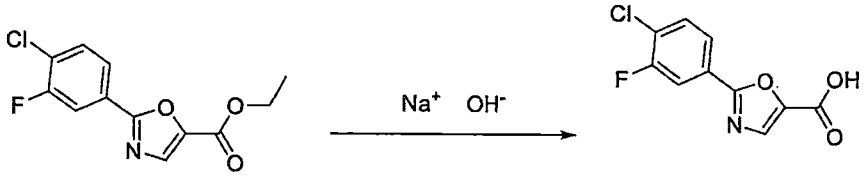
實例6A：乙基2-(4-氯-3-氟苯基)噁唑-5-甲酸酯



【0303】 將在壓力管中的乙基2-溴噁唑-5-甲酸酯（ArkPharm公司，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-磷化金剛烷（Strem，0.133 g，0.455 mmol）、雙(二亞苄基丙酮)鈀(0)（Strem，0.13 g，0.23 mmol）和碳酸鉀（1.57

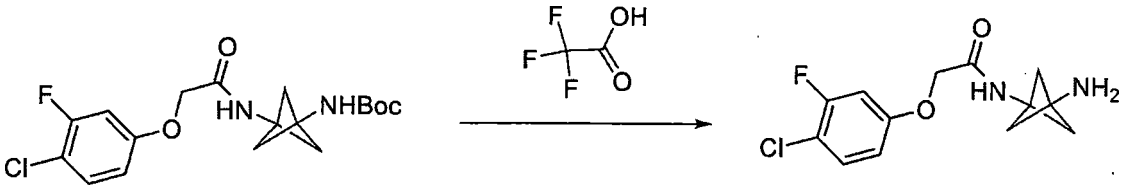
g，11.4 mmol）的混合物用氮氣脫氣三次（每次反向沖洗）。添加四氫呋喃（15 mL）和水（3.0 mL），並將混合物再次用氮氣脫氣三次（每次反向沖洗）。將反應混合物溫至65°C並允許攪拌12小時。允許該混合物冷卻至環境溫度，添加無水Na_2SO_4，並將混合物通過矽藻土過濾。將濾液在減壓下濃縮，並將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，1%-50%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出該標題化合物（0.41 g，1.52 mmol，34%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 270 $(M+H)^+$。

實例6B：2-(4-氯-3-氟苯基)噁唑-5-甲酸



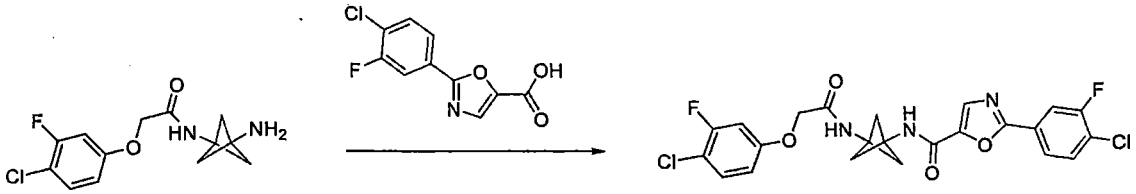
【0304】 向實例6A（0.26 g，0.96 mmol）的產物在甲醇（5 mL）和水（2.5 mL）中的溶液中的添加氫氧化鈉（5 M，1.93 mL，9.64 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時。然後，將混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物溶解在水中。將該溶液用濃的HCl酸化，並將所得沈澱物經由過濾分離以給出標題化合物（0.21 g，0.85 mmol，88%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 240 $(M-H)^+$。

實例6C：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺三氟乙酸鹽

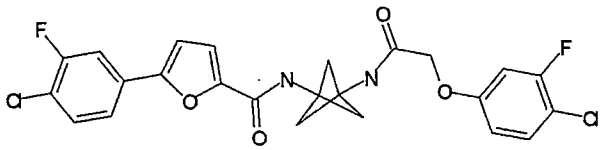


【0305】 在環境溫度下，向實例3A（0.79 g，2.05 mmol）的產物在CH_2Cl_2（7 mL）中的溶液中添加三氟乙酸（3.16 mL，41.1 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌3小時。將混合物在減壓下濃縮並與甲苯共沸以給出標題化合物（1.06 g，2.07 mmol，100%產率），將其使用不經純化。MS (ESI$^+$) *m/z* 285 $(M+H)^+$。

實例6D：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺

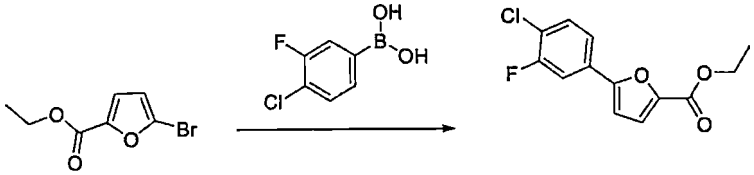


【0306】 向在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2 mL）中的實例6C（0.11 g，0.22 mmol）的產物和實例6B（0.062 g，0.26 mmol）的產物的混合物中添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.15 mL，0.86 mmol），隨後添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.086 g，0.23 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時並然後用飽和水性$NaHCO_3$（10 mL）淬滅並用CH_2Cl_2（10 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用CH_2Cl_2萃取（3 x 3 mL）。將合併的有機級分經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，75%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出該標題化合物（0.09 g，0.18 mmol，83%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



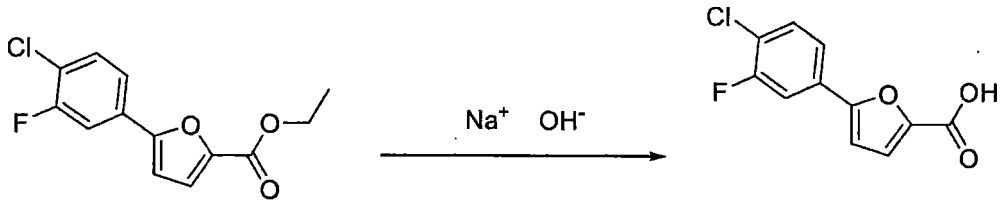
1676116 實例7：Jennifer Frost *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(4-氯-3-氟苯基)呋喃-2-甲醯胺（化合物106）

實例7A：乙基5-(4-氯-3-氟苯基)呋喃-2-甲酸酯



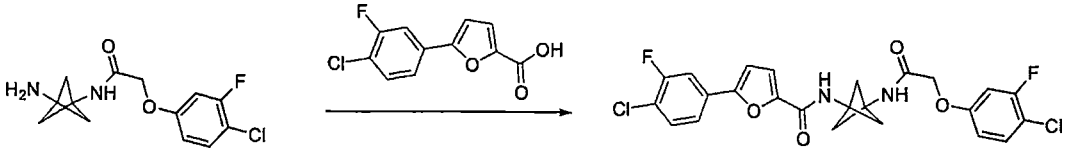
【0307】 將在壓力管中的乙基-5-溴呋喃-2-甲酸酯（Combi-Blocks，1.0 g，4.6 mmol）、(4-氯-3-氟苯基)硼酸（Combi-Blocks，1.0 g，5.7 mmol）、(1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-1,3,5,7-四甲基-8-苯基-2,4,6-三氧雜-8-磷化金剛烷（Strem，0.133 g，0.457 mmol）、雙(二亞苄基丙酮)鈀(0)（Strem，0.13 g，0.23 mmol）和碳酸鉀（1.6 g，11.4 mmol）的混合物用氮氣脫氣三次（每次反相沖洗）。添加四氫呋喃（15 mL）和水（3.00 mL），並將混合物再次用氮氣脫氣三次（每次反向沖洗）。將反應混合物溫至65°C並允許攪拌12小時。允許該混合物冷卻至環境溫度，然後添加無水Na_2SO_4，並將混合物通過矽藻土過濾。將濾液在減壓下濃縮，並將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，1%-20%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出該標題化合物（1.1 g，4.1 mmol，90%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 286 $(M+NH_4)^+$。

實例7B：5-(4-氯-3-氟苯基)呋喃-2-甲酸

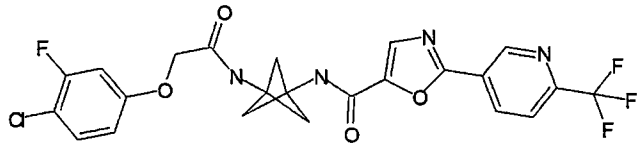


【0308】 向實例7A（1.1 g，4.1 mmol）的產物在甲醇（15 mL）和水（7.50 mL）中的溶液中添加氫氧化鈉（8.2 mL，40.9 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時，並然後將混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物溶解在水中。將該溶液用濃的HCl酸化，並將所得沈澱物經由過濾分離以給出標題化合物（0.98 g，4.1 mmol，99%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 258 $(M+NH_4)^+$。

實例7C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(4-氯-3-氟苯基)呋喃-2-甲醯胺

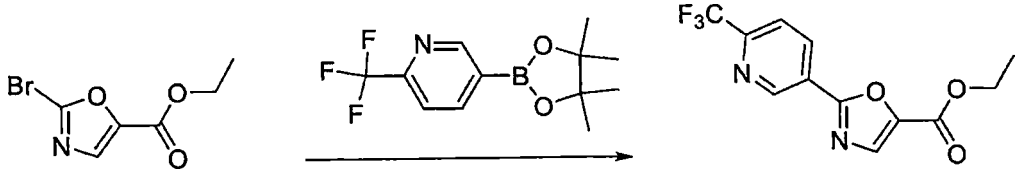


【0309】 向在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（3 mL）中的實例6C（0.10 g，0.25 mmol）的產物和實例7B（0.094 g，0.31 mmol）的產物的混合物中添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.18 mL，1.0 mmol），隨後添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.10 g，0.26 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時，然後用飽和水性$NaHCO_3$（10 mL）淬滅並用CH_2Cl_2（10 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用CH_2Cl_2萃取（3 x 3 mL）。將合併的有機級分經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物經由HPLC（沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，50 x 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）20%-100%梯度的甲醇）進行純化以給出該標題化合物（0.08 g，0.16 mmol，63%產率）。^{1}H 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-$^{H)+}$。



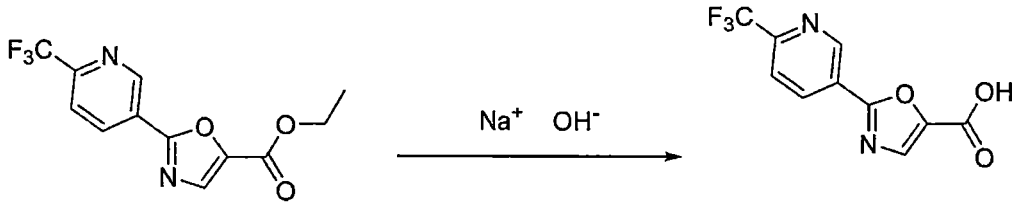
1682540 實例8：Jennifer Frost *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物107）

實例8A：乙基2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噁唑-5-甲酸酯



【0310】 將在壓力管中的乙基-2-溴噁唑-5-甲酸酯（0.50 g，2.27 mmol）、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-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-磷化金剛烷（Strem，0.066 g，0.23 mmol）、雙(二亞苄基丙酮)鈀(0)（0.065 g，0.114 mmol）和碳酸鉀（0.79 g，5.68 mmol）的混合物用氮氣脫氣三次（每次反向沖洗）。添加四氫呋喃（7.5 mL）和水（1.5 mL），並將混合物再次用氮氣脫氣三次（每次反向沖洗）。將反應混合物溫至65°C並允許攪拌12小時。允許該混合物冷卻至環境溫度，然後添加無水Na_2SO_4，並將混合物通過矽藻土過濾。將濾液在減壓下濃縮，並將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，1%-40%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出該標題化合物（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

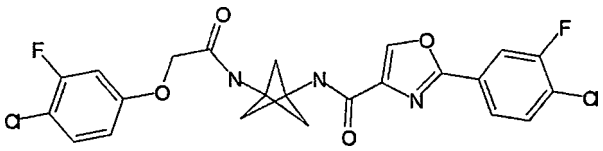


【0311】 向實例8A（0.43 g，1.50 mmol）的產物在甲醇（10 mL）和水（5.0 mL）中的溶液中添加NaOH（5 M，3.00 mL，15.0 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時，然後將混合物在減壓下濃縮並溶解在水中。將該溶液用濃的HCl酸化，並將所得沈澱物經由過濾分離以給出標題化合物（0.40 g，1.55 mmol，100%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 257 $(M-H)^+$。

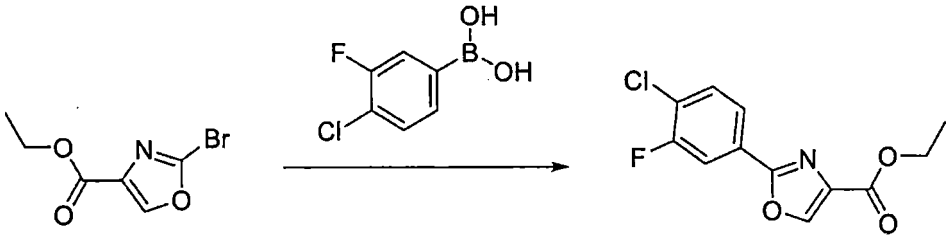
實例8C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【0312】 向在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2 mL）中實例6C（0.10 g，0.195 mmol）的產物和實例8B（0.060 g，0.23 mmol）的產物的混合物中添加*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六氟磷酸酯(V)（0.078 g，0.21 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時，然後用飽和水性$NaHCO_3$（10 mL）淬滅並用乙酸乙酯（10 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用乙酸乙酯萃取（3 x 3 mL）。將合併的有機級分經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，75%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出該標題化合物（90 mg，0.17 mmol，88%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



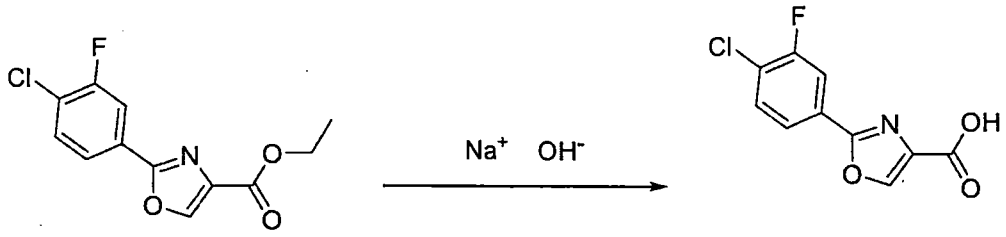
1683088　實例9 Jennifer Frost *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺（化合物108）



實例9A：乙基2-(4-氯-3-氟苯基)噁唑-4-甲酸酯

【0313】　將在壓力管中的乙基2-溴噁唑-4-甲酸酯（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-磷化金剛烷（Strem，0.066 g，0.227 mmol）、雙(二亞苄基丙酮)鈀(0)（0.065 g，0.114 mmol）和碳酸鉀（0.79 g，5.68 mmol）的混合物用氮氣脫氣三次（每次反向沖洗）。添加四氫呋喃（7.5 mL）和水（1.5 mL），並將混合物再次用氮氣脫氣三次（每次反向沖洗）。將反應混

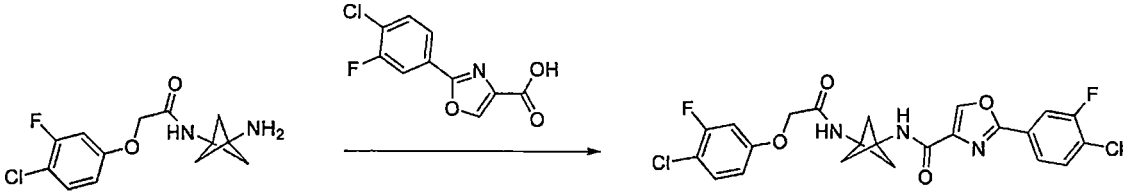
合物溫至65°C並允許攪拌12小時。允許該混合物冷卻至環境溫度，然後添加無水Na_2SO_4，並將混合物通過矽藻土過濾。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，1%-40%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出該標題化合物（0.61 g，2.26 mmol，100%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 270 $(M+H)^+$。



實例9B：2-(4-氯-3-氟苯基)噁唑-4-甲酸

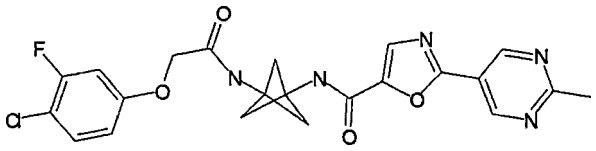
【0314】 向實例9A（0.64 g，2.37 mmol）的產物在甲醇（10 mL）和水（5.00 mL）中的溶液中添加NaOH（5 M，4.75 mL，23.7 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時，並然後將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在水中，並將該溶液用濃的HCl酸化至pH 1，並將所得沈澱物經由過濾分離以給出標題化合物（0.60 g，1.99 mmol，84%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 240 $(M-^{H)+}$。

實例9C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺



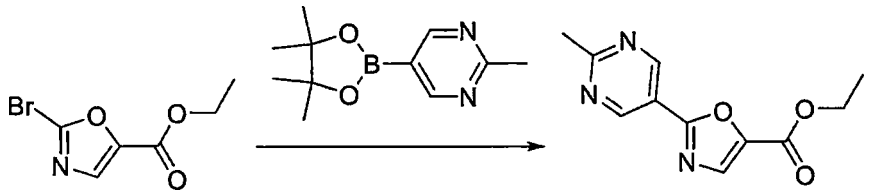
【0315】 向在*N,N*-二甲基甲醯胺（2.5 mL）中的實例6C（0.16 g，0.312 mmol）的產物和實例9B（0.113 g，0.37 mmol）的產物的混合物中添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.22 mL，1.25 mmol），隨後添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.13 g，0.33 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時，然後將其用飽和水性$NaHCO_3$（10 mL）淬滅並用乙酸乙酯（10 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用乙酸乙酯萃取（3 x 3 mL）。

將合併的有機級分經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，75%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出該標題化合物（0.14 g，0.28 mmol，88%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 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 (M+H)$^+$。



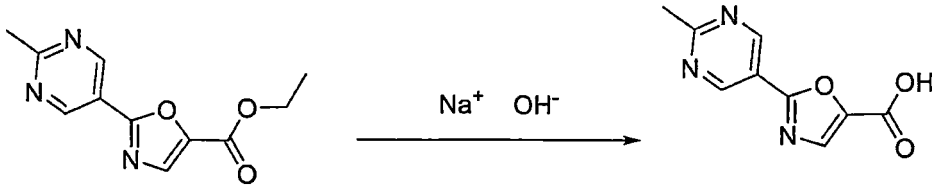
1683793　實例10：Jennifer Frost *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物109）

實例10A：乙基2-(2-甲基嘧啶-5-基)噁唑-5-甲酸酯



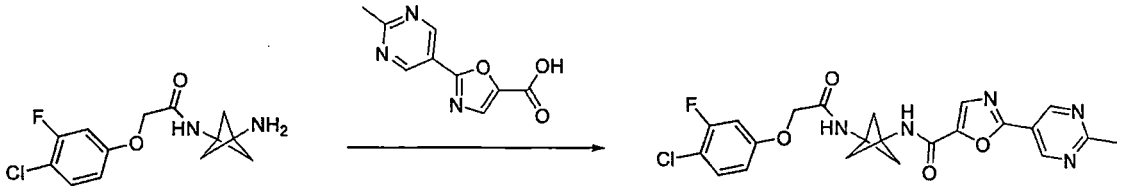
【0316】　將在壓力管中的乙基2-溴噁唑-5-甲酸酯（0.50 g，2.3 mmol）、2-甲基嘧啶-5-硼酸頻哪醇(pinacol)酯(0.625 g，2.84 mmol)、(1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-1,3,5,7-四甲基-8-苯基-2,4,6-三氧雜-8-磷化金剛烷（0.066 g，0.23 mmol）、雙(二亞苄基丙酮)鈀(0)（0.065 g，0.11 mmol）和碳酸鉀（0.79 g，5.7 mmol）的混合物用氮氣脫氣三次（每次反向沖洗）。添加四氫呋喃（7.5 mL）和水（1.5 mL），並將混合物再次用氮氣脫氣三次（每次反向沖洗）。將反應混合物溫至65°C並攪拌16小時。允許該混合物冷卻至環境溫度，然後添加無水Na_2SO_4，並將混合物通過矽藻土過濾。然後將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物經由柱層析法(SiO_2，1%-40%乙酸乙酯/庚烷)進行純化以給出該標題化合物(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



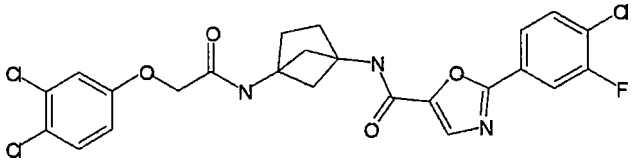
【0317】 向實例10A（0.30 g，1.27 mmol）的產物在甲醇（10 mL）和水（5.0 mL）中的溶液中添加NaOH（5 M，2.53 mL，12.7 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時，並然後將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在水中，將該溶液用濃的HCl酸化至pH 1，並將所得沈澱物經由過濾分離以給出標題化合物（0.10 g，0.49 mmol，39%產率）。MS (ESI+) *m/z* 206 $(M+H)^+$。

實例10C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺

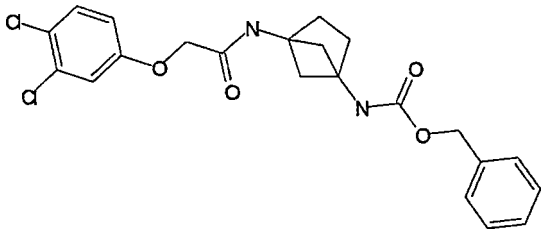


【0318】 向在N,N-二甲基甲醯胺（2 mL）中的實例6C（0.11 g，0.22 mmol）的產物和實例10B（0.053 g，0.26 mmol）的產物的混合物中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（0.15 mL，0.89 mmol），隨後添加2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.086 g，0.23 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時，然後將其用飽和水性$NaHCO_3$（10 mL）淬滅並用乙酸乙酯（10 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用乙酸乙酯萃取（3 x 3 mL）。將合併的有機級分經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，15%乙酸乙酯/庚烷至100%乙酸乙酯至在乙酸乙酯中10%甲醇）進行純化以給出該標題化合物（90 mg，0.19 mmol，89%產率）。^1H NMR (400 MHz, 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 $(M+H)^+$。

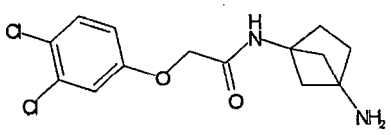


1675643 實例11：Lei Shi 2-(4-氯-3-氟苯基)-*N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環-[2.1.1]己-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物110）



實例11A：苄基{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}胺基甲酸酯

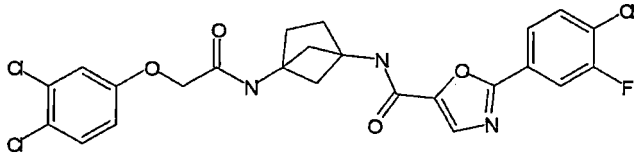
【0319】 如描述在實例197A中，用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸（可商購自奧德里奇公司（Aldrich））取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 5H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 6H); MS (ESI^-) m/z 447 $(M-H)^-$。



實例11B：Lei ShiN-(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺

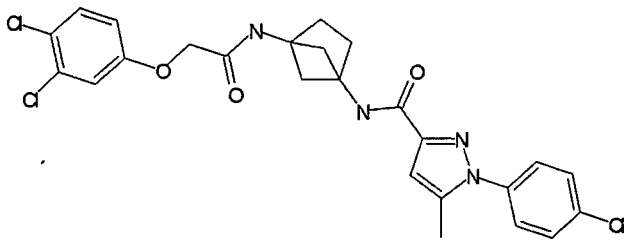
【0320】 將實例11A（0.3 g，0.668 mmol）的產物溶解在三氟乙酸（1.0 mL，13.0 mmol）中並在80°C下在密封的小瓶中攪拌1小時。將反應混合物冷卻至環境

溫度並然後在真空中濃縮。將所得殘餘物吸收在甲醇（3.0 mL）中，通過玻璃超細纖維玻璃料過濾，並藉由製備型HPLC[沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 x 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（0.15 g，0.48 mmol，71%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 315 (M+H)$^+$。

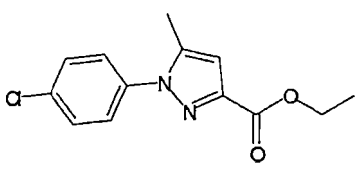


1675643 實例11C：Lei Shi 2-(4-氯-3-氟苯基)-N-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[2.1.1]己-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【0321】 如描述在實例197C中，用實例6B的產物取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸並用實例11B的產物取代實例197B的產物來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。

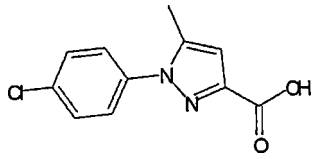


1676335 實例12：Lei Shi 1-(4-氯苯基)-*N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]-己-1-基}5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物111）



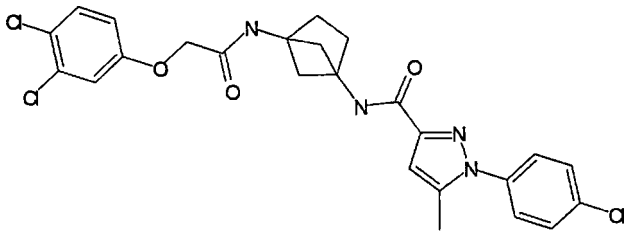
實例12A：Lei Shi乙基1-(4-氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸酯

【0322】 將4-氯苯基硫酸肼（TCI日本，2.29 g，5.98 mmol）懸浮在乙腈（50 mL）中，並添加三乙胺（0.83 mL，5.98 mmol），隨後添加乙基2,4-二氧戊酸酯（奧德里奇公司（Aldrich），0.84 mL，5.98 mmol）。將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時。將所得粗混合物在二氯甲烷（2 x 200 mL）和水性碳酸鈉（1.0 M，200 mL）之間分配。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物經由快速層析法（SiO_2，在庚烷中3%-25%乙酸乙酯）進行純化以給出該標題化合物（0.46 g，1.74 mmol，29%產率）。MS (ESI^+) *m/z* 265 $(M+H)^+$。



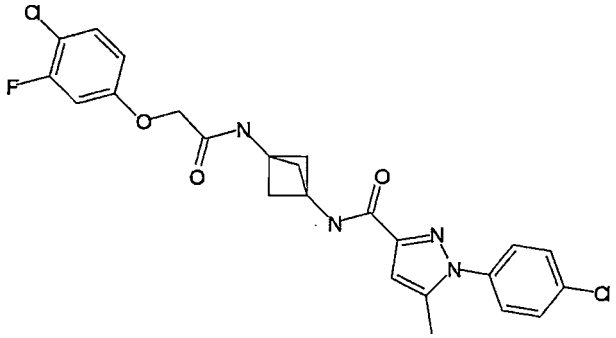
實例12B：Lei Shi 1-(4-氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸

【0323】 將實例12A（0.46 g，1.738 mmol）的產物溶解在乙醇（30 mL）中，添加水性氫氧化鈉（2.5 M，10 mL），並將所得混合物在環境溫度下攪拌20分鐘。將混合物在二氯甲烷（2 x 100 mL）和水性檸檬酸（10重量%，100 mL）之間分配。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮以給出標題化合物（0.40 g，1.70 mmol，98%產率）。MS (ESI^+) *m/z* 237 $(M+H)^+$。



1676335 實例12C：Lei Shi 1-(4-氯苯基)-N-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]-己-1-基}-5-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺

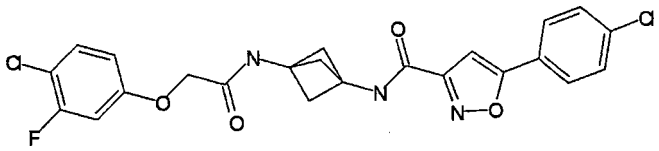
【0324】 如描述在實例197C中，用實例12B的產物取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸並用實例11B的產物取代197B的產物來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.34 - 2.33 (m, 3H), 2.12 - 2.07 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 533/535 $(M+H)^+$。



1676782 實例13：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-(4-氯苯基)-5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物112）

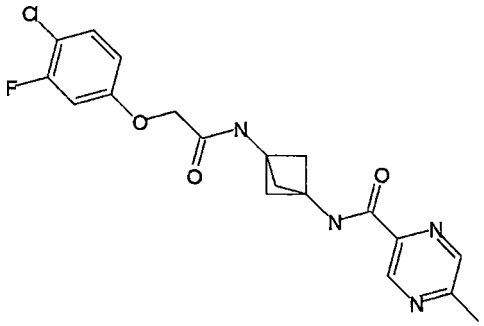
【0325】 將*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2 mL）、三乙胺（0.05 mL，0.34 mmol）和1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（58 mg，0.152 mmol，HATU）按順序地添加至實例12B（29.3 mg，0.124 mmol）的產物和實例4A（32 mg，0.112 mmol）的產物的混合物中。然後將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。將所得溶液通過玻璃超細纖維玻璃料過濾並藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（52 mg，0.103 mmol，92%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1677322 實例14：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(4-氯苯基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺（化合物113）

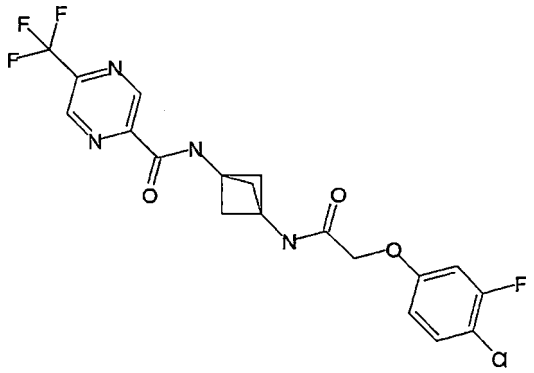
【0326】 如描述在實例13中，用5-(4-氯苯基)異噁唑-3-甲酸（可商購自Enamine）取代實例12B的產物並用實例6C的產物取代實例4A的產物來製備該標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.44 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 490 $(M+H)^+$。



1683322 實例15：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基吡啡-2-甲醯胺（化合物114）

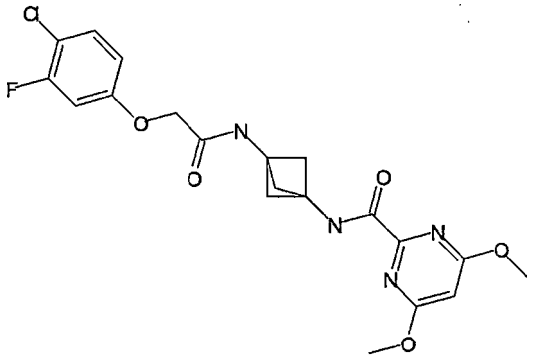
【0327】 如描述在實例13中，用5-甲基吡啡-2-甲酸（可商購自Alfa）取代實例12B的產物並用實例6C的產物取代實例4A的產物來製備該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H),

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 $(M+H)^+$。



1683323 實例16：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(三氟甲基)吡啡-2-甲醯胺（化合物115）

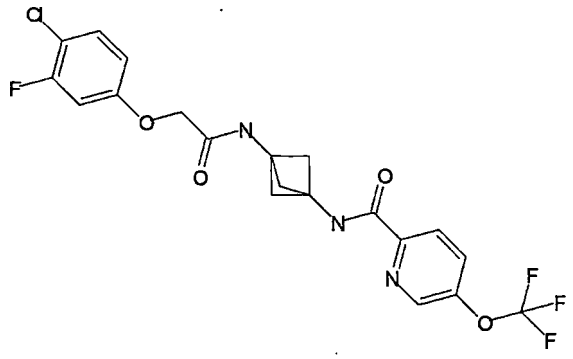
【0328】 如描述在實例13中，用5-(三氟甲基)吡啡-2-甲酸（可商購自Anichem）取代實例12B的產物並用實例6C的產物取代實例4A的產物來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.70 (s, 1H), 9.41 - 9.29 (m, 1H), 9.22 (dd, J = 1.4, 0.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.38 (br s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 459 $(M+H)^+$。



1683324 實例17：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4,6-二甲氧基嘧啶-2-甲醯胺（化合物116）

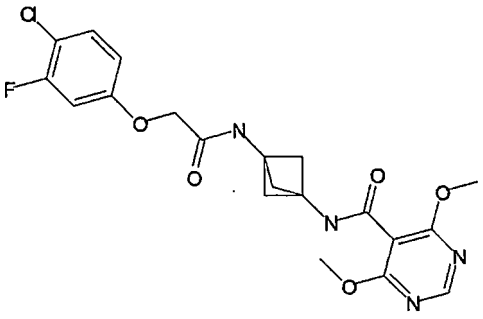
【0329】 如描述在實例13中，用4,6-二甲氧基嘧啶-2-甲酸（可商購自Ark Pharm）取代實例12B的產物並用實例6C的產物取代實例4A的產物來製備該標題

化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



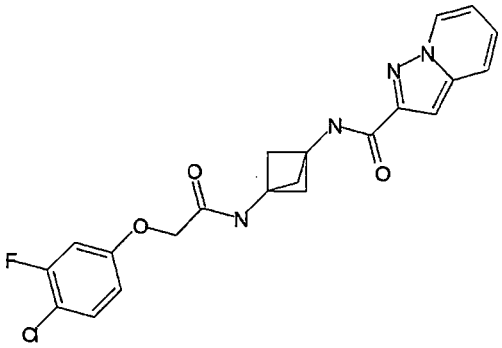
1684118 實例18：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺（化合物117）

【0330】 如描述在實例13中，用5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸（可商購自Oakwood Chemical）取代實例12B的產物並用實例6C的產物取代實例4A的產物來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



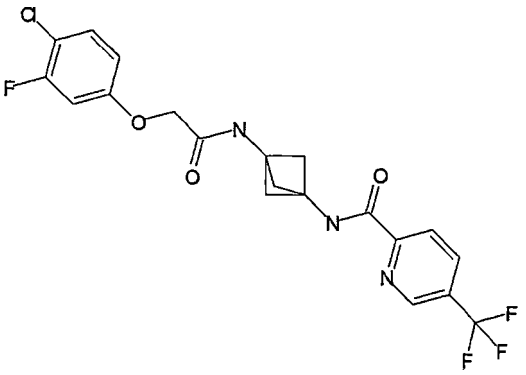
1684119 實例19：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4,6-二甲氧基嘧啶-5-甲醯胺（化合物118）

【0331】 如描述在實例13中，用4,6-二甲氧基嘧啶-5-甲酸（可商購自Pharmablock）取代實例12B的產物並用實例6C的產物取代實例4A的產物來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。



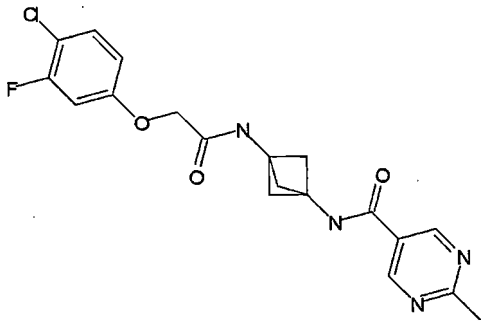
1684121 實例20：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡唑并[1,5-*a*]吡啶-2-甲醯胺（化合物119）

【0332】 如描述在實例13中，用吡唑并[1,5-*a*]吡啶-2-甲酸（可商購自Maybridge）取代實例12B的產物並用實例6C的產物取代實例4A的產物來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。



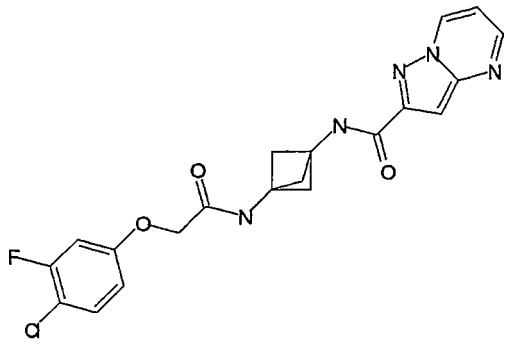
1684123 實例21：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物120）

【0333】 如描述在實例13中，用5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸（可商購自Ark Pharm）取代實例12B的產物並用實例6C的產物取代實例4A的產物來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



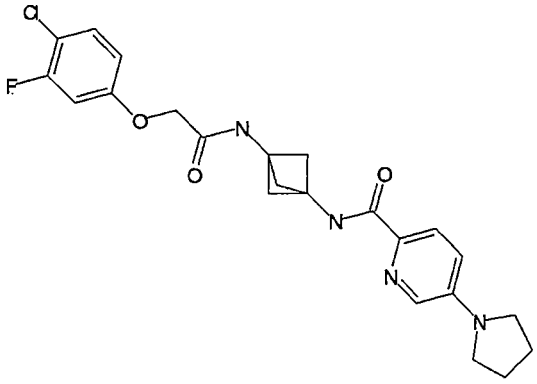
1684124 實例22：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺（化合物121）

【0334】 如描述在實例13中，用2-甲基嘧啶-5-甲酸（可商購自Combi-Blocks）取代實例12B的產物並用實例6C的產物取代實例4A的產物來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1684125 實例23：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-2-甲醯胺（化合物122）

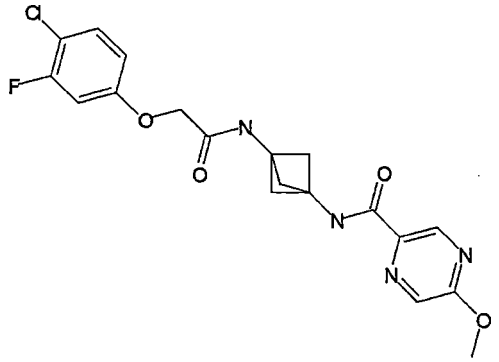
【0335】 如描述在實例13中，用吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-2-甲酸（可商購自Chem-Impex）取代實例12B的產物並用實例6C的產物取代實例4A的產物來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.12 (s, 1H), 9.11 - 9.08 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 4.0, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.1, 4.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 430 (M+H)$^+$。



1684126 實例24：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-甲醯胺（化合物123）

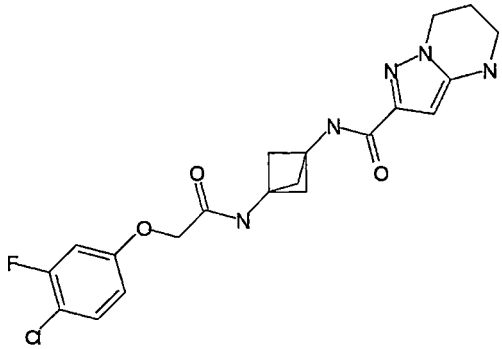
【0336】 如描述在實例13中，用5-吡咯啶-1-基吡啶-2-甲酸（可商購自Ark Pharm）取代實例12B的產物並用實例6C的產物取代實例4A的產物來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz,

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 $(M+H)^+$。



1684127 實例25：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲氧基吡啉-2-甲醯胺（化合物124）

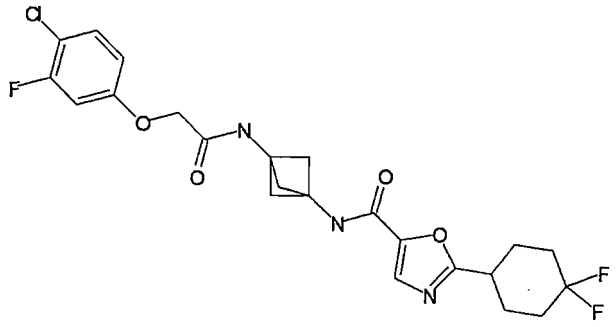
【0337】 如描述在實例13中，用5-甲氧基吡啉-2-甲酸（可商購自Ark Pharm）取代實例12B的產物並用實例6C的產物取代實例4A的產物來製備該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.34 (br s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 421 $(M+H)^+$。



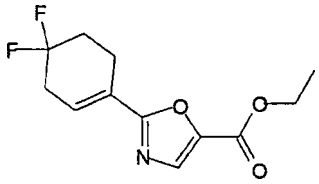
1684128 實例26：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-2-甲醯胺（化合物125）

【0338】 將實例23（54.5 mg，0.127 mmol）的產物和氰基硼氫化鈉（42 mg，0.668 mmol）與甲醇（2.0 mL）合併，並在環境溫度下攪拌。一次性添加

三氟乙酸（50 μL，0.649 mmol）。將所得溶液攪拌30分鐘並然後在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，50 x 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（20 mg，0.046 mmol，36.4%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



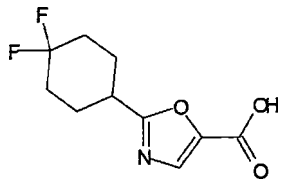
1684129 實例27：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4,4-二氟環己基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物126）



實例27A：Lei Shi乙基2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)噁唑-5-甲酸酯

【0339】 將在壓力管中乙基2-溴噁唑-5-甲酸酯（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-1,3,2-二氧雜戊硼烷（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-磷化金剛烷（奧德里奇公司（Aldrich），0.035 g，0.118 mmol）、雙(二

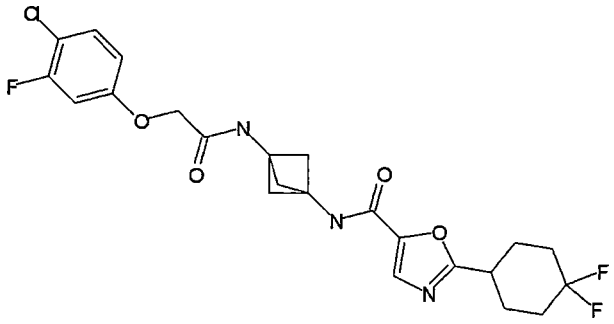
亞苄基丙酮)鈀（Strem，0.034 g，0.059 mmol）和碳酸鉀（0.408 g，2.95 mmol）的混合物用氮氣脫氣三次（每次反相沖洗）。然後，添加四氫呋喃（5.0 mL）和水（1.0 mL），並將混合物再次用氮氣脫氣三次（每次反向沖洗）。將該反應混合物密封並在65°C下攪拌12小時。允許該混合物冷卻至環境溫度，然後添加無水硫酸鈉，並將混合物通過矽藻土包過濾。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物經由快速層析法（SiO_2，在庚烷中1%-40%乙酸乙酯）進行純化以給出該標題化合物（0.255 g，0.991 mmol，84%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 258 $(M+H)^+$。



實例27B：Lei Shi 2-(4,4-二氟環己基)噁唑-5-甲酸

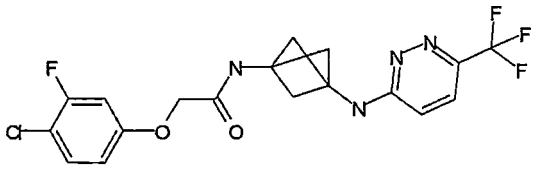
【0340】 向微波瓶（2 mL）中添加實例27A（36 mg，0.140 mmol）的產物、鈀碳（奧德里奇公司（Aldrich），10重量%，載入在濕支持體上（乾燥基重），（14.9 mg，7.00 μmol））、甲酸銨（70.6 mg，1.120 mmol）和乙醇（2 mL）。將該小瓶密封並在Biotage® Initiator+微波反應器上加熱並在100°C下輻射40分鐘。將該小瓶打開並添加更多甲酸銨（40 mg，0.63 mmol）和鈀碳（奧德里奇公司（Aldrich），載入10重量%（幹），11 mg，10.34 μmol），並將該小瓶密封並再次在微波反應器中在130°C下輻射40分鐘。將所得反應混合物通過矽藻土包過濾，並將濾液用更多的甲醇（5 mL）洗滌。將NaOH溶液（2.5 M，5 mL）添加至將濾液中，並將所得溶液在環境溫度下攪拌30分鐘並然後在二氯甲烷(2 x 30 mL）和水性檸檬酸（10%，50 mL）之間分配。將所得有機層合併並經無水硫酸

鈉乾燥並在真空中濃縮以給出標題化合物（27 mg，0.117 mmol，83%產率）。MS (ESI$^-$) *m/z* 230 $(M-H)^-$。



1684129 實例27C：Lei Shi N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4,4-二氟環己基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺

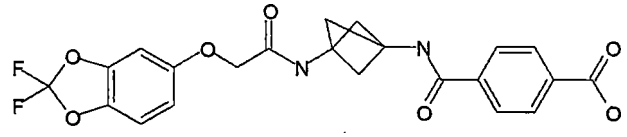
【0341】 如描述在實例13中，用實例27B的產物取代實例12B的產物並用實例6C的產物取代實例4A的產物來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.30 (br s, 6H), 2.13 - 1.85 (m, 6H), 1.85 - 1.70 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 498 $(M+H)^+$。



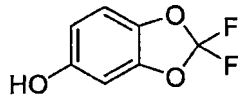
1675997 實例28：Xiangdong Xu 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物127）

【0342】 在0°C下，向在四氫呋喃（2.0 mL）中的實例3B（0.1 g，0.292 mmol）和3-氯-6-(三氟甲基)嗒呯（0.061 g，0.336 mmol）的混合物中逐滴添加2-甲基丙-2-醇酸鉀（0.729 mL，0.729 mmol，四氫呋喃）。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時並然後濃縮。將殘餘物經由HPLC（10%-85%乙腈，在0.1%三氟乙酸/水中，以25 mL/分鐘，在Phenomenex® Luna® C18 5 μm 100 Å AXIA™柱（250 mm × 21.2 mm））進行純化以給出49 mg的呈黃色固體的標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



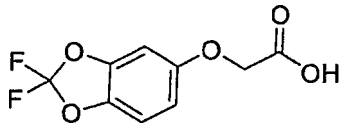
1679147 實例29：Xiangdong Xu 4-[(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]-戊烷-1-基)氨甲醯基]苯甲酸（化合物128）



實例29A：2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-醇

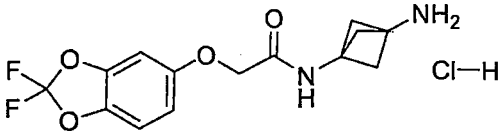
【0343】 在5至10分鐘內，向5-溴-2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯（dioxole）（5.75 mL，42.2 mmol）在四氫呋喃（80 mL）中的冷卻的溶液中添加在四氫呋喃（28.1 mL，56.1 mmol）中的異丙基氯化鎂的2.0 M溶液，同時維持溫度在10°C-20°C的範圍內。將反應混合物在相同的溫度下攪拌另外的15分鐘，並然後繼續攪拌過夜允許達到室溫。將反應混合物用冰浴冷卻，經2分鐘逐滴添加三異丙基硼酸酯（12.74 mL，54.9 mmol），並在室溫下攪拌繼續30分鐘。將反應混合物冷卻至10°C並緩慢添加10% H_2SO_4溶液（50 mL），這導致少量放熱至20°C。在攪拌15分鐘之後，將混合物在水和乙酸乙酯之間分配，並將合併的有機萃取物用飽和的$NaHCO_3$溶液洗滌。將有機層分離，經硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮。將殘餘物溶解在100 mL的三級丁基甲基醚中並冷卻至0°C。緩慢添加在水中的30%過氧化氫溶液（5.39 mL，52.7 mmol），隨後添加水（60 mL），並將混合物攪拌過夜，同時溫至環境溫度。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用硫代硫酸鈉溶液和鹽水洗滌兩次。將有機層用硫酸鎂乾燥並過濾。將濾液濃縮，並將殘餘物在矽膠上(在庚烷中0-50%乙酸乙酯)進行純化以給出呈琥珀油的6.43

g的標題化合物。^{1}H 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

【0344】 在環境溫度下，向實例29A（3.0 g，17.23 mmol）在*N,N*-二甲基甲醯胺（30 mL）中的溶液中添加碳酸鉀（4.76 g，34.5 mmol）和*溴乙酸三級丁酯*（2.91 mL，19.82 mmol）。此混合物溫至65°C並允許攪拌1.5小時。允許該混合物冷卻至環境溫度並然後在乙酸乙酯（50 mL）和H_2O（50 mL）之間分配。將各層分離，並將水性層用乙酸乙酯萃取（3 × 15 mL）。將合併的有機級分經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出5.5 g的三級丁基2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸酯，將其使用而不經進一步純化。向在甲醇（60 mL）和水（20.00 mL）中的*三級丁基*2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸酯（5.0 g，17.35 mmol）的混合物中添加NaOH（17.35 mL，87 mmol，5 M水性溶液）。允許該混合物在環境溫度下攪拌2小時，並然後將其在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在水中，並用1N HCl將pH調節至約1。將所得固體藉由過濾收集以給出呈白色固體的標題化合物（3.28 g，14.13 mmol，81%產率）。^{1}H 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)。

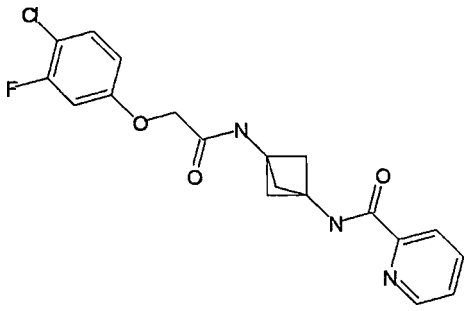


實例29C：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【0345】 使用描述在實例2A-2B中的方法，除了用實例29B取代2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。^{1}H 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-2H-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]-戊烷-1-基)氨甲醯基]苯甲酸

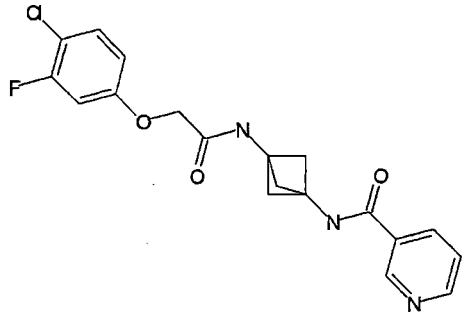
【0346】 如描述在實例6D中，除了用實例29C取代實例6C以及對苯二甲酸取代實例6B來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.12 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.33 (s, 6H)。MS (ESI+) m/z 460.9 $(M+H)^+$。



1684911 Lei Shi

實例30：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物129）

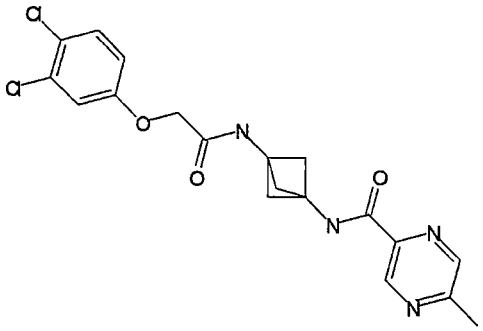
【0347】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (dt, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (br s, 6H); MS (ESI^+) m/z 390 $(M+H)^+$。



1684912 Lei Shi

實例31：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-3-甲醯胺（化合物130）

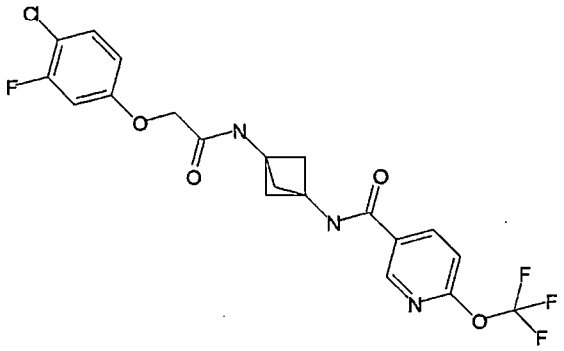
【0348】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (dt, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 390 $(M+H)^+$。



1684913 Lei Shi

實例32：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基吡啡-2-甲醯胺（化合物131）

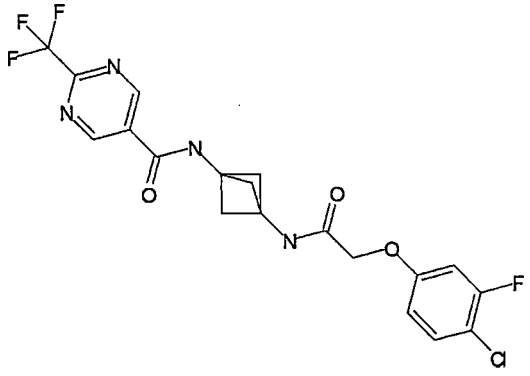
【0349】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.02 - 9.00 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 - 8.58 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.35 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 421 $(M+H)^+$。



1684914 Lei Shi

實例33：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺（化合物132）

【0350】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

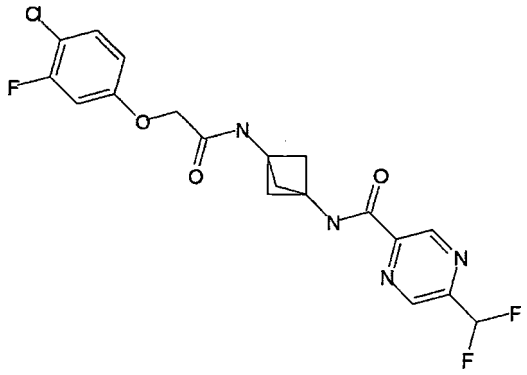


1684915 Lei Shi

實例34：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(三氟甲基)嘧啶-5-甲醯胺（化合物133）

【0351】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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),

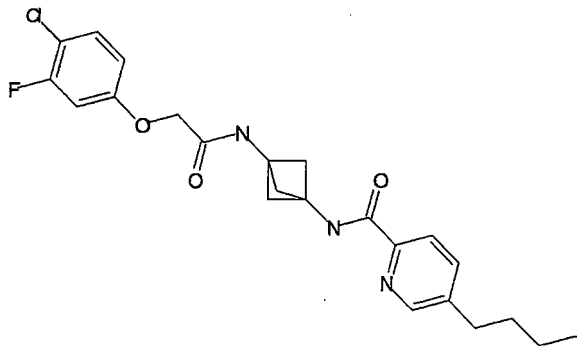
7.09 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.39 (br s, 6H); MS (ESI^-) *m/z* 457 $[M-H]^-$.



1684916 Lei Shi

實例35：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲醯胺（化合物134）

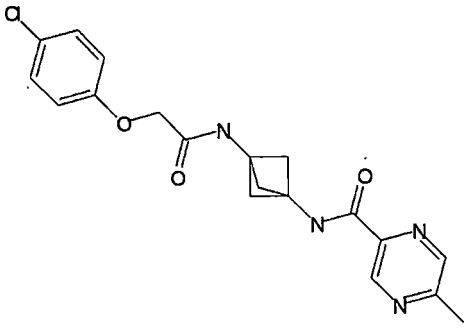
【0352】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.62 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (br s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 441 $(M+H)^+$。



1684917 Lei Shi

實例36：5-丁基-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物135）

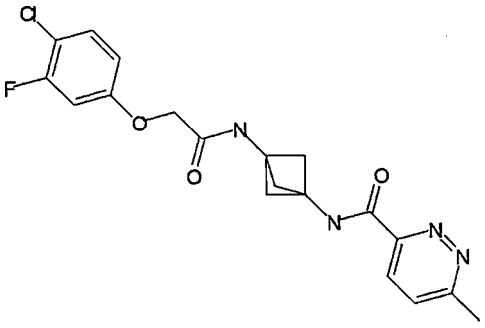
【0353】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 - 8.45 (m, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.67 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.35 (br s, 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 $(M+H)^+$。



1684961 Lei Shi

實例37：*N*-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基吡啉-2-甲醯胺（化合物136）

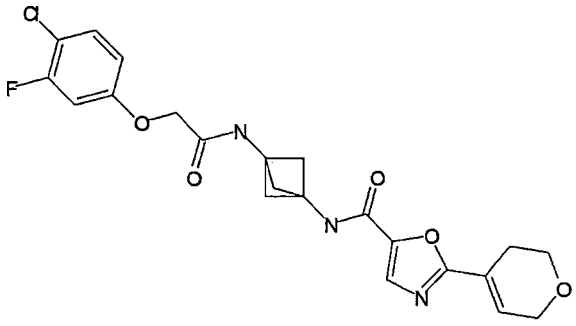
【0354】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 - 8.58 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.35 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 387 $(M+H)^+$。



1684962 Lei Shi

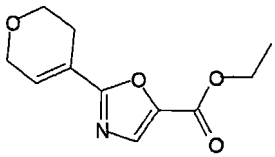
實例38：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-甲基嗒呯-3-甲醯胺（化合物137）

【0355】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1685537 Lei Shi

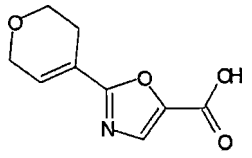
實例39：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(3,6-二氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物138）



實例39A：乙基2-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)噁唑-5-甲酸酯

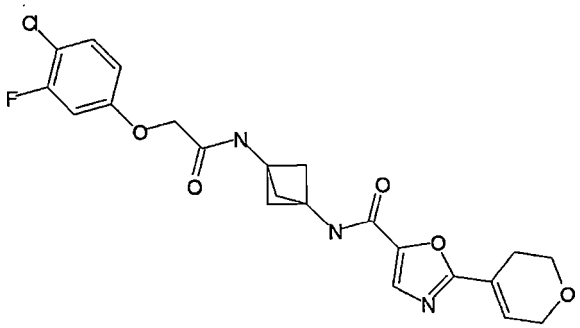
【0356】 在微波管中，將二甲氧基乙烷（10 mL）和水（1 mL）添加至乙基2-溴噁唑-5-甲酸酯（Ark Pharm，334 mg，1.52 mmol）、3,6-二氫-2*H*-吡喃-4-硼酸頻哪醇酯（Combi-Blocks，319 mg，1.52 mmol）、[1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵]二氯鈀(II)（89 mg，0.12 mmol）和碳酸鉀（525 mg，3.80 mmol）的混合物

中。將該管密封並用氮氣脫氣三次(每次反相沖洗)。將該管在Biotage® Initiator+微波反應器中加熱並在115°C下輻射35分鐘。將密封打開，並將該反應混合物與矽膠（15 g）合併，並在減壓下濃縮至自由流動粉末。將該粉末直接經由快速層析法（SiO_2，在庚烷中15%-100%乙酸乙酯）進行純化以給出該標題化合物（0.24 g，1.08 mmol，71%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 224 $(M+H)^+$。



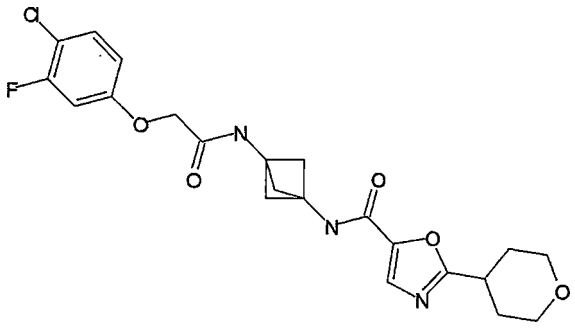
實例39B：2-(3,6-二氫-2H-呋喃-4-基)噁唑-5-甲酸

【0357】 將實例39A的產物（50 mg，0.22 mmol）溶解在乙醇（2 mL）中。添加水性氫氧化鈉（2.5 M，1 mL），並將所得混合物在環境溫度下攪拌5分鐘。將混合物在二氯甲烷(4 × 30 mL)、水性檸檬酸(10重量%，30 mL)和水性NaH_2PO_4（0.5 M，30 mL）之間分配。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮以給出標題化合物（31 mg，0.16 mmol，71%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 196 $(M+H)^+$。



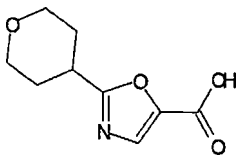
實例39C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(3,6-二氫-2H-呋喃-4-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【0358】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例39B的產物取代實例12B的產物，並用實例6C的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



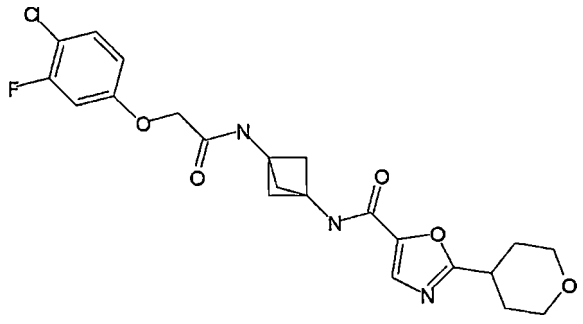
1685653 Lei Shi

實例40：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(噁吡-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

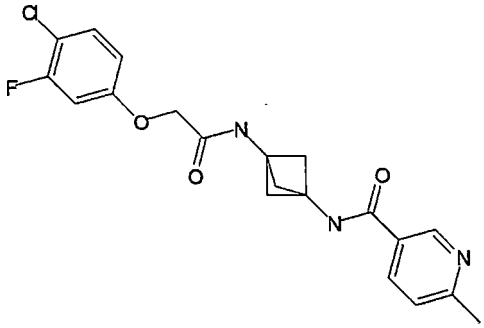
【0359】 描述在實例27B中的反應和純化條件，用實例39A的產物取代實例27A的產物給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 198 $(M+H)^+$。



1685653 Lei Shi

實例40B：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(噁唑-4-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【0360】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例40A的產物取代實例12B的產物，並用實例6C的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

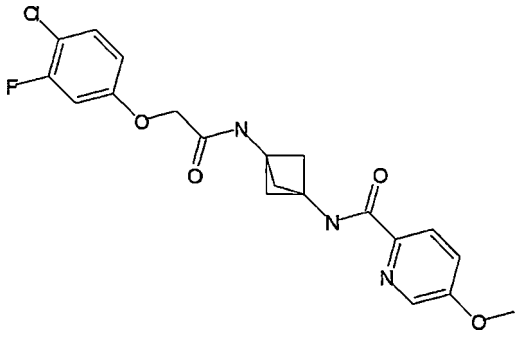


1685654 Lei Shi

實例41：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-甲基吡啶-3-甲醯胺（化合物140）

【0361】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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

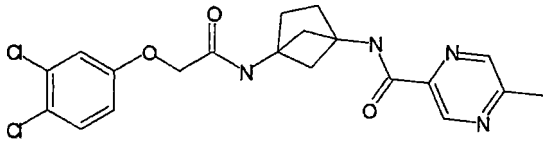
= 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (br s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 404 $(M+H)^+$。



1685699 Lei Shi

實例42：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺（化合物141）

【0362】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

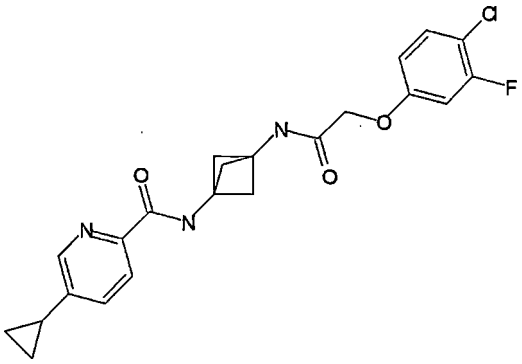


1685700 Lei Shi

實例43：*N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-5-甲基吡啉-2-甲醯胺（化合物142）

【0363】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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),

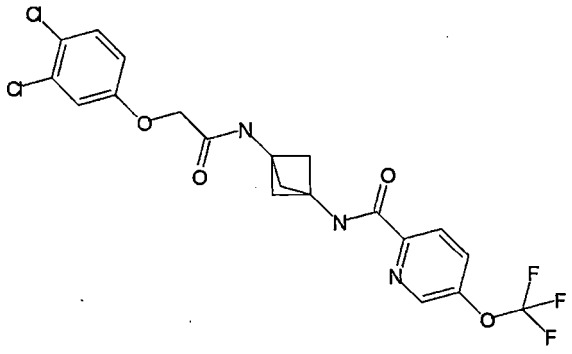
4.50 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 435 $(M+H)^+$。



1687042 Lei Shi

實例44：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-環丙基吡啶-2-甲醯胺（化合物143）

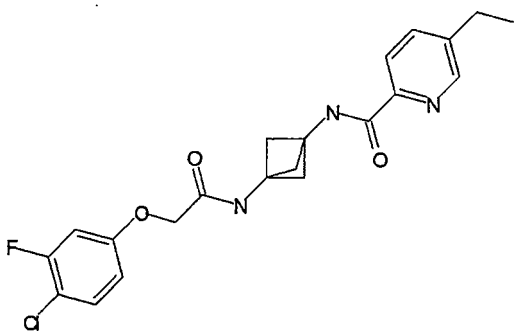
【0364】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (br s, 6H), 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 $(M+H)^+$。



1687043 Lei Shi

實例45：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺（化合物144）

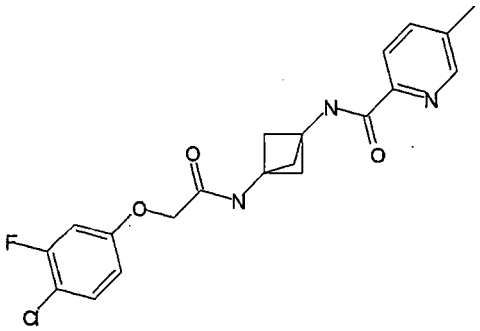
【0365】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.71 - 8.68 (m, 1H), 8.16 - 8.12 (m, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.35 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 490 $(M+H)^+$。



1687044 Lei Shi

實例46：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-乙基吡啶-2-甲醯胺（化合物145）

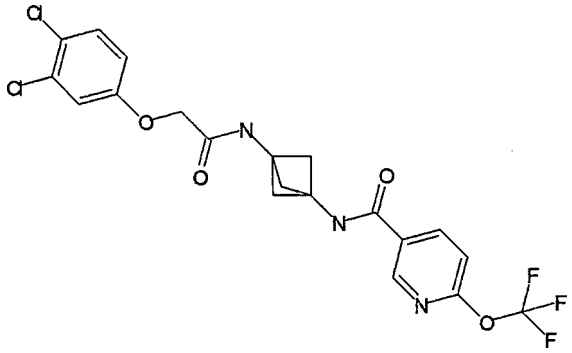
【0366】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.71 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (br s, 6H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 418 $(M+H)^+$。



1687045 Lei Shi

實例47：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物146）

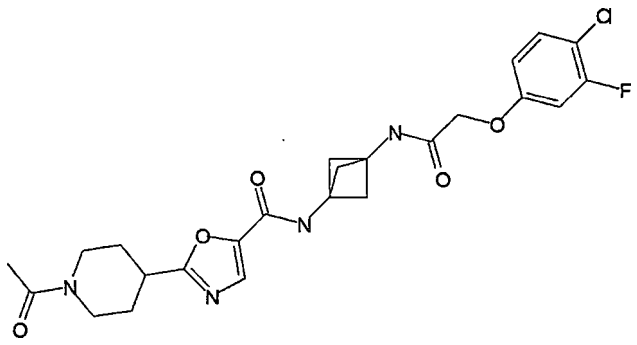
【0367】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 - 8.45 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 404 $(M+H)^+$。



1687047 Lei Shi

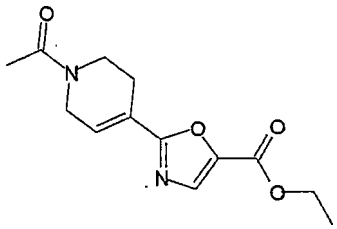
實例48：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺（化合物147）

【0368】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



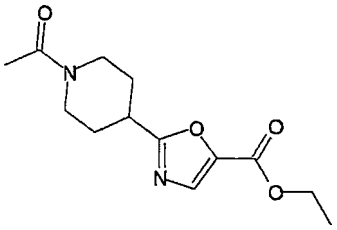
1687846 Lei Shi

實例49：2-(1-乙醯哌啶-4-基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物148）



實例49A：乙基2-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)噁唑-5-甲酸酯

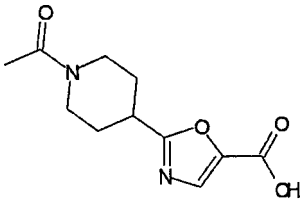
【0369】 描述在實例39A中的反應和純化條件，用1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)乙酮（Ark Pharm）取代3,6-二氫-2*H*-吡喃-4-硼酸頻哪醇酯給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 256 $(M+H)^+$。



實例49B：乙基2-(1-乙醯哌啶-4-基)噁唑-5-甲酸酯

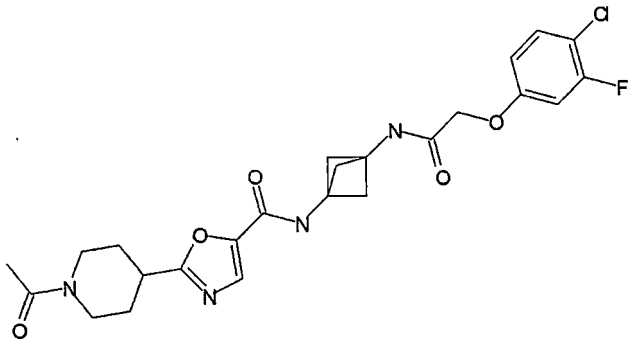
【0370】 向微波瓶（5 mL）中添加實例49A（36 mg，0.140 mmol）的產物、鈀碳（奧德里奇公司（Aldrich），載入10重量%，9 mg，8.5 μmol）、甲酸銨（119 mg，1.88 mmol）和乙醇（4.5 mL）。將該小瓶密封並在Biotage® Initiator+微波反應器上加熱並在120°C下輻射20分鐘。將所得反應混合物通過矽藻土包過濾。將濾餅用更多乙醇（5 mL）洗滌，並將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交5 μm柱，50 × 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度

的乙腈]進行純化以給出該標題化合物(79 mg，0.314 mmol，94%產率)。MS (ESI+) *m/z* 267 $(M+H)^+$。



實例49C：2-(1-乙醯哌啶-4-基)噁唑-5-甲酸，2氫氧化鈉

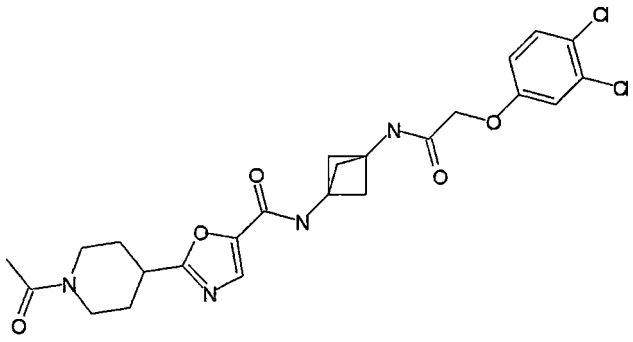
【0371】 將實例49B(78 mg，0.29 mmol)的產物溶解在乙醇(1 mL)中，添加水性氫氧化鈉(2.5 M，0.23 mL)，並將所得混合物在環境溫度下攪拌20分鐘。將反應混合物在真空中濃縮以給出標題化合物(94 mg，0.29 mmol，100%產率)。MS (ESI+) *m/z* 249 $(M+H)^+$。



實例49D：2-(1-乙醯哌啶-4-基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【0372】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例49C的產物取代實例12B的產物，並用實例6C的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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

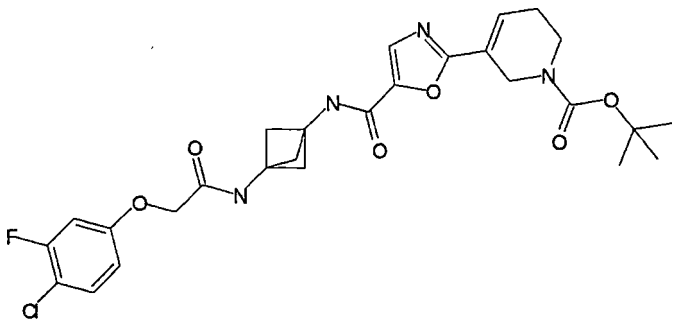
- 2.74 (m, 1H), 2.30 (br s, 6H), 2.03 - 1.90 (m, 4H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.54 (qd, J = 11.4, 4.1 Hz, 1H); MS (ESI^+) *m/z* 505 $(M+H)^+$。



1687847 Lei Shi

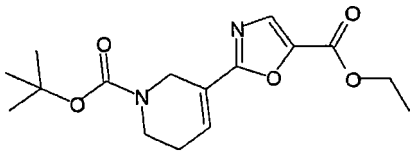
實例50：2-(1-乙醯哌啶-4-基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物149）

【0373】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例49C的產物取代實例12B的產物，並用實例2B的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。



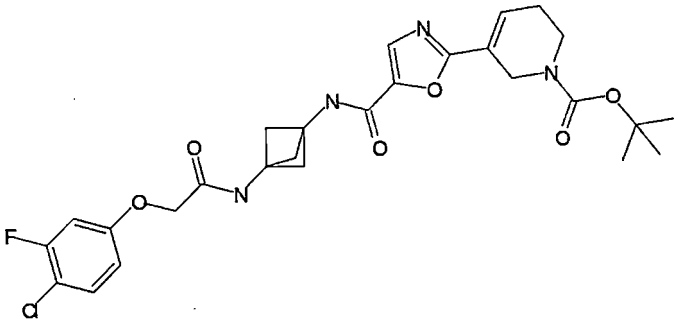
1687848 Lei Shi

實例51：*三級丁基*5-[5-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}氨甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸酯（化合物150）



實例51A：乙基2-(1-(三級-丁氧基羰基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)噁唑-5-甲酸酯

【0374】 描述在實例39A中的反應和純化條件，用三級丁基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸酯（AstaTech）取代3,6-二氫-2*H*-吡喃-4-硼酸頻哪醇酯給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 323 $(M+H)^+$。

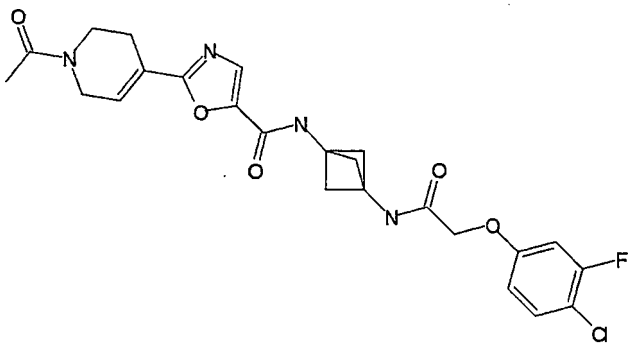


Lei Shi

實例51B：三級丁基5-[5-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}氨甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸酯

【0375】 將實例51A（82 mg，0.25 mmol）的產物溶解在乙醇（1 mL）中，添加水性氫氧化鈉（2.5 M，0.51 mL），並將所得混合物在環境溫度下攪拌3分鐘。將反應混合物在真空中濃縮並向該所得殘餘物中按順序地添加實例6C（130 mg，0.25 mmol）的產物、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*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（126 mg，0.33 mmol，HATU）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2.0 mL）。然後將該反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。將所得混合物通過玻璃超細纖維玻璃料過濾，並將濾液藉由製備型HPLC[YMC TriArt ™ C18雜交5 μm柱，50 × 100 mm，流速70 mL/分鐘，在緩衝

液中的（0.025 M 水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（92 mg，0.16 mmol，64%產率）。^{1}H 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]$^-$。

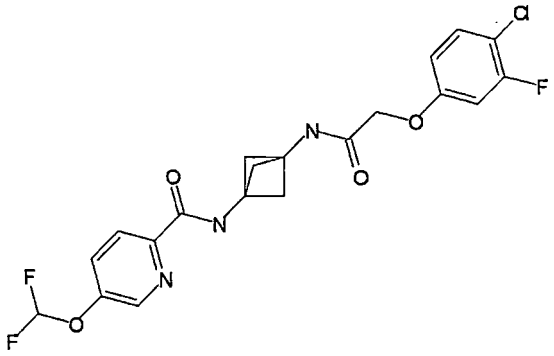


1687849 Lei Shi

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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物151）

【0376】 將實例49A（28 mg，0.11 mmol）的產物溶解在乙醇（1 mL）中並添加水性氫氧化鈉（2.5 M，0.13 mL）。在將混合物在環境溫度下攪拌3分鐘之後，添加水性HCl（1.0 M，0.48 mL）。將反應混合物在真空中濃縮並向該所得殘餘物中按順序地添加實例6C（54 mg，0.11 mmol）的產物、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*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（52 mg，0.14 mmol，HATU）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2.0 mL）。然後將該反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。將所得混合物通過玻璃超細纖維玻璃料過濾，並將濾液藉由製備型HPLC [YMC TriArt ™ C18雜交5 μm柱，50 × 100 mm，流速70 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（15 mg，0.03

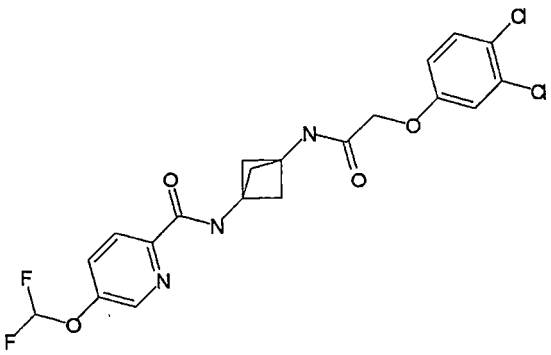
mmol，28%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120 °C) δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.19 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.35 (br s, 6H), 2.04 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 503 $(M+H)^+$。



1687851 Lei Shi

實例53：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺（化合物152）

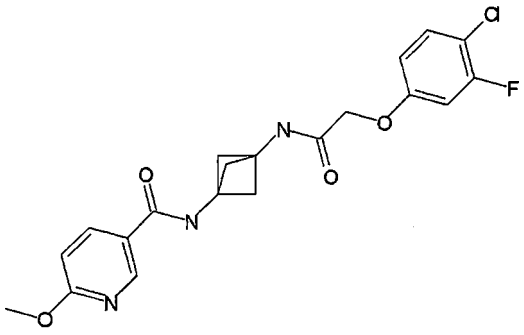
【0377】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 456 $(M+H)^+$。



1687852 Lei Shi

實例54：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺（化合物153）

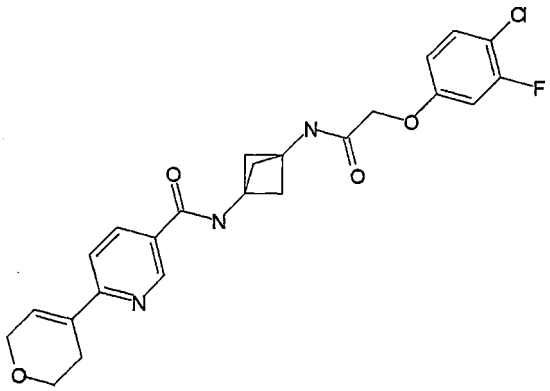
【0378】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 472 (M+H)$^+$。



1688481 Lei Shi

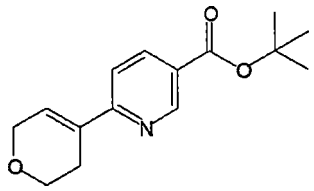
實例55：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-甲氧基吡啶-3-甲醯胺（化合物154）

【0379】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。



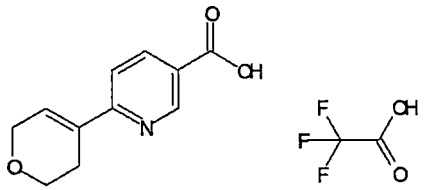
1688482 Lei Shi

實例56：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(3,6-二氫-2*H*-吡喃-4-基)吡啶-3-甲醯胺（化合物155）



實例56A：三級丁基6-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)菸酸酯

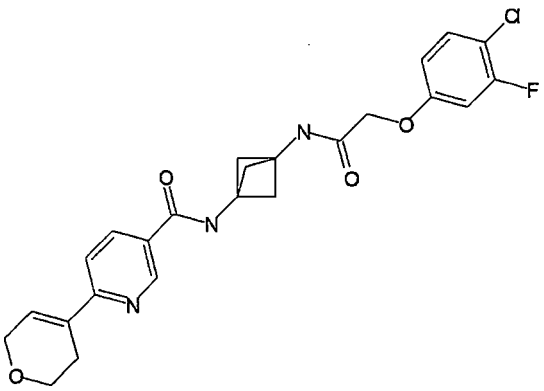
【0380】 描述在實例39A中的反應和純化條件，用*三級丁基*6-溴菸酸酯（Combi-Blocks）取代乙基2-溴噁唑-5-甲酸酯給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 206 [M-(*三級丁基*)]$^+$。



Lei Shi

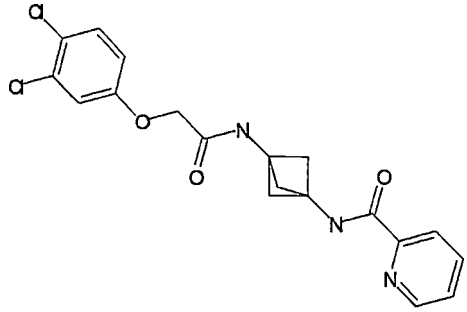
實例56B：6-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)菸酸，三氟乙酸

【0381】 將實例56A（120 mg，0.46 mmol）的產物溶解在三氟乙酸（3 mL，39 mmol）中並在環境溫度下攪拌20分鐘，並然後在40°C下攪拌1小時。將所得溶液在減壓下濃縮以給出標題化合物（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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-甲醯胺

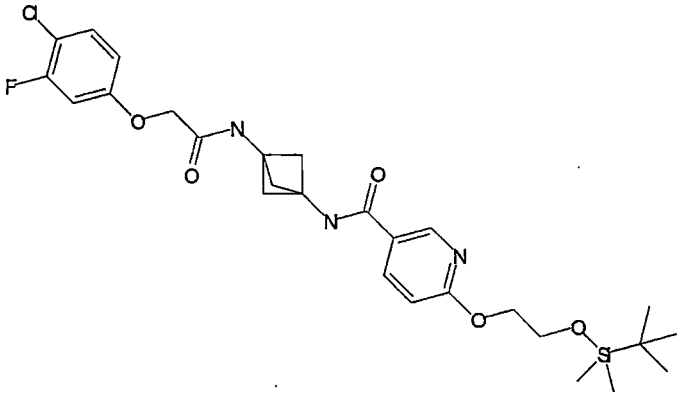
【0382】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例56B的產物取代實例12B的產物，並用實例6C的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.92 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.85 (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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物156）

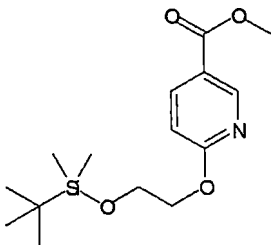
【0383】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (dt, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.00 -

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 $(M+H)^+$。



1688484 Lei Shi

實例58：6-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-3-甲醯胺（化合物157）

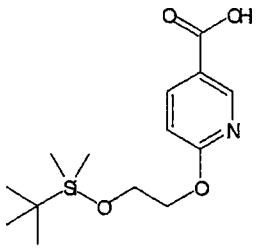


Lei Shi

實例58A：甲基6-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙氧基)菸酸酯

【0384】 向在環境溫度下攪拌的2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙醇（Ark Pharm，200 mg，1.134 mmol）的四氫呋喃（5 mL）溶液中一次性添加氫化鈉（60%分散在礦物油中，68 mg，1.701 mmol）。在5分鐘之後，添加甲基6-氟菸酸酯（Combi-Blocks，176 mg，1.134 mmol）。再將反應攪拌5分鐘之後，添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1 mL）。在30分鐘之後，將反應混合物在減壓下濃縮並吸收在

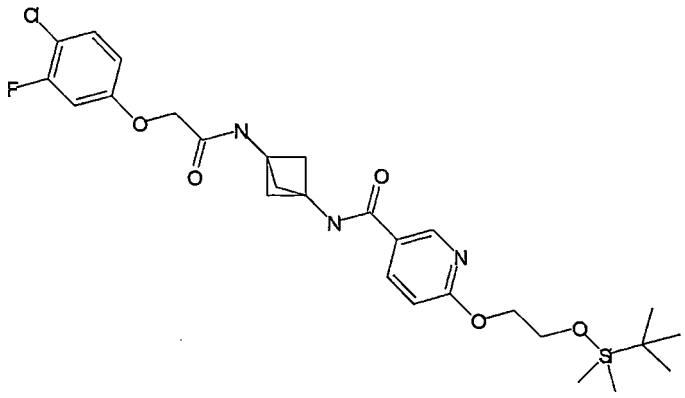
N,N-二甲基甲醯胺（1.5 mL）和甲醇（1.5 mL）的溶劑混合物中。將所得懸浮液通過玻璃超細纖維玻璃料過濾，並將濾液藉由製備型HPLC[YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，25 × 150 mm，流速80 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）20%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（0.11 g，0.35 mmol，31%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 312 (M+H)$^+$。



Lei Shi

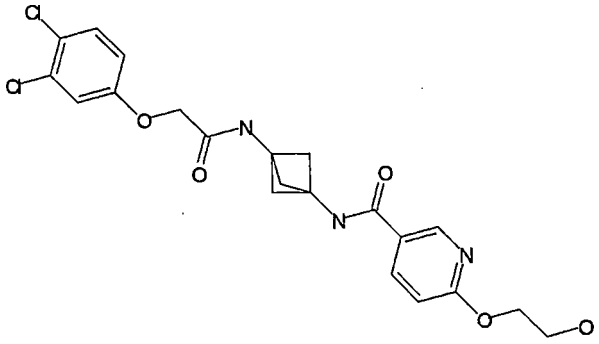
實例58B：6-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙氧基)菸酸

【0385】 將實例58A（100 mg，0.32 mmol）的產物溶解在甲醇（5 mL）中，並添加水性氫氧化鈉（2.5 M，0.77 mL）。將所得混合物在環境溫度下攪拌18小時，通過玻璃超細纖維玻璃料過濾，並藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，25 × 150 mm，流速80 mL/分鐘，在碳酸緩衝液（藉由在使用前立即噴霧二氧化碳氣體鼓泡通過去離子水15分鐘來製備）中0-100%梯度的乙腈]直接進行純化以給出該標題化合物（42 mg，0.14 mmol，44%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 298 (M+H)$^+$。



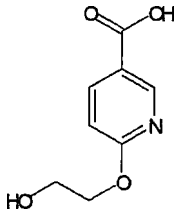
實例58C：6-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-3-甲醯胺

【0386】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例58B的產物取代實例12B的產物，並用實例6C的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



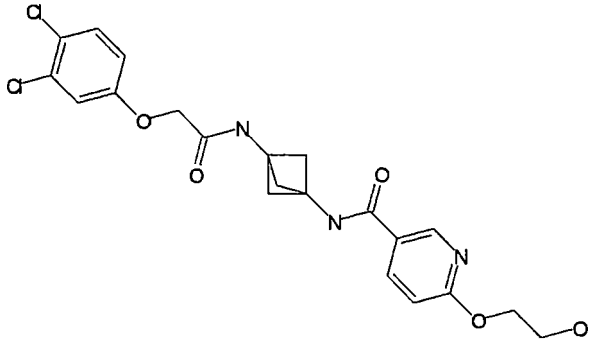
1688485 Lei Shi

實例59：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(2-羥基乙氧基)吡啶-3-甲醯胺（化合物158）



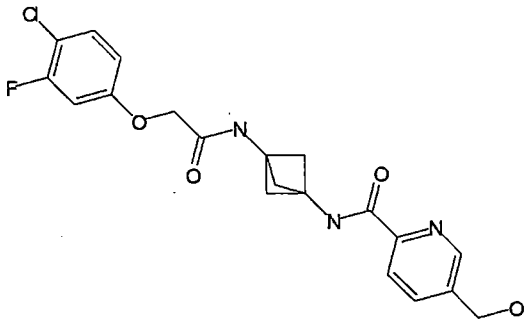
實例59A：6-(2-羥基乙氧基)菸酸

實施方式58B中的製備型HPLC純化也給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 184 $(M+H)^+$。



實例59B：N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(2-羥基乙氧基)吡啶-3-甲醯胺

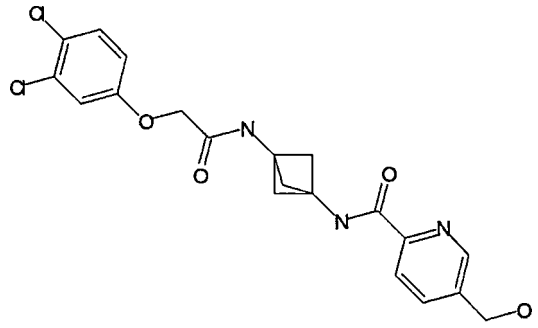
【0387】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例59A的產物取代實例12B的產物，並用實例2B的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 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 $(M+H)^+$。



1688486 Lei Shi

實例60：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物159）

【0388】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

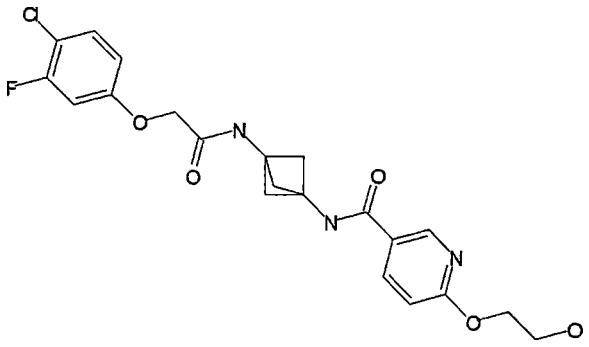


1688487 Lei Shi

實例61：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物160）

【0389】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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),

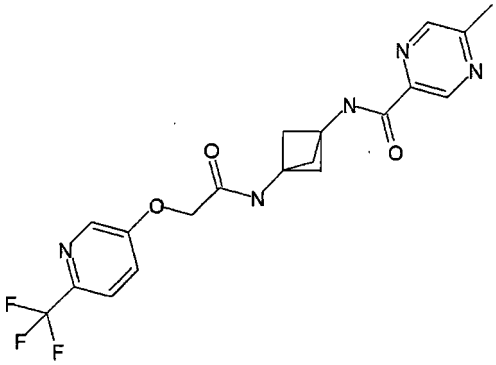
6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.46 (br s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (br s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 436 $(M+H)^+$。



1688488 Lei Shi

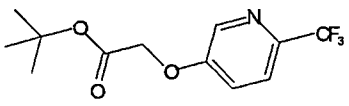
實例62：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(2-羥基乙氧基)吡啶-3-甲醯胺（化合物161）

【0390】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例59A的產物取代實例12B的產物，並用實例6C的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。



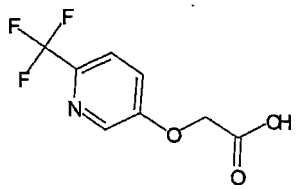
1689089 Lei Shi

實例63：5-甲基-*N*-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]吡啉-2-甲醯胺（化合物162）



實例63A：三級丁基2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸酯

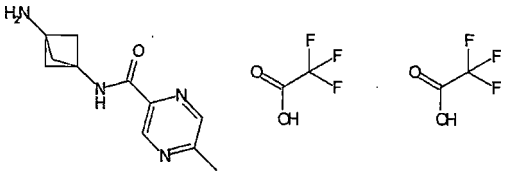
【0391】 將在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（100 mL）中的6-(三氟甲基)吡啶-3-醇（Combi-Blocks，10 g，60.1 mmol）、碳酸鉀（16.61 g，120 mmol）和溴乙酸三級丁酯（9.25 mL，63.1 mmol）的混合物溫至65°C並允許攪拌16小時。將混合物冷卻至環境溫度並用飽和水性$NaHCO_3$（40 mL）淬滅並用乙酸乙酯（40 mL）和水（20 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用乙酸乙酯萃取（3 × 15 mL）。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將所得殘餘物經由柱層析法（SiO_2，15%-25%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出該標題化合物（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

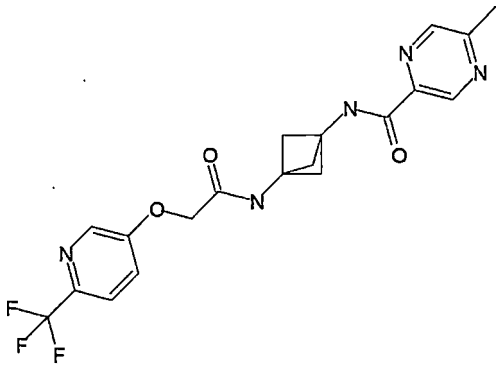
【0392】 在環境溫度下，向實例63A（16.2 g，58.4 mmol）的產物在二氯甲烷（100 mL）中的溶液中添加三氟乙酸（45.0 mL，584 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌4小時，並然後在減壓下濃縮並與甲苯共沸以給出固體，該

固體從乙酸乙酯/庚烷中沈澱以給出標題化合物(12.25 g，55.4 mmol，95%產率)。MS (DCI) *m/z* 239 $(M+NH_4)^+$。



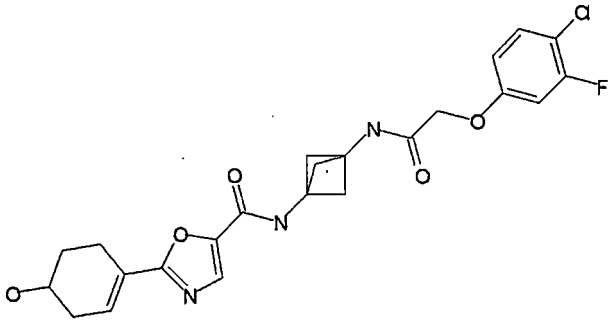
實例63C：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-甲基吡啡-2-甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸酯)

【0393】 將*N,N*-二甲基甲醯胺（5.0 mL）、吡啶（1.0 mL，12.36 mmol）和1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（945 mg，2.48 mmol，HATU）按順序地添加至5-甲基吡啡-2-甲酸(Alfa，277 mg，2.0 mmol）和三級丁基(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯（PharmaBlock，379 mg，1.91 mmol）的混合物中。然後將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時並然後在二氯甲烷（2 × 50 mL）和水性碳酸鈉（1.0 M，100 mL）之間分配。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。將三氟乙酸（10 mL，130 mmol）添加至該殘餘物中，並將所得溶液在環境溫度下攪拌1小時並在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD柱，50 × 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]直接進行純化以給出該標題化合物（（0.71 g，1.59 mmol，83%產率）。MS (ESI^+) *m/z* 219 $(M+H)^+$。



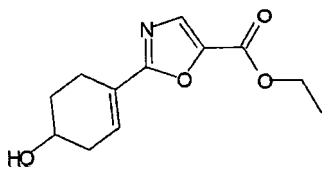
實例63D：5-甲基-N-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]吡啡-2-甲醯胺

【0394】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例63B的產物取代實例12B的產物，並用實例63C的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



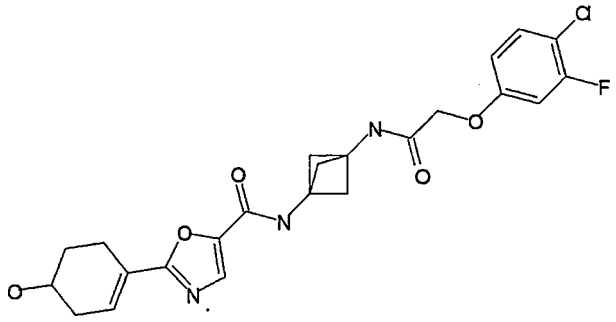
1689090 Lei Shi

實例64：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4-羥基環己-1-烯-1-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物163）



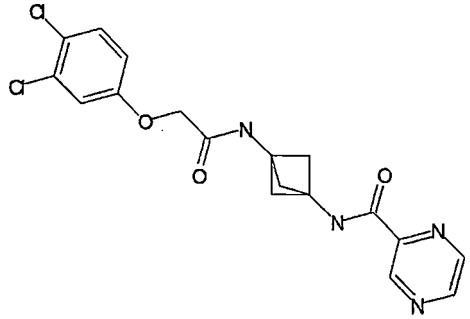
實例64A：乙基2-(4-羥基環己-1-烯-1-基)噁唑-5-甲酸酯

【0395】 描述在實例39A中的反應和純化條件，用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)環己-3烯醇（Aurum Pharmatech）取代3,6-二氫-2*H*-吡喃-4-硼酸頻哪醇酯給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 238 (M+H)$^+$。



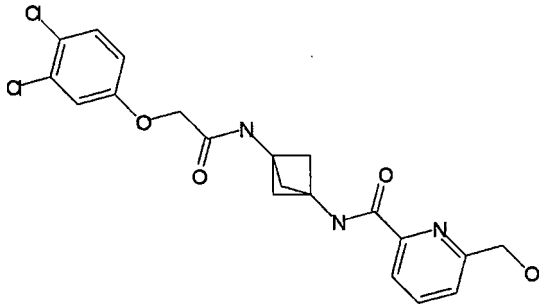
實例64B：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4-羥基環己-1-烯-1-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺

【0396】 描述在實例51B中的反應和純化條件，用實例64A的產物取代實例51A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啉-2-甲醯胺（化合物164）

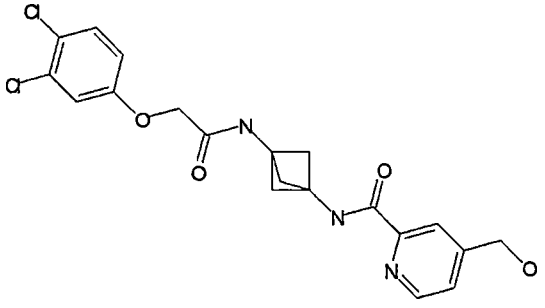
【0397】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.46 (s, 1H), 9.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.72 - 8.70 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 407 $(M+H)^+$。



1689095 Lei Shi

實例66：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物165）

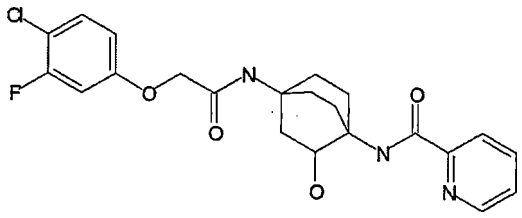
【0398】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.97 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 436 $(M+H)^+$。



1689096 Lei Shi

實例67：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物166）

【0399】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。



1688301 Xiangdong Xu

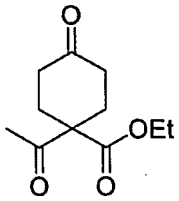
實例68：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物167）

實例68A：乙基1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

【0400】 在120°C下，用迪安-斯達克分水器（Dean-Stark trap）裝置將在甲苯（200 mL）中的乙基4-側氧基環己烷甲酸酯（11.70 mL，73.4 mmol）、乙烷-1,2-二醇（12.29 mL，220 mmol）和對甲苯磺酸一水合物（1.397 g，7.34 mmol）的混合物攪拌180分鐘。將反應混合物用*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺中和並然後濃縮。將殘餘物在矽膠上（在庚烷中0-30%乙酸乙酯）進行純化以給出12.77 g的呈澄清的油的標題化合物。^{1}H 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)。

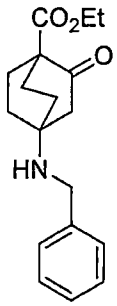
實例68B：乙基8-乙醯基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯

【0401】 在0°C下，向二異丙基胺（5.19 mL，36.4 mmol）在四氫呋喃（25 mL）中的溶液中緩慢添加*正丁基鋰*，低於5°C。在攪拌30分鐘之後，將該溶液冷卻至-78°C，在氮氣下，緩慢添加實例68A（6.0 g，28.0 mmol）在四氫呋喃（3 mL）中的溶液，並將所得混合物在相同的溫度下攪拌30分鐘。然後緩慢添加乙醯氯（2.59 mL，36.4 mmol）以維持溫度低於-60°C，並將混合物在-70°C下攪拌2小時。將反應用飽和的NH_4Cl溶液淬滅，並將水相用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。將濾液濃縮，並將殘餘物在矽膠上（在庚烷中0-70%乙酸乙酯）進行純化以給出6.78 g的呈澄清的油的標題化合物。^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)。



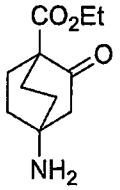
實例68C：乙基1-乙醯基-4-側氧基環己烷-1-甲酸酯

【0402】 將在丙酮（60 mL）中的實例68B（6.5 g，25.4 mmol）和HCl（21.13 mL，127 mmol）的混合物在環境溫度下攪拌過夜。揮發物在減壓下去除，並將殘餘物在水和二氯甲烷之間分配。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。將濾液濃縮以給出5.46 g的呈澄清的油的標題化合物，未經進一步純化而使用。^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：乙基4-(苄基胺基)-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯，鹽酸

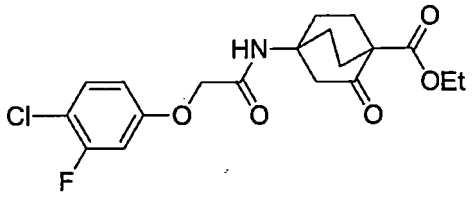
【0403】 在130°C下，用迪安-斯達克分水器（Dean-Stark trap）裝置，將在甲苯（100 mL）中的實例68C（9.7 g，45.7 mmol）、苄基胺（14.98 mL，137 mmol）和對甲苯磺酸一水合物（0.087 g，0.457 mmol）的混合物攪拌過夜。將混合物濃縮，並將殘餘物與乙酸乙酯（50 mL）和3N HCl（100 mL）的混合物攪拌30分鐘。將沈澱物藉由過濾收集，用乙酸乙酯/庚烷的混合物洗滌，風乾以給出11.3 g的呈HCl鹽的標題化合物。將濾液用6N NaOH中和，並用乙酸乙酯萃取（100 mL × 2）。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。將殘餘物在矽膠上（在庚烷中0-70%乙酸乙酯）進行純化以給出另一個0.77 g的呈黃色固體的標題化合物。^{1}H 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：乙基4-胺基-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯，鹽酸

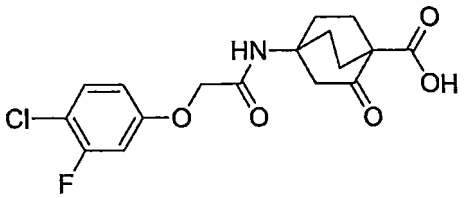
【0404】 在50 mL壓力瓶中，向在四氫呋喃（110 mL）中的實例68D（11.2 g的HCl鹽，33.2 mmol）的混合物中添加20% $Pd(OH)_2/C$，潮濕的（2.2 g，1.598 mmol），並將反應在50°C下在50 psi的氫下振搖22小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，將固體藉由過濾去除並用甲醇（1 L）洗滌。將濾液和洗液濃縮以給出

7.9 g的呈淺黃色固體的標題化合物。^{1}H 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：乙基4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯

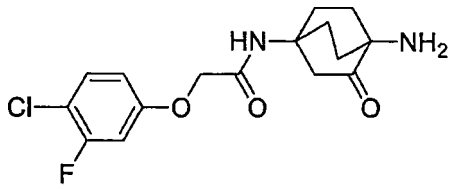
【0405】 向實例68E（7.8 g，31.5 mmol）、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（22.00 mL，126 mmol）和2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（7.41 g，36.2 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（200 mL）中的懸浮液中添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（14.97 g，39.4 mmol），並將所得棕色溶液在環境溫度下攪拌16小時。添加水，並且將該混合物攪拌15分鐘。將沈澱物藉由過濾收集，用水洗滌，並風乾以給出12.1 g的呈灰白色固體的標題化合物。^{1}H NMR (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-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

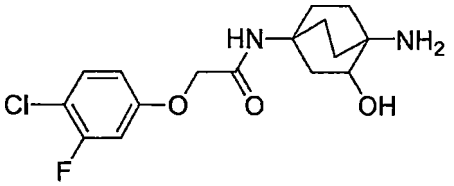
【0406】 將實例68F（11.37 g，28.6 mmol）和氫氧化鈉（7.15 mL，57.2 mmol，8 M溶液）在甲醇（100 mL）中的懸浮液在環境溫度下攪拌16小時。將

揮發物去除，並將殘餘物用1N HCl酸化。將沈澱物藉由過濾收集並在真空烘箱中乾燥以給出9.9 g的呈白色固體的標題化合物。^{1}H 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-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【0407】 將在甲苯（100 mL）中的實例68G（3.24 g，8.76 mmol）、二苯基磷醯基疊氮化物（2.84 mL，13.14 mmol）和三乙胺（3.66 mL，26.3 mmol）的混合物在110°C下加熱2小時。將該溶液冷卻至環境溫度並傾倒進150 mL的3 N HCl溶液中。將混合物攪拌16小時以給出懸浮液。將沈澱物過濾，用乙酸乙酯洗滌，並風乾以給出呈HCl鹽的呈白色固體的標題化合物（1.63 g）。將濾液用固體碳酸氫鈉鹼化，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。將濾液濃縮並在矽膠上（0-10%甲醇/二氯甲烷）進行純化以給出呈游離鹼的標題化合物（0.6 g）。^{1}H 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)。

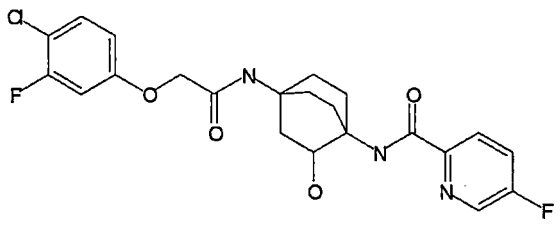


實例68I：N-(4-胺基-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【0408】 將實例68H（2.5 g，6.63 mmol）和硼氫化鈉（1.254 g，33.1 mmol）在1 : 1甲醇/二氯甲烷的混合物（50 mL）中的混合物攪拌24小時。將揮發物去除，並將殘餘物在水和二氯甲烷之間分配。將有機級分分離，乾燥（$MgSO_4$）並濃縮。然後將殘餘物用在二噁烷中的4N HCl處理。將懸浮液超音波處理並濃縮。將殘餘物在真空下乾燥以給出2.82 g的呈淺黃色固體的標題化合物。^{1}H 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-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺

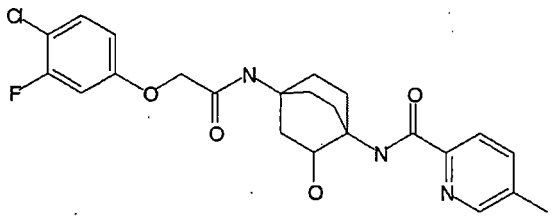
【0409】 將在*N,N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的實例68I（0.05 g，0.109 mmol）、吡啶甲酸（0.015 g，0.126 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.076 mL，0.438 mmol）的混合物用2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.062 g，0.164 mmol）處理，並將反應混合物在環境溫度下攪拌過夜。將揮發物在高真空下去除，並將殘餘物經由HPLC（在Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100Å AXIA™柱（250 mm × 21.2 mm）上進行，用5%-100%乙腈（A）和在水中的0.1%三氟乙酸（B）的線性梯度，經約15分鐘，在25 mL/分鐘的流速，檢測方法係UV，在218 nM和254 nM的波長下）進行純化以給出47 mg的呈固體的產物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1688302 Xiangdong Xu

實例69：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-氟吡啶-2-甲醯胺（化合物168）

【0410】 使用描述在實例68中的方法學，用5-氟吡啶甲酸取代吡啶甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

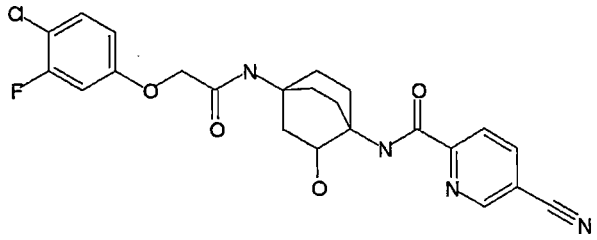


1689261 Xiangdong Xu

實例70：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物169）

【0411】 使用描述在實例68中的方法學，用5-甲基吡啶甲酸取代吡啶甲酸製備該標題化合物。^{1}H 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

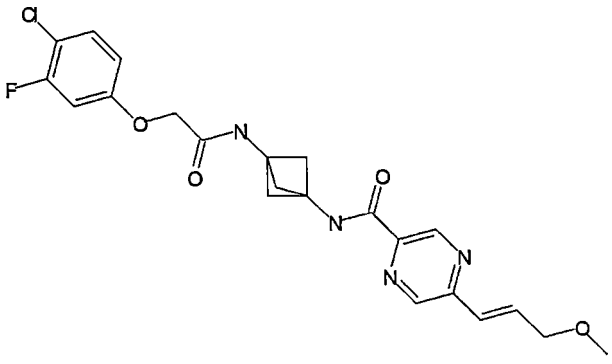
(ddd, J = 9.5, 3.7, 1.6 Hz, 1H), 2.57 2.46 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.37 2.25 (m, 1H), 2.10 1.99 (m, 1H), 2.01 1.85 (m, 2H), 1.80 (tt, J = 9.5, 4.6 Hz, 5H), 1.69 (dtd, J = 14.2, 8.0, 7.6, 4.1 Hz, 1H); MS (ESI^+) *m/z* 462.1 $(M+H)^+$。



1689262 Xiangdong Xu

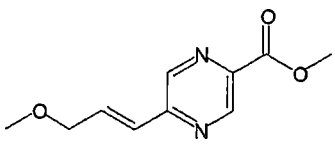
實例71：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-氰基吡啶-2-甲醯胺（化合物170）

【0412】 使用描述在實例68中的方法學，用5-氰基吡啶甲酸取代吡啶甲酸來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。



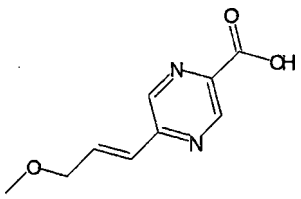
1689753 Lei Shi

實例72：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-[(1*E*)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]吡啉-2-甲醯胺（化合物171）



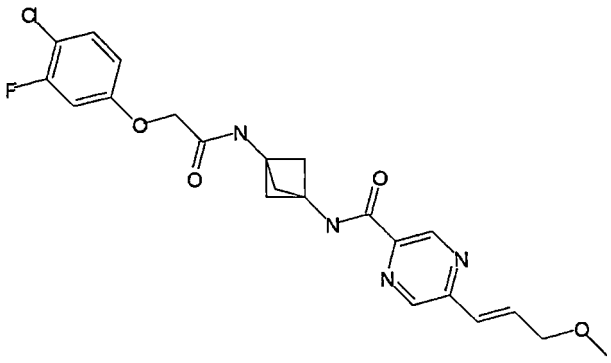
實例72A：(E)-甲基5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡啉-2-甲酸酯

【0413】 如描述在實例39A中的反應和純化條件，用(*E*)-2-(3-甲氧基丙烯基)-4,4,5,5-四甲基-(1,3,2)-二氧硼戊環（奧德里奇公司（Aldrich））取代3,6-二氫-2*H*-吠喃-4-硼酸頻哪醇酯，並用甲基5-溴吡啉-2-甲酸酯（Ark Pharm）取代乙基2-溴噁唑-5-甲酸酯給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 209 (M+H)$^+$。



實例72B：(E)-5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡啉-2-甲酸

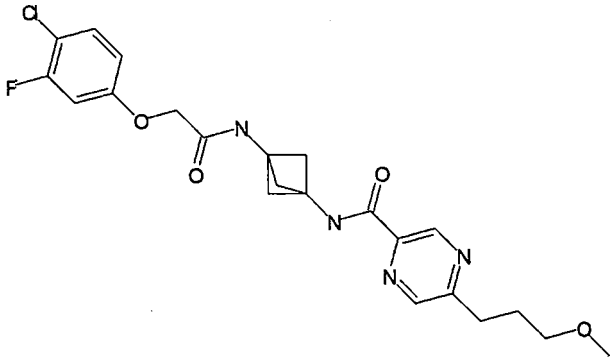
【0414】 描述在實例39B中的反應和純化條件，用實例72A的產物取代實例39A的產物給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 195 (M+H)$^+$。



1689753 Lei Shi

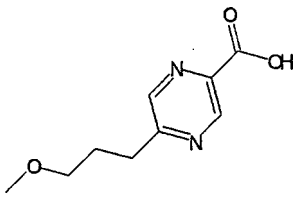
實例72C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]吡啡-2-甲醯胺

【0415】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例72B的產物取代實例12B的產物，並用實例6C的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



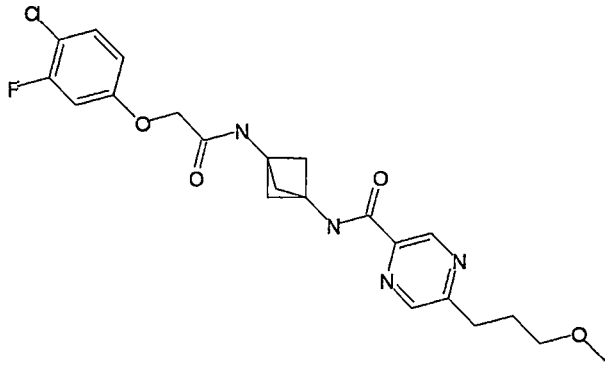
1689754 Lei Shi

實例73：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(3-甲氧基丙基)吡啡-2-甲醯胺（化合物172）



實例73A：5-(3-甲氧基丙基)吡啉-2-甲酸

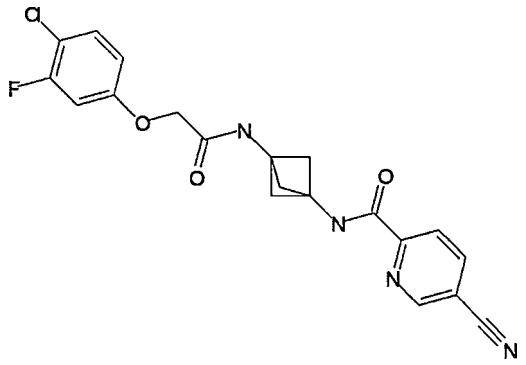
【0416】 向微波瓶（2 mL）中添加實例72A（76 mg，0.365 mmol）的產物、PtO_2（15 mg，0.053 mmol）、甲酸銨（161 mg，2.56 mmol）和甲醇（1 mL）。將該小瓶密封並在Biotage® Initiator+微波反應器上加熱並在120°C下輻射10分鐘，並且然後在100°C下輻射1小時。將所得反應混合物通過玻璃超細纖維玻璃料過濾，並將濾液與NaOH（2.5 M，0.44 mL）攪拌10分鐘。將所得溶液藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，25 × 150 mm，流速80 mL/分鐘，在碳酸緩衝液（藉由在使用前立即噴霧二氧化碳氣體鼓泡通過去離子水15分鐘來製備）中0-100%梯度的乙腈]直接純化以給出標題化合物（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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(3-甲氧基丙基)吡啉-2-甲醯胺

【0417】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例73A的產物取代實例12B的產物，並用實例6C的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H NMR

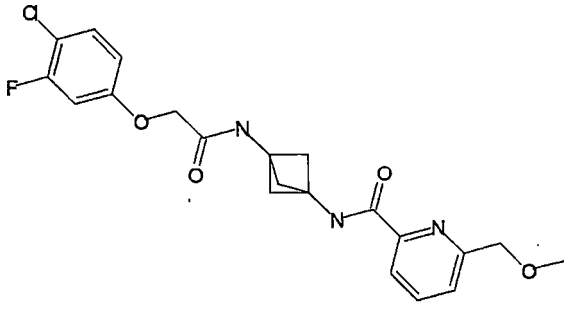
(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.94 - 2.89 (m, 2H), 2.35 (br s, 6H), 1.99 - 1.89 (m, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 463 $(M+H)^+$。



1689755 Lei Shi

實例74：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-氰基吡啶-2-甲醯胺（化合物173）

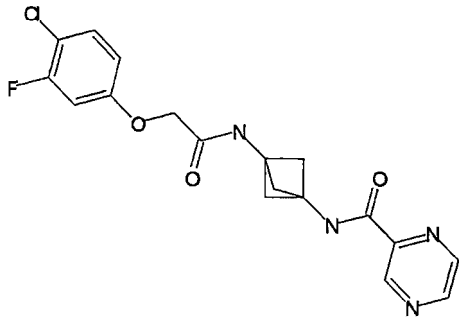
【0418】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.52 (s, 1H), 9.10 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 415 $(M+H)^+$。



1689756 Lei Shi

實例75：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(甲氧基甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物174）

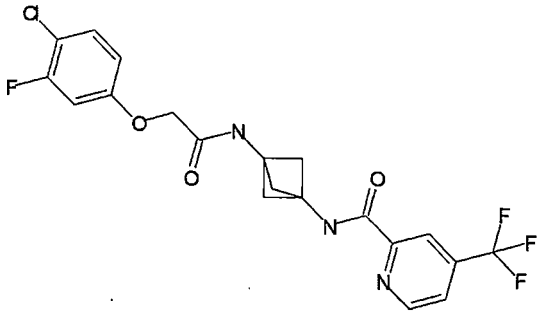
【0419】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.00 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.37 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 434 (M+H)$^+$。



1689757 Lei Shi

實例76：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啉-2-甲醯胺（化合物175）

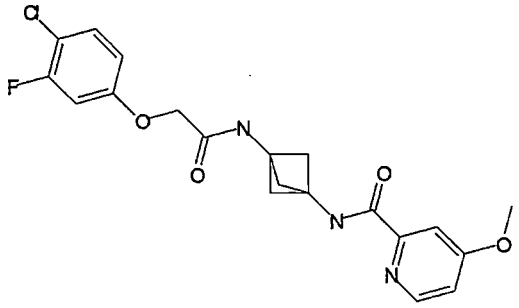
【0420】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.46 (s, 1H), 9.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 391 (M+H)$^+$。



1690523 Lei Shi

實例77：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物176）

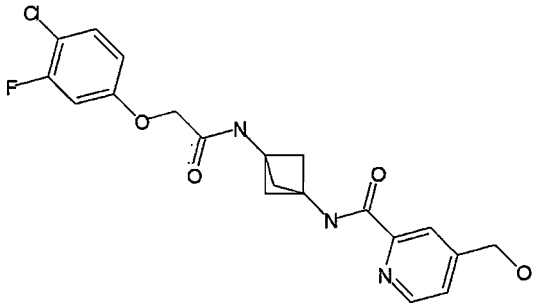
【0421】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.51 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 458 $(M+H)^+$。



1690525 Lei Shi

實例78：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲氧基吡啶-2-甲醯胺（化合物177）

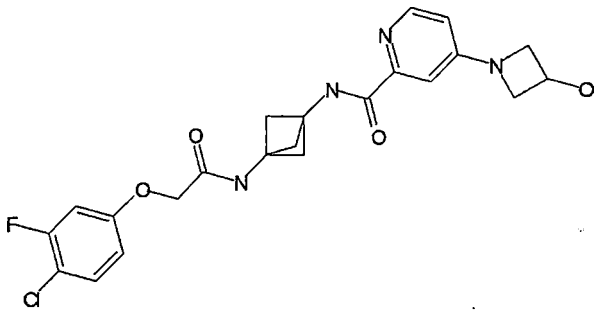
【0422】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.35 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 420 $(M+H)^+$。



1690526 Lei Shi

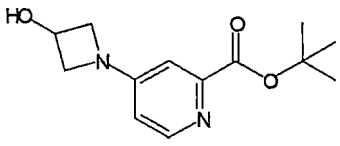
實例79：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物178）

【0423】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



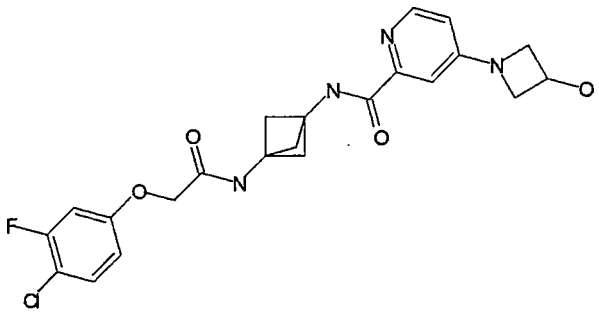
1690527 Lei Shi

實例80：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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：三級丁基4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)吡啶甲酸酯

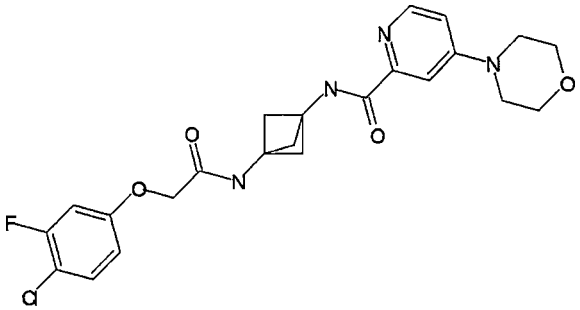
【0424】 將密封的小瓶用雙(三-三級丁基膦)鈀(0)（Strem，47.5 mg，0.093 mmol）、3-羥基氮雜環丁烷鹽酸鹽（AK Scientific，204 mg，1.86 mmol）、碳酸銫（909 mg，2.79 mmol）、三級丁基4-溴吡啶-2-甲酸酯（CombiBlocks，240 mg，0.930 mmol）和二噁烷（6.2 mL）按順序地填充。將該管密封並用氮氣脫氣三次（每次反相沖洗）。將該反應混合物在100°C下攪拌3小時。將小瓶冷卻至環境溫度，並將反應混合物與矽膠（15 g）合併，並在減壓下濃縮以給出游離的以下粉末。將該粉末經由快速層析法（SiO_2，在庚烷中10%-75%的2-丙醇）直接進行純化以給出該標題化合物（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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)吡啶-2-甲醯胺

【0425】 將三氟乙酸（0.5 mL，6.49 mmol）添加至實例80A（35 mg，0.140 mmol）的產物中，並將混合物在40°C下攪拌1小時。將所得反應混合物在減壓下濃縮。向該所得殘餘物中按順序地添加*N, N*-二甲基甲醯胺（3 mL）、三乙胺（0.117 mL，0.84 mmol）、實例6C（72 mg，0.14 mmol）的產物和1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（64 mg，0.168 mmol，HATU）。然後將該反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。將所得混合物通過玻璃超細纖維玻璃料過濾，並將濾液藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M

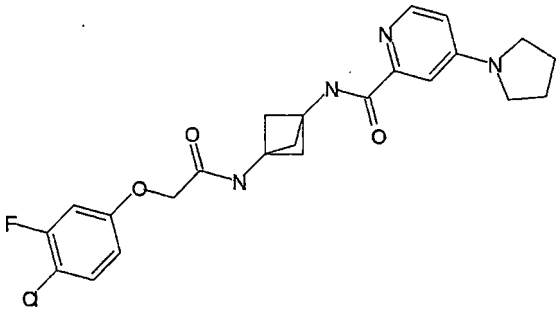
水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（48 mg，0.104 mmol，75%產率）。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 5.5, 0.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.47 (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)$^+$。



1690528 Lei Shi

實例81：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(味啉-4-基)吡啶-2-甲醯胺（化合物180）

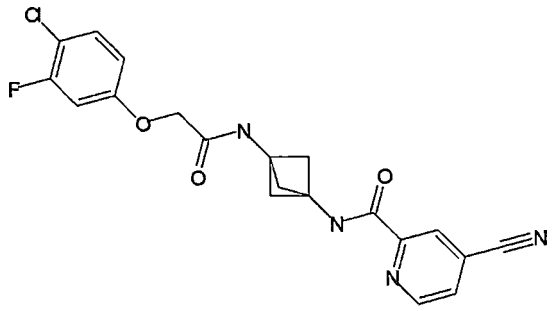
【0426】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.74 - 3.70 (m, 4H), 3.36 - 3.32 (m, 4H), 2.33 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 475 (M+H)$^+$。



1690529 Lei Shi

實例82：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-甲醯胺（化合物181）

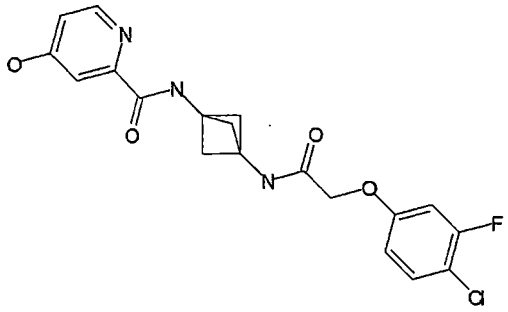
【0427】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.30 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 2.33 (br s, 6H), 2.00 - 1.94 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 459 $(M+H)^+$。



1690530 Lei Shi

實例83：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-氰基吡啶-2-甲醯胺（化合物182）

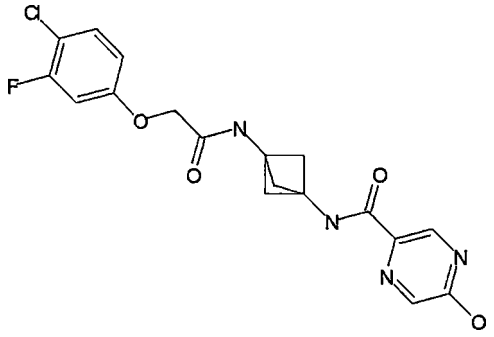
【0428】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 415 $(M+H)^+$。



1690531 Lei Shi

實例84：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-羥基吡啶-2-甲醯胺（化合物183）

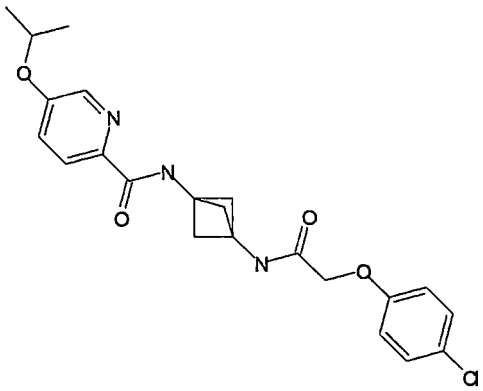
【0429】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br s, 1H), 9.16 - 9.07 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.80 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.32 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 406 $(M+H)^+$。



1690532 Lei Shi

實例85：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-羥基吡啉-2-甲醯胺（化合物184）

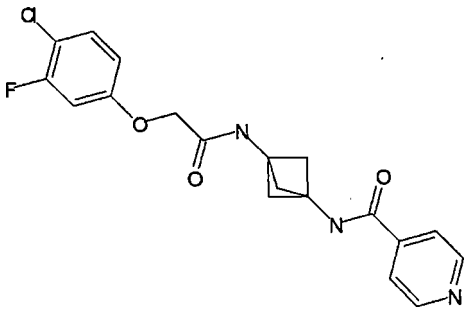
【0430】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.71 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.31 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 407 $(M+H)^+$。



1691515 Lei Shi

實例86：*N*-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-[(丙烷-2-基)氧基]吡啶-2-甲醯胺（化合物185）

【0431】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

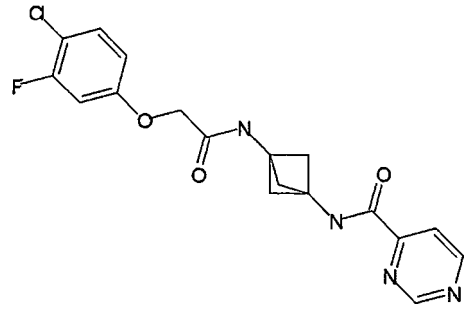


1691516 Lei Shi

實例87：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-4-甲醯胺（化合物186）

【0432】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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,

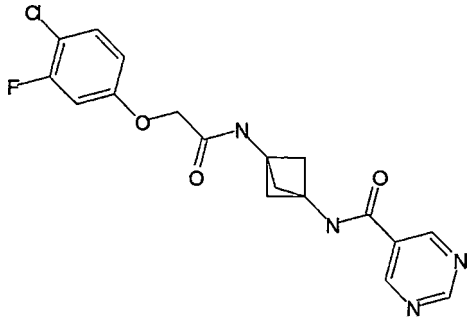
2H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (br s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 390 $(M+H)^+$。



1691517 Lei Shi

實例88：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}嘧啶-4-甲醯胺（化合物187）

【0433】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

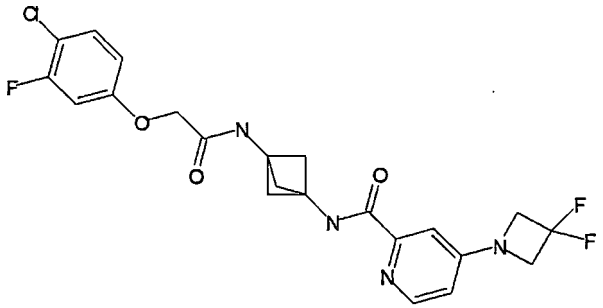


1691518 Lei Shi

實例89：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}嘧啶-5-甲醯胺（化合物188）

【0434】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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

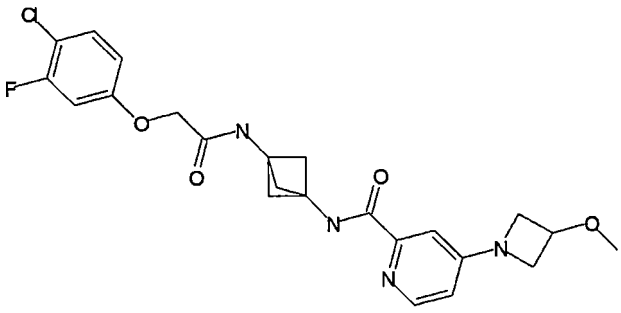
= 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (br s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 391 $(M+H)^+$。



1691519 Lei Shi

實例90：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)吡啶-2-甲醯胺（化合物189）

【0435】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

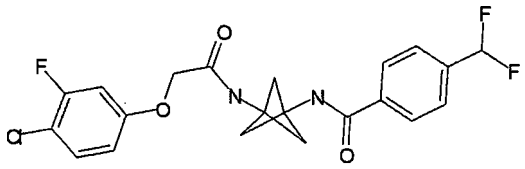


1691520 Lei Shi

實例91：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)吡啶-2-甲醯胺（化合物190）

【0436】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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,

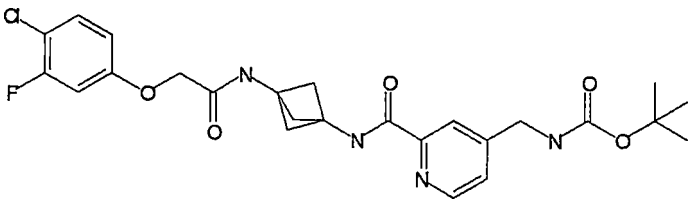
2.8, 1.1 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.36 (tt, J = 6.2, 3.9 Hz, 1H), 4.16 (ddd, J = 8.9, 6.3, 1.0 Hz, 2H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.32 (br s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 475 $(M+H)^+$。



1692015 Jennifer Frost

實例92：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(二氟甲基)苯甲醯胺（化合物191）

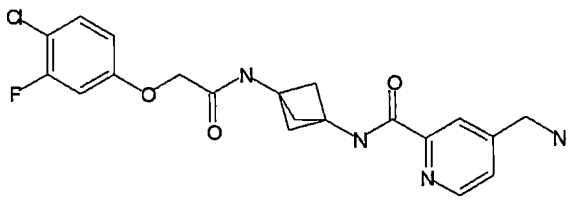
【0437】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 - 6.93 (m, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 439 $(M+H)^+$。



1692169 Lei Shi

實例93：三級丁基{[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}氨甲醯基)吡啶-4-基]甲基}胺基甲酸酯（化合物192）

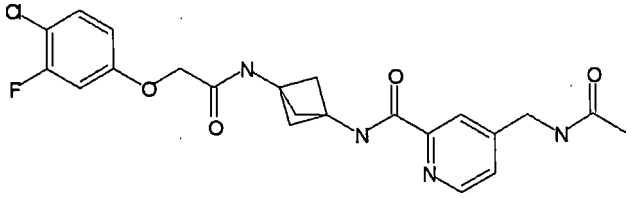
【0438】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.57 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.35 (br s, 6H), 1.40 (s, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 519 $(M+H)^+$。



1692170 Lei Shi

實例94：4-(胺基甲基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物193）

【0439】 將實例93（85 mg，0.164 mmol）的產物溶解在三氟乙酸（0.5 mL，6.5 mmol）中並在環境溫度下攪拌30分鐘。將所得溶液在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（59 mg，0.14 mmol，86%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

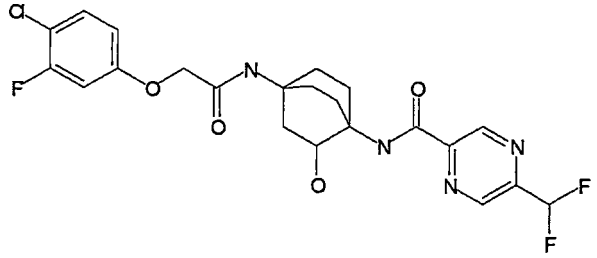


1692171 Lei Shi

實例95：4-(乙醯胺基甲基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物194）

【0440】 描述在實例13中的反應和純化條件，用乙酸取代實例12B的產物並用實例94的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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

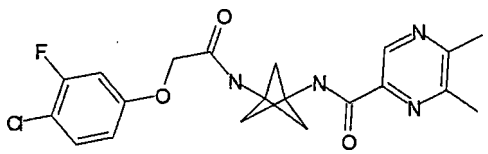
Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (br s, 6H), 1.92 (s, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 461 $(M+H)^+$。



1692254 Xiangdong Xu

實例96：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲醯胺（化合物195）

【0441】 使用描述在實例68中的方法學，用5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸取代吡啶甲酸來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

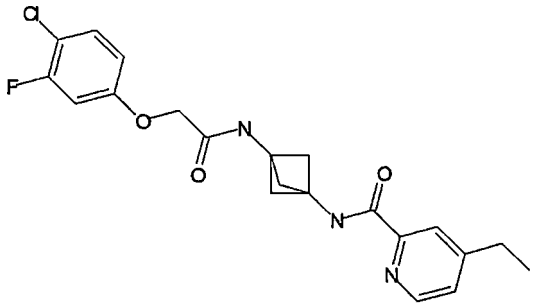


1692578 Jennifer Frost

實例97：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5,6-二甲基吡啉-2-甲醯胺（化合物196）

【0442】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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),

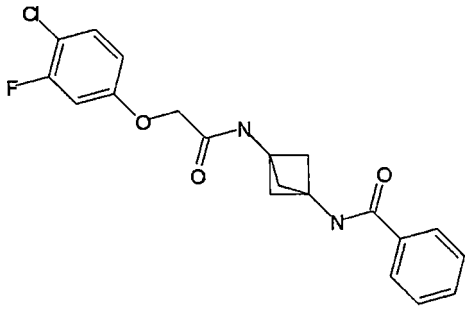
7.09 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 419 $(M+H)^+$。



1692844 Lei Shi

實例98：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-乙基吡啶-2-甲醯胺（化合物197）

【0443】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

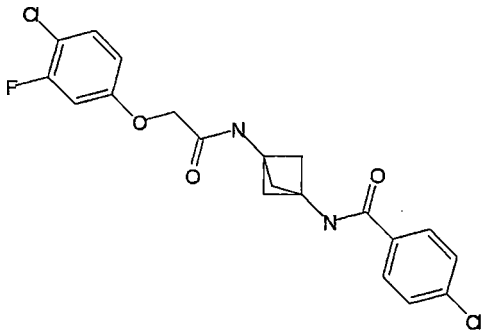


1692845 Lei Shi

實例99：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}苯甲醯胺（化合物198）

【0444】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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,

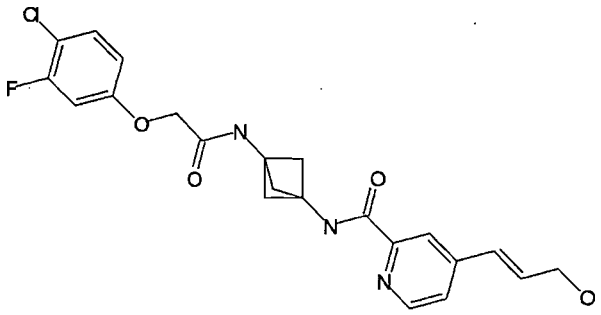
4H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.34 (br s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 389 $(M+H)^+$。



1692846 Lei Shi

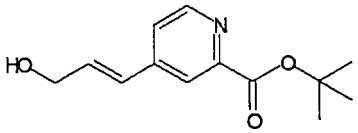
實例100：4-氯-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}苯甲醯胺（化合物199）

【0445】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。



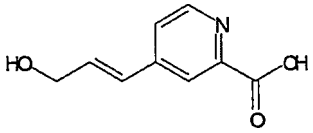
1692847 Lei Shi

實例101：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-[(1*E*)-3-羥基丙-1-烯-1-基]吡啶-2-甲醯胺（化合物200）



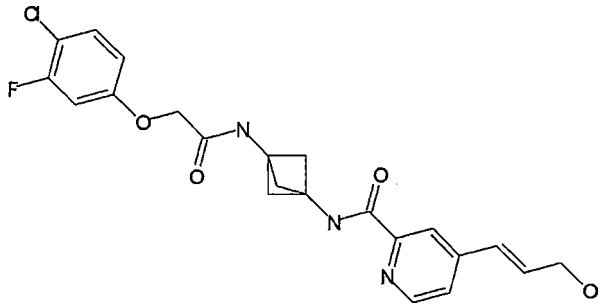
實例101A：(E)-三級丁基4-(3-羥基丙-1-烯-1-基)吡啶甲酸酯

【0446】 如描述在實例39A中的反應和純化條件，用(*E*)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-2-丙-1-醇（AniChem）取代3,6-二氫-2*H*-呋喃-4-硼酸頻哪醇酯，並用*三級丁基*4-溴吡啶-2-甲酸酯（奧德里奇公司（Aldrich））取代乙基2-溴噁唑-5-甲酸酯給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 236 (M+H)$^+$。



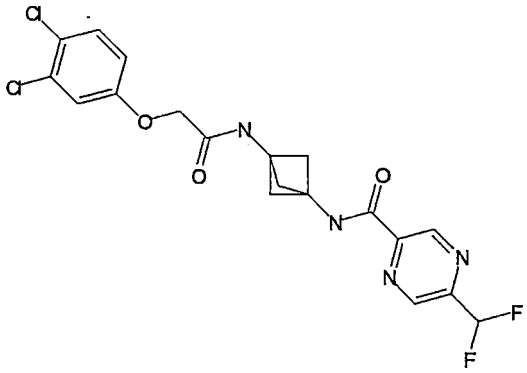
實例101B：(E)-4-(3-羥基丙-1-烯-1-基)吡啶甲酸

【0447】 將實例101A（26 mg，0.11 mmol）的產物溶解在三氟乙酸（2.0 mL，26 mmol）中並在環境溫度下攪拌18小時。將所得溶液在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，25 × 150 mm，流速80 mL/分鐘，在碳酸緩衝液（藉由在使用前立即噴霧二氧化碳氣體鼓泡通過去離子水15分鐘來製備）中0-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（15 mg，0.084 mmol，76%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 180 (M+H)$^+$。



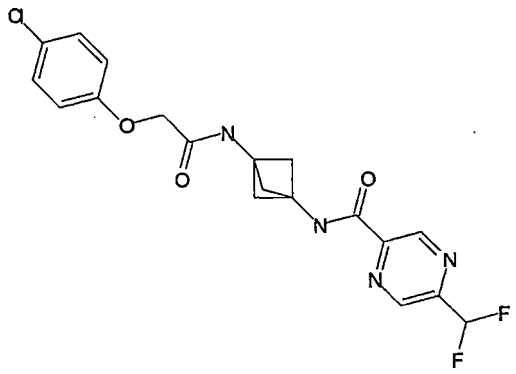
實例101C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-[(1E)-3-羥基丙-1-烯-1-基]吡啶-2-甲醯胺

【0448】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例101B的產物取代實例12B的產物給出該標題化合物。^{1}H 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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(二氟甲基)吡啡-2-甲醯胺（化合物201）

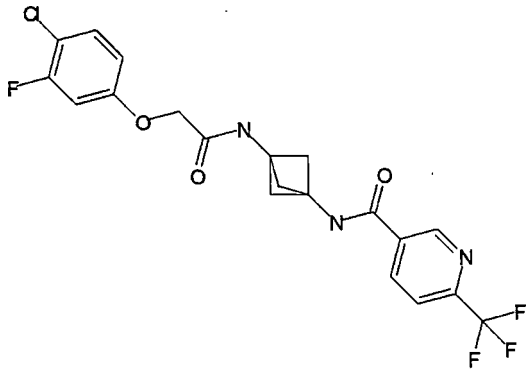
【0449】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.63 (s, 1H), 9.26 - 9.24 (m, 1H), 9.01 - 8.98 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 457 (M+H)$^+$。



1692849 Lei Shi

實例103：*N*-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(二氟甲基)吡啡-2-甲醯胺（化合物202）

【0450】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

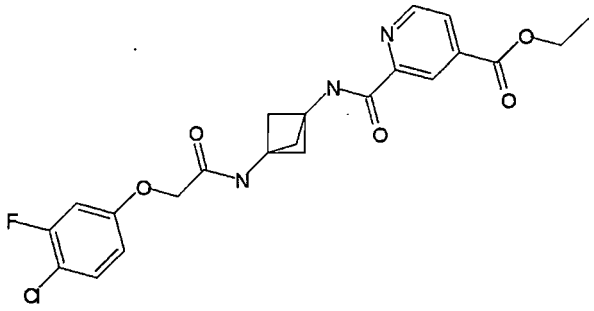


1693200 Lei Shi

實例104：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲醯胺（化合物203）

【0451】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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,

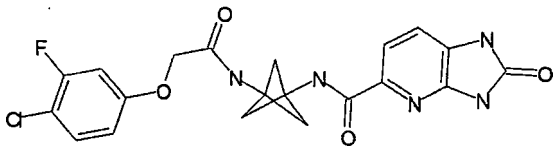
1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (br s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 458 $(M+H)^+$。



1693201 Lei Shi

實例105：乙基2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}氨甲醯基)吡啶-4-甲酸酯（化合物204）

【0452】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

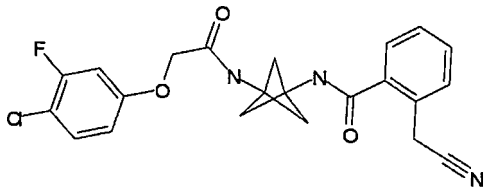


1693421 Jennifer Frost

實例106：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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）

【0453】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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

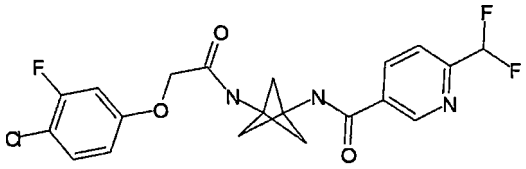
Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 446 $(M+H)^+$。



1693622 Jennifer Frost

實例107：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(氰基甲基)苯甲醯胺（化合物206）

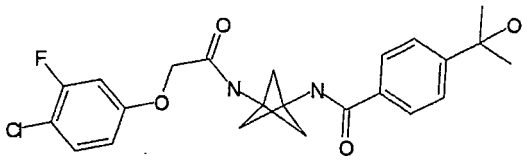
【0454】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.38 (td, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 428 $(M+H)^+$。



1693841 Jennifer Frost

實例108：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(二氟甲基)吡啶-3-甲醯胺（化合物207）

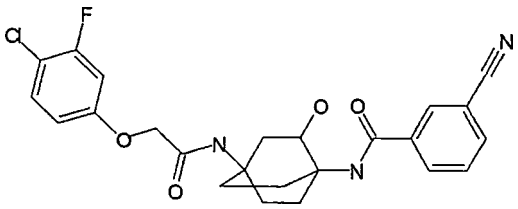
【0455】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.06 - 9.02 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 3.0, 1.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 440 $(M+H)^+$。



1694295 Jennifer Frost

實例109：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(2-羥基丙烷-2-基)苯甲醯胺（化合物208）

【0456】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

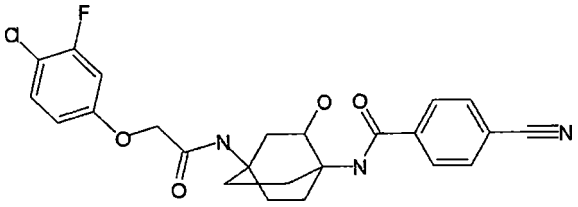


1694389 Ana Aguirre

實例110：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-氰基苯甲醯胺（化合物209）

【0457】 將4 mL小瓶用攪拌棒、實例68I（47.74 mg，0.13 mmol）在*N*,*N*-二甲基乙醯胺中的500 μL溶液、3-氰基苯甲酸（20.58 mg，0.14 mmol）在1000 μL的*N*,*N*-二甲基乙醯胺中的溶液的0.35 mmol預稱重小瓶的395.7 μL等分試樣、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六氟磷酸酯(V)（57.4 mg，0.15 mmol）在*N*,*N*-二甲基乙醯胺中的500 μL溶液和三乙胺（53.01 μL，0.38 mmol）填充。將其加蓋並放置在室溫下攪拌1小時。完成後，將混合物濃縮至乾燥並溶解在1.4 mL的二甲亞碸/甲醇(1 : 1 v/v)中。將粗材料經由HPLC純化(HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™柱（30 mm × 75 mm）上進行，

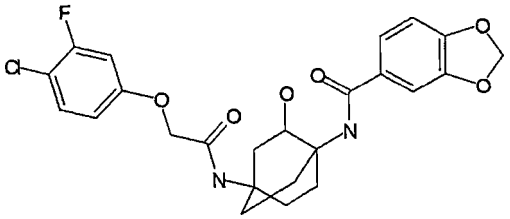
具有乙腈（A）在水中0.1%三氟乙酸（B）10%-100%的梯度，在50 mL/分鐘的流速）進行純化以給出17.1 mg的呈固體的產物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.96 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 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 $(M+H)^+$。



1694390 Ana Aguirre

實例111：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-氰基苯甲醯胺（化合物210）

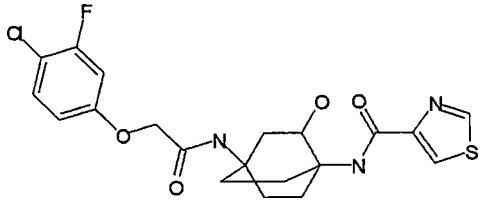
【0458】 使用描述在實例110中的方法學，用4-氰基苯甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.91 (s, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 2.34 (ddd, J = 12.7, 9.4, 2.7 Hz, 1H), 2.16 - 1.72 (m, 9H); MS (ESI$^+$) m/z 472.1 $(M+H)^+$。



1694391 Ana Aguirre

實例112：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-甲醯胺（化合物211）

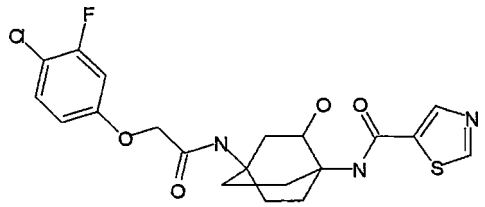
【0459】 使用描述在實例110中的方法學，用2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 2.33 (ddd, 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 $(M+H)^+$。



1694396 Ana Aguirre

實例113：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物212）

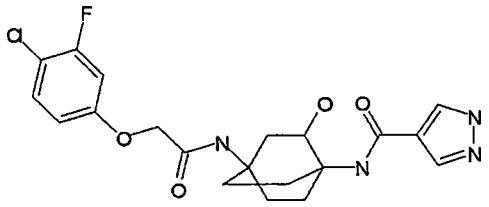
【0460】 使用描述在實例110中的方法學，用1,3-噻唑-4-甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.00 (ddd, J = 9.5, 3.8, 1.5 Hz, 1H), 2.48 (dd, 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 $(M+H)^+$。



1694397 Ana Aguirre

實例114：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物213）

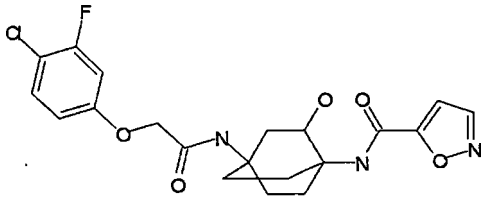
【0461】 使用描述在實例110中的方法學，用1,3-噻唑-5-甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.15 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.28 (d, J = 7.6 Hz, 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)$^+$。



1694398 Ana Aguirre

實例115：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1*H*-吡唑-4-甲醯胺（化合物214）

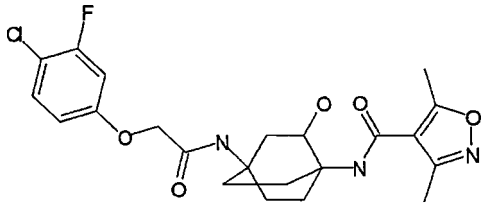
【0462】 使用描述在實例110中的方法學，用1*H*-吡唑-4-甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.03 (s, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.70 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 437.1 (M+H)$^+$。



1694399 Ana Aguirre

實例116：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物215）

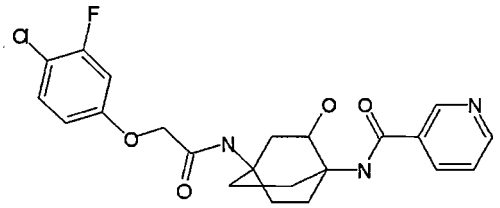
【0463】 使用描述在實例110中的方法學，用1,2-噁唑-5-甲酸取代3-氰基苯甲酸製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 2.34 (ddd, J = 12.8, 9.5, 2.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.73 (m, 9H); MS (ESI$^+$) m/z 438.1 $(M+H)^+$。



1694400 Ana Aguirre

實例117：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-甲醯胺（化合物216）

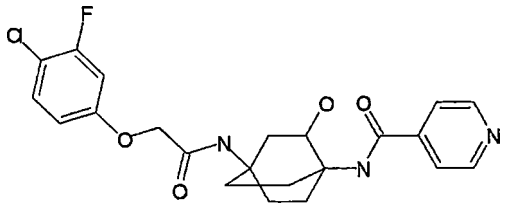
【0464】 使用描述在實例110中的方法學，用3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 4H), 1.96 - 1.73 (m, 5H)。; MS (ESI$^+$) m/z 466.1 $(M+H)^+$。



1694401 Ana Aguirre

實例118：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}吡啶-3-甲醯胺（化合物217）

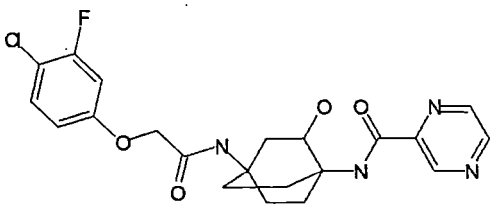
【0465】 使用描述在實例110中的方法學，用菸酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 - 8.74 (m, 1H), 8.53 - 8.40 (m, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.1, 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.39 - 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 $(M+H)^+$。



1694402 Ana Aguirre

實例119：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}吡啶-4-甲醯胺（化合物218）

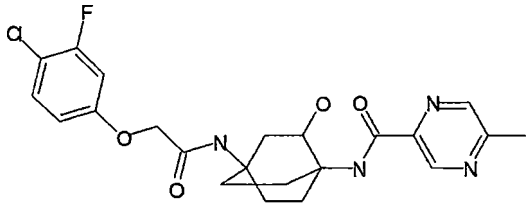
【0466】 使用描述在實例110中的方法學，用異菸酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 - 8.77 (m, 2H), 8.06 - 7.93 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.18 - 1.76 (m, 9H); MS (ESI$^+$) m/z 448.1 $(M+H)^+$。



1694404 Ana Aguirre

實例120：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}吡啉-2-甲醯胺（化合物219）

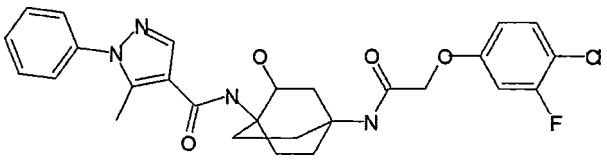
【0467】 使用描述在實例110中的方法學，用吡啉-2-甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 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)$^+$。



1694405 Ana Aguirre

實例121：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基吡啉-2-甲醯胺（化合物220）

【0468】 使用描述在實例110中的方法學，用5-甲基吡啉-2-甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。

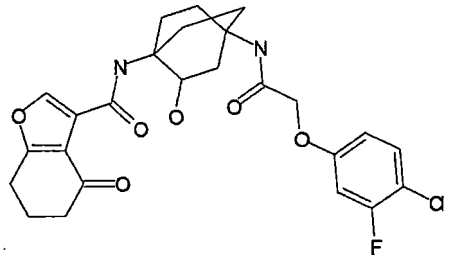


1694406 Ana Aguirre

實例122：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺（化合物221）

【0469】 使用描述在實例110中的方法學，用5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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)。

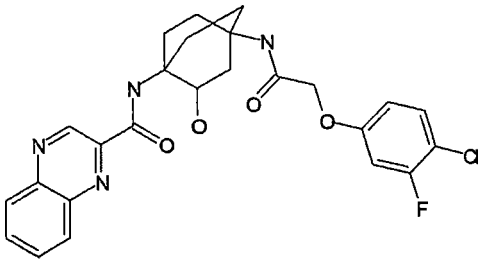
MS (ESI$^+$) *m/z* 527.1 (M+H)$^+$。



1694407 Ana Aguirre

實例123：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-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）

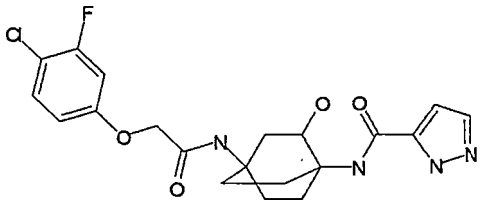
【0470】 使用描述在實例110中的方法學，用4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1-苯并呋喃-3-甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.56 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 6.2 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)$^+$。



1694415 Ana Aguirre

實例124：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}喹噁啉-2-甲醯胺（化合物223）

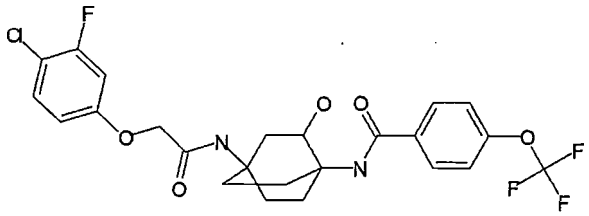
【0471】 使用描述在實例110中的方法，用喹噁啉-2-甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.29 - 8.16 (m, 2H), 8.06 - 7.94 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 2.52 - 2.35 (m, 2H), 2.17 - 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)$^+$。



1694417 Ana Aguirre

實例125：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物224）

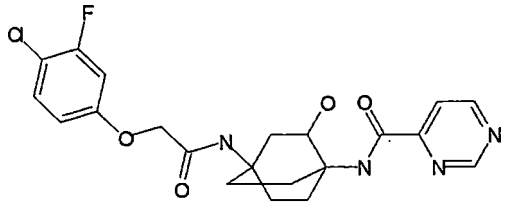
【0472】 使用描述在實例110中的方法，用1*H*-吡唑-5-甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.35 (td, J = 11.7, 10.6, 5.3 Hz, 1H), 1.95 - 1.73 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 437.1 (M+H)$^+$。



1694420 Ana Aguirre

實例126：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-(三氟甲氧基)苯甲醯胺（化合物225）

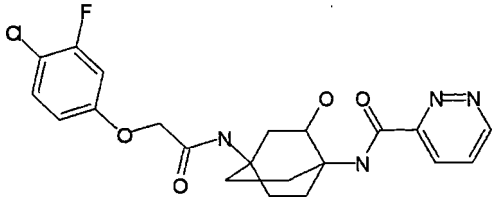
【0473】 使用描述在實例110中的方法，用4-(三氟甲氧基)苯甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 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 $(M+H)^+$。



1694422 Ana Aguirre

實例127：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}嘧啶-4-甲醯胺（化合物226）

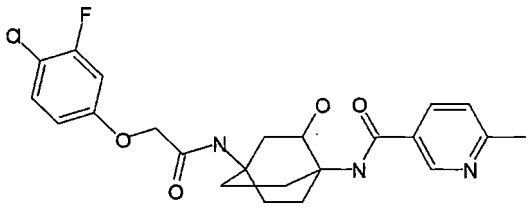
【0474】 使用描述在實例110中的方法學，用嘧啶-4-甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 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 $(M+H)^+$。



1694423 Ana Aguirre

實例128：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}嗒啡-3-甲醯胺（化合物227）

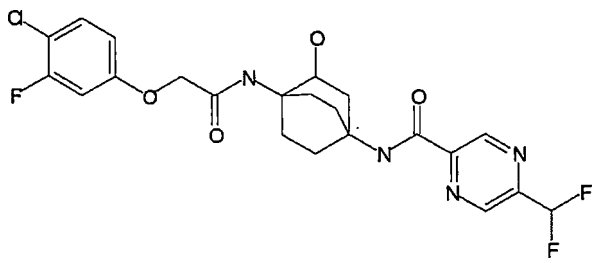
【0475】 使用描述在實例110中的方法學，用嗒啡-3-甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.38 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.15 - 4.06 (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)$^+$。



1694427 Ana Aguirre

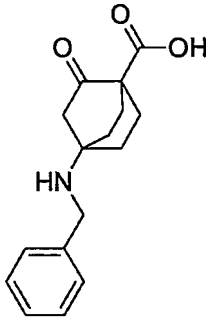
實例129：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-甲基吡啶-3-甲醯胺（化合物228）

【0476】 使用描述在實例110中的方法學，用6-甲基吡啶-3-甲酸取代3-氰基苯甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。



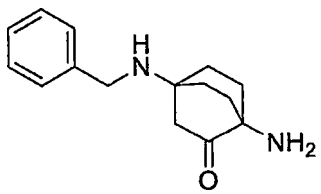
1694455 Xiangdong Xu

實例130：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲醯胺（化合物229）



實例130A：4-(苄基胺基)-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸鹽酸鹽

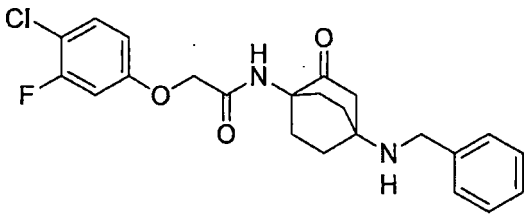
【0477】 將在甲醇（200 mL）和水（200 mL）中的68D（20.7 g，61.3 mmol）和25%水性氫氧化鈉（49.0 mL，306 mmol）的混合物在環境溫度下攪拌24小時。將混合物濃縮，並將殘餘物用1N HCl酸化。將沈澱物藉由過濾收集，用水洗滌，並風乾以給出16.4 g的呈黃色固體的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.70 (s, 1H), 9.67 (s, 2H), 7.62 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 4.13 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.08 (tdq, J = 14.4, 10.8, 5.8, 5.0 Hz, 8H)。



實例130B：1-胺基-4-(苄基胺基)二環[2.2.2]辛烷-2-酮，三氟乙酸

【0478】 向在二氯甲烷（100 mL）中的實例130A（5.0 g，16.14 mmol）和草醯二氯（24.21 mL，48.4 mmol）的混合物中添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.250 mL，3.23 mmol），並將懸浮液在環境溫度下攪拌14小時。將混合物濃縮，並將

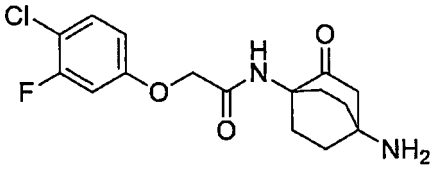
殘餘物用乙醚/庚烷研磨。將沈澱物藉由過濾收集並乾燥以給出4.99 g的呈淺黃色固體的粗產物，將其用於下個步驟而未經進一步純化。在0°C下，向在二噁烷（10 mL）和水（10 mL）中的疊氮鈉（0.832 g，12.80 mmol）的混合物中添加粗4-(苄基胺基)-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-羰基氯化物（0.934 g，3.2 mmol）在二噁烷（30 mL）中的懸浮液，並將澄清的橙色溶液在環境溫度下攪拌30分鐘。將揮發物去除以給出呈淺白色固體的粗材料，將其用50 mL的甲苯懸浮並在65°C下加熱2小時以轉化為異氰酸酯。然後小心地添加3N HCl（40 mL），並將混合物在100°C下攪拌3小時。將揮發物在真空下去除，並將殘餘物與甲醇攪拌，並將無機鹽藉由過濾去除。將濾液濃縮，並將殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中0-60%乙腈，在Phenomenex® C18 10 μm（250 mm × 50 mm）柱上，在50 mL/分鐘的流速）進行純化以給出550 mg的呈白色固體的標題化合物。^{1}H 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-(苄基胺基)-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

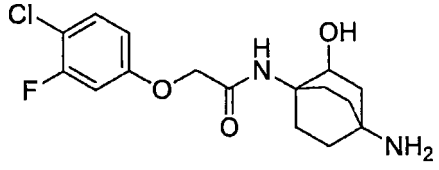
【0479】 將在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（10 mL）中的實例130B（0.66 g，0.699 mmol）、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（0.179 g，0.873 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.610 mL，3.49 mmol）的混合物用2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.398 g，1.048 mmol）處理，並將反應混合物在環境溫度下攪拌15分鐘。將反應混合物在水和二氯甲烷之間分配。將

有機層濃縮，並將殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中15%-100%乙腈，在Phenomenex® C18 10 μm（250 mm × 50 mm）柱上，在50 mL/分鐘的流速）進行純化以給出0.34 g的呈白色固體的標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



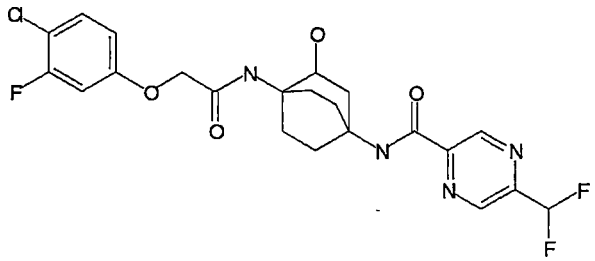
實例130D：N-(4-胺基-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺，三氟乙酸

【0480】 在氬氣下在環境溫度下，向在四氫呋喃（500 mL）中的$Pd(OH)_2$（2.7 g，3.85 mmol）的混合物中添加實例130C（10 g，22.05 mmol），並將反應混合物在H_2下在50 psi下攪拌7.5小時。添加甲醇（1000 mL），並將混合物通過矽藻土墊過濾。將濾餅用甲醇（1000 mL）洗滌，並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相HPLC（在0.075%三氟乙酸/水中10%-80%乙腈，經30分鐘，在250 mm × 80 mm Phenomenex® Luna®-C18 10 μm柱，在80 mL/分鐘的流速）進行純化以給出呈白色固體的標題化合物。^{1}H 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-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺，三氟乙酸

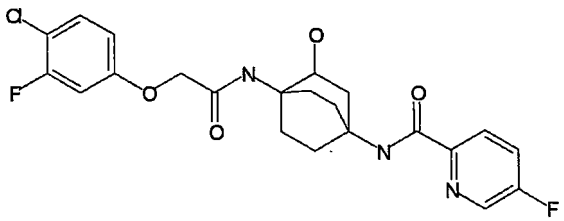
【0481】 將實例130D(2.7 g，6.01 mmol)和硼氫化鈉(0.455 g，12.02 mmol)在甲醇（40 mL）中的懸浮液在環境溫度下攪拌48小時。將溶劑去除，並將殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中20%-100%乙腈，在Phenomenex® C18 10 μm（250 mm × 50 mm）柱，在50 mL/分鐘的流速）進行純化，以給出1.75 g呈灰白色固體的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (s, 3H), 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.01 (dd, 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-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲醯胺

【0482】 將在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的實例130E（0.05 g，0.146 mmol）、5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸（0.029 g，0.168 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.102 mL，0.583 mmol）的混合物用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六氟磷酸酯(V)（0.083 g，0.219 mmol）處理，並將反應在環境溫度下攪拌30分鐘。將揮發物在高真空下去除，並將殘餘物經由HPLC(在0.1%三氟乙酸/水中10%-95%乙腈，在Phenomenex® C18 5 μm（250 mm × 21.2 mm）柱上，在25 mL/分鐘的流速）進行純化以給出43 mg的呈固體的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 1.2 Hz,

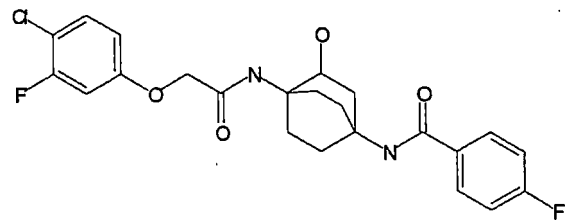
1H), 8.03 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.07 6.98 (m, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.08 (ddd, J = 9.9, 5.4, 3.1 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.13 2.01 (m, 2H), 1.95 (q, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 1.94 1.76 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 499.1 $(M+H)^+$。



1694456 Xiangdong Xu

實例131：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-氟吡啶-2-甲醯胺（化合物230）

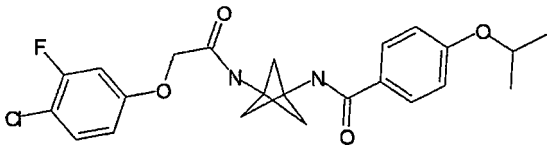
【0483】 使用描述在實例130中的方法學，用5-氟吡啶甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm8.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 7.85 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 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 $(M+H)^+$。



1694458 Xiangdong Xu

實例132：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-氟苯甲醯胺（化合物231）

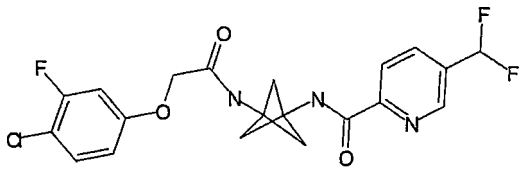
【0484】 使用描述在實例130中的方法學，用4-氟苯甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.88 - 7.75 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 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 $(M+H)^+$。



1694466 Jennifer Frost

實例133：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-[(丙烷-2-基)氧基]苯甲醯胺（化合物232）

【0485】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

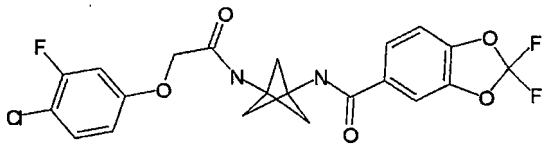


1694467 Jennifer Frost

實例134：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物233）

【0486】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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,

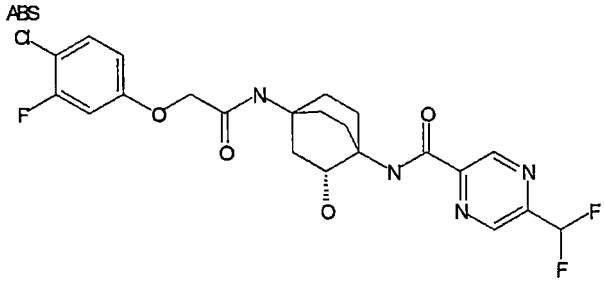
2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.09 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 440 $(M+H)^+$。



1694797 Jennifer Frost

實例135：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-甲醯胺（化合物234）

【0487】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

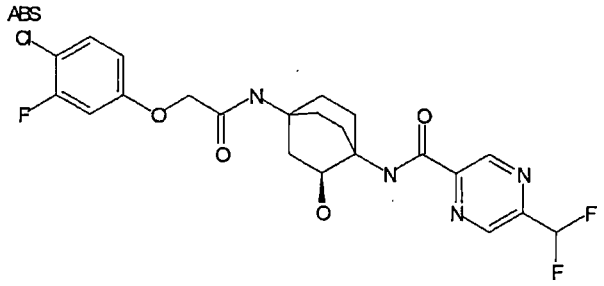


1694804 Xiangdong Xu

實例136：*N*-{(2*R*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲醯胺（化合物235）

【0488】 藉由實例96的手性製備型SFC（超臨界流體層析）分離該標題化合物，作為從柱上洗脫的第一個峰。製備型SFC在THAR/沃特斯（Waters）SFC 80系統上進行，在SuperChrom™軟體對照下運行。該製備型SFC系統裝備有8-通路裝備柱轉換開關、CO_2泵、改性劑泵、自動背壓調節器（ABPR）、UV檢測器和6-位餾分收集器。該流動相包括超臨界CO_2，由Dewar的完全乾燥非認證CO_2提

供，加壓至350 psi，甲醇改性劑的流速為70 g/分鐘。該柱在環境溫度下，並且背壓調節器設置保持在100巴。將該樣品溶解在濃度為15 mg/mL的甲醇/二氯甲烷（1：1）的混合物中。將樣品以2 mL（30 mg）注射物的方式裝載到改性劑流中。流動相在35%甲醇：CO_2下均勻分離。級分收集係時間觸發的。儀器配有尺寸為21 mm i.d. × 250 mm長度，5 μm顆粒的Chiralcel® OJ-H柱。^{1}H 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射線晶體分析法證實了指定的立體化學。

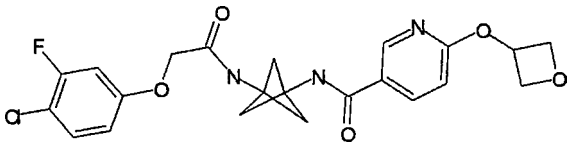


1694805 Xiangdong Xu

實例137：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲醯胺（化合物236）

【0489】 藉由實例96的手性製備型SFC分離該標題化合物，其為使用描述在實例136中的方法學從柱上洗脫的第二個峰。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1694964 Jennifer Frost

實例138：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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：甲基6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)菸酸酯

【0490】 在0°C下，向6-氟菸酸甲酯（Combi-Blocks，0.5 g，3.22 mmol）和氧雜環丁烷-3-醇（Combi-Blocks，0.23 mL，3.6 mmol）在四氫呋喃（20 mL）中的溶液中經由注射泵經15分鐘逐滴添加雙(三甲基矽基)醯胺鉀（6.45 mL，6.45 mmol）（1 M，在四氫呋喃中）。允許該材料溫至環境溫度並允許攪拌3小時。將該材料用飽和水性$NaHCO_3$（5 mL）淬滅並用乙酸乙酯（5 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用乙酸乙酯萃取（3 × 3 mL）。將合併的有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，2%乙酸乙酯/庚烷至40%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出該標題化合物（0.15 g，0.72 mmol，22%產率）。MS (ESI^+) *m/z* 210 $(M+H)^+$。

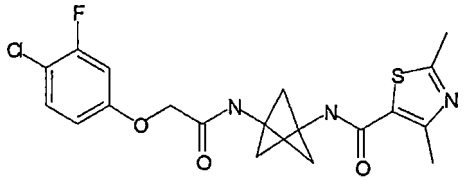
實例138B：6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)菸酸

【0491】 向實例138A（0.148 g，0.71 mmol）的產物在甲醇（4.0 mL）和水（2.0 mL）中的溶液中添加NaOH（0.48 g，6.0 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，然後將混合物在減壓下濃縮並溶解在水中。將該溶液用濃的HCl酸化至pH約6，並然後將有機物用CH_2Cl_2（3 × 5 mL）萃取。將合併的有

機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出標題化合物（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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-[(氧雜環丁烷-3-基)氧基]吡啶-3-甲醯胺

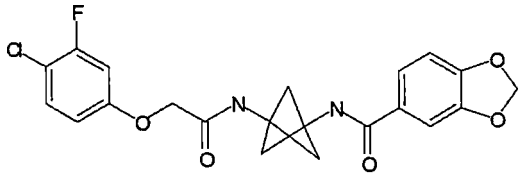
【0492】 向在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（3 mL）中的實例6C（0.14 g，0.35 mmol）的產物和實例138B（0.072 g，0.37 mmol）的產物的混合物中添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.25 mL，1.40 mmol），隨後添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（HATU，0.15 g，0.39 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌2小時，然後用飽和的水性$NaHCO_3$（10 mL）淬滅並用乙酸乙酯（10 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用乙酸乙酯萃取（3 × 3 mL）。將合併的有機物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，75%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出該標題化合物（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 $(M+H)^+$。



1695794 Amanda Worthy

實例139：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物238）

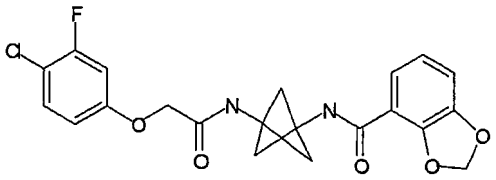
【0493】 將2,4-二甲基噻唑-5-甲酸（17 mg，0.11 mmol）和1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（HATU，93 mg，0.25 mmol）混合進0.5 mL的*N*,*N*-二甲基乙醯胺中。添加實例4A（28 mg，0.10 mmol）的產物和*N*,*N*-二異丙基乙胺（69 μL，0.39 mmol）。在藉由反相層析法：Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™柱（50 mm × 30 mm）進行純化之前，將反應在環境溫度下攪拌16小時。使用CH_3CN（A）和在H_2O中的0.1%三氟乙酸（B）的梯度，在40 mL/分鐘的流速（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）以產生標題化合物（19 mg，45%）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1695795 Amanda Worthy

實例140：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-甲醯胺（化合物239）

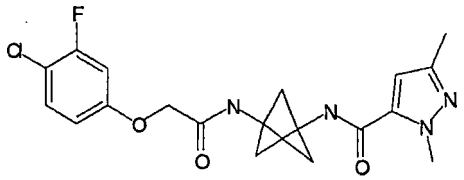
【0494】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 433 $(M+H)^+$。



1695796 Amanda Worthy

實例141：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-4-甲醯胺（化合物240）

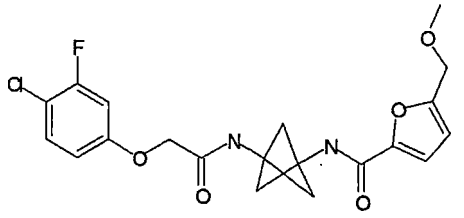
【0495】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.93 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 433 $(M+H)^+$。



1695797 Amanda Worthy

實例142：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物241）

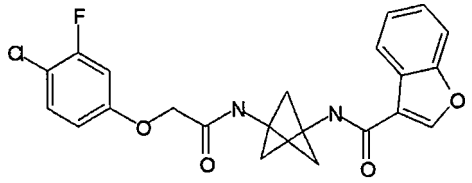
【0496】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.14 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 407 $(M+H)^+$。



1695799 Amanda Worthy

實例143：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(甲氧基甲基)呋喃-2-甲醯胺（化合物242）

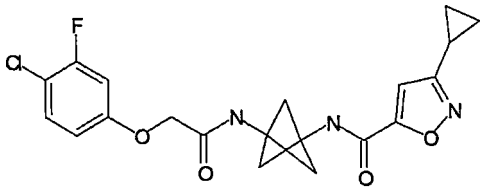
【0497】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 423 $(M+H)^+$。



1695800 Amanda Worthy

實例144：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-苯并呋喃-3-甲醯胺（化合物243）

【0498】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

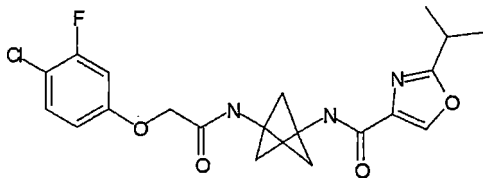


1695801 Amanda Worthy

實例145：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-環丙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物244）

【0499】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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,

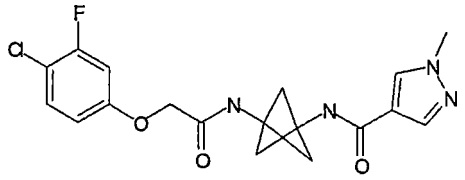
J = 9.0, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 0.85 - 0.73 (m, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 420 $(M+H)^+$。



1695802 Amanda Worthy

實例146：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(丙烷-2-基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺（化合物245）

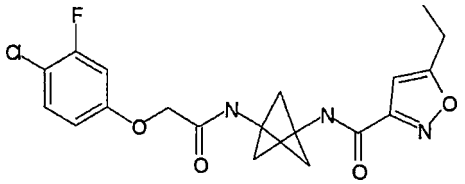
【0500】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.11 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 422 $(M+H)^+$。



1695803 Amanda Worthy

實例147：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺（化合物246）

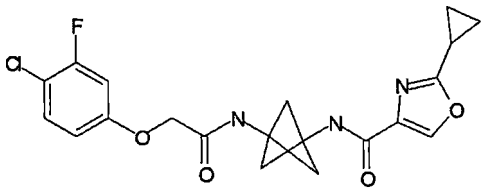
【0501】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.06 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 393 $(M+H)^+$。



1695804 Amanda Worthy

實例148：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-乙基-1,2-噁唑-3-甲醯胺（化合物247）

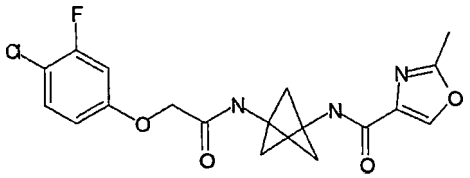
【0502】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.80 (qd, J = 7.6, 0.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 408 $(M+H)^+$。



1695805 Amanda Worthy

實例149：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-環丙基-1,3-噁唑-4-甲醯胺（化合物248）

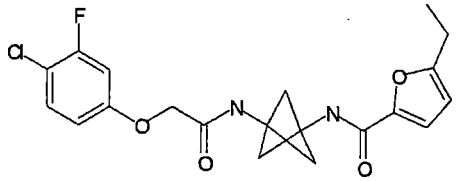
【0503】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.13 (tt, J = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 1.24 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.91 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 420 $(M+H)^+$。



1695806 Amanda Worthy

實例150：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺（化合物249）

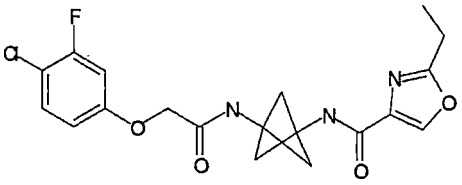
【0504】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 394 (M+H)$^+$。



1695807 Amanda Worthy

實例151：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-乙基呋喃-2-甲醯胺（化合物250）

【0505】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。

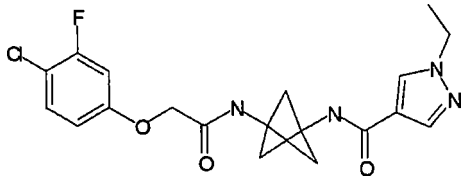


1695808 Amanda Worthy

實例152：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-乙基-1,3-噁唑-4-甲醯胺（化合物251）

【0506】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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

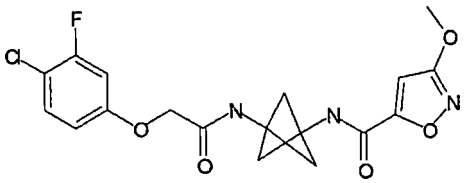
Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 408 $(M+H)^+$。



1695809 Amanda Worthy

實例153：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-乙基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺（化合物252）

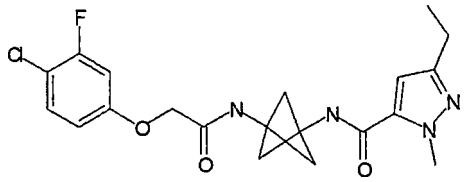
【0507】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 407 $(M+H)^+$。



1695810 Amanda Worthy

實例154：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲氧基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物253）

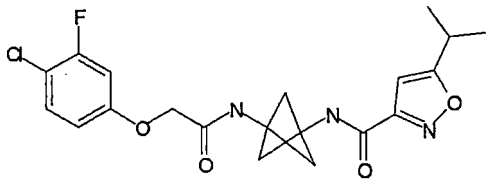
【0508】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 410 $(M+H)^+$。



1695811 Amanda Worthy

實例155：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-乙基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物254）

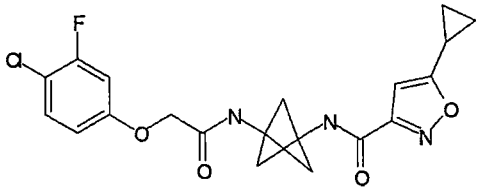
【0509】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 421 (M+H)$^+$。



1695812 Amanda Worthy

實例156：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(丙烷-2-基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺（化合物255）

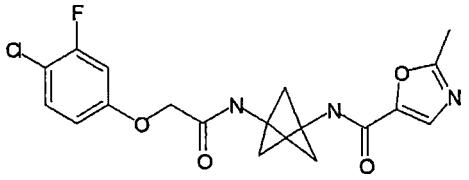
【0510】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.12 (qd, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 422 (M+H)$^+$。



1695813 Amanda Worthy

實例157：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-環丙基-1,2-噁唑-3-甲醯胺（化合物256）

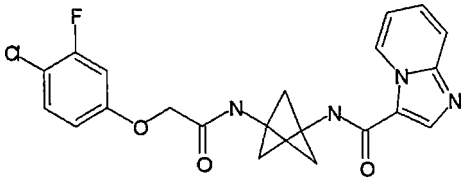
【0511】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.19 (tt, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.18 - 1.03 (m, 2H), 0.96 - 0.78 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 420 (M+H)$^+$。



1695814 Amanda Worthy

實例158：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物257）

【0512】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。

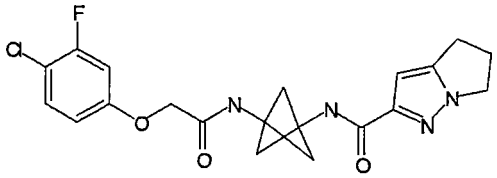


1695815 Amanda Worthy

實例159：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺（化合物258）

【0513】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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),

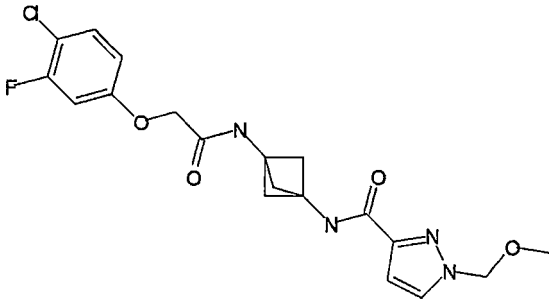
7.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 429 $(M+H)^+$。



1695816 Amanda Worthy

實例160：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-2-甲醯胺（化合物259）

【0514】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

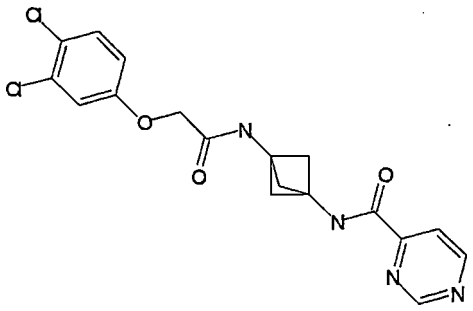


1696772 Lei Shi

實例161：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-(甲氧基甲基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物260）

【0515】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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

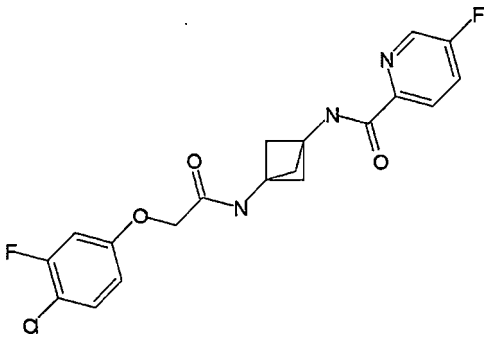
= 2.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.31 (br s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 423 $(M+H)^+$。



1696773 Lei Shi

實例162：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}嘧啶-4-甲醯胺（化合物261）

【0516】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

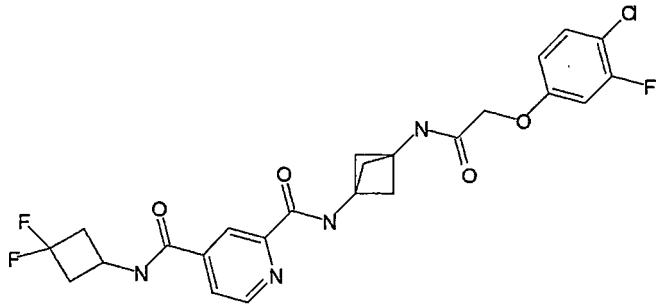


1696774 Lei Shi

實例163：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-氟吡啶-2-甲醯胺（化合物262）

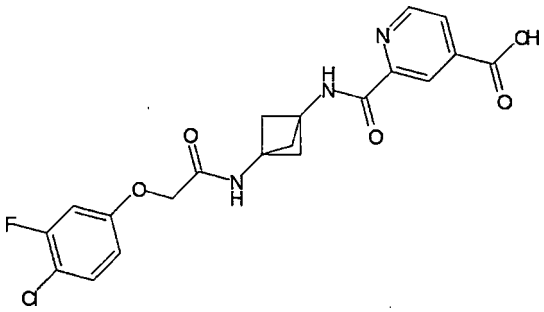
【0517】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 2.9, 0.6 Hz, 1H), 8.08

(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 $(M+H)^+$。



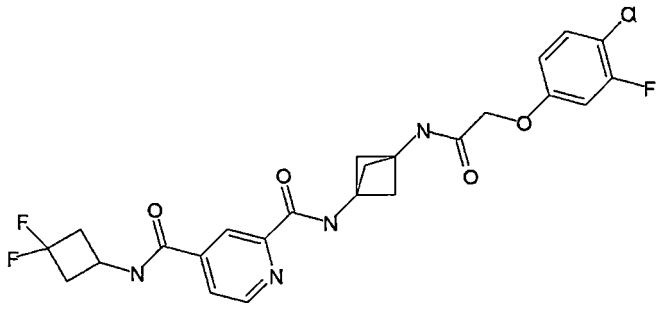
1696775 Lei Shi

實例164：N^2-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-N^4-(3,3-二氟環丁基)吡啶-2,4-二甲醯胺（化合物263）



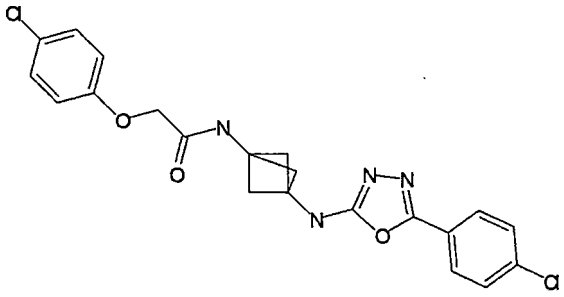
實例164A：2-((3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)氨甲醯基)異菸酸

【0518】 描述在實例39B中的反應條件，用實例105的產物取代實例39A的產物給出該標題化合物。^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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-N^4-(3,3-二氟環丁基)吡啶-2,4-二甲醯胺

【0519】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例164A的產物取代實例12B的產物並用3,3-二氟環丁胺鹽酸鹽（PharmaBlock）取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物264）

實例165A：三級丁基{3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基甲酸酯

【0520】 向*三級丁基*(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯（PharmaBlock，1.1 g，5.55 mmol）在四氫呋喃（40 mL）中的溶液中添加三乙胺（2.320 mL，16.64 mmol），隨後添加4-氯苯氧基乙醯基氯化物（0.87 mL，5.6 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌4小時。將所得固體經由過濾分離以給出標題化合物（2.0 g，5.45 mmol，98%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

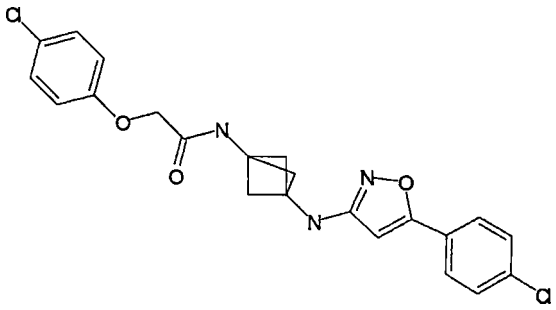
實例165B：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙醯胺三氟乙酸鹽

【0521】 在環境溫度下，向實例165A（2 g，5.45 mmol）在二氯甲烷（25 mL）中的溶液中添加三氟乙酸（8.40 mL，109 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌2小時，然後在減壓下濃縮並與甲苯共沸甲苯以給出標題化合物（1.5 g，3.9 mmol，72%產率）。^{1}H 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}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺

【0522】 將實例165B（100 mg，0.26 mmol）的產物、5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮（Combi-Blocks，25.8 mg，0.131 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.092 mL，0.525 mmol）用((1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-基)氧基)三(二甲基胺基)鏻六氟磷酸鹽(V)（69.7 mg，0.158 mmol）處理。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時並然後在減壓下濃縮。將殘餘物經由HPLC（Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™柱250 mm × 21.2 mm，流速25 mL/分鐘，在緩衝液（在水中的0.1%三氟乙酸）中10%-90%梯度的乙腈）進行純化以給出該標題化合物

（17 mg，0.038 mmol，15%產率）。^{1}H 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)$^+$。



1697091 Marina Pliushchev

實例166：2-(4-氯苯氧基)-*N*-(3-{[5-(4-氯苯基)-1,2-噁唑-3-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物265）

實例166A：2-(4-氯苯氧基)-N-(3-異硫氰酸基二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺

【0523】 將在二氯甲烷（0.5 mL）中的實例165B（200 mg，0.53 mmol）的產物和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.092 mL，0.525 mmol）逐滴用1,1'-硫代羰基雙(吡啶-2(1*H*)-酮)（122 mg，0.525 mmol）的二氯甲烷（2.5 mL）溶液處理，在環境溫度下攪拌2小時並然後在減壓下濃縮。藉由快速層析法（矽膠，30%乙酸乙酯/己烷）進行純化得到標題化合物（158 mg，0.51 mmol，97%產率）。MS (APCI$^+$) m/z 309 (M+H)$^+$。

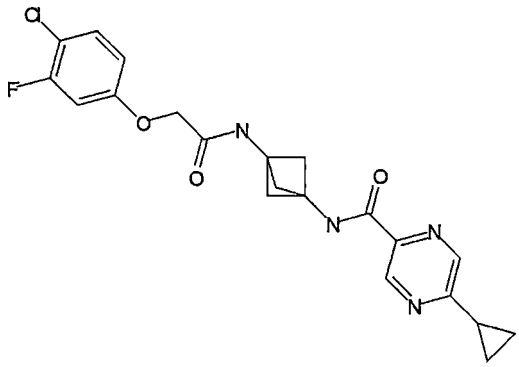
實例166B：2-(4-氯苯氧基)-N-(3-{[(1Z)-3-(4-氯苯基)-1-(甲基硫烷基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺

【0524】 向在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.5 mL）中的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），並將該混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。逐滴添加實例166A（0.079 g，0.26 mmol）的產物在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.50 mL）中的溶液，並將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。添

加碘甲烷（0.28 mmol，0.018 mL），並允許該反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。將混合物在減壓下濃縮以給出標題化合物（0.12 g，0.25 mmol，98%產率），將其使用不經純化或鑒定。

實例166C：2-(4-氯苯氧基)-N-(3-{[5-(4-氯苯基)-1,2-噁唑-3-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺

【0525】 將在乙醇（1 mL）中的實例166B（0.12 g，0.25 mmol）的產物並用羥基胺的50%水性溶液（0.066 mL，1.0 mmol）處理。將反應在100°C下攪拌2小時並然後在減壓下濃縮。將殘餘物經由HPLC（Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™柱250 mm × 21.2 mm，流速25 mL/分鐘，在緩衝液（在水中的0.1%三氟乙酸）中10%-90%梯度的乙腈）進行純化以給出該標題化合物（22 mg，0.050 mmol，20%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

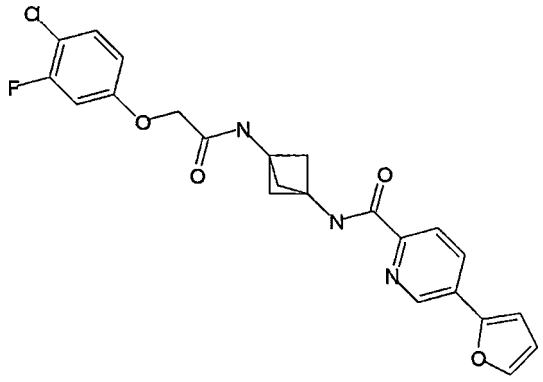


1697387 Lei Shi

實例167：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-環丙基吡啉-2-甲醯胺（化合物266）

【0526】 將5-環丙基吡啉-2-甲酸（AniChem，20 mg，0.122 mmol）與二氯甲烷（1 mL）攪拌，並添加草醯氯（2.0 M溶液，在二氯甲烷中，0.61 mL），隨後添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺。在環境溫度下攪拌5分鐘之後，將反應混合物在減

壓下濃縮並向所得殘餘物中添加實例4A（35 mg，0.12 mmol）的產物的吡啶（1 mL）溶液。將所得混合物在環境溫度下攪拌30分鐘並在減壓下濃縮。將殘餘物吸收在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2 mL）中，通過玻璃超細纖維玻璃料過濾，並然後藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（16 mg，0.037 mmol，31%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

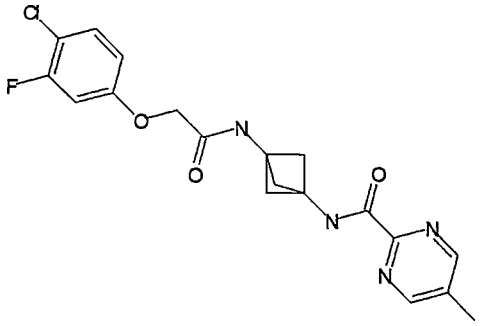


1697388 Lei Shi

實例168：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(呋喃-2-基)吡啶-2-甲醯胺（化合物267）

【0527】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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,

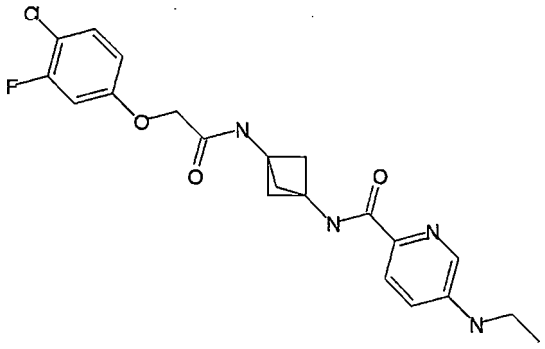
2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (br s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 456 $(M+H)^+$。



1697389 Lei Shi

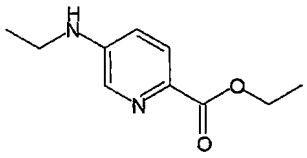
實例169：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基嘧啶-2-甲醯胺（化合物268）

【0528】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。



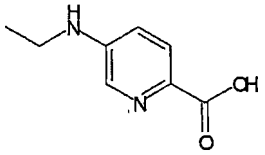
1697390 Lei Shi

實例170：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(乙基胺基)吡啶-2-甲醯胺（化合物269）



實例170A：乙基5-(乙基胺基)吡啶甲酸酯

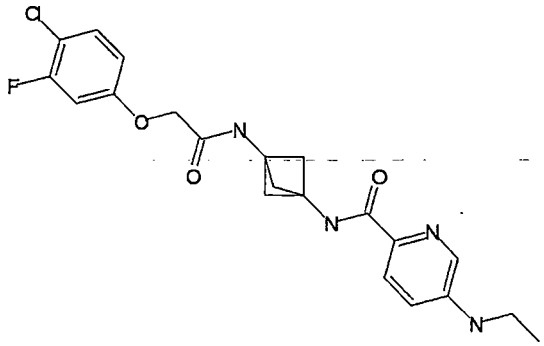
【0529】 在20 mL微波管中，將乙基胺（2.0 M，在四氫呋喃中，6 mL）和乙基5-氟吡啶-2-甲酸酯（FluoroChem，150 mg，0.887 mmol）合併。將該管在Biotage® Initiator+ 微波反應器中加熱並在120°C下輻射30分鐘，然後在180°C下輻射一小時並在200°C下輻射30分鐘。將所得反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物吸收在*N,N*-二甲基甲醯胺（3 mL）中通過玻璃超細纖維玻璃料過濾並藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，25 × 150 mm，流速80 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三甲基胺）中3%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（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

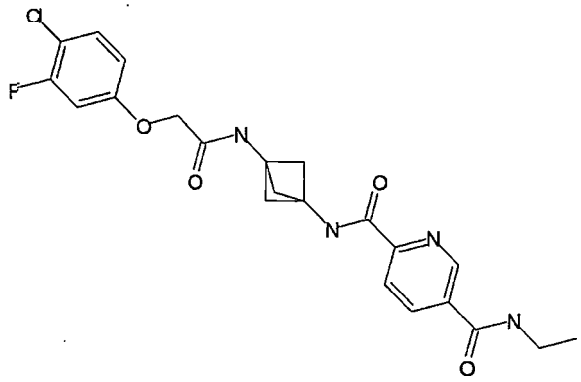
【0530】 描述在實例49C中的反應條件，用實例170A的產物取代實例49B的產物，提供該標題化合物的鈉鹽，將其藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，25 × 150 mm，流速80 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三甲基胺）中

3%-100%梯度的乙腈]進一步純化以給出標題化合物。MS (DCI) *m/z* 184 $(M+NH_4)^+$。

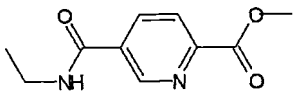


實例170C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(乙基胺基)吡啶-2-甲醯胺

【0531】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例170B的產物取代實例12B的產物，並用實例6C的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

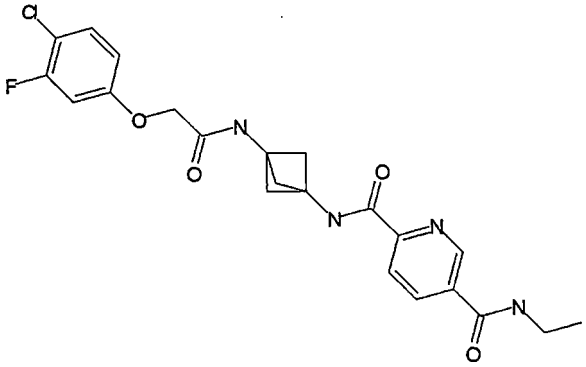


實例171：N^2-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-N^5-乙基吡啶-2,5-二甲醯胺（化合物270）



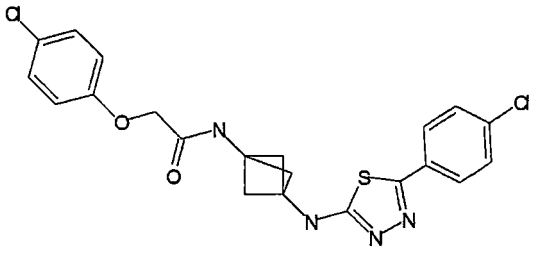
實例171A：甲基5-(乙基氨甲醯基)吡啶甲酸酯

【0532】 描述在實例167中的反應和純化條件，用6-(甲氧基羰基)菸酸（Combi-Blocks）取代5-環丙基吡啉-2-甲酸，並用乙基胺取代實例4A的產物給出該標題化合物。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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-N^5-乙基吡啶-2,5-二甲醯胺

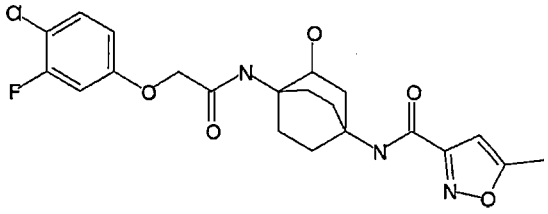
【0533】 描述在實例52中的反應和純化條件，用實例171A的產物取代實例49A的產物給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 120 °C) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.97 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.79 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 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)$^+$。



1697403 Marina Pliushchev

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}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物271）

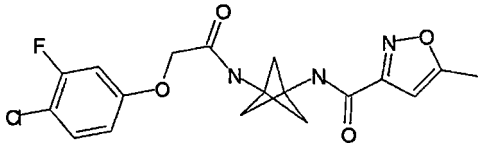
【0534】 將4-氯苯并醯肼（0.038 g，0.220 mmol）和實例166A（0.068 g，0.220 mmol）的產物在二氯甲烷（1 mL）中的溶液在50°C下攪拌3小時並逐滴添加濃硫酸（0.24 mL，4.40 mmol）。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，然後用飽和水性碳酸氫鈉溶液（5 mL）淬滅，並用二氯甲烷萃取（2 × 5 mL）。將有機層經矽藻土乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物經由HPLC（Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™柱250 mm × 21.2 mm，流速25 mL/分鐘，在緩衝液（在水中的0.1%三氟乙酸）中20%-100%梯度的乙腈）進行純化得到標題化合物（60 mg，0.13 mmol，59%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1697666 Xiangdong Xu

實例173：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基-1,2-噁唑-3-甲醯胺（化合物272）

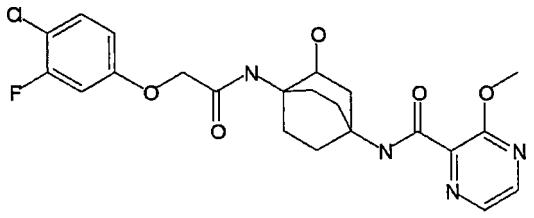
【0535】 使用描述在實例130中的方法學，用5-甲基異噁唑-3-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.08 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 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 $(M+H)^+$。



1697734 Jennifer Frost

實例174：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基-1,2-噁唑-3-甲醯胺（化合物273）

【0536】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

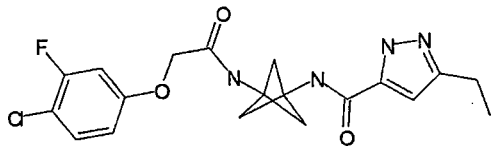


1698103 Xiangdong Xu

實例175：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲氧基吡啡-2-甲醯胺（化合物274）

【0537】 使用描述在實例130中的方法學，用3-甲氧基吡啡-2-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

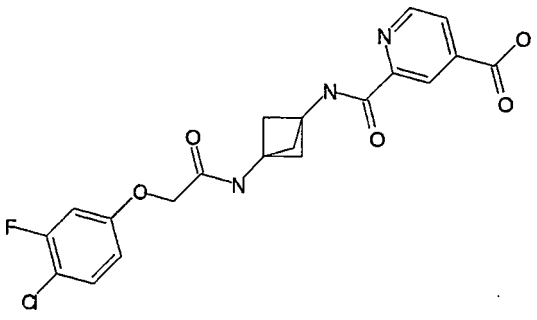
ppm 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.32 (ddd, J = 13.2, 9.5, 2.2 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 $(M+H)^+$。



1698130 Jennifer Frost

實例176：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-乙基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物275）

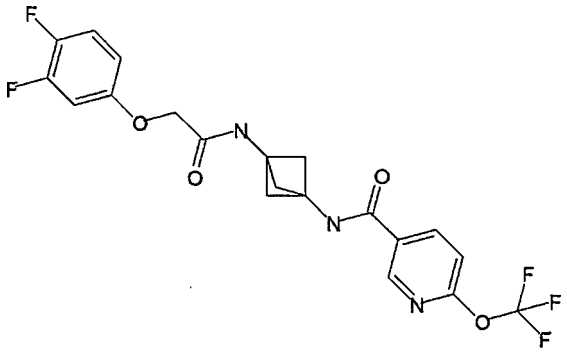
【0538】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.60 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.16 (td, J = 7.4, 3.1 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 407 $(M+H)^+$。



1698212 Lei Shi

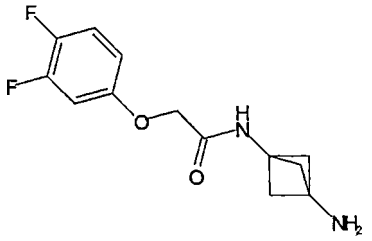
實例177：2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}氨甲醯基)吡啶-4-甲酸（化合物276）

【0539】 描述在實例39B中的反應條件，用實例105的產物取代實例39A的產物，提供該標題化合物的鈉鹽，將其經由HPLC [YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，25 × 150 mm，流速80 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三甲基胺）中5%-100%梯度的乙腈]進一步純化以給出標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1698213 Lei Shi

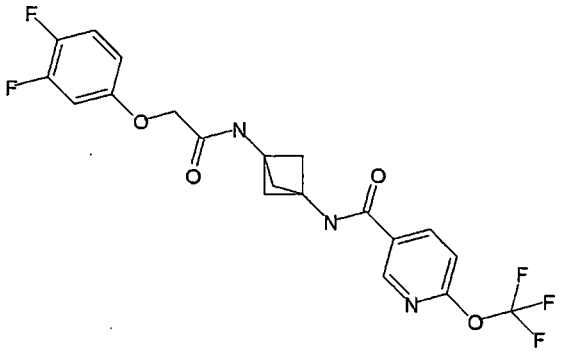
實例178：*N*-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺（化合物277）



實例178A：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺

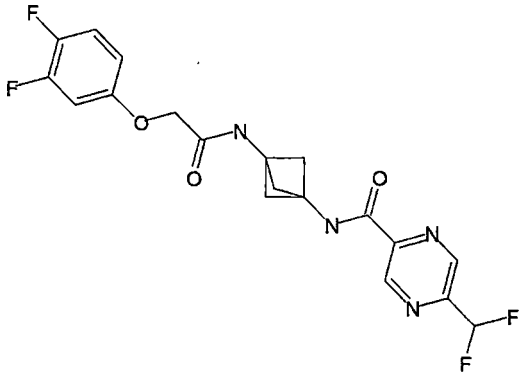
【0540】 描述在實例63C中的反應和純化條件，用(3,4-二氟苯氧基)乙酸（Combi-Blocks）取代5-甲基吡咯-2-甲酸，以及對於製備型HPLC先前描述的pH

10緩衝液取代0.1%三氟乙酸緩衝液給出該標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 269 $(M+H)^+$。



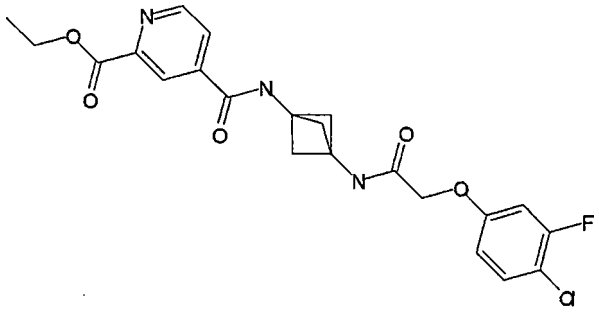
實例178B：N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺

【0541】 描述在實例13中的反應和純化條件，用6-(三氟甲氧基)菸酸（Oakwood）取代實例12B的產物，並用實例178A的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啡-2-甲醯胺（化合物278）

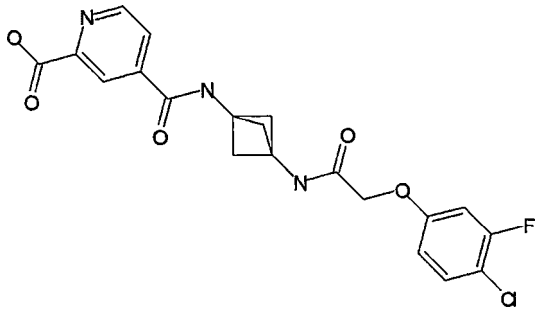
【0542】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.62 (s, 1H), 9.26 - 9.23 (m, 1H), 9.01 - 8.98 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.21 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.38 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 425 (M+H)$^+$。



1698215 Lei Shi

實例180：乙基4-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}氨甲醯基)吡啶-2-甲酸酯（化合物279）

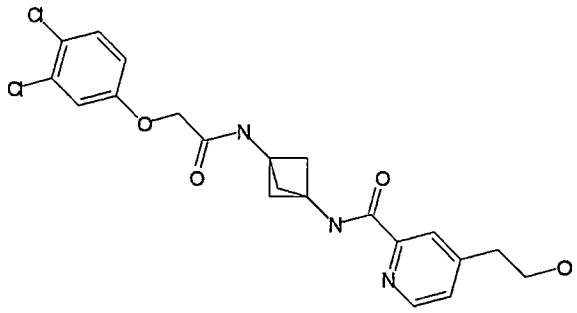
【0543】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.38 (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)$^+$。



1698216 Lei Shi

實例181：4-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}氨甲醯基)吡啶-2-甲酸（化合物280）

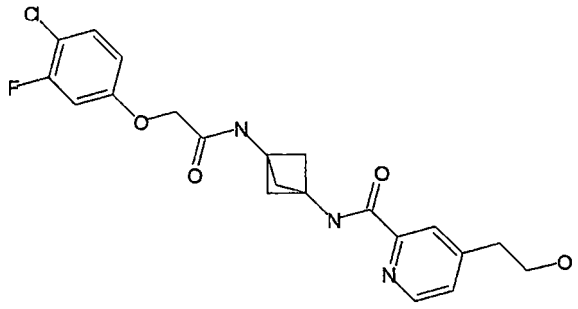
【0544】 將實例180的產物（84 mg，0.18 mmol）溶解在甲醇（2 mL）中。添加水性氫氧化鈉（2.5 M，0.29 mL），並將所得混合物在環境溫度下攪拌10分鐘。向將所得懸浮液中添加HCl溶液（3.0 M，在二噁烷中，0.273 mL），並將所得澄清溶液藉由超細纖維玻璃料過濾並藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，25 × 150 mm，流速80 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.84 (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 $(M+H)^+$。



1698217 Lei Shi

實例182：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(2-羥基乙基)吡啶-2-甲醯胺（化合物281）

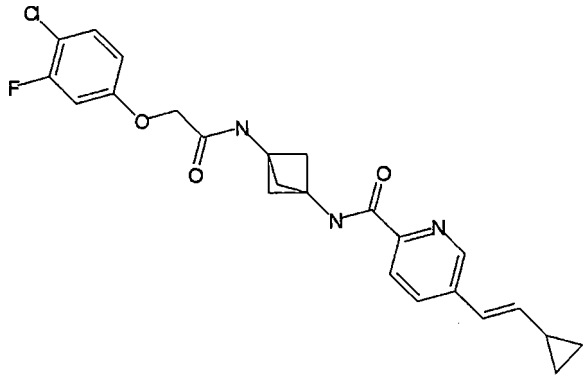
【0545】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 450 $(M+H)^+$。



1698218 Lei Shi

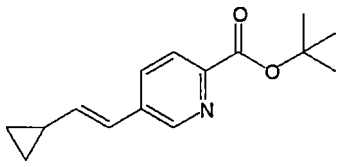
實例183：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(2-羥基乙基)吡啶-2-甲醯胺（化合物282）

【0546】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



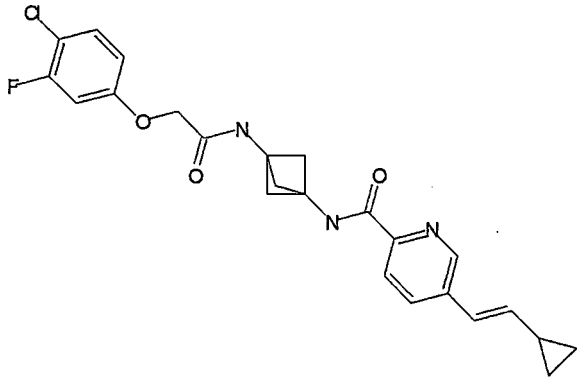
1698219 Lei Shi

實例184：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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)-三級丁基5-(2-環丙基乙烯基)吡啶甲酸酯

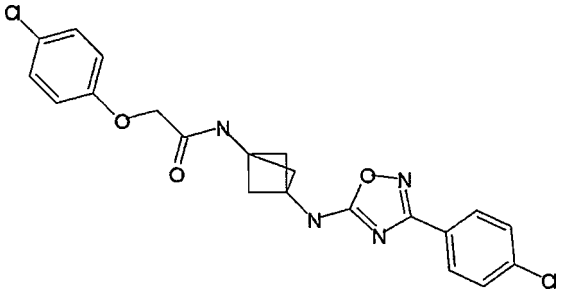
【0547】 描述在實例39A中的反應和純化條件，用(*E*)-2-環丙基乙烯基硼酸頻哪醇酯（奧德里奇公司（Aldrich））取代3,6-二氫-2*H*-呋喃-4-硼酸頻哪醇酯，並用三級丁基5-溴吡啶甲酸酯（Combi-Blocks）取代2-溴噁唑-5-甲酸酯給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 268 $(M+Na)^+$。



實例184B：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-[(E)-2-環丙基乙烯基]吡啶-2-甲醯胺

【0548】 將實例184A（20 mg，0.082 mmol）的產物溶解在三氟乙酸（1 mL，13 mmol）中並在環境溫度下攪拌10分鐘。將反應混合物在真空中濃縮並向該所得殘餘物中按順序地添加實例6C（42 mg，0.08 mmol）的產物、三乙胺（0.068 mL，0.49 mmol）、*N,N*-二甲基甲醯胺（2.0 mL）和1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（33 mg，0.09 mmol，HATU）。將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。將所得溶液通過玻璃超細纖維玻

璃料過濾並藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（23 mg，0.05 mmol，62%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

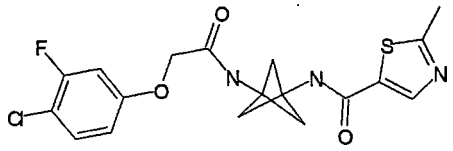


1698255 Marina Pliushchev

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}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物284）

【0549】 將實例165B（50 mg，0.13 mmol）的產物、5-氯-3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑（29.7 mg，0.14 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.069 mL，0.39 mmol）的*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.50 mL）溶液在90°C下攪拌2小時並在減壓下濃縮。將殘餘物經由HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™柱250 mm × 21.2 mm，流速25 mL/分鐘，在緩衝液（在水中的0.1%三氟乙酸）中10%-80%梯度的乙腈）進行純化得到標題化合物（23 mg，0.052 mmol，40%產率）。^{1}H 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,

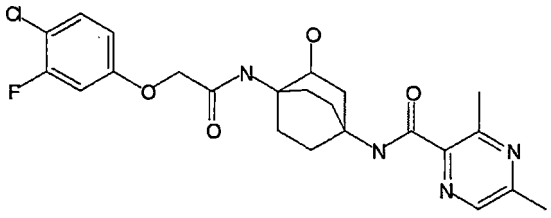
2H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 446 $(M+H)^+$。



1698256 Jennifer Frost

實例186：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物285）

【0550】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

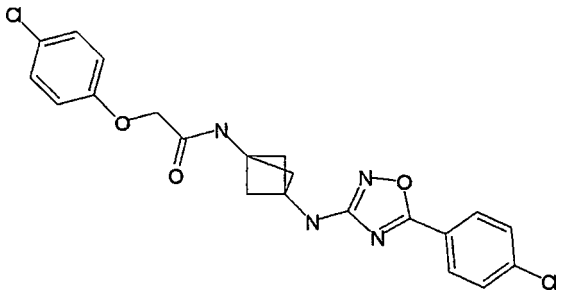


1698554 Xiangdong Xu

實例187：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3,5-二甲基吡啡-2-甲醯胺（化合物286）

【0551】 使用描述在實例130中的方法學，用3,5-二甲基吡啡-2-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。



1698604 Marina Pliushchev

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}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物287）

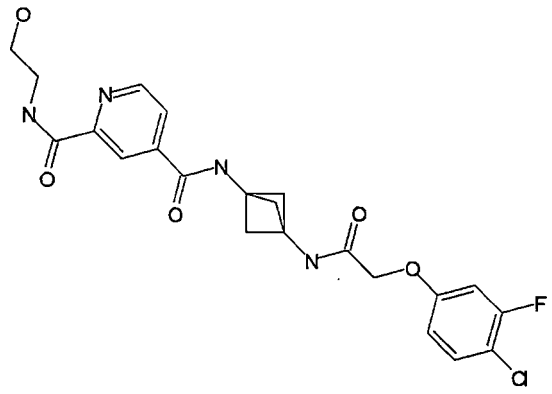
實例188A：3-氯-5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑

【0552】 將5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-胺（0.25 g，1.29 mmol）在濃氯化氫(2.0 mL，64.4 mmol)中的溶液在冰浴中冷卻並用亞硝酸鈉(0.18 g，2.6 mmol)在水（0.5 mL）中的溶液處理。將反應在冰浴中攪拌1小時，並然後在環境溫度下攪拌2小時。將反應混合物用乙酸乙酯（10 mL）萃取並用水洗滌（2 ×10 mL）。將有機層經矽藻土乾燥、過濾並在減壓下濃縮以提供標題化合物（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}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺三氟乙酸鹽

【0553】 將實例165B（50 mg，0.13 mmol）的產物和實例188A（30 mg，0.14 mmol）的產物和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.069 mL，0.39 mmol）的*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.50 mL）溶液在100°C下攪拌24小時，並然後允許冷卻至環境溫度並在減壓下濃縮。將殘餘物經由HPLC(Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™柱250 mm × 21.2 mm，流速25 mL/分鐘，在緩衝液（在水中的0.1%三

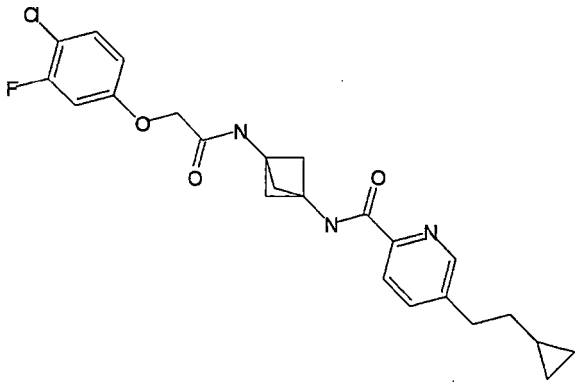
氟乙酸）中10%-90%梯度的乙腈）進行純化得到標題化合物（12 mg，0.21 mmol，16%產率）。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.86 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 446 (M+H)$^+$。



1699166 Lei Shi

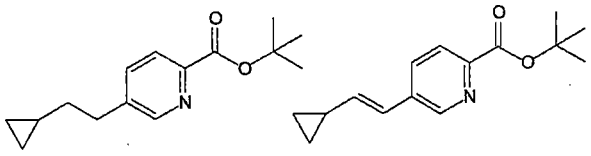
實例189：N^4-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-N^2-(2-羥基乙基)吡啶-2,4-二甲醯胺（化合物288）

【0554】 描述在實例167中的反應和純化條件，用實例181的產物取代5-環丙基吡啉-2-甲酸，並用乙醇胺取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。



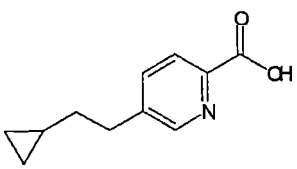
1699167 Lei Shi

實例190：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(2-環丙基乙基)吡啶-2-甲醯胺（化合物289）



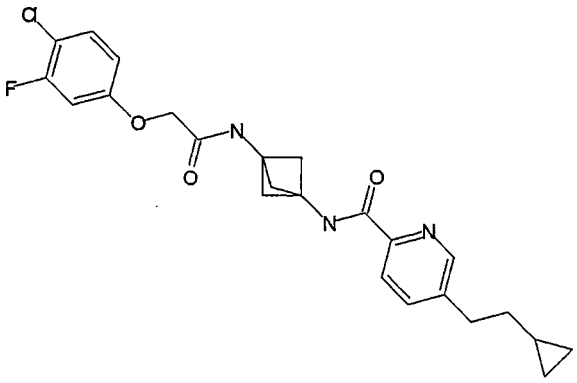
實例190A：三級丁基5-(2-環丙基乙基)吡啶甲酸酯：(E)-三級丁基5-(2-環丙基乙烯基)吡啶甲酸酯（3:1）

【0555】 將密封的管（5 mL）用實例184A（50 mg，0.204 mmol）的產物、鈀碳（奧德里奇公司（Aldrich），10重量%-濕支持物，1 mg，0.47 μmol）、甲酸銨（90 mg，1.43 mmol）和乙醇（4.0 mL）填充。將該管密封並在45°C下攪拌1小時，並然後在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，藉由微纖維玻璃料過濾，在減壓下濃縮，並將所得殘餘物經由快速層析法（SiO_2，在庚烷中10%-30%乙酸乙酯）進行純化以給出該標題化合物（32 mg，3：1混合物，0.13 mmol，64%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 190, 192 (M-(*三級丁基*))$^+$。



實例190B：5-(2-環丙基乙基)吡啶甲酸，0.15三甲基胺

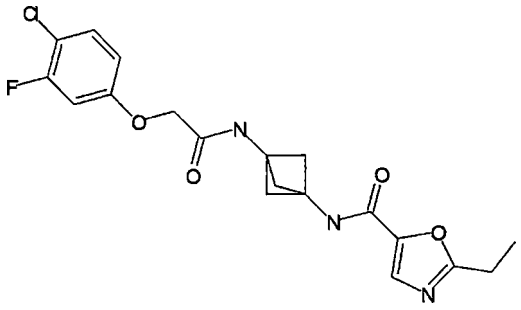
【0556】 將實例190A（32 mg，0.13 mmol）的產物溶解在三氟乙酸（1 mL，13 mmol）中並在50°C下攪拌30分鐘。將反應混合物在真空中濃縮，吸收在*N,N*-二甲基甲醯胺（1 mL）中，通過玻璃超細纖維玻璃料過濾並藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交5 μm柱，50 × 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三甲基胺）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（16 mg，0.08 mmol，61%產率）。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 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, triethylamine), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 1.3H, triethylamine), 0.73 - 0.62 (m, 1H), 0.43 - 0.32 (m, 2H), 0.06 - -0.02 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 192 $(M+H)^+$。



實例190C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(2-環丙基乙基)吡啶-2-甲醯胺

【0557】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例190B的產物取代實例12B的產物，並用實例6C的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 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),

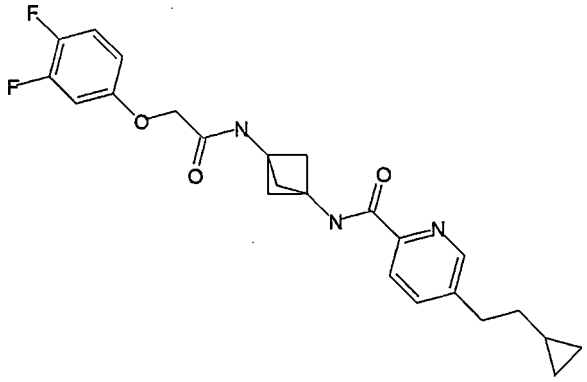
2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.34 (br s, 6H), 1.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.72 - 0.61 (m, 1H), 0.41 - 0.34 (m, 2H), 0.06 - -0.01 (m, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 458 $(M+H)^+$。



1699168 Lei Shi

實例191：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-乙基-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物290）

【0558】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 $(M+H)^+$。

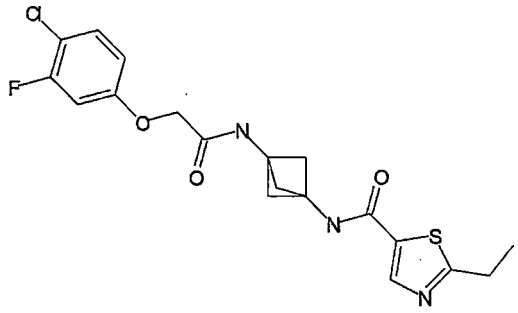


1699169 Lei Shi

實例192：5-(2-環丙基乙基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物291）

【0559】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例190B的產物取代實例12B的產物，並用實例178A的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^1H

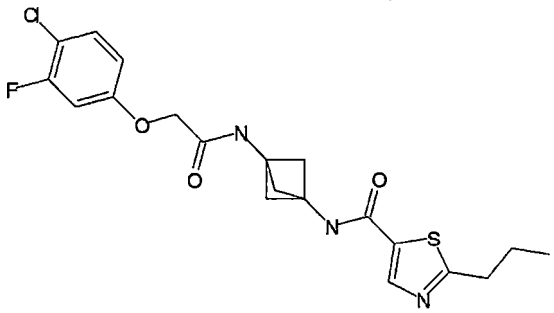
NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 - 8.45 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.09 (ddd, J = 12.5, 6.7, 2.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (br s, 6H), 1.50 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.72 - 0.61 (m, 1H), 0.41 - 0.34 (m, 2H), 0.05 - -0.02 (m, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 442 $(M+H)^+$。



1699170 Lei Shi

實例193：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-乙基-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物292）

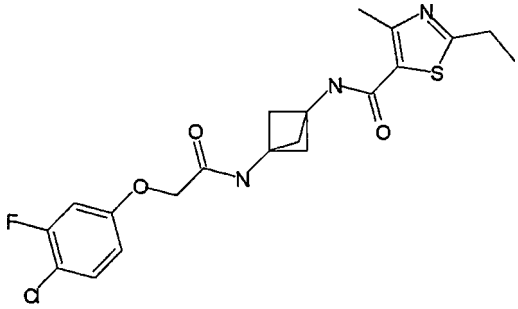
【0560】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 424 $(M+H)^+$。



1699171 Lei Shi

實例194：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-丙基-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物293）

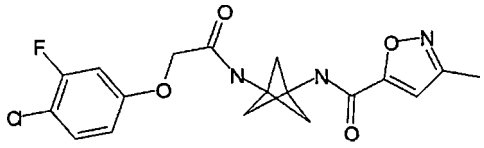
【0561】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.73 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 438 (M+H)$^+$。



1699172 Lei Shi

實例195：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-乙基-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物294）

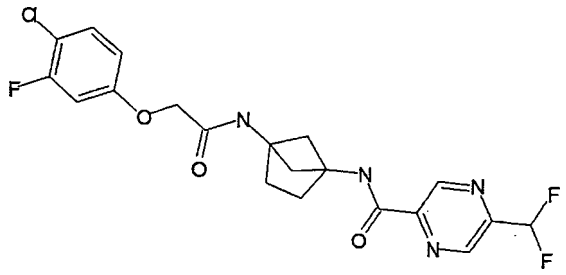
【0562】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.93 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 438 (M+H)$^+$。



1699853 Jennifer Frost

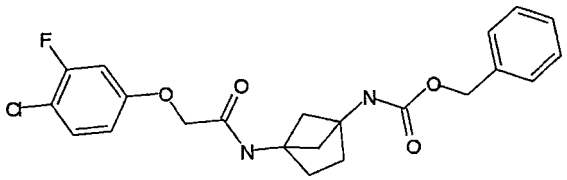
實例196：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物295）

【0563】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1699991 Lei Shi

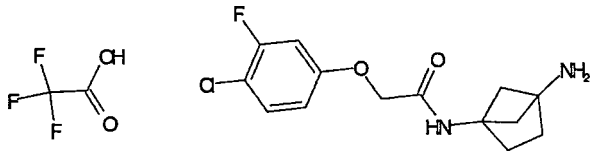
實例197：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲醯胺（化合物296）



實例197A：苄基{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}胺基甲酸酯

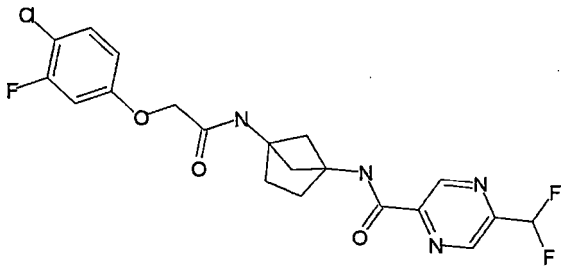
【0564】 將*N*,*N*-二甲基甲醯胺（9.9 mL）、三乙胺（0.97 mL，6.93 mmol）和1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（0.489 g，1.29 mmol，HATU）按順序地添加至苄基(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸酯鹽酸鹽（MacroChem，0.28 g，0.99 mmol）和2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（Aldlab Chemicals，0.223 g，1.09 mmol）的混合物中。然後將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。將所得溶液通過玻璃超細纖維玻璃料過濾並藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液中的(0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10)20%-100%

梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（0.36 g，0.83 mmol，84%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 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 $(M+NH_4)+$。



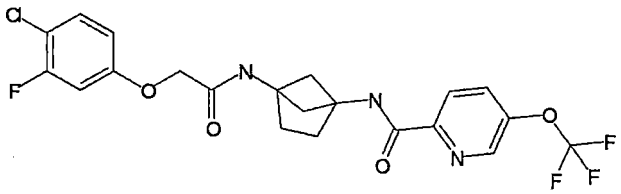
實例197B：N-(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺三氟乙酸鹽

【0565】 將實例197A（110 mg，0.254 mmol）的產物溶解在三氟乙酸（2.0 mL，26.0 mmol）中並在80°C下在密封的管中攪拌3小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並然後在真空中濃縮。將所得殘餘物吸收在甲醇（3.0 mL）中，通過玻璃超細纖維玻璃料過濾，並藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，50 × 150 mm，流速130 mL/分鐘，在緩衝液中（0.1%三氟乙酸）3%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（95 mg，0.230 mmol，91%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 299 $(M+H)^+$。



實例197C：N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲醯胺

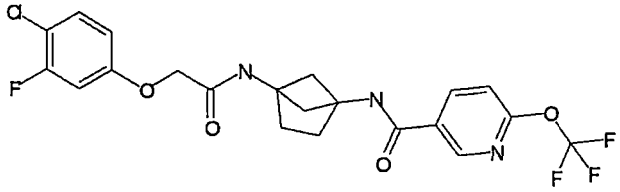
【0566】 將*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2 mL）、三乙胺（0.081 mL，0.58 mmol）和-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（48 mg，0.126 mmol，HATU）按順序地添加至實例197B（40 mg，0.097 mmol）的產物和5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸（Manchester，16.9 mg，0.097 mmol）的混合物中。然後將反應混合物在環境溫度下攪拌0.5小時。將所得溶液通過玻璃超細纖維玻璃料過濾並藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（39 mg，0.086 mmol，88%產率）。^{1}H NMR (500 MHz, 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 $(M+H)^+$。



1699992 Lei Shi

實例198：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺（化合物297）

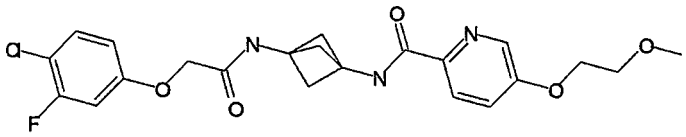
【0567】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.68 (dt, J = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 488 $(M+H)^+$。



1699993 Lei Shi

實例199：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺（化合物298）

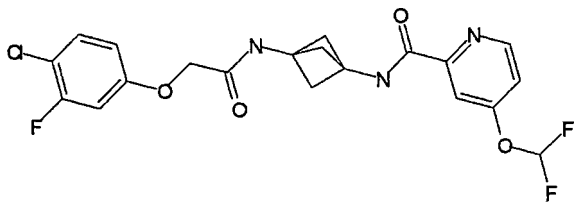
【0568】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 488 (M+H)$^+$。



1699994 Lei Shi

實例200：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-甲醯胺（化合物299）

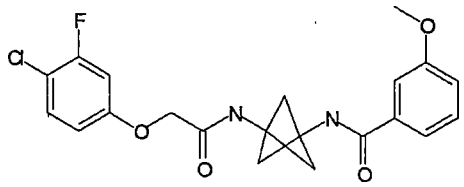
【0569】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.27 - 4.22 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.34 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 464 (M+H)$^+$。



1700787 Lei Shi

實例201：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺（化合物300）

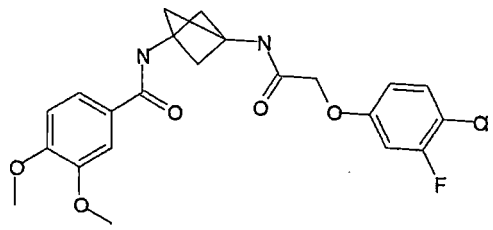
【0570】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 456 (M+H)$^+$。



1701175 Kathy Sarris

實例202：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲氧基苯甲醯胺（化合物301）

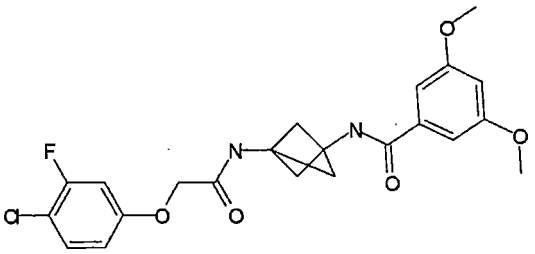
【0571】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.84 (s, 0H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.88 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 419 (M+H)$^+$。



1701176 Kathy Sarris

實例203：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3,4-二甲氧基苯甲醯胺（化合物302）

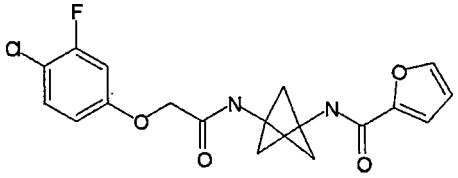
【0572】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.95 (s, 1H), 7.57 - 7.36 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.80 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 449 $(M+H)^+$。



1701177 Kathy Sarris

實例204：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3,5-二甲氧基苯甲醯胺（化合物303）

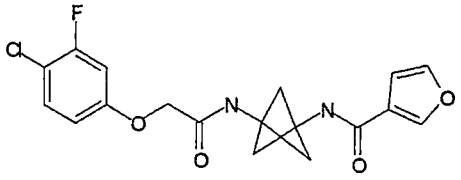
【0573】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.64 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 449 $(M+H)^+$。



1701178 Kathy Sarris

實例205：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}呋喃-2-甲醯胺（化合物304)

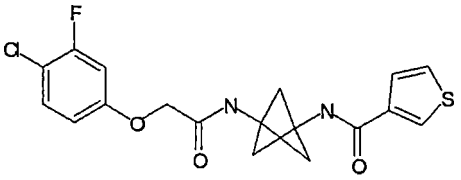
【0574】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.78 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 379 $(M+H)^+$。



1701179 Kathy Sarris

實例206：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}呋喃-3-甲醯胺（化合物305）

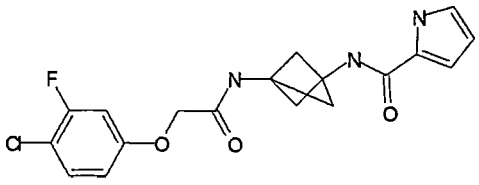
【0575】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.13 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.1, 3.0, 1.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 379 $(M+H)^+$。



1701180 Kathy Sarris

實例207：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}噻吩-3-甲醯胺（化合物306）

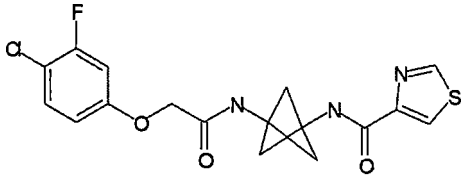
【0576】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.14 - 8.04 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 395 $(M+H)^+$。



1701181 Kathy Sarris

實例208：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1*H*-吡咯-2-甲醯胺（化合物307）

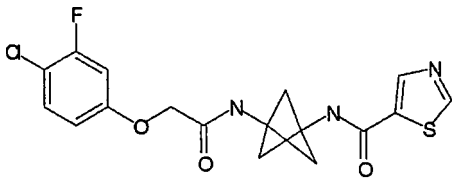
【0577】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 6.08 (dd, J = 3.6, 2.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 395 $(M+NH_4)^+$。



1701182 Kathy Sarris

實例209：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物308）

【0578】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) 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 $(M+H)^+$。

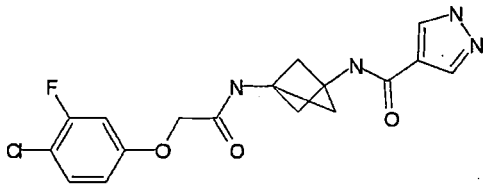


1701183 Kathy Sarris

實例210：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物309）

【0579】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07

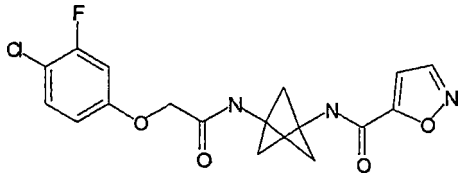
(dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 396 $(M+H)^+$。



1701184 Kathy Sarris

實例211：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1*H*-吡唑-4-甲醯胺（化合物310）

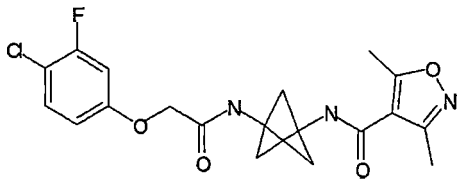
【0580】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.01 (s, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 379 $(M+H)^+$。



1701185 Kathy Sarris

實例212：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物311）

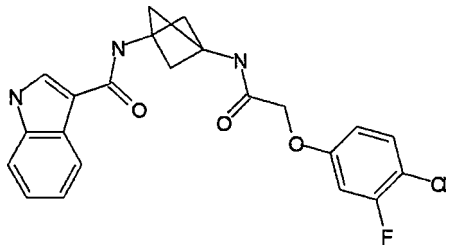
【0581】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.8, 3.0, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 380 $(M+H)^+$。



1701186 Kathy Sarris

實例213：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-甲醯胺（化合物312）

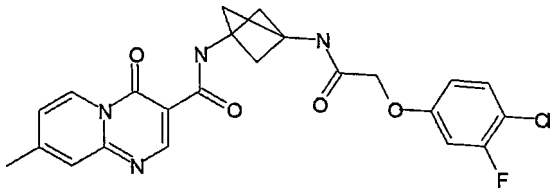
【0582】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.26 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 408 $(M+H)^+$。



1701187 Kathy Sarris

實例214：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1*H*-吲哚-3-甲醯胺（化合物313）

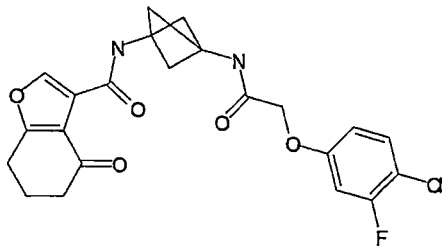
【0583】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 3H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 3.0, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.38 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 428 $(M+H)^+$。



1701188 Kathy Sarris

實例215：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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）

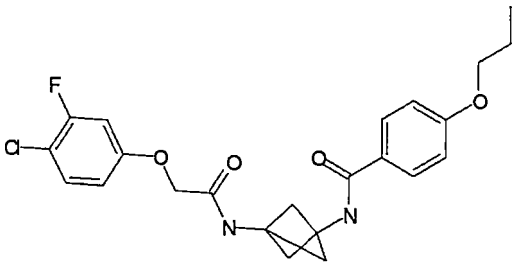
【0584】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 9.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.39 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 471 $(M+H)^+$。



1701189 Kathy Sarris

實例216：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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）

【0585】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) 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 $(M+H)^+$。

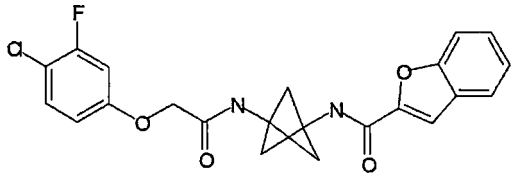


1701193 Kathy Sarris

實例217：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-丙氧基苯甲醯胺（化合物316）

【0586】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz,

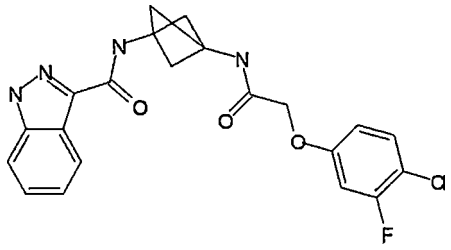
1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.74 (h, J = 7.1 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 447 $(M+H)^+$。



1701194 Kathy Sarris

實例218：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-苯并呋喃-2-甲醯胺（化合物317）

【0587】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) 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 $(M+H)^+$。

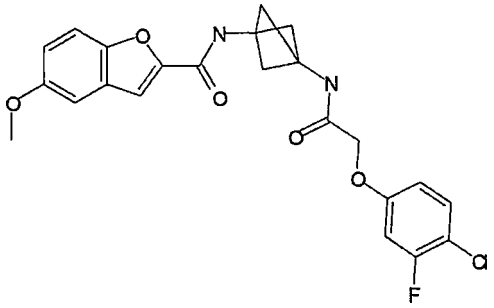


1701195 Kathy Sarris

實例219：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1*H*-吲唑-3-甲醯胺（化合物318）

【0588】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) 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

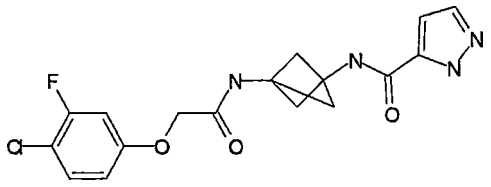
(dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.39 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 429 $(M+H)^+$。



1701198 Kathy Sarris

實例220：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-甲醯胺（化合物319）

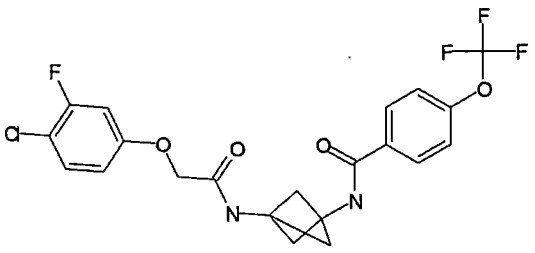
【0589】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.7, 1.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 459 $(M+H)^+$。



1701199 Kathy Sarris

實例221：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物320）

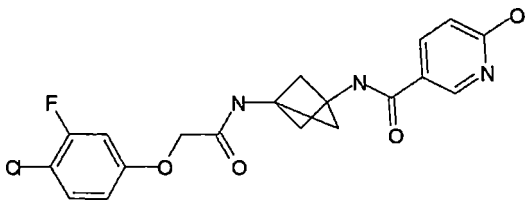
【0590】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 379 $(M+H)^+$。



1701200 Kathy Sarris

實例222：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(三氟甲氧基)苯甲醯胺（化合物321）

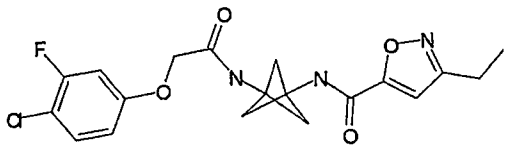
【0591】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 473 $(M+H)^+$。



1701203 Kathy Sarris

實例223：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-羥基吡啶-3-甲醯胺（化合物322）

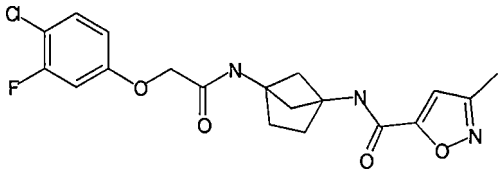
【0592】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 406 $(M+H)^+$。



1701378 Jennifer Frost

實例224：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-乙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物323）

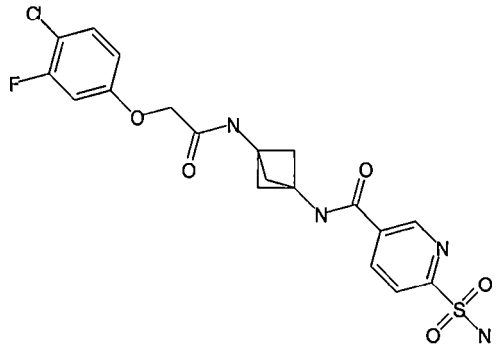
【0593】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (dt, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 408 (M+H)$^+$。



1701616 Lei Shi

實例225：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物324）

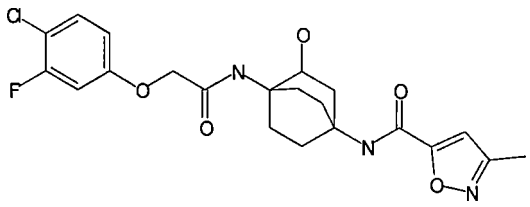
【0594】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 408 (M+H)$^+$。



1701617 Lei Shi

實例226：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-氨磺醯基吡啶-3-甲醯胺（化合物325）

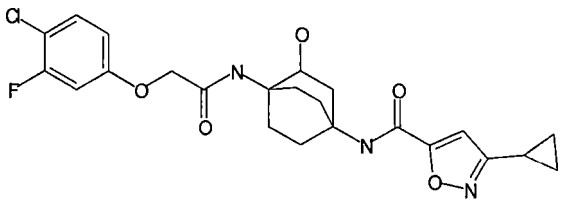
【0595】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.43 (s, 1H), 9.06 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 469 $(M+H)^+$。



1702092 Xiangdong Xu

實例227：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物326）

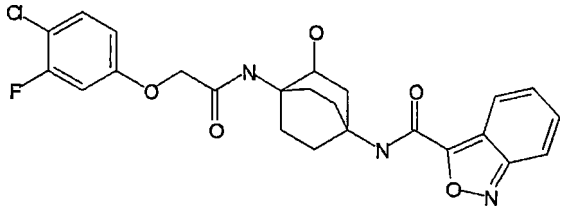
【0596】 使用描述在實例130中的方法學，用3-甲基-1,2-噁唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 5.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (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 $(M+H)^+$。



1702093 Xiangdong Xu

實例228：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-環丙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物327）

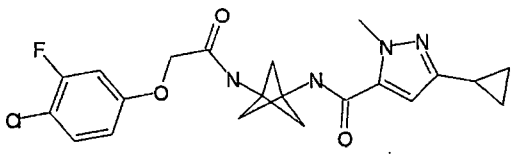
【0597】 使用描述在實例130中的方法學，用3-環丙基-1,2-噁唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.05 (dt, J = 9.0, 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 $(M+H)^+$。



1702094 Xiangdong Xu

實例229：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2,1-苯并噁唑-3-甲醯胺（化合物328）

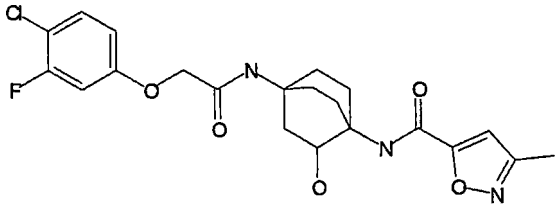
【0598】 使用描述在實例130中的方法學，用2,1-苯并噁唑-3-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.76 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.12 4.- 03 (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 $(M+H)^+$。



1702123 Jennifer Frost

實例230：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-環丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物329）

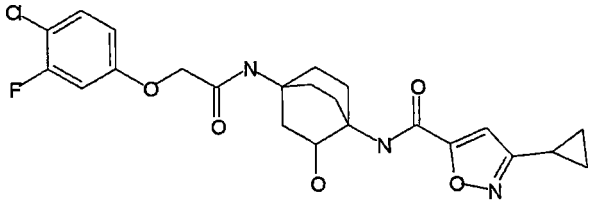
【0599】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.84 (tt, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 0.93 - 0.81 (m, 2H), 0.65 - 0.55 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 433 (M+H)$^+$。



1702147 Xiangdong Xu

實例231：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物330）

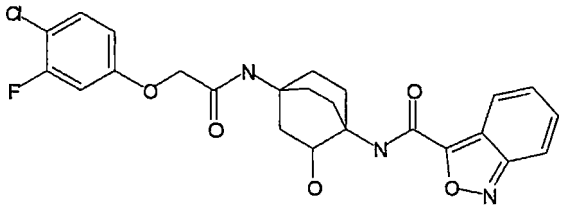
【0600】 使用描述在實例68中的方法學，用3-甲基-1,2-噁唑-5-甲酸取代吡啶甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (dt, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 2.28 (td, J = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 2.24 (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)$^+$。



1702148 Xiangdong Xu

實例232：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-環丙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物331）

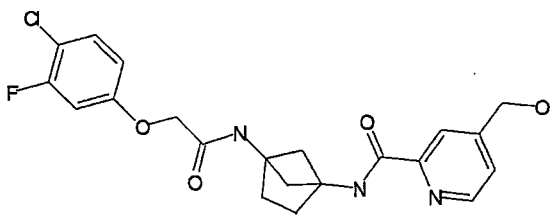
【0601】 使用描述在實例68中的方法學，用3-環丙基-1,2-噁唑-5-甲酸取代吡啶甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60 (s, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.14 (dt, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.7, 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)$^+$。



1702149 Xiangdong Xu

實例233：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2,1-苯并噁唑-3-甲醯胺（化合物332）

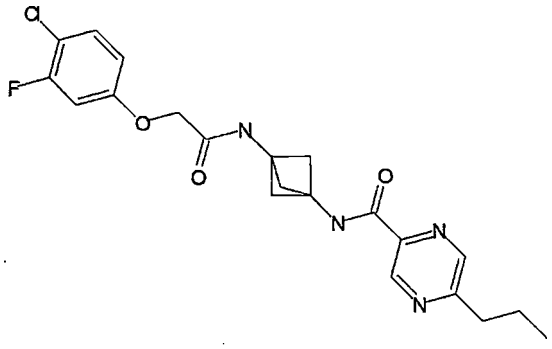
【0602】 使用描述在實例68中的方法學，用2,1-苯并噁唑-3-甲酸取代吡啶甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 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)$^+$。



1702593 Lei Shi

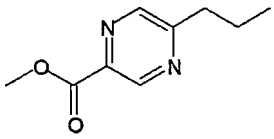
實例234：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-4-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物333）

【0603】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1702594 Lei Shi

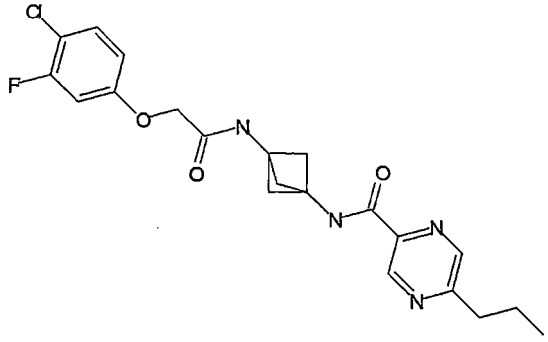
實例235：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-丙基吡啡-2-甲醯胺（化合物334）



實例235A：甲基5-丙基吡啡-2-甲酸酯

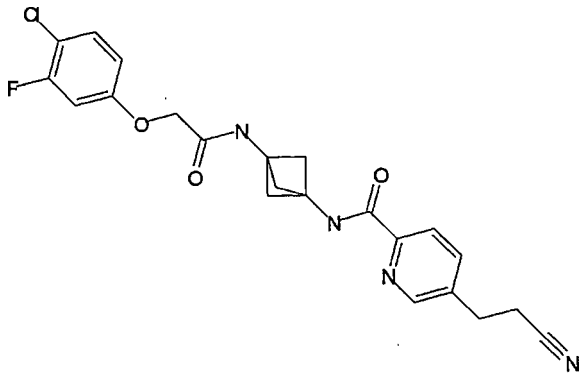
【0604】 將20 mL密封的管用甲基5-溴吡啡-2-甲酸酯（Ark Pharm，4.0 g，1.84 mmol）、三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)（0.025 g，0.028 mmol）、三(2-呋喃基)

膦（0.026 g，0.111 mmol）和*N,N*-二甲基甲醯胺（4.6 mL）填充。將該管用氮氣流吹掃2分鐘，密封，並在環境溫度下攪拌。經2分鐘經由針狀插管逐滴添加丙基溴化鋅(II)（0.5 M，在四氫呋喃中，5.16 mL）。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，並然後用水（0.5 mL）淬滅。將所得混合物在減壓下簡單地濃縮以去除大多數的四氫呋喃溶劑。將所得溶液通過玻璃超細纖維玻璃料過濾，並藉由反相快速層析法[150 g Redisep® Gold C18柱，流速110 mL/分鐘，5%-100%梯度的乙腈在緩衝液中（0.1%三氟乙酸）]直接進行純化以給出呈淺黃色糖漿的標題化合物（0.33 g，1.83 mmol，99%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 181 (M+H)$^+$。



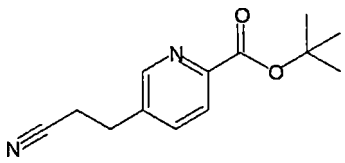
實例235B：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-丙基吡啡-2-甲醯胺

【0605】 描述在實例52中的反應和純化條件，用實例235A的產物取代實例49A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。



1702595 Lei Shi

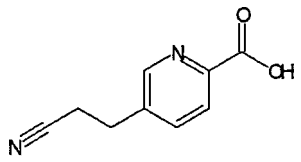
實例236：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(2-氰基乙基)吡啶-2-甲醯胺（化合物335）



實例236A：三級丁基5-(2-氰基乙基)吡啶甲酸酯

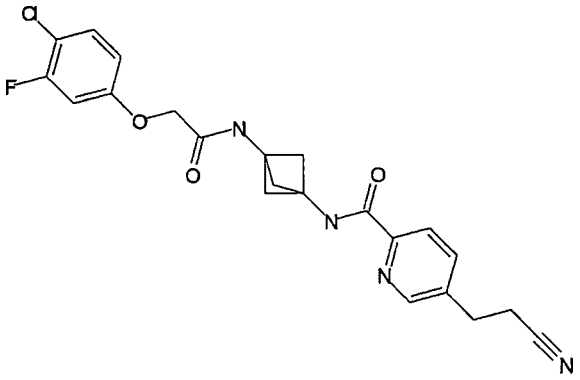
【0606】 將20 mL密封的管用三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)（0.049 g，0.053 mmol）、三-三級丁基鏻四氟硼酸（Strem，0.037 g，0.127 mmol）、三級丁基5-溴吡啶甲酸酯（Combi-Blocks，0.456 g，1.767 mmol）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（8.8 mL）填充。將該管用氮氣流吹掃2分鐘，密封，並在環境溫度下攪拌。經2分鐘經由針狀插管逐滴添加2-氰基乙基溴化鋅（0.5 M，在四氫呋喃中，4.77 mL）。將反應混合物在環境溫度下攪拌6小時，並然後在75°C下攪拌18小時。將反應冷卻至環境溫度並用水（0.5 mL）淬滅，並將所得混合物在減壓下簡單地濃縮以去除大多數的四氫呋喃溶劑。將所得溶液通過玻璃超細纖維玻璃料過濾並藉由反相快速層析法[150 g Redisep® Gold C18柱，流速110 mL/分鐘，在緩衝液中（0.1%

三氟乙酸）5%-100%梯度的乙腈]直接進行純化以給出該標題化合物（0.15 g，0.65 mmol，37%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 233 $(M+H)^+$。



實例236B：5-(2-氰基乙基)吡啶甲酸

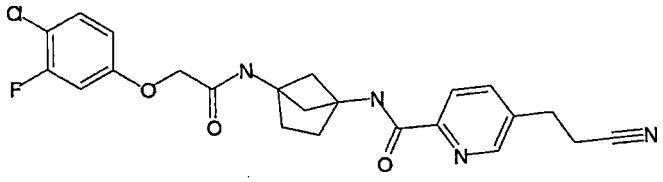
【0607】 描述在實例190B中的反應和純化條件，用實例236A的產物取代實例190A的產物，並用0.1%三氟乙酸緩衝液取代0.1%三甲基胺緩衝液用於製備型HPLC給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 177 $(M+H)^+$。



實例236C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(2-氰基乙基)吡啶-2-甲醯胺

【0608】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例236B的產物取代實例12B的產物，並用實例6C的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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 =

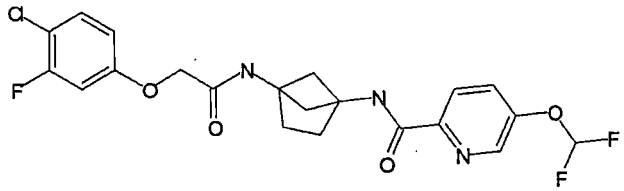
11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 443 $(M+H)^+$。



1702596 Lei Shi

實例237：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-5-(2-氰基乙基)吡啶-2-甲醯胺（化合物336）

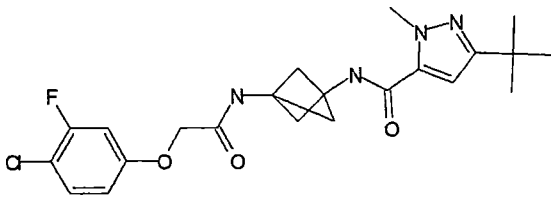
【0609】 描述在實例197C中的反應和純化條件，用實例236B的產物取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸給出該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 395 $(M+H)^+$。



1702597 Lei Shi

實例238：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺（化合物337）

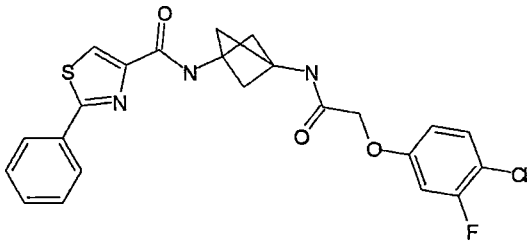
【0610】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 1.96 - 1.78 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 470 $(M+H)^+$。



1703052 Kathy Sarris

實例239：3-*三級丁基*-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物338）

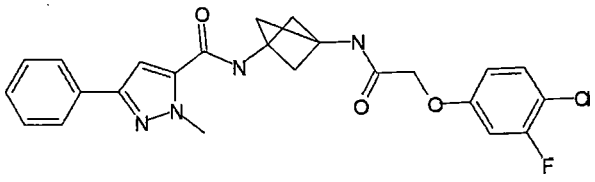
【0611】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.23 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 449 $(M+H)^+$。



1703053 Kathy Sarris

實例240：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-苯基-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物339）

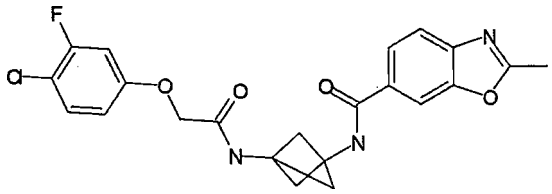
【0612】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.26 (s, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 3H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 472 $(M+H)^+$。



1703054 Kathy Sarris

實例241：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物340）

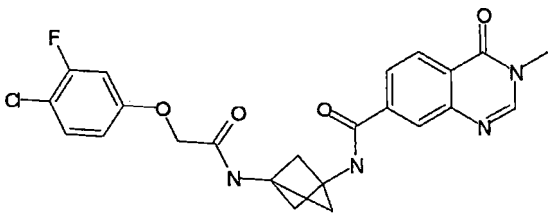
【0613】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 469 $(M+H)^+$。



1703055 Kathy Sarris

實例242：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-甲醯胺（化合物341）

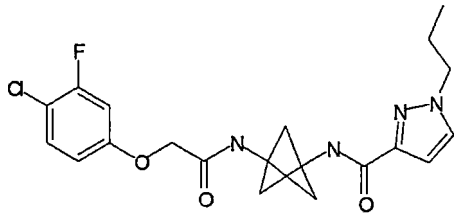
【0614】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.13 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 444 $(M+H)^+$。



1703056 Kathy Sarris

實例243：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-7-甲醯胺（化合物342）

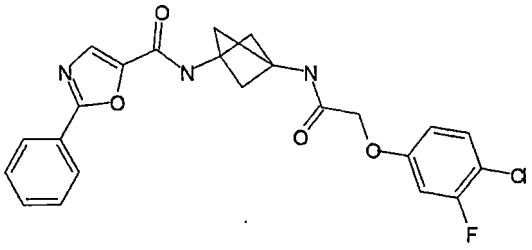
【0615】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.38 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 470 $(M+H)^+$。



1703057 Kathy Sarris

實例244：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-丙基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物343）

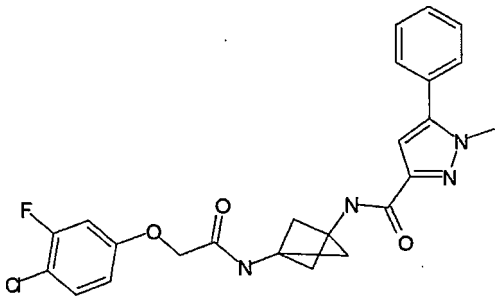
【0616】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.80 (h, J = 7.2 Hz, 2H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 421 $(M+H)^+$。



1703058 Kathy Sarris

實例245：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-苯基-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物344）

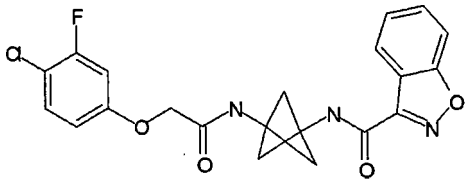
【0617】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.18 - 8.08 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 3H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.38 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 456 $(M+H)^+$。



1703059 Kathy Sarris

實例246：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-5-苯基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物345）

【0618】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O) 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 $(M+H)^+$。

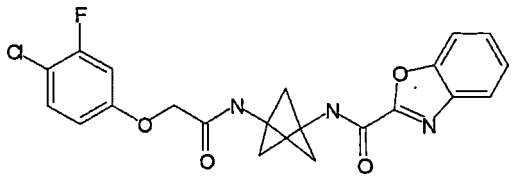


1703060 Kathy Sarris

實例247：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,2-苯并噁唑-3-甲醯胺（化合物346）

【0619】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O) 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,

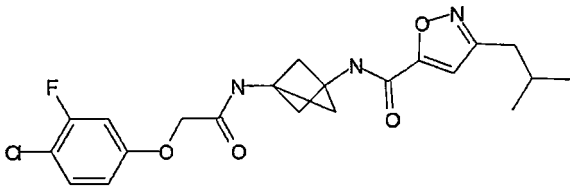
1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.41 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 430 $(M+H)^+$。



1703061 Kathy Sarris

實例248：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-苯并噁唑-2-甲醯胺（化合物347）

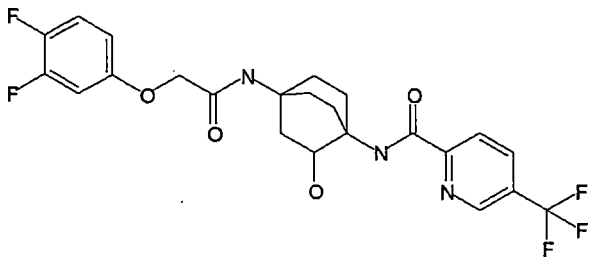
【0620】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.39 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 430 $(M+H)^+$。



1703063 Kathy Sarris

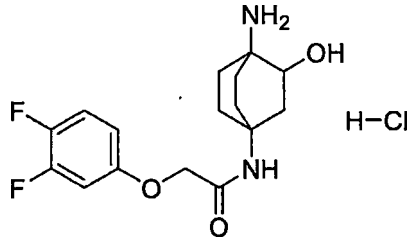
實例249：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(2-甲基丙基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物348）

【0621】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O) 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 $(M+H)^+$。



1703067 Xiangdong Xu

實例250：*N*-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物349）



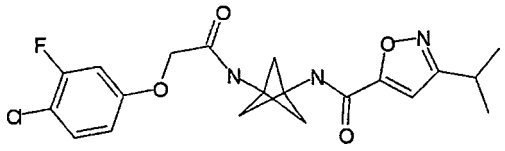
實例250A：N-(4-胺基-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【0622】 使用描述在實例68F-68I中的方法學，用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。^{1}H 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-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺

【0623】 使用描述在實例68中的方法學，用實例250A取代實例68I，並用5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸取代吡啶甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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

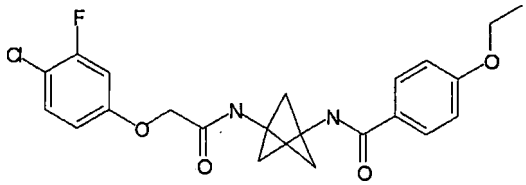
(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (dt, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 6.73 (dtd, J = 8.6, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.99 (ddd, J = 9.6, 3.8, 1.5 Hz, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.32 (ddd, J = 12.8, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 2.02 - 1.67 (m, 7H); MS (ESI^+) *m/z* 500.1 $(M+H)^+$。



1703121 Jennifer Frost

實例251：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(丙烷-2-基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物350）

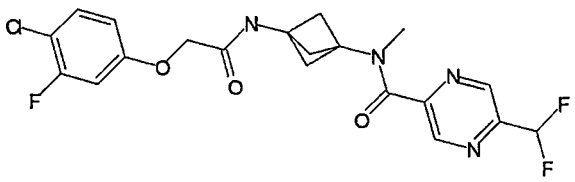
【0624】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.03 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 422 $(M+H)^+$。



1703334 Kathy Sarris

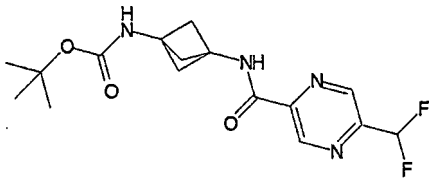
實例252：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-乙氧基苯甲醯胺（化合物351）

【0625】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) 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 $(M+H)^+$。



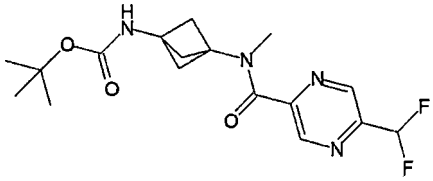
1703343 Lei Shi

實例253：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(二氟甲基)-*N*-甲基吡啡-2-甲醯胺（化合物352）



實例253A：三級丁基(3-{[5-(二氟甲基)吡啡-2-羰基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯

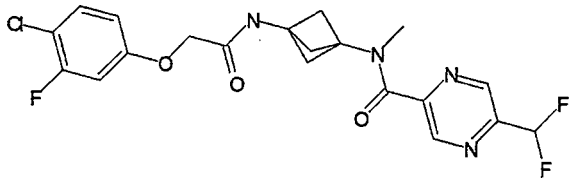
【0626】 描述在實例13中的反應和純化條件，用5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸（Ark Pharm）取代實例12B的產物並用三級丁基(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯（PharmaBlock）取代實例4A的產物給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 299 (M-(*三級丁基*))$^+$。



實例253B：三級丁基(3-{[5-(二氟甲基)吡啡-2-羰基](甲基)胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯

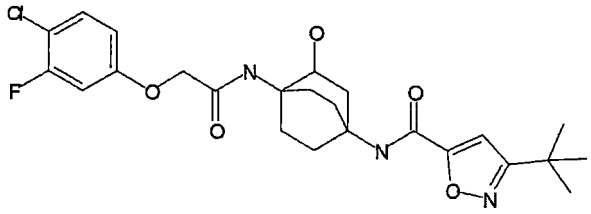
【0627】 向在*N*,*N*-二甲基乙醯胺（3 mL）中的實例253A（103 mg，0.291 mmol）的產物中一次性添加氫化鈉（60%分散在礦物油中，15.4 mg，0.385 mmol），隨後添加四氫呋喃（2 mL）。在環境溫度下攪拌5分鐘之後，一次性添加甲基碘化物（0.029 mL，0.465 mmol）。1小時之後，將反應用水（1 mL）淬滅，並將所得溶液在減壓下簡單地濃縮直至留下小於4 mL的體積。然後將混

合物通過玻璃超細纖維玻璃料過濾並藉由製備型HPLC [沃特斯(Waters)XBridge ™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(二氟甲基)-N-甲基吡啡-2-甲醯胺

【0628】 描述在實例184B中的反應和純化條件，用實例253B的產物取代實例184A的產物，並用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（Aldlab Chemicals）取代實例6C的產物給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

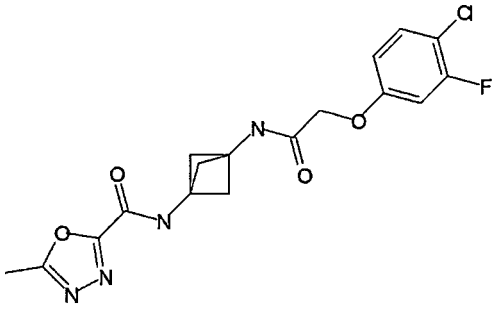


1703971 Xiangdong Xu

實例254：3-三級丁基-*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物353）

【0629】 使用描述在實例130中的方法學，用3-三級丁基-1,2-噁唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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

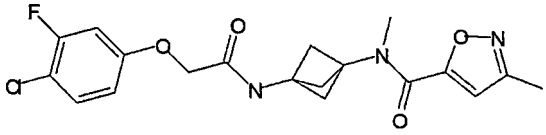
(dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.4, 9.1, 1.8 Hz, 1H), 2.05 - 1.82 (m, 9H), 1.24 (s, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 494.2 $(M+H)^+$。



1704007 Lei Shi

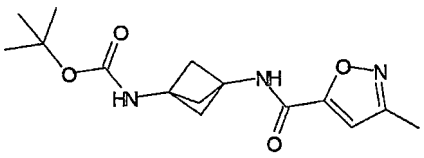
實例255：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺（化合物354）

【0630】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。



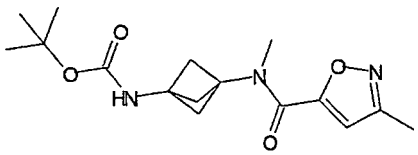
1704008 Lei Shi

實例256：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-*N*,3-二甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物355）



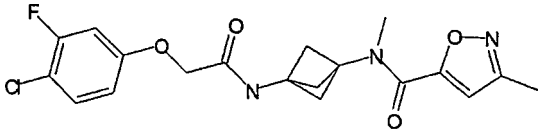
實例256A：三級丁基{3-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-羰基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基甲酸酯

【0631】 描述在實例13中的反應和純化條件，用3-甲基異噁唑-5-甲酸（Alfa Aesar）取代實例12B的產物，並用三級丁基(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯（PharmaBlock）取代實例4A的產物給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 330 $(M+Na)^+$。



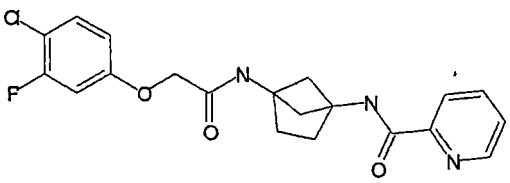
實例256B：三級丁基{3-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-羰基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基甲酸酯

【0632】 描述在實例253B中的反應和純化條件，用實例256A的產物取代實例253A的產物給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 344 $(M+Na)^+$。



實例256C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-N,3-二甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺

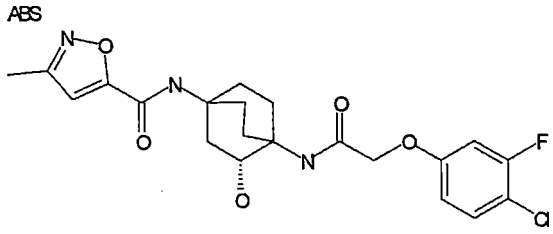
【0633】 描述在實例184B中的反應和純化條件，用實例256B的產物取代實例184A的產物，並用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（Aldlab Chemicals）取代實例6C的產物給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 90 °C) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.43 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (br s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 408 $(M+H)^+$。



1704009 Lei Shi

實例257：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物356）

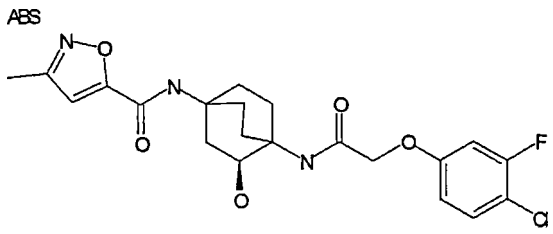
【0634】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.63 (dt, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.60 (ddd, J = 6.8, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.98 - 1.81 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 404 (M+H)$^+$。



1704198 Xiangdong Xu

實例258：*N*-{(3*R*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物357）

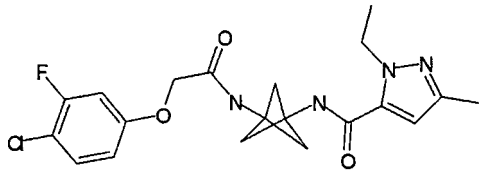
【0635】 藉由實例227的手性製備型SFC分離該標題化合物，其為使用描述在實例136中的方法學從柱上洗脫的第一個峰。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.30 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 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)$^+$。



1704199 Xiangdong Xu

實例259：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物358）

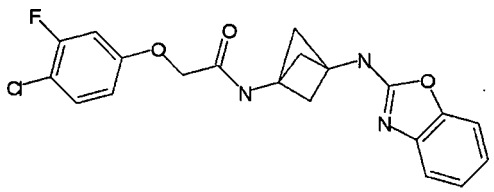
【0636】 藉由實例227的手性製備型SFC分離該標題化合物，其為使用描述在實例136中的方法學從柱上洗脫的第二個峰。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 12.7, 9.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 - 1.83 (m, 5H), 1.88 - 1.76 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 452.1 $(M+H)^+$。



1704574 Jennifer Frost

實例260：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物359）

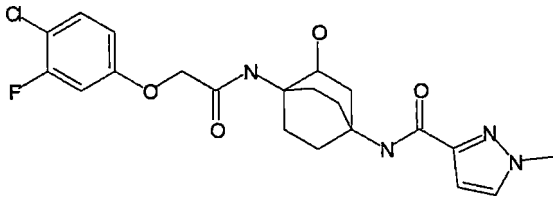
【0637】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 421 $(M+H)^+$。



1704576 Qingwei Zhang

實例261：*N*-{3-[(1,3-苯并噁唑-2-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺（化合物360）

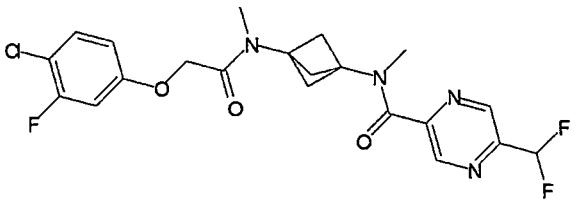
【0638】 描述在實例264中的反應和純化條件，用2-氯苯并[*d*]噁唑取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 8, 7, 1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 8, 7, 1 Hz, 1H), 6.87 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 402 (M+H)$^+$。



1704609 Xiangdong Xu

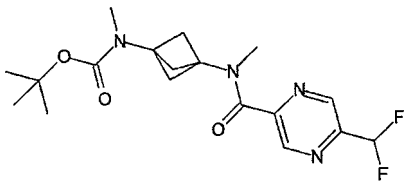
實例262：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物361）

【0639】 使用描述在實例130中的方法學，用1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。



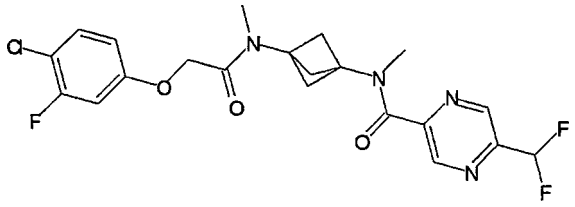
1704624 Lei Shi

實例263：*N*-(3-{[(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯基](甲基)胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(二氟甲基)-*N*-甲基吡啉-2-甲醯胺（化合物362）



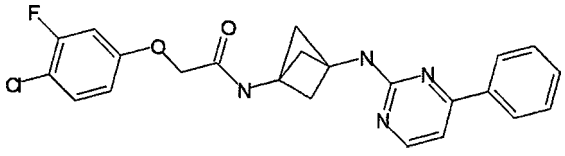
實例263A：三級丁基(3-(5-(二氟甲基)-N-甲基吡啉-2-甲醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)(甲基)胺基甲酸酯

【0640】 實施方式253B中的製備型HPLC純化也給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 405 $(M+Na)^+$。



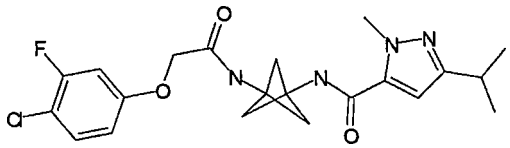
實例263B：N-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-甲基乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(二氟甲基)-N-甲基吡啉-2-甲醯胺

【0641】 描述在實例184B中的反應和純化條件，用實例263A的產物取代實例184A的產物，並用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（Aldlab Chemicals）取代實例6C的產物給出該標題化合物。^{1}H 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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物363）

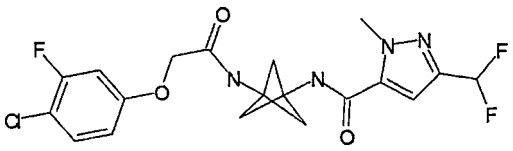
【0642】 將在二甲亞碸（0.5 mL）中的實例6C（40 mg，0.100 mmol）的產物、2-氯-4-苯基嘧啶（23 mg，0.120 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（49.3 mg，0.381 mmol）的混合物在70°C下加熱3天。將所得溶液通過玻璃超細纖維玻璃料過濾並藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（0.01 g，0.023 mmol，23%產率）。^{1}H NMR (501 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 $(M+H)^+$。



1705538 Jennifer Frost

實例265：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-3-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物364）

【0643】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1705539 Jennifer Frost

實例266：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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：甲基3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸酯

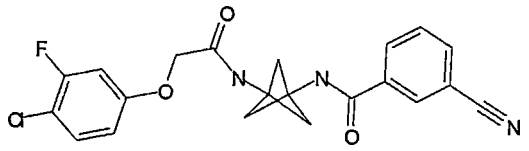
【0644】 在0°C下，向甲基3-甲醯基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸酯（Bellen Chem；1 g，5.95 mmol）在CH_2Cl_2（30 mL）中的溶液中經由注射泵經40分鐘逐滴添加在CH_2Cl_2（5 mL）中的雙-(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫（3.29 mL，17.8 mmol）。允許該混合物在0°C下攪拌20分鐘，然後去除冰浴，並允許該混合物溫至環境溫度。然後允許該混合物攪拌另外的90分鐘並藉由飽和水性$NaHCO_3$（25 mL）的緩慢添加淬滅，經由注射泵經1小時進行添加。將混合物用CH_2Cl_2（15 mL）稀釋，然後將各層分離，並將水性層用CH_2Cl_2萃取（3 × 7 mL）。將合併的有機級分經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，50%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出該標題化合物（1.01 g，5.31 mmol，89%產率）。MS (ESI^+) *m/z* 191 $(M+H)^+$。

實例266B：3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸

【0645】 向實例266A（1 g，5.26 mmol）的產物在甲醇（20 mL）和水（10.0 mL）中的溶液中添加NaOH（2.52 g，31.6 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌90分鐘，並然後將混合物在減壓下濃縮並溶解在水中。將該溶液用濃的HCl酸化至pH約3，並將所得沈澱物經由過濾分離以給出標題化合物（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)。

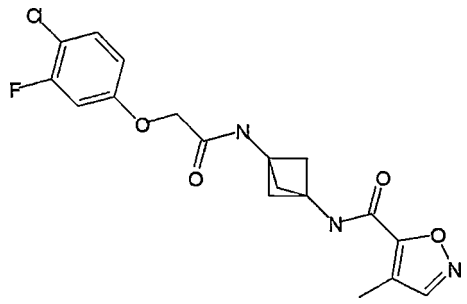
實例266C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺

【0646】 向在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2.5 mL）中的實例4A（0.145 g，0.509 mmol）的產物和實例266B（0.099 g，0.56 mmol）的產物的混合物中添加三乙胺（0.28 mL，2.04 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六氟磷酸酯(V)（HATU，0.213 g，0.560 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌14小時，然後用飽和水性$NaHCO_3$（10 mL）淬滅並用乙酸乙酯（10 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用乙酸乙酯萃取（3 × 3 mL）。將合併的有機級分經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，75%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出該標題化合物（0.18 g，0.41 mmol，80%產率）。^{1}H 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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-氰基苯甲醯胺（化合物366）

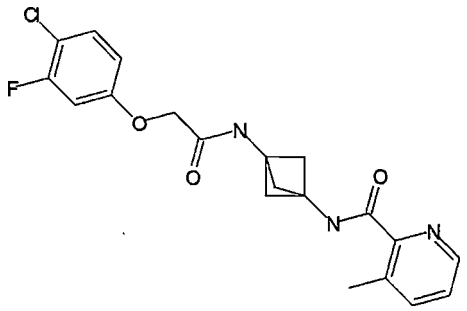
【0647】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.23 (td, J = 1.6, 0.5 Hz, 1H), 8.12 (ddd, J = 8.0, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 414 $(M+H)^+$。



1705596 Lei Shi

實例268：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物367）

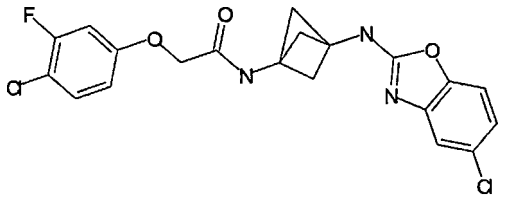
【0648】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 394 $(M+H)^+$。



1705598 Lei Shi

實例269：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物368）

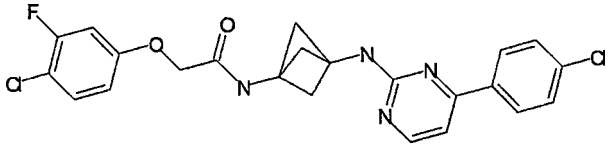
【0649】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 1H), 7.73 (ddd, J = 7.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 6H); MS (DCI) *m/z* 404 $(M+H)^+$。



1705648 Qingwei Zhang

實例270：*N*-{3-[(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺（化合物369）

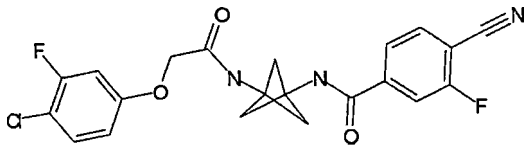
【0650】 描述在實例264中的反應和純化條件，用2,5-二氯苯并噁唑取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8, 1H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 436 $(M+H)^+$。



1705743 Qingwei Zhang

實例271：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(4-氯苯基)嘧啶-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物370）

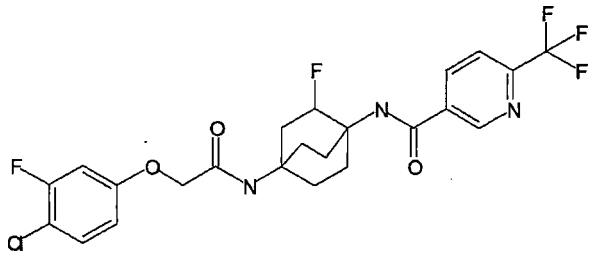
【0651】 描述在實例264中的反應和純化條件，用2-氯-4-(4-氯苯基)嘧啶取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.88 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 473 $(M+H)^+$。



1705939 Jennifer Frost

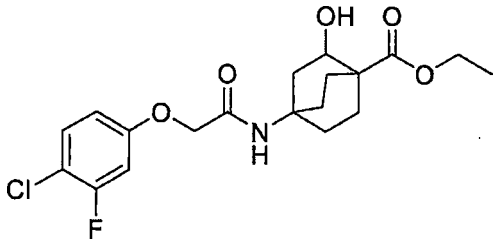
實例272：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-氰基-3-氟苯甲醯胺（化合物371）

【0652】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1705962 Yunsong Tong

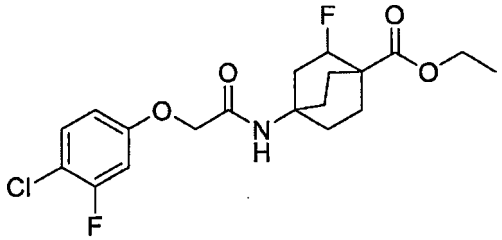
實例273：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-氟二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲醯胺（化合物372）



實例273A：乙基4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯

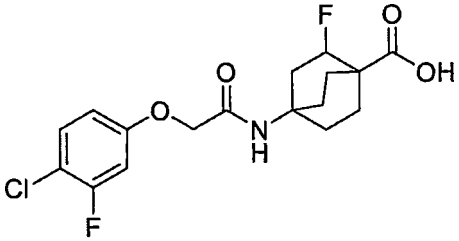
【0653】 向實例68F（350 mg，0.88 mmol）的產物在CH_2Cl_2（5 mL）和甲醇（5 mL）中的溶液中添加四氫硼酸鈉（36.6 mg，0.97 mmol）。將反應混合物攪拌1.5小時。將該溶液用鹽水和飽和水性$NaHCO_3$處理並用CH_2Cl_2萃取（2×）。將合併的有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物在12 g

矽膠柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統用庚烷/乙酸乙酯（5：5至4：6）洗脫進行純化以提供該標題化合物（0.223 g，0.56 mmol，63%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 399.9 $(M+H)^+$。



實例273B：乙基4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-氟二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯

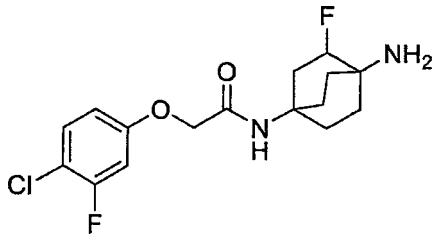
【0654】 在0°C下，向實例273A（185.0 mg，0.463 mmol）的產物在CH_2Cl_2（10 mL）中的溶液中添加二乙基胺基三氟化硫（DAST，0.122 mL，0.925 mmol）。在1小時之後，將該反應混合物溫至室溫並攪拌5小時。將反應混合物用飽和水性$NaHCO_3$淬滅，並用CH_2Cl_2萃取（2×）。將合併的有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物在12 g柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統用庚烷/乙酸乙酯（6：4）洗脫進行純化以提供該標題化合物（0.124 g，0.31 mmol，67%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 402.2 $(M+H)^+$。



實例273C：4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-氟二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

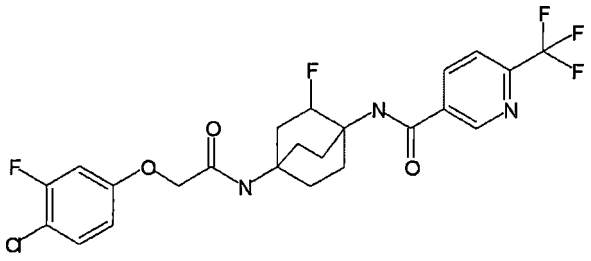
【0655】 向實例273B（0.120 g，0.30 mmol）的產物在甲醇（1.5 mL）和四氫呋喃（1.5 mL）中的溶液中添加氫氧化鋰（0.021 g，0.90 mmol）在水（0.5 mL）中的溶液。將該混合物攪拌16小時。將大多數揮發物蒸發。將殘留的溶液用1 mL的水稀釋並用2.5N HCl處理直至出現白色懸浮液。將懸浮液藉由過濾收

集，用水洗滌，並真空烘箱乾燥以提供標題化合物（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-氟二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

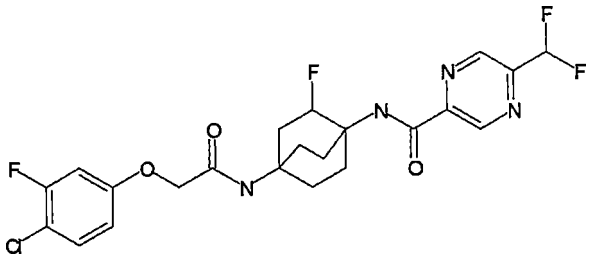
【0656】 向實例273C（1.00 g，2.68 mmol）的產物在甲苯（40 mL）中的懸浮液中添加三乙胺（0.93 mL，6.69 mmol）和二苯基磷醯基疊氮化物（0.87 mL，4.01 mmol）。將該混合物在110°C下加熱1小時。在冷卻之後，將反應混合物用3N HCl（40 mL）處理並攪拌16小時。將在有機層中的懸浮液藉由過濾收集並然後用水和乙醚洗滌。將固體懸浮在飽和水性$NaHCO_3$中並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，並濃縮以提供粗標題化合物（0.393 g，1.14 mmol，43%產率）。將該粗標題化合物不經進一步純化而用於下一步驟中。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-氟二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲醯胺

【0657】 將在四氫呋喃（1.5 mL）中的實例273D（50.0 mg，0.16 mmol）的產物、6-(三氟甲基)菸酸（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*-甲基甲烷胺六氟磷酸鹽N氧化物（HATU，66.2 mg，0.17 mmol）和三乙胺（0.030 mL，0.22 mmol）的混合物攪拌16小時。將反

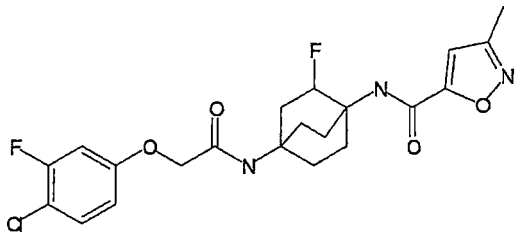
應混合物用飽和水性$NaHCO_3$和鹽水處理並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相HPLC，在Zorbax Rx-C18柱（250 × 21.2 mm，7 μm顆粒大小）上進行，使用10%至95%乙腈：0.1%水性三氟乙酸的梯度，經30分鐘，在18 mL/分鐘流速進行純化以提供標題化合物（23.5 mg，0.045 mmol，28%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.12 - 8.99 (m, 1H), 8.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 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 $(M+H)^+$。



1705963 Yunsong Tong

實例274：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-氟二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲醯胺（化合物373）

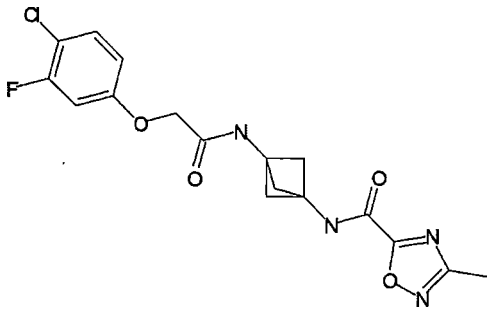
【0658】 描述在實例273E中的反應，用5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸取代6-(三氟甲基)菸酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 54.4, 8.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.46 - 1.71 (m, 10H); MS (ESI$^+$) *m/z* 501.1 $(M+H)^+$。



1705964 Yunsong Tong

實例275：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-氟二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物374）

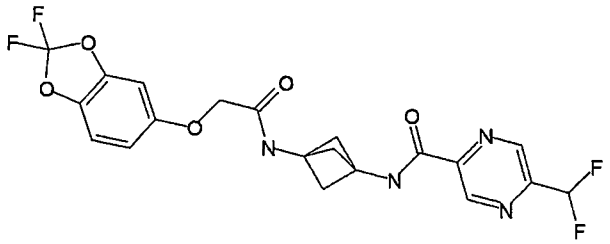
【0659】 描述在實例273E中的反應，用3-甲基異噁唑-5-甲酸取代6-(三氟甲基)菸酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.82 (dt, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 54.1, 8.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 - 1.54 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 454.1 $(M+H)^+$。



1706039 Lei Shi

實例276：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺（化合物375）

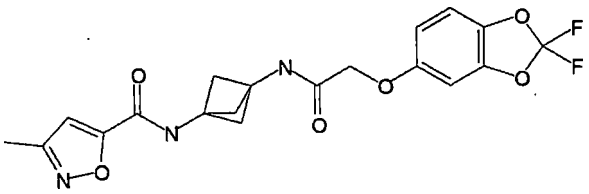
【0660】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.01 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 395 $(M+H)^+$。



1706041 Lei Shi

實例277：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲醯胺（化合物376）

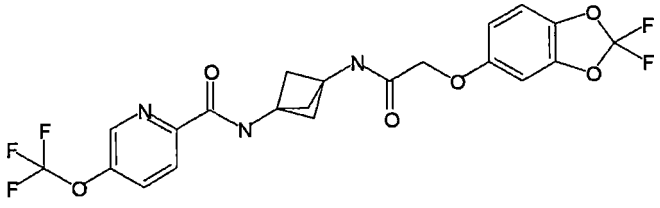
【0661】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.62 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.01 - 8.99 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.37 - 7.05 (m, 3H), 6.78 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.38 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 469 $(M+H)^+$。



1706043 Lei Shi

實例278：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物377）

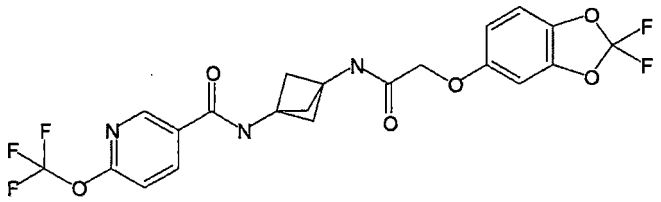
【0662】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 422 $(M+H)^+$。



1706044 Lei Shi

實例279：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺（化合物378）

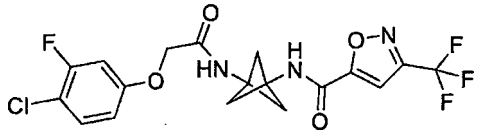
【0663】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 502 (M+H)$^+$。



1706045 Lei Shi

實例280：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺（化合物379）

【0664】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。



1728155 Jennifer Frost

實例281：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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

【0665】 在0°C下，向羥基胺鹽酸鹽（3.70 g，53.3 mmol）和2,2,2-三氟-1-甲氧基乙醇（6.3 g，48.4 mmol）在水（20 mL）和甲醇（25 mL）中的溶液中添加水性NaOH（50重量%，9 mL，48.4 mmol）。然後在攪拌下經16小時允許該反應混合物溫至20°C。添加庚烷（50 mL）並將各層分離。然後藉由添加鹽酸（6 M水性溶液，30 mL）將水性層酸化並然後用二乙醚萃取（2 × 100 mL）。將有機萃取物合併並經無水Na_2SO_4乾燥，過濾在大氣壓下並濃縮以得到標題化合物（20 g，91%產率，25%純），將其用於下個步驟中而未經進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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-羥基乙脒溴化物

【0666】 在0°C下，向實例281A（16 g，35.4 mmol，25%純）在*N,N*-二甲基甲醯胺（DMF）（150 mL）中的溶液中分批添加1-溴吡咯啶-2,5-二酮（9.45 g，53.1 mmol）。然後在攪拌下經16小時允許該反應混合物溫至20°C。將反應混合物用水（1000 mL）稀釋並用甲基三級丁基醚萃取（3 × 350 mL）。將合併的有機萃取物用鹽水（3 × 200 mL）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出標題化合物（9.5 g，80%產率，57%純）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.78 (br s, 1H)。

實例281C：(3-(三氟甲基)異噁唑-5-基)甲醇

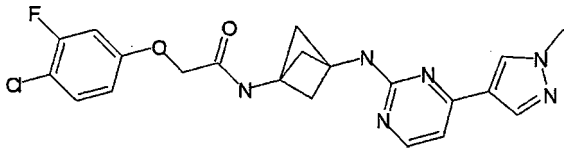
【0667】 將實例281B（7.5 g，22.3 mmol，57%純）和丙-2-炔-1-醇（3.75 g，66.8 mmol）合併在甲苯（50 mL）。在20°C下，將Na_2CO_3（4.72 g，44.5 mmol）在水（75 mL）中的溶液經注射泵經16小時逐滴添加至攪拌的反應混合物。添加己烷（100 mL），並將反應混合物用甲基三級丁基醚萃取（3 × 150 mL）。將有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮以給出標題化合物（16 g，65%產率，15%純）將其用於下個步驟中而未經進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

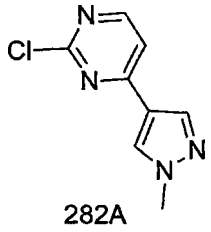
【0668】 在0°C下，向實例281C（16 g，14.36 mmol）在丙酮（120 mL）中的溶液中逐滴添加鐘斯（Jone’s）試劑（55 mL，14.4 mmol）。將混合物在20°C下攪拌另外的12小時。然後，將甲醇（50 mL）添加至該混合物中，並將該混合物攪拌1小時。將混合物用水（500 mL）稀釋並用乙酸乙酯萃取（5 × 100 mL）。將合併的有機層用飽和水性$NaHCO_3$萃取（3 × 100 mL）。然後，將水性層用HCl（2 N）酸化至pH = 1，並用乙酸乙酯萃取（5 × 100 mL）。將合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮以給出粗產物。將此材料藉由反相快速柱層析法（Biotage® Snap C18柱，400 g，流速70 mL/分鐘，在緩衝液中（0.05%三氟乙酸）0-100%梯度的乙腈）進行純化。將所得溶液（2.5 L）在減壓下濃縮直至大多數的乙腈蒸發。將剩餘的大多數的水性混合物用乙酸乙酯萃取（4 × 200 mL）。將合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮以給出標題化合物（920 mg，4.93 mmol，34%產率，97%純）。^{1}H 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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(三氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺

【0669】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-*d6*) 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 $(M+H)^+$。



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}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物381）



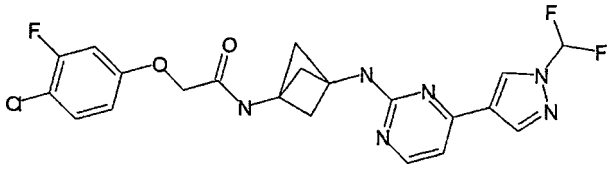
282A

實例282A：2-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶

【0670】 將在1,4-二噁烷（2.5 mL）和水（0.25 mL）中的2,4-二氯嘧啶（149 mg，1 mmol）、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑（208 mg，1.000 mmol）、四(三苯基膦)鈀(0)（57.8 mg，0.050 mmol）的混合物在100°C下加熱18小時。在冷卻至環境溫度之後，將混合物用乙酸乙酯（100 mL）稀釋，用水（40 mL）和鹽水（20 mL）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物在矽膠上（40 g），用在庚烷中10%至100%乙酸乙酯洗脫進行純化以給出該標題化合物（120 mg，0.617 mmol，62%產率）。^{1}H NMR (501 MHz, 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 $(M+H)^+$。

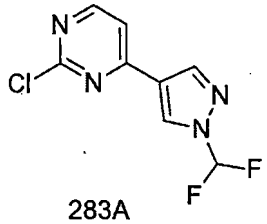
實例282B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺

【0671】 描述在實例264中的反應和純化條件，用實例282A的產物取代2-氯-4-苯基嘧啶給出標題化合物（0.016 g，0.036 mmol，16%產率）。^{1}H NMR (501 MHz, 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 $(M+H)^+$。



1706161 Qingwei Zhang

實例283：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-({4-[1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物382）



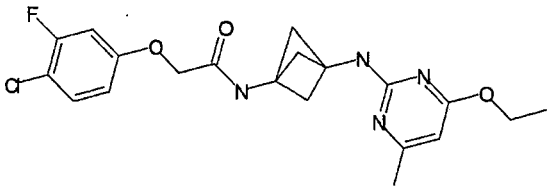
283A

實例283A：2-氯-4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶

【0672】 描述在實例282A中的反應和純化條件，用1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑取代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, 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)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺

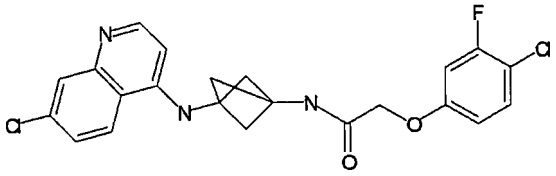
【0673】 描述在實例264中的反應和純化條件，用實例283A取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.86 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.0 (t, J = 60 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.88 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 479 (M+H)$^+$。



1706476 Qingwei Zhang

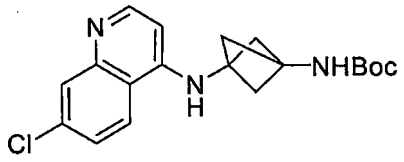
實例284：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(4-乙氧基-6-甲基嘧啶-2-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物383）

【0674】 描述在實例264中的反應和純化條件，用2-氯-4-乙氧基-6-甲基-嘧啶取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1706524 Yunsong Tong

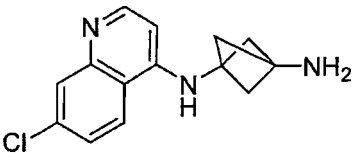
實例285：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(7-氯喹啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物384）



實例285A：三級丁基{3-[(7-氯喹啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基甲酸酯

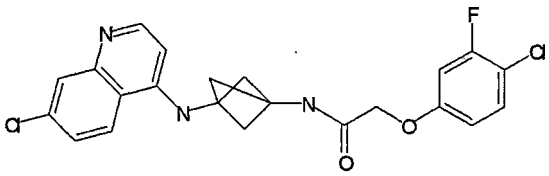
【0675】 將在1,4-二噁烷（25 mL）中的三級丁基(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯（PharmaBlock，800.0 mg，4.04 mmol）、4-溴-7-氯喹啉（979 mg，4.04 mmol）、(*R*)-(+)-(1,1´-聯萘-2,2´-二基)雙(二苯基膦)((*R*)-BINAP，201 mg，0.323 mmol）、乙酸酯鈀(II)（$Pd(OAc)_2$，36.2 mg，0.161 mmol）和K_3PO_4（2141 mg，10.09 mmol）的混合物脫氣並在85°C下加熱16小時。將反應混合物用水和鹽水處理並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，

並在減壓下濃縮。將殘餘物在120 g矽膠柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統用庚烷/乙酸乙酯（2：8至1：9）洗脫進行純化以提供該標題化合物（0.640 g，1.78 mmol，44%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 360.2 $(M+H)^+$。



實例285B：N^1-(7-氯喹啉-4-基)二環[1.1.1]戊烷-1,3-二胺鹽酸鹽

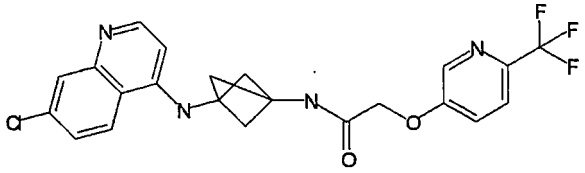
【0676】 將在CH_2Cl_2（6 mL）中的實例285A（0.63 g，1.75 mmol）的產物和三氟乙酸（1.35 mL，17.5 mmol）的混合物攪拌3小時。將反應混合物濃縮。將濃縮物溶解在5 mL的甲醇中並用在乙醚（5 mL）中的2N HCl處理。將所得懸浮液用乙醚稀釋並攪拌15分鐘。將固體過濾，用乙醚洗滌，並真空烘箱乾燥以提供該標題化合物（0.521 g，1.56 mmol，89%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 260.2 $(M+H)^+$。



實例285C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[(7-氯喹啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺

【0677】 將在四氫呋喃（1.5 mL）中的實例285B（45.0 mg，0.135 mmol）的產物、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*-甲基甲烷胺六氟磷酸鹽N氧化物（HATU，61.7 mg，0.162 mmol）和三乙胺（0.075 mL，0.54 mmol）的混合物攪拌4小時。將反應混合物用水和鹽水處理並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層濃縮並藉由反相HPLC（參見在實例273E中的方案）進行純化以提供呈三氟乙酸鹽的該標題化合物（52.4 mg，0.096 mmol，69%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, 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,

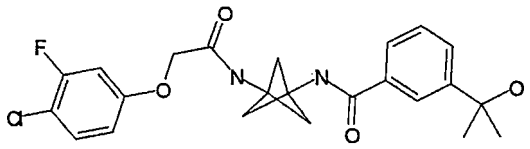
1H), 7.83 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.59 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 446.2 $(M+H)^+$。



1706525 Yunsong Tong

實例286：*N*-{3-[(7-氯喹啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺（化合物385）

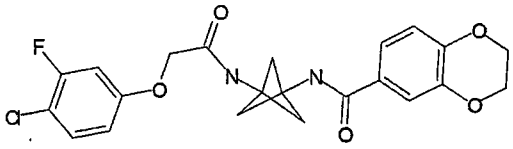
【0678】 描述在實例285C中的反應，用2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸給出該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.76 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.59 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.77 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.60 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 463.1 $(M+H)^+$。



1706533 Jennifer Frost

實例287：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(2-羥基丙烷-2-基)苯甲醯胺（化合物386）

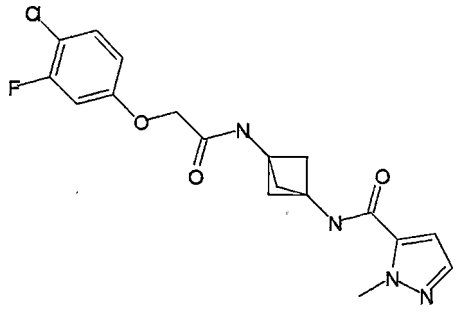
【0679】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.92 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 7.7, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 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 $(M+H)^+$。



1706750 Jennifer Frost

實例288：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2,3-二氫-1,4-苯并二噁英-6-甲醯胺（化合物387）

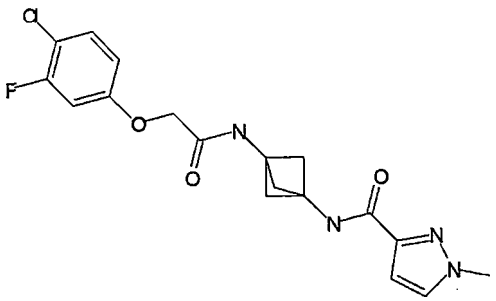
【0680】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.25 (td, J = 5.2, 3.7 Hz, 4H), 2.29 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 447 (M+H)$^+$。



1706770 Lei Shi

實例289：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物388）

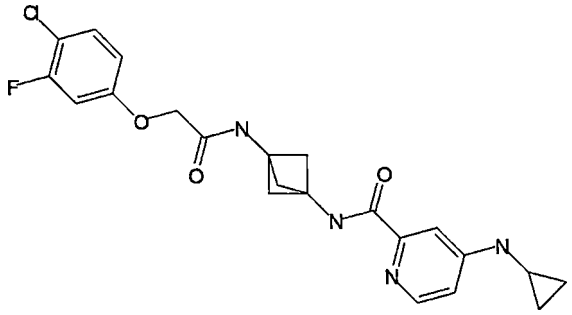
【0681】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 393 (M+H)$^+$。



1706771 Lei Shi

實例290：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物389）

【0682】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

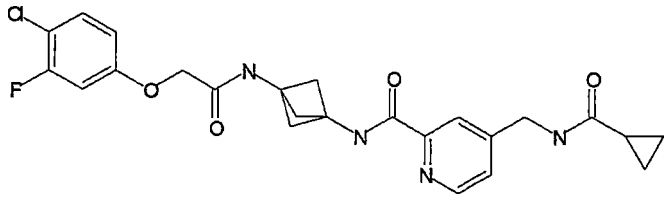


1706772 Lei Shi

實例291：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(環丙基胺基)吡啶-2-甲醯胺（化合物390）

【0683】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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,

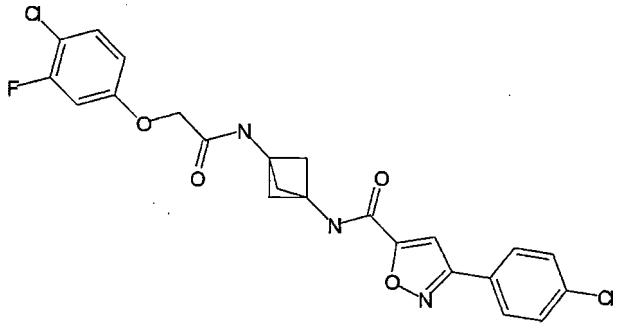
2H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 445 $(M+H)^+$。



1706773 Lei Shi

實例292：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-{[(環丙烷羰基)胺基]甲基}吡啶-2-甲醯胺（化合物391）

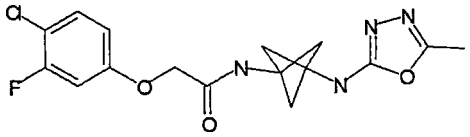
【0684】 描述在實例13中的反應和純化條件，用環丙烷羧酸取代12B的產物並用實例94的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.73 - 8.68 (m, 2H), 8.52 (dd, J = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.8, 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 $(M+H)^+$。



1706775 Lei Shi

實例293：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(4-氯苯基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物392）

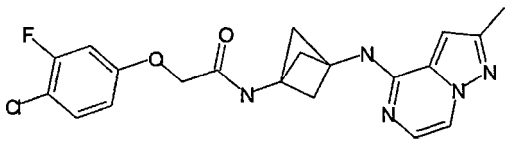
【0685】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.59 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 3H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 490 $(M+H)^+$。



1706927 Seungwon Chung

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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物393）

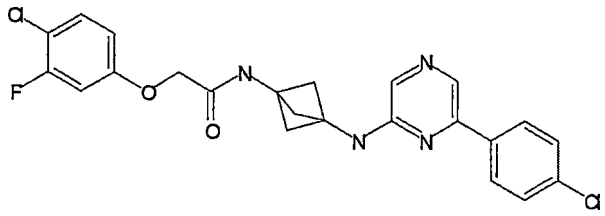
【0686】 向實例4A（60 mg，0.21 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1 mL）中的溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.18 mL，1.05 mmol）和2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑（37.8 mg，0.22 mmol）。將反應混合物在80°C下攪拌72小時。然後將混合物用製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（36 mg，0.098 mmol，47%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm8.73 (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 $(M+H)^+$。



1707003 Qingwei Zhang

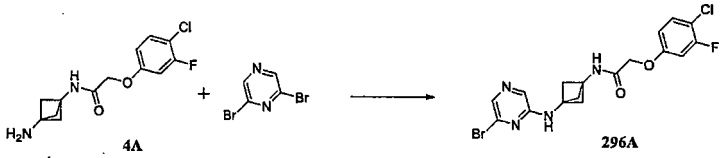
實例295：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物394）

【0687】 描述在實例264中的反應和純化條件，用4-氯-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啡取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1707258 Seungwon Chung

實例296：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[6-(4-氯苯基)吡啡-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物395）

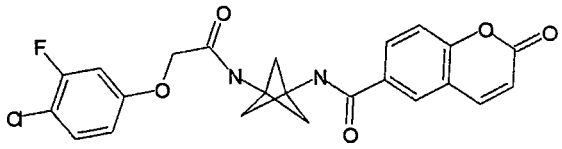


實例296A：N-{3-[(6-溴吡啡-2-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【0688】 向實例4A（100 mg，0.35 mmol）的產物在二噁烷（1 mL）中的溶液中添加2,6-二溴吡啡（251 mg，1.05 mmol）、$Pd_2(dba)_3$（16.1 mg，0.018 mmol）、xantphos（20.3 mg，0.035 mmol）和碳酸鉀（146 mg，1.05 mmol）。將反應混合物在80°C下加熱18小時並然後用乙酸乙酯（10 mL）和水稀釋。將分離的有機層在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由快速柱層析法（SiO_2，庚烷：乙酸乙酯0-100%）進行純化以給出該標題化合物（80 mg，0.18 mmol，52%產率）。^{1}H 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)吡啉-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺

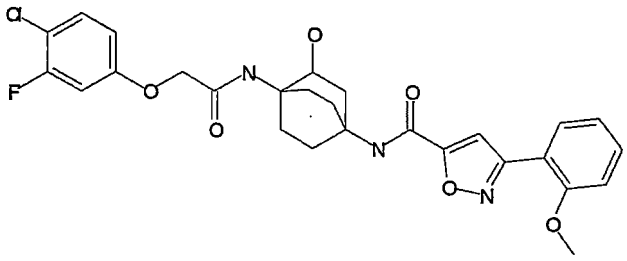
【0689】 向實例296A（70 mg，0.16 mmol）的產物在1,4-二噁烷（1 mL）中的溶液中添加(4-氯苯基)硼酸（24.8 mg，0.16 mmol）、$Pd(Ph_3P)_4$（18.3 mg，0.016 mmol）、碳酸鉀（65.7 mg，0.475 mmol）和水（0.2 mL）。將反應混合物在80°C下攪拌4小時。將反應混合物用乙酸乙酯（10 mL）和水稀釋。將分離的有機層在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由快速柱層析法（SiO_2，庚烷：乙酸乙酯0-100%），隨後藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（45 mg，0.095 mmol，60%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1707259 Jennifer Frost

實例297：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-側氧基-2*H*-1-苯并呋喃-6-甲醯胺（化合物396）

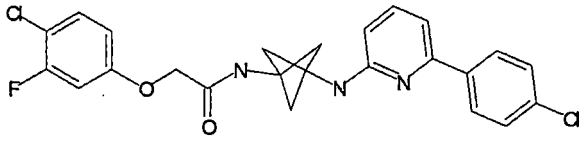
【0690】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 457 $(M+H)^+$。



1707292 Xiangdong Xu

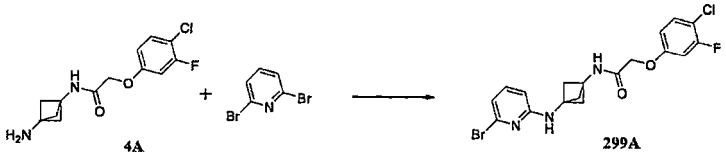
實例298：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-(2-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物397）

【0691】 使用描述在實例130中的方法學，用3-(2-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1707309 Seungwon Chung

實例299：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[6-(4-氯苯基)吡啶-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物398）



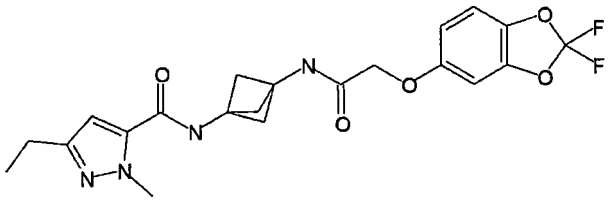
4A 299A

實例299A：N-{3-[(6-溴吡啶-2-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【0692】 描述在實例296A中的反應和純化條件，用2,6-二溴吡啶取代2,6-二溴吡啉給出該標題化合物。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}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺

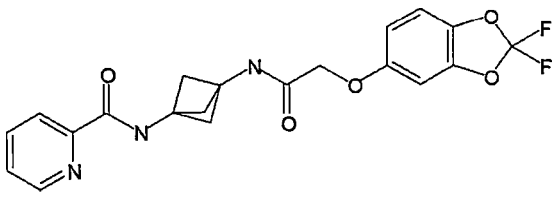
【0693】 描述在實例296B中的反應和純化條件，用實例299A的產物取代實例296A的產物給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 4H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 472 (M+H)$^+$。



1707337 Lei Shi

實例300：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-3-乙基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物399）

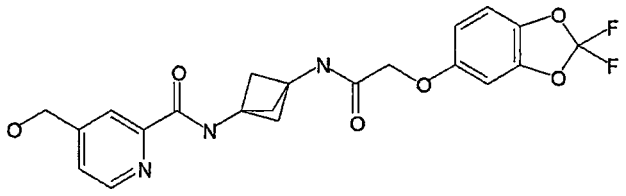
【0694】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.55 - 2.51 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 449 (M+H)$^+$。



1707338 Lei Shi

實例301：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)吡啶-2-甲醯胺（化合物400）

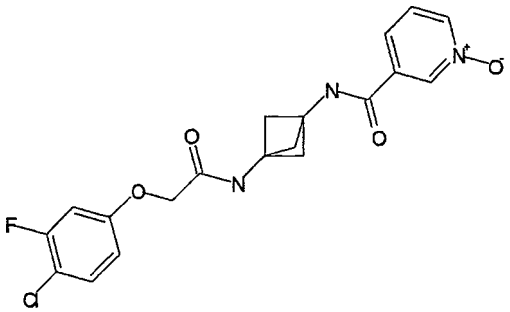
【0695】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (dt, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 418 (M+H)$^+$。



1707339 Lei Shi

實例302：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-4-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物401）

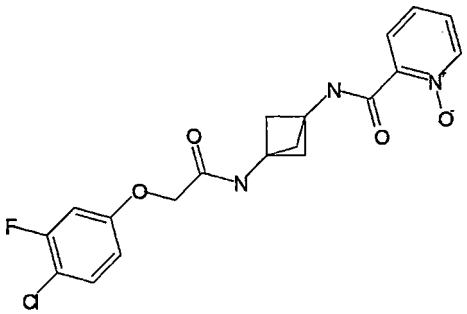
【0696】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 448 (M+H)$^+$。



1707411 Lei Shi

實例303：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-側氧基-1λ^5-吡啶-3-甲醯胺（化合物402）

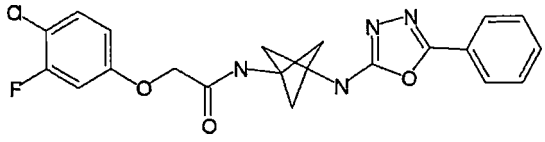
【0697】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.34 (ddd, J = 6.4, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 406 $(M+H)^+$。



1707412 Lei Shi

實例304：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-側氧基-1λ^5-吡啶-2-甲醯胺（化合物403）

【0698】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

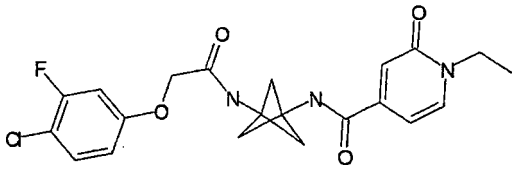


1707702 Seungwon Chung

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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物404）

【0699】 描述在實例294中的反應和純化條件，用2-溴-5-苯基-1,3,4-噁二唑取代2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,

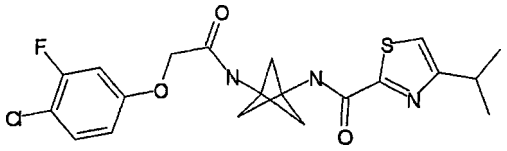
DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.56 - 7.42 (m, 4H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 429 $(M+H)^+$。



1707858 Jennifer Frost

實例306：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-乙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲醯胺（化合物405）

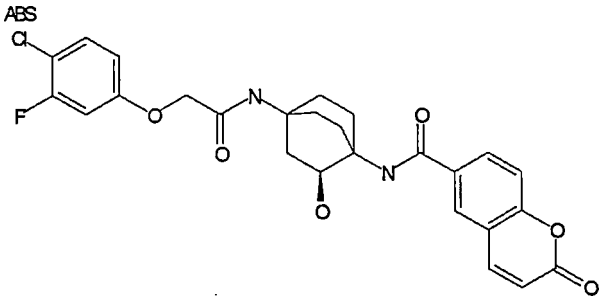
【0700】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.89 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 434 $(M+H)^+$。



1707859 Jennifer Frost

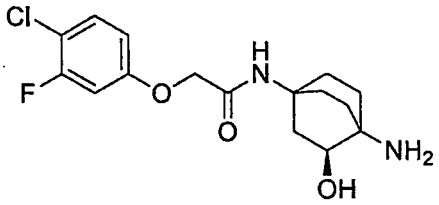
實例307：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(丙烷-2-基)-1,3-噻唑-2-甲醯胺（化合物406）

【0701】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1707879 Xiangdong Xu

實例308：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-側氧基-2*H*-1-苯并呋喃-6-甲醯胺（化合物407）



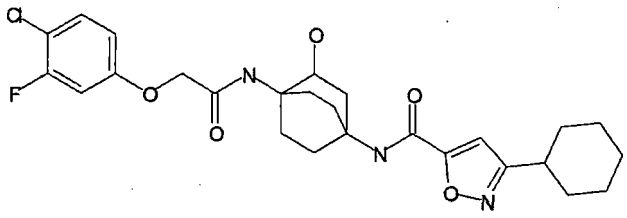
實例308A：N-[(3S)-4-胺基-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺三氟乙酸鹽

【0702】 藉由實例68I的手性製備型SFC分離該標題化合物，其為從柱上洗脫的第二個峰，隨後藉由反相HPLC進行純化以給出呈三氟乙酸鹽的該標題化合物。該製備型SFC（超臨界流體層析）在Thar 200製備型SFC（SFC-5）系統上進行，使用Chiralpak® IC，300 × 50 mm I.D，10 μm柱。將該柱在38°C下加熱，並將背壓調節器設置保持在100巴。流動相A係CO_2並且B係異丙醇（0.1% NH_4OH）。洗脫液維持在等度的45%的流動相B，在200 mL/分鐘的流速。級分收集係時間觸發的，用UV監測波長設定在220 nm。製備型HPLC在Gilson 281半製備型HPLC系統上進行，使用Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™柱（250 mm × 80 mm）柱。使用乙腈（A）和在水中0.075%三氟乙酸（B）的梯度，在80 mL/分鐘的流速。使用經約30分鐘從約30%的A至約100%的A的線性梯度。檢測方法係在220 nM和254 nM波長的UV檢測。^{1}H 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-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-側氧基-2H-1-苯并呋喃-6-甲醯胺

【0703】 將在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的實例308A（75 mg，0.164 mmol）、2-側氧基-2*H*-苯并哌喃-6-甲酸（37.5 mg，0.197 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.143 mL，0.821 mmol）的混合物用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六氟磷酸酯(V)（94 mg，0.246 mmol）處理，並將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將反應混合物濃縮，並將殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中20%-100%乙腈，在Phenomenex® C18 10 µm（250 mm × 50 mm）柱上，在50 mL/分鐘的流速）進行純化以給出52 mg的呈白色固體的標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

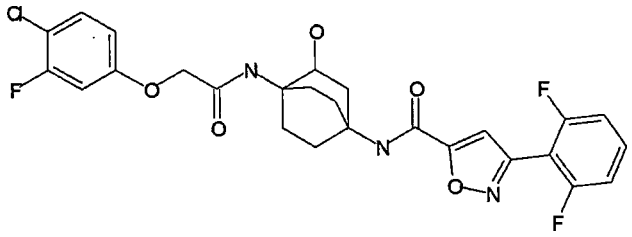


1707882 Xiangdong Xu

實例309：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-環已基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物408）

【0704】 使用描述在實例130中的方法學，用3-環已基-1,2-噁唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡咔-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

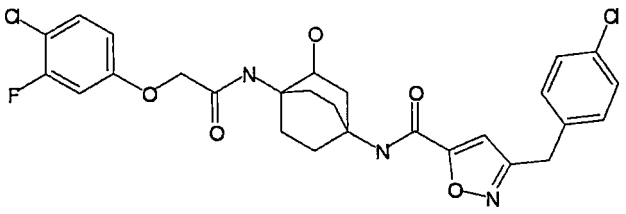
δ ppm 8.04 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (dt, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.8, 1.9 Hz, 1H), 2.11 - 1.59 (m, 13H), 1.45 - 1.15 (m, 5H); MS (ESI^+) *m/z* 520.2 $(M+H)^+$。



1707899 Xiangdong Xu

實例310：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物409）

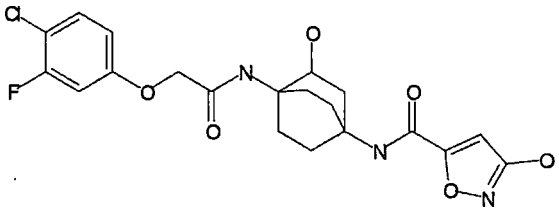
【0705】 使用描述在實例130中的方法學，用3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡咯-2-甲酸來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.63 (tt, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 4H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (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 $(M+H)^+$。



1707900 Xiangdong Xu

實例311：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-[(4-氯苯基)甲基]-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物410）

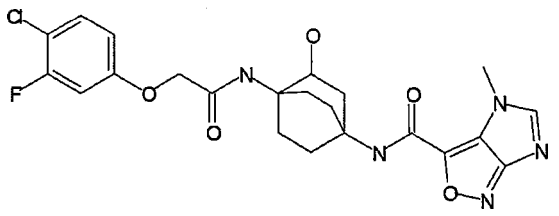
【0706】 使用描述在實例130中的方法學，用3-[(4-氯苯基)甲基]-1,2-噁唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡咁-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.75 (m, 2H), 5.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.05 (dt, J = 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 $(M+H)^+$。



1707901 Xiangdong Xu

實例312：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-羥基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物411）

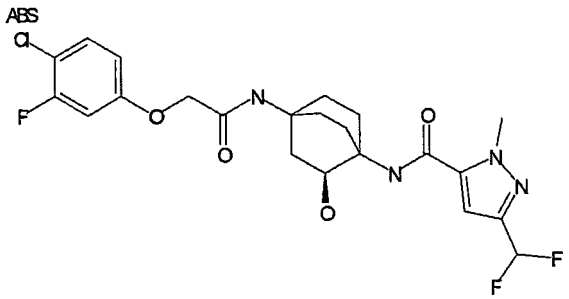
【0707】 使用描述在實例130中的方法學，用3-羥基-1,2-噁唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡咁-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.58 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.6, 3.0 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 $(M+H)^+$。



1707902 Xiangdong Xu

實例313：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-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）

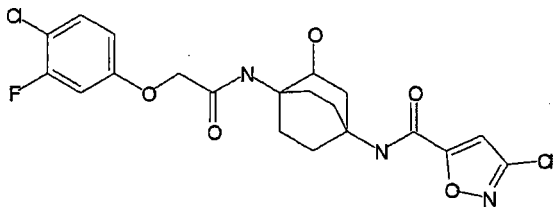
【0708】 使用描述在實例130中的方法學，用4-甲基-4*H*-咪唑并[4,5-*c*][1,2]噁唑-3-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.34 (s, 2H), 8.21 (s, 2H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.44 (s, 4H), 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)$^+$。



1707918 Xiangdong Xu

實例314：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物413）

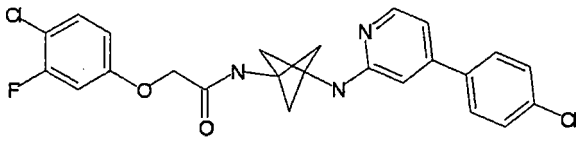
【0709】 使用描述在實例308中的方法學，用3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸取代2-側氧基-2*H*-苯并哌喃-6-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 - 7.40 (m, 2H), 7.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 6.97 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.74 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.26 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.6 Hz, 1H), 2.14 - 1.68 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 501.1 (M+H)$^+$。



1707919 Xiangdong Xu

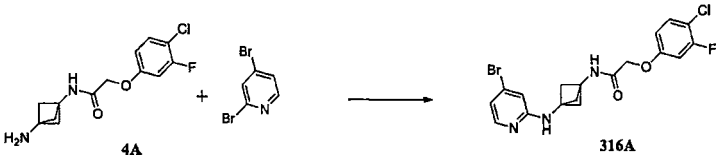
實例315：3-氯-*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物414）

【0710】 使用描述在實例130中的方法學，用3-氯-1,2-噁唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1708011 Seungwon Chung

實例316：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(4-氯苯基)吡啶-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物415）



4A 316A

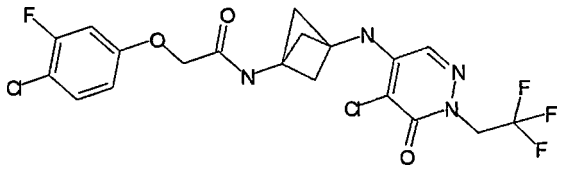
實例316A：N-{3-[(4-溴吡啶-2-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【0711】 描述在實例296A中的反應和純化條件，用2,4-二溴吡啶取代2,6-二溴吡啉給出該標題化合物。^{1}H 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}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺

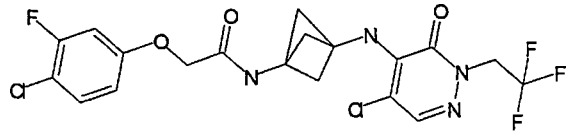
【0712】 描述在實例296B中的反應和純化條件，用實例316A的產物取代實例296A的產物給出該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.5, 2.9 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.39 (s, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -74.08, -114.08; MS (ESI^+) *m/z* 472 $(M+H)^+$。



1708013 Qingwei Zhang

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)-1,6-二氫嗒吡-4-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物416）

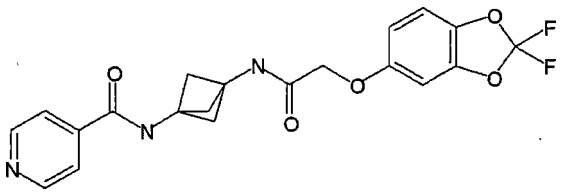
【0713】 描述在實例264中的反應和純化條件，用4,5-二氯-2-(2,2,2-三氟乙基)嗒吡-3(2*H*)-酮取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物，作為主要產物（第一級分）。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.89 (q, J = 8 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.44 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 495 $(M+H)^+$。



1708038 Qingwei Zhang

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)-2,3-二氫嗒呋-4-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物417）

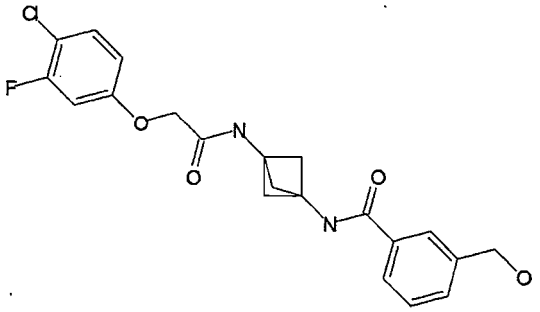
【0714】 描述在實例264中的反應和純化條件，用4,5-二氯-2-(2,2,2-三氟乙基)嗒呋-3(2*H*)-酮取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物，作為次要產物（第二級分）。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.85 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.89 (q, J = 8 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.42 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 495 (M+H)$^+$。



1708083 Lei Shi

實例319：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)吡啶-4-甲醯胺（化合物418）

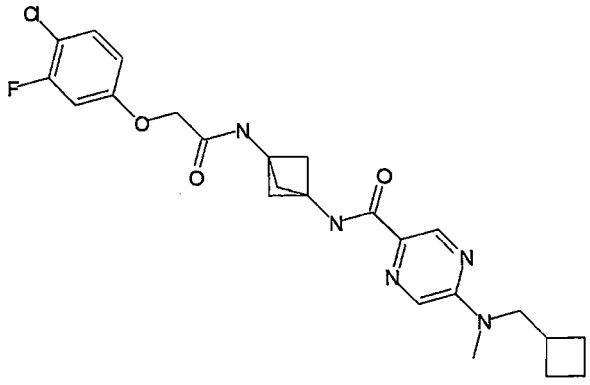
【0715】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.75 - 8.70 (m, 3H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 418 (M+H)$^+$。



1708085 Lei Shi

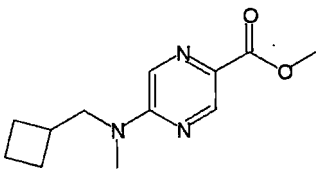
實例320：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(羥基甲基)苯甲醯胺（化合物419）

【0716】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1708086 Lei Shi

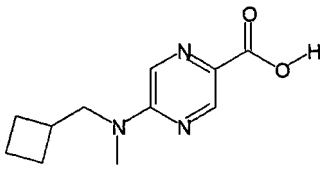
實例321：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-[(環丁基甲基)(甲基)胺基]吡啡-2-甲醯胺（化合物420）



實例321A：甲基5-((環丁基甲基)(甲基)胺基)吡啡-2-甲酸酯

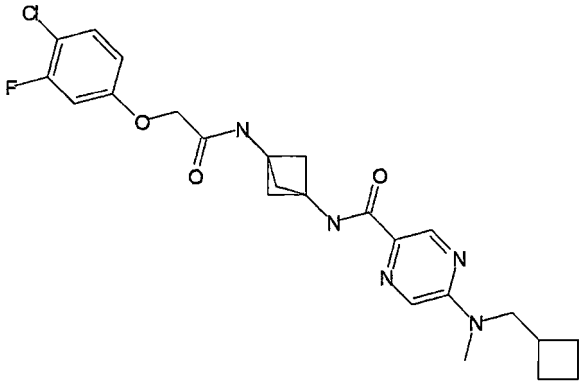
【0717】 在密封的管中，將二噁烷（10 mL）添加至甲基5-溴吡啡-2-甲酸酯（Ark Pharm，400 mg，1.84 mmol）、(環丁基甲基)甲基胺鹽酸鹽（ChemBridge，

238 mg，2.4 mmol）、雙(三-三級丁基膦)鈀(0)（Strem，94 mg，0.184 mmol）和碳酸銫（1.2 g，3.69 mmol）的混合物中。將該管密封並用氮氣脫氣三次（每次反相沖洗）。將反應混合物在95°C下攪拌18小時，冷卻至環境溫度，並通過矽藻土包過濾。將濾餅用更多的*N*,*N*-二甲基甲醯胺（3 mL）進一步漂洗並將所得濾液通過玻璃超細纖維玻璃料過濾，並藉由製備型HPLC [YMC TriArt™雜交C18 20 μm柱，50 × 150 mm，流速100 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（78 mg，0.33 mmol，18%產率）。^{1}H 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)。



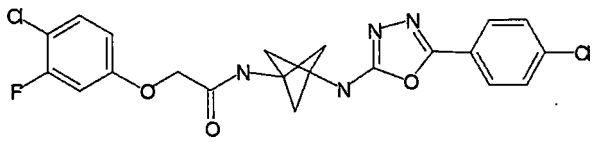
實例321B：5-((環丁基甲基)(甲基)胺基)吡啉-2-甲酸

【0718】 描述在實例181中的反應和純化條件，用實例321A的產物取代實例180的產物給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 244 $(M+Na)^+$。



實例321C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-[(環丁基甲基)(甲基)胺基]吡啉-2-甲醯胺

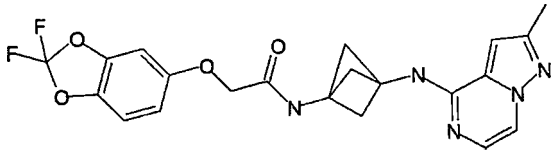
【0719】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例321B的產物取代實例12B的產物，並用實例6C的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.64 (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)$^+$。



1708200 Seungwon Chung

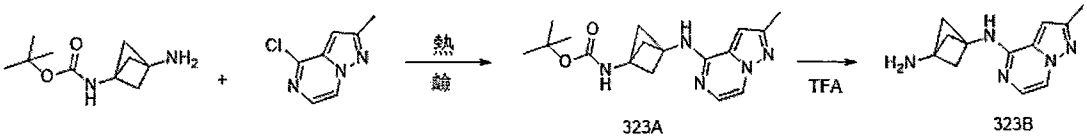
實例322：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物421）

【0720】 描述在實例294中的反應和純化條件，用2-溴-5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑取代2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑給出該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。



1708492 Qingwei Zhang

實例323：2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]-*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物422）



實例323A：三級丁基{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基甲酸酯

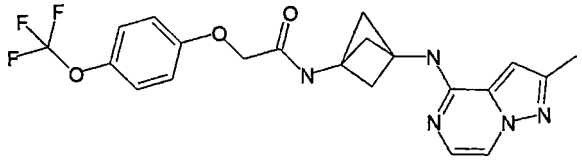
【0721】 將在二甲亞碸（0.5 mL）中的4-氯-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉（141 mg，0.84 mmol）、三級丁基(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯（283 mg，1.428 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（244 mg，1.890 mmol）的混合物在65°C下攪拌6天。將所得溶液通過玻璃超細纖維玻璃料過濾並藉由製備型HPLC[沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，50 × 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（0.161 g，0.489 mmol，58%產率）。^{1}H 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-甲基吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)二環[1.1.1]戊烷-1,3-二胺，三氟乙酸

【0722】 將在二氯甲烷（3 mL）中的實例323A（144 mg，0.437 mmol）的產物和三氟乙酸（997 mg，8.74 mmol）的混合物在環境溫度下攪拌1小時。將混合物在減壓下濃縮以給出該標題化合物（0.25 g，0.438 mmol，100%產率）。^{1}H 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-2H-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]-N-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺

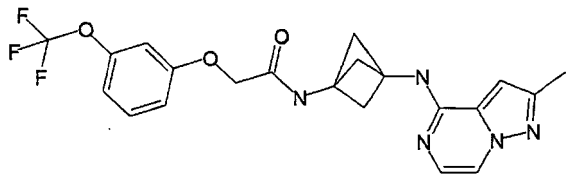
【0723】 向在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1 mL）中的實例323B（0.036 g，0.063 mmol）的產物、實例29B（0.015 g，0.063 mmol）的產物和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.073 g，0.568 mmol）的混合物中添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（0.031 g，0.082 mmol，HATU）。將該混合物在環境溫度下攪拌0.5小時。將所得溶液通過玻璃超細纖維玻璃料過濾並藉由製備型HPLC[沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（0.031 g，0.056 mmol，88%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1708496 Qingwei Zhang

實例324：*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙醯胺（化合物423）

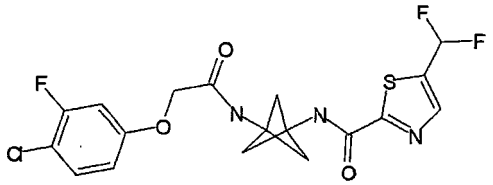
【0724】 描述在實例323中的反應和純化條件，用2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 7.94 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.08 (br d, J = 8 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.40 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 448 $(M+H)^+$。



1708498 Qingwei Zhang

實例325：*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]乙醯胺（化合物424）

【0725】 描述在實例323中的反應和純化條件，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)乙酸給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1708533 Jennifer Frost

實例326：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(二氟甲基)-1,3-噻唑-2-甲醯胺（化合物425）

實例326A：乙基5-(二氟甲基)噻唑-2-甲酸酯

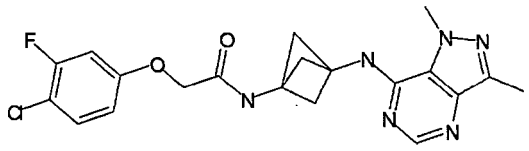
【0726】 將在CH_2Cl_2（54 mL）中的二乙基胺基三氟化硫（DAST，13.7 mL，104 mmol）添加至2-乙基噻唑-5-甲醛（烯胺，9 g，52.0 mmol）在CH_2Cl_2（91 mL）中的溶液中，並將混合物在17°C下攪拌3小時。將反應混合物用飽和水性$NaHCO_3$（100 mL）緩慢地淬滅並用乙酸乙酯萃取（3 × 200 mL）。將合併的有機級分經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出標題化合物（19.8 g，50.7 mmol，49%產率），將其純化或鑒定使用。

實例326B：5-(二氟甲基)噻唑-2-甲酸鉀

【0727】 在0°C下，向實例326A（0.4 g，2.05 mmol）的產物在四氫呋喃（15 mL）中的溶液中分批添加三甲基矽醇鉀（0.28 g，2.15 mmol），並允許該混合物在20°C下攪拌4小時。然後將混合物在減壓下濃縮以給出標題化合物（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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(二氟甲基)-1,3-噻唑-2-甲醯胺

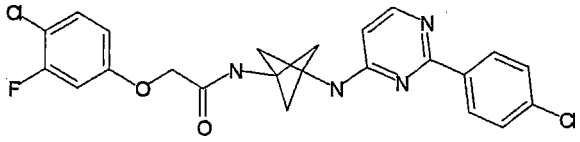
【0728】 向在*N,N*-二甲基甲醯胺（3 mL）中的實例4A（0.13 g，0.46 mmol）的產物和實例326B的產物（0.105 g，0.48 mmol）的混合物中添加三乙胺（0.48 mL，3.42 mmol），隨後添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（HATU，0.19 g，0.50 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時並然後在飽和的水性$NaHCO_3$（20 mL）和乙酸乙酯（20 mL）之間分配。將各層分離，並將水性層用乙酸乙酯萃取（3 × 10 mL）。將合併的有機級分經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮。將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，75%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出該標題化合物（0.11 g，0.26 mmol，54%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1708673 Qingwei Zhang

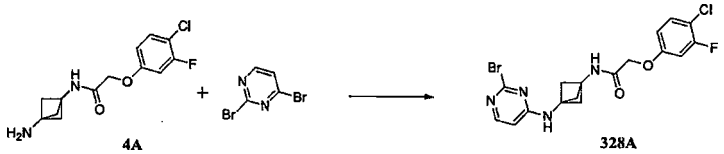
實例327：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(1,3-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物426）

【0729】 描述在實例264中的反應和純化條件，用7-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。



1708838 Seungwon Chung

實例328：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(4-氯苯基)嘧啶-4-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物427）



4A 328A

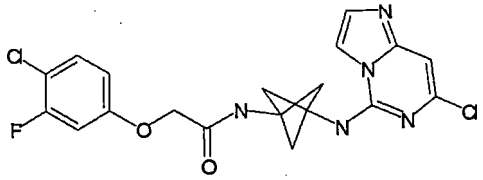
實例328A：N-{3-[(2-溴嘧啶-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

描述在實例296A中的反應和純化條件，用2,4-二溴嘧啶取代2,6-二溴吡啉給出該標題化合物。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}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺

【0730】 描述在實例296B中的反應和純化條件，用實例328A的產物取代實例296A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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

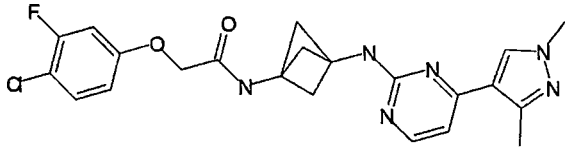
(s, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -74.33, -114.08; MS (ESI$^+$) *m/z* 473 (M+H)$^+$。



1708839 Seungwon Chung

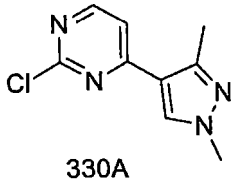
實例329：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(7-氯咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-5-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物428）

【0731】 描述在實例294中的反應和純化條件，用5,7-二氯咪唑并[1,2-*c*]嘧啶取代2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑給出該標題化合物。^{1}H 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, DMSO-d_6) δ ppm -74.32, -114.09; MS (ESI$^+$) *m/z* 436 (M+H)$^+$。



1708840 Qingwei Zhang

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}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物429）



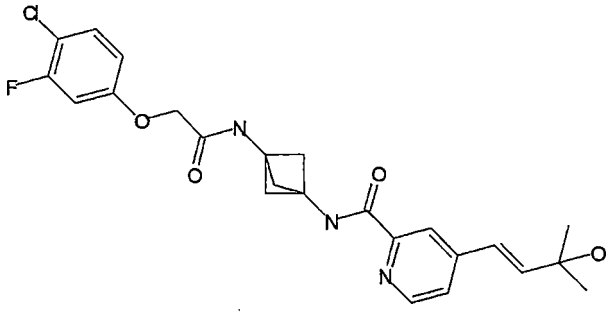
330A

實例330A：2-氯-4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶

【0732】 描述在實例282A中的反應和純化條件，用1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑取代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, 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 (M+H)$^+$。

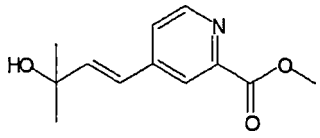
實例330B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺

【0733】 描述在實例264中的反應和純化條件，用實例330A取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, 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 (M+H)$^+$



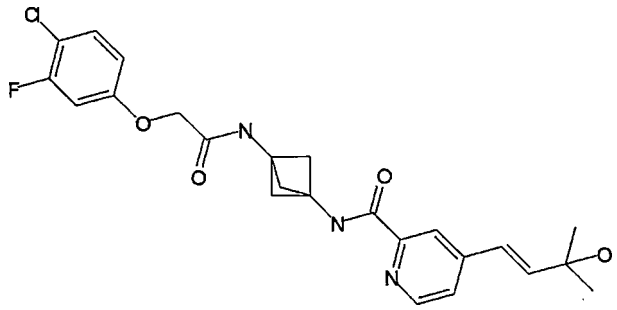
1708867 Lei Shi

實例331：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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）



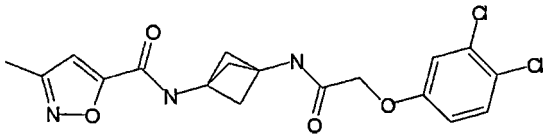
實例331A：(E)-甲基4-(3-羥基-3-甲基丁-1-烯-1-基)吡啶甲酸酯

【0734】 描述在實例39A中的反應和純化條件，用(*E*)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)丁-3-烯-2-醇（Ark Pharm）取代3,6-二氫-2*H*-吡喃-4-硼酸頻哪醇酯，用三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)（奧德里奇公司（Aldrich），0.1當量）和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷化金剛烷（奧德里奇公司（Aldrich），0.2當量）取代[1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵]二氯鈀(II)，並用甲基4-溴吡啶甲酸酯（Combi-Blocks）取代乙基2-溴噁唑-5-甲酸酯給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 222 $(M+H)^+$。



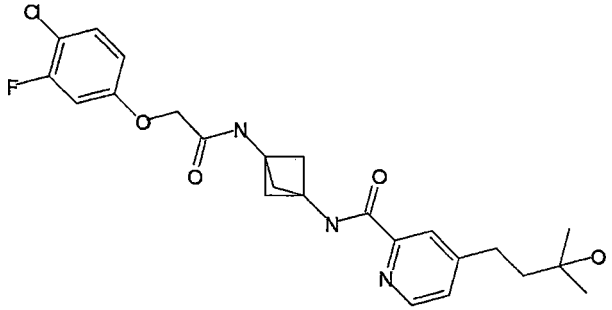
實例331B：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-[(1E)-3-羥基-3-甲基丁-1-烯-1-基]吡啶-2-甲醯胺

【0735】 描述在實例51B中的反應和純化條件，用實例331A的產物取代實例51A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



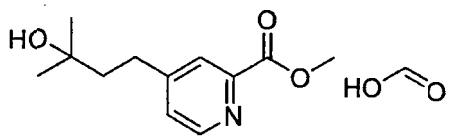
實例332：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物431）

【0736】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



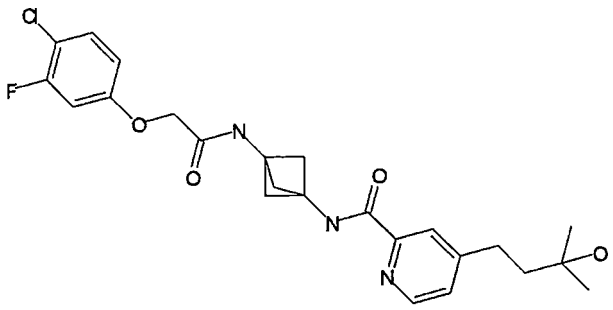
1708979 Lei Shi

實例333：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(3-羥基-3-甲基丁基)吡啶-2-甲醯胺（化合物432）



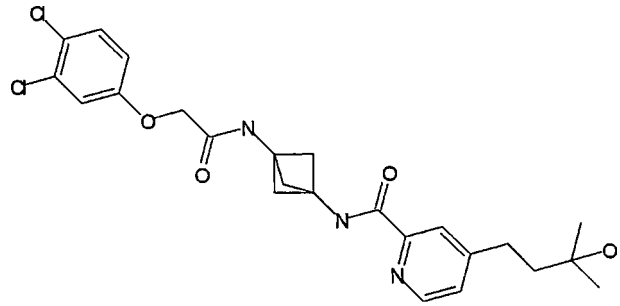
實例333A：甲基4-(3-羥基-3-甲基丁基)吡啶甲酸酯，甲酸

【0737】 將微波管（20 mL）用實例331A（66 mg，0.30 mmol）的產物、鈀碳（奧德里奇公司（Aldrich），10 wt.%濕支持物，20 mg，9.4 μmol））、甲酸銨（90 mg，1.43 mmol）和甲醇（8.0 mL）填充。將該管密封並在Biotage® Initiator + 微波反應器上加熱並在110°C下輻射30分鐘。將反應混合物冷卻至環境溫度藉由微纖維玻璃料過濾，並在真空中濃縮以給出標題化合物（85 mg，0.31 mmol，定量的）。MS (ESI$^+$) *m/z* 222 $(M+H)^+$。



實例333B：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(3-羥基-3-甲基丁基)吡啶-2-甲醯胺

【0738】 描述在實例51B中的反應和純化條件，用實例333A的產物取代實例51A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

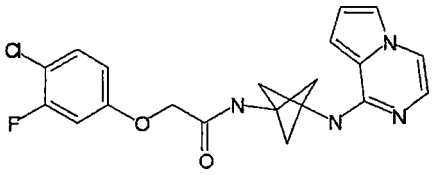


1708980 Lei Shi

實例334：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(3-羥基-3-甲基丁基)吡啶-2-甲醯胺（化合物433）

【0739】 描述在實例51B中的反應和純化條件，用實例333A的產物取代實例51A的產物，並用實例2B的產物取代實例6C的產物給出該標題化合物。^{1}H 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,

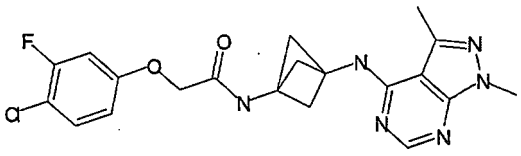
1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 1.14 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 492 $(M+H)^+$。



1709015 Seungwon Chung

實例335：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(吡咯并[1,2-*a*]吡啉-1-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物434）

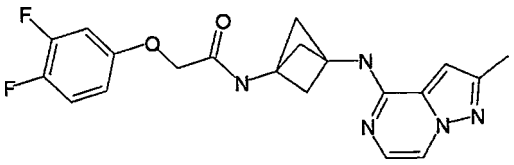
【0740】 向實例4A的產物在二噁烷（1 mL）中的溶液中添加1-氯吡咯并[1,2-*a*]吡啉（64.3 mg，0.421 mmol）、乙酸酯鈀(II)（7.89 mg，0.035 mmol）、xantphos（20.3 mg，0.035 mmol）和碳酸鉀（146 mg，1.05 mmol）。將反應混合物在80°C下下加熱18小時。將反應混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物用快速柱層析法（SiO_2,庚烷:乙酸乙酯0-100%），隨後藉由製備型HPLC[沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（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 $(M+H)^+$。



1709413 Qingwei Zhang

實例336：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(1,3-二甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物435）

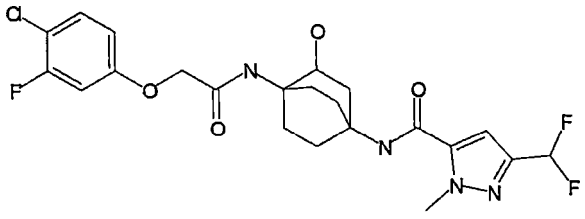
【0741】 描述在實例264中的反應和純化條件，用4-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.47 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 431 $(M+H)^+$。



1709414 Qingwei Zhang

實例337：2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物436）

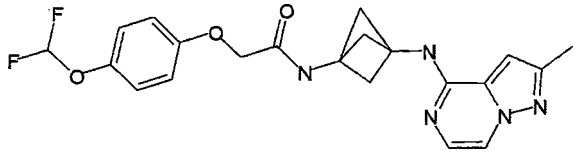
【0742】 描述在實例323中的反應和純化條件，用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.38 (q, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 400 $(M+H)^+$。



1709463 Xiangdong Xu

實例338：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物437）

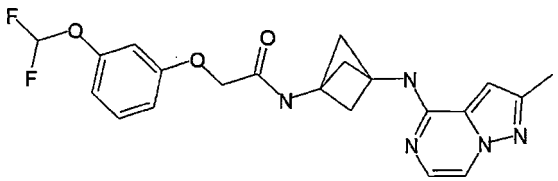
【0743】 使用描述在實例130F中的方法學，用3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 5.08 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.32 (ddd, J = 12.3, 9.1, 2.0 Hz, 1H), 2.10 - 1.75 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 501.1 $(M+H)^+$。



1709669 Qingwei Zhang

實例339：2-[4-(二氟甲氧基)苯氧基]-*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物438）

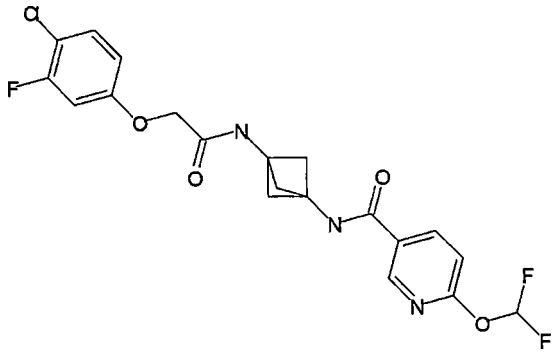
【0744】 描述在實例323中的反應和純化條件，用2-(4-(二氟甲氧基)苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 74 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 430 $(M+H)^+$。



1709670 Qingwei Zhang

實例340：2-[3-(二氟甲氧基)苯氧基]-*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物439）

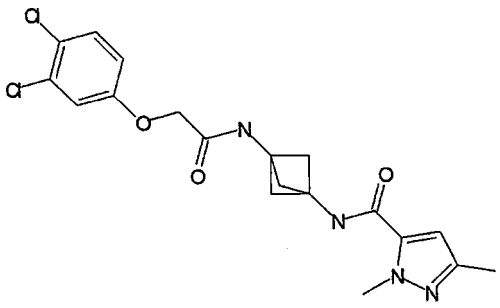
【0745】 描述在實例323中的反應和純化條件，用2-(3-(二氟甲氧基)苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 74 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.82 (m,4H), 4.49 (s, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 430 (M+H)$^+$。



1709961 Lei Shi

實例341：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺（化合物440）

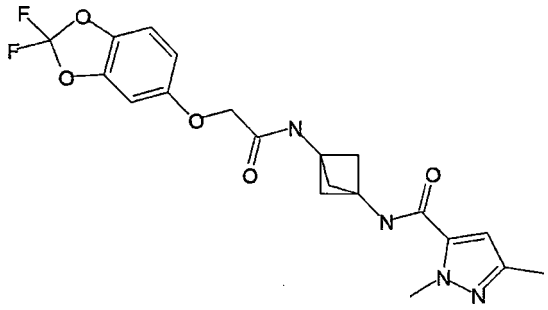
【0746】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 72.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 456 (M+H)$^+$。



1709962 Lei Shi

實例342：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物441）

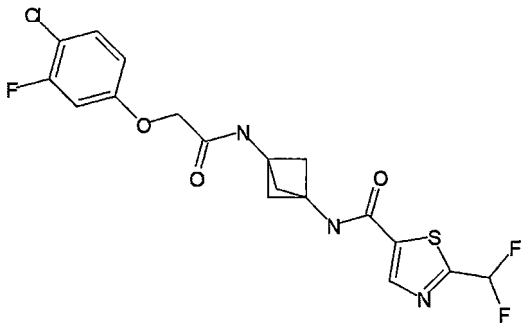
【0747】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.10 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 423 $(M+H)^+$。



1709963 Lei Shi

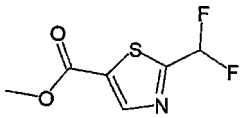
實例343：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物442）

【0748】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



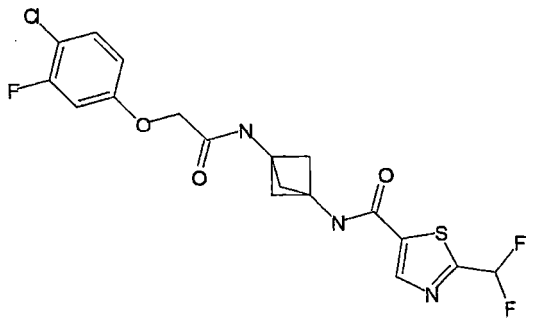
1710133 Lei Shi

實例344：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(二氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物443）



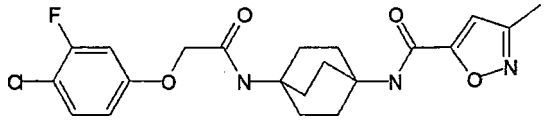
實例344A：甲基2-(二氟甲基)噻唑-5-甲酸酯

【0749】 在-10°C下，向甲基2-甲醯基噻唑-5-甲酸酯（PharmaBlock，0.50 g，2.92 mmol）在二氯甲烷（11.7 mL）中的溶液中經注射泵經30分鐘添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫（奧德里奇公司（Aldrich），1.62 mL，8.76 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中的溶液。在添加期間，將內部溫度維持在-5°C和0°C之間。然後經30分鐘的時間允許該混合物溫至環境溫度，並允許在環境溫度下攪拌另外的2小時。將反應藉由經注射泵經1小時添加飽和水性碳酸氫鈉溶液（15 mL）淬滅。將所得混合物與二氯甲烷（5 mL）合併。將各層分離，並將有機層在減壓下濃縮。將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，在庚烷中10%-50%乙酸乙酯）進行純化以給出該標題化合物（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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(二氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺

【0750】 描述在實例52中的反應和純化條件，用實例344A的產物取代實例49A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1710228 Brian Brown

實例345：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物444）

實例345A：甲基4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯

【0751】 將在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2.5 mL）中的甲基4-胺基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯鹽酸鹽（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-味啉代-碳正離子六氟磷酸鹽（COMU，0.63 g，1.48 mmol）和三乙胺（0.48 mL，3.44 mmol）的混合物攪拌18小時。將混合物用乙酸乙酯（7 mL）稀釋，用水（5 mL）和鹽水（5 mL）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並經由柱層析法（SiO_2，20%-60%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出該標題化合物（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]二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

【0752】 將在四氫呋喃（2 mL）和甲醇（1 mL）中的實例345A（0.33 g，0.90 mmol）的產物和1 M水性氫氧化鈉（1.0 mL，1.00 mmol）的混合物攪拌1小時，並然後添加另外的1M水性氫氧化鈉（0.5 mL，0.50 mmol）。將混合物在40°C下攪拌2小時,並然後在減壓下濃縮。將殘餘物用水（5 mL）稀釋。將此混

合物用二氯甲烷洗滌，並然後將水性層用1N HCl（1.7 mL）酸化。將水性級分用乙酸乙酯萃取（2 × 5 mL），並將合併的有機級分用鹽水（5 mL）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，並在減壓下濃縮以給出標題化合物（0.30 g，0.85 mmol，95%產率）。MS (APCI$^+$) *m/z* 356 $(M+H)^+$。

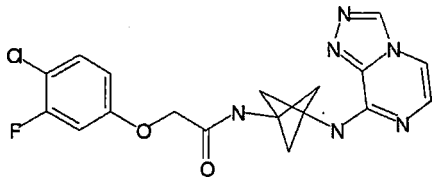
實例345C：N-(4-胺基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【0753】 在環境溫度下，向在甲苯（3.0 mL）中的實例345B（0.30 g，0.85 mmol）的產物和三乙胺（0.35 mL，2.51 mmol）的混合物中添加疊氮磷酸二苯酯（0.28 mL，1.3 mmol）。然後將混合物緩慢加熱至105°C並攪拌1小時，並然後冷卻至環境溫度。添加2M鹽酸（3 mL）。將混合物攪拌16小時，然後用乙酸乙酯（5 mL）稀釋並用飽和水性1N NaOH（4 mL）中和。將各層分離，並將有機層用鹽水洗滌（5 mL）並在減壓下濃縮以給出白色固體，將其藉由過濾收集並用甲基三級-丁基乙醚洗滌。該材料含有約1 : 1標題化合物 : 二苯基磷酸氫鹽，所以將該固體用1N HCl（2 mL）的混合物酸化，並用水（5 mL）稀釋。將次材料用甲基三級丁基醚（5 mL）洗滌並然後用1N NaOH（3 mL）鹼化。將水性層用乙酸乙酯萃取（2 × 5 mL），並將合併的有機級分用水（5 mL）和鹽水（5 mL）洗滌，並在減壓下濃縮以給出標題化合物（0.12 g，0.36 mmol，43%產率）。MS (APCI$^+$) *m/z* 327 $(M+H)^+$。

實例345D：N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺

【0754】 將實例345C（0.12 g，0.36 mmol）的產物、3-甲基異噁唑-5-甲酸（0.060 g，0.47 mmol）、(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-味啉代-碳正離子（COMU®，0.202 g，0.47 mmol）和三乙胺（0.075 mL，0.54 mmol）在*N,N*-二甲基甲醯胺（1.1 mL）中的溶液攪拌20小時。將反應混合物用乙酸乙酯（10 mL）稀釋，並將有機層用水（5 mL）和鹽水（5 mL）洗滌，

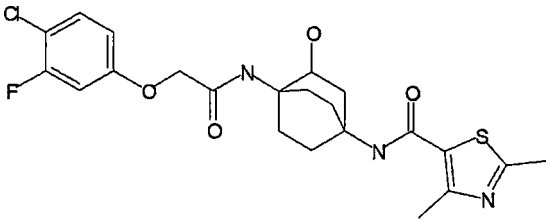
並然後在減壓下濃縮。將殘餘物吸收在二氧化矽上並經由柱層析法（SiO_2，5% CH_3OH/CH_2Cl_2）進行純化以給出材料，將其用甲基三級丁基醚研磨並經由柱層析法（SiO_2，15%乙酸乙酯/CH_2Cl_2至3% CH_3OH/CH_2Cl_2）進行純化。將該仍然不純的材料用乙酸乙酯（5 mL）稀釋、用1N NaOH（3 mL）和鹽水（3 mL）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，並經由柱層析法（SiO_2，3% CH_3OH/CH_2Cl_2）進行純化。將所得材料用甲基三級丁基醚研磨以給出標題化合物（0.032 g，0.072 mmol，20%產率）。^{1}H NMR (501 MHz, 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 $(M+H)^+$。



1710525 Seungwon Chung

實例346：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[([1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啉-8-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物445）

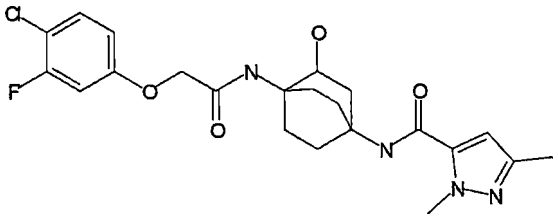
【0755】 描述在實例294中的反應和純化條件，用8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啉取代2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.18 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.78 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.40 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 420 $(M+H)^+$。



1710667 Xiangdong Xu

實例347：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物446）

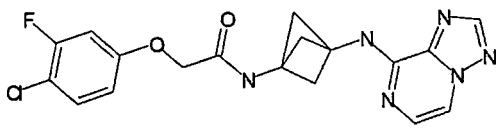
【0756】 使用描述在實例130中的方法學，用2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.55 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30 - 2.27 (m, 1H), 2.11 - 1.73 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 482.2 $(M+H)^+$。



1710680 Xiangdong Xu

實例348：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物447）

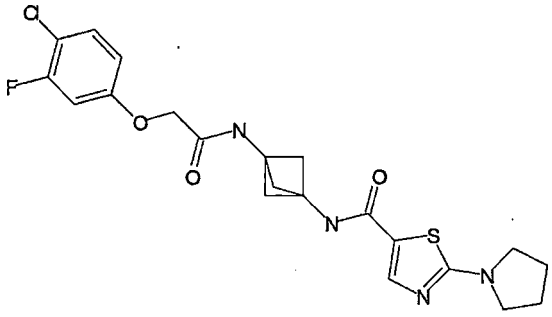
【0757】 使用描述在實例130中的方法學，用1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.55 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 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 $(M+H)^+$。



1710782 Qingwei Zhang

實例349：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啉-8-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物448）

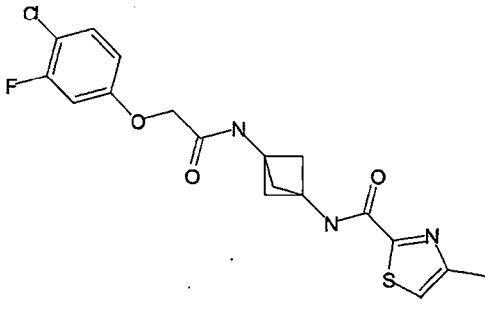
【0758】 描述在實例264中的反應和純化條件，用8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啉取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.47 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 403 (M+H)$^+$。



1710783 Lei Shi

實例350：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(吡咯啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物449）

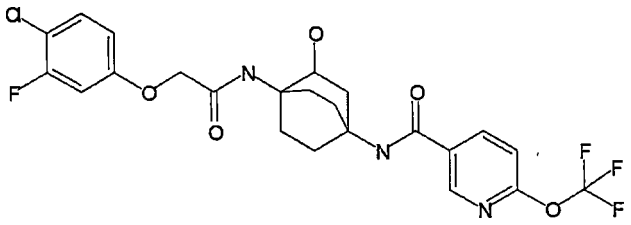
【0759】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 1.98 - 1.91 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 465 (M+H)$^+$。



1710902 Lei Shi

實例351：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-2-甲醯胺（化合物450）

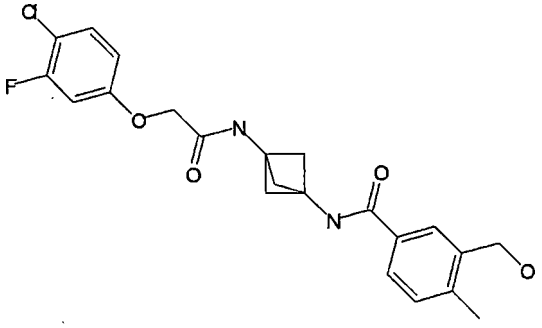
【0760】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.43 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 410 (M+H)$^+$。



1711097 Xiangdong Xu

實例352：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺（化合物451）

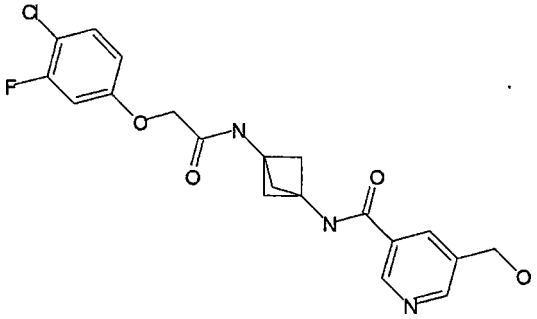
【0761】 使用描述在實例130中的方法學，用6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (dt, J = 8.9, 1.9 Hz, 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)$^+$。



1711424 Lei Shi

實例353：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(羥基甲基)-4-甲基苯甲醯胺（化合物452）

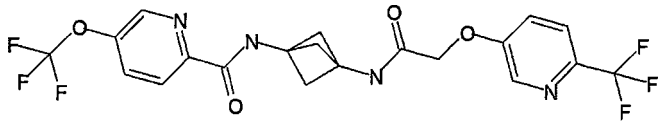
【0762】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.51 (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)$^+$。



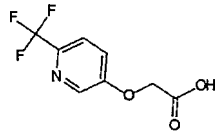
1711425 Lei Shi

實例354：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(羥基甲基)吡啶-3-甲醯胺（化合物453）

【0763】 描述在實例52中的反應和純化條件，用乙基5-(羥基甲基)菸酸酯（Ark Pharm）取代實例49A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。

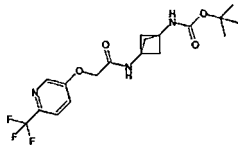


實例355：5-(三氟甲氧基)-*N*-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]吡啶-2-甲醯胺（化合物454）



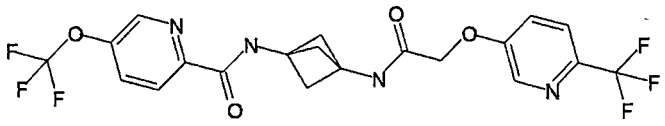
實例355A：2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸

【0764】 描述在實例29B中的反應和純化條件，用6-(三氟甲基)吡啶-3-醇取代實例29A的產物給出該標題化合物。MS (DCI) *m/z* 239 $(M+NH_4)^+$。



實例355B：三級丁基[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]胺基甲酸酯

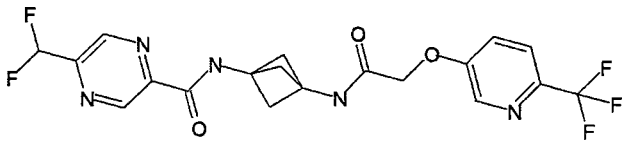
【0765】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例355A的產物取代實例12B的產物，並用三級丁基(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯（PharmaBlock）取代實例4A的產物給出該標題化合物。MS (ESI^+) *m/z* 402 $(M+H)^+$。



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)二環[1.1.1]戊烷-1-基]吡啶-2-甲醯胺

【0766】 描述在實例184B中的反應和純化條件，用實例355B的產物取代實例184A的產物，並用5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸（Ark Pharm）取代實例6C的產物給出該標題化合物。^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,

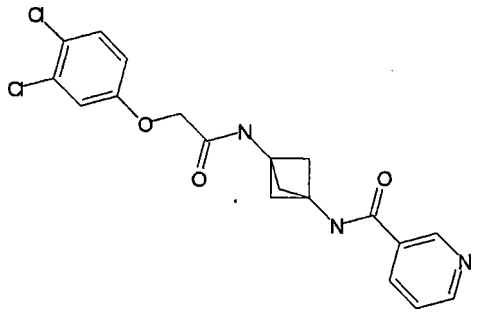
1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 491 $(M+H)^+$。



1711427 Lei Shi

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)二環[1.1.1]戊烷-1-基]吡啡-2-甲醯胺（化合物455）

【0767】 描述在實例184B中的反應和純化條件，用實例355B的產物取代實例184A的產物，並用5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸（Ark Pharm）取代實例6C的產物給出該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

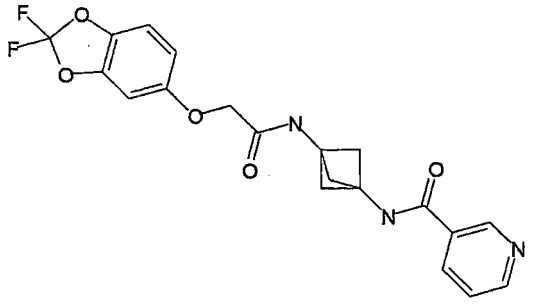


1711429 Lei Shi

實例357：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-3-甲醯胺（化合物456）

【0768】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 =

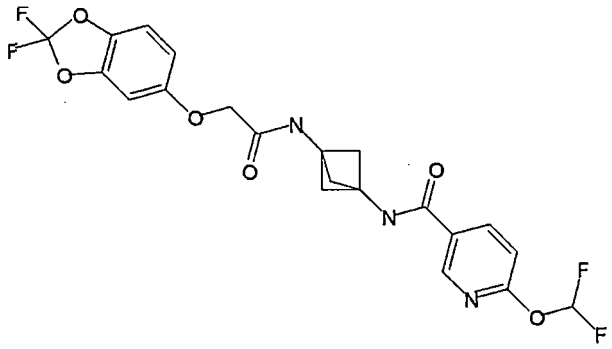
8.0, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 406 $(M+H)^+$。



1711430 Lei Shi

實例358：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)吡啶-3-甲醯胺（化合物457）

【0769】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

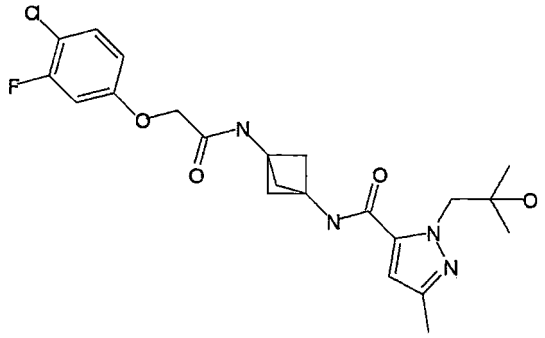


1711431 Lei Shi

實例359：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺（化合物458）

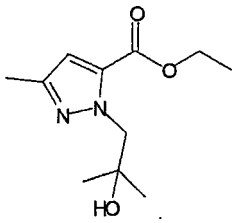
【0770】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.30

(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 $(M+H)^+$。



1711432 Lei Shi

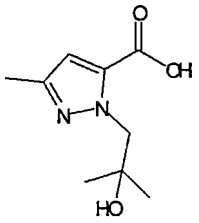
實例360：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物459）



實例360A：乙基1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸酯

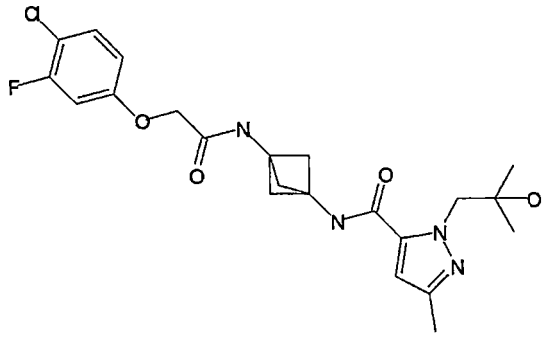
【0771】 將1-肼基-2-甲基丙-2-醇（ChemBridge，0.48 g，4.61 mmol）溶解在乙腈（50 mL）中，並添加三乙胺（0.64 mL，4.61 mmol），隨後添加乙基2,4-二氧戊酸酯（奧德里奇公司（Aldrich），0.647 mL，4.61 mmol）。將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時並然後在減壓下濃縮。將所得殘餘物溶解在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（10 mL）中，通過玻璃超細纖維玻璃料過濾並藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，25 × 250 mm，流速70 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進

行純化以給出該標題化合物（0.23 g，1.02 mmol，22%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 227 $(M+H)^+$。



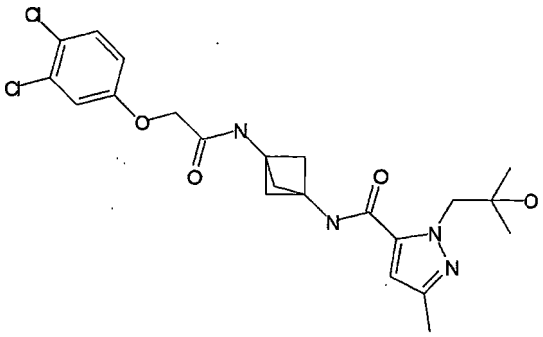
實例360B：1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸4氫氧化鈉

【0772】 將實例360A的產物（29 mg，0.13 mmol）溶解在乙醇（3 mL）中。添加水性氫氧化鈉（2.5 M，0.205 mL），並所得混合物在55°C下攪拌1小時並允許在環境溫度下攪拌18小時。將混合物在真空中濃縮以提供標題化合物（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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺

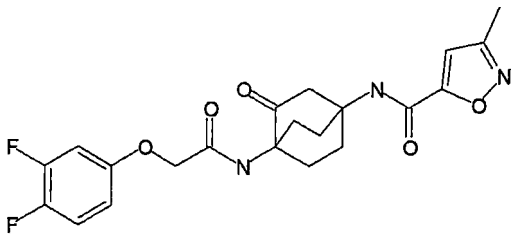
【0773】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例360B的產物取代實例12B的產物給出標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.38 - 6.37 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.29 - 2.29 (m, 3H), 1.10 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 465 $(M+H)^+$。



1711433 Lei Shi

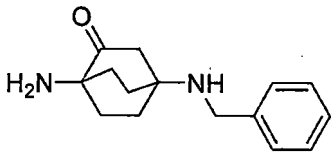
實例361：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物460）

【0774】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例360B的產物取代實例12B的產物，並用實例2B的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



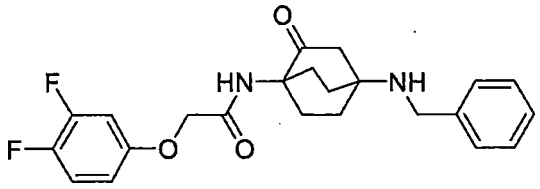
1711644 Yunsong Tong

實例362：*N*-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]-3-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物461）



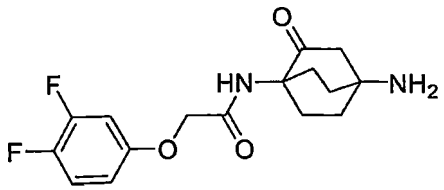
實例362A：1-胺基-4-(苄基胺基)二環[2.2.2]辛烷-2-酮，鹽酸

【0775】 向實例130A（10.01 g，32.3 mmol）的產物在甲苯（100 mL）中的懸浮液中添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷化雜環已烷2,4,6-三氧化物（22 mL，37.0 mmol）、三甲基矽基疊氮（5.0 mL，37.7 mmol）和三乙胺（11.5 mL，83 mmol）的50%乙酸乙酯溶液。將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，然後在85°C下加熱2小時，並添加3N水性氯化氫（86 mL，258 mmol）。將混合物在85°C下攪拌另外的90分鐘並在減壓下濃縮。將所得材料與乙腈（150 mL）攪拌至沈澱為白色固體，將其藉由過濾收集，用乙腈（30 mL）和CH_2Cl_2（25 mL）洗滌，並真空乾燥以提供呈HCl鹽的標題化合物（6.24 g，19.7 mmol，61%產率）。MS (APCI$^+$) *m/z* 245.0 $(M+H)^+$。



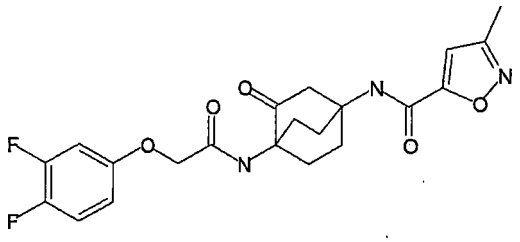
實例362B：N-[4-(苄基胺基)-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺

【0776】 將在二甲基甲醯胺（4 mL）中的實例362A（0.250 g，0.788 mmol）的產物、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*-甲基甲烷胺六氟磷酸鹽N氧化物（HATU，0.449 g，1.182 mmol）和三乙胺（0.549 mL，3.94 mmol）的混合物攪拌1小時。將水添加至將反應混合物中。將所得懸浮液攪拌30分鐘，用水和乙醚漂洗，並在12 g矽膠柱上，使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用庚烷/乙酸乙酯（4:6至2:8）洗脫進行純化以提供標題化合物（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-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺，三氟乙酸

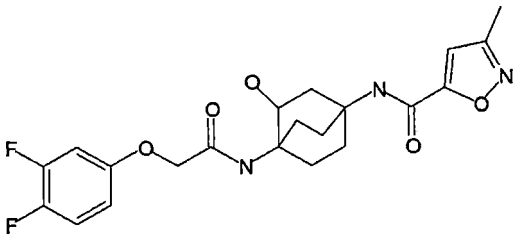
【0777】 在20 mL Barnstead Hastelloy® C反應器中，向在四氫呋喃（4 mL）中的實例362B（0.175 g，0.422 mmol）的產物的混合物中添加20% $Pd(OH)_2/C$（0.105 mg，0.381 μmol，51%在水中）。將混合物在25°C下伴隨50 psi的氫攪拌17.7小時。將反應混合物過濾。將濾液濃縮，並將殘餘物經由HPLC，在Phenomenex® Luna® C18 (2) AXIA™柱（250 × 50 mm，10 μm顆粒大小）上使用5%至100%梯度的乙腈：0.1%水性三氟乙酸，經15分鐘，在50 mL/分鐘的流速進行純化以提供標題化合物（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-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺

【0778】 將在四氫呋喃（4 mL）中的實例362C（95.0 mg，0.217 mmol）的產物、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*-甲基甲烷胺六氟磷酸鹽N氧化物（HATU，124 mg，0.325 mmol）和三乙胺（0.106 mL，0.759 mmol）的混合物攪拌3小時。將反應混合物用鹽水淬滅並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例273E中的方案）進行純化以提供標題化合物（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),

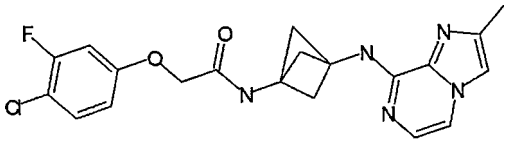
7.10 (ddd, J = 12.6, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (dtd, J = 8.6, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (t, J = 8.3 Hz, 4H), 1.87 (dt, J = 12.9, 8.2 Hz, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 434.2 $(M+H)^+$。



1711645 Yunsong Tong

實例363：*N*-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物462）

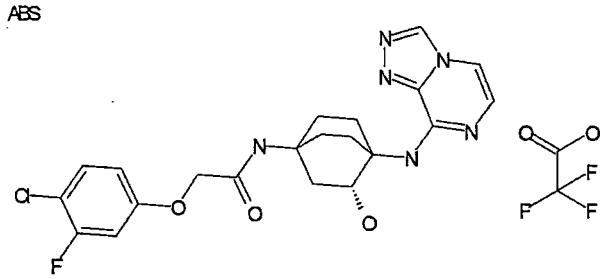
【0779】 將在CH_2Cl_2（1.5 mL）和甲醇（1.5 mL）中的實例362D（55.1 mg，0.127 mmol）的產物和硼氫化鈉（7.21 mg，0.191 mmol）的混合物攪拌2小時。將反應混合物濃縮並藉由反相HPLC（參見在實例273E中的方案）進行純化以提供標題化合物（38.2 mg，0.088 mmol，69%產率）。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 10.5, 9.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.08 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 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 $(M+H)^+$。



1711656 Qingwei Zhang

實例364：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啉-8-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物463）

【0780】 描述在實例264中的反應和純化條件，用8-氯-2-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啡取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。



1711790 Seungwon Chung

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*]吡啡-8-基)胺基]二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物464）

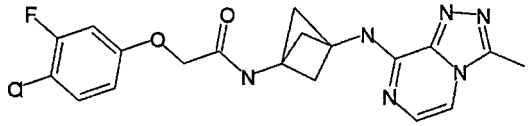
實例365A：N-[(3R)-4-胺基-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺，三氟乙酸

【0781】 藉由實例68I的手性製備型SFC分離該標題化合物，其為使用描述在實例308A中的方法學從柱上洗脫的第一個峰。^{1}H 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-{(3R)-3-羥基-4-[([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-8-基)胺基]二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺

【0782】 向實例365A（70 mg，0.153 mmol）的產物在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1 mL）中的溶液中添加8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啡（35.5 mg，0.230 mmol）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.080 mL，0.460 mmol）。將反應混合物在70°C下攪拌4

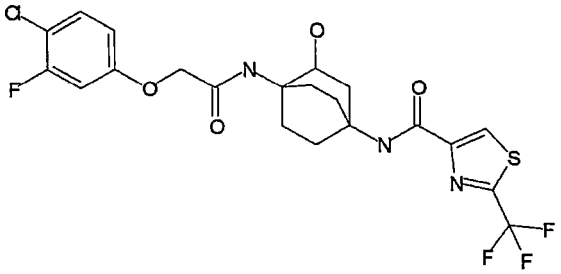
天並然後藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（15 mg，0.026 mmol，17%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.17 (s, 1H), 7.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 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); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -75.00, -114.17; MS (ESI$^+$) *m/z* 461 (M+H)$^+$。



1712033 Qingwei Zhang

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*]吡啉-8-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物465）

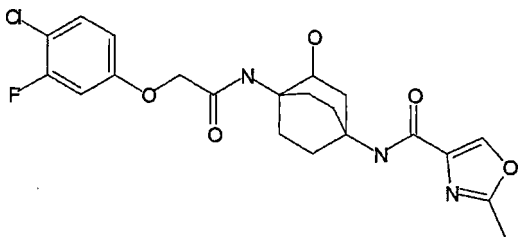
【0783】 描述在實例264中的反應和純化條件，用8-氯-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啉取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.41 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 417 (M+H)$^+$。



1712498 Xiangdong Xu

實例367：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物466）

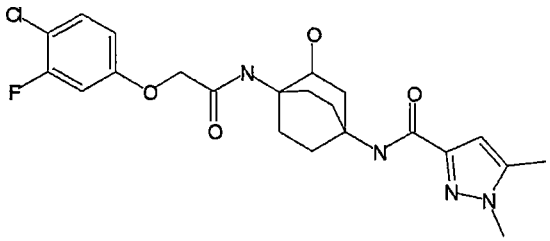
【0784】 使用描述在實例130中的方法學，用2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 2.40 (ddd, 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 $(M+H)^+$。



1712566 Xiangdong Xu

實例368：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺（化合物467）

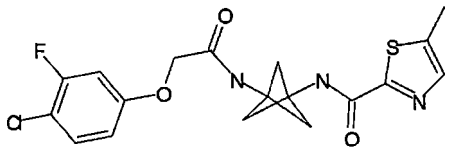
【0785】 使用描述在實例130中的方法學，用2-甲基-1,3-噁唑-4-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (d, J = 2.3 Hz, 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 $(M+H)^+$。



1712567 Xiangdong Xu

實例369：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物468）

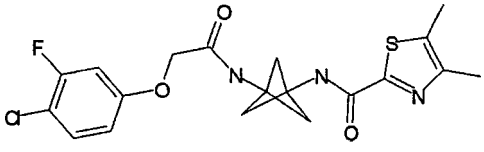
【0786】 使用描述在實例130中的方法學，用1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 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 $(M+H)^+$。



1712612 Jennifer Frost

實例370：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基-1,3-噻唑-2-甲醯胺（化合物469）

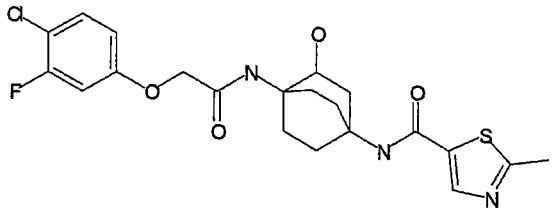
【0787】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 410 $(M+H)^+$。



1712613 Jennifer Frost

實例371：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-甲醯胺（化合物470）

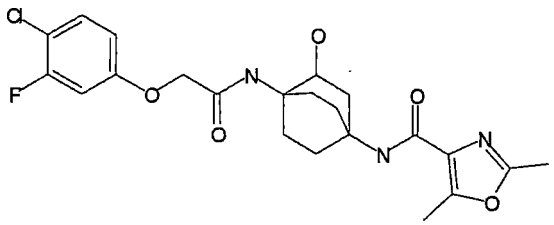
【0788】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.39 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.31 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 424 (M+H)$^+$。



1712628 Xiangdong Xu

實例372：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物471）

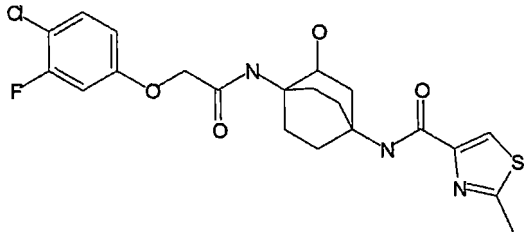
【0789】 使用描述在實例130中的方法學，用2-甲基-1,3-噻唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.34 (ddd, 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)$^+$。



1712649 Xiangdong Xu

實例373：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺（化合物472）

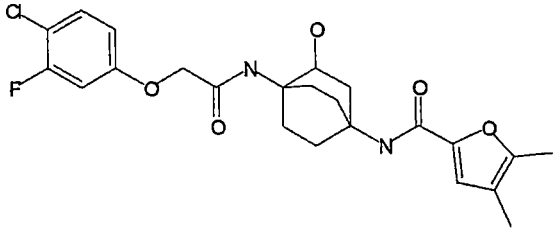
【0790】 使用描述在實例130中的方法學，用2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.07 (ddd, J = 9.6, 3.2, 1.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (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 $(M+H)^+$。



1712650 Xiangdong Xu

實例374：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物473）

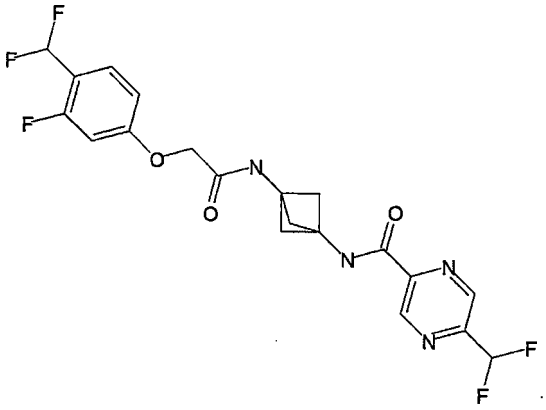
【0791】 使用描述在實例130中的方法學，用2-甲基-1,3-噻唑-4-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.39 (ddd, 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 $(M+H)^+$。



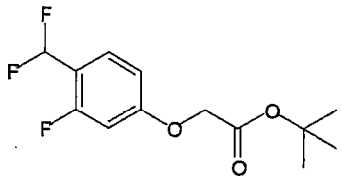
1712651 Xiangdong Xu

實例375：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4,5-二甲基呋喃-2-甲醯胺（化合物474）

【0792】 使用描述在實例130中的方法學，用4,5-二甲基呋喃-2-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

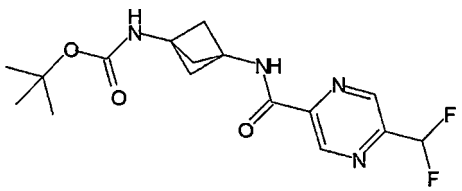


實例376：5-(二氟甲基)-*N*-(3-{2-[4-(二氟甲基)-3-氟苯氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)吡啉-2-甲醯胺（化合物475）



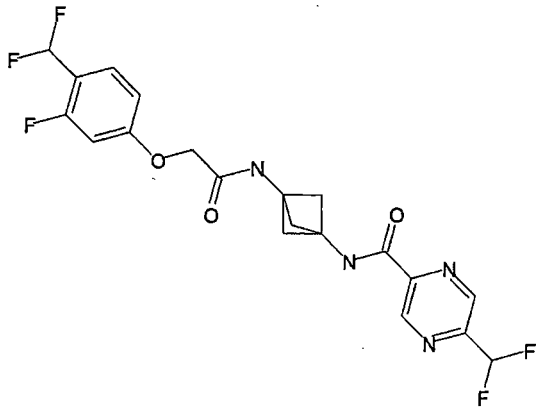
實例376A：三級丁基2-(4-(二氟甲基)-3-氟苯氧基)乙酸酯

【0793】 在-10°C下在回收燒瓶（200 mL）中，向2-氟-4-羥基苯甲醛（Combi-Blocks，0.96 g，6.85 mmol）在二氯甲烷（27.4 mL）中的溶液中經由注射泵經30分鐘添加在二氯甲烷(5 mL)中的雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫（奧德里奇公司（Aldrich），3.79 mL，20.56 mmol）。在添加的迴圈中，將內部溫度維持在-5°C和0°C之間。允許該混合物經1小時的時間回溫至環境溫度並允許在環境溫度下攪拌18小時。將反應藉由經由注射泵經1小時緩慢添加飽和水性碳酸氫鈉（25 mL）淬滅。將所得混合物在環境溫度下放置攪拌。在攪拌18小時小時之後，將各層分離並將有機層經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮並經由柱層析法（SiO_2，在庚烷中10%-50%乙酸乙酯）直接進行純化以給出粗苯酚中間體。將含有粗苯酚中間體的級分濃縮，並將殘餘物與*N*,*N*-二甲基甲醯胺（10 mL）、庚烷（10 mL）和乙酸乙酯（20 mL）合併，並在環境溫度下攪拌。按順序地添加碳酸鉀（0.947 g，6.85 mmol）和*三級丁基*溴乙酸酯（0.506 mL，3.43 mmol），並將所得混合物在環境溫度下攪拌18小時。然後將反應混合物在真空中濃縮，並將殘餘物在二氯甲烷（2 × 50 mL）和水（100 mL）之間分配。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，25 × 250 mm，流速70 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（12 mg，0.043 mmol，0.6%產率）。MS (DCI) *m/z* 294 $(M+H)^+$。



實例376B：三級丁基(3-{[5-(二氟甲基)吡啉-2-羰基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯

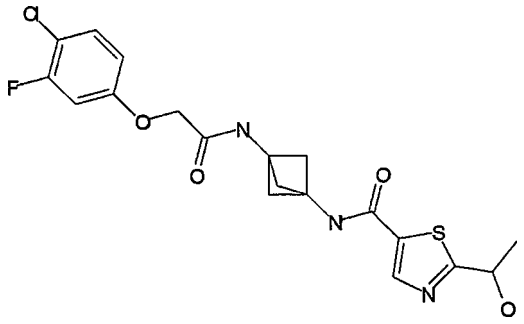
【0794】 描述在實例13中的反應和純化條件，用5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸（Manchester）取代實例12B的產物並用三級丁基(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯（PharmaBlock）取代實例4A的產物給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 299 $(M+H)^+$。



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}二環[1.1.1]戊烷-1-基)吡啉-2-甲醯胺1-基)吡啶-2-甲醯胺

【0795】 將三氟乙酸（1 mL，13.0 mmol）添加至實例376A（11 mg，0.04 mmol）的產物和實例376B（17 mg，0.048 mmol）的產物的混合物中，並將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。將所得反應混合物在減壓下濃縮。向該所得殘餘物中按順序地添加*N,N*-二甲基甲醯胺（2 mL）、三乙胺（0.055 mL，0.40 mmol）和1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（16.4 mg，0.043 mmol，HATU）。然後將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，通過玻璃超細纖維玻璃料過濾，並藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，25 × 150 mm，流速80 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]過濾以給出標題化合物（3.5 mg，0.008 mmol，19%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.41 - 9.39 (m, 1H),

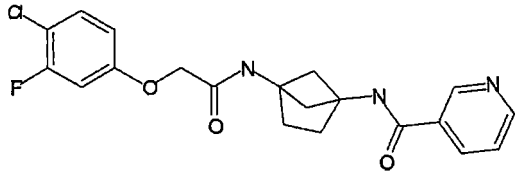
8.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.56 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 - 6.60 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 457 $(M+H)^+$。



1712687 Lei Shi

實例377：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(1-羥基乙基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物476）

【0796】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

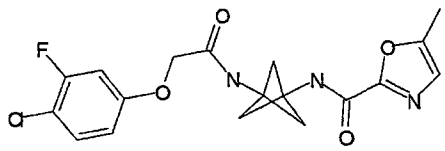


1712688 Lei Shi

實例378：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}吡啶-3-甲醯胺（化合物477）

【0797】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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

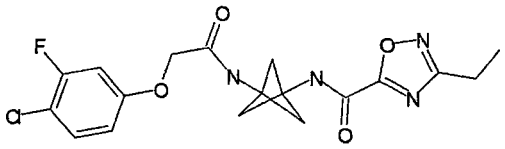
(dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 404 $(M+H)^+$。



1712891 Jennifer Frost

實例379：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基-1,3-噁唑-2-甲醯胺（化合物478）

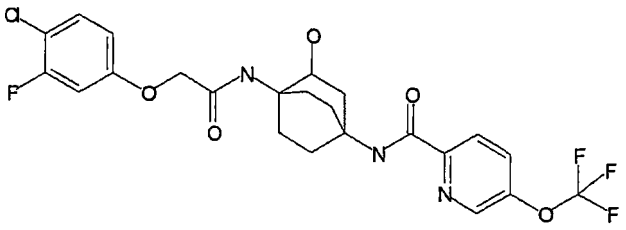
【0798】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 394 $(M+H)^+$。



1712892 Jennifer Frost

實例380：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺（化合物479）

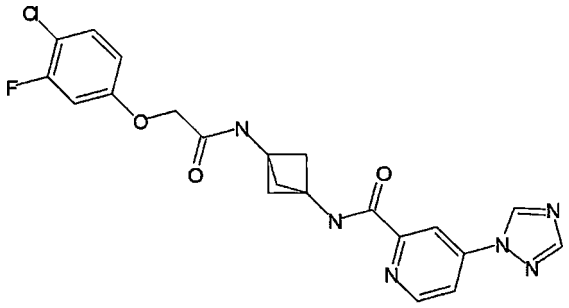
【0799】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.99 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 409 $(M+H)^+$。



1713244 Xiangdong Xu

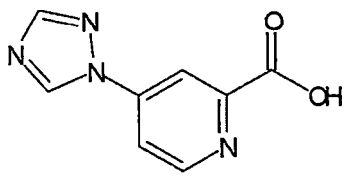
實例381：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺（化合物480）

【0800】 使用描述在實例130中的方法學，用5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



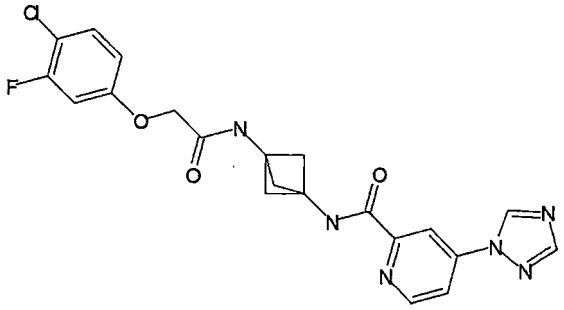
1713349 Lei Shi

實例382：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-2-甲醯胺（化合物481）



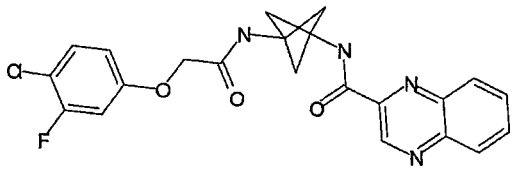
實例382A：4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶甲酸，2氯化鈉

【0801】 將甲基4-氟吡啶甲酸酯（Combi-Blocks，210 mg，1.354 mmol）、1,2,4-三唑（奧德里奇公司（Aldrich），112 mg，1.624 mmol）和碳酸鉀（561 mg，4.06 mmol）與二甲亞碸（5.0 mL）合併，並將混合物在75°C下攪拌18小時。將所得反應混合物通過玻璃超細纖維玻璃料過濾並藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，25 × 250 mm，流速70 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化。將含有粗甲基酯的級分合併並在減壓下濃縮，並向該所得殘餘物中添加甲醇（5 mL）和水性NaOH（2.5 M，0.54 mL）。將所得懸浮液在環境溫度下攪拌30分鐘並然後在真空中濃縮。向該所得白色粉末中添加水性HCl（2.5 M，2.71 mL），並將該澄清溶液在真空中濃縮以給出標題化合物（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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-2-甲醯胺

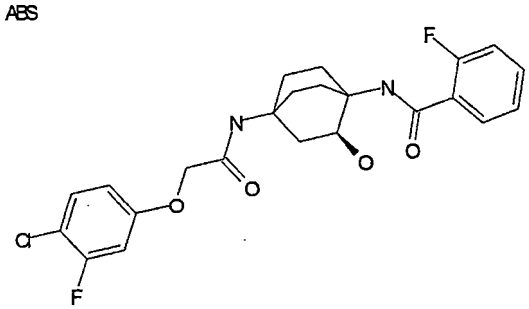
【0802】 描述在實例13中的反應和純化條件，用實例382A的產物取代實例12B的產物，並用實例6C的產物取代實例4A的產物給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.65 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.78 (dd, J = 5.4, 0.7 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 - 8.47 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 5.4, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 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 $(M+H)^+$。



1713370 Seungwon Chung

實例383：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}喹噁啉-2-甲醯胺（化合物482）

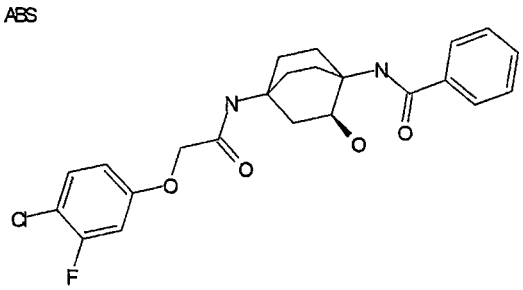
【0803】 在環境溫度下，向實例4A（25 mg，0.088 mmol）的產物在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.5 mL）中的溶液中添加喹噁啉-2-甲酸（16.8 mg，0.097 mmol）、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（36.7 mg，0.097 mmol，HATU）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.046 mL，0.26 mmol）。將反應混合物攪拌3小時，並然後藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（30 mg，0.068 mmol，77%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1713789 Qingwei Zhang

實例384：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-氟苯甲醯胺（化合物483）

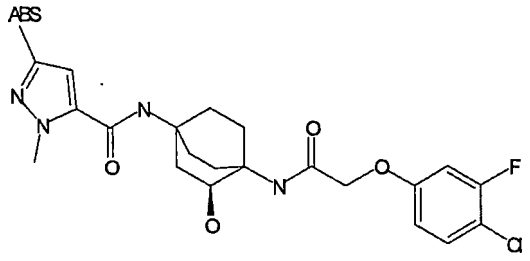
【0804】 向實例308A（45.7 mg，0.10 mmol）的產物、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（39.9 mg，0.105 mmol，HATU）和2-氟苯甲酸（14.01 mg，0.100 mmol）的混合物中添加在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.9 mL）中的*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（78 mg，0.600 mmol）。將該混合物在環境溫度下攪拌0.5小時。將所得溶液通過玻璃超細纖維玻璃料過濾並藉由製備型HPLC[沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（0.039 g，0.084 mmol，84%產率）。^{1}H 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)$^+$。



1714058 Qingwei Zhang

實例385：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}苯甲醯胺（化合物484）

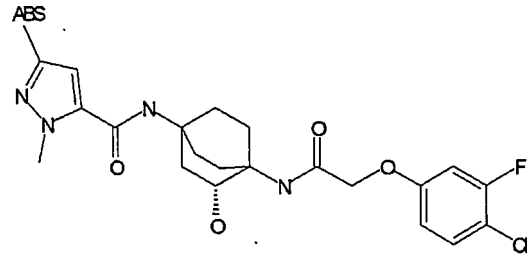
【0805】 描述在實例384中的反應和純化條件，用苯甲酸取代2-氟苯甲酸給出該標題化合物（0.030 g，0.067 mmol，67%產率）。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 (dd, J = 2, 7 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 5H), 7.04 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.82 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.76 - 2.06 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 447 (M+H)$^+$。



1714123 Xiangdong Xu

實例386：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物485）

【0806】 藉由實例348的手性製備型SFC分離該標題化合物，其為使用描述在實例136中的方法學從柱上洗脫的第二個峰。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

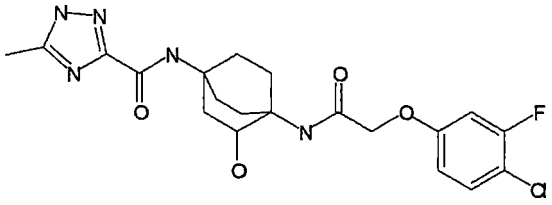


1714124 Xiangdong Xu

實例387：*N*-{(3*R*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物486）

【0807】 藉由實例348的手性製備型SFC分離該標題化合物，其為使用描述在實例136中的方法學從柱上洗脫的第一個峰。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1714344 Xiangdong Xu

實例388：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-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-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸，三氟乙酸

【0808】 將在四氫呋喃（30 mL）中的乙基5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸酯（1.0 g，6.45 mmol）和氫氧化鈉（1.702 mL，32.2 mmol）的混合物在環境溫度下攪拌16小時。將揮發物去除，並將殘餘物用1N HCl溶液酸化。將水在高真空下去除，並將粗殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中0-70%乙腈，在Phenomenex® C18 10 μm（250 mm × 50 mm）柱上，在50 mL/分鐘的流速）進行純化以給出460 mg的呈白色固體的標題化合物。

實例388B：N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

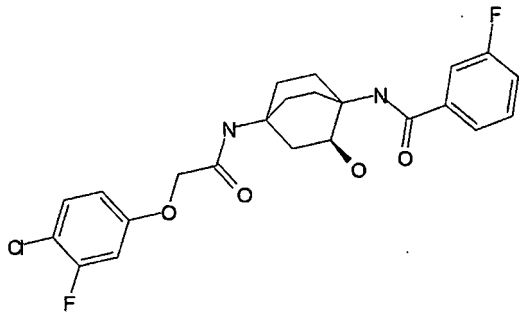
【0809】 將在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2.5 mL）中的實例130D（71 mg，0.188 mmol）、實例388A（56.7 mg，0.235 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.164 mL，0.941 mmol）的混合物用2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（107 mg，0.282 mmol）處理，並將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。將揮發物去除，並將殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中20%-100%乙腈，在Phenomenex® C18 10 μm（250 mm × 50 mm）柱上，在50 mL/分鐘的流速）進行純化以給出40 mg的呈固體的標題化合物。^{1}H 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-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺，三氟乙酸

【0810】 將在二氯甲烷（1.0 mL）和甲醇（1 mL）中的實例388B（0.038 g，0.084 mmol）和四氫硼酸鈉（9.59 mg，0.253 mmol）的混合物在環境溫度下攪拌2小時。將揮發物去除，並將殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中20%-100%乙腈，在Phenomenex® C18 10 μm（250 mm × 50 mm）柱上，在50 mL/分鐘的流速）進行純化以給出31 mg的呈固體的產物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

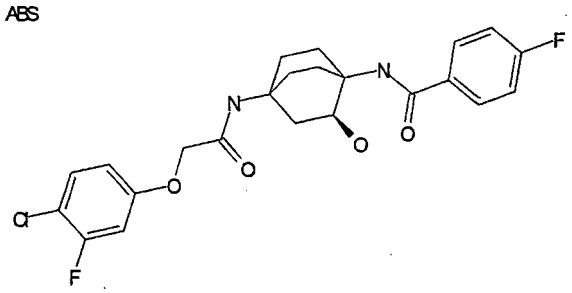
ABS



1714469 Qingwei Zhang

實例389：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-氟苯甲醯胺（化合物488）

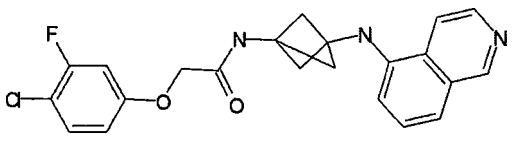
【0811】 描述在實例384中的反應和純化條件，用3-氟苯甲酸取代2-氟苯甲酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 - 7.66 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.82 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.24 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.70 - 2.10 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 465 $(M+H)^+$。



1714470 Qingwei Zhang

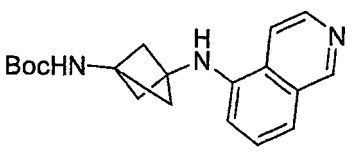
實例390：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-氟苯甲醯胺（化合物489）

【0812】 描述在實例384中的反應和純化條件，用4-氟苯甲酸取代2-氟苯甲酸給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



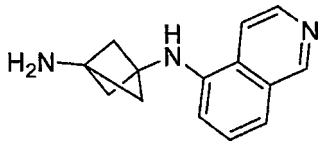
1714667 Yunsong Tong

實例391：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(異喹啉-5-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物490）



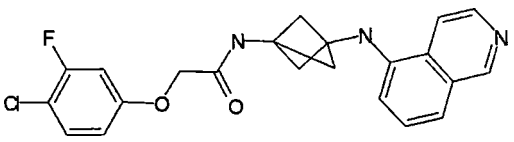
實例391A：三級丁基{3-[(異喹啉-5-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基甲酸酯

【0813】 將在水（12 mL）中的三級丁基(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯（PharmaBlock，0.875 g，4.41 mmol）、5-溴異喹啉（0.900 g，4.33 mmol）、和六HPMC催化劑膠囊（每膠囊載入115 mg，1重量%的Allyl Pd，4重量%的cBRIDP以及95重量%的KO^{t}Bu）的混合物脫氣並在50°C下攪拌2小時。將反應混合物用鹽水和飽和水性Na_2SO_4稀釋，並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物在80 g柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統用庚烷/乙酸乙酯（4：6至3：7）洗脫進行純化以提供該標題化合物（0.262 g，0.81mmol，19%產率）。HPMC：(羥基丙基)甲基纖維素。cBRIDP：二-三級丁基(2,2-二苯基-1-甲基-1-環丙基)膦。MS (ESI$^+$) *m/z* 326.2 $(M+H)^+$。



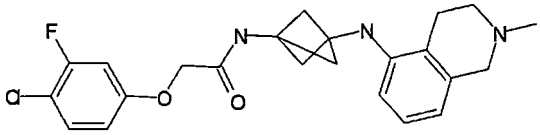
實例391B：N^1-(異喹啉-5-基)二環[1.1.1]戊烷-1,3-二胺，鹽酸

【0814】 將在CH_2Cl_2（4 mL）中的實例391A（0.231 g，0.710 mmol）的產物和三氟乙酸（0.547 mL，7.10 mmol）的混合物攪拌4小時。將反應混合物濃縮，並將殘餘物溶解在3 mL的甲醇中。將該溶液用3 mL的在乙醚中的2M HCl處理，用5 mL的乙醚稀釋，並攪拌15分鐘。將固體藉由過濾收集，用乙醚洗滌，並真空烘箱乾燥以提供標題化合物（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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺

【0815】 將在二甲基甲醯胺（4 mL）中的實例391B（0.171 g，0.573 mmol）的產物、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*-甲基甲烷胺六氟磷酸鹽N氧化物（HATU，0.283 g，0.745 mmol）和三乙胺（0.400 mL，2.87 mmol）的混合物攪拌2小時。將水添加至將反應混合物中。將所得懸浮液用鹽水和飽和水性$NaHCO_3$稀釋，並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物進行純化在12 g矽膠柱上，使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用庚烷/乙酸乙酯（1：9）至100%乙酸乙酯洗脫進行純化以提供標題化合物（0.171 g，0.42 mmol，72%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

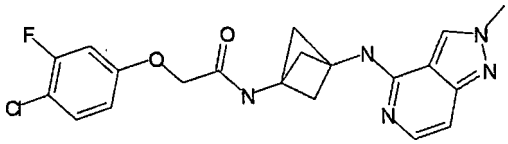


1714668 Yunsong Tong

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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物491）

【0816】 向實例391C（30.0 mg，0.073 mmol）的產物在甲醇（1 mL）中的懸浮液中添加甲基碘化物（0.027 mL，0.44 mmol）。將反應混合物攪拌3小時，並添加CH_2Cl_2（0.5 mL）將該懸浮液變為溶液。將該溶液攪拌16小時。添加另外的甲基碘化物（0.1 mL），並將混合物加熱至40°C持續6小時。將反應混合物在

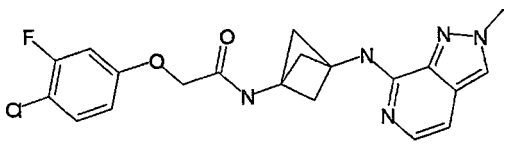
減壓下濃縮。將濃縮物懸浮在在甲醇（1.5 mL）中並用硼氫化鈉（8.27 mg，0.22 mmol）處理。將該溶液攪拌過夜。將反應混合物濃縮，並將殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例273E中的方案）進行純化以提供呈三氟乙酸鹽的標題化合物（13.2 mg，0.025 mmol，34%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.85 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 6.98 (m, 2H), 6.88 - 6.69 (m, 2H), 6.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 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 $(M+H)^+$。



1714721 Qingwei Zhang

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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物492）

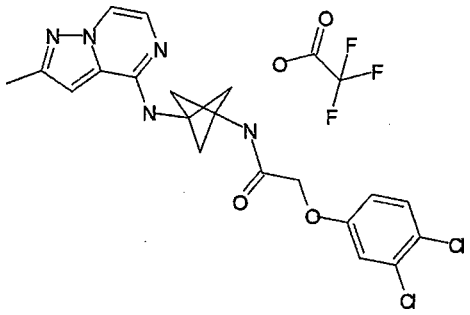
【0817】 描述在實例264中的反應和純化條件，用4-氯-2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (br s, 1H), 10.52 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.52 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.63 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 416 $(M+H)^+$。



1714722 Qingwei Zhang

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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物493）

【0818】 描述在實例264中的反應和純化條件，用7-氯-2-甲基-2*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶取代2-氯-4-苯基嘧啶給出該標題化合物。^{1}H 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 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 2.60 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 416 $(M+H)^+$。

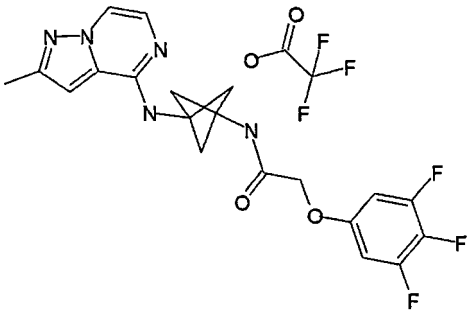


1715119 Seungwon Chung

實例395：2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物494）

【0819】 在環境溫度下，向實例323B（30 mg，0.087 mmol）的產物在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.5 mL）中的溶液中添加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*-甲基甲烷胺六氟磷酸鹽N氧化物（36.5 mg，0.096 mmol，HATU）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.076 mL，0.437 mmol）。將反應混合物攪拌1小時，並然後藉由製備型HPLC[沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（25 mg，0.046 mmol，52%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s,

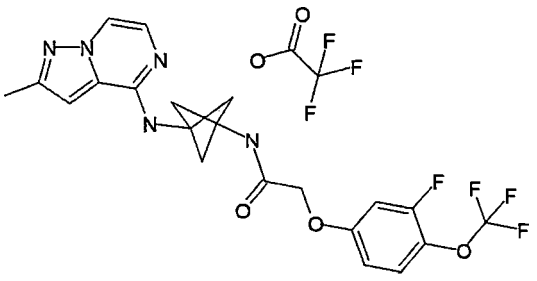
1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.38 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -74.55; MS (ESI$^+$) *m/z* 432 $(M+H)^+$。



1715120 Seungwon Chung

實例396：*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(3,4,5-三氟苯氧基)乙醯胺（化合物495）

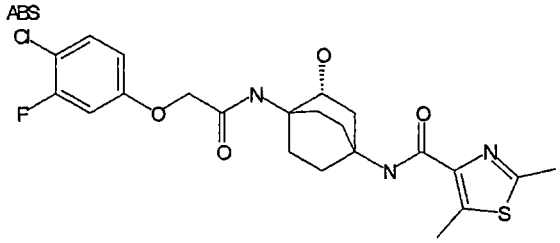
【0820】 描述在實例395中的反應和純化條件，用2-(3,4,5-三氟苯氧基)乙酸取代2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.38 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -74.62, -134.63 (dd, J = 22.5, 9.9 Hz), -171.61 (tt, J = 22.6, 5.9 Hz); MS (ESI$^+$) *m/z* 432 $(M+H)^+$。



1715213 Seungwon Chung

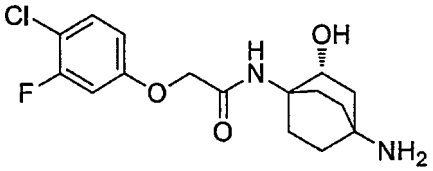
實例397：2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物496）

【0821】 描述在實例395中的反應和純化條件，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)乙酸給出該標題化合物。^{1}H 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); ^{19}F 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 $(M+H)^+$。



1715260 Xiangdong Xu

實例398：*N*-{(3*R*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2,5-二甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物497）



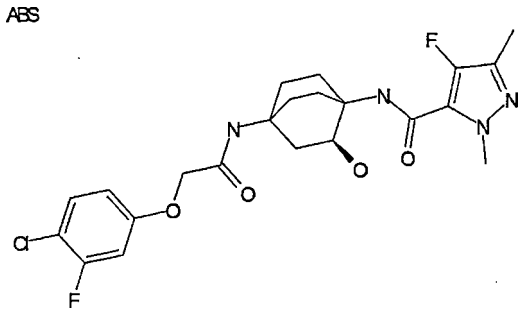
實例398A：N-[(2R)-4-胺基-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺，鹽酸

【0822】 藉由實例130E的手性製備型SFC分離該標題化合物，其為從柱上洗脫的第二個峰，隨後藉由反相HPLC進行純化以給出呈鹽酸鹽的產物。該製備型SFC（超臨界流體層析）在Thar 200製備型SFC（SFC-5）系統上進行，使用Chiralpak® IC-H，250 × 30 mm I.D，5 μm柱。將該柱在38°C下加熱，並將背壓

調節器設置保持在100巴。流動相A係CO_2，並且B係異丙醇（0.1%氫氧化銨）。洗脫液維持在等度的40%的流動相B，在75 mL/分鐘的流速。級分收集係時間觸發的，用UV監測波長設定在220 nm。製備型HPLC在Gilson 281半製備型HPLC系統上進行，使用SNAP® C18柱。使用乙腈（A）和在水中0.05%鹽酸（B），在50 mL/分鐘的流速。使用經約50分鐘從約30%的A至約100%的A的線性梯度。檢測方法係UV，在220 nM和254 nM的波長。^{1}H 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射線晶體分析法證實了指定的立體化學。

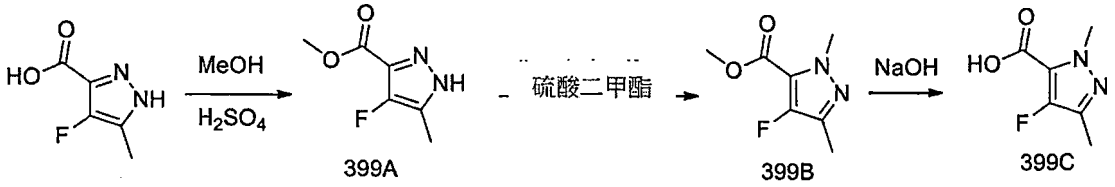
實例398B：N-{(3R)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2,5-二甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺

【0823】 將在*N,N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的實例398A（32 mg，0.070 mmol）、2,5-二甲基噻唑-4-甲酸（13.76 mg，0.088 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.061 mL，0.350 mmol）的混合物用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六氟磷酸酯(V)（40.0 mg，0.105 mmol）處理，並將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。將揮發物去除，並將殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中20%-100%乙腈，在Phenomenex® C18 10 μm（250 mm × 50 mm）柱上，在50 mL/分鐘的流速）進行純化以給出21 mg的呈固體的標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1715624 Qingwei Zhang

實例399：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-氟-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物498）



實例399A：甲基4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸酯

【0824】 將在甲醇（3 mL）中的4-氟-5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸鹽酸鹽（0.54 g，3 mmol）和硫酸（0.35 g，3.60 mmol）的混合物在60°C下攪拌18小時。然後，添加水性0.3N NaOH（23 mL）。將混合物用乙酸乙酯（100 mL）萃取。將有機相用鹽水洗滌（20 mL）、然後經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將所得固體藉由快速矽膠柱層析法（40 g），用在庚烷中70%至100%乙酸乙酯洗脫進行純化以給出該標題化合物（0.48 g，3 mmol，100%產率）。^{1}H 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：甲基4-氟-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酸酯

【0825】 將在甲苯中（1 mL）中的實例399A（237 mg，1.5 mmol）和硫酸二甲酯（212 mg，1.680 mmol）的混合物在80°C下攪拌4小時。將混合物在減壓下濃縮，並將所得產物藉由快速矽膠柱層析法（40 g）用在庚烷中20%至50%乙酸乙酯洗脫進行純化以給出該標題化合物（0.103 g，0.598 mmol，40%產率）。

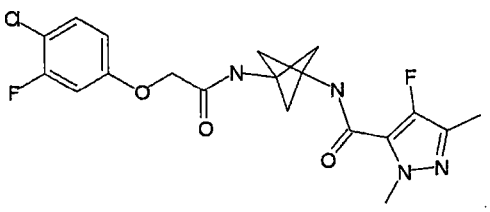
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 173 $(M+H)^+$。

實例399C：4-氟-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酸

【0826】 向在甲醇（8 mL）中的實例399B（240 mg，1.394 mmol）的混合物中添加3N NaOH溶液（2.32 mL）。將混合物在環境溫度下攪拌18小時。然後將混合物冷卻至環境溫度，並添加2N HCl水性溶液（3.5 mL）。將混合物在減壓下濃縮，並然後將乙酸乙酯（80 mL）添加至將所得固體中。將該材料過濾，並將濾液在減壓下濃縮以給出標題化合物（0.218 g，1.379 mmol，99%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-氟-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺

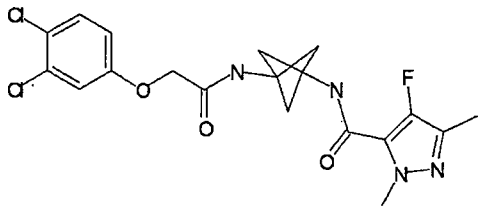
【0827】 描述在實例384中的反應和純化條件，用實例399C取代2-氟苯甲酸給出標題化合物（0.047 g，0.097 mmol，81%產率）。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.55 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.81 (br d, J = 8 Hz, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.80 - 1.98 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 483 $(M+H)^+$。



1715728 Seungwon Chung

實例400：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-氟-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物499）

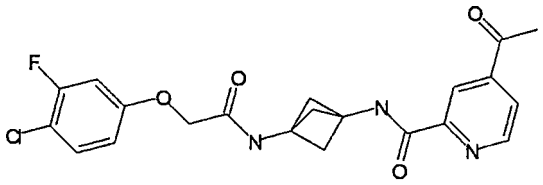
【0828】 描述在實例383中的反應和純化條件，用實例399C的產物取代喹喔啉-2-甲酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.13 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -114.07, -169.72; MS (ESI$^+$) *m/z* 442 (M+H)$^+$。



1715949 Seungwon Chung

實例401：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-氟-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物500）

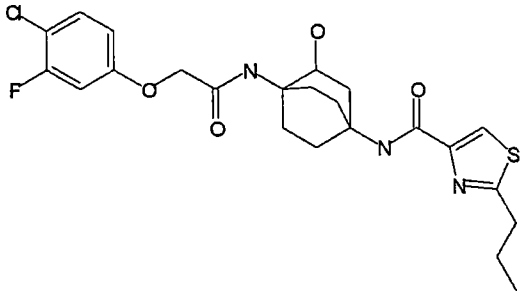
【0829】 在環境溫度下，向實例2B（25 mg，0.088 mmol）的產物在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.5 mL）中的溶液中添加實例399C（14.44 mg，0.091 mmol）、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲烷銨六氟磷酸鹽*N*氧化物（34.7 mg，0.091 mmol，HATU）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.043 mL，0.249 mmol）。將反應混合物攪拌3小時，並然後藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（27 mg，0.061 mmol，74%產率）。^{1}H 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+CH_3CN)$^+$。



1716010 Lei Shi

實例402：4-乙醯基-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物501）

【0830】 描述在實例52中的反應和純化條件，用乙基4-乙醯基吡啶甲酸酯（J&W Pharmlab）取代實例49A的產物給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

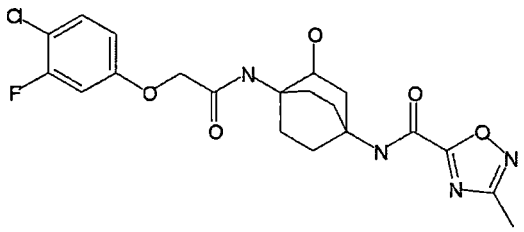


1716120 Xiangdong Xu

實例403：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-丙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物502）

【0831】 使用描述在實例130中的方法學，用2-丙基-1,3-噻唑-4-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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,

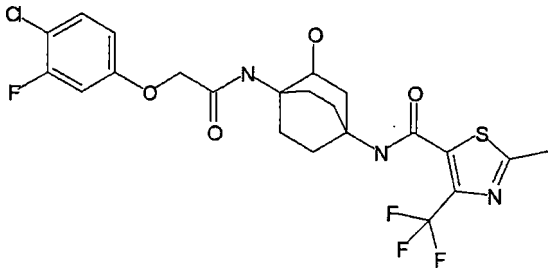
3H), 1.93 - 1.84 (m, 4H), 1.74 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 496.1 $(M+H)^+$。



1716121 Xiangdong Xu

實例404：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺（化合物503）

【0832】 使用描述在實例130中的方法學，用3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

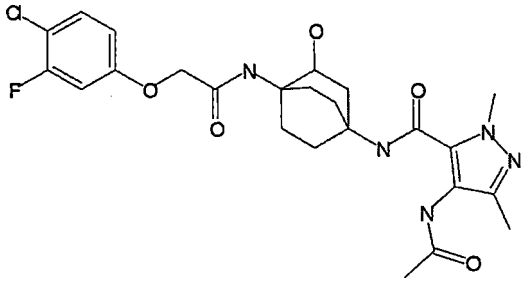


1716122 Xiangdong Xu

實例405：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物504）

【0833】 使用描述在實例130中的方法學，用2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^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,

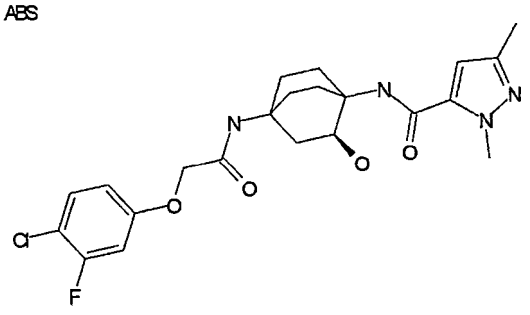
2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.16 - 1.79 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 536.0 $(M+H)^+$。



1716123 Xiangdong Xu

實例406：4-乙醯胺基-*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物505）

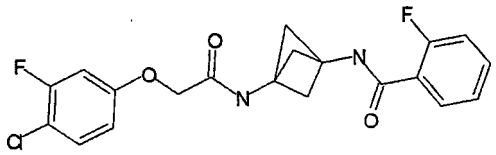
【0834】 使用描述在實例130中的方法學，用4-乙醯胺基-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.42 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.29 (td, 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 $(M+H)^+$。



1716238 Qingwei Zhang

實例407：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物506）

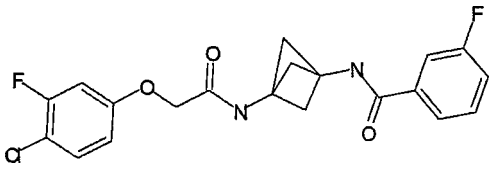
【0835】 描述在實例384中的反應和純化條件，用1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸取代2-氟苯甲酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.52 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.81 (br d, J = 8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.75 - 2.10 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 465 (M+H)$^+$。



1716358 Qingwei Zhang

實例408：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-氟苯甲醯胺（化合物507）

【0836】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用2-氟苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。

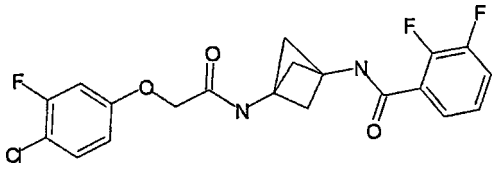


1716411 Qingwei Zhang

實例409：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-氟苯甲醯胺（化合物508）

【0837】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用3-氟苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H),

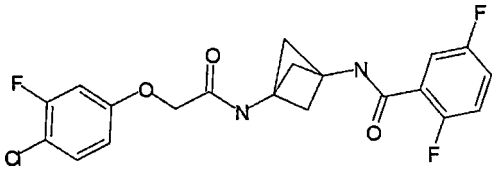
7.70 (br d, J = 6 Hz, 1H),, 7.62 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.49 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.84 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 407 $(M+H)^+$。



1716605 Qingwei Zhang

實例410：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2,3-二氟苯甲醯胺（化合物509）

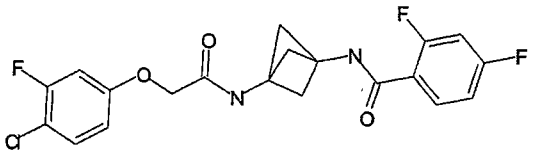
【0838】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用2,3-二氟苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 425 $(M+H)^+$。



1716757 Qingwei Zhang

實例411：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2,5-二氟苯甲醯胺（化合物510）

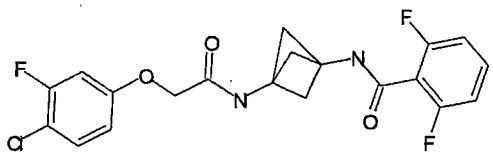
【0839】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用2,5-二氟苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 425 $(M+H)^+$。



1716832 Qingwei Zhang

實例412：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2,4-二氟苯甲醯胺（化合物511）

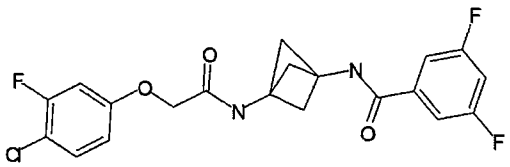
【0840】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用2,4-二氟苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H),), 7.33 (dt, J = 8, 3 Hz, 1H), 7.15 (dt, J = 8, 3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 425 (M+H)$^+$。



1716833 Qingwei Zhang

實例413：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2,6-二氟苯甲醯胺（化合物512）

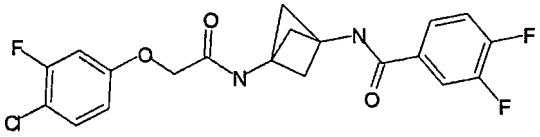
【0841】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用2,6-二氟苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 425 (M+H)$^+$。



1716858 Qingwei Zhang

實例414：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3,5-二氟苯甲醯胺（化合物513）

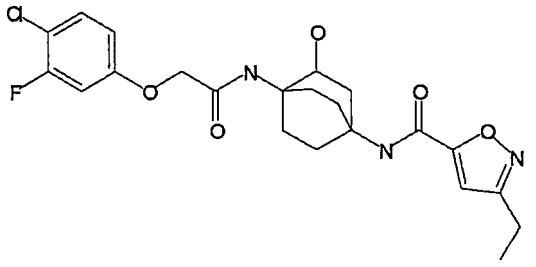
【0842】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用3,5-二氟苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 425 $(M+H)^+$。



1716906 Qingwei Zhang

實例415：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3,4-二氟苯甲醯胺（化合物514）

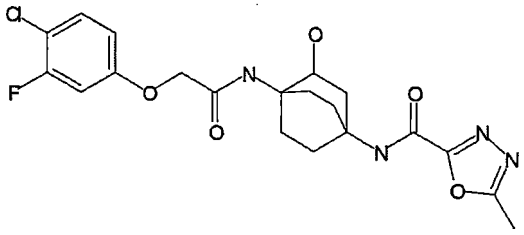
【0843】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用3,4-二氟苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.78 (ddd, J = 7, 9, 3 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 425 $(M+H)^+$。



1717080 Xiangdong Xu

實例416：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-乙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物515）

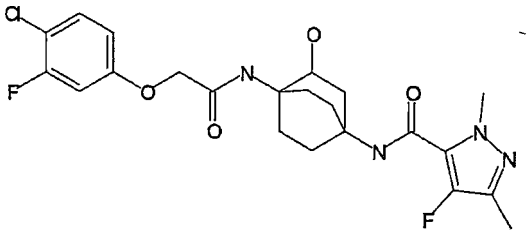
【0844】 使用描述在實例130中的方法學，用3-乙基-1,2-噁唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 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 $(M+H)^+$。



1717081 Xiangdong Xu

實例417：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺（化合物516）

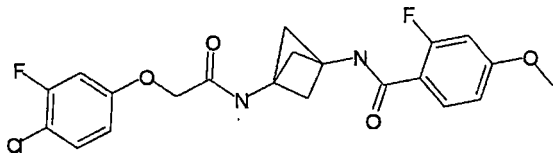
【0845】 使用描述在實例130中的方法學，用5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.08 (ddd, J = 9.4, 3.3, 1.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.14 - 1.79 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 453.1 $(M+H)^+$。



1717082 Xiangdong Xu

實例418：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-氟-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物517）

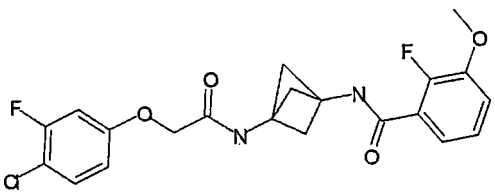
【0846】 使用描述在實例130中的方法學，用實例399C取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08 (ddd, J = 9.5, 3.3, 1.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.34 (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 $(M+H)^+$。



1717099 Qingwei Zhang

實例419：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-氟-4-甲氧基苯甲醯胺（化合物185）

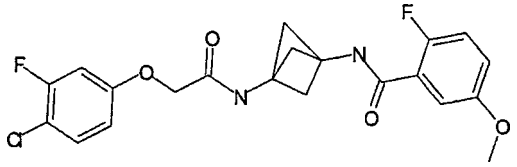
【0847】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用2-氟-4-甲氧基苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.62 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.82- 6.90 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 3.82 (s, 3), 2.32 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 437 $(M+H)^+$。



1717100 Qingwei Zhang

實例420：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-氟-3-甲氧基苯甲醯胺（化合物519）

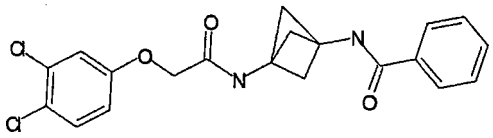
【0848】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用2-氟-3-甲氧基苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 1H7.25 (dt, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.15 (dt, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.86 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 437 (M+H)$^+$。



1717101 Qingwei Zhang

實例421：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-氟-5-甲氧基苯甲醯胺（化合物520）

【0849】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用2-氟-5-甲氧基苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。

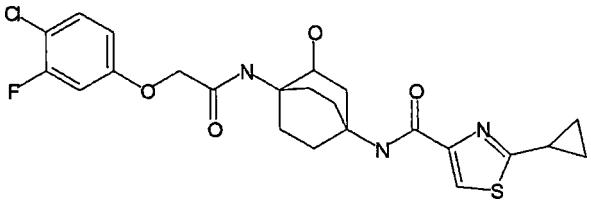


1717102 Qingwei Zhang

實例422：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}苯甲醯胺（化合物521）

【0850】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用苯甲酸取代實例6B，並用實例2B取代實例6C給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

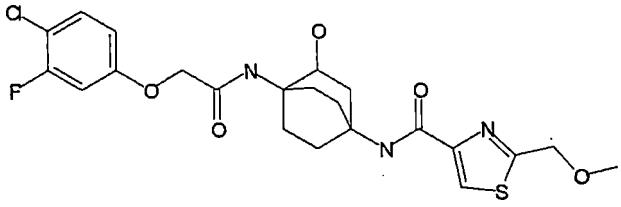
9.01 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.43 - 7.58 (m, 4H), 7.27 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8, 3 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 405 $(M+H)^+$。



1717106 Xiangdong Xu

實例423：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-環丙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物522）

【0851】 使用描述在實例130中的方法學，用2-環丙基-1,3-噻唑-4-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

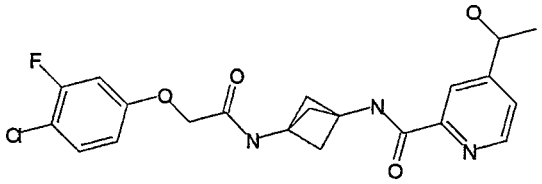


1717108 Xiangdong Xu

實例424：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物523）

【0852】 使用描述在實例130中的方法學，用2-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-4-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^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

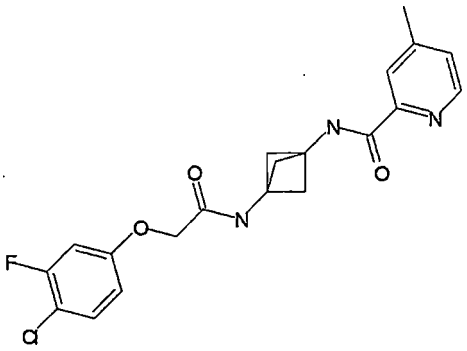
(dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.39 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 2.04 - 1.79 (m, 7H); MS (ESI^+) *m/z* 498.1 $(M+H)^+$。



1717162 Lei Shi

實例425：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(1-羥基乙基)吡啶-2-甲醯胺（化合物524）

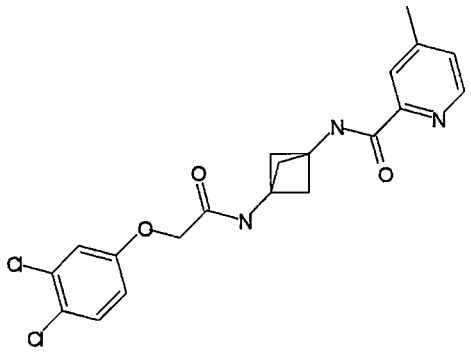
【0853】 向4 mL小瓶中按順序地添加三級丁醇鈉（0.401 mg，4.17 μmol）、甲苯（2 mL）、實例402（36 mg，0.083 mmol）的產物和頻哪醇硼烷（0.013 mL，0.092 mmol）。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時。將水（1 mL）和甲醇（1 mL）添加至該反應混合物中，並將所得混合物在真空中濃縮。然後將殘餘物吸收在水（0.5 mL）、甲醇（1 mL）和*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1 mL）的溶劑混合物。將所得溶液通過玻璃超細纖維玻璃料過濾並藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，25 × 250 mm，流速70 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（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 $(M+H)^+$。



1717163 Lei Shi

實例426：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物525）

【0854】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

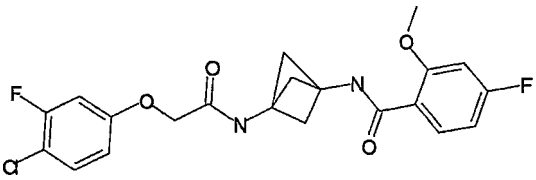


1717164 Lei Shi

實例427：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物526）

【0855】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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

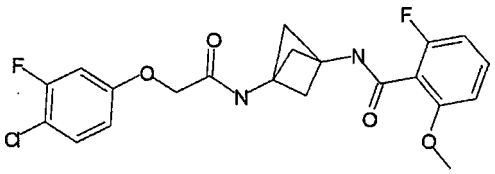
(dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 420 $(M+H)^+$。



1717250 Qingwei Zhang

實例428：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-氟-2-甲氧基苯甲醯胺（化合物5227）

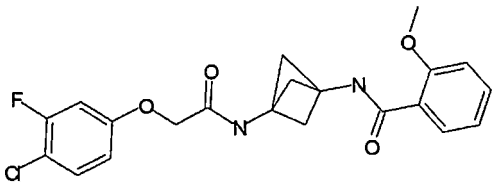
【0856】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用4-氟-2-甲氧基苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 9, 8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 437 $(M+H)^+$。



1717261 Qingwei Zhang

實例429：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-氟-6-甲氧基苯甲醯胺（化合物528）

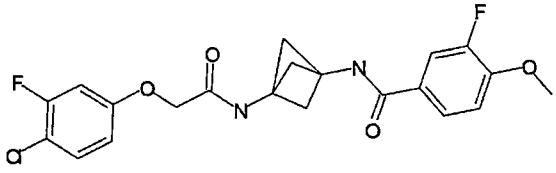
【0857】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用2-氟-6-甲氧基苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.92 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.85 - 6.95 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 437 $(M+H)^+$。



1717262 Qingwei Zhang

實例430：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲氧基苯甲醯胺（化合物529）

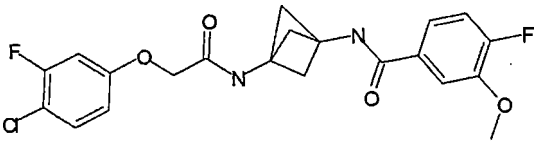
【0858】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用2-甲氧基苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.12 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.87 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 419 (M+H)$^+$。



1717263 Qingwei Zhang

實例431：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-氟-4-甲氧基苯甲醯胺（化合物530）

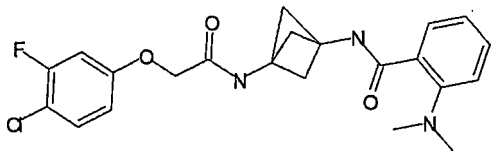
【0859】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用3-氟-4-甲氧基苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 437 (M+H)$^+$。



1717268 Qingwei Zhang

實例432：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-氟-3-甲氧基苯甲醯胺（化合物531）

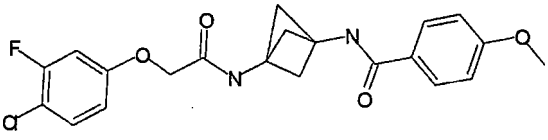
【0860】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用4-氟-3-甲氧基苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.60 (dd, J =8, 2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 8, 9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 437 (M+H)$^+$。



1717297 Qingwei Zhang

實例433：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(二甲基胺基)苯甲醯胺（化合物532）

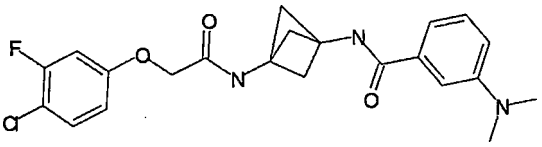
【0861】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用2-(二甲基胺基)苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.58 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 6.78 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.87 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 432 (M+H)$^+$。



1717498 Qingwei Zhang

實例434：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲氧基苯甲醯胺（化合物533）

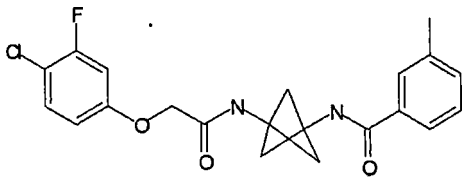
【0862】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用4-甲氧基苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.87 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 419 (M+H)$^+$。



1717541 Qingwei Zhang

實例435：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(二甲基胺基)苯甲醯胺（化合物534）

【0863】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用3-(二甲基胺基)苯甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。

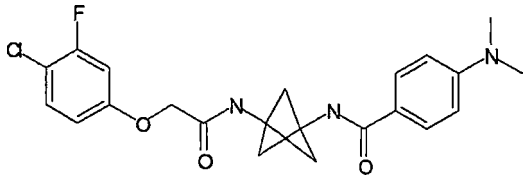


1717580 Amanda Worthy

實例436：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基苯甲醯胺（化合物535）

【0864】 將3-甲基苯甲酸（27 mg，0.20 mmol）和1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（HATU，84 mg，0.22 mmol）混合在0.5 mL的*N*,*N*-二甲基乙醯胺中。添加在0.5 mL *N*,*N*-二甲基乙醯胺和*N*,*N*-二異丙基乙胺（70 μL，0.40 mmol）中的實例4A（38 mg，0.13 mmol）的

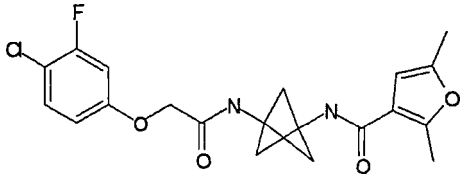
產物。在藉由反相層析法：Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™柱（50 mm × 30 mm）進行純化之前，將反應在室溫下攪拌16小時。使用乙腈（A）和在H_2O中的0.1%三氟乙酸（B）的梯度，在40 mL/分鐘的流速（0-0.5分鐘5% A，0.5-6.5分鐘線性梯度5%-100% A，6.5-8.5分鐘100% A，8.5-9.0分鐘線性梯度100%-5% A，9.0-10.0分鐘5% A）以產生標題化合物（43 mg，81%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (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 $(M+H)^+$。



1717581 Amanda Worthy

實例437：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(二甲基胺基)苯甲醯胺（化合物536）

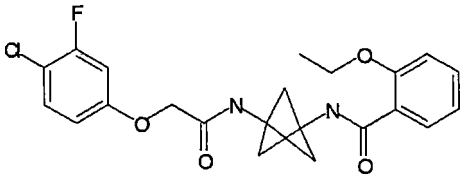
【0865】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 432 $(M+H)^+$。



1717582 Amanda Worthy

實例438：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2,5-二甲基呋喃-3-甲醯胺（化合物537）

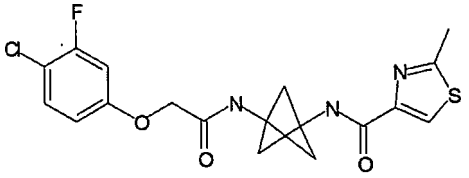
【0866】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 407 $(M+H)^+$。



1717583 Amanda Worthy

實例439：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-乙氧基苯甲醯胺（化合物538）

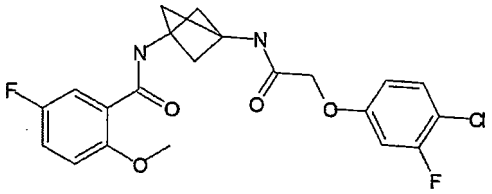
【0867】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.34 (m, 2H), 7.18 - 6.97 (m, 3H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.15 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 433 $(M+H)^+$。



1717584 Amanda Worthy

實例440：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物539）

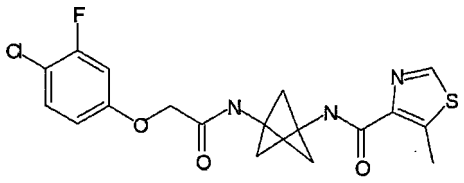
【0868】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 410 $(M+H)^+$。



1717585 Amanda Worthy

實例441：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-氟-2-甲氧基苯甲醯胺（化合物540）

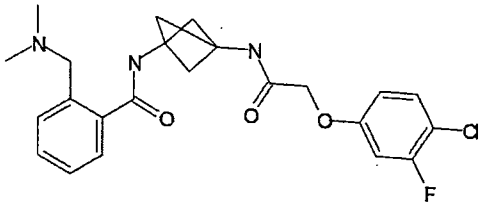
【0869】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 9.1, 7.9, 3.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 437 (M+H)$^+$。



1717586 Amanda Worthy

實例442：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物541）

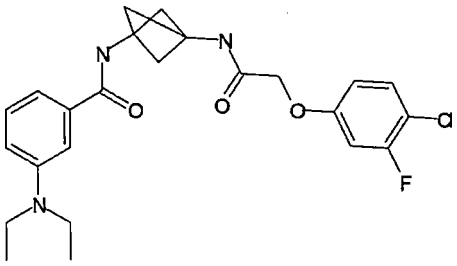
【0870】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 410 (M+H)$^+$。



1717587 Amanda Worthy

實例443：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-[(二甲基胺基)甲基]苯甲醯胺（化合物542）

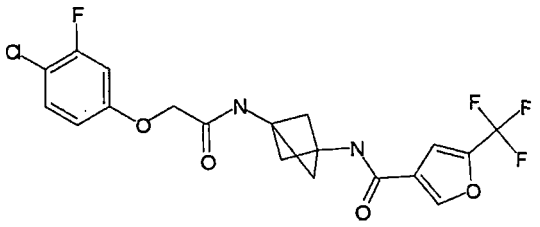
【0871】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 3H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.40 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 446 $(M+H)^+$。



1717588 Amanda Worthy

實例444：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(二乙基胺基)苯甲醯胺（化合物543）

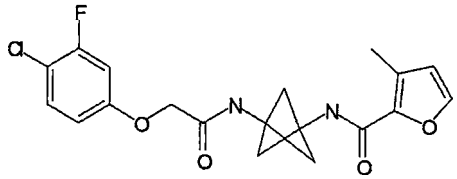
【0872】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 - 7.67 (m, 2H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.56 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.37 (s, 6H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 460 $(M+H)^+$。



1717589 Amanda Worthy

實例445：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(三氟甲基)呋喃-3-甲醯胺（化合物544）

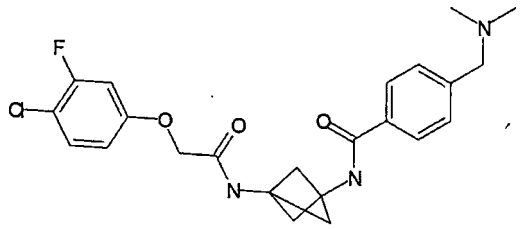
【0873】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.40 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 447 (M+H)$^+$。



1717590 Amanda Worthy

實例446：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基呋喃-2-甲醯胺（化合物545）

【0874】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。

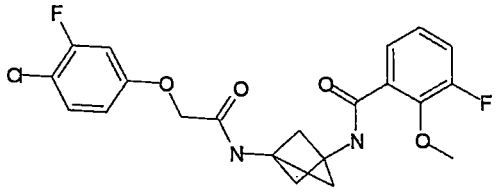


1717591 Amanda Worthy

實例447：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-[(二甲基胺基)甲基]苯甲醯胺（化合物546）

【0875】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 =

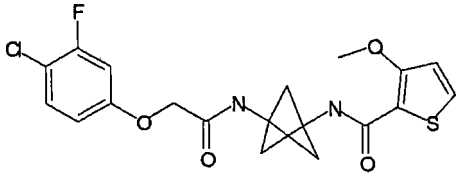
8.1 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.77 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 446 $(M+H)^+$。



1717592 Amanda Worthy

實例448：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-氟-2-甲氧基苯甲醯胺（化合物547）

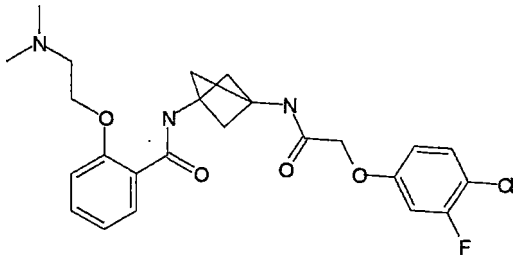
【0876】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 11.6, 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 437 $(M+H)^+$。



1717593 Amanda Worthy

實例449：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲氧基噻吩-2-甲醯胺（化合物548）

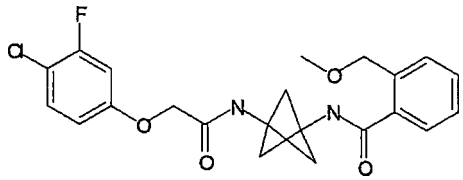
【0877】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 - 6.98 (m, 2H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 425 $(M+H)^+$。



1717594 Amanda Worthy

實例450：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯甲醯胺（化合物549）

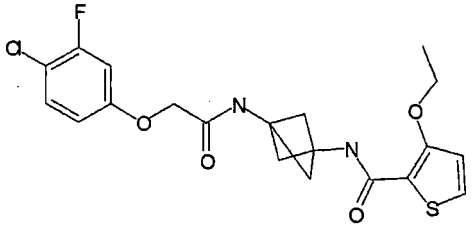
【0878】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 - 7.40 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (dd, J = 5.6, 4.0 Hz, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 476 (M+H)$^+$。



1717595 Amanda Worthy

實例451：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(甲氧基甲基)苯甲醯胺（化合物550）

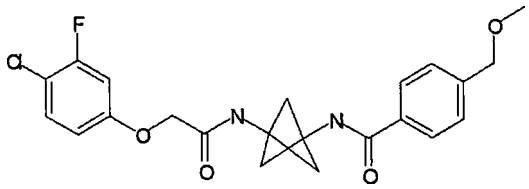
【0879】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 - 7.23 (m, 5H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 433 (M+H)$^+$。



1717596 Amanda Worthy

實例452：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-乙氧基噻吩-2-甲醯胺（化合物551）

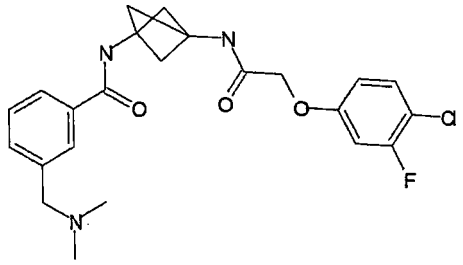
【0880】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 - 6.99 (m, 2H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 439 (M+H)$^+$。



1717597 Amanda Worthy

實例453：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(甲氧基甲基)苯甲醯胺（化合物552）

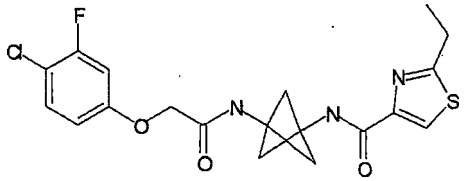
【0881】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 - 7.72 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 433 (M+H)$^+$。



1717598 Amanda Worthy

實例454：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-[(二甲基胺基)甲基]苯甲醯胺（化合物553）

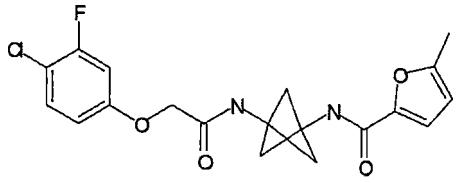
【0882】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.00 - 7.78 (m, 2H), 7.66 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 446 (M+H)$^+$。



1717599 Amanda Worthy

實例455：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-乙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物554）

【0883】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。

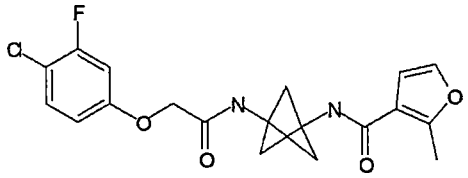


1717600 Amanda Worthy

實例456：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基呋喃-2-甲醯胺（化合物555）

【0884】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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

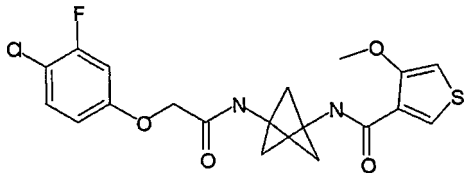
(d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.24 (dt, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.31 (d, J = 2.1 Hz, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 393 $(M+H)^+$。



1717601 Amanda Worthy

實例457：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基呋喃-3-甲醯胺（化合物556）

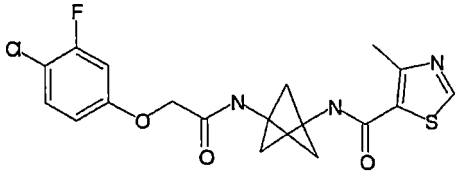
【0885】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.55 - 7.35 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.53 (p, J = 1.9 Hz, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 393 $(M+H)^+$。



1717602 Amanda Worthy

實例458：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲氧基噻吩-3-甲醯胺（化合物557）

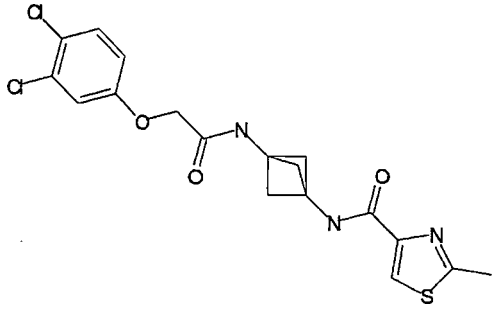
【0886】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.98 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 425 $(M+H)^+$。



1717603 Amanda Worthy

實例459：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物558）

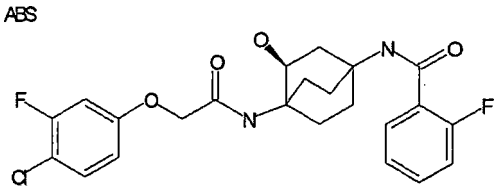
【0887】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 410 (M+H)$^+$。



1717623 Lei Shi

實例460：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物559）

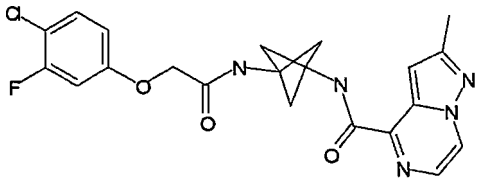
【0888】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 426 (M+H)$^+$。



1718182 Seungwon Chung

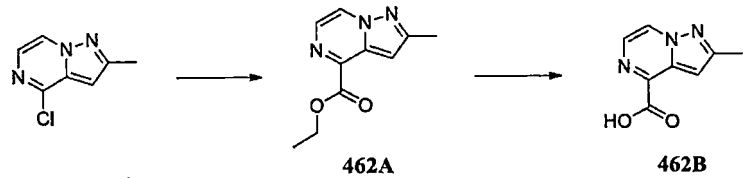
實例461：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-氟苯甲醯胺（化合物560）

【0889】 在環境溫度下，向實例473A（20 mg，0.053 mmol）的產物在二甲基甲醯胺（0.5 mL）中的溶液中添加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*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（HATU，22.0 mg，0.058 mmol）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.037 mL，0.211 mmol）。將反應混合物攪拌1小時，並然後藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（20 mg，0.043 mmol，82%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1718423 Seungwon Chung

實例462：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉-4-甲醯胺（化合物561）



462A **462B**

實例462A：乙基2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啉-4-甲酸酯

【0890】 向在20 mL壓力管中的4-氯-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉（200 mg，1.19 mmol）、1,4-雙(二苯基磷基)丁烷-氯化鈀(II)（Pd(dppb)Cl_2，18.6 mg，0.029 mmol）和三乙胺（0.16 mL，1.17 mmol）的混合物中添加乙醇（8 mL）。將混合物用氮氣脫氣，隨後添加一氧化碳。在一氧化碳（60 psi）氣氛下，將混合物溫至120°C持續24.5小時。允許該反應混合物冷卻至環境溫度並穿過矽藻土。將濾液在減壓下濃縮以給出標題化合物（186 mg，0.9 mmol，76%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

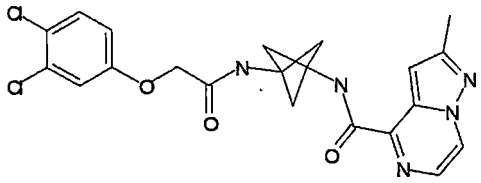
實例462B：2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啉-4-甲酸

【0891】 向實例462A（180 mg，0.88 mmol）在四氫呋喃（3 mL）中的溶液中添加氫氧化鋰（84 mg，3.51 mmol）和水（0.75 mL）。將混合物在環境溫度下攪拌18小時。將反應混合物用水（10 mL）稀釋並然後用6N HCl（水性）酸化至pH = 3。將該溶液在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（60 mg，0.34 mmol，39%產率）。^{1}H 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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啉-4-甲醯胺

【0892】 描述在實例383中的反應和純化條件，用實例462B的產物取代喹喔啉-2-甲酸給出該標題化合物。^{1}H 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,

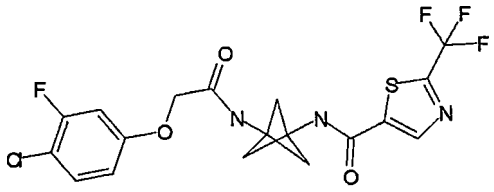
1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 444 $(M+H)^+$。



1718424 Seungwon Chung

實例463：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啡-4-甲醯胺（化合物562）

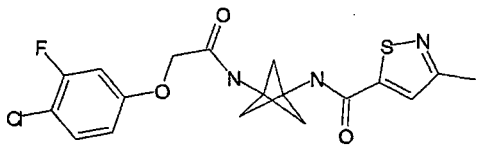
【0893】 描述在實例401中的反應和純化條件，用實例462B的產物取代實例399C的產物給出該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 4.5, 1.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 460 $(M+H)^+$。



1718470 Jennifer Frost

實例464：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物563）

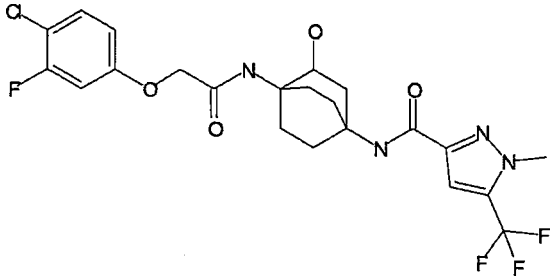
【0894】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.59 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 464 $(M+H)^+$。



1718471 Jennifer Frost

實例465：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基-1,2-噻唑-5-甲醯胺（化合物564）

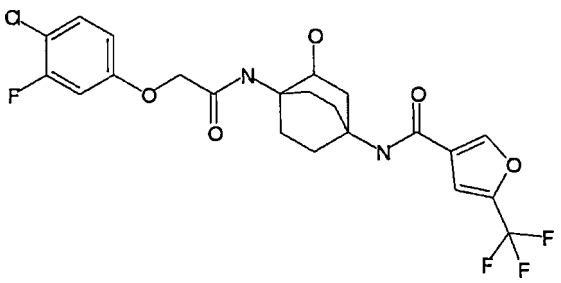
【0895】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 410 (M+H)$^+$。



1718487 Xiangdong Xu

實例466：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物565）

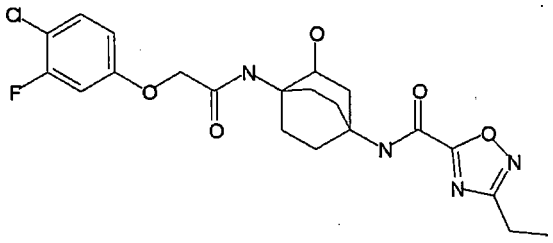
【0896】 使用描述在實例130中的方法學，用1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.07 (ddd, J = 9.5, 3.3, 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)$^+$。



1718488 Xiangdong Xu

實例467：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(三氟甲基)呋喃-3-甲醯胺（化合物566）

【0897】 使用描述在實例130中的方法學，用5-(三氟甲基)呋喃-3-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

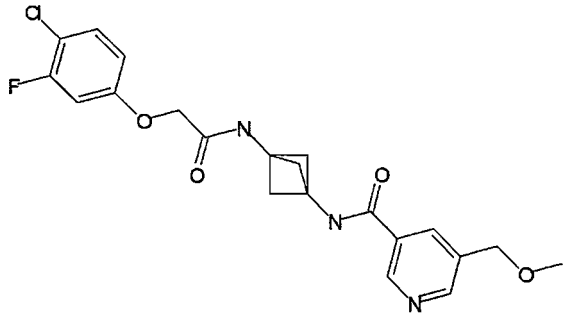


1718489 Xiangdong Xu

實例468：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺（化合物567）

【0898】 使用描述在實例130中的方法學，用3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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

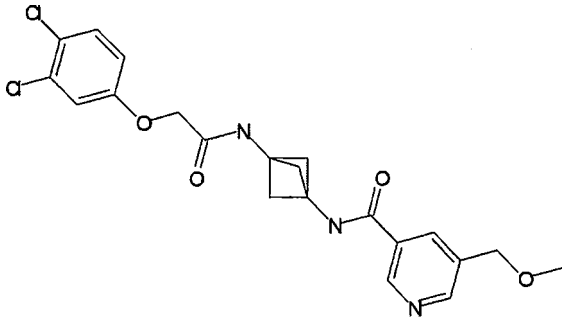
(q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (ddd, J = 12.7, 9.6, 1.8 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 18.3, 11.0, 7.9 Hz, 2H), 1.87 (dtd, J = 23.3, 13.5, 12.2, 5.9 Hz, 7H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 467.0 $(M+H)^+$。



1718530 Lei Shi

實例469：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(甲氧基甲基)吡啶-3-甲醯胺（化合物568）

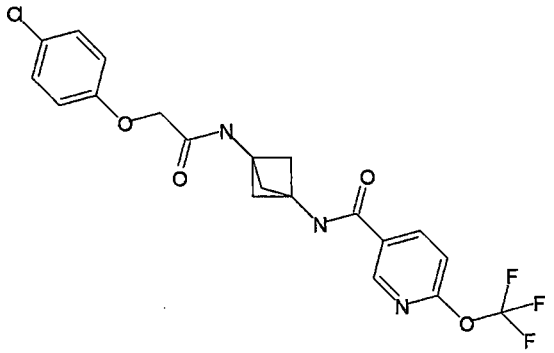
【0899】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 434 $(M+H)^+$。



1718531 Lei Shi

實例470：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(甲氧基甲基)吡啶-3-甲醯胺（化合物569）

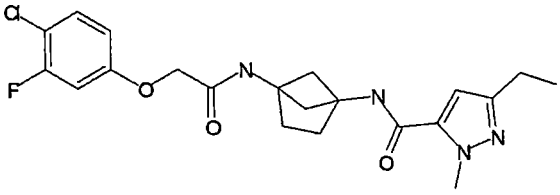
【0900】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 450 $(M+H)^+$。



1718532 Lei Shi

實例471：*N*-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(三氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺（化合物570）

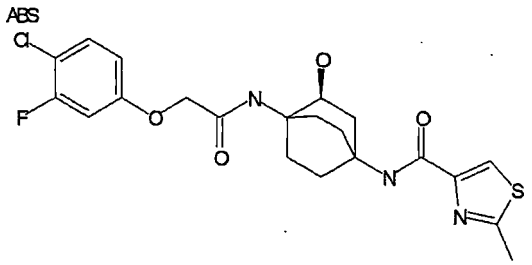
【0901】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 456 $(M+H)^+$。



1718533 Lei Shi

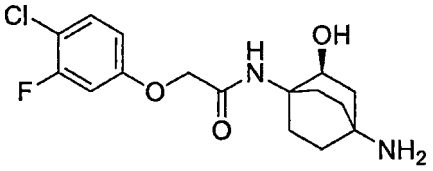
實例472：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-3-乙基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物571）

【0902】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1718601 Xiangdong Xu

實例473：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物572）

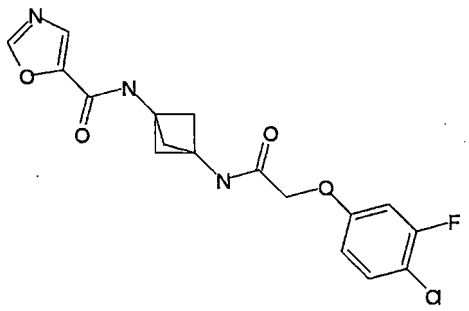


實例473A：N-[(2S)-4-胺基-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺，鹽酸

【0903】 藉由實例130E的手性製備型SFC分離該標題化合物，其為從柱上洗脫的第一個峰，隨後使用如描述在實例398A中的方法學藉由製備型HPLC以給出該標題化合物。^{1}H 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-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺

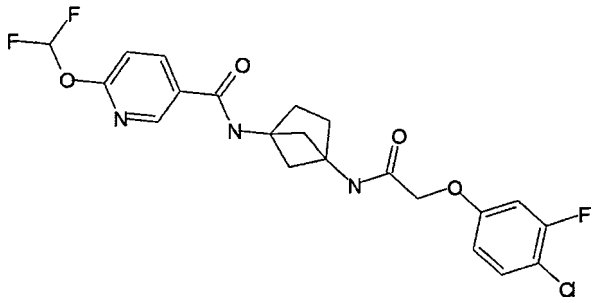
【0904】 將在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的實例473A（40.0 mg，0.105 mmol）、2-甲基噻唑-4-甲酸（17.36 mg，0.121 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.064 mL，0.369 mmol）的混合物用2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（50.1 mg，0.132 mmol）處理，並將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。將揮發物去除，並將殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中20%-100%乙腈，在Phenomenex® C18 10 μm（250 mm × 50 mm）柱上，在50 mL/分鐘的流速）進行純化以給出37 mg的呈固體的產物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1718602 Lei Shi

實例474：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物573）

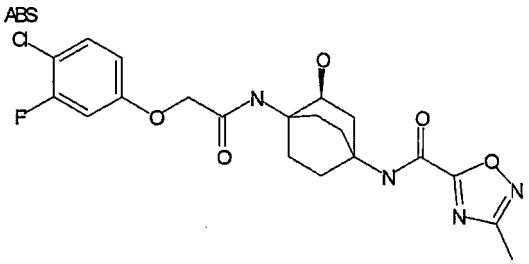
【0905】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.28 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 380 $(M+H)^+$。



1718603 Lei Shi

實例475：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺（化合物574）

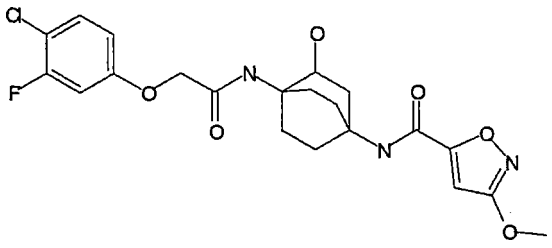
【0906】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 72.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 470 $(M+H)^+$。



1718684 Xiangdong Xu

實例476：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺（化合物575）

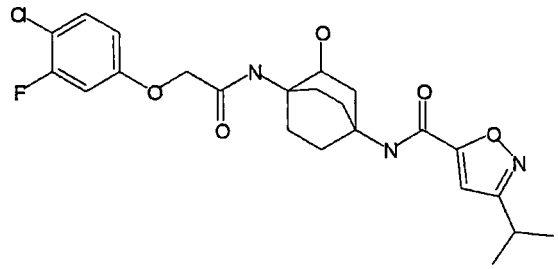
【0907】 使用描述在實例473中的方法學，用3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.37 (m, 4H), 2.12 - 1.75 (m, 7H); MS (ESI$^+$) *m/z* 453.1 $(M+H)^+$。



1718840 Xiangdong Xu

實例477：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲氧基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物576）

【0908】 使用描述在實例130中的方法學，用3-甲氧基-1,2-噁唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

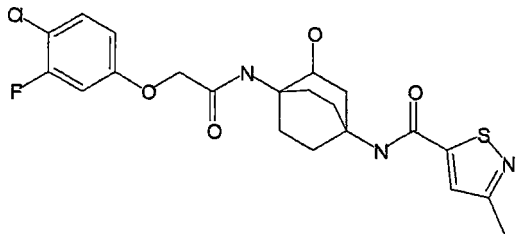


1718841 Xiangdong Xu

實例478：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-(丙烷-2-基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物577）

【0909】 使用描述在實例130中的方法學，用3-(丙烷-2-基)-1,2-噁唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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

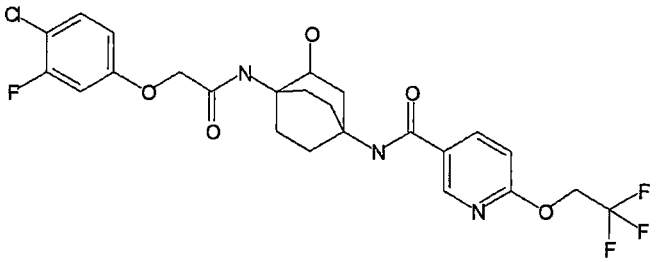
Hz, 1H), 3.03 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.35 (ddd, J = 12.5, 9.5, 1.9 Hz, 1H), 2.16 - 1.95 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.87 (tdd, J = 12.1, 7.2, 3.5 Hz, 5H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 480.1 $(M+H)^+$。



1718842 Xiangdong Xu

實例479：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2-噻唑-5-甲醯胺（化合物578）

【0910】 使用描述在實例130中的方法學，用3-甲基-1,2-噻唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

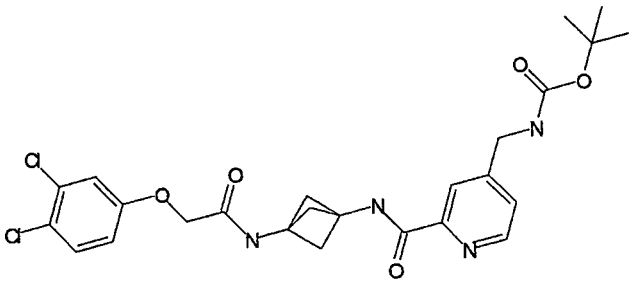


1718843 Xiangdong Xu

實例480：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-甲醯胺（化合物579）

【0911】 使用描述在實例130中的方法學，用6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^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),

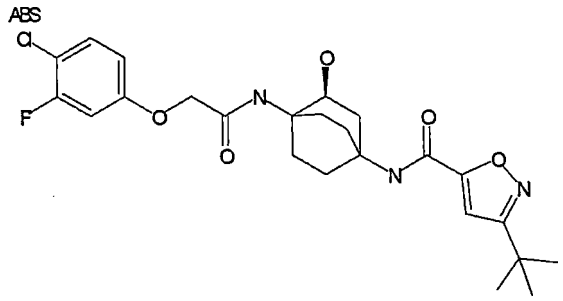
7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.05 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 2.38 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.18 - 1.77 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 546.2 $(M+H)^+$。



1718844 Lei Shi

實例481：*三級丁基*{[2-({3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}氨甲醯基)吡啶-4-基]甲基}胺基甲酸酯（化合物580）

【0912】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

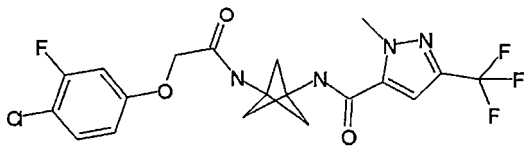


1719048 Xiangdong Xu

實例482：3-*三級丁基*-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物581）

【0913】 使用描述在實例473中的方法學，用3-三級丁基-1,2-噁唑-5-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

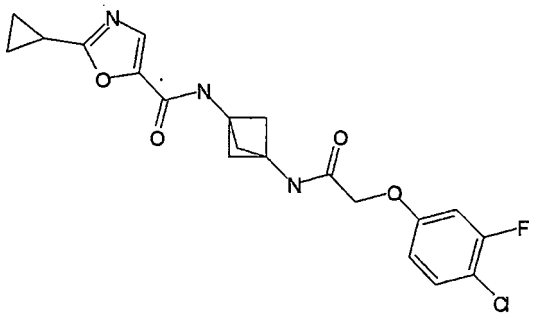
ppm 8.07 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.89 (dq, J = 24.1, 10.9, 9.1 Hz, 6H), 1.28 (s, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 494.1 $(M+H)^+$。



1719181 Jennifer Frost

實例483：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物582）

【0914】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

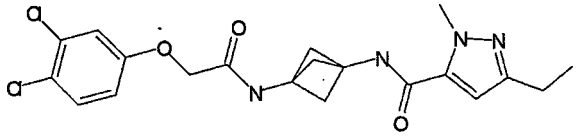


1719293 Lei Shi

實例484：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-環丙基-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物583）

【0915】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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),

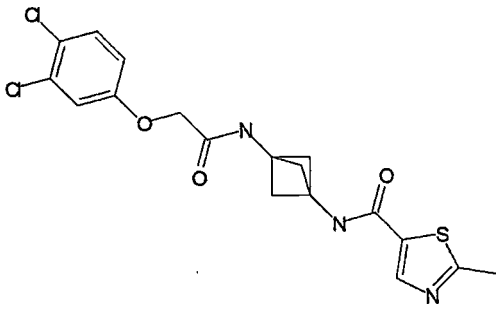
7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.12 - 0.99 (m, 4H); MS (ESI^+) *m/z* 420 $(M+H)^+$。



1719296 Lei Shi

實例485：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-乙基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物584）

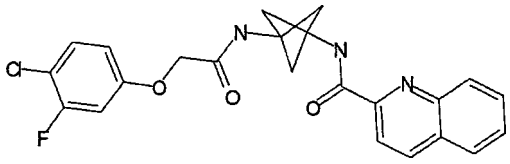
【0916】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 437 $(M+H)^+$。



1719297 Lei Shi

實例486：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物585）

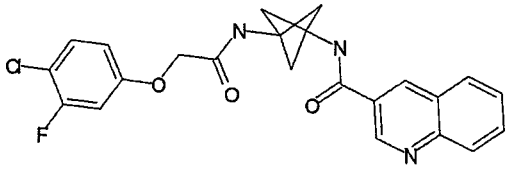
【0917】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.14 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 426 $(M+H)^+$。



1719597 Seungwon Chung

實例487：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}喹啉-2-甲醯胺（化合物586）

【0918】 描述在實例383中的反應和純化條件，用喹啉-2-甲酸取代喹喔啉-2-甲酸給出該標題化合物。^{1}H 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); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -114.07; MS (ESI$^+$) *m/z* 440 (M+H)$^+$。

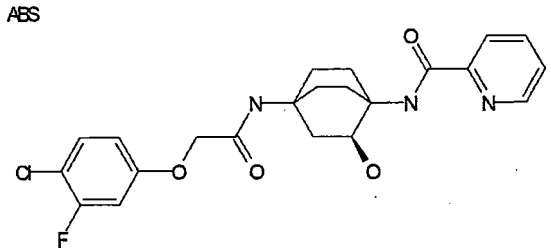


1719598 Seungwon Chung

實例488：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}喹啉-3-甲醯胺（化合物587）

【0919】 描述在實例383中的反應和純化條件，用喹啉-3-甲酸取代喹喔啉-2-甲酸給出該標題化合物。^{1}H 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),

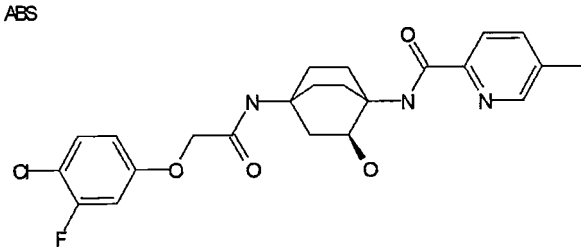
2.40 (s, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -74.90,-114.06; MS (ESI$^+$) *m/z* 440 (M+H)$^+$。



1719798 Qingwei Zhang

實例489：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物588）

【0920】 描述在實例384中的反應和純化條件，用吡啶甲酸取代2-氟苯甲酸給出該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。

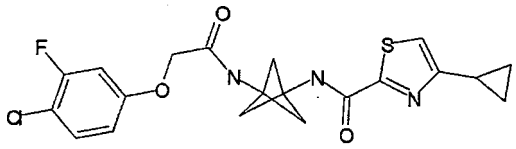


1719799 Qingwei Zhang

實例490：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物589）

【0921】 描述在實例384中的反應和純化條件，用5-甲基吡啶甲酸取代2-氟苯甲酸給出該標題化合物。^{1}H 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

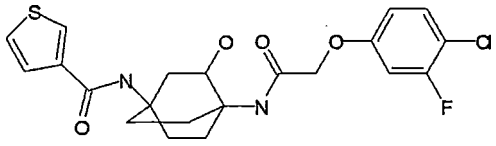
Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.81 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.65 - 2.10 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 462 $(M+H)^+$。



1719809 Jennifer Frost

實例491：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-環丙基-1,3-噻唑-2-甲醯胺（化合物590）

【0922】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。



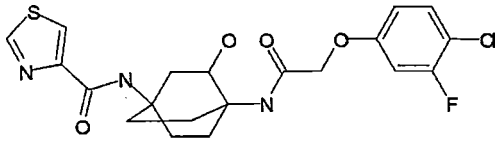
1720033 Kathy Sarris

實例492：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}噻吩-3-甲醯胺（化合物591）

【0923】 在4 mL小瓶中，添加噻吩-3-甲酸（9 mg，0.07 mmol）溶解在*N*,*N*-二甲基乙醯胺（0.5 mL）中的溶液，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六氟磷酸酯(V)（35 mg，0.09 mmol）溶解在*N*,*N*-二甲基乙醯胺（0.5 mL）中的溶液，隨後添加39 μL純的*N*,*N*-二異丙基乙胺。然後，添加實例130E（21.7 mg，0.06 mmol）溶解在*N*,*N*-二甲基乙醯胺（0.5 mL）中的溶液，並將反應在室溫下振搖30分鐘。然後將反應混合物藉由反相HPLC（三氟乙酸，

以下描述的方法）進行純化以提供標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

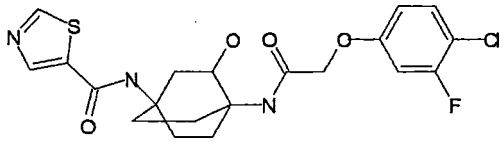
【0924】 反相HPLC方法：使用乙腈（A）和在水中0.1%三氟乙酸（B），在50 mL/分鐘的流速（0至0.5分鐘5% A，0.5至8.5分鐘線性梯度05%-100% A，8.7至10.7分鐘100% A，10.7至11分鐘線性梯度100%-05% A）。將樣品注射進1.5 mL的二甲亞碸：甲醇（1：1）中。使用安捷倫（Agilent）1100系列淨化系統，該系統包括以下元件：具有API-電灑源的安捷倫（Agilent）1100系列LC/MSD SL質譜儀；兩個安捷倫（Agilent）1100系列製備型泵；安捷倫（Agilent）1100系列等度泵；具有製備型（0.3 mm）流通池的安捷倫（Agilent）1100系列二極體陣列檢測器；安捷倫（Agilent）自動分離器、IFC-PAL餾分收集器/自動進樣器用於質譜儀使用的補充泵3：1甲醇：水，用0.1%甲酸，在1 mL/分鐘的流速。當目標質量的提取的離子層析圖（EIC）超過方法中規定的閾值時，會自動觸發餾分收集。該系統使用安捷倫（Agilent）化學工作站（版本B.10.03）、安捷倫（Agilent）A2Prep和Leap FractPal軟體進行控制，並配有用於數據匯出的定製Chemstation宏。



1720034 Kathy Sarris

實例493：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物592）

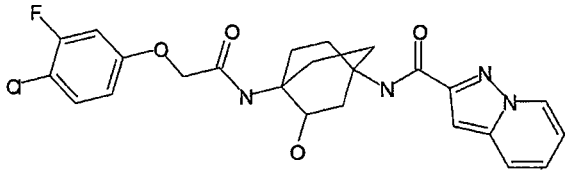
【0925】 使用描述在實例492中的方法學，用1,3-噻唑-4-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.13 (ddd, J = 9.3, 3.2, 1.2 Hz, 1H), 2.43 (ddd, 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 $(M+H)^+$。



1720035 Kathy Sarris

實例494：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物593）

【0926】 使用描述在實例492中的方法學，用1,3-噻唑-5-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

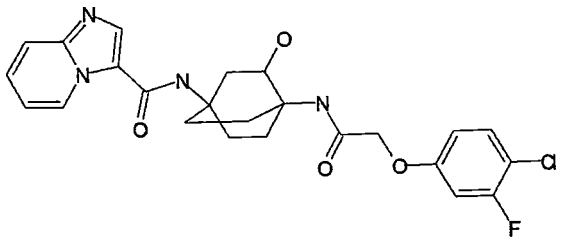


1720036 Kathy Sarris

實例495：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}吡唑并[1,5-*a*]吡啶-2-甲醯胺（化合物594）

【0927】 使用描述在實例492中的方法學，用吡唑并[1,5-*a*]吡啶-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66

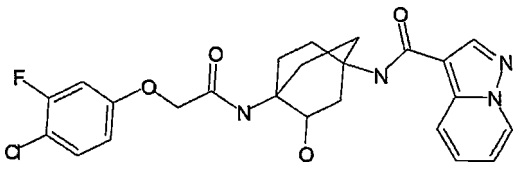
(dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (dt, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 9.0, 6.7, 1.0 Hz, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 6.97 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 2.45 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 4H), 1.97 - 1.79 (m, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 487.1 $(M+H)^+$。



1720037 Kathy Sarris

實例496：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺（化合物595）

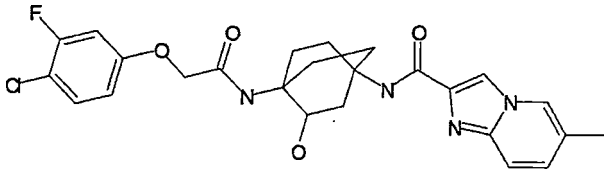
【0928】 使用描述在實例492中的方法學，用咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.56 (dt, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.15 (ddd, J = 9.5, 3.2, 1.4 Hz, 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 $(M+H)^+$。



1720038 Kathy Sarris

實例497：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲醯胺（化合物596）

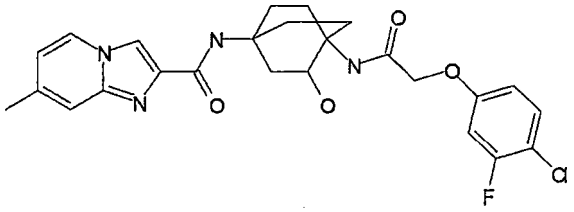
【0929】 使用描述在實例492中的方法學，用1-基}吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 - 8.67 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (dt, J = 8.9, 1.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 2H), 7.18 - 7.01 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 (ddd, J = 9.5, 3.2, 1.4 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.6 Hz, 1H), 2.13 - 1.77 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 487.1 $(M+H)^+$。



1720039 Kathy Sarris

實例498：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺（化合物597）

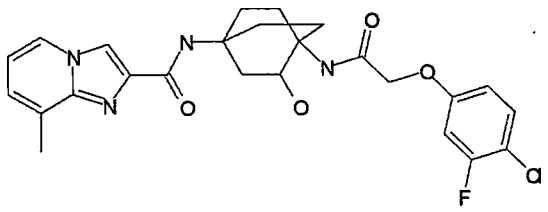
【0930】 使用描述在實例492中的方法學，用6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (ddd, J = 9.5, 3.1, 1.3 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 $(M+H)^+$。



1720040 Kathy Sarris

實例499：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-7-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺（化合物598）

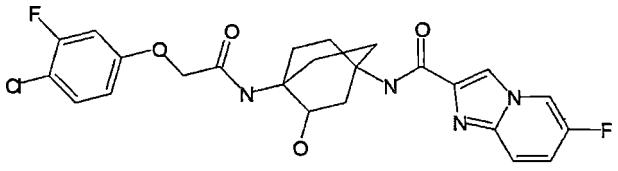
【0931】 使用描述在實例492中的方法學，用7-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (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 $(M+H)^+$。



1720041 Kathy Sarris

實例500：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺（化合物599）

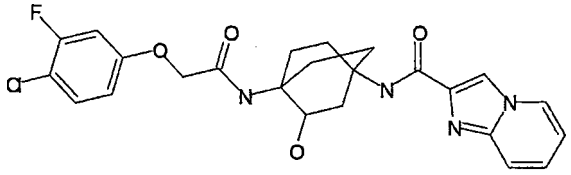
【0932】 使用描述在實例492中的方法學，用8-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 - 8.51 (m, 2H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 7.22 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (ddd, 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 $(M+H)^+$。



1720042 Kathy Sarris

實例501：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺（化合物600）

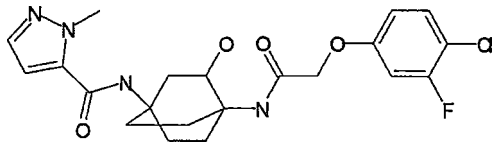
【0933】 使用描述在實例492中的方法學，用6-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.88 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 10.2, 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.81 (m, 1H), 4.48 (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 $(M+H)^+$。



1720043 Kathy Sarris

實例502：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺（化合物601）

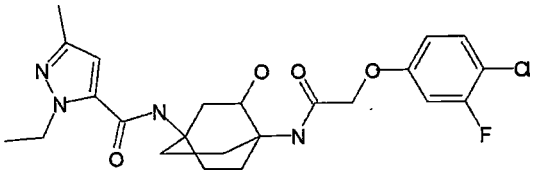
【0934】 使用描述在實例492中的方法學，用咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (dt, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 6.8, 5.7, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (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 $(M+H)^+$。



1720044 Kathy Sarris

實例503：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物602）

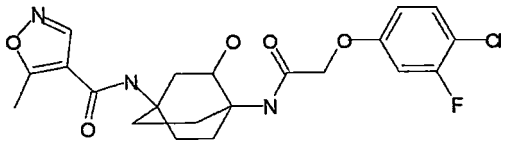
【0935】 使用描述在實例492中的方法學，用1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.75 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (ddd, J = 9.4, 3.2, 1.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.13 - 1.88 (m, 4H), 1.93 - 1.77 (m, 5H); MS (ESI$^+$) m/z 451.1 (M+H)$^+$。



1720045 Kathy Sarris

實例504：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物603）

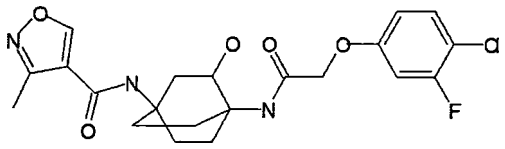
【0936】 使用描述在實例492中的方法學，用1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 2.37 (ddd, J = 13.1, 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)$^+$。



1720046 Kathy Sarris

實例505：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基-1,2-噁唑-4-甲醯胺（化合物604）

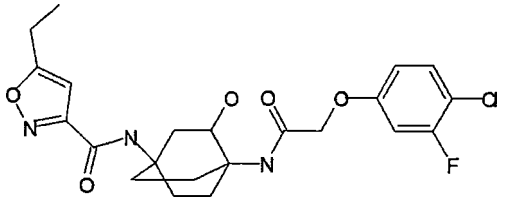
【0937】 使用描述在實例492中的方法學，用5-甲基-1,2-噁唑-4-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.10 - 1.80 (m, 9H); MS (ESI$^+$) m/z 452.0 (M+H)$^+$。



1720047 Kathy Sarris

實例506：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-4-甲醯胺（化合物605）

【0938】 使用描述在實例492中的方法學，用3-甲基-1,2-噁唑-4-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。

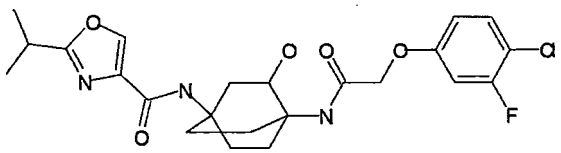


1720048 Kathy Sarris

實例507：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-乙基-1,2-噁唑-3-甲醯胺（化合物606）

【0939】 使用描述在實例492中的方法學，用5-乙基-1,2-噁唑-3-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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

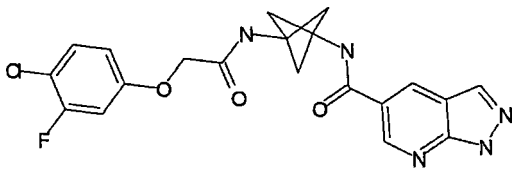
(d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (ddd, J = 9.7, 3.4, 1.3 Hz, 1H), 2.79 (qd, J = 7.5, 0.9 Hz, 2H), 2.38 (ddd, J = 12.2, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.12 - 1.78 (m, 9H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI^+) m/z 466.1 $(M+H)^+$。



1720049 Kathy Sarris

實例508：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-(丙烷-2-基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺（化合物607）

【0940】 使用描述在實例492中的方法學，用2-(丙烷-2-基)-1,3-噁唑-4-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

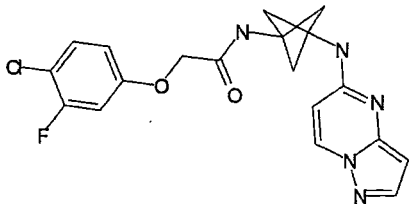


1720092 Seungwon Chung

實例509：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-甲醯胺（化合物608）

【0941】 描述在實例383中的反應和純化條件，用1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-甲酸取代喹噁啉-2-甲酸給出該標題化合物。^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

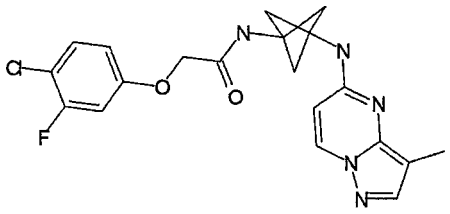
(s, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 430 $(M+H)^+$。



1720093 Seungwon Chung

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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物609）

【0942】 描述在實例294中的反應和純化條件，用5-氯吡唑并[1,5-*a*]嘧啶取代2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑給出該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

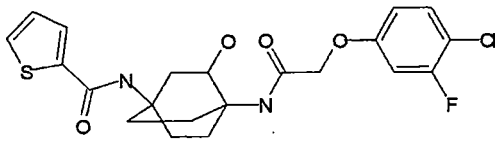


1720094 Seungwon Chung

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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物610）

【0943】 描述在實例294中的反應和純化條件，用5-氯-3-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶取代2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑給出該標題化合物。^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

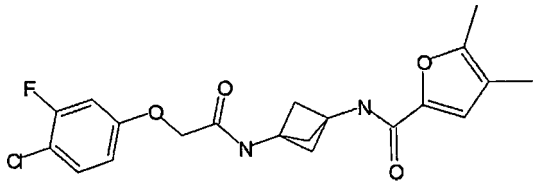
(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.09 (s, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 416 $(M+H)^+$。



1720095 Kathy Sarris

實例512：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}噻吩-2-甲醯胺（化合物611）

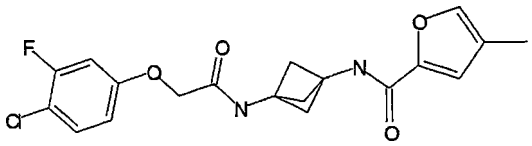
【0944】 使用描述在實例492中的方法學，用噻吩-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (dd, J = 3.8, 1.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.37 (ddd, 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 $(M+H)^+$。



1720499 Qingwei Zhang

實例513：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4,5-二甲基呋喃-2-甲醯胺（化合物612）

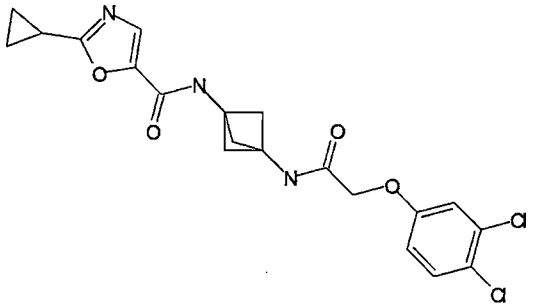
【0945】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用4,5-二甲基呋喃-2-甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.85 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 407 $(M+H)^+$。



1720500 Qingwei Zhang

實例514：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲基呋喃-2-甲醯胺（化合物613）

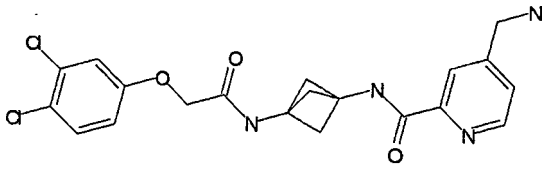
【0946】 描述在實例6D中的反應和純化條件，用4-甲基呋喃-2-甲酸取代實例6B給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.00 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 393 $(M+H)^+$。



1720554 Lei Shi

實例515：2-環丙基-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物614）

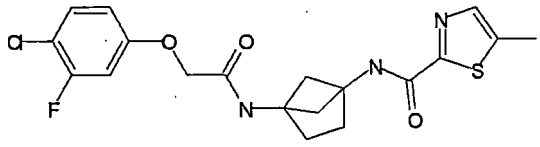
【0947】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.14 (tt, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 1.12 - 1.05 (m, 2H), 1.04 - 1.00 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 436 $(M+H)^+$。



1720555 Lei Shi

實例516：4-(胺基甲基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物615）

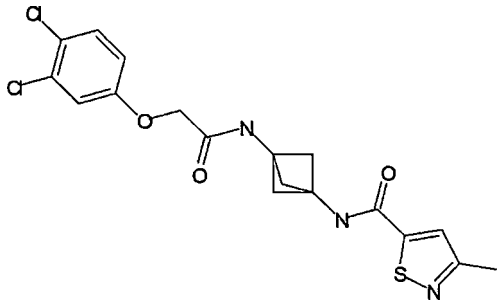
【0948】 描述在實例94中的反應和純化條件，用實例481的產物取代實例93的產物給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 435 $(M+H)^+$。



1720556 Lei Shi

實例517：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-5-甲基-1,3-噻唑-2-甲醯胺（化合物616）

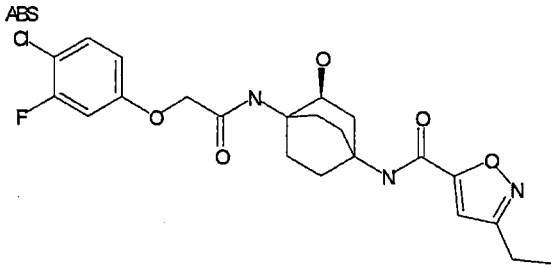
【0949】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 425 $(M+H)^+$。



1720557 Lei Shi

實例518：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基-1,2-噻唑-5-甲醯胺（化合物617）

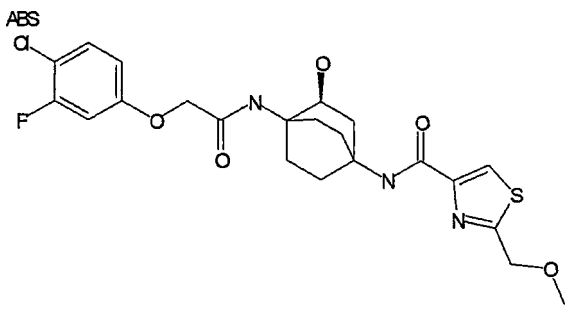
【0950】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 426 (M+H)$^+$。



1720635 Xiangdong Xu

實例519：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-乙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物618）

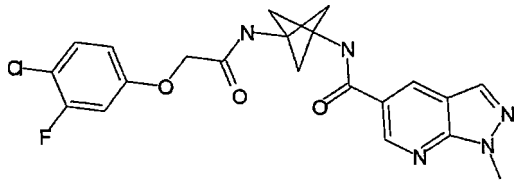
【0951】 使用描述在實例473中的方法學，用3-乙基-1,2-噁唑-5-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.01 (s, 1H), 7.42 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.59 (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)$^+$。



1720641 Xiangdong Xu

實例520：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物619）

【0952】 使用描述在實例473中的方法學，用2-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-4-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

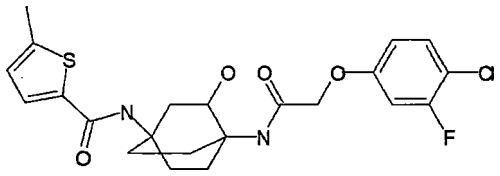


1721345 Seungwon Chung

實例521：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-甲醯胺（化合物620）

【0953】 向實例509（25 mg，0.058 mmol）的產物在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.3 mL）中的溶液中添加甲基碘化物（0.06 mL，0.116 mmol）和K_2CO_3（24.1 mg，0.174 mmol）。將反應混合物在60°C下攪拌3小時，並然後用製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（20 mg，0.045 mmol，77%產率）。^{1}H 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),

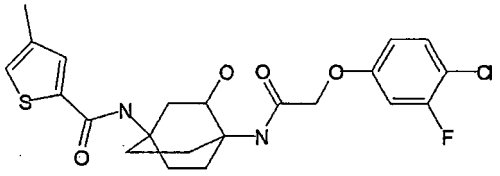
7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 444 $(M+H)^+$。



1721534 Kathy Sarris

實例522：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基噻吩-2-甲醯胺（化合物621）

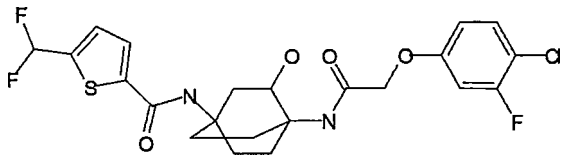
【0954】 使用描述在實例492中的方法學，用5-甲基噻吩-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.76 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 2.43 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.10 - 1.82 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 467.1 $(M+H)^+$。



1721535 Kathy Sarris

實例523：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-甲基噻吩-2-甲醯胺（化合物622）

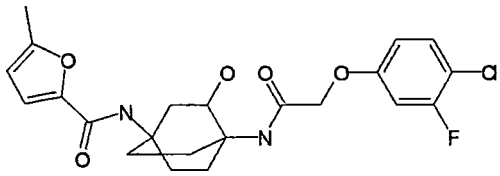
【0955】 使用描述在實例492中的方法學，用4-甲基噻吩-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 2.38 (ddd, J = 12.7, 9.5, 2.4 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 $(M+H)^+$。



1721536 Kathy Sarris

實例524：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(二氟甲基)噻吩-2-甲醯胺（化合物623）

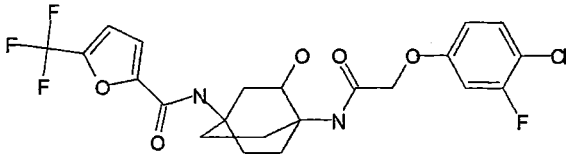
【0956】 使用描述在實例492中的方法學，用5-(二氟甲基)噻吩-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 (dt, J = 3.7, 1.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.11 - 1.79 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 503.1 $(M+H)^+$。



1721537 Kathy Sarris

實例525：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基呋喃-2-甲醯胺（化合物624）

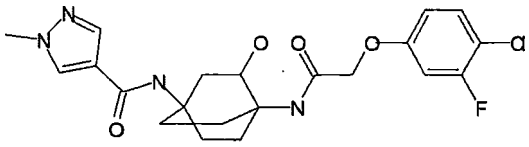
【0957】 使用描述在實例492中的方法學，用5-甲基呋喃-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 3.4, 1.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.43 - 2.28 (m, 4H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 7H); MS (ESI$^+$) *m/z* 451.1 $(M+H)^+$。



1721538 Kathy Sarris

實例526：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(三氟甲基)呋喃-2-甲醯胺（化合物625）

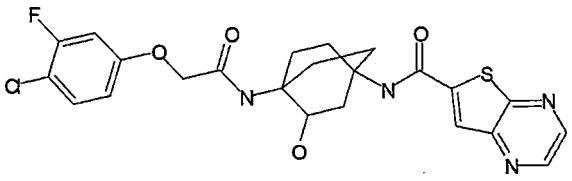
【0958】 使用描述在實例492中的方法學，用5-(三氟甲基)呋喃-2-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (dt, J = 9.6, 1.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.11 - 1.78 (m, 9H); MS (ESI$^+$) m/z 505.0 $(M+H)^+$。



1721539 Kathy Sarris

實例527：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺（化合物626）

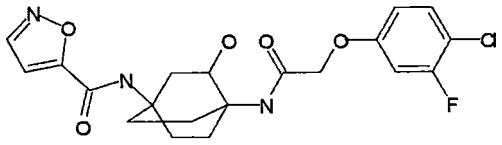
【0959】 使用描述在實例492中的方法學，用1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.79 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 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 $(M+H)^+$。



1721540 Kathy Sarris

實例528：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}噻吩並[2,3-*b*]吡啡-6-甲醯胺（化合物627）

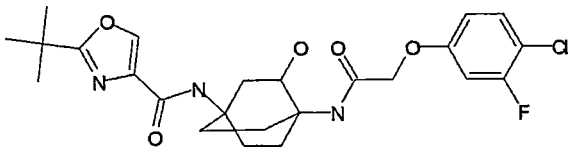
【0960】 使用描述在實例492中的方法學，用噻吩並[2,3-*b*]吡啡-6-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 2.44 (ddd, J = 12.6, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 2.10 - 1.88 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 505.1 $(M+H)^+$。



1721541 Kathy Sarris

實例529：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物628）

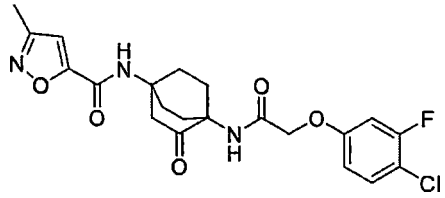
【0961】 使用描述在實例492中的方法學，用2-噁唑-5-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (ddd, J = 9.4, 3.3, 1.3 Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.11 - 1.77 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 438.0 $(M+H)^+$。



1721542 Kathy Sarris

實例530：2-*三級丁基*-*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,3-噁唑-4-甲醯胺（化合物629）

【0962】 使用描述在實例492中的方法學，用2-*三級丁基*-1,3-噁唑-4-甲酸取代噻吩-3-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

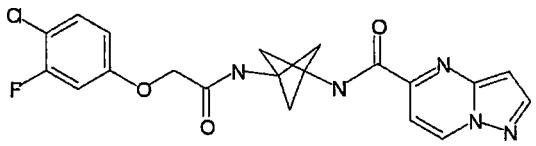


1721639 Xiangdong Xu

實例531：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物630）

【0963】 將實例130D（0.14 g，0.154 mmol）、3-甲基異噁唑-5-甲酸（0.024 g，0.192 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.094 mL，0.539 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的懸浮液用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六氟磷酸酯(V)（0.088 g，0.231 mmol）處理，並將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將揮發物在高真空下去除，並將殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中10%-95%乙腈，在Phenomenex® C18 5 μm（250 mm x 21.2 mm）柱上，在25 mL/分鐘的流速）進行純化以給出該標題化合物。^{1}H 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),

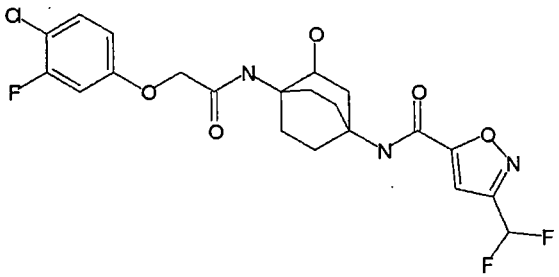
2.44 (dt, J = 13.1, 9.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (t, J = 8.3 Hz, 4H), 1.93 - 1.83 (m, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 450.1 $(M+H)^+$。



1721647 Seungwon Chung

實例532：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-甲醯胺（化合物631）

【0964】 描述在實例383中的反應和純化條件，用吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-甲酸取代喹噁啉-2-甲酸給出該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

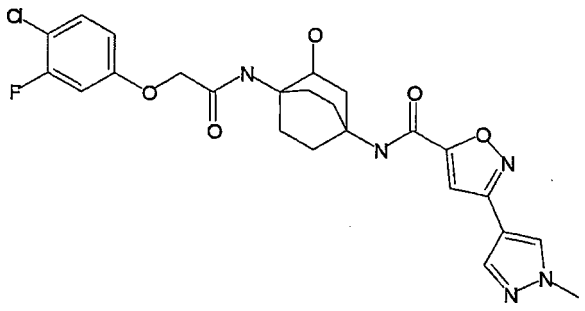


1721711 Xiangdong Xu

實例533：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物632）

【0965】 使用描述在實例130中的方法學，用實例555F的產物取代5-(二氟甲基)吡啡-2-甲酸來製備該標題化合物。^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,

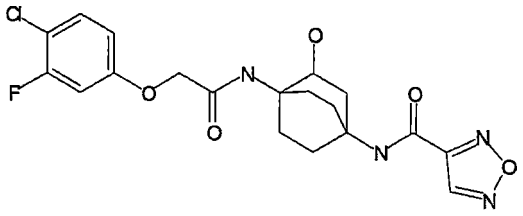
11.1, 8.0 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.89 (dtdd, J = 13.2, 9.5, 7.1, 4.5 Hz, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 488.1 $(M+H)^+$。



1721712 Xiangdong Xu

實例534：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物633）

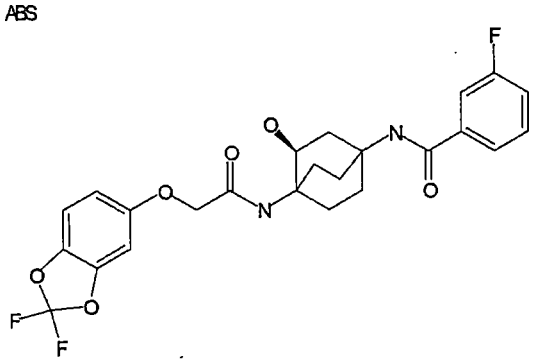
【0966】 使用描述在實例130中的方法學，用3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,2-噁唑-5-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 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 $(M+H)^+$。



1721713 Xiangdong Xu

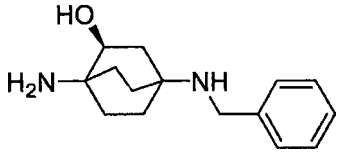
實例535：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺（化合物634）

【0967】 使用描述在實例130中的方法學，用1,2,5-噁二唑-3-甲酸取代5-(二氟甲基)吡咔-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1721743 Yunsong Tong

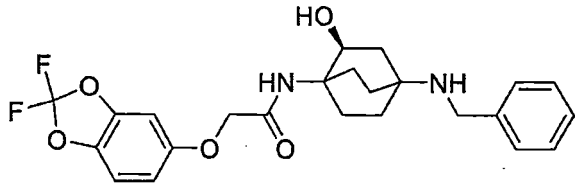
實例536：*N*-[(3*S*)-4-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-3-氟苯甲醯胺（化合物635）



實例536A：(2S)-1-胺基-4-(苄基胺基)二環[2.2.2]辛烷-2-醇，鹽酸

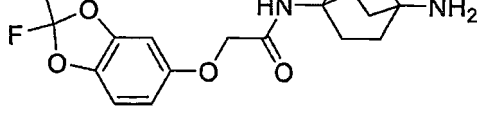
【0968】 將實例362A（0.56 g，1.77 mmol）的產物、$MgSO_4$（1 M，90 μL）、煙醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH，50 mg/mL，224 μL）混合在11 mL的磷酸鉀緩衝液（120 mm，pH = 7.0）和5.6 mL的異丙醇中。向此溶液中添加溶解在5.4 mL的相同的磷酸鉀緩衝液中的Codexis KRED P02C2酶（50.4 mg）。將該反應在30°C下攪拌過夜。將揮發性組分（異丙醇）和部分的水在真空中去除。將剩餘的水性級分用飽和水性NaOH調節至pH = 10.5並凍幹。將所得粉末用乙酸乙

酯（2 × 25 mL）漿化，過濾，並將固體用乙酸乙酯洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將濃縮物溶解在甲醇（約10 mL）中並用在1,4-二噁烷（3 mL）中的3N HCl處理。將該溶液攪拌5分鐘並濃縮。將濃縮物在丙酮中漿化並過濾。將濾液在減壓下濃縮，並將所得固體在真空中乾燥以提供該標題化合物（0.46 g，82%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 247.3 $(M+H)^+$。



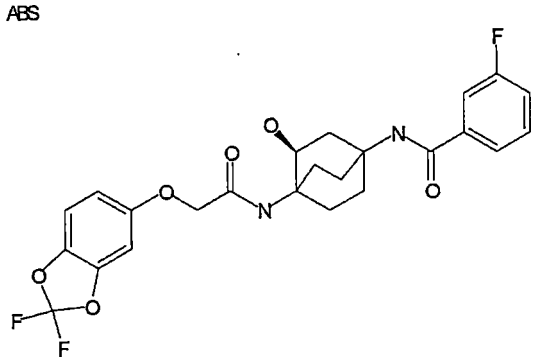
實例536B：N-[(2S)-4-(苄基胺基)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺

【0969】 將實例29B（0.62 g，2.67 mmol）的產物、三乙胺（0.68 mL，4.85 mmol）和*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*-甲基甲烷胺六氟磷酸鹽*N*氧化物（HATU，1.014 g，2.67 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（6 mL）中的溶液攪拌10分鐘並逐滴添加至實例536A（0.39 g，1.21 mmol）的產物在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（6 mL）中的懸浮液中。將反應混合物攪拌1小時並用2.5 M氫氧化鈉（2.91 mL，7.27 mmol）處理。將混合物攪拌3小時，用鹽水淬滅，並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物在40 g矽膠柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH（18 : 1 : 0.1）洗脫進行純化以提供該標題化合物（0.48 g，1.04 mmol，86%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 461.2 $(M+H)^+$。



實例536C：N-[(2S)-4-胺基-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺

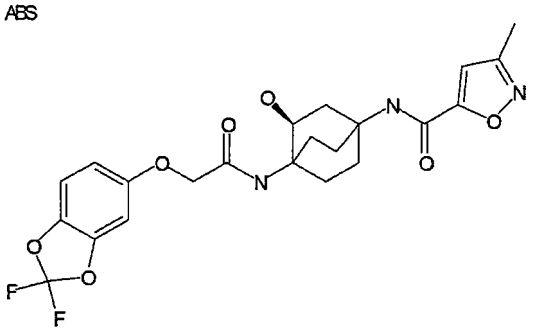
【0970】 在20 mL用氬氣吹掃的Barnstead Hastelloy® C反應器，將在四氫呋喃（5.3 mL）中的實例536B（400 mg，0.87 mmol）的產物添加至20% $Pd(OH)_2/C$（83 mg，0.060 mmol，51%在水中）。在50 psi的氮氣下在25°C下，將混合物攪拌19小時。將混合物過濾並在減壓下濃縮。將濃縮物在12 g矽膠柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用$CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$（9 : 1 : 0.1）洗脫進行純化以提供該標題化合物（0.216 g，0.58 mmol，67%產率）。MS (ESI^+) *m/z* 371.1 $(M+H)^+$。



實例536D：N-[(3S)-4-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-3-氟苯甲醯胺

【0971】 向在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的實例536C（52.0 mg，0.140 mmol）的產物的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）和*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*-甲基甲烷胺六氟磷酸鹽N氧化物（HATU，80 mg，0.211 mmol）。將混合物攪拌2小時。將反應混合物用鹽水淬滅並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例273E中的方案）進行純化以提供該標題化合物（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

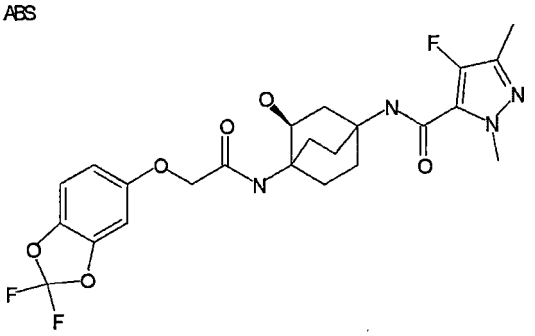
Hz, 1H), 5.09 (s, brd, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.8, 3.2 Hz, 1H), 2.35 (ddd, J = 12.4, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.17 - 1.72 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 493.0 $(M+H)^+$。



1721744 Yunsong Tong

實例537：*N*-[(3*S*)-4-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物636）

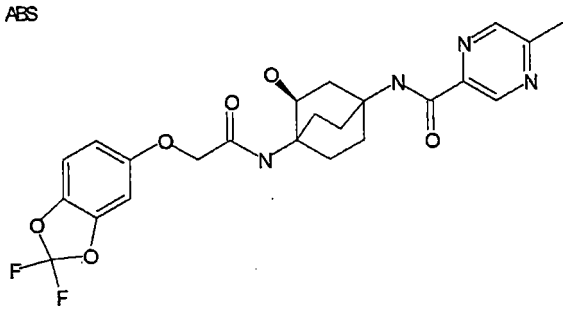
【0972】 描述在實例536D中的反應，用3-甲基異噁唑-5-甲酸取代3-氟苯甲酸給出該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (dq, J = 13.1, 4.5, 3.8 Hz, 1H), 2.32 (ddd, J = 12.4, 9.7, 2.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.13 - 1.76 (m, 9H); MS (ESI^+) *m/z* 480.1 $(M+H)^+$。



1721745 Yunsong Tong

實例538：*N*-[(3*S*)-4-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-4-氟-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物637）

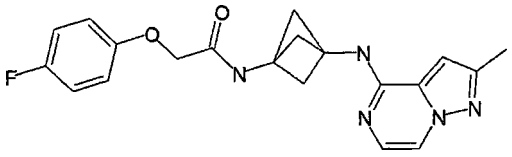
【0973】 描述在實例536D中的反應，用4-氟-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸取代3-氟苯甲酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.31 (ddd, J = 12.4, 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.11 - 1.76 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 511.2 $(M+H)^+$。



1721746 Yunsong Tong

實例539：*N*-[(3*S*)-4-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-5-甲基吡啡-2-甲醯胺（化合物638）

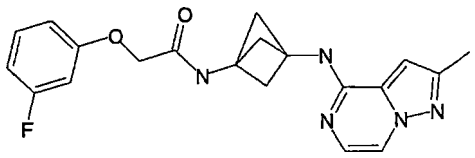
【0974】 描述在實例536D中的反應，用5-甲基吡啡-2-甲酸取代3-氟苯甲酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.11 - 3.92 (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 $(M+H)^+$。



1721795 Qingwei Zhang

實例540：2-(4-氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物639）

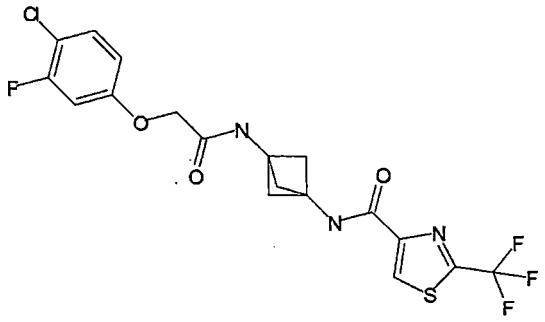
【0975】 描述在實例323中的反應和純化條件，用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (br s, 2H), 7.94 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.88 (br s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 382 (M+H)$^+$。



1721796 Qingwei Zhang

實例541：2-(3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物640）

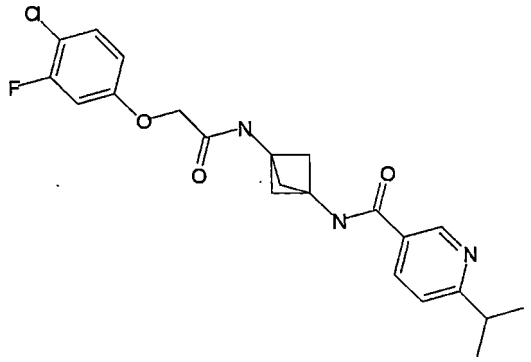
【0976】 描述在實例323中的反應和純化條件，用2-(3-氟苯氧基)乙酸取代2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (br s, 2H), 7.94 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.36 (q, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.80 - 6.90 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 382 (M+H)$^+$。



1721798 Lei Shi

實例542：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物641）

【0977】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

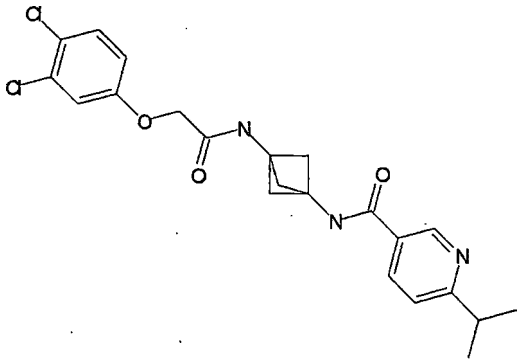


1721799 Lei Shi

實例543：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(丙烷-2-基)吡啶-3-甲醯胺（化合物642）

【0978】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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,

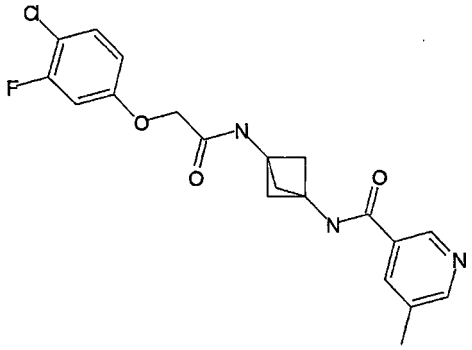
2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.06 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.35 (s, 6H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 432 $(M+H)^+$。



1721800 Lei Shi

實例544：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(丙烷-2-基)吡啶-3-甲醯胺（化合物643）

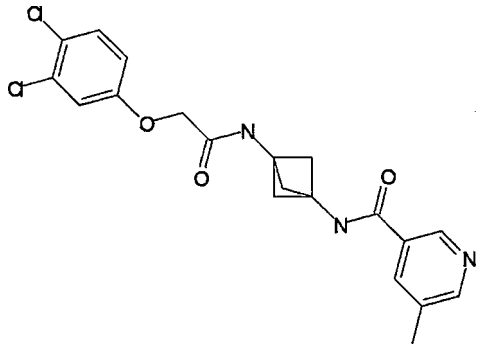
【0979】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.89 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.06 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 6H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 448 $(M+H)^+$。



1721801 Lei Shi

實例545：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基吡啶-3-甲醯胺（化合物644）

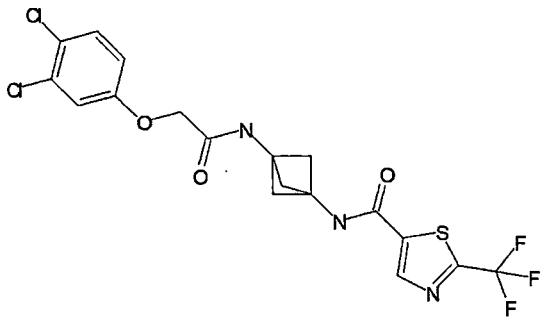
【0980】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.37 - 2.33 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 404 $(M+H)^+$。



1721802 Lei Shi

實例546：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基吡啶-3-甲醯胺（化合物645）

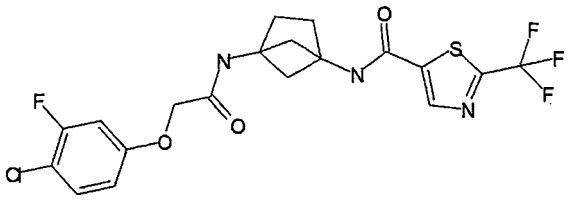
【0981】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 - 8.53 (m, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 - 2.32 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 420 $(M+H)^+$。



1721803 Lei Shi

實例547：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物646）

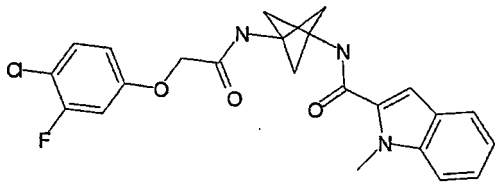
【0982】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.62 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 - 8.58 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 497 $(M+NH_4)^+$。



1721804 Lei Shi

實例548：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物647）

【0983】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+NH_4)^+$。

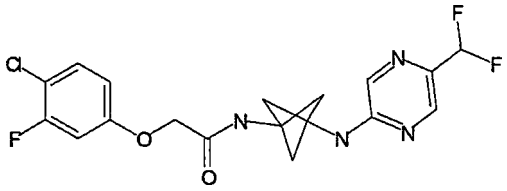


1721834 Seungwon Chung

實例549：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-1*H*-吲哚-2-甲醯胺（化合物648）

【0984】 描述在實例383中的反應和純化條件，用1-甲基-1*H*-吲哚-2-甲酸取代喹喔啉-2-甲酸給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1722009 Seungwon Chung

實例550：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[5-(二氟甲基)吡啉-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物649）

550A

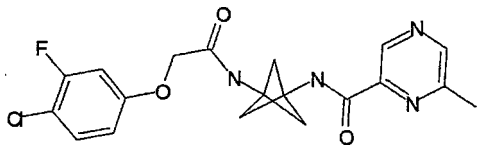
實例550A：2-氯-5-(二氟甲基)吡啉

【0985】 向5-氯吡啉-2-甲醛（500 mg，3.51 mmol）在CH_2Cl_2（10 mL）中的溶液中添加(二乙基胺基)二氟銃四氫硼酸鹽（2.0 g，8.77 mmol）和三乙胺三氫氟化物（0.57 mL，3.51 mmol）。將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時。將反應混合物用水稀釋並用CH_2Cl_2萃取。將有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物的純化經由柱層析法（SiO_2，庚烷：乙酸乙酯0-65%），給出標題化合物（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)吡啉-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺

【0986】 描述在實例294中的反應和純化條件，用實例550A的產物取代2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑給出該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

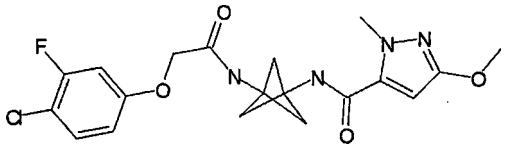
8.77 (s, 1H), 8.35 - 8.22 (m, 2H), 7.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.70 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 413 $(M+H)^+$。



1722070 Jennifer Frost

實例551：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-甲基吡啡-2-甲醯胺（化合物650）

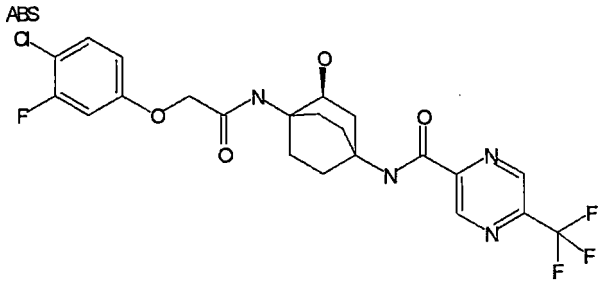
【0987】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 405 $(M+H)^+$。



1722071 Jennifer Frost

實例552：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物651）

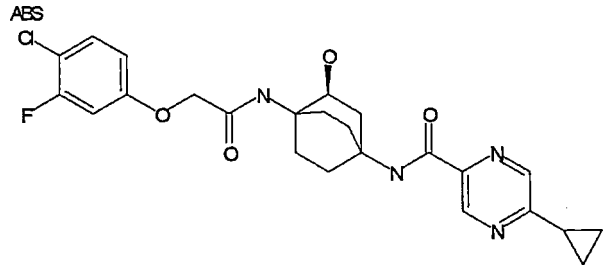
【0988】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 423 $(M+H)^+$。



1722145 Xiangdong Xu

實例553：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(三氟甲基)吡啡-2-甲醯胺（化合物652）

【0989】 使用描述在實例473中的方法學，用5-(三氟甲基)吡啡-2-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

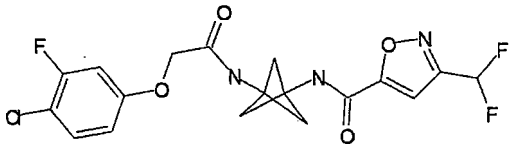


1722146 Xiangdong Xu

實例554：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-環丙基吡啡-2-甲醯胺（化合物653）

【0990】 使用描述在實例473中的方法學，用5-環丙基吡啡-2-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1722176 Jennifer Frost

實例555：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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

【0991】 在20°C下，向羥基胺鹽酸（2.0 g，28.8 mmol）在水（20 mL）中的溶液中添加$NaHCO_3$（3.87 g，46.1 mmol）在水（20 mL）中的溶液，然後在20°C下添加2,2-二甲氧基乙醛（5 g，28.8 mmol）在2-甲氧基-2-甲基丙烷（30 mL）中的溶液，並將所得溶液在20°C下攪拌12小時。將混合物用乙酸乙酯萃取（2 × 100 mL），並將合併的有機級分經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮以給出標題化合物（3.5 g，26.4，92%產率）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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-2,2-二甲氧基亞氨代乙醯基氯化物

【0992】 在0°C下，向實例555A（3.5 g，26.4 mmol）的產物在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（50 mL）中的溶液中添加*N*-氯代琥珀醯亞胺（NCS，4.24 g，31.7 mmol）。然後在攪拌下經16小時允許該反應混合物溫至20°C。將反應混合物用水（150 mL）稀釋並用CH_2Cl_2（3 × 200 mL）萃取。將合併的有機級分用鹽水洗滌（3 × 200

mL），過濾並在減壓下濃縮以給出該標題化合物（3.3 g，19.3 mmol，73%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.58 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.42 (s, 6H)。

實例555C：甲基3-(二甲氧基甲基)異噁唑-5-甲酸酯

【0993】 在5°C下，向甲炔酸甲酯（3.15 g，37.5 mmol）在甲苯（100 mL）中的溶液中添加實例555B（3.2 g，18.75 mmol）的產物。然後，在5°C下逐滴添加*N,N*-二異丙基乙胺（3.60 mL，20.6 mmol），並允許該混合物溫至環境溫度並攪拌12小時。將反應混合物用水（100 mL）稀釋並用乙酸乙酯萃取（2 × 100 mL）。將合併的有機級分經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物經由柱層析法（SiO_2，石油醚和乙酸乙酯（100：1至50：1））進行純化以給出該標題化合物（2.2 g，10.4 mmol，55%產率）。^{1}H 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：甲基3-甲醯基異噁唑-5-甲酸酯

【0994】 將在三氟乙酸（30 mL）和水（3 mL）中的實例555C（2.1 g，9.92 mmol）的產物的混合物在20°C下攪拌12小時。將該混合物用水（100 mL）稀釋並用CH_2Cl_2（3 × 100 mL）萃取。將合併的有機級分用飽和水性$NaHCO_3$洗滌（小心地），用鹽水（100 mL）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。將混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮以給出該標題化合物。^{1}H 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：甲基3-(二氟甲基)異噁唑-5-甲酸酯

【0995】 在-40°C在N_2下，向實例555D（1.05 g，6.43 mmol）的產物在CH_2Cl_2（50 mL）中的溶液中添加二乙基胺基三氟化硫（DAST，1.7 mL，12.9 mmol），並允許所得溶液溫至20°C並攪拌12小時。將反應用飽和水性$NaHCO_3$淬滅，並將各層分離。將有機級分用鹽水洗滌（100 mL），經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下

濃縮以給出該標題化合物(1.0 g，5.1 mmol，79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.15 (s, 1H), 6.66-6.99 (m, 1H), 3.98-4.03 (m, 3H)。

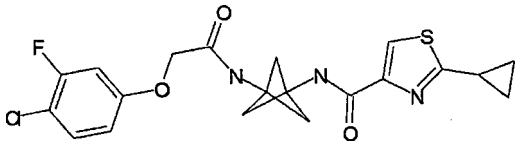
實例555F：3-(二氟甲基)異噁唑-5-甲酸

【0996】 在0°C下，向實例555E（0.95 g，4.8 mmol）的產物在四氫呋喃（20 mL）、甲醇（5 mL）和水（5 mL）中的溶液中添加LiOH（0.23 g，9.7 mmol），並將所得溶液在20°C下攪拌2小時。將該材料在減壓下濃縮，並將殘餘物用水（20 mL）稀釋並用CH_2Cl_2（50 mL）萃取。將水性層藉由添加水性HCl（0.5 M）調節至pH = 1，並將所得混合物用乙酸乙酯萃取（2 × 50 mL）。將乙酸乙酯萃取物合併，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮至該標題化合物（0.73 g，4.4 mmol，91%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺

【0997】 向在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（3 mL）中的實例4A（0.1 g，0.35 mmol）的產物和實例555F（0.057 g，0.35 mmol）的產物的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[]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（HATU，0.147 g，0.386 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時並然後用飽和水性$NaHCO_3$（20 mL）和乙酸乙酯（20 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用乙酸乙酯萃取（3 × 10 mL）。將合併的有機級分經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物進行純化經由柱層析法（SiO_2，75%乙酸乙酯/庚烷）並然後藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，50 × 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（0.07 g，0.16 mmol，46%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.68 (s, 1H), 8.77 (s, 1H),

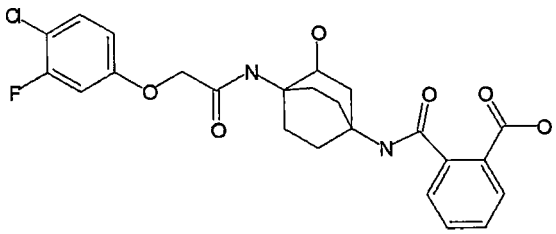
7.61 - 7.14 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 430 $(M+H)^+$。



1722177 Jennifer Frost

實例556：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-環丙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物655）

【0998】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

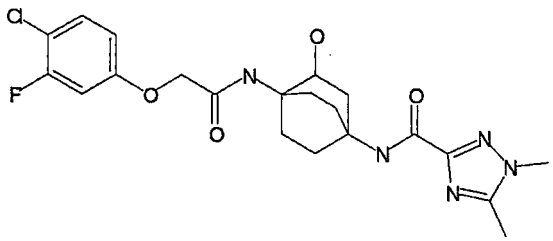


1722289 Xiangdong Xu

實例557：2-({4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}氨甲醯基)苯甲酸（化合物656）

【0999】 將在水（3 mL）中的實例130E（200 mg，0.527 mmol）、*N*-乙氧羰基鄰苯二甲醯亞胺（139 mg，0.633 mmol）和碳酸鉀（200 mg，1.450 mmol）的混合物在環境溫度下攪拌16小時。添加乙腈（3 mL）和過量*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺，並將混合物在50°C下攪拌另外的48小時。將揮發物去除，並將殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中20%-100%乙腈，在Phenomenex® C18 5 μm

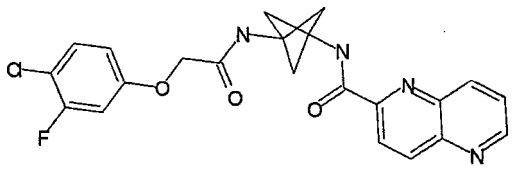
（250 mm x 21.2 mm）柱上，在25 mL/分鐘的流速）進行純化以給出30 mg的呈白色固體的產物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.83 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.24 (m, 4H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 2.36 (ddd, 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 $(M+H)^+$。



1722291 Xiangdong Xu

實例558：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,5-二甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺（化合物657）

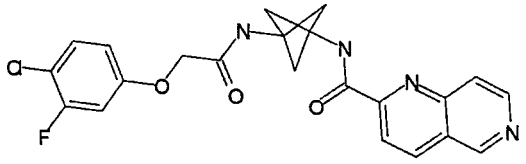
【1000】 使用描述在實例130中的方法學，用1,5-二甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸取代5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.40 (s, 4H), 2.13 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 8H); MS (ESI$^+$) *m/z* 466.2 $(M+H)^+$。



1722292 Seungwon Chung

實例559：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,5-萘啶-2-甲醯胺（化合物658）

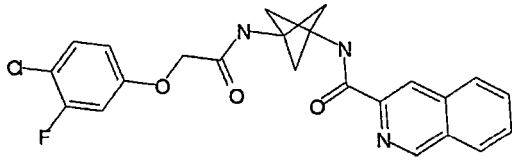
【1001】 描述在實例383中的反應和純化條件，用1,5-萘啶-2-甲酸取代喹喔啉-2-甲酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.49 (s, 1H), 9.12 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.54 (dt, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, 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)$^+$。



1722293 Seungwon Chung

實例560：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,6-萘啶-2-甲醯胺（化合物659）

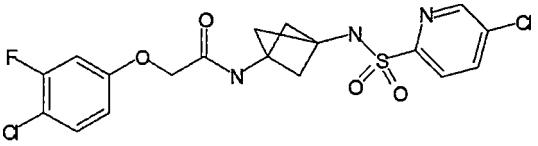
【1002】 描述在實例383中的反應和純化條件，用1,6-萘啶-2-甲酸取代喹喔啉-2-甲酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.58 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 8.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.42 (s, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -74.91, -114.11 MS (ESI$^+$) *m/z* 442 (M+H)$^+$。



1722294 Seungwon Chung

實例561：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}異喹啉-3-甲醯胺（化合物660）

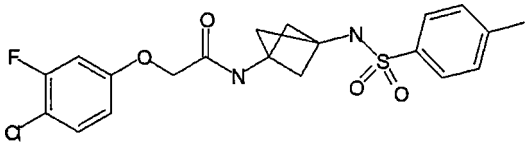
【1003】 描述在實例383中的反應和純化條件，用異喹啉-3-甲酸取代喹喔啉-2-甲酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.58 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 8.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.42 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 440 $(M+H)^+$。



1702155 Yunsong Tong

實例562：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(5-氯吡啶-2-磺醯基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物661）

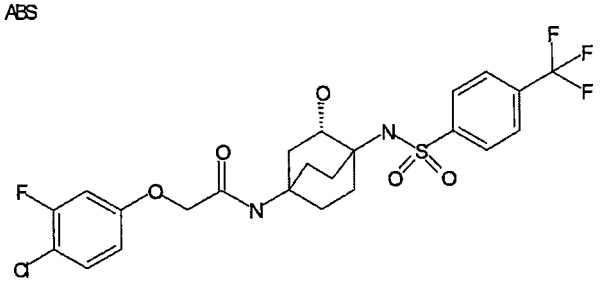
【1004】 向實例3B（60.0 mg，0.187 mmol）和5-氯吡啶-2-磺醯氯（43.6 mg，0.205 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的溶液中添加三乙胺（0.065 mL，0.467 mmol）。將混合物攪拌2小時，用飽和的$NaHCO_3$和鹽水淬滅，並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層濃縮，並將殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例273E中的方案）進行純化以提供該標題化合物（26.7 mg，31%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 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 $(M+H)^+$。



1702582 Yunsong Tong

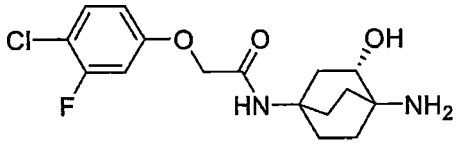
實例563：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(4-甲基苯-1-磺醯基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物662）

【1005】 描述在實例562中的反應，用對甲苯磺醯氯取代5-氯吡啶-2-磺醯氯給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 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 $[M+H]^+$。



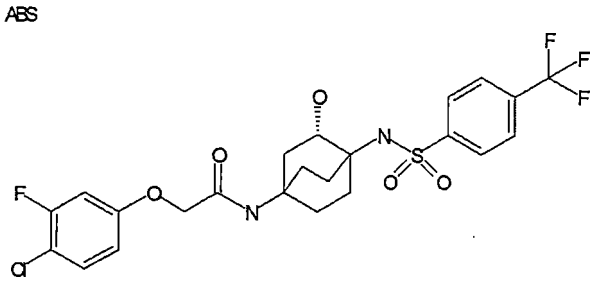
1709785 Yunsong Tong

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}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物663）



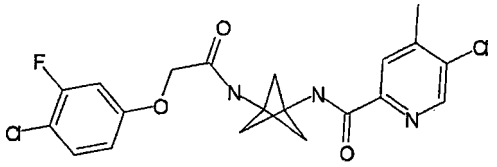
實例564A：N-[(3S)-4-胺基-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【1006】 將在乙醚（100 mL）中的實例308A（4.5 g，9.85 mmol）和氯化氫（4 N，在1,4-二噁烷中，10.0 mL，40.0 mmol）的混合物在室溫下攪拌16小時。將揮發物去除，並將殘餘物用CH_2Cl_2/CH_3OH/己烷研磨以給出該標題化合物（3.2 g，86%）。MS (ESI$^+$) *m/z* 343.2 $(M+H)^+$。



實例564B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-3-羥基-4-{[4-(三氟甲基)苯-1-磺醯基]胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺

【1007】 向實例564A（55.0 mg，0.145 mmol）和4-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯（35.5 mg，0.145 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2 mL）中的溶液中添加三乙胺（0.051 mL，0.363 mmol）。將混合物攪拌3小時，用鹽水處理，並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例273E中的方案）進行純化以提供該標題化合物（34.0 mg，43%）。^{1}H NMR (500 MHz, 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 $(M+NH_4)^+$。

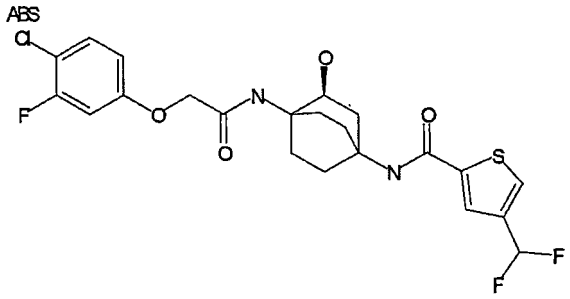


1728154 Jennifer Frost

實例565：5-氯-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物664）

【1008】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 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

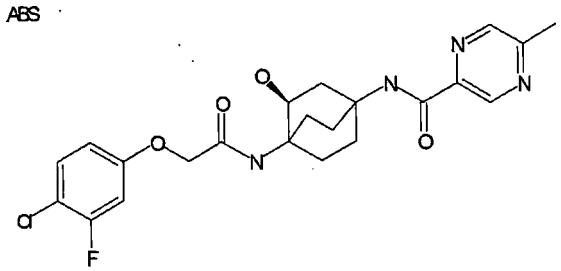
Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.35 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 438 $(M+H)^+$。



1722616 Xiangdong Xu

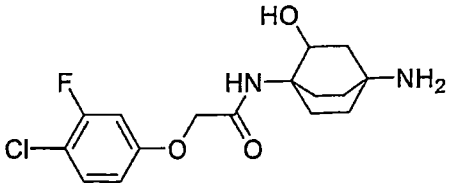
實例566：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-(二氟甲基)噻吩-2-甲醯胺（化合物665）

【1009】 使用描述在實例473中的方法學，用實例567B取代實例473A，並用4-(二氟甲基)噻吩-2-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, 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 $(M+H)^+$。



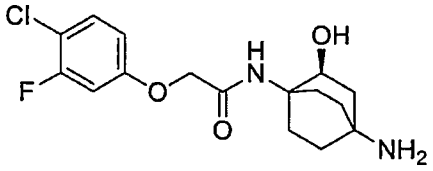
1722490 Yunsong Tong

實例567：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基吡啡-2-甲醯胺（化合物666）



實例567A：N-(4-胺基-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【1010】 將甲醇（200 mL）和亞甲基氯化物（200 mL）的混合物中的實例130D（7 g，15.39 mmol）和$NaBH_4$（0.582 g，15.39 mmol）的混合物在20°C下攪拌12小時。將該溶液濃縮，並將殘餘物藉由製備型HPLC（在具有0.05% HCl的水中的5%-100%乙腈，在SNAP C18（20 μm-35 μm，800 g）柱上，在200 mL/分鐘的流速）進行純化以提供該標題化合物（5.0 g，83%）。MS (ESI^+) *m/z* 343.1 $(M+H)^+$。



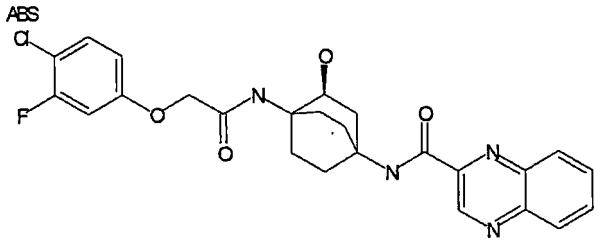
實例567B：N-[(2S)-4-胺基-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

【1011】 藉由手性製備型SFC（參見在實例398A中的SFC方案）分離該標題化合物，作為從柱上洗脫的第一個峰。MS (ESI^+) *m/z* 343.1 $(M+H)^+$。

實例567C：N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基吡咪-2-甲醯胺（化合物666）

【1012】 向在*N,N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的實例567B（55.0 mg，0.160 mmol）的混合物中添加三乙胺（0.034 mL，0.241 mmol）、5-甲基吡咪-2-甲酸（24.38 mg，0.176 mmol）和(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-味啉代-碳正離子六氟磷酸鹽（COMU，82 mg，0.193 mmol）。將混合物攪拌4小時。將反應混合物用鹽水和飽和的$NaHCO_3$淬滅，並用乙酸乙酯萃取

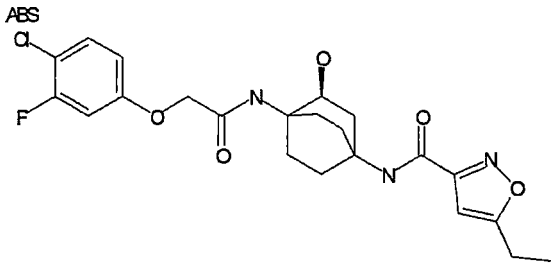
（2×）。將合併的有機層濃縮並藉由反相HPLC（參見在實例273E中的方案）進行純化以提供該標題化合物（36.7 mg，49%）。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.08 (ddd, 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 $(M+H)^+$。



1722619 Xiangdong Xu

實例568：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}喹噁啉-2-甲醯胺（化合物667）

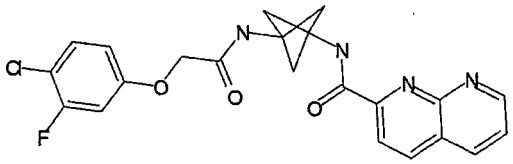
【1013】 向在二氯甲烷（1.5 mL）中的實例567B（40.0 mg，0.117 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（0.102 mL，0.583 mmol）的混合物添加喹噁啉-2-羰基氯化物（49.4 mg，0.257 mmol），並將反應在環境溫度下攪拌30分鐘。將揮發物去除，並將殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中20%-100%乙腈，在Phenomenex® C18 10 μm（250 mm × 50 mm）柱上，在50 mL/分鐘的流速）進行純化以給出35 mg的呈白色固體的標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 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 $(M+NH_4-H_2O)^+$。



1722640 Xiangdong Xu

實例569：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-乙基-1,2-噁唑-3-甲醯胺（化合物668）

【1014】 使用描述在實例473中的方法學，用實例567B取代實例473A，並用5-乙基異噁唑-3-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

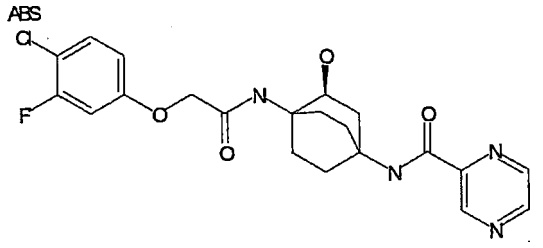


1722427 Seungwon Chung

實例570：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,8-萘啶-2-甲醯胺（化合物669）

【1015】 描述在實例383中的反應和純化條件，用1,8-萘啶-2-甲酸（20.19 mg，0.116 mmol）取代喹噁啉-2-甲酸（16.82 mg，0.097 mmol）給出該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, 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,

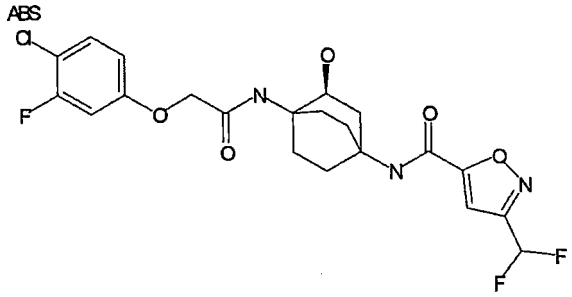
1H), 7.75 (dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.42 (s, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm-74.70, -114.15; MS (ESI$^+$) *m/z* 441 (M+H)$^+$。



1722667 Xiangdong Xu

實例571：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}吡啉-2-甲醯胺（化合物670）

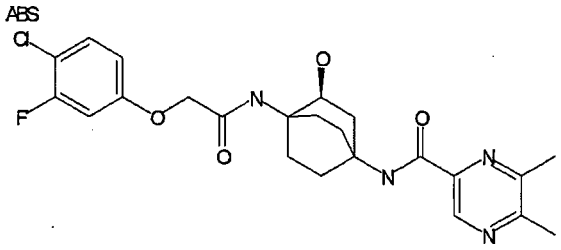
【1016】 使用描述在實例473中的方法學，用實例567B取代實例473A，並用吡啉-2-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.72 8.67 (m, 1H), 7.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10 7.03 (m, 1H), 6.87 6.79 (m, 1H), 5.14 (d, J = 4.4 Hz, 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 (M+H)$^+$。



1722580 Xiangdong Xu

實例572：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物671）

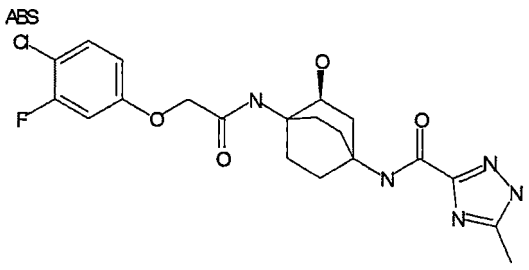
【1017】 使用描述在實例473中的方法學，用實例567B取代實例473A，並用實例555F取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.53 7.44 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.48 (s, 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 $(M+H)^+$。



1722579 Xiangdong Xu

實例573：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5,6-二甲基吡啡-2-甲醯胺（化合物672）

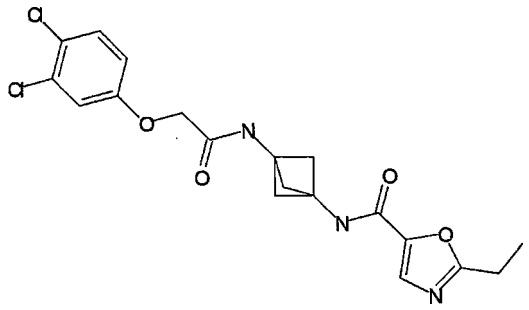
【1018】 使用描述在實例473中的方法學，用實例567B取代實例473A，並用5,6-二甲基吡啡-2-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 2.55 (d, J = 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 $(M+H)^+$。



1722742 Xiangdong Xu

實例574：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺（化合物673）

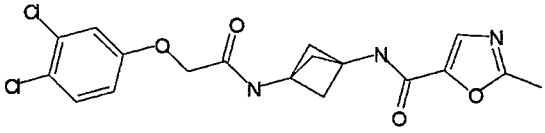
【1019】 使用描述在實例473中的方法學，用實例567B取代實例473A，並用實例388A取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 7.43 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 4.04 (m, 1H), 2.43 2.32 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.17 1.98 (m, 2H), 2.00 1.78 (m, 7H); MS (ESI$^+$) *m/z* 452.2 $(M+H)^+$。



1722457 Lei Shi

實例575：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-乙基-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物674）

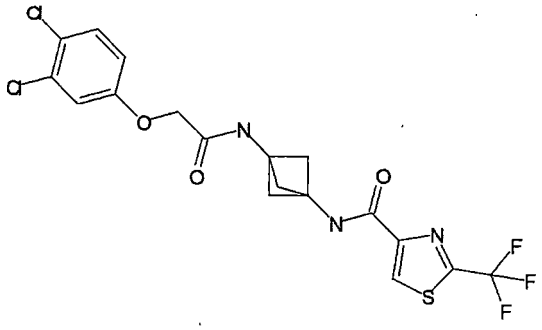
【1020】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 424 $(M+H)^+$。



1722455 Lei Shi

實例576：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物675）

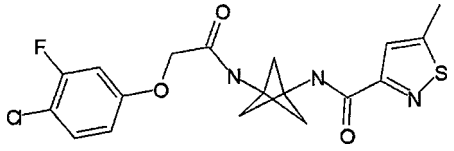
【1021】 描述在實例52中的反應和純化條件，用甲基2-甲基噁唑-5-甲酸酯（Combi-Blocks）取代實例49A的產物，用甲醇取代乙醇，並用實例2B的產物取代實例6C的產物給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 451 (M+H)$^+$。



1722456 Lei Shi

實例577：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物676）

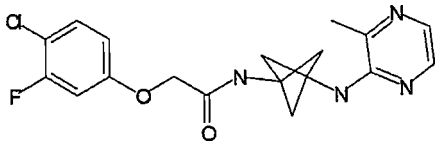
【1022】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 480 (M+H)$^+$。



1722448 Jennifer Frost

實例578：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基-1,2-噻唑-3-甲醯胺（化合物677）

【1023】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

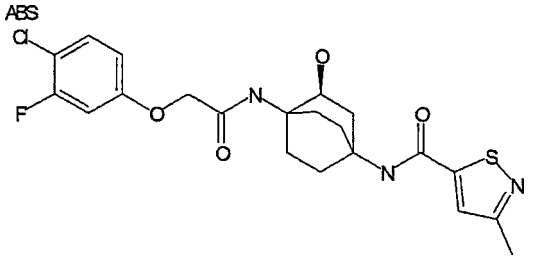


1722793 Seungwon Chung

實例579：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(3-甲基吡啉-2-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物678）

【1024】 向實例4A（50 mg，0.176 mmol）在二噁烷（0.8 mL）中的溶液中添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)（$Pd_2(dba)_3$，8.0 mg，8.78 μmol）、xantphos（10.2 mg，0.018 mmol）和2-氯-3-甲基吡啉（24.8 mg，0.193 mmol）。然後添加碳酸鉀（72.8 mg，0.527 mmol）。將該反應混合物在80°C下攪拌過夜。將反應混合物過濾，並將固體用乙腈（3 × 2 mL）洗滌。將濾液和洗液在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由製備型HPLC（Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™柱（30 mm × 75 mm）；使用乙腈（A）和在水中0.1%三氟乙酸（B）的梯度，在50 mL/分鐘的流速（0至1.0分鐘5% A，1.0至8.5分鐘線性梯度5%-100% A，8.5至11.5分鐘100% A，11.5至12.0分鐘線性梯度95%-5% A）進行純化以給出該標題化合物（50 mg，0.13 mmol，76%產率）。^{1}H 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),

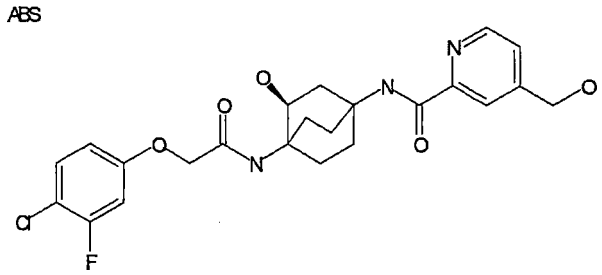
7.14 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.30 (s, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 377 $(M+H)^+$。



1726704 Xiangdong Xu

實例580：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2-噻唑-5-甲醯胺（化合物679）

【1025】 使用描述在實例473中的方法學，用實例567B取代實例473A，並用3-甲基異噻唑-5-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

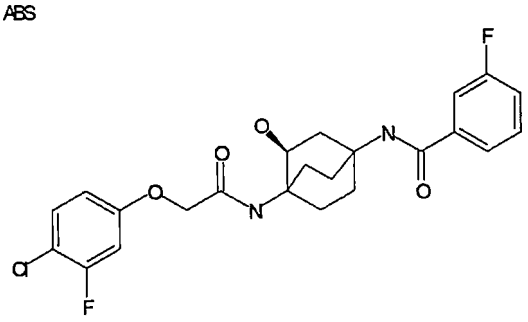


1726719 Yunsong Tong

實例581：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物680）

【1026】 將在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2 mL）中的實例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）和1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（71.7 mg，0.189 mmol，HATU）的混合物攪拌2小時。將反應混合物用鹽水和飽和的$NaHCO_3$淬滅，並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層濃縮，並將殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例273E中的方案）進行純化以提供該標題化合物（36.7 mg，49%）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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 $(M+H)^+$。

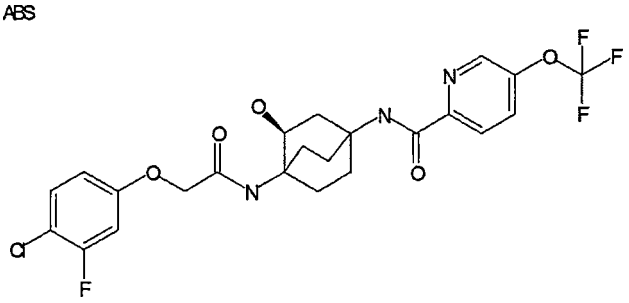


1723711 Yunsong Tong

實例582：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-氟苯甲醯胺（化合物681）

【1027】 向在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2 mL）中的實例567B（55.0 mg，0.160 mmol）的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）和1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（HATU，79 mg，0.209 mmol）。將混合物攪拌1小時。將反應混合物用鹽水和飽和的$NaHCO_3$淬滅，並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層濃縮，並將殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例273E中的方案）進行純化以提供該標題化合物（42.5 mg，57%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (s, 1H),

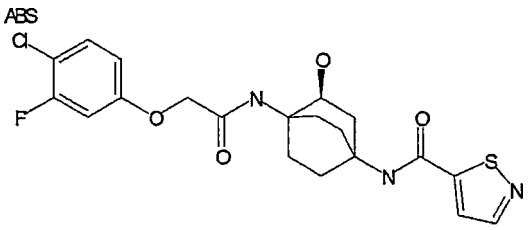
7.62 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 10.1, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.34 (tdd, J = 8.3, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 2H), 4.08 (dt, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 2.38 (ddd, 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 $(M+H)^+$。



1723712 Yunsong Tong

實例583：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺（化合物682）

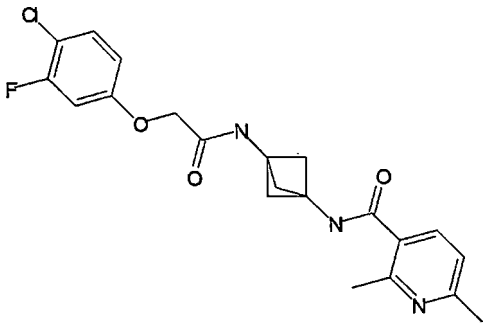
【1028】 描述在實例582中的反應，用5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸取代3-氟苯甲酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.06 (ddq, J = 8.6, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (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 $(M+H)^+$。



1723852 Xiangdong Xu

實例584：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,2-噻唑-5-甲醯胺（化合物683）

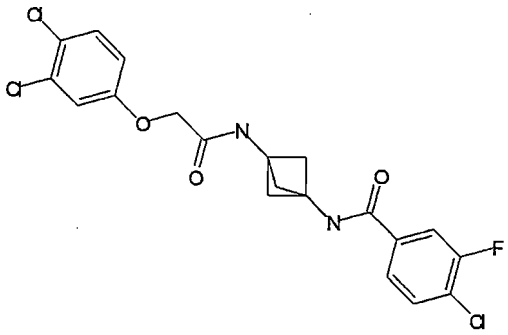
【1029】 使用描述在實例473中的方法學，用實例567B取代實例473A，並用異噻唑-5-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08 (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 $(M+H)^+$。



1726915 Lei Shi

實例585：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺（化合物684）

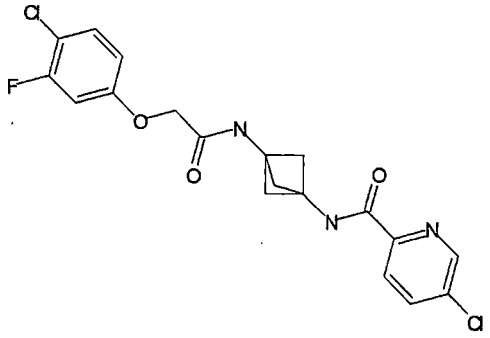
【1030】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 418 $(M+H)^+$。



1724928 Lei Shi

實例586：4-氯-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-氟苯甲醯胺（化合物685）

【1031】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

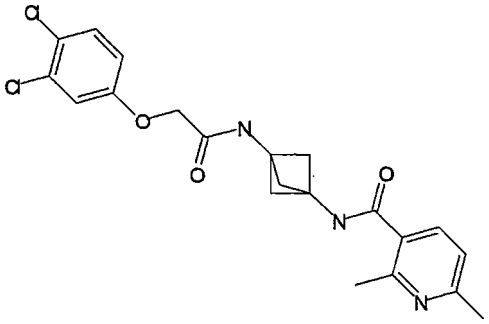


1724931 Lei Shi

實例587：5-氯-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物686）

【1032】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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

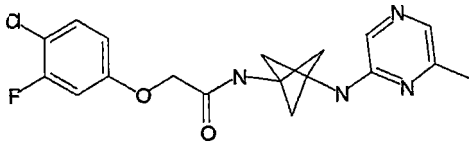
(dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 424 $(M+H)^+$。



1726916 Lei Shi

實例588：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺（化合物687）

【1033】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

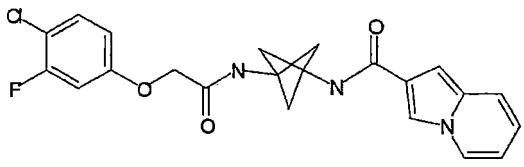


1723831 Seungwon Chung

實例589：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(6-甲基吡啉-2-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物688）

【1034】 描述在實例579中的反應和純化條件，用2-溴-6-甲基吡啉（33.4 mg，0.193 mmol）取代2-氯-3-甲基吡啉（24.8 mg，0.193 mmol）給出該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H),

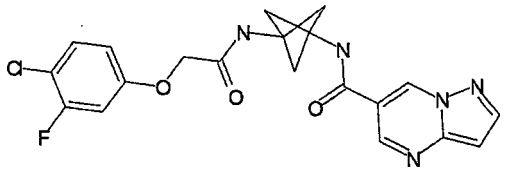
7.60 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 377 $(M+H)^+$。



1723828 Seungwon Chung

實例590：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吲唑-2-甲醯胺（化合物689）

【1035】 描述在實例383中的反應和純化條件，用吲唑-2-甲酸（18.7 mg，0.116 mmol）取代喹喔啉-2-甲酸（16.8 mg，0.097 mmol）給出該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

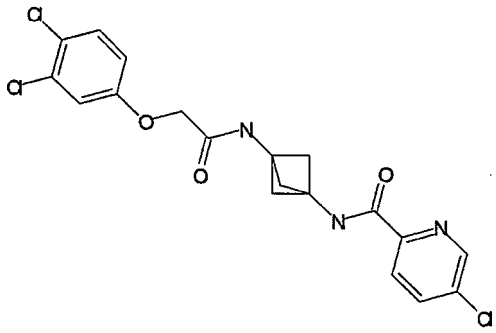


1723829 Seungwon Chung

實例591：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-甲醯胺（化合物690）

【1036】 描述在實例383中的反應和純化條件，用吡唑并[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）給出該標題化合物。^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 =

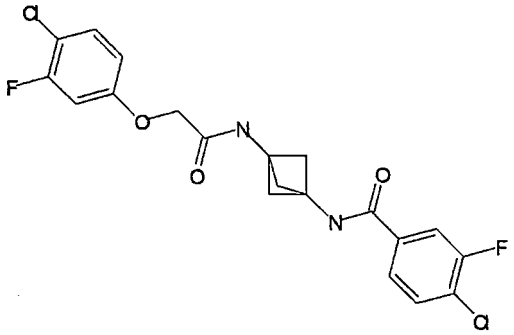
8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 430 $(M+H)^+$。



1724932 Lei Shi

實例592：5-氯-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物691）

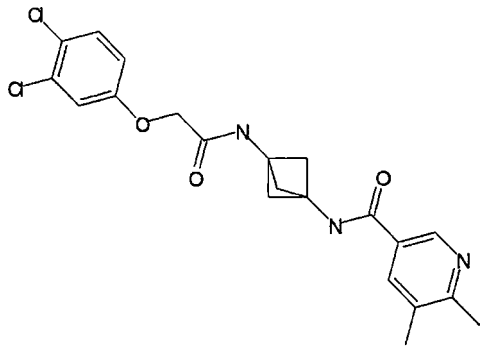
【1037】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 440/442 $(M+H)^+$。



1724927 Lei Shi

實例593：4-氯-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-氟苯甲醯胺（化合物692）

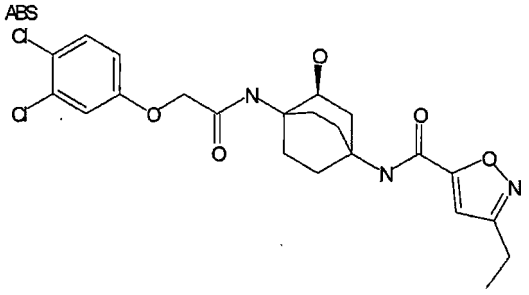
【1038】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.83 (ddd, J = 10.3, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 441 $(M+H)^+$。



1726913 Lei Shi

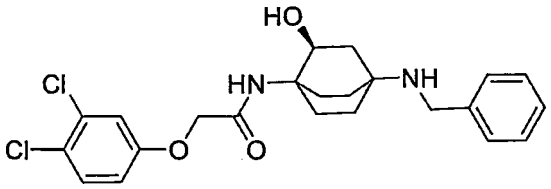
實例594：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺（化合物693）

【1039】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



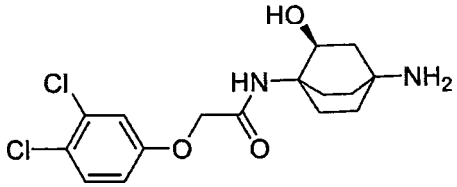
1724404 Xiangdong Xu

實例595：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-乙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物694）



實例595A：N-[(2S)-4-(苄基胺基)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺

【1040】 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*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（1.519 g，4.00 mmol，HATU）和三乙胺（1.70 mL，12.20 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（12 mL）中的懸浮液中添加2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸（0.8435 g，3.82 mmol）。將混合物溫至室溫並攪拌40分鐘。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用1N NaOH和鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，並濃縮。將殘餘物層析（10%-20% CH_3OH/CH_2Cl_2，在40 g RediSep®矽膠柱）以提供該標題化合物（1.341 g，82%）。MS (APCI$^+$) *m/z* 449.1 $(M+H)^+$。



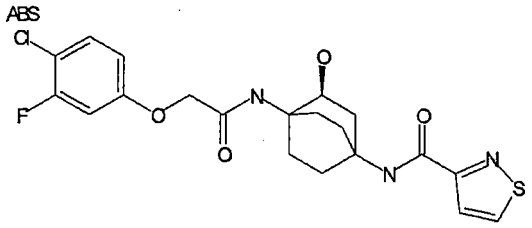
實例595B：N-[(2S)-4-胺基-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【1041】 在250 mL壓力瓶，將在四氫呋喃(40.9 mL)中的實例595A(1.4695 g，3.27 mmol)添加至在二噁烷(0.981 mL，3.92 mmol)中的20% $Pd(OH)_2$/碳(0.293 g，1.063 mmol，51%在水中）和4M HCl中，並在50 psi的氫氣下振搖16小時。將壓力瓶排空並添加更多20% $Pd(OH)_2$/碳（0.900 g，3.27 mmol，51%在水中）。將反應在50 psi的氫氣下振搖17小時，排空，並過濾。將濾液濃縮。將濃縮物用*三級丁基甲基醚*（MTBE，6 mL）研磨，並將固體經由過濾收集。將此材料用飽和的$NaHCO_3$稀釋，並用在CH_2Cl_2中約5% CH_3OH萃取。將有機層經Na_2SO_4乾燥，

過濾並濃縮。將殘餘物層析（在具有2%三乙胺的CH_2Cl_2中的5% CH_3OH，在24 g矽膠柱）以給出0.54 g的不純的材料，將其藉由製備型HPLC（參見在實例273E中的方案）進一步純化。將標題化合物的三氟乙酸鹽用在乙醚（2 mL）中的2M HCl和乙醚（2 mL）處理。將懸浮液攪拌15分鐘，藉由過濾出收集，用乙醚洗滌，並真空烘箱乾燥以提供該標題化合物。MS (ESI$^+$) m/z 359.2 $(M+H)^+$。

實例595C：N-{(3S)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-乙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺

【1042】 使用描述在實例473中的方法學，用實例595B取代實例473A，並用3-乙基異噁唑-5-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

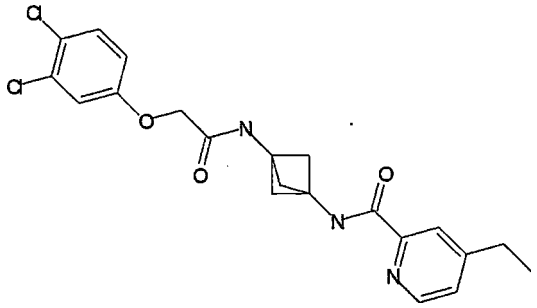


1723851 Xiangdong Xu

實例596：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1,2-噻唑-3-甲醯胺（化合物685）

【1043】 使用描述在實例473中的方法學，用實例567B取代實例473A，並用異噻唑-5-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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,

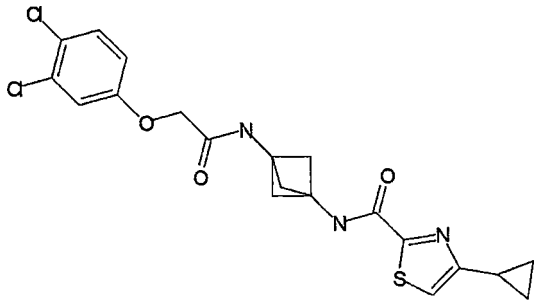
2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08 (ddd, J = 9.5, 3.3, 1.2 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.17 2.05 (m, 1H), 2.08 2.00 (m, 1H), 2.01 1.87 (m, 5H), 1.86 (dt, J = 11.4, 3.5 Hz, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 454.0 $(M+H)^+$。



1723900 Lei Shi

實例597：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-乙基吡啶-2-甲醯胺（化合物696）

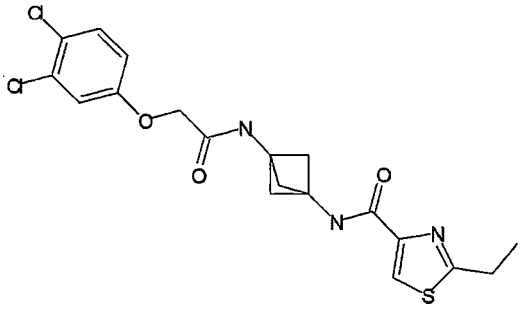
【1044】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.71 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS ($APCI^+$) *m/z* 434 $(M+H)^+$。



1723897 Lei Shi

實例598：4-環丙基-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-噻唑-2-甲醯胺（化合物697）

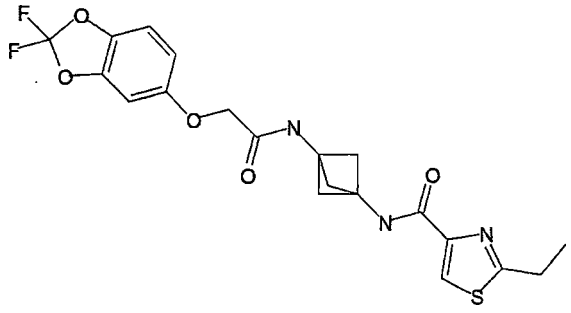
【1045】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.12 (tt, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.97 - 0.86 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 452 $(M+H)^+$。



1723896 Lei Shi

實例599：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-乙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物698）

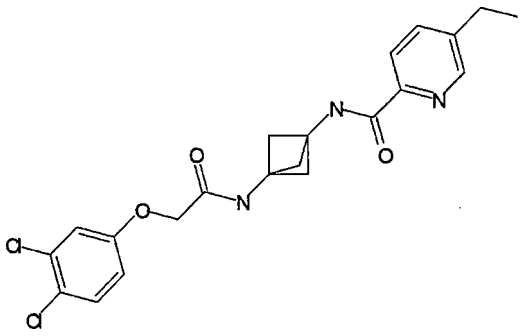
【1046】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 440 $(M+H)^+$。



1726914 Lei Shi

實例600：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-乙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物699）

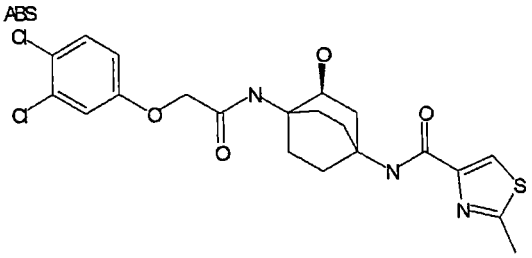
【1047】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 452 (M+H)$^+$。



1726917 Lei Shi

實例601：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-乙基吡啶-2-甲醯胺（化合物700）

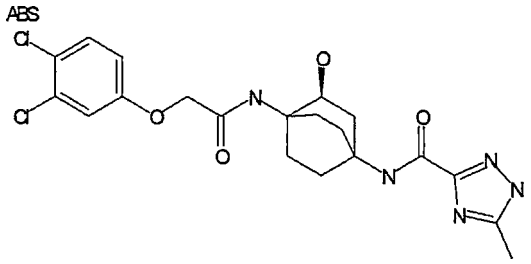
【1048】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.71 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 434 (M+H)$^+$。



1724452 Xiangdong Xu

實例602：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物701）

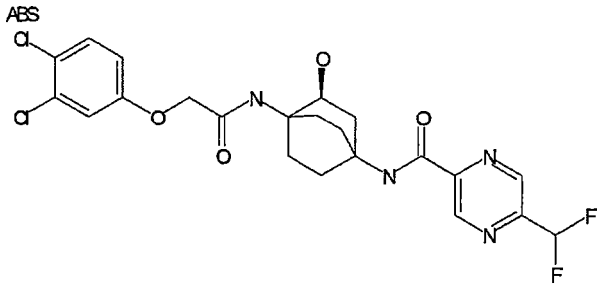
【1049】 使用描述在實例473中的方法學，用實例595B取代實例473A來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.12 4.05 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.39 (ddd, J = 12.2, 9.4, 2.3 Hz, 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 $(M+H)^+$。



1725777 Xiangdong Xu

實例603：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺（化合物702）

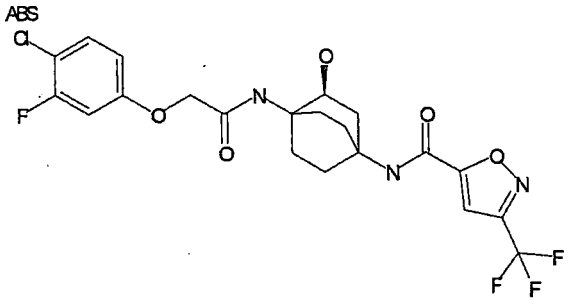
【1050】 使用描述在實例473中的方法學，用實例595B取代實例473A，並用實例388A取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 7.48 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.11 4.04 (m, 1H), 2.42 2.35 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.15 1.93 (m, 2H), 1.97 1.80 (m, 7H); MS (ESI$^+$) *m/z* 468.2 $(M+H)^+$。



1725778 Xiangdong Xu

實例604：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲醯胺（化合物703）

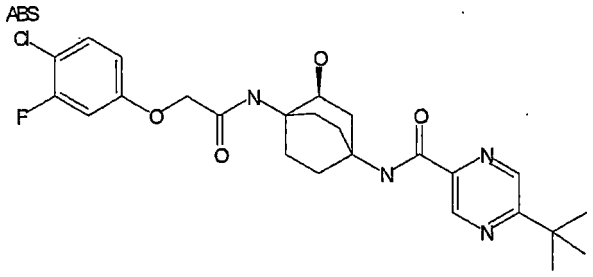
【1051】 使用描述在實例473中的方法學，用實例595B取代實例473A，並用5-(二氟甲基)吡啉-2-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.27 7.19 (m, 1H), 7.21 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 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)$^+$。



1726119 Xiangdong Xu

實例605：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-(三氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物704）

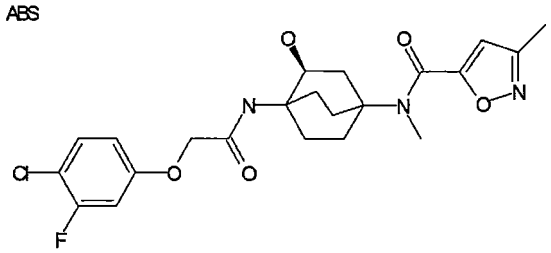
【1052】 使用描述在實例473中的方法學，用實例567B取代實例473A，並用實例281D取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.06 (d, J = 9.3 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)$^+$。



1726120 Xiangdong Xu

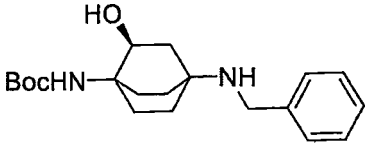
實例606：5-三級丁基-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}吡啉-2-甲醯胺（化合物705）

【1053】 使用描述在實例473中的方法學，用實例567B取代實例473A，並用5-(三級丁基)吡啉-2-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



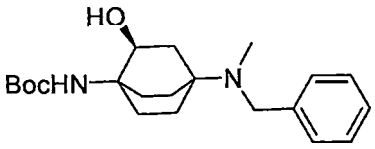
1728320 Yunsong Tong

實例607：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-*N*,3-二甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物706）



實例607A：三級丁基(S)-(4-(苄基胺基)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸酯

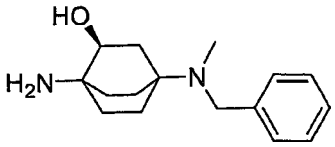
【1054】 將實例362A（2.50 g）、$MgSO_4$（1 M，200 μL）、煙醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH，50 mg）混合在50 mL的磷酸鉀緩衝液（120 mm，pH = 7.0）和25 mL的異丙醇中。向此溶液中添加溶解在25 mL的相同的磷酸鉀緩衝液中的Codexis KRED P02C2酶（200 mg）。將該反應攪拌過夜。將該渾濁的、水性溶液用50%重量/重量水性氫氧化鈉調節至pH > 11。向此混合物中添加2.58 g（11.58 mmol，1.5當量）在100 mL的乙酸乙酯中的二碳酸二三級丁酯。將該雙相性溶液攪拌兩小時，並隨著反應過程檢測。將水性層常規檢查以維持pH > 10。在2小時，添加另外的0.42 mg（0.25當量）二碳酸二三級丁酯，並將該反應進行另外的1小時。兩層分離。將水性層用乙酸乙酯萃取（50 mL × 2）。將有機層合併，用鹽水（30 mL）洗滌，並在真空中濃縮。將殘餘物沈澱在乙酸乙酯/己烷中以提供該標題化合物（1.30 g，48%）。MS (APCI$^+$) *m/z* 347.4 $(M+H)^+$。



實例607B：(S)-三級丁基(4-(苄基(甲基)胺基)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸酯

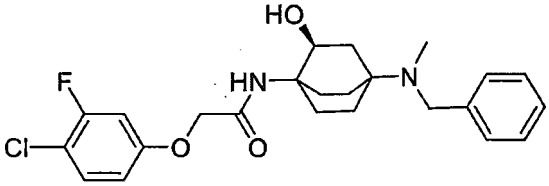
【1055】 向在CH_2Cl_2（25 mL）中的實例607A（1.00 g，2.89 mmol）的產物的混合物中添加乙酸（0.496 mL，8.66 mmol）、甲醛（37%在水中）（0.901 mL，11.55 mmol）、大孔氫氰酸硼酸鹽樹脂（2.32 g，5.77 mmol，來自Biotage®的固體支持物上的試劑，2.49 mmol/g）。將反應混合物攪拌3小時並過濾。將濾液濃縮，用乙酸乙酯處理，並用飽和的$NaHCO_3$和鹽水洗滌。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，並在40 g柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用CH_2Cl_2/CH_3OH

（95 : 5）洗脫進行純化以提供該標題化合物（0.599 g，58%）。MS (ESI$^+$) *m/z* 361.3 $(M+H)^+$。



實例607C：(S)-1-胺基-4-(苄基(甲基)胺基)二環[2.2.2]辛烷-2-醇，2鹽酸

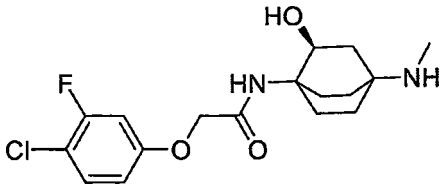
【1056】 將在CH_2Cl_2（8 mL）中的實例607B（0.520 g，1.442 mmol）和三氟乙酸（1.11 mL，14.42 mmol）的混合物攪拌6小時。將反應混合物濃縮，並將殘餘物溶解在CH_3OH（5 mL）中。向所得溶液中添加在乙醚（4 mL）中的2 N HCl，並將混合物攪拌15分鐘並濃縮。將濃縮物懸浮在乙醚中，並將混合物攪拌15分鐘。藉由過濾收集，用乙醚洗滌，並真空烘箱乾燥以提供標題化合物（0.415 g，86%）。MS (ESI$^+$) *m/z* 261.3 $(M+H)^+$。



實例607D：N-{(2S)-4-[苄基(甲基)胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺

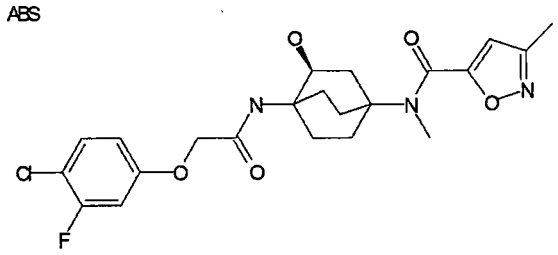
【1057】 將在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（6 mL）中的實例607C（0.409 g，1.227 mmol）、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽（0.980 g，2.58 mmol，HATU）、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（0.527 g，2.58 mmol）和三乙胺（0.684 mL，4.91 mmol）的混合物攪拌4小時。將反應混合物用鹽水淬滅並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層將$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將濃縮物溶解在CH_3OH（2 mL）和四氫呋喃（2 mL）中，並用2.5 M氫氧化鈉（1.96 mL，4.91 mmol）處理。將混合物攪拌2小時,用鹽水淬滅，並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。

將該殘餘物在12 g矽膠柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用庚烷/乙酸乙酯（1：9）洗脫來進行純化，以提供該標題化合物（0.205 g，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)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺，鹽酸

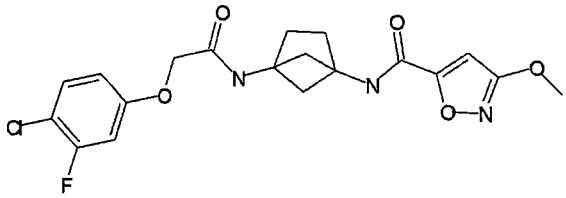
【1058】 在20 mL Barnstead Hastelloy® C反應器中，向在甲醇（3 mL）和在二噁烷（0.252 mL，1.007 mmol）中4 M HCl的實例607D（150 mg，0.336 mmol）的產物中添加20% $Pd(OH)_2$/碳（65 mg，0.047 mmol，51%在水中）。將該反應器用氫氣吹掃。在1600 RPM在50 psi的氫氣下在25°C下，將混合物攪拌。在1.6小時之後，將該反應器排空。將反應混合物過濾，並將濾液濃縮以提供該標題化合物（0.125 g，95%），將其用於下個步驟中而未經進一步純化。MS (ESI$^+$) *m/z* 357.2 $(M+H)^+$。



實例607F：N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-N,3-二甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺

【1059】 將在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2 mL）中的實例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*]吡啶鎓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）和三乙胺（0.032 mL，0.229 mmol）的混合物攪拌2小時。將該反應用鹽

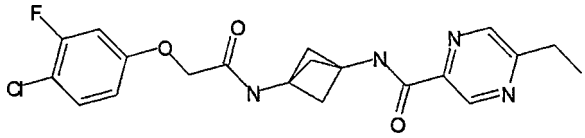
水淬滅，並用乙酸乙酯萃取（2x）。將該合併的有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮。將殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例273E中的方案）進行純化以提供該標題化合物（8.5 mg，24%）。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 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 $(M+H)^+$。



1722991 Lei Shi

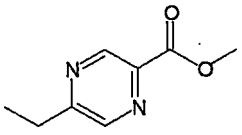
實例608：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-3-甲氧基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物707）

【1060】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



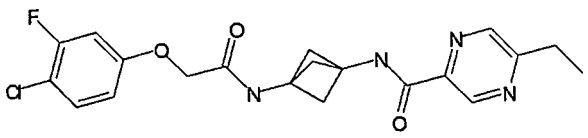
1722995 Lei Shi

實例609：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-乙基吡啉-2-甲醯胺（化合物708）



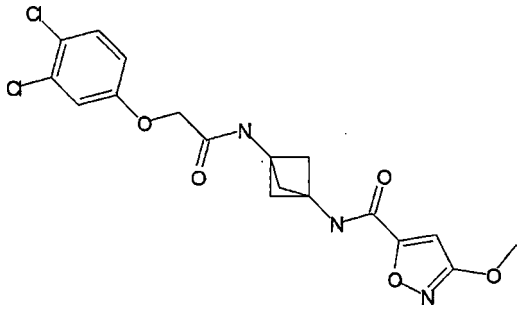
實例609A：甲基5-乙基吡啡-2-甲酸酯

【1061】 將鋅粉塵（964 mg，14.75 mmol）填充至充滿氮氣的密封的管中（4 mL）。按順序地添加*N,N*-二甲基甲醯胺（1.0 mL）和三甲基氯矽烷（0.306 mL，2.40 mmol），並將混合物在環境溫度下強力攪拌30分鐘，並然後在70°C加熱塊上在減壓下濃縮30分鐘。將該小瓶冷卻至環境溫度，並將碘乙烷（0.194 mL，2.40 mmol）在*N,N*-二甲基甲醯胺（1.17 mL）中的溶液添加至該活化的鋅中。將該反應混合物在環境溫度下攪拌15分鐘並然後用移液管直接轉移至塑膠注射器中，並藉由玻璃微纖維注射器過濾器過濾進密封的管（20 mL）中，該管含有在*N,N*-二甲基甲醯胺（0.88 mL）中的三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)（25.3 mg，0.028 mmol）、三(2-呋喃基)膦（25.7 mg，0.111 mmol）和甲基5-溴吡啡-2-甲酸酯（400 mg，1.843 mmol）。將所得混合物在環境溫度下攪拌2小時。將該管打開，並將反應混合物與甲醇（3 mL）和矽膠（15 g）合併。將該混合物在減壓下濃縮以給出游離的以下粉末。將該粉末直接經由快速層析法（SiO_2，在庚烷中10%-35%乙酸乙酯）進行純化以給出該標題化合物（156 mg，0.94 mmol，51%產率）。MS (ESI^+) *m/z* 167 $(M+H)^+$。



實例609B：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-乙基吡啡-2-甲醯胺（化合物708）

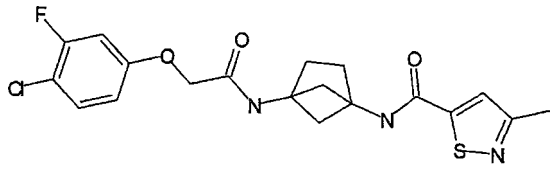
【1062】 描述在實例52中的反應和純化條件，用實例609A的產物取代實例49A的產物，並用甲醇取代乙醇給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.90 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 419 $(M+H)^+$。



1722990 Lei Shi

實例610：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲氧基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物709）

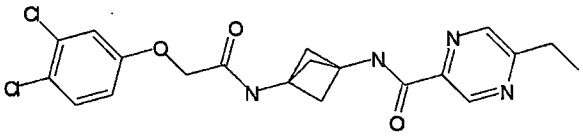
【1063】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 467 $(M+CH_3CN+H)^+$。



1722992 Lei Shi

實例611：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-3-甲基-1,2-噻唑-5-甲醯胺（化合物710）

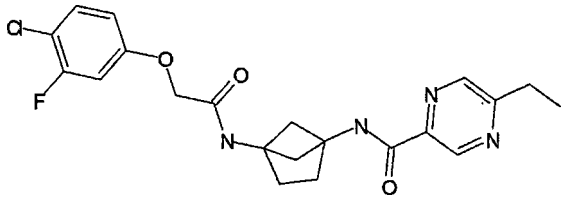
【1064】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.16 - 2.10 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 424 $(M+H)^+$。



1722998 Lei Shi

實例612：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-乙基吡啡-2-甲醯胺（化合物711）

【1065】 描述在實例52中的反應和純化條件，用實例609A的產物取代實例49A的產物，用實例2B的產物取代實例6C的產物，並用甲醇取代乙醇給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

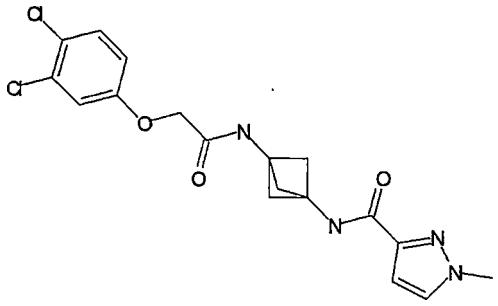


1722999 Lei Shi

實例613：*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-5-乙基吡啡-2-甲醯胺（化合物712）

【1066】 描述在實例52中的反應和純化條件，用實例609A的產物取代實例49A的產物，用實例197B的產物取代實例6C的產物，並用甲醇取代乙醇給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.08 (s, 1H), 9.05 (d, J = 1.4

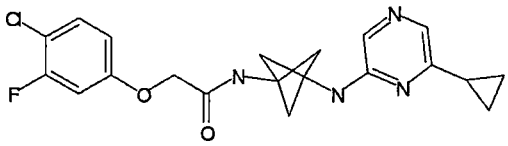
Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.90 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.77 (m, 6H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 433 $(M+H)^+$。



1722994 Lei Shi

實例614：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物713）

【1067】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

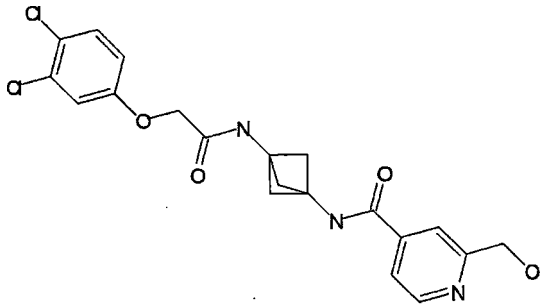


1724974 Seungwon Chung

實例615：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(6-環丙基吡啉-2-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物714）

【1068】 描述在實例579中的反應和純化條件，用2-溴-6-環丙基吡啉（52.4 mg，0.263 mmol）取代2-氯-3-甲基吡啉（24.8 mg，0.193 mmol）給出該標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H),

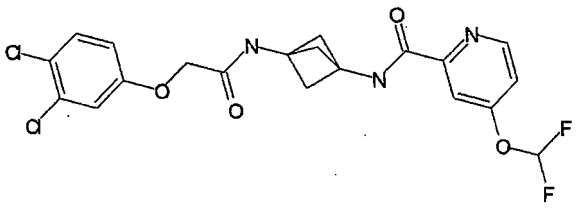
7.61 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.95 (tt, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 0.94 - 0.90 (m, 2H), 0.86 (dt, J = 4.4, 2.8 Hz, 2H); MS (ESI^+) *m/z* 403 $(M+H)^+$。



1728356 Lei Shi

實例616：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(羥基甲基)吡啶-4-甲醯胺（化合物715）

【1069】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

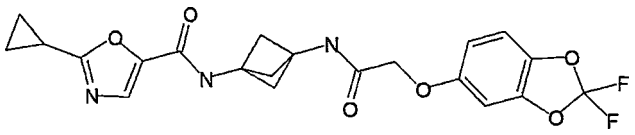


1728352 Lei Shi

實例617：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺（化合物716）

【1070】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^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

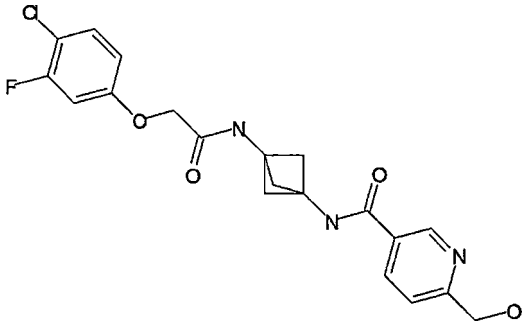
- 7.38 (m, 4H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 472 $(M+H)^+$。



1728353 Lei Shi

實例618：2-環丙基-*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物717）

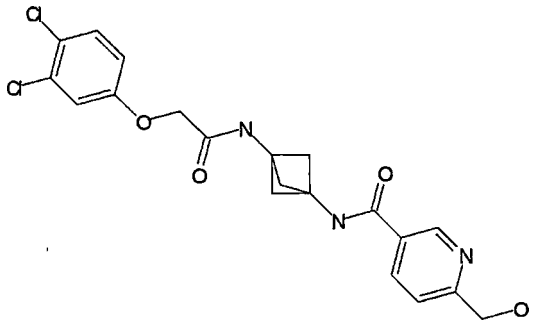
【1071】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.14 (tt, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 1.12 - 0.98 (m, 4H); MS (ESI^+) *m/z* 448 $(M+H)^+$。



1728350 Lei Shi

實例619：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(羥基甲基)吡啶-3-甲醯胺（化合物718）

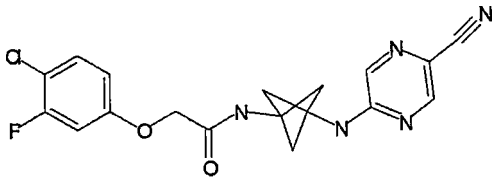
【1072】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.93 - 8.89 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 - 6.97 (m, 2H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 420 $(M+H)^+$。



1728351 Lei Shi

實例620：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(羥基甲基)吡啶-3-甲醯胺（化合物719）

【1073】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

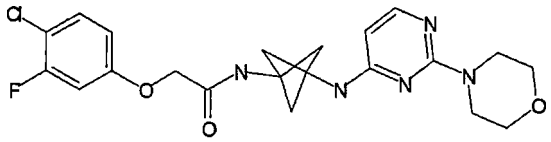


1726946 Seungwon Chung

實例621：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(5-氰基吡啉-2-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物720）

【1074】 向實例4A（30 mg，0.105 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（DMF）（0.5 mL）中的溶液中添加5-溴吡啉-2-甲腈（23.26 mg，0.126 mmol）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.055 mL，0.316 mmol）。將該反應混合物在80°C下攪拌過夜，並然後允許該混合物冷卻至環境溫度。將該混合物藉由製備型HPLC（Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™柱（30 mm × 75 mm）；使用乙

腈（A）和在水中0.1%三氟乙酸（B）的梯度，在50 mL/分鐘的流速（0至1.0分鐘5% A，1.0至8.5分鐘線性梯度5%-100% A，8.5至11.5分鐘100% A，11.5至12.0分鐘線性梯度95%-5% A）直接進行純化以給出該標題化合物（25 mg，0.064 mmol，61%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

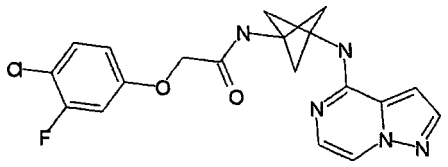


1728450 Seungwon Chung

實例622：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(味啉-4-基)嘧啶-4-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物721）

【1075】 向實例296A（50 mg，0.113 mmol）和味啉（0.015 mL，0.170 mmol）在二噁烷（0.5 mL）中的溶液中添加xantphos（6.6 mg，0.011 mmol）和三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)（$Pd_2(dba)_3$，5.2 mg，5.66 μmol）。添加碳酸鉀（46.9 mg，0.340 mmol），並將該反應混合物在80°C下攪拌過夜。允許該混合物冷卻至環境溫度並添加乙酸乙酯（10 mL）和水（2 mL）。將各層分離，並將有機層經無水$MgSO_4$乾燥。將混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在水性緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出標題化合物（27 mg，0.060 mmol，53%產率）。^{1}H 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

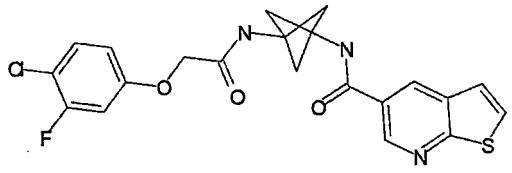
Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.71 (dd, J = 16.0, 5.1 Hz, 8H), 2.40 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 448 $(M+H)^+$。



1723968 Seungwon Chung

實例623：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(吡唑并[1,5-*a*]吡啡-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物722）

【1076】 描述在實例579中的反應和純化條件，用4-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啡（27.0 mg，0.176 mmol）取代2-氯-3-甲基吡啡（24.83 mg，0.193 mmol）給出該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

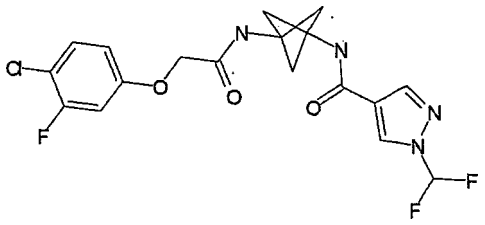


1726614 Seungwon Chung

實例624：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}噻吩並[2,3-*b*]吡啶-5-甲醯胺（化合物723）

【1077】 描述在實例383中的反應和純化條件，用噻吩並[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸（20.8 mg，0.116 mmol）取代喹喔啉-2-甲酸（16.8 mg，0.097 mmol）給出該標題化合物。^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,

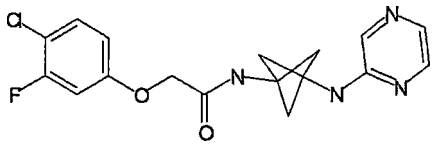
1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.38 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 446 (M+H)+。



1726615 Seungwon Chung

實例625：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺（化合物724）

【1078】 描述在實例383中的反應和純化條件，用1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸（17.1 mg，0.105 mmol）取代喹喔啉-2-甲酸（16.8 mg，0.097 mmol）給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

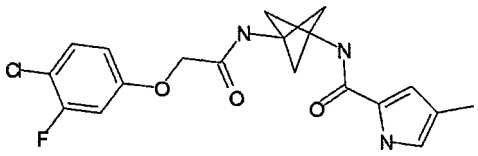


1723876 Seungwon Chung

實例626：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(吡啉-2-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物725）

【1079】 描述在實例579中的反應和純化條件，用2-氯吡啉（0.017 mL，0.193 mmol）取代2-氯-3-甲基吡啉（24.83 mg，0.193 mmol）給出該標題化合物。^{1}H 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

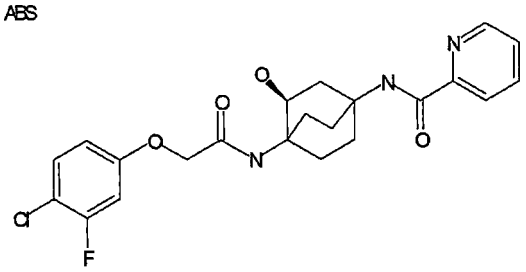
(dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.34 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 363 $(M+H)^+$。



1723874 Seungwon Chung

實例627：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醯胺（化合物726）

【1080】 描述在實例383中的反應和純化條件，用4-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸（24.2 mg，0.193 mmol）取代喹喔啉-2-甲酸（16.8 mg，0.097 mmol）給出該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

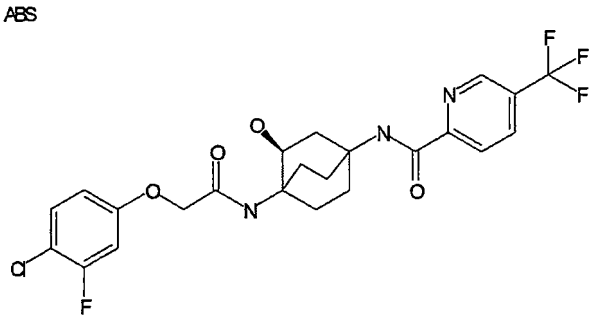


1722967 Yunsong Tong

實例628：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物727）

【1081】 描述在實例582中的反應，用吡啶甲酸取代3-氟苯甲酸給出該標題化合物。^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,

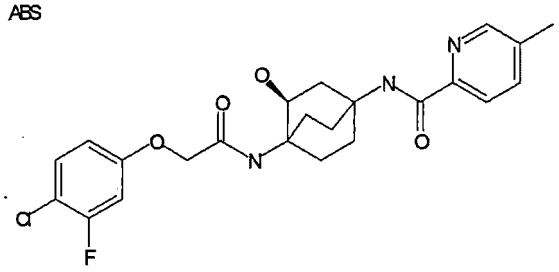
1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H, brd), 4.49 (s, 2H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 2.42 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.85 (m, 7H); MS (ESI^+) *m/z* 447.9 $(M+H)^+$。



1722969 Yunsong Tong

實例629：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物728）

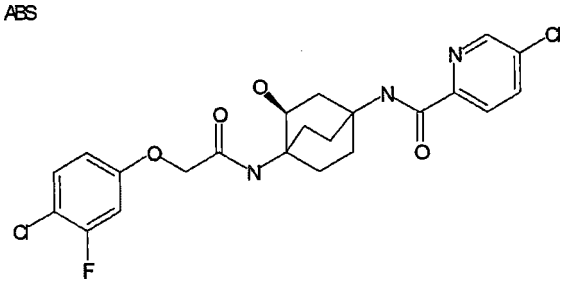
【1082】 描述在實例582中的反應，用5-(三氟甲基)吡啶甲酸取代3-氟苯甲酸給出該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.04 - 8.94 (m, 1H), 8.41 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H, 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 $(M+H)^+$。



1722968 Yunsong Tong

實例630：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物729）

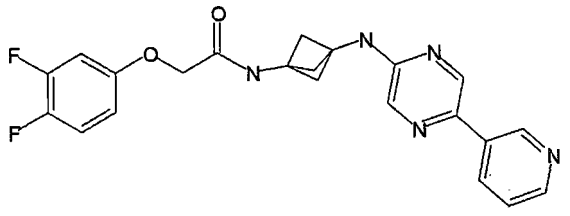
【1083】 描述在實例582中的反應，用5-甲基吡啶甲酸取代3-氟苯甲酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 - 8.31 (m, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 2.47 - 2.28 (m, 4H), 2.18 - 1.76 (m, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 462.2 $(M+H)^+$。



1722970 Yunsong Tong

實例631：5-氯-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物730）

【1084】 描述在實例582中的反應，用5-氯吡啶甲酸取代3-氟苯甲酸給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1723591 Qingwei Zhang

實例632：2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-(3-{[5-(吡啶-3-基)吡啉-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物731）

實例632A：三級丁基(3-{[5-(吡啶-3-基)吡啉-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯，三氟乙酸

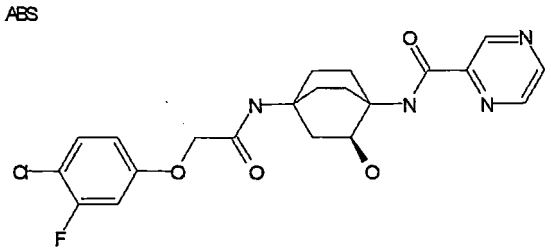
【1085】 描述在實例323A中的反應和純化條件，用2-溴-5-(吡啶-3-基)吡啉取代4-氯-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啉給出標題化合物（0.221 g，0.473 mmol，41%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8, 6 Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.40 (s, 9H); MS (ESI$^+$) *m/z* 354 $(M+H)^+$。

實例632B：N^1-[5-(吡啶-3-基)吡啉-2-基]二環[1.1.1]戊烷-1,3-二胺，三氟乙酸

【1086】 描述在實例323B中的反應和純化條件，用實例632A取代實例323A給出該標題化合物（0.268 g，0.45 mmol，100%產率）。^{1}H 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)吡啉-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺，三氟乙酸

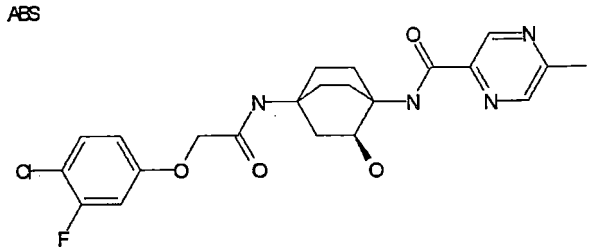
【1087】 描述在實例323C中的反應和純化條件，用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代實例29B，並用實例632B取代實例323B給出標題化合物（0.040 g，0.086 mmol，80%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8 Hz, 6, 1H), 7.37 (q, J = 8 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.40 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 424 $(M+H)^+$。



1725202 Qingwei Zhang

實例633：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}吡啡-2-甲醯胺（化合物732）

【1088】 描述在實例384中的反應和純化條件，用吡啡-2-甲酸取代2-氟苯甲酸給出標題化合物（0.035 g，0.078 mmol，78%產率）。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

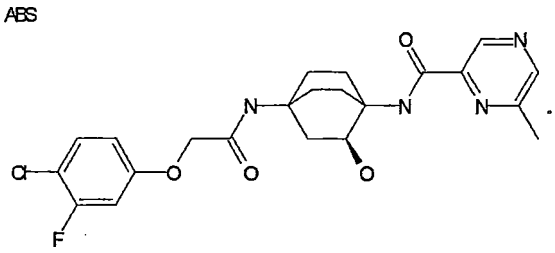


1725203 Qingwei Zhang

實例634：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基吡啡-2-甲醯胺（化合物733）

【1089】 描述在實例384中的反應和純化條件，用5-甲基吡啡-2-甲酸取代2-氟苯甲酸給出標題化合物（0.040 g，0.086 mmol，86%產率）。^{1}H 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,

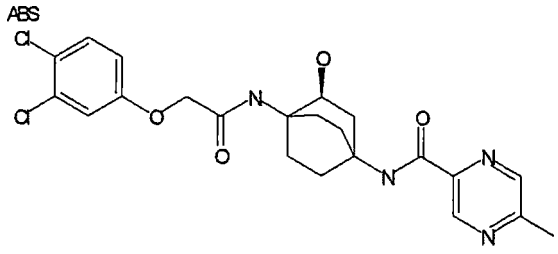
1H), 4.45 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.72 - 2.12 (m, 8H); MS (ESI^+) *m/z* 463 $(M+H)^+$。



1725330 Qingwei Zhang

實例635：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-甲基吡啉-2-甲醯胺（化合物734）

【1090】 描述在實例384中的反應和純化條件，用6-甲基吡啉-2-甲酸取代2-氟苯甲酸給出標題化合物（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 $(M+H)^+$。

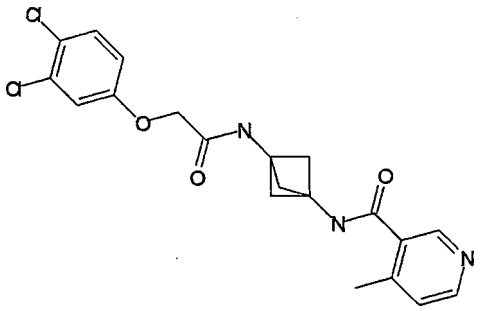


1725802 Xiangdong Xu

實例636：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲基吡啉-2-甲醯胺（化合物735）

【1091】 使用描述在實例473中的方法學，用實例595B取代實例473A，並用5-甲基吡啉-2-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^1H NMR (400

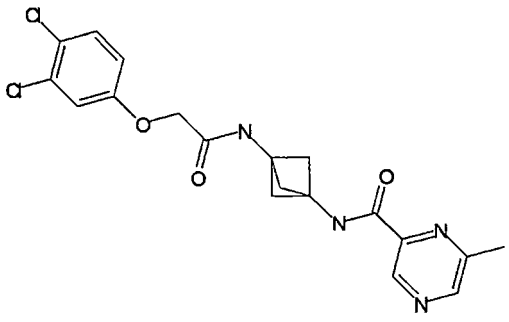
MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (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 $(M+H)^+$。



1725974 Lei Shi

實例637：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲基吡啶-3-甲醯胺（化合物736）

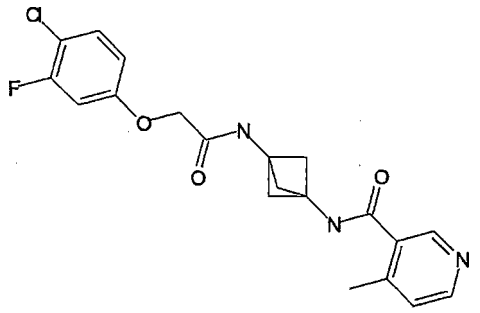
【1092】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 - 2.34 (m, 3H), 2.33 (s, 6H); MS ($APCI^+$) *m/z* 420 $(M+H)^+$。



1725972 Lei Shi

實例638：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-甲基吡啡-2-甲醯胺（化合物737）

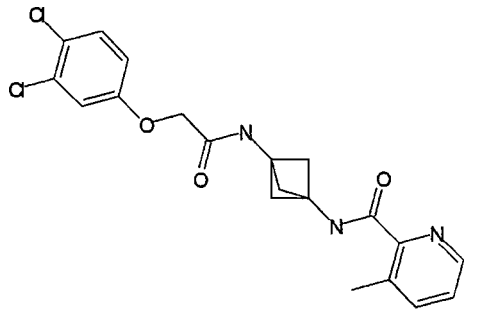
【1093】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.29 (s, 1H), 9.00 - 8.91 (m, 1H), 8.77 - 8.74 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.58 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.37 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 421 (M+H)$^+$。



1725973 Lei Shi

實例639：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲基吡啶-3-甲醯胺（化合物738）

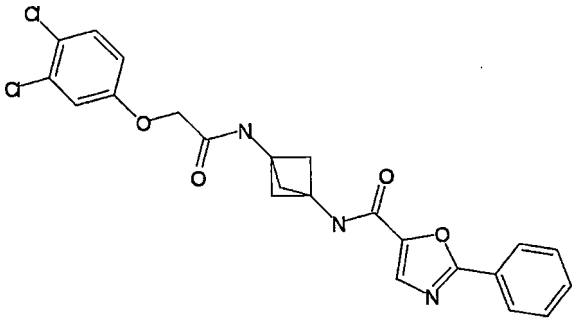
【1094】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (dt, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 404 (M+H)$^+$。



1725975 Lei Shi

實例640：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物739）

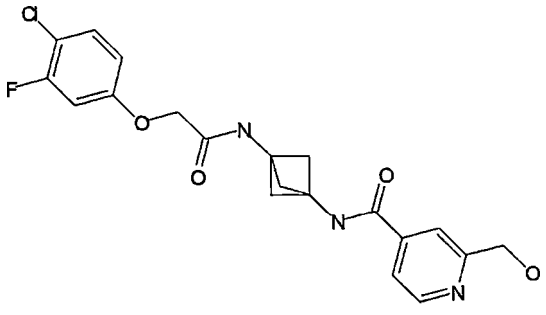
【1095】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 7.6, 4.9, 0.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 420 $(M+H)^+$。



1725977 Lei Shi

實例641：*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-苯基-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物740）

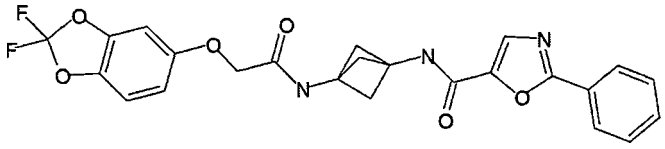
【1096】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 4H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (APCI$^+$) *m/z* 472 $(M+H)^+$。



1728354 Lei Shi

實例642：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(羥基甲基)吡啶-4-甲醯胺（化合物741）

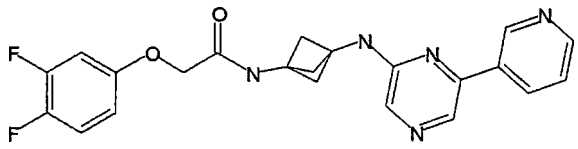
【1097】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.50 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 420 (M+H)$^+$。



1728355 Lei Shi

實例643：*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-苯基-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物742）

【1098】 使用上文描述的方法學來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。

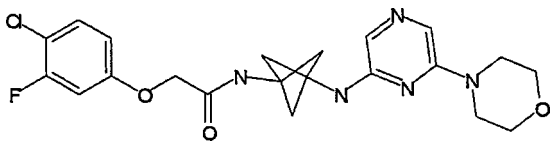


1724961 Qingwei Zhang

實例644：2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-(3-{[6-(吡啶-3-基)吡啉-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物743）

【1099】 描述在實例632中的反應和純化條件，用2-溴-6-(吡啶-3-基)吡啉取代2-溴-5-(吡啶-3-基)吡啉給出標題化合物（0.035 g，0.065 mmol，81%產率）。^{1}H 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,

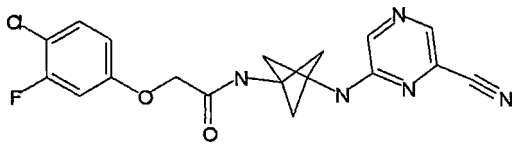
J = 8 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.43 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 424 $(M+H)^+$。



1725653 Seungwon Chung

實例645：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[6-(味啉-4-基)吡哄-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物744）

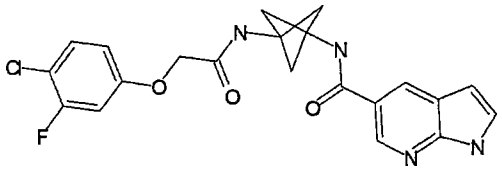
【1100】 描述在實例579中的反應和純化條件，用4-(6-溴吡哄-2-基)味啉（51.4 mg，0.211 mmol）取代2-氯-3-甲基吡哄（24.8 mg，0.193 mmol）給出該標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 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 $(M+H)^+$。



1725654 Seungwon Chung

實例646：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(6-氰基吡哄-2-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物745）

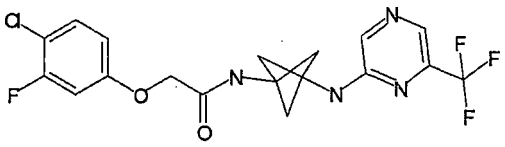
【1101】 描述在實例579中的反應和純化條件，用6-溴吡哄-2-甲腈（38.8 mg，0.211 mmol）取代2-氯-3-甲基吡哄（24.8 mg，0.193 mmol）給出該標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI^+) *m/z* 388 $(M+H)^+$。



1725652 Seungwon Chung

實例647：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醯胺（化合物746）

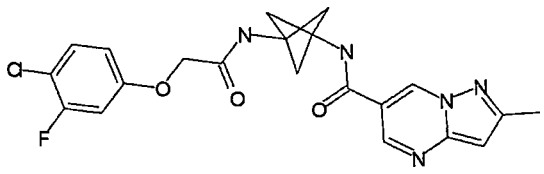
【1102】 描述在實例383中的反應和純化條件，用1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲酸（31.3 mg，0.193 mmol）取代喹喔啉-2-甲酸（16.82 mg，0.097 mmol）給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.88 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 3.5, 2.5 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 $(M+H)^+$。



1724854 Seungwon Chung

實例648：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[6-(三氟甲基)吡啉-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物747）

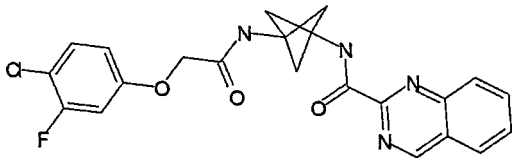
【1103】 描述在實例621中的反應和純化條件，用2-氯-6-(三氟甲基)吡啉（24.0 mg，0.132 mmol）取代5-溴吡啉-2-甲腈（23.3 mg，0.126 mmol）給出該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 431 $(M+H)^+$。



1724853 Seungwon Chung

實例649：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-甲醯胺（化合物748）

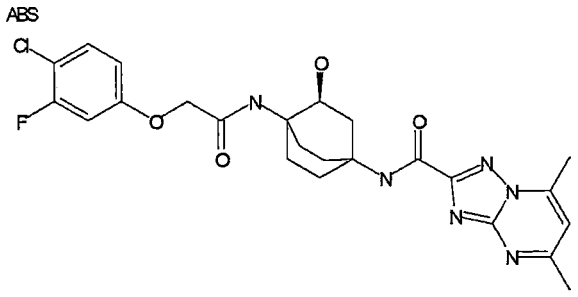
【1104】 描述在實例383中的反應和純化條件，用2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-甲酸（15.56 mg，0.088 mmol）取代喹喔啉-2-甲酸（16.82 mg，0.097 mmol）給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.36 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, 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 $(M+H)^+$。



1724852 Seungwon Chung

實例650：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}喹唑啉-2-甲醯胺（化合物749）

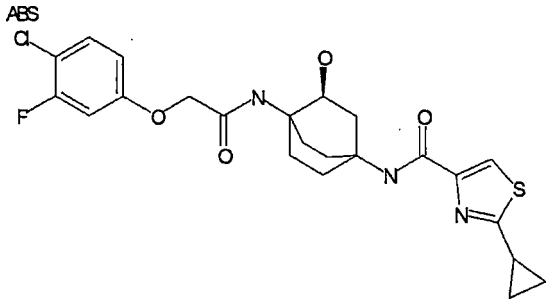
【1105】 描述在實例383中的反應和純化條件，用喹唑啉-2-甲酸（16.8 mg，0.097 mmol）取代喹喔啉-2-甲酸（16.8 mg，0.097 mmol）給出該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.75 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.28 (dt, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 7.89 (ddd, J = 8.1, 6.1, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 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 $(M+H)^+$。



1722931 Xiangdong Xu

實例651：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-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）

【1106】 使用描述在實例473中的方法學，用實例567B取代實例473A，並用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-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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)$^+$。

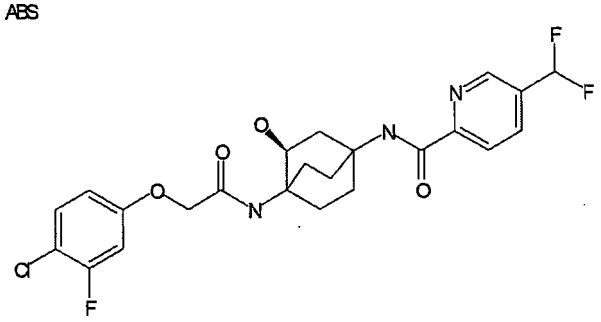


1722925 Xiangdong Xu

實例652：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-環丙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物751）

【1107】 使用描述在實例473中的方法學，用實例567B取代實例473A，並用2-環丙基噻唑-4-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H NMR

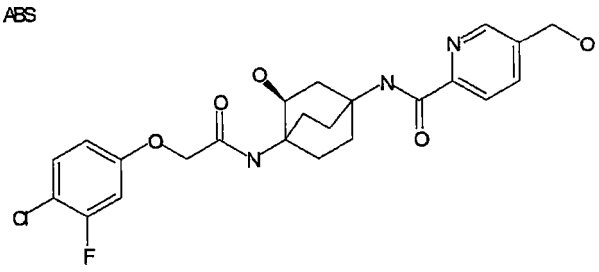
(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.63 - 7.44 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 2.39 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 2.09 - 1.89 (m, 4H), 1.93 - 1.79 (m, 4H), 0.97 - 0.78 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 494.1 $(M+H)^+$。



1723834 Yunsong Tong

實例653：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物752）

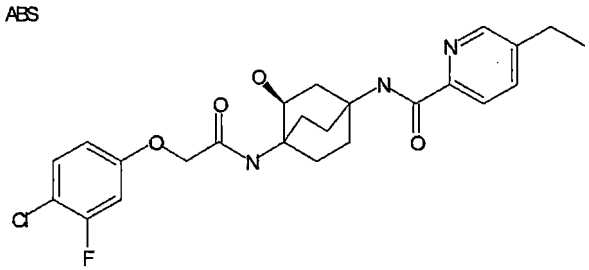
【1108】 描述在實例582中的反應，用5-(二氟甲基)吡啶甲酸取代3-氟苯甲酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (dq, J = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (ddt, J = 8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.11 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 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 (dqd, J = 12.9, 6.5, 5.8, 3.7 Hz, 2H), 2.03 - 1.81 (m, 7H); MS (ESI$^+$) *m/z* 498.2 $(M+H)^+$。



1723833 Yunsong Tong

實例654：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物753）

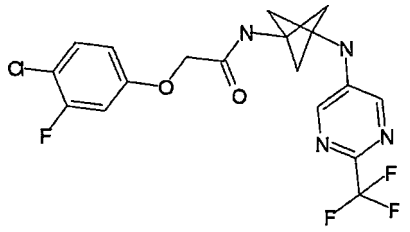
【1109】 描述在實例582中的反應，用5-(羥基甲基)吡啶甲酸取代3-氟苯甲酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.48 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.49 (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)$^+$。



1723835 Yunsong Tong

實例655：*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-乙基吡啶-2-甲醯胺（化合物754）

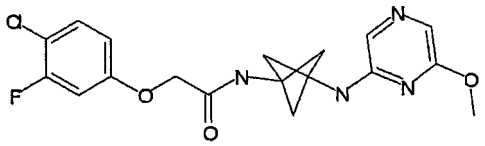
【1110】 描述在實例582中的反應，用5-乙基吡啶甲酸取代3-氟苯甲酸給出該標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.48 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.10 (ddd, J = 9.5, 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)$^+$。



1724071 Seungwon Chung

實例656：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物755）

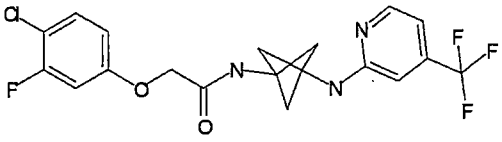
【1111】 描述在實例579中的反應和純化條件，用5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶（39.9 mg，0.176 mmol）取代2-氯-3-甲基吡啡（24.8 mg，0.193 mmol）給出該標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.39 (s, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -67.28, -114.09; MS (ESI$^+$) *m/z* 431 (M+H)$^+$。



1724976 Seungwon Chung

實例657：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(6-甲氧基吡啡-2-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物756）

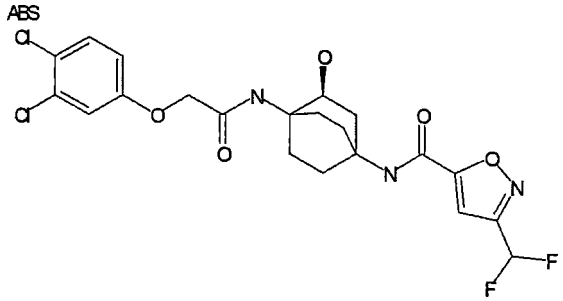
【1112】 描述在實例579中的反應和純化條件，用2-溴-6-甲氧基吡啡（49.8 mg，0.263 mmol）取代2-氯-3-甲基吡啡（24.8 mg，0.193 mmol）給出該標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 393 (M+H)$^+$。



1725221 Seungwon Chung

實例658：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物757）

【1113】 描述在實例579中的反應和純化條件，用2-氯-4-(三氟甲基)吡啶（0.027 mL，0.211 mmol）取代2-氯-3-甲基吡啉（24.8 mg，0.193 mmol）給出該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。

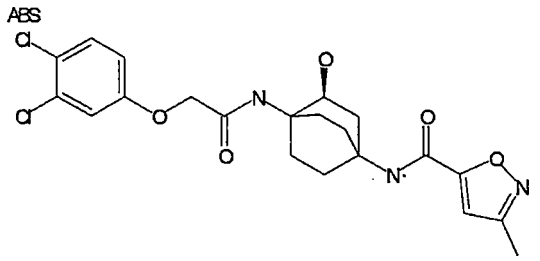


1724439 Xiangdong Xu

實例659：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-(二氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物758）

【1114】 使用描述在實例473中的方法學，用實例595B取代實例473A，並用實例555F取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^{1}H 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 $(M+H)^+$。



1724438 Xiangdong Xu

實例660：*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物759）

【1115】 使用描述在實例473中的方法學，用實例595B取代實例473A，並用3-甲基異噁唑-5-甲酸取代2-甲基噻唑-4-甲酸來製備該標題化合物。^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 $(M+H)^+$。

【1116】 使用上文描述的方法學來製備下表中的化合物。

實例	名稱（化合物編號）	NMR	MS
1725510 實例661 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-3-甲醯胺（化合物760）	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.78 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.44 - 8.21 (m, 2H), 7.57 - 7.39 (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), 2.43 (s, 6H)	MS ($APCI^+$) *m/z* 430 $(M+H)^+$

1725848 實例662 Ana Aguirre	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-乙基苯甲醯胺（化合物761）		MS (APCI$^+$) *m/z* 417 $(M+H)^+$
1725851 實例663 Ana Aguirre	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}嗒吡-4-甲醯胺（化合物762）		MS (APCI$^+$) *m/z* 391 $(M+H)^+$
1725865 實例664 Ana Aguirre	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲氧基吡啶-4-甲醯胺（化合物763）		MS (APCI$^+$) *m/z* 420 $(M+H)^+$
1725845 實例665 Ana Aguirre	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(二氟甲氧基)苯甲醯胺（化合物764）		MS (APCI$^+$) *m/z* 455 $(M+H)^+$
1725475 實例666 Noah Tu	2-乙醯胺基-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-氟苯甲醯胺（化合物765）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.22 (dd, J = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.36 (ddd, J = 9.2, 8.0, 3.0 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), 2.36 (s, 6H), 2.08 (s, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 464 $(M+H)^+$
1725495 實例667 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}喹喔啉-6-甲醯胺（化合物766）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 9.03 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 8.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.42 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 441 $(M+H)^+$

1725503 實例668 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-甲醯胺（化合物767）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 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, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.39 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 443 $(M+H)^+$
1725513 實例669 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-氨磺醯基苯甲醯胺（化合物768）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.27 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 - 7.93 (m, 2H), 7.68 (t, J = 7.8 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), 2.37 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 468 $(M+H)^+$
1725523 實例670 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-環丙基-1,3-噁唑-4-甲醯胺（化合物769）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.13 (d, J = 0.5 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), 4.48 (s, 2H), 2.75 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 1.02 - 0.92 (m, 2H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 420 $(M+H)^+$
1725498 實例671 Noah Tu	5-氯-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-氟吡啶-2-甲醯胺（化合物770）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.53 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 10.3, 1.9 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, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 442 $(M+H)^+$
1725500 實例672 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(味啉-4-基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物771）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9,	MS (APCI$^+$) *m/z* 481 $(M+H)^+$

		1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.51 - 3.38 (m, 4H), 2.33 (s, 6H)	
1725512 實例673 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-甲醯胺（化合物772）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 9.76 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.39 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 430 $(M+H)^+$
1725514 實例674 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-苯并噻唑-6-甲醯胺（化合物773）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 9.51 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.6, 1.8 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), 2.38 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 446 $(M+H)^+$
1725515 實例675 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲醯胺（化合物774）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.47 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 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$^+$) *m/z* 460 $(M+H)^+$
1725521 實例676 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-乙基-1*H*-咪唑-5-甲醯胺（化合物775）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 9.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (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), 4.49 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 407 $(M+H)^+$
1725478 實例677 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.9	MS (APCI$^+$) *m/z* 473

	二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并咪唑-5-甲醯胺（化合物776）	Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.9, 0.9 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), 3.37 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 2.37 (s, 6H)	$(M+H)^+$
1725474 實例678 Noah Tu	5-氯-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物777）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 438 $(M+H)^+$
1725518 實例679 Noah Tu	5-(乙醯胺基甲基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}呋喃-2-甲醯胺（化合物778）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 450 $(M+H)^+$
1725493 實例680 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2,3-二甲基喹噁啉-6-甲醯胺（化合物779）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 469 $(M+H)^+$
1725509 實例681 Noah Tu	4-氯-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物780）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 441 $(M+H)^+$
1725490 實例682	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.35 -	MS (APCI$^+$)

Noah Tu	[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物781）	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)	*m/z* 458 $(M+H)^+$
1725520 實例683 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}咪唑并[1,5-*a*]吡啶-1-甲醯胺（化合物782）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 429 $(M+H)^+$
1725485 實例684 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醯胺（化合物783）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 456 $(M+H)^+$
1725476 實例685 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2,4-二甲基嘧啶-5-甲醯胺（化合物784）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 419 $(M+H)^+$
1725492 實例686 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-1*H*-苯并三唑-5-甲醯胺（化合物785）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 444 $(M+H)^+$
1725504 實例687	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 9.29	MS (APCI$^+$)

Noah Tu	[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-1*H*-吲唑-7-甲醯胺（化合物786）	(s, 1H), 8.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 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, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.39 (s, 6H)	*m/z* 443 $(M+H)^+$
1725516 實例688 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺（化合物787）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.60 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 2H), 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), 2.39 (s, 6H), 2.37 (d, J = 1.1 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 443 $(M+H)^+$
1725477 實例689 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3,6-二甲氧基嗒啡-4-甲醯胺（化合物788）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 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), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 451 $(M+H)^+$
1725481 實例690 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物789）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 0.8 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), 4.08 - 3.89 (m, 3H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 461 $(M+H)^+$
1725517 實例691 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲氧基吡啶-3-甲醯胺（化合物790）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 2.8, 1.7 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), 4.50 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.38 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 420 $(M+H)^+$

1725486 實例692 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基[1,2]噁唑并[5,4-*b*]吡啶-5-甲醯胺（化合物791）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.1 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), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 445 $(M+H)^+$
1725494 實例693 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-氟吡啶-3-甲醯胺（化合物792）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.85 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (ddd, J = 9.5, 2.8, 1.7 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), 4.49 (s, 2H), 2.37 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 408 $(M+H)^+$
1725496 實例694 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}嘧啶-2-甲醯胺（化合物793）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.94 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.38 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 391 $(M+H)^+$
1725506 實例695 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并噁呯-7-甲醯胺（化合物794）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.55 - 7.39 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 460 $(M+H)^+$
1725522 實例696 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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-d_6_D_2O) δ ppm 8.80 (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), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 408 $(M+H)^+$
1725499	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧	^{1}H NMR (400 MHz,	MS

實例697 Noah Tu	基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-氟噻吩-2-甲醯胺(化合物796)	DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.74 (dd, J = 5.5, 4.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.33 (s, 6H)	(APCI$^+$) *m/z* 413 $(M+H)^+$
1725511 實例698 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2,1,3-苯并噻二唑-5-甲醯胺(化合物797)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.55 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 9.2, 0.9 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$
1725488 實例699 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}噻吩並[2,3-*b*]吡啶-2-甲醯胺(化合物798)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.66 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (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), 2.38 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 446 $(M+H)^+$
1725497 實例700 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑-6-甲醯胺(化合物799)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.34 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 435 $(M+H)^+$
1725507 實例701 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,2,3-苯并噻二唑-5-甲醯胺(化合物800)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 9.51 (s, 1H), 9.14 (dd, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.42 (s,	MS (APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$

		6H)	
1725483 實例702 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-苯并噁唑-5-甲醯胺（化合物801）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 2H), 6.95 - 6.82 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 430 $(M+H)^+$
1725487 實例703 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-(吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺（化合物802）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 9.11 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.52 (ddd, J = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (dt, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 7.4, 4.9, 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), 2.34 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 456 $(M+H)^+$
1725489 實例704 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2,1,3-苯并噻二唑-4-甲醯胺（化合物803）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.36 - 8.20 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.45 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$
1725491 實例705 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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-d_6_D_2O) δ ppm 8.73 (ddd, J = 4.9, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.14 - 7.97 (m, 2H), 7.65 (ddd, J = 6.9, 4.9, 1.8 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), 4.49 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 471 $(M+H)^+$
1725501 實例706 Noah Tu	6-乙醯胺基-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-3-甲醯胺（化	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.73 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.10	MS (APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$

	合物805）	(dd, J = 8.7, 0.9 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), 2.36 (s, 6H), 2.13 (s, 3H)	
1725505 實例707 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺（化合物806）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 9.09 (dd, J = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.40 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 444 $(M+H)^+$
1725519 實例708 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-甲醯胺（化合物807）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.52 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.28 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 456 $(M+H)^+$
1725480 實例709 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-7-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺（化合物808）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.68 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 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)	MS (APCI$^+$) *m/z* 443 $(M+H)^+$
1725482 實例710 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺（化合物809）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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	MS (APCI$^+$) *m/z* 420 $(M+H)^+$

		(ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.36 (s, 6H)	
1725484 實例711 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-甲醯胺（化合物810）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 457 $(M+H)^+$
1725502 實例712 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲醯胺（化合物811）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 429 $(M+H)^+$
1725854 實例713 Ana Aguirre	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-羥基-1*H*-咪唑-5-甲醯胺（化合物812）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 395 $(M+H)^+$
1725856 實例714 Ana Aguirre	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(甲磺醯基)苯甲醯胺(化合物813）		MS (APCI$^+$) *m/z* 467 $(M+H)^+$
1725860 實例715 Ana Aguirre	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基吡啶-4-甲醯胺(化合物814）		MS (APCI$^+$) *m/z* 404 $(M+H)^+$
1725844 實例716 Ana	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環		MS (APCI$^+$) *m/z* 418

Aguirre	[1.1.1]戊烷-1-基}-4,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺（化合物815）		$(M+H)^+$
1725866 實例717 Ana Aguirre	4-乙醯胺基-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}苯甲醯胺（化合物816）		MS (APCI$^+$) *m/z* 446 $(M+H)^+$
1725852 實例718 Ana Aguirre	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-氟吡啶-4-甲醯胺（化合物817）		MS (APCI$^+$) *m/z* 408 $(M+H)^+$
1725846 實例719 Ana Aguirre	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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$^+$) *m/z* 420 $(M+H)^+$
1725056 實例720 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物819）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.80 (d, J = 2.4 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 = 2.4 Hz, 1H), 4.54 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 421 $(M+H)^+$
1725842 實例721 Ana Aguirre	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,2-噁唑-3-甲醯胺（化合物820）		MS (APCI$^+$) *m/z* 380 $(M+H)^+$
1725868 實例722 Ana Aguirre	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醯胺（化合物821）		MS (APCI$^+$) *m/z* 392 $(M+H)^+$
1725853	5-乙醯胺基-*N*-{3-[2-(4-		MS

實例723 Ana Aguirre	氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-3-甲醯胺（化合物822）		(APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$
1725066 實例724 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-1*H*-吲唑-3-甲醯胺（化合物823）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.22 - 8.09 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (ddd, J = 7.8, 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$^+$) *m/z* 443 $(M+H)^+$
1725068 實例725 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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-d_6_D_2O) 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, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.70 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 422 $(M+H)^+$
1725031 實例726 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺（化合物825）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (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), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 9H), 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 421 $(M+H)^+$
1725051 實例727 Noah Tu	N^3-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-3,4-二甲醯胺（化合物826）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 433 $(M+H)^+$
1725071 實例728 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.97 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.77	MS (APCI$^+$) *m/z* 467

	[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(甲磺醯基)苯甲醯胺(化合物827)	(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)	$(M+H)^+$
1725079 實例729 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(甲基硫烷基)吡啶-3-甲醯胺（化合物828）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 436 $(M+H)^+$
1725024 實例730 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-甲氧基吡啶-2-甲醯胺(化合物829)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 420 $(M+H)^+$
1725046 實例731 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-[(甲基硫烷基)甲基]呋喃-2-甲醯胺（化合物830）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 439 $(M+H)^+$
1725054 實例732 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-甲基咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑-5-甲醯胺（化合物831）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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,	MS (APCI$^+$) *m/z* 449 $(M+H)^+$

		6H)	
1725087 實例733 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-氟-6-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物832）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 422 $(M+H)^+$
1725049 實例734 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-2-甲醯胺（化合物833）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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, 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)	MS (APCI$^+$) *m/z* 444 $(M+H)^+$
1725059 實例735 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-苯并噁唑-6-甲醯胺（化合物834）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 430 $(M+H)^+$
1725067 實例736 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,2-噁唑-5-甲醯胺（化合物835）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 460 $(M+H)^+$
1725030 實例737 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-乙基-5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物836）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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	MS (APCI$^+$) *m/z* 421 $(M+H)^+$

		(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)	
1725036 實例738 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物837）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 478 $(M+H)^+$
1725062 實例739 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(甲基硫烷基)嘧啶-4-甲醯胺（化合物838）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 437 $(M+H)^+$
1725072 實例740 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(1*H*-吡唑-1-基)苯甲醯胺（化合物839）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 455 $(M+H)^+$
1725078 實例741 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺（化合物840）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 474 $(M+H)^+$
1725019 實例742 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲基-4*H*-噻吩並[3,2-*b*]吡咯-5-甲醯胺（化合物	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ 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	

	841）	(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)	
1725025 實例 743Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-環丙基-2,5-二甲基-1*H*-吡咯-3-甲醯胺（化合物842）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 446 $(M+H)^+$
1725035 實例744 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基喹喔啉-5-甲醯胺（化合物843）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 470 $(M+H)^+$
1725037 實例745 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-3-甲醯胺（化合物844）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 434 $(M+H)^+$
1725047 實例746 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 411 $(M+H)^+$
1725061 實例747 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 (s,	MS (APCI$^+$) *m/z* 407

	二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺（化合物846）	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)	$(M+H)^+$
1725010 實例748 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 408 $(M+H)^+$
1725016 實例749 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物848）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 407 $(M+H)^+$
1725022 實例750 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-[(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯甲醯胺（化合物849）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 470 $(M+H)^+$
1725044 實例751 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-乙基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物850）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 407 $(M+H)^+$
1725076 實例752	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.63	MS (APCI$^+$)

Noah Tu	[1.1.1]戊烷-1-基}-3-[(甲磺醯基)胺基]苯甲醯胺（化合物851）	(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)	*m/z* 482 $(M+H)^+$
1725081 實例753 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-噁唑-4-甲醯胺（化合物852）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 380 $(M+H)^+$
1725083 實例754 Noah Tu	*N*-2-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啉-2,3-二甲醯胺（化合物853）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 434 $(M+H)^+$
1725015 實例755 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 434 $(M+H)^+$
1725029 實例756 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(丙烷-2-基)-1,2-噁唑-4-甲醯胺（化合物855）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 422 $(M+H)^+$
1725041	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧	^{1}H NMR (501 MHz, ,	MS

實例757 Noah Tu	基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5,6-二甲基吡啶-3-甲醯胺（化合物856）	DMSO-d_6_D_2O) 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)	(APCI$^+$) *m/z* 418 $(M+H)^+$
1725065 實例758 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲氧基噻吩-2-甲醯胺（化合物857）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 425 $(M+H)^+$
1725014 實例759 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(甲烷亞磺醯基)苯甲醯胺（化合物858）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.70 - 7.60 (m, 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), 4.49 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 451 $(M+H)^+$
1725060 實例760 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-乙基-1,3-噁唑-4-甲醯胺（化合物859）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.26 (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, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.01 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 408 $(M+H)^+$
1725074 實例761 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-氰基噻吩-2-甲醯胺（化合物860）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.1 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), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 420 $(M+H)^+$
1725085	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧	^{1}H NMR (501 MHz,	MS

實例762 Noah Tu	基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-乙氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物861)	DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.27 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.5, 4.9 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), 4.43 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	(APCI$^+$) *m/z* 434 $(M+H)^+$
1725013 實例763 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醯胺(化合物862)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.21 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 456 $(M+H)^+$
1725021 實例764 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物863)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.29 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.3, 3.1 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), 4.49 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.36 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 438 $(M+H)^+$
1725033 實例765 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶并[2,3-*b*]吡咯-2-甲醯胺(化合物864)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 6.7, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H)	
1725073 實例766 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺(化合物865)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.23 (s, 1H), 7.50 (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), 6.75 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.83 (s, 3H),	MS (APCI$^+$) *m/z* 474 $(M+H)^+$

		3.18 (s, 3H), 2.36 (d, J = 2.3 Hz, 6H)	
1725082 實例767 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(甲基硫烷基)苯甲醯胺(化合物866)	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.5, 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), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 435 $(M+H)^+$
1725042 實例768 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-5-氨磺醯基-1*H*-吡咯-2-甲醯胺（化合物867）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 2H), 6.87 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 471 $(M+H)^+$
1725048 實例769 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺（化合物868）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.23 (d, J = 1.1 Hz, 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, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 461 $(M+H)^+$
1725052 實例770 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物869）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.32 (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, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 394 $(M+H)^+$
1725017 實例771 Noah Tu	2-乙醯胺基-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物870）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.74 (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), 2.35 (s, 6H), 2.18 (s, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 453 $(M+H)^+$
1725043 實例772	4-氯-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.97	MS (APCI$^+$)

Noah Tu	環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺（化合物871）	(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, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.32 (s, 6H)	*m/z* 427 $(M+H)^+$
1725053 實例773 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲氧基-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺（化合物872）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.8 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), 4.02 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)	MS $(APCI^+)$ *m/z* 440 $(M+H)^+$
1725055 實例774 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2,3-二氫噻吩並[3,4-*b*][1,4]二噁英-5-甲醯胺（化合物873）	^{1}H NMR (501 MHz DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 2.33 (s, 6H)	MS $(APCI^+)$ *m/z* 453 $(M+H)^+$
1725077 實例775 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺（化合物874）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.85 (d, J = 0.8 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), 4.48 (s, 2H), 4.00 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.31 (s, 6H)	MS $(APCI^+)$ *m/z* 461 $(M+H)^+$
1725084 實例776 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-甲基噻吩-2-甲醯胺（化合物875）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 1.2 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), 2.32 (s, 6H), 2.21 (d, J = 1.2 Hz, 3H)	MS $(APCI^+)$ *m/z* 409 $(M+H)^+$
1725012 實例777 Noah Tu	2-乙醯胺基-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}噻吩-3-甲醯胺（化合物876）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.92 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.9	MS $(APCI^+)$ *m/z* 452 $(M+H)^+$

		Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.21 (s, 3H)	
1725034 實例778 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-1,4,5,6-四氫環戊[*c*]吡唑-3-甲醯胺（化合物877）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 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), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.66 (ddd, J = 14.1, 7.8, 6.4 Hz, 4H), 2.53 - 2.41 (m, 2H), 2.30 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 433 $(M+H)^+$
1725038 實例779 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-二甲基-1*H*-噻吩並[2,3-*c*]吡唑-5-甲醯胺（化合物878）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.71 (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), 4.49 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 463 $(M+H)^+$
1724995 實例780 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲基-1,2-噁唑-4-甲醯胺（化合物879）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 9.16 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 9.00 (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), 2.37 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.32 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 394 $(M+H)^+$
1724996 實例781 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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-d_6_D_2O) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.84 (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), 2.75 - 2.64 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 1.81 - 1.60 (m, 4H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 434 $(M+H)^+$
1725001 實例782 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-環丙基-2-甲基呋喃-3-甲醯胺（化合物881）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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	MS (APCI$^+$) *m/z* 469 $(M+H)^+$

		(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)	
1725005 實例783 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺（化合物882）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 407 $(M+H)^+$
1725002 實例784 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(2-甲基-1*H*-咪唑并-1-基)苯甲醯胺（化合物883）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 469 $(M+H)^+$
1725007 實例785 Noah Tu	6-乙醯胺基-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物884）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$
1725008 實例786 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-氰基噻吩-2-甲醯胺（化合物885）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 461 $(M+NH_4)^+$
1724999 實例787 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}噻吩并[2,3-*b*]吡啡-6-甲醯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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	MS (APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$

	胺（化合物886）	(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)	
1725000 實例788 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 476 $(M+H)^+$
1724998 實例789 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-環丙基嘧啶-5-甲醯胺（化合物888）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 431 $(M+H)^+$
1725004 實例790 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4,6-二甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物889）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 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)	MS (APCI$^+$) *m/z* 418 $(M+H)^+$
1725006 實例791 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-[(1*H*-吡唑-1-基)甲基]苯甲醯胺(化合物890）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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,	MS (APCI$^+$) *m/z* 469 $(M+H)^+$

		6H)	
1724997 實例792 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物891）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 431 $(M+H)^+$
1724994 實例793 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-[(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯甲醯胺（化合物892）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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$^+$) *m/z* 470 $(M+H)^+$
1725023 實例794 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(丙烷-2-基)-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺（化合物893）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 439 $(M+H)^+$
1725057 實例795 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(味啉-4-基)吡啉-2-甲醯胺（化合物894）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 476 $(M+H)^+$
1725069 實例796 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺（化合物895）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 397 $(M+H)^+$

1725075 實例797 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-甲基-2*H*-吲唑-3-甲醯胺（化合物896）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 443 $(M+H)^+$
1725018 實例798 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-氰基-5-(甲基硫烷基)噻吩-2-甲醯胺（化合物897）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 466 $(M+H)^+$
1725028 實例799 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(乙基硫烷基)吡啡-2-甲醯胺（化合物898）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 451 $(M+H)^+$
1725032 實例800 Noah Tu	3-氯-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}吡啶-2-甲醯胺（化合物899）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 424 $(M+H)^+$
1725050 實例801 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-環丙基-1,2-噁唑-4-甲醯胺（化合物900）	^{1}H NMR (400 MHz DMSO-d_6_D_2O) 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	MS (APCI$^+$) *m/z* 420 $(M+H)^+$

		- 1.06 (m, 2H)	
1725064 實例802 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 408 $(M+H)^+$
1725070 實例803 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(4*H*-1,2,4-三唑-4-基)苯甲醯胺（化合物902）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 456 $(M+H)^+$
1725027 實例804 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-甲醯胺（化合物903）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 433 $(M+H)^+$
1725009 實例805 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-甲基-1*H*-咪唑-2-甲醯胺（化合物904）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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$^+$) *m/z* 393 $(M+H)^+$
1725011 實例806 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-氨磺醯基呋喃-2-甲醯胺（化合物905）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) 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	MS (APCI$^+$) *m/z* 458 $(M+H)^+$

		= 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.35 (s, 6H)	
1725045 實例807 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-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-d_6_D_2O) 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, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.75 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 422 $(M+H)^+$
1725063 實例808 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,3-苯并噻唑-2-甲醯胺（化合物907）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 9.79 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.21 (dt, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 7.62 (dddd, J = 27.0, 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.40 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 446 $(M+H)^+$
1725080 實例809 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基-1,2-噁唑-4-甲醯胺（化合物908）	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.80 (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), 4.49 (s, 2H), 2.62 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 394 $(M+H)^+$
1725026 實例810 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺（化合物909）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.24 (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), 2.55 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)	MS (APCI$^+$) *m/z* 394 $(M+H)^+$
1725040 實例811 Noah Tu	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3,5-二氟吡啶-2-甲醯胺（化合物910）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6_D_2O) δ ppm 8.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 11.1, 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (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	MS (APCI$^+$) *m/z* 426 $(M+H)^+$

		Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 6H)	
1729550 實例812 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-(丙烷-2-基)吡啶-2-甲醯胺（化合物911）		
1729545 實例813 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-[(丙烷-2-基)氧基]吡啶-2-甲醯胺（化合物912）		
1729237 實例814 Seungwon Chung	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1-(二氟甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺（化合物913）		
1729535 實例815 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物914）		
1729542 實例816 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物915）		
1729551 實例817 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-氰基-6-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物916）		
1729544 實例818 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-氟-6-甲基吡啶-2-甲醯胺（化合物917）		

1729547 實例819 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-乙基吡啶-2-甲醯胺（化合物918）		
1733642 實例820 Jennifer Frost	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-乙基-1,3-噻唑-2-甲醯胺（化合物919）		
1729830 實例821 Qingwei Zhang	*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}喹噁啉-2-甲醯胺（化合物920）		
1729357 實例822 Lei Shi	*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-1,2-噁唑-4-甲醯胺（化合物921）		
1729538 實例823 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺（化合物922）		
1729536 實例824 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-甲氧基吡啶-2-甲醯胺（化合物923）		
1729530 實例825 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-甲氧基吡啶-2-甲醯胺（化合物924）		
1733668 實例826 Lei Shi	*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-4-		

	甲醯胺（化合物925）		
1733667 實例827 Lei Shi	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺（化合物926）		
1733669 實例828 Lei Shi	*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-(二氟甲基)吡啶-3-甲醯胺（化合物927）		
1733643 實例829 Jennifer Frost	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-苯基吡啶-2-甲醯胺（化合物928）		
1729721 實例830 Qingwei Zhang	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-氟喹啉-2-甲醯胺（化合物929）		
1729779 實例831 Qingwei Zhang	*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-氟喹啉-2-甲醯胺（化合物930）		
1729787 實例832 Xiangdong Xu	*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-苯基-1,3-噁唑-5-甲醯胺（化合物931）		
1729540 實例833 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-氰基吡啶-2-甲醯胺（化合物932）		
1729531 實例834 Kathy	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-		

Sarris	基}-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物933）		
1729549 實例835 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-(1*H*-咪唑并-1-基)吡啶-2-甲醯胺（化合物934）		
1729539 實例836 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-(味啉-4-基)吡啶-2-甲醯胺（化合物9335）		
1729548 實例837 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-氟吡啶-2-甲醯胺（化合物936）		
1729534 實例838 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-氰基吡啶-2-甲醯胺（化合物937）		
1729532 實例839 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-環丙基吡啶-2-甲醯胺（化合物938）		
1729543 實例840 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(4-氟苯基)吡啶-2-甲醯胺（化合物939）		
1729546 實例841 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-甲醯胺（化合物		

	940）		
1729528 實例842 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物941）		
1729537 實例843 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-(味啉-4-基)吡啶-2-甲醯胺（化合物942）		
1729541 實例844 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-羥基吡啶-2-甲醯胺（化合物943）		
1729529 實例845 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-1-側氧基-1λ^5-吡啶-2-甲醯胺（化合物944）		
1729533 實例846 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-(羥基甲基)吡啶-2-甲醯胺（化合物945）		
1729361 實例847 Lei Shi	*N*-{3-[4-(3-氯苯基)丁醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲醯胺（化合物946）		
1729362 實例848 Lei Shi	*N*-(3-{2-[(3-氯苯基)甲氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-5-(二氟甲基)吡啉-2-甲醯胺（化合物947）		
1735066 實例849 Lei Shi	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-乙		

	基吡啶-3-甲醯胺（化合物948）		
1735067 實例850 Lei Shi	*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-5-乙基吡啶-3-甲醯胺（化合物949）		
1735141 實例851 Qingwei Zhang	*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-氟喹喔啉-2-甲醯胺（化合物950）		
1734820 實例852 Qingwei Zhang	*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-6-氟喹喔啉-2-甲醯胺（化合物951）		
1734503 實例853 Kathy Sarris	*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-6-(3-氟苯基)吡啶-2-甲醯胺（化合物952）		
1734606 實例854 Ana Aguirre	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(3-氰基吡啶-4-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物953）		
1734607 實例855 Ana Aguirre	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]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物954）		
1734608 實例856 Ana Aguirre	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(1*H*-咪唑并-1-基)吡啶-4-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物955）		
1734609	2-(4-氯-3-氟苯氧		

實例857 Ana Aguirre	基)-*N*-(3-{[2-(1*H*-吡咯-1-基)嘧啶-5-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物956）		
1734610 實例858 Ana Aguirre	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[6-(味啉-4-基)吡啶-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物957）		
1734611 實例859 Ana Aguirre	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(味啉-4-基)喹唑啉-6-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物958）		
1734612 實例860 Ana Aguirre	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(4-甲基哌啡-1-基)喹唑啉-6-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物959）		
1734613 實例861 Ana Aguirre	甲基4-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)喹啉-6-甲酸酯（化合物960）		
1734614 實例862 Ana Aguirre	6-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)吡啶-2-甲醯胺（化合物961）		
1734615 實例863 Ana Aguirre	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物962）		
1734616 實例864 Ana Aguirre	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[4-(味啉-4-基)吡啶-2-基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙		

	醯胺（化合物963）		
1734617 實例865 Ana Aguirre	甲基2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)吡啶-4-甲酸酯（化合物964）		
1734618 實例866 Ana Aguirre	乙基5-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)吡啶-3-甲酸酯（化合物965）		
1734619 實例867 Ana Aguirre	2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(吡啶并[2,3-*b*]吡咯-7-基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物966）		

實例868：示例性化合物在消失的細胞白質疾病（VWMD）的體外模型中的活性

【1117】 為了在細胞環境中測試本發明的示例性化合物，首先構建穩定的VWMD細胞系。如描述在Sidrauski等人（eLife 2013）中的，藉由將人類全長ATF4 5'-UTR（NCBI登錄號BC022088.2）融合在缺乏引發劑甲硫胺酸的螢火蟲螢光素酶（FLuc）編碼序列前面來製備ATF4報告基因。該構建體用於使用標準方法產生重組反轉錄病毒，所得病毒上清液用於轉導HEK293T細胞，然後隨後用嘌呤黴素選擇該等細胞，以產生穩定的細胞系。

【1118】 攜帶ATF4螢光素酶報告基因的HEK293T細胞以30,000個細胞/孔塗布在聚賴胺酸包被的384孔板（Greiner Bio-one）上。第二天，用1 μg/mL衣黴素和200 nM的具有化學式 (I) 之化合物處理該等細胞持續7小時。按照製造商的規定，使用One Glo（Promega）測量發光。將細胞維持在補充有10%熱滅活的FBS（Gibco）和抗生素-抗真菌溶液（Gibco）的L-穀氨醯胺的DMEM中。

【1119】 下表2總結了使用ATF4-Luc測定用於本發明示例性化合物獲得的EC_{50}數據。在此表中，“A”代表小於50 nM的EC_{50}；“B”代表在50 nM和250 nM之間的EC_{50}；“C”代表在250 nM和1 μM之間的EC_{50}；“D”代表在1 μM和2 μM之間的EC_{50}；“E”代表大於2 μM的EC_{50}；並且“F”指示數據不可用。

表2：在ATF4-Luc測定中本發明的示例性化合物的EC_{50}值。

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
100	C
101	E
102	D
103	D
104	C
105	A
106	A
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

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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
156	B
157	E
158	C
159	C
160	C
161	D
162	E
163	D

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
246	C
247	C
248	B
249	B
250	A
251	B
252	C
253	B
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

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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
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

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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
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

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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
401	C
402	E
403	E
404	E
405	E
406	B
407	D
408	E
409	B

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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
450	B

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
492	B
493	B
494	A
495	C
496	B
497	C
498	A
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

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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
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

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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
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

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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
646	B
647	C
648	B
649	D
650	B
651	B
652	A
653	C
654	B
655	B

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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
695	A
696	B

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
738	E
739	E
740	A
741	E
742	A
743	E
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

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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
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

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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
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

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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
891	B
892	C
893	D
894	C
895	C
896	D
897	E
898	B
899	C
900	E
901	E

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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	E

化合物編號	ATF4-Luc EC_{50}
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	E
940	B
941	A
942	D
943	B
944	E
945	E
946	E
947	E

【1120】 藉由使用具有OFP報告套組（賽默飛世爾公司（ThermoFisher）；參見下表3）的Gene Art CRISPR核酸酶載體將VWMD突變引入HEK293T ATF4-Fluc穩定細胞系的基因組中。使用CRISPR設計工具（http://crispr.mit.edu）來設計指導RNA並連接到CRISPR OFP核酸酶載體中。為了獲得在基因組中結合VWMD點突變的同源定向修復（HDR），藉由含有特定的目標突變的綜合DNA技術合成了150 bp ssDNA超微寡核苷酸。除了VWMD突變外，ssDNA HDR範本含有對CRISPR gRNA序列的PAM位點的沈默突變（以避免進一步的Cas9切割）和在突變兩側的75 bp的同源性。

【1121】 根據製造商的說明書，使用lipofectamine 3000（賽默飛世爾公司（ThermoFisher））或SF細胞系4D-核試劑X套組（龍沙公司（Lonza）），用500

ng的CRISPR OFP核酸酶載體和1 uL的10 μM ssDNA HDR範本轉染HEK293T ATF4-Fluc細胞。在2-3天的恢復後，將單細胞在FACS Aria II（BD Biosciences）上分選陽性OFP表現至96孔板的孔中，並允許恢復1-2週。

【1122】 藉由使用PureLink Genomic DNA套組（賽默飛世爾公司（ThermoFisher））收集基因組DNA，擴增編碼位點附近約500 bp的位點，並對擴增子進行測序，對所得殖株進行CRISPR編輯和HDR檢測。藉由TA殖株（英傑公司（Invitrogen））和擴增子的測序進一步檢查在預期CRISPR編輯位點附近顯示模糊層析信號的殖株，由此產生在殖株中每個等位基因的序列。獲得的典型殖株係VWMD點突變的半合子，具有一個或兩個有所希望的突變的等位基因，其餘的等位基因被敲除（經編輯以產生提前終止密碼子）。

表3：引入eIF2B中的示例性VWMD點突變

eIF2B亞基	突變
eIF2B1	V183F
eIF2B3	H341Q
eIF2B3	I346T
eIF2B4	R483W
eIF2B5	R113H
eIF2B5	R195H

等效物和範圍

【1123】 在申請專利範圍條文中如“一/一個/種（a/an）”和“該/所述（the）”可以意指一個/種或多於一個/種，除非有相反的指明或另外從上下文明顯可見。如果該組的一個、多於一個或全部成員存在於、使用於或另外相關於給出的產品或流程，則在該組的一個或多個成員之間包括“或者”的申請專利範圍或說明書被認為係滿意的，除非有相反的指明或另外從上下文明顯可見。本發明包括實施方式，在該等實施方式中組中的恰好一個成員存在於、使用於或以其他方式相關於給出的產品或流程。本發明包括實施方式，在該等實施方

式中組中多於一個或全部成員存在於、使用於或以其他方式相關於給出的產品或流程。

【1124】 此外，本發明包括將從一項或多項所列申請專利範圍的一個或多個限制、要素、條款和描述性術語引入到另一項申請專利範圍中的所有變體、組合和排列中。例如，從屬於另一項申請專利範圍的任一項申請專利範圍可被修改為包括從屬於相同基礎申請專利範圍的任何其他申請專利範圍中發現的一個或多個限制。在將要素呈現為清單的情況下，例如以馬庫什組形式，該等要素的每個亞組也被揭露，並且任何一個或多個要素可以從該組中去除。應當理解的是，通常，在本發明或本發明的各方面是指包括特定元件和/或特徵的情況下，本發明的某些實施方式或本發明的方面包括或基本上由該等元素和/或特徵組成。出於簡明性的目的，該等實施方式在此沒有被特別地用這樣的語句陳述。還應指出，術語“包含”和“含有”旨在係開放的並且允許囊括另外的要素或步驟。在給定範圍的地方，包括端點。此外，除非另有說明或除非從上下文明顯的並被熟習該項技術者理解的，否則表示為範圍的值可以在本發明的不同實施方式中表示在所述範圍內的任何特定值或子範圍，至範圍下限單位的十分之一，除非上下文另有明確規定。

【1125】 本申請案涉及不同發佈的專利、出版的專利申請案、雜誌文章和其他出版物，其全部藉由引用結合在此。如果任一項所結合的參考文獻與本說明書之間存在衝突，則以本說明書為准。此外，落入先前技術之內的本發明的任何具體實施方式可以明確地從任何一項或多項申請專利範圍中排除。因為此類實施方式被認為係熟習該項技術者已知的，所以即使未在本文中明確闡述排除，也可以將此類實施方式排除。無論是否與先前技術的存在有關，本發明的任何具體實施方式可以由任何原因排除在任一項申請專利範圍之外。

【1126】 熟習該項技術者僅僅使用常規實驗將認識到或能夠確認在此描述的具體實施方式的許多等效物。本文描述的本實施方式的範圍不旨在限於以上說明書，而是如所附申請專利範圍中所闡述的。熟習該項技術者將理解，在不脫離如下所附申請專利範圍所限定的本發明的精神或範圍的情況下，可以進行對本說明書進行多種改變和修飾。

201808888
申請案號：106114861
申請日：106/05/04
IPC 分類：
C07C 233/74 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01) A61K 31/4433 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 239/46 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4965 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01) A61K 31/341 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 307/52 (2006.01) A61K 31/42 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/422 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】 整合應激途徑之調節劑

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

【中文】

在此提供了化合物、組成物和方法，該等化合物、組成物和方法可用於調整整合應激反應(ISR)並用於治療相關疾病、障礙和病症。

【英文】

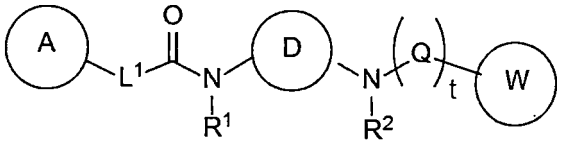
Provided herein are compounds, compositions, and methods useful for modulating the integrated stress response (ISR) and for treating related diseases; disorders and conditions.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

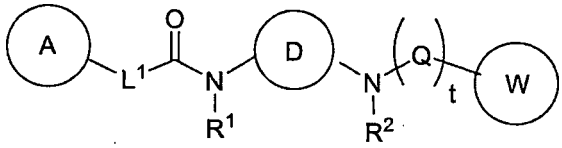
【特徵化學式】



化學式 (I)

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種具有化學式 (I) 之化合物：



化學式 (I)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中：

D 係橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基、或立方烷基，其中每個橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基、或立方烷基視情況被 1-4 個 R^X 取代；

L^1 係 C_1-C_6 伸烷基、C_1-C_6 伸烯基、或 2 員至 7 員的雜伸烷基，其中每個 C_1-C_6 伸烷基、C_1-C_6 伸烯基、或 2 員至 7 員的雜伸烷基視情況被 1-5 個 R^X 取代；

R^1 和 R^2 各自獨立地是氫、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基-C_1-C_6 烷基、羥基-C_1-C_6 烷基、或矽烷氧基-C_1-C_6 烷基；

Q 係 C(O) 或 $S(O)_2$；

A 和 W 各自獨立地是苯基或雜芳基，其中每個苯基或雜芳基視情況被 1-5 個 R^Y 取代；

每個 R^X 獨立地選自由以下各項組成之群組：C_1-C_6 烷基、羥基-C_1-C_6 烷基、鹵代-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、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、$-SR^E$、$-S(O)R^D$ 和 $-S(O)_2R^D$；

每個 R^Y 獨立地選自由以下各項組成之群組：氫、C_1-C_6 烯基、羥基-C_1-C_6 烷基、羥基-C_1-C_6 烯基、鹵代-C_1-C_6 烷基、鹵代-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、側氧基、鹵素、氰基、OR^A、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、$S(R^F)_m$、$S(O)R^D$、$-S(O)_2R^D$、$S(O)NR^BR^C$、$-NR^BS(O)_2R^D$、$OS(O)R^D$、$-OS(O)_2R^D$、G^1或C_1-C_6伸烷基-G^1；或者

在相鄰原子上的2個R^Y基團連同它們所附接的原子一起形成3員至7員的稠合的環烷基環、3員至7員的稠合的雜環基環或5員至6員的稠合的雜芳基環，各自視情況被1-5個R^X取代；

每個G^1獨立地是3員至7員的環烷基、4員至7員的雜環基、芳基、或5員至6員的雜芳基，其中每個3員至7員的環烷基、4員至7員的雜環基、芳基、或5員至6員的雜芳基視情況被1-6個R^Z取代；

每個R^Z獨立地選自由以下各項組成之群組：C_1-C_6烷基、羥基-C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$和$-S(O)_2R^D$；

在每次出現時，R^A獨立地是氫、C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、$-ORA^1$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH或$-C(O)OR^D$；

每個R^B和R^C獨立地是氫、C_1-C_6烷基、3員至7員的環烷基、或4員至7員的雜環基，其中每個烷基、環烷基、或雜環基視情況被1-6個R^Z取代；或者

R^B和R^C連同它們所附接的原子一起形成視情況被1-6個R^Z取代的3員至7員的環烷基環或雜環基環；

在每次出現時，R^D獨立地是C_1-C_6烷基或鹵代-C_1-C_6烷基；

每個R^E獨立地是氫、C_1-C_6烷基或鹵代-C_1-C_6烷基；

每個R^F獨立地是氫、C_1-C_6烷基或鹵素；

每個 RA^1 係氫、C_1-C_6烷基、鹵代-C_1-C_6烷基、3 員至 7 員的環烷基、或 4 員至 7 員的雜環基；

m 係 1、3 或 5；並且

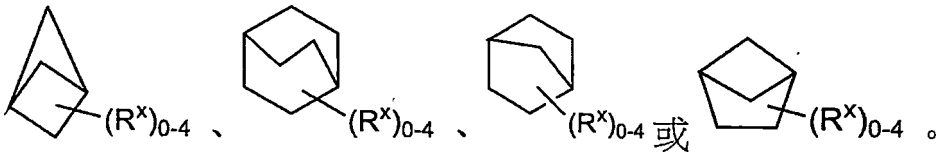
t 係 0 或 1。

【第 2 項】 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 D 係視情況被 1-4 個 R^X 取代的橋聯的單環的環烷基。

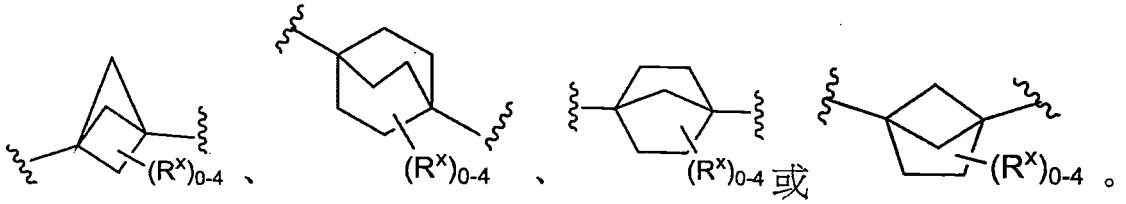
【第 3 項】 如申請專利範圍第 1-2 項中任一項所述之化合物，其中 D 係視情況被 1-4 個 R^X 取代的橋聯的 4 員至 6 員的環烷基。

【第 4 項】 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項所述之化合物，其中 D 選自二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.1]庚烷、二環[2.2.2]辛烷或二環[2.1.1]己烷，其各自視情況被 1-4 個 R^X 取代。

【第 5 項】 如申請專利範圍第 1-4 項中任一項所述之化合物，其中 D 選自：



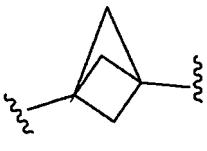
【第 6 項】 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項所述之化合物，其中 D 選自：



【第 7 項】 如申請專利範圍第 1-6 項中任一項所述之化合物，其中 D 被 1 個 R^X 取代。

【第 8 項】 如申請專利範圍第 1-7 項中任一項所述之化合物，其中 D 被一個 R^X 取代，並且 R^X 係-OR^A（例如，OH）。

【第 9 項】 如申請專利範圍第 1-6 項中任一項所述之化合物，其中 D 被 0 個 R^X 取代。

【第 10 項】 如申請專利範圍第 1-6 和 9 項中任一項所述之化合物，其中 D 係  。

【第 11 項】 如申請專利範圍第 1-10 項中任一項所述之化合物，其中 L^1 係視情況被 1-5 個 R^X 取代的 2 員至 7 員的雜伸烷基。

【第 12 項】 如申請專利範圍第 1-11 項中任一項所述之化合物，其中 L^1 係被 0 個 R^X 取代的 2 員至 7 員的雜伸烷基。

【第 13 項】 如申請專利範圍第 1-12 項中任一項所述之化合物，其中 L^1 係 CH_2O-*，其中 “-*” 指示附接至 A 的附接點。

【第 14 項】 如申請專利範圍第 1-13 項中任一項所述之化合物，其中 t 係 1。

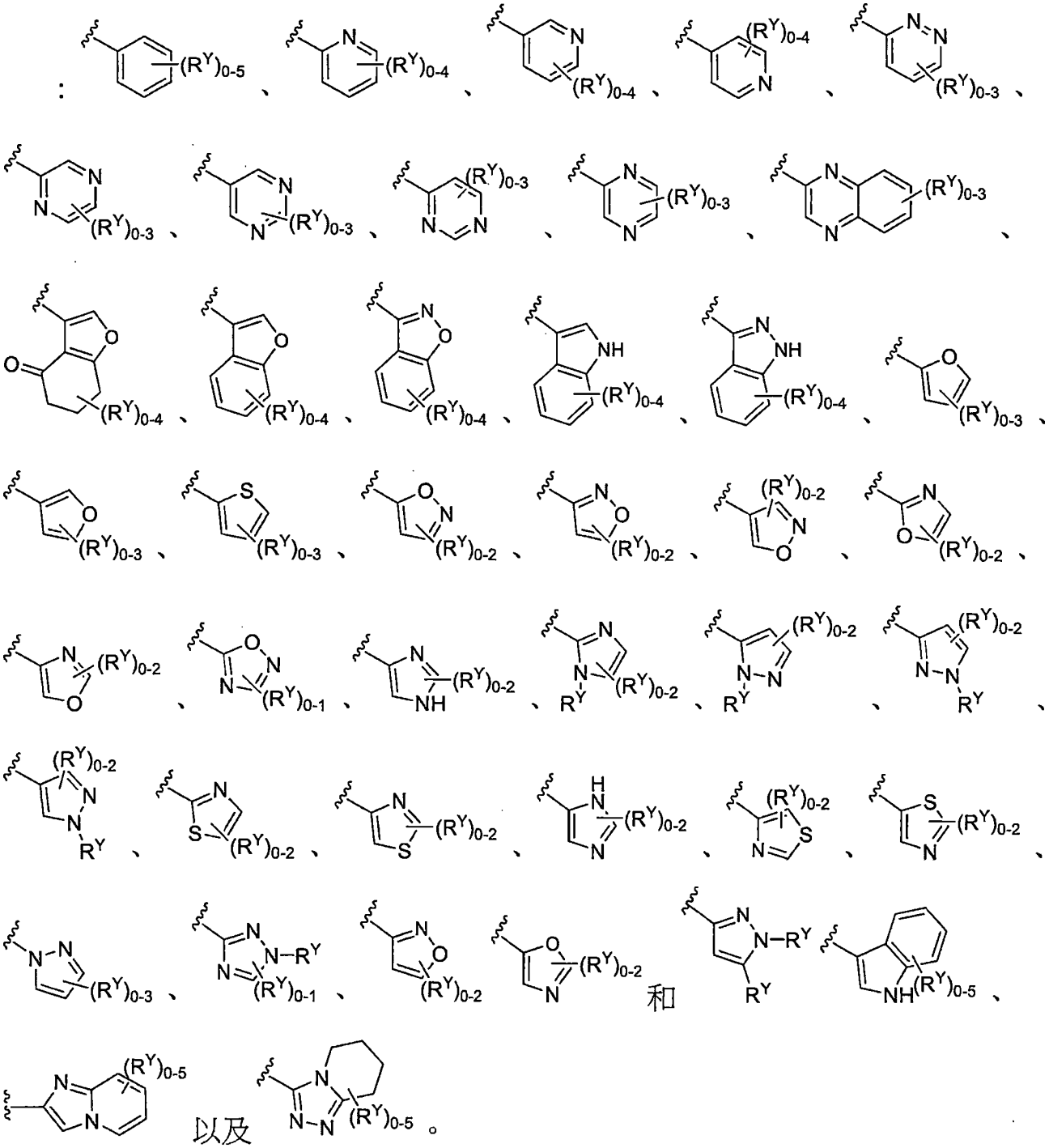
【第 15 項】 如申請專利範圍第 1-13 項中任一項所述之化合物，其中 t 係 0。

【第 16 項】 如申請專利範圍第 1-15 項中任一項所述之化合物，其中每個 R^1 和 R^2 獨立地是氫。

【第 17 項】 如申請專利範圍第 1-15 項中任一項所述之化合物，其中 R^1 和 R^2 之一獨立地是氫並且 R^1 和 R^2 中的另一個獨立地是 C_1-C_6 烷基（例如 CH_3）。

【第 18 項】 如申請專利範圍第 1-17 項中任一項所述之化合物，其中 A 係苯基並且 W 係雜芳基（例如，單環的雜芳基或二環的雜芳基）。

【第 19 項】　如申請專利範圍第 1-18 項中任一項所述之化合物，其中每個 A 和 W 選自：

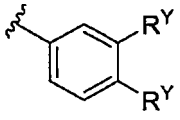


以及

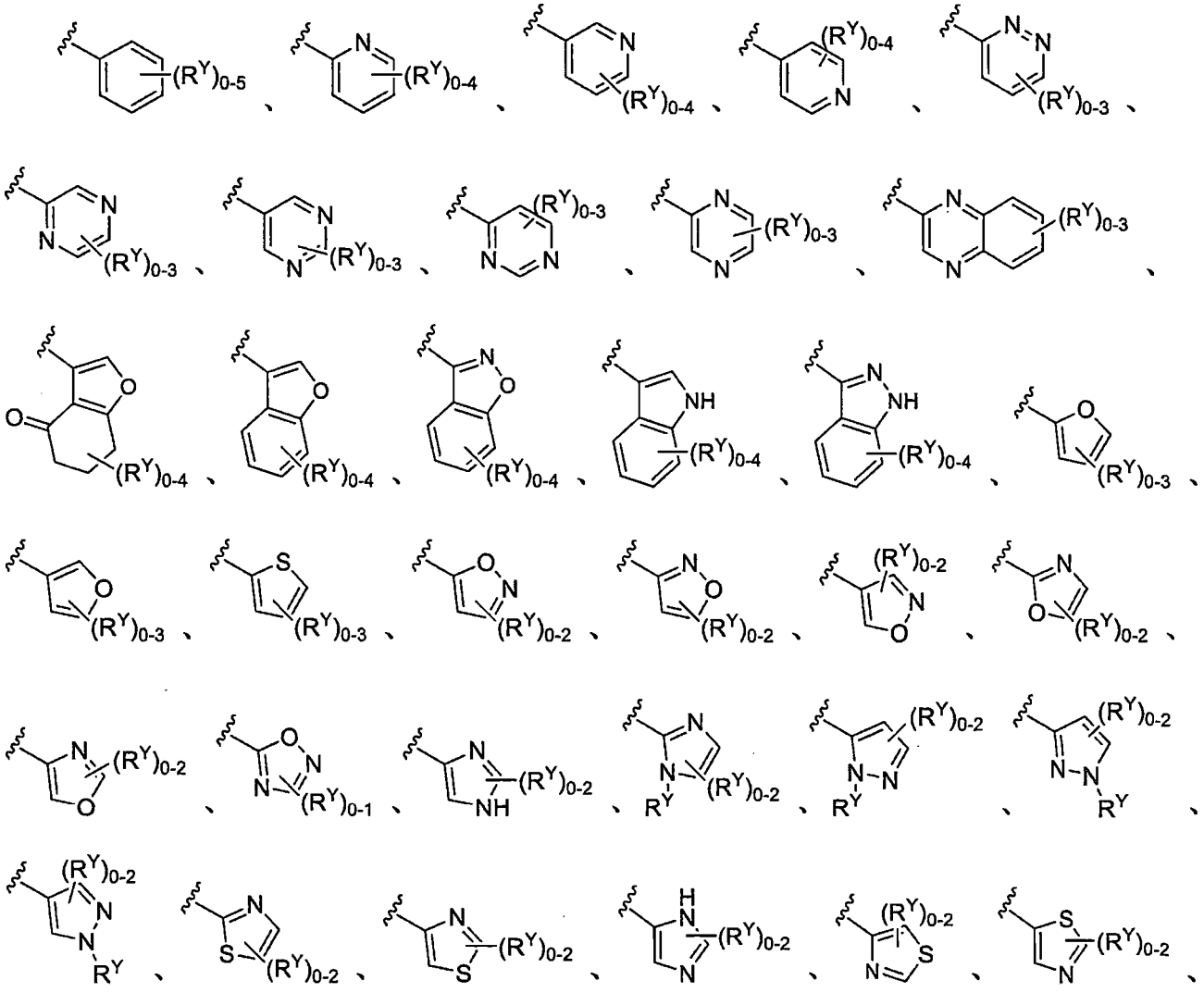
。

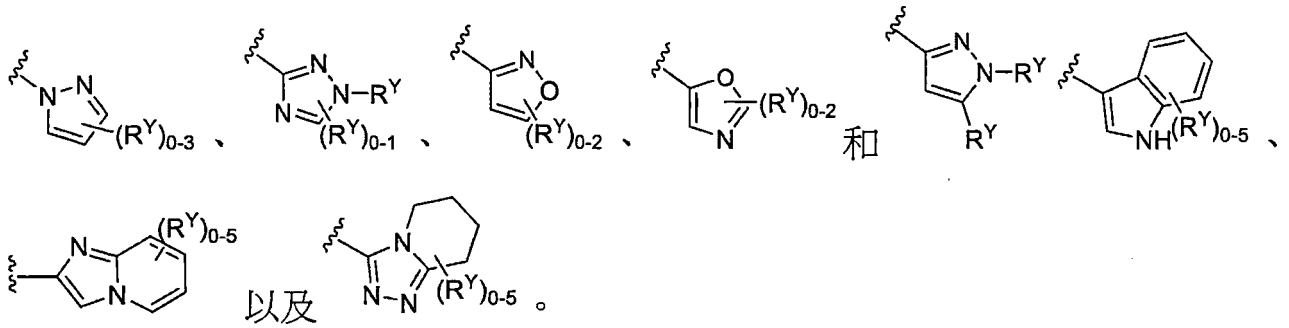
【第 20 項】　如申請專利範圍第 1-19 項中任一項所述之化合物，其中每個 A 和 W 獨立地是苯基，其各自視情況被 1-5 個 R^Y 取代。

【第 21 項】　如申請專利範圍第 1-20 項中任一項所述之化合物，其中 A 係苯基並且 W 係苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其中 A 和 W 各自視情況被 1-5 個 R^Y 取代。

【第 22 項】　如申請專利範圍第 1-21 項中任一項所述之化合物，其中 A 係  。

【第 23 項】　如申請專利範圍第 1-22 項中任一項所述之化合物，其中 W 選自：





【第 24 項】　如申請專利範圍第 1-23 項中任一項所述之化合物，其中每個 R^Y 獨立地是氯、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、$NHCH_3$、$CH_2NHC(O)CH_3$、$N(CH_2CH_3)_2$、$CH2N(CH_3)_2$、$C(CH_3)_2OH$、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。

【第 25 項】　如申請專利範圍第 1-24 項中任一項所述之化合物，其中每個 A 和 W 獨立地被在相鄰原子上的 2 個 R^Y 取代，並且該 2 個 R^Y 與它們所附接的原子一起形成 3 員至 7 員的稠合的雜環基環或 5 員至 6 員的雜芳基環，各自視情況被 1-5 個 R^X 取代。

【第 26 項】　如申請專利範圍第 23 項所述之化合物，其中該 2 個 R^Y 與它們所附接的原子一起形成二氧戊環基環、六氫嘧啶基環、吡啶基環或嘧啶基環，其各自視情況被 1-5 個 R^X 取代。

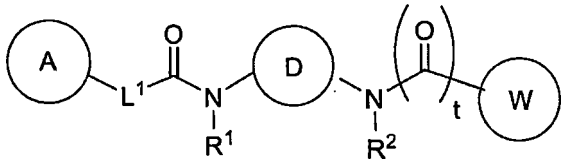
【第 27 項】　如申請專利範圍第 25-26 項中任一項所述之化合物，其中每個 R^X 獨立地是氟。

【第 28 項】　如申請專利範圍第 1-27 項中任一項所述之化合物，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、苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒吩基、味啉基、呋喃基或吡咯基，其各自視情況被 1-5 個 R^Z 取代。

【第 29 項】　如申請專利範圍第 28 項所述之化合物，其中每個 R^Z 獨立地是 OR^A、$C(O)R^D$、鹵素、鹵代-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基或 $C(O)OR^D$（例如，氟、OH、OCH_3、$C(O)CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$）。

【第 30 項】　如申請專利範圍第 1-29 項中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-b) 之化合物：



化學式 (I-b)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中：

D 係二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.2]辛烷或二環[2.1.1]己烷，其各自視情況被 1-4 個 R^X 取代；

L^1 係 CH_2O-*，其中“-*”指示附接至 A 的附接點；

R^1 和 R^2 各自獨立地是氫；

A 和 W 各自獨立地是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、嗒吩基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基或吡唑基，其各自視情況被 1-5 個 R^Y 基團取代；

每個 R^X 獨立地是氟或 OH；

每個 R^Y 獨立地是氯、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、$C(O)OH$、$OCH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$、吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃

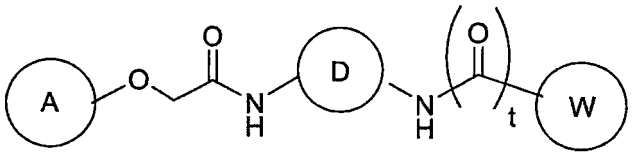
基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒咔基或吡咔基，其中每個吡咯啶基、環丙基、環己基、環己烯基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒咔基或吡咔基視情況被 1-3 個 R^Z 取代；或者

在相鄰原子上的 2 個 R^Y 基團與其它們附接的原子一起形成二氧戊環基環、六氫嘧啶基環、吡啶基環或嘧啶基環，其各自視情況被 1-5 個 R^X 取代；並且

每個 R^Z 獨立地是 OH、$C(O)CH_3$、Cl、F、CH_3、CF_3 或 $C(O)OC(CH_3)_3$；

t 係 0 或 1。

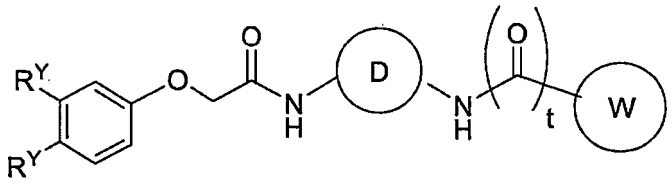
【第 31 項】　如前述申請專利範圍項中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-c) 之化合物：



化學式 (I-c)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個 A、W、D 和 t 係如針對化學式 (I) 所定義的。

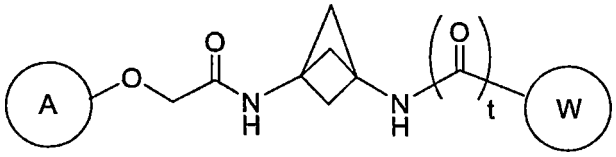
【第 32 項】　如前述申請專利範圍項中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-d) 之化合物：



化學式 (I-d)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個 W、D、R^Y 和 t 係如針對化學式 (I) 所定義的。

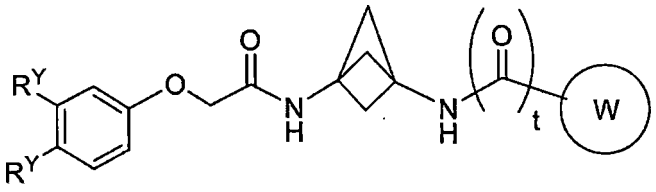
【第 33 項】　如前述申請專利範圍項中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-e) 之化合物：



化學式 (I-e)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個 A、W 和 t 係如針對化學式 (I) 所定義的。

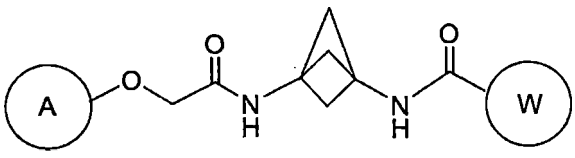
【第 34 項】　如前述申請專利範圍項中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-f) 之化合物：



化學式 (I-f)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個 W、R^Y 和 t 係如針對化學式 (I) 所定義的。

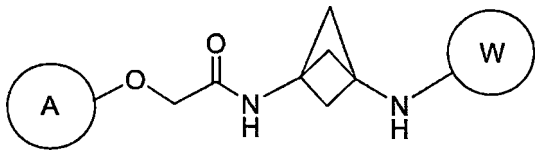
【第 35 項】　如前述申請專利範圍項中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-g) 之化合物：



化學式 (I-g)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個 A 和 W 係如針對化學式 (I) 所定義的。

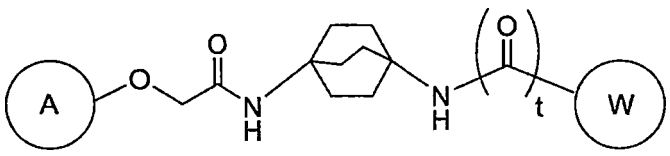
【第 36 項】　如申請專利範圍第 1-13 和 15-33 項中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-h) 之化合物：



化學式 (I-h)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個 A 和 W 係如針對化學式 (I) 所定義的。

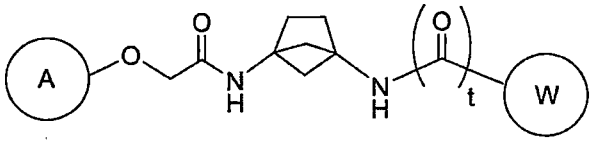
【第 37 項】　如申請專利範圍第 1-6 、9 和 11-30 項中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-i) 之化合物：



化學式 (I-i)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個 A、W 和 t 係如針對化學式 (I) 所定義的。

【第 38 項】　如申請專利範圍第 1-6 、9 和 11-28 項中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-j) 之化合物：



化學式 (I-j)

或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個 A、W 和 t 係如針對化學式 (I) 所定義的。

【第 39 項】　如前述申請專利範圍項中任一項所述之化合物，其中該化合物選自在表 1 中列出的任何化合物，或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物。

【第 40 項】　一種藥學上可接受的組成物，包含如前述申請專利範圍項中任一項所述之化合物和藥學上可接受的載體。

【第 41 項】　一種在受試者中治療神經退行性疾病、腦白質病變、癌症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病之方法，其中該方法包括向受試者給予如前述申請專利範圍項中任一項所述之具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，或其組成物。

【第 42 項】　如申請專利範圍第 41 項所述之方法，其中該神經退行性疾病包括腦白質病變、腦白質病、髓鞘形成減少病或脫髓鞘病、智力障礙綜合症、認知缺損、神經膠質細胞功能障礙或腦損傷（例如，創傷性腦損傷或毒素誘導的腦損傷）。

【第 43 項】　如申請專利範圍第 41 或 42 項中任一項所述之方法，其中該神經退行性疾病包括消失的白質疾病、具有 CNS 低髓鞘形成的兒童共濟失調、阿茲海默症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、克-亞二氏症、額顳失智、格施謝三氏病、杭丁頓氏症、失智（例如，HIV 相關的失智或雷維體失智）、庫魯病、多發性硬化症、帕金森氏病或蛋白粒子病。

【第 44 項】　如申請專利範圍第 41-43 項中任一項所述之方法，其中該神經退行性疾病包括消失的白質疾病。

【第 45 項】　如申請專利範圍第 41 項所述之方法，其中該癌症包括胰腺癌、乳腺癌、多發性骨髓瘤或分泌細胞的癌症。

【第 46 項】　如申請專利範圍第 41 項所述之方法，其中該炎性疾病包括術後認知功能障礙、關節炎（例如，類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎或幼年性特發性關節炎）、全身性紅斑狼瘡（SLE）、重症肌無力、糖尿病（例如，青少年型糖尿病或 1 型糖尿病）、格巴二氏症候群、橋本氏腦炎、橋本氏甲狀腺炎、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、休格倫氏症候群、血管炎、腎小球腎炎、自身免疫性甲狀腺炎、貝切特氏病、克羅恩病、潰瘍性結腸炎、大皰性類天皰瘡、類肉瘤病、魚鱗癬、格雷夫斯眼病、炎症性腸病、阿狄孫氏病、白斑病、氣喘（例如，變應性氣喘）、尋常痤瘡、乳糜瀉、慢性前列腺炎、盆腔炎、再灌注損傷、類肉瘤病、移植排斥、間質性膀胱炎、動脈粥樣硬化或異位性皮膚炎。

【第 47 項】　如申請專利範圍第 41 項所述之方法，其中該肌肉骨骼疾病包括肌肉萎縮（例如，杜興氏肌肉失養症、貝克肌營養不良、遠端肌營養不良、先天性肌營養不良、埃-德二氏肌營養不良、面肩胛肱型肌營養不良、或強直性肌營養不良）、多發性硬化症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、原發性側索硬化、進行性肌萎縮症、進行性延髓性麻痹、假延髓性麻痹、脊髓性肌萎縮、進行性脊髓延髓肌萎縮症、脊髓性痙攣、脊髓性肌肉萎縮症、重症肌無力、神經痛、纖維肌痛、馬查多-約瑟夫病、痙攣肌束震顫綜合症、弗裡德希氏共濟失調、肌肉消耗障礙（例如，肌肉萎縮、少肌症、惡病體質）、包涵體肌病、運動神經元病或癱瘓。

【第 48 項】　如申請專利範圍第 41 項所述之方法，其中該代謝疾病包括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，I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠期糖尿病）、苯酮尿症、增殖性視網膜病變或卡恩斯-塞爾病。

【第49項】　如申請專利範圍第41-48項中任一項所述之方法，該方法包括將具有化學式(I)之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，或者其組成物與第二試劑（例如，用於治療癌症，神經退行性疾病，腦白質病變，炎性疾病，肌肉骨骼疾病，代謝疾病或者與eIF2B、eIF2α或eIF2途徑或ISR途徑的組分功能受損有關的疾病或障礙的試劑）結合給予受試者。

【第50項】　一種治療與調整eIF2B活性或水平、eIF2α活性或水平或者eIF2途徑或ISR途徑的組分的活性或水平相關的疾病之方法，其中該方法包括向受試者給予如前述申請專利範圍項中任一項所述之具有化學式(I)之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，或其組成物。

【第51項】　如申請專利範圍第50項所述之方法，其中該調整包括eIF2B活性或水平的增加、eIF2α活性或水平的增加、或者eIF2途徑或ISR途徑的組分的活性或水平的增加。

【第52項】　如申請專利範圍第50項所述之方法，其中該疾病可以由與eIF2途徑（例如，eIF2α信號傳導途徑）的成員相關的基因或蛋白質序列的突變引起。