I631097

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I631097 B**

(45)公告日： 中華民國 107 (2018) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：102126998 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 07 月 26 日

(51)Int. Cl.： *C07C229/50 (2006.01)* *C07D205/12 (2006.01)*
C07D209/52 (2006.01) *C07D215/38 (2006.01)*
C07D217/04 (2006.01) *C07D451/02 (2006.01)*
C07D471/08 (2006.01) *C07D487/08 (2006.01)*
C07D498/08 (2006.01) *A61K31/196 (2006.01)*
A61K31/397 (2006.01) *A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/439 (2006.01) *A61K31/46 (2006.01)*
A61K31/47 (2006.01) *A61K31/517 (2006.01)*
A61K31/5386 (2006.01) *A61K31/55 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2012/07/27 美國 61/676,692

(71)申請人：百健ＭＡ公司 (美國) BIOGEN MA INC. (US)
美國

(72)發明人：庫其安 凱文 GUCKIAN, KEVIN (US)；庫瑪拉佛 葛納珊巴登 KUMARAVEL, GNANASAMBANDAM (US)；馬斌 MA, BIN (CN)；米夏 MI, SHA (US)；彭海若 PENG, HAIRUO (US)；邵朝輝 SHAO, ZHAOHUI (US)；孫立宏 SUN, LIHONG (US)；泰維拉斯 亞瑟 TAVERAS, ARTHUR (US)；辛芷莉 XIN, ZHILI (US)；張磊 ZHANG, LEI (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 1874991A CN 102548409A

Masaki Tomishima, " Novel echinocandin antifungals. Part 1: Novel side-chain analogs of the natural product FR901379", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, 18, 1474-1477

審查人員：陳璿如

申請專利範圍項數：33 項 圖式數：0 共 337 頁

(54)名稱

作爲Ｓ１Ｐ調節劑及／或ＡＴＸ調節劑之化合物

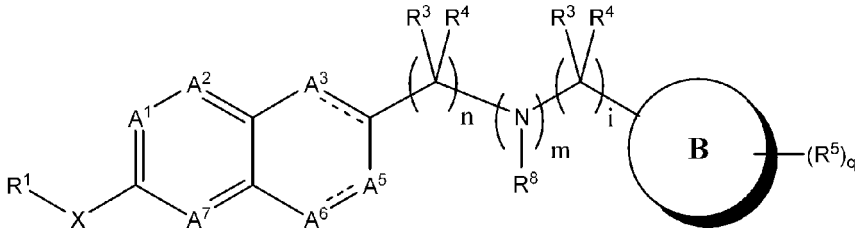
COMPOUNDS THAT ARE S1P MODULATING AGENTS AND/OR ATX MODULATING AGENTS

(57)摘要

式(I)化合物可調節一或多種 S1P 受體之活性及/或自分泌運動因子(autotaxin，ATX)之活性。

Compounds of formula (I)can modulate the activity of one or more S1P receptors and/or the activity of autotaxin (ATX).

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

作為S1P調節劑及/或ATX調節劑之化合物

COMPOUNDS THAT ARE S1P MODULATING AGENTS AND/OR ATX MODULATING AGENTS

優先權主張

本申請案主張2012年7月27日申請之美國臨時申請案第61/676,692號之優先權，該臨時申請案以全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於作為S1P調節劑及/或ATX調節劑之化合物以及製備及使用此等化合物之方法。

【先前技術】

神經胺醇1-磷酸酯(Sphingosine 1-phosphate，S1P)為一種藉由刺激內皮細胞分化基因(EDG)受體家族之五個成員來喚起多種細胞反應之溶血磷脂介體。EDG受體為G蛋白偶聯受體(GPCR)且在受刺激時經由活化雜三聚G蛋白α(G_α)次單元及β-γ($G_{\beta\gamma}$)二聚體來傳播第二信使信號。最終，此S1P驅動之信號傳導導致細胞存活、細胞遷移增加及通常有絲分裂發生。對靶向S1P受體之促效劑之新近開發已提供對關於此信號傳導系統在生理體內恆定中之作用的理解。舉例而言，在磷酸化之後為5個S1P受體中之4者之促效劑的免疫調節劑FTY720(2-胺基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙烷 1,3-二醇)揭示影響S1P受體活性會影響淋巴細胞遷移。此外，S1P 1型受體($S1P_1$)拮抗劑導致肺毛細管內皮之洩漏，此表明S1P可涉及於維持一些組織床中之內皮障壁之完整性。

S1P 4型受體($S1P_4$)主要表現於白血球中，且詳言之$S1P_4$藉由抑制效應物細胞激素之增殖及分泌，同時增強抑制性細胞激素IL-10之分泌來介導S1P之免疫抑制效應。參見例如Wang, W.等人, (2005)FASEB J. 19(12): 1731-3，其以全文引用的方式併入本文中。S1P 5型受體($S1P_5$)僅表現於寡樹突細胞及寡樹突細胞前驅細胞(OPC)中且對細胞遷移至關重要。刺激$S1P_5$會抑制通常在腦發育期間遷移可觀距離之OPC遷移。參見例如Novgorodov, A.等人, (2007)FASEB J, 21: 1503-1514，其以全文引用的方式併入本文中。

已證明S1P會誘導許多細胞過程，包括導致血小板聚集、細胞增殖、細胞形態、腫瘤細胞侵襲、內皮細胞趨化性及血管生成之細胞過程。出於此等原因，S1P受體為諸如傷口癒合、腫瘤生長抑制及自體免疫性疾病之治療應用之良好目標。

神經胺醇-1-磷酸酯部分經由稱為$S1P_1$、$S1P_2$、$S1P_3$、$S1P_4$及$S1P_5$(先前稱為EDG1、EDG5、EDG3、EDG6及EDG8)之一組G蛋白偶聯受體來使細胞進行信號傳導。EDG受體為G蛋白偶聯受體(GPCR)且在受刺激時經由活化雜三聚G蛋白α(G_α)次單元及β-γ($G_{\beta\gamma}$)二聚體來傳播第二信使信號。此等受體共有50-55%胺基酸序列一致性且與結構相關溶血磷脂酸(LPA)之三種其他受體(LPA_1、LPA_2及LPA_3(先前稱為EDG2、EDG4及EDG7))一起叢集。

當配體結合於G蛋白偶聯受體(GPCR)時，在彼受體中誘導構形改變，從而導致在所締合G蛋白之α次單元上GDP由GTP替換且隨後將G蛋白釋放入細胞質中。α次單元接著與βγ次單元解離且各次單元可接著與活化第二信使，從而導致細胞反應之效應物蛋白質締合。最終，G蛋白上之GTP水解成GDP且G蛋白之次單元彼此再締合且接著與受體締合。擴大化在一般性GPCR路徑中起主要作用。一個配體結合於一個受體會導致許多G蛋白活化，該等G蛋白各自能夠與許多效應物

蛋白質締合，從而導致細胞反應擴大。

因為個別受體具有組織特異性與反應特異性兩者，所以S1P受體成為良好藥物目標。S1P受體之組織特異性為合乎需要的，因為對一種受體具有選擇性之促效劑或拮抗劑之開發定位於細胞對含有彼受體之組織之反應，從而限制非所要副作用。S1P受體之反應特異性亦具有重要性，因為其允許開發引發或抑制某些細胞反應而不影響其他反應之促效劑或拮抗劑。舉例而言，S1P受體之反應特異性可允許S1P模擬物引發血小板聚集而不影響細胞形態。

神經胺醇-1-磷酸酯係作為神經胺醇在其與神經胺醇激酶之反應中之代謝物而形成且大量儲存在存在高含量神經胺醇激酶且缺乏神經胺醇裂解酶之血小板聚集物中。S1P在血小板聚集期間釋放，累積在血清中，且亦見於惡性腹水中。S1P之可逆生物降解最可能經由細胞外磷酸水解酶(詳言之神經胺醇-1-磷酸酯磷酸水解酶)水解進行。S1P之不可逆降解係由S1P裂解酶催化，從而產生磷酸乙醇胺及十六碳烯醛。

自分泌運動因子(ATX，ENPP2)為一種最初自黑素瘤細胞之上清液，作為自分泌運動性刺激因子分離之廣泛存在於生物流體，包括血液、癌症腹水、滑液、胸膜液及腦脊髓液中的分泌醣蛋白(Stracke, M.L.,等人 Identification, purification, and partial sequence analysis of autotaxin, a novel motility-stimulating protein. J Biol Chem 267, 2524-2529 (1992)，其以全文引用的方式併入本文中)。ATX係由人類染色體8(小鼠染色體15)上之單一基因編碼，該基因之由不同轉錄因子(Hoxal3、NFAT-1及v-jun)調控之轉錄產生四個替代拼接同功異型物(α、β、γ及δ)。參見例如Giganti, A.等人 Murine and Human Autotaxin alpha, beta, and gamma Isoforms: Gene organization, tissue distribution and biochemical characterization. J Biol Chem 283, 7776-7789 (2008)；

以及van Meeteren, L.A.及Moolenaar, W.H. Regulation and biological activities of the autotaxin-LPA axis. Prog Lipid Res 46, 145-160 (2007)；Hashimoto等人，「Identification and Biochemical Charaterization of a Novel Autotaxin Isoform, ATXδ,」 J. of Biochemistry Advance Access (2011年10月11日)；其各自以全文引用的方式併入本文中。

ATX以前原酶(prepro-enzyme)形式合成，在蛋白水解移除其N末端信號肽之後分泌入細胞外間隙中(Jansen, S.等人 Proteolytic maturation and activatio of autotaxin (NPP2), a secreted metastasis-enhancing lysophospho lipase D. J Cell Sci 118, 3081-3089 (2005)，其以全文引用的方式併入本文中)。ATX為水解各種核苷酸及衍生物之磷酸二酯酶(PDE)鍵之細胞外酶之細胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶家族(E-NPP)的成員(Stefan, C, Jansen, S.及Bollen, M. NPP-type ectophosphodiesterases: unity in diversity. Trends Biochem Sci 30, 542-550 (2005)，其以全文引用的方式併入本文中)。ATX之酶活性為費解的，直至顯示其與廣泛存在於生物流體中之溶血磷脂酶D(lysoPLD)相同(Umezu-Goto, M.,等人 Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production. J Cell Biol 158, 227-233 (2002)，其以全文引用的方式併入本文中)。因為ATX為一種組成性活性酶，所以ATX作用之生物結果將主要取決於其表現量及其受質之局部可用性。ATX之主要溶血磷脂受質溶血磷脂醯膽鹼(LPC)由肝分泌且主要以白蛋白結合形式大量存在於血漿中(在約100 μM下)(Croset, M., Brossard, N., Polette, A.及Lagarde, M. Characterization of plasma unsaturated lysophosphatidylcholines in human and rat Biochem J 345 Pt 1, 61-67 (2000)，其以全文引用的方式併入本文中)。LPC亦在腫瘤細胞條件培

養基中被偵測到(Umezu-Goto, M.,等人)，推測其係作為經排出微泡之成分。ATX經由其lysoPLD活性使LPC轉化成溶血磷脂酸(LPA)。

LPC為一種在多個細胞類型及病理生理學過程中具有經認定效應之重要發炎性介體。其為經氧化低密度脂蛋白(oxLDL)之主要組分且其可以若干其他形式，包括游離、微胞、結合於疏水性蛋白質(諸如白蛋白)及併入質膜中之形式存在。其藉由PLA2水解磷脂醯膽鹼(PC)而產生，同時釋放花生四烯酸(arachidonic acid)且又釋放其他促炎性介體(前列腺素(prostaglandin)及白三烯(leukotriene))。此外，LPC外化建立吞噬細胞之趨化性信號，而與其受體之相互作用亦可刺激淋巴細胞反應。已顯示LPC在實驗性敗血症中具有治療效應，該等效應可能藉由抑制內毒素誘導之HMGB1自巨噬細胞/單核細胞的釋放來達成。

ATX作用於LPC之產物LPA為一種存在於幾乎每一哺乳動物細胞株中之具有不同功能之生物活性磷脂(Moolenaar, W.H., van Meeteren, L.A.及Giepmans, B.N. The ins and outs of lysophosphatidic acid signaling. Bioessays 28, 870-881 (2004)，其以全文引用的方式併入本文中)。LPA為血清之緊密結合於白蛋白、凝溶膠蛋白(gelsolin)及可能其他至今未鑒別蛋白質之主要成分。參見例如Goetzl, E.J.等人Gelsolin binding and. cellular presentation of lysophosphatidic acid. J Biol Chem 275, 14573-14578 (2000)；以及Tigyi, G.及Miledi, R, Lysophosphatidates bound to serum albumin activate membrane currents in Xenopus oocytes and neurite retraction in PC12 pheochromocytoma cells. J Biol Chem 267, 21360-21367 (1992)；其各自以全文引用的方式併入本文中。

LPA亦見於諸如唾液及濾泡液之其他生物流體中，且已牽涉於諸如傷口癒合、腫瘤侵襲及轉移、神經生成、髓鞘形成、星形細胞外生長及軸突回縮之一系列廣泛功能中。LPA功能之長清單亦以發現其經

由G蛋白偶聯受體(GPCR)，經由經典第二信使路徑進行信號傳導加以說明。迄今為止已鑒別五種哺乳動物細胞表面LPA受體。眾所周知的是LPA1-3(即Edg-2、Edg-4及Edg7)，其為GPCR之所謂『內皮分化基因』(EDG)家族的全部成員(Contos, J.J., Ishii, I.及Chun, J. Lysophosphatidic acid receptors. Mol Pharmacol 58, 1188-1196 (2000)，其以全文引用的方式併入本文中)。LPA受體可偶聯於至少三種不同G蛋白(G_q、G_i及$G_{12/13}$)，其又饋入多個效應物系統中。LPA活化G_q且藉此刺激磷脂酶C(PLC)，隨後磷脂醯肌醇-雙磷酸酯水解並產生導致蛋白質激酶C活化及細胞溶質鈣變化之多個第二信使。LPA亦活化G_i，此導致至少三個不同信號傳導途徑：抑制腺苷醯環化酶，伴有抑制環AMP累積；刺激促細胞分裂RAS-MAPK(分裂素(mitogen)活化之蛋白質激酶)級聯；及活化磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)，從而導致鳥苷二磷酸/鳥苷三磷酸(GDP/GTP)交換因子TIAM1及下游RAC GTP酶活化以及AKT/PKB抗細胞凋亡路徑活化。最後，LPA活化$G_{12/13}$，從而導致驅動細胞骨架收縮及細胞圓化之小GTP酶RhoA活化。因此，LPA不僅經由諸如鈣、二醯基甘油及cAMP之經典第二信使進行信號傳導，而且其亦活化作為控制細胞增殖、遷移及形態發生之主開關(master switch)之RAS家族及RHO家族GTP酶。

LPA經由RhoA-Rho激酶路徑之信號傳導介導軸突回縮及軸索生長抑制。已顯示干擾LPA信號傳導會促進CNS損傷或腦缺血後之軸索再生及功能恢復。(參見Broggini,等人, Molecular Biology of the Cell (2010), 21:521-537。)已報導在離體培養中向背根纖維中添加LPA會導致脫髓鞘，而在不進一步向培養物中添加重組ATX之情況下在離體培養中LPC未能導致神經纖維顯著脫髓鞘，當向該培養物中添加重組ATX時，可假定由於LPC經由ATX之酶活性轉化成LPA而導致以與LPA等效之程度顯著脫髓鞘。此外，在$atx^{+/-}$小鼠中，損傷誘導之脫髓鞘減

弱約50%(Nagai,等人, Molecular Pain (2010), 6:78)。

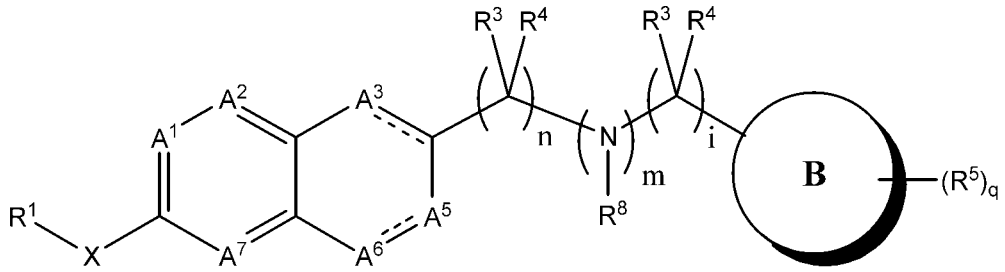
許多疾病或病症涉及可出於許多原因而發生之中樞或周邊神經系統脫髓鞘，該等原因諸如如多發性硬化症、腦脊髓炎、格林-巴利症候群(Guillain-Barre Syndrome)、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病變(CIDP)、橫貫性脊髓炎及視神經炎中之免疫功能障礙；歸因於諸如脊髓損傷、創傷性腦損傷、中風、急性缺血性視神經病變、或其他缺血、腦性麻痺、神經病變(例如歸因於糖尿病、慢性腎衰竭、甲狀腺低能症、肝衰竭或神經壓迫(例如在貝爾氏麻痺(Bell's palsy)中)之神經病變)、輻射後損傷及中樞性腦橋髓鞘質融解(CPM)之損傷之脫髓鞘；遺傳病狀，諸如恰克-馬利-杜斯病(Charcot-Marie-Tooth disease，CMT)、休格連-拉森症候群(Sjogren-Larsson syndrome)、雷夫敘姆病(Refsum disease)、克拉伯病(Krabbe disease)、卡納萬病(Canavan disease)、亞歷山大病(Alexander disease)、弗里德賴希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)、佩利措伊斯-梅茨巴赫病(Pelizaeus-Merzbacher disease)、巴森-肯茲維格症候群(Bassen-Kornzweig syndrome)、異染性白質失養症(metachromatic leukodystrophy，MLD)、腎上腺腦白質病(adrenoleukodystrophy)及歸因於惡性貧血之神經損傷；病毒感染，諸如進行性多灶性腦白質病(PML)、萊姆病(Lyme disease)或歸因於未治療梅毒之運動失調(tabes dorsalis)；歸因於慢性酒精中毒(其為馬恰法瓦-畢那米病(Marchiafava-Bignami disease)之可能病因)、化學療法或暴露於諸如有機磷酸酯之化學品之毒性暴露；或膳食缺乏症，諸如維生素B12缺乏症、維生素E缺乏症及銅缺乏症。其他脫髓鞘病症可具有未知病因或多個病因，諸如三叉神經痛、馬恰法瓦-畢那米病及貝爾氏麻痺。一種治療由自體免疫性功能障礙引起之脫髓鞘病症之特別成功方法已在於試圖藉由用免疫調控性藥物治療患者來限制脫髓鞘之程度。然而，此方法通常僅推遲而非避免此等患者之失能發生。患

有歸因於其他病因之脫髓鞘之患者具有甚至更少治療選項。因此，存在為患有脫髓鞘疾病或病症之患者開發新穎治療劑之需要。

【發明內容】

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可為S1P調節劑及/或ATX調節劑，例如S1P4拮抗劑或ATX抑制劑。

在一個態樣中，化合物由式(I)表示：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽。

在式(I)中，X可為O、$S(O)_r$、NR^{12}、C(O)或CH_2，其中r為0、1或2。

A^1、A^2及A^7可各自獨立地為CR^2或N。

A^3、A^5及A^6可各自獨立地為CR^2、$C(R^2)_2$、N或NR^{19}，其中A^1、A^2、A^3、A^5、A^6及A^7中至少三者為CR^2或$C(R^2)_2$。

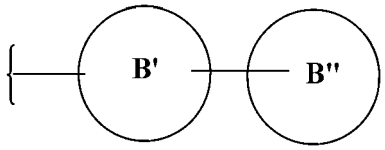
「------」指示雙鍵或單鍵。

R^1可為C_{6-20}烷基、C_{3-14}碳環基、3至15員雜環基、C_{6-10}芳基或5至14員雜芳基，其中R^1可視情況經1至6個獨立選擇之R^6取代。

R^2在每次出現時可獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、羥基、硝基、氰基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}鹵環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{3-8}環烷氧基、C_{3-8}鹵環烷氧基、C_{1-6}烷醯基、胺基、N-(C_{1-6}烷基)胺基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷醯基氧基、胺甲醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、C_{1-6}烷基醯胺基、巰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、胺磺醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基及C_{1-6}烷基磺醯胺基。

各R^3及各R^4可各自獨立地為氫、羧基、C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基；或R^3及R^4連同其所連接之碳一起為-C(=O)-、C_{3-8}螺環烷基或3至8員螺雜環烷基。

B可為稠環系統、橋環系統、螺環系統或其組合；或B為由下式表示之雙環系統：

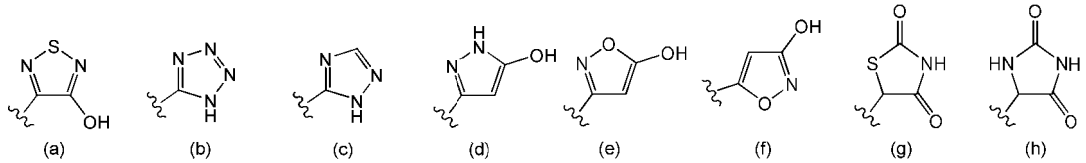


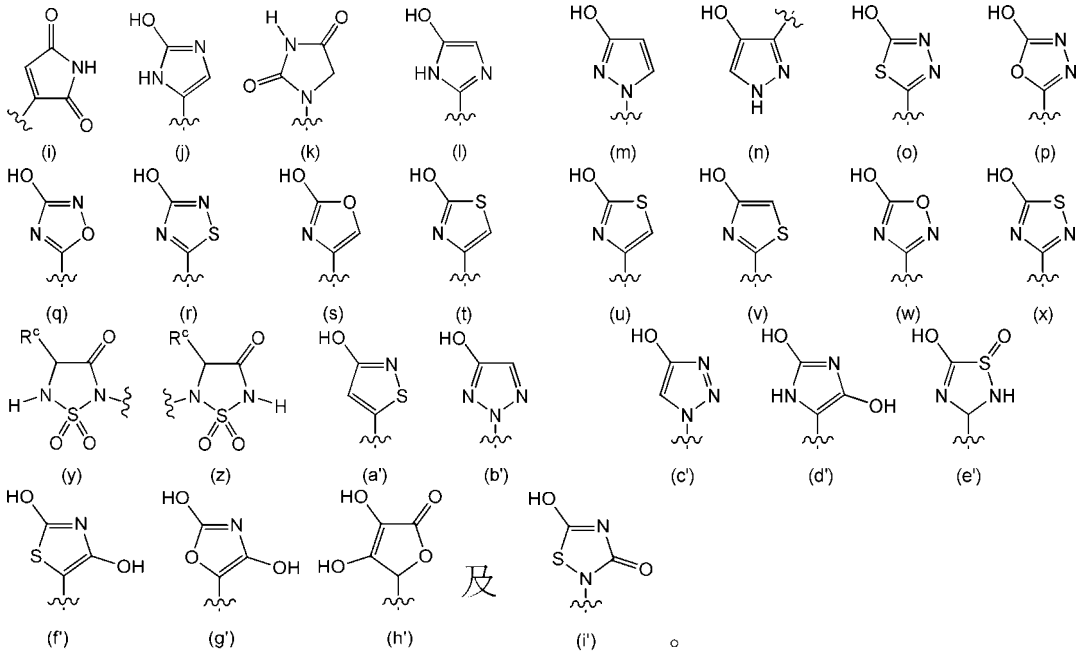
，其中B’及B’’係各自獨立地選自由以下組成之群：單環C_{3-8}碳環基、單環3至8員雜環基、苯基或5至6員雜芳基，其中該雜環基及該雜芳基包含1至3個獨立地選自N、S或O之雜原子；其限制條件為當B為稠環系統時，其不為1H-苯并[d][1,2,3]三唑。

R^5在每次出現時可獨立地為羥基、鹵基、C_{1-6}烷基或$-(CR^{17}R^{18})_p-R^7$；或同一碳原子上之兩個R^5可為=O。

R^6在每次出現時可獨立地選自由以下組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基及三-(C_{1-6}烷基)矽烷基；或連接於同一碳原子之兩個R^6可形成C_{3-8}螺環烷基或3至8員螺雜環烷基。

R^7可為-OH、$-C(O)OR^{15}$、$-C(O)N(R^{16})_2$、$-C(O)N(R^{15})-S(O)_2R^{15}$、$-S(O)_2OR^{15}$、$-C(O)NHC(O)R^{15}$、-Si(O)OH、$-B(OH)_2$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$、$-S(O)_2N(R^{15})_2$、$-O-P(O)(OR^{15})_2$、$-P(O)(OR^{15})_2$、-CN、$-S(O)_2NHC(O)R^{15}$、$-C(O)NHS(O)_2R^{15}$、-C(O)NHOH、-C(O)NHCN、或選自由式(a)-(i’)組成之群之雜芳基或雜環基：





及。

R^8、R^{12}及R^{19}可各自獨立地為氫或C_{1-6}烷基。

R^{15}在每次出現時可獨立地選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烯基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至15員雜環基；其中該雜芳基或雜環基包含1至10個獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中R^{15}可視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、氰基、硝基、羥基、胺基、N-(C_{1-4}烷基)胺基、N,N-二-(C_{1-4}烷基)胺基、胺甲醯基、N-(C_{1-4}烷基)胺甲醯基、N,N-二-(C_{1-4}烷基)胺甲醯基、C_{1-4}烷基醯胺基、C_{1-4}烷基磺醯基、C_{1-4}烷基磺醯胺基、胺磺醯基、N-(C_{1-4}烷基)胺磺醯基及N,N-(C_{1-4}二烷基)-胺磺醯基。

R^{16}可為R^{15}；或兩個R^{16}連同其所連接之氮原子一起可形成5至14員雜芳基或3至15員雜環基，其中該雜芳基或雜環基包含1至10個獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中該雜芳基或雜環基可視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、氰基、硝基、羥基、胺基、N-(C_{1-4}烷基)胺基、N,N-二-(C_{1-4}烷基)胺基、胺甲醯基、N-(C_{1-4}烷基)胺甲醯基、N,N-二-(C_{1-4}烷基)胺甲醯基、C_{1-4}烷基醯胺基、C_{1-4}烷基磺醯基、C_{1-4}烷基磺醯胺基、胺磺醯

基、N-C_{1-4}烷基胺磺醯基及N,N-(C_{1-4}二烷基)-胺磺醯基。

R^{17}及R^{18}在每次出現時可各自獨立地為氫、鹵基或C_{1-4}鹵烷基。

R^c為氫或C_{1-4}烷基。

i可為整數0至6。

n可為整數1至6。

m可為0或1，其限制條件為當m為0時，B包含至少一個氮。

p可為0或整數1至6。

q可為0、1、2、3或4。

化合物不為2-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)八氫環戊[c]吡咯-3a-甲酸或6-苯氧基-2-(2-(4-苯基哌啶-1-基)乙基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。

在一些實施例中，q為1且R^6為第三丁基。

在一些實施例中，q為1且R^6為甲基、乙基或異丙基。

在一些實施例中，R^6為三氟甲基、二氟甲基或單氟甲基。

在一些實施例中，B可選自由以下組成之群：9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基、十氫異喹啉基、2-氮雜螺[3.3]庚烷基、雙環[3.2.1]辛烷基、5-氮雜螺[2.3]己烷基、3-環己基氮雜環丁烷基、雙環[2.2.1]庚烷基、金剛烷基、6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸基、3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷基、6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷基、4-(1H-咪唑-4-基)哌啶基、八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、2,3-二氫-1H-茚基、(1R,5S)-雙環[3.1.0]己烷基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷基、1-(吡啶-4-基)哌嗪基、1-(吡啶-2-基)哌嗪基、1-(吡啶-3-基)哌嗪基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷基、4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基、3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷基、4-(吡啶-2-基)哌啶-1-基、4-苯基哌嗪-1-基、4-苯基哌啶-1-基、4-(吡嗪-2-基)哌嗪-1-基、4-(吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-(嘧啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-(嘧啶-4-基)哌嗪-1-基、2,7-二氮雜螺

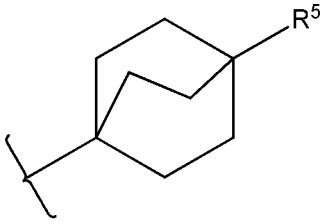
[3.5]壬烷基、3-苯基氮雜環丁烷基、2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、2,8-二氮雜螺[4.5]癸基、3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷基、7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷基、螺[3.5]壬烷基及三環[2.2.1.02,6]庚烷基。

在一些實施例中，B可為橋環系統。

在一些實施例中，m可為1，B可為由下式表示之環系統：

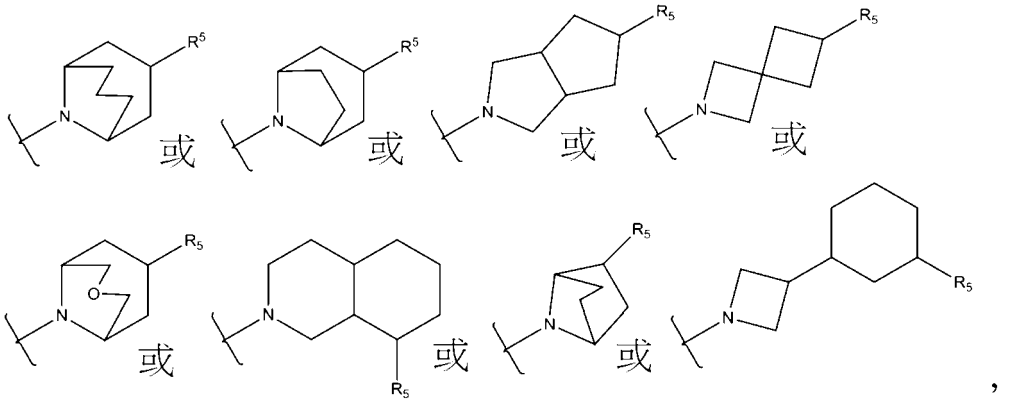
；且R^5可為CO_2H。

在一些實施例中，B可為由下式表示之橋環系統：



。

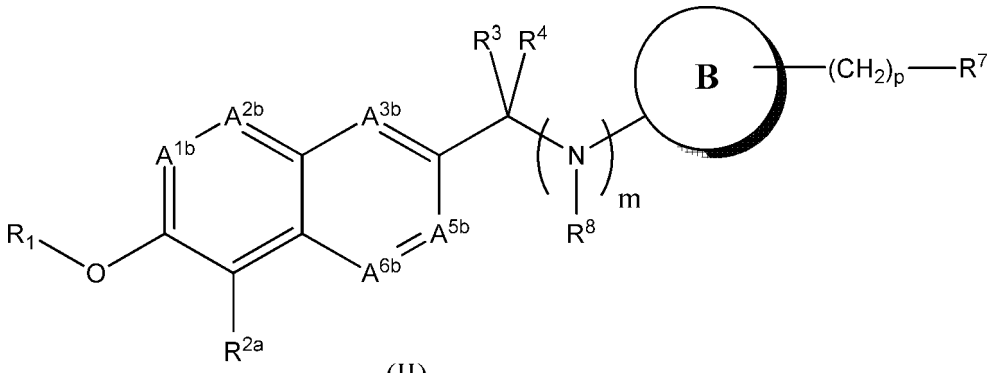
在一些實施例中，m可為0，B可為由下式表示之環系統：



，

其中B視情況進一步經側氧基、羥基、$-NH_2$、$-CONH_2$或$-CO_2H$取代；且R^5可為CO_2H。

在一些實施例中，化合物可由式(II)表示：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽。在式(II)中：

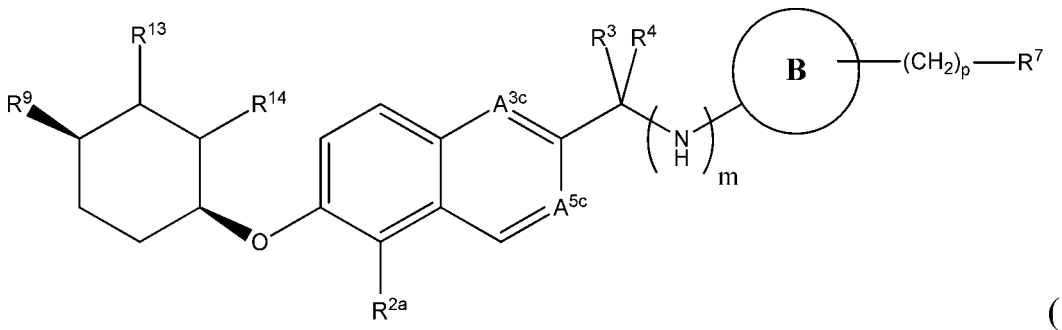
A^{1b}、A^{2b}、A^{3b}、A^{5b}及A^{6b}可為CR^{2b}或N，其中A^{1b}、A^{2b}、A^{3b}、A^{5b}及A^{6b}中之至少兩者為CR^{2b}，

R^{2a}可為鹵基、C_{1-6}鹵烷基或氰基，且

R^{2b}在每次出現時可獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、羥基、硝基、氰基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}鹵環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{3-8}環烷氧基、C_{3-8}鹵環烷氧基、C_{1-6}烷醯基、胺基、N-(C_{1-6}烷基)胺基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷氧基羰基、胺甲醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、C_{1-6}烷基醯胺基、巰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、胺磺醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基及C_{1-6}烷基磺醯胺基。

在一些實施例中，R^{2b}在每次出現時可獨立地為氫或鹵基。

在一些實施例中，化合物可由式(IIa)表示：



(IIa)

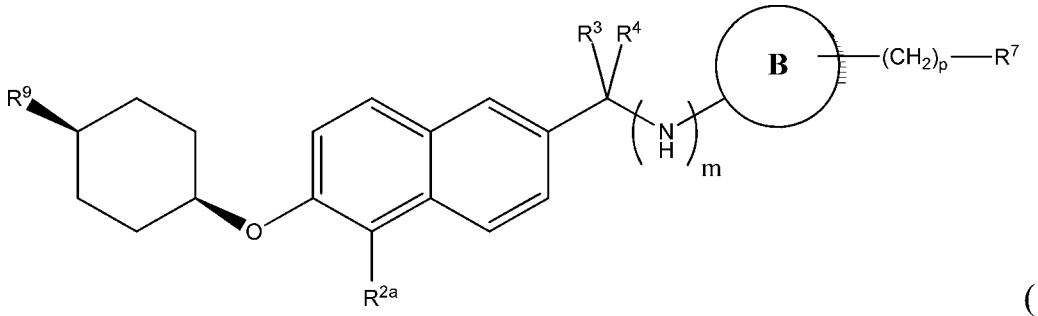
或其醫藥學上可接受之鹽。在式(IIa)中：

A^{3c}及A^{5c}可為N或CH，其限制條件為僅A^{3c}或A^{5c}一者為N，

R^9可為鹵基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基，且

R^{13}及R^{14}可各自獨立地為氫或C_{1-6}烷基。

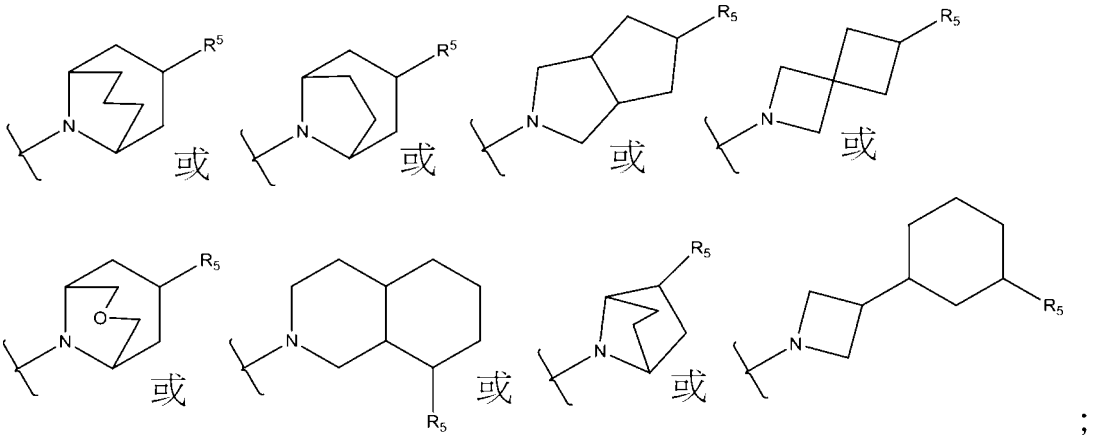
在一些實施例中，化合物可由式(IIb)表示：



(IIb)

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，m可為0，B可為由下式表示之環系統：



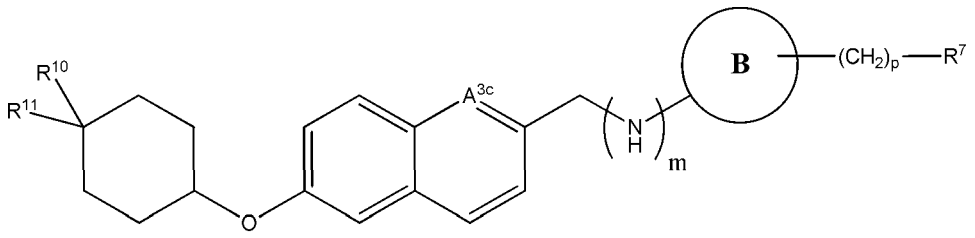
；

其中B視情況進一步經側氧基、羥基、$-NH_2$、$-CONH_2$或$-CO_2H$取代；且R^5可為CO_2H。

在一些實施例中，R^{2a}可為-Cl、$-CF_3$或$-CHF_2$。

在一些實施例中，R^9可為甲基、乙基、$-CF_3$或第三丁基。

在一些實施例中，化合物可由式(III)表示：

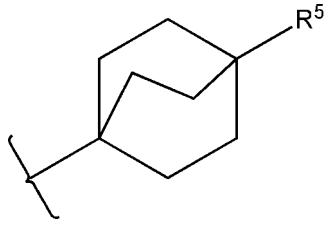


(III)

或其醫藥學上可接受之鹽。在式(III)中：

A^{3c}可為N或CH，且R^{10}及R^{11}可各自獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、三-C_{1-6}烷基矽烷基或苯基，其中R^{10}或R^{11}至少一者不為氫；或R^{10}及R^{11}連同其所連接之碳一起形成C_{3-8}螺環烷基或3至8員螺雜環烷基。

在一些實施例中，m可為1，B可為由下式表示之橋環系統：



，

且R^5可為CO_2H。

在一些實施例中，X可為NH。

在一些實施例中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自由以下組成之群：

4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三戊基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-苯基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[2.5]辛-6-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[3.5]壬-7-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-苯基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]

辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三戊基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-苯基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[2.5]辛-6-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[3.5]壬-7-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯；

4-(((6-((順-4-甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-苯基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶；

2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)嘧啶；

1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-苯基哌嗪；

1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-3-基)哌嗪；

1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷；

2-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶；

2-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡嗪；

1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-4-基)哌嗪；

1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(嘧啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷；

4-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)

嘧啶；

4-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶；

1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-苯基哌啶；

1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪；

1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪；

1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪；

1-(吡啶-2-基)-4-((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪；

1-((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪；

6-((順-4-異丙基環己基)氧基)-2-((4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)喹啉；

3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環

己烷甲酸；

3-(1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

4-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

6-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷；

3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)(甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

8-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸；

3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)

胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸；

4-((6-(反-4-(三甲基矽烷基)環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-(三甲基矽烷基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)-1-(羥基甲基)雙環[2.2.2]辛-2-醇；及

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，化合物可選自由以下組成之群：

9-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

3-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)螺[3.5]壬烷-1-甲酸；

3-(4-{[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基]-胺基}-雙環[2.2.2]辛-1-基)-丙酸；

3-(4-(甲基((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)丙酸；

9-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((R)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)

乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((S)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]-壬烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

8-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((4,4-二氟環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((5-(二氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-基)

乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((6-(((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-甲基環己基)胺基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

2-(9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-2-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙酸；

9-((5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

4-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺甲醯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

N-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基羰基)-1-胺基茚烷-6-甲酸；

N-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基羰基)-6-胺基吲哚-3-甲酸；

N-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基羰基)-2-

氮雜雙環[1.2.3]辛烷-7-甲酸；

N-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基羰基)-十氫異喹啉-5-甲酸；

2-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙醯基)-2-氮雜雙環[1.2.3]辛烷-7-甲酸；

2-(2-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙醯基)-2-氮雜雙環[1.2.3]辛烷-7-甲酸；

4-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

7-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)-三環[3.1.1.0]庚烷-5-甲酸；

8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

3-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)-7,7-二甲基雙環[2.2.1]庚烷-4-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜-7-氧雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮

雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-7-羥基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮

雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

9-((6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

甲基 2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-(7R,9aR)-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸；

3-(4-{[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基]-胺基}-雙環[2.2.2]辛-1-基)-甲酸；

2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-(7R,9aR)-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸；

2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸；

N-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-胺基-茚烷-5-甲酸；

3-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸；

2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.2]己烷-5-甲酸；

N-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-十氫異喹啉-8-甲酸；

3-((6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸；

N-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-4-胺基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸；

N-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-1-胺基金剛烷-3-甲酸；

3-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-3-氮雜

雙環[3.3.0]辛烷-7-甲酸；

2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-((9S,9aR)-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-9-基)甲醇；

8-((6-((4,4-二氟環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

2-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-2-氮雜-6-氧雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸；

(1R,5S,7r)-3-((2-(4-(三氟甲基)環己基氧基)-1-(三氟甲基)萘-6-基)甲基)-3-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸；

N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-3-(氮雜環丁烷-3-基)-環己烷-1-甲酸；

8-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

2-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-2-氮雜-5-氧雜螺[5.4]癸烷-8-甲酸；

N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-8-胺基雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-8-胺基雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-1-胺基-3,5-二甲基金剛烷；

7-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸；

N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-9-胺基雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-9-氮

雜-7-氧雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷；

9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-7-羥基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-7-側氧基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮

雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-氯萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；及

8-((5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，醫藥組合物可包括醫藥學上可接受之載劑或賦形劑及根據式(I)、(IIa)、(IIb)或(III)之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，一種預防、治療或減輕哺乳動物之由S1P活性或ATX活性介導之病狀之症狀的方法可包括向該哺乳動物投與有效量之根據式(I)、(IIa)、(IIb)或(III)之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，病狀可選自由以下組成之群：哺乳動物之多發性硬化症、自體免疫性疾病、慢性發炎性病症、哮喘、發炎性神經病變、關節炎、移植排斥、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、紅斑狼瘡、牛皮癬、缺血再灌注損傷、實體腫瘤、腫瘤轉移、與血管生成相關之疾病、血管疾病、疼痛病狀、急性病毒性疾病、發炎性腸病狀、胰島素依賴性糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病、肺纖維化或肺惡性腫瘤。

在一些實施例中，病狀可為多發性硬化症。

在一些實施例中，病狀可為類風濕性關節炎。

在一些實施例中，方法可包括向哺乳動物投與有效量之一或多種選自由以下組成之群之藥物：皮質類固醇、支氣管擴張劑、平喘劑、消炎藥、抗風濕藥、免疫抑制劑、抗代謝物、免疫調節劑、抗牛皮癬藥及抗糖尿病藥。

在另一態樣中，一種預防、治療或減輕哺乳動物之慢性疼痛之方法可包括向該哺乳動物投與有效量之根據式(I)、(IIa)、(IIb)或(III)之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，慢性疼痛可為發炎性疼痛。

在一些實施例中，慢性疼痛可為神經病變性疼痛。

其他特徵或優勢將根據對若干實施例之以下詳述以及根據隨附申請專利範圍而顯而易知。

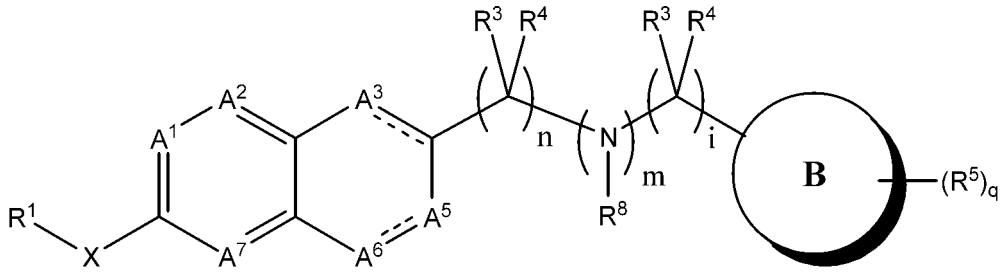
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

揭露之化合物可為S1P調節劑及/或ATX調節劑。換言之，揭露之化合物可具有作為一或多種S1P受體之受體促效劑或受體拮抗劑之活性或作為ATX調節劑之活性。特定言之，化合物可為S1P4拮抗劑或ATX抑制劑。既定化合物可為具有少許或實質上不具有ATX活性之S1P調節劑；或可為具有少許或實質上不具有S1P活性之ATX調節劑；或在一些情況下，可同時為S1P調節劑及ATX調節劑。較佳地，既定化合物為具有少許或實質上不具有ATX活性之S1P調節劑；或為具有少許或實質上不具有S1P活性之ATX調節劑。

化合物或其醫藥學上可接受之鹽可由式(I)表示：



(I)

在式(I)中，X可為O、$S(O)_r$、NR^{12}、C(O)或CH_2，其中r為0、1或2；A^1、A^2及A^7可各自獨立地為CR^2或N；A^3、A^5及A^6可各自獨立地為CR^2、$C(R^2)_2$、N或NR^{19}，其中A^1、A^2、A^3、A^5、A^6及A^7中至少三者為CR^2或$C(R^2)_2$。

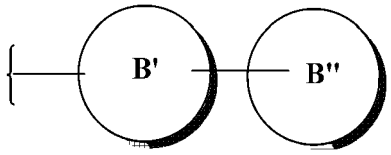
「------」可指示雙鍵或單鍵。

R^1可為C_{6-20}烷基、C_{3-14}碳環基、3至15員雜環基、C_{6-10}芳基或5至14員雜芳基，其中R^1可視情況經1至6個獨立選擇之R^6取代。

R^2在每次出現時可獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、羥基、硝基、氰基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}鹵環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{3-8}環烷氧基、C_{3-8}鹵環烷氧基、C_{1-6}烷醯基、胺基、N-(C_{1-6}烷基)胺基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷醯基氧基、胺甲醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、C_{1-6}烷基醯胺基、甲醯基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、胺磺醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基及C_{1-6}烷基磺醯胺基。

各R^3及各R^4可各自獨立地為氫、羧基、C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基；或R^3及R^4連同其所連接之碳一起可為-C(=O)-、C_{3-8}螺環烷基或3至8員螺雜環烷基。

B可為稠環系統、橋環系統、螺環系統或其組合；或B可為由下式表示之雙環系統：

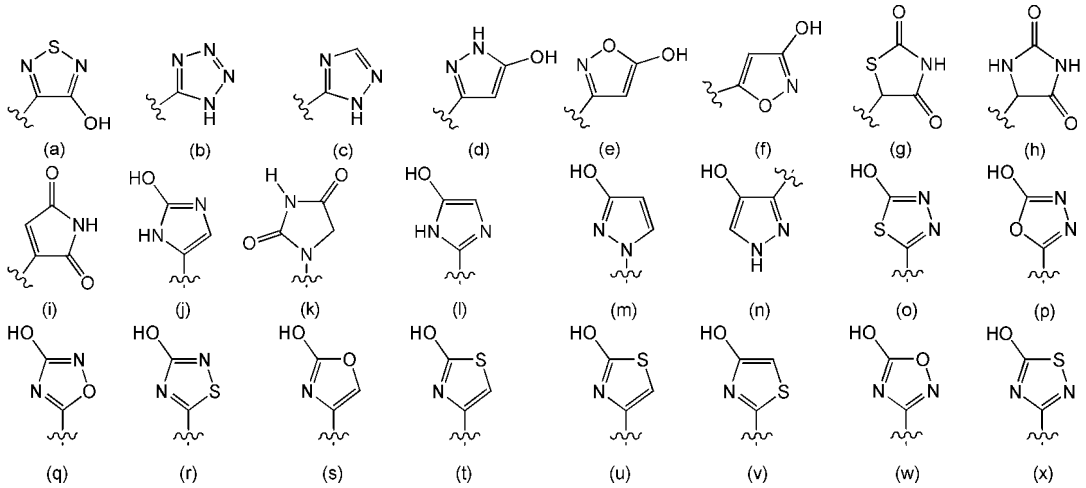


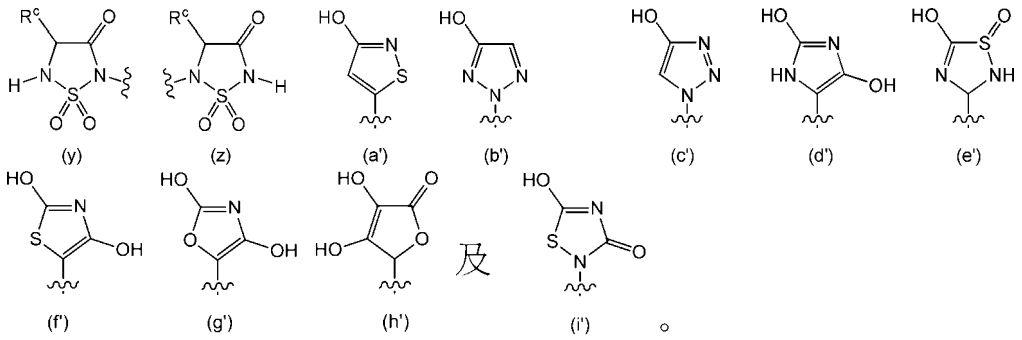
，其中B’及B’’可各自獨立地選自由以下組成之群：單環C_{3-8}碳環基、單環3至8員雜環基、苯基或5至6員雜芳基，其中該雜環基及該雜芳基包含1至3個獨立地選自N、S或O之雜原子；其限制條件為當B為稠環系統時，其不為1H-苯并[d][1,2,3]三唑。

R^5在每次出現時可獨立地為羥基、鹵基、C_{1-6}烷基或$-(CR^{17}R^{18})_p-R^7$；或同一碳原子上之兩個R^5可為=O。

R^6在每次出現時可獨立地選自由以下組成之群：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基及三-(C_{1-6}烷基)矽烷基；或連接於同一碳原子之兩個R^6可形成C_{3-8}螺環烷基或3至8員螺雜環烷基。

R^7可為-OH、$-C(O)OR^{15}$、$-C(O)N(R^{16})_2$、$-C(O)N(R^{15})-S(O)_2R^{15}$、$-S(O)_2OR^{15}$、$-C(O)NHC(O)R^{15}$、-Si(O)OH、$-B(OH)_2$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$、$-S(O)_2N(R^{15})_2$、$-O-P(O)(OR^{15})_2$、$-P(O)(OR^{15})_2$、-CN、$-S(O)_2NHC(O)R^{15}$、$-C(O)NHS(O)_2R^{15}$、-C(O)NHOH、-C(O)NHCN、$-N(R^{20})_2$、或選自由式(a)-(i’)組成之群之雜芳基或雜環基：





。

R^8、R^{12}、R^{19}及R^{20}可各自獨立地為氫或C_{1-6}烷基。

R^{15}在每次出現時可獨立地選自由以下組成之群：氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烯基、C_{6-10}芳基、5至14員雜芳基及3至15員雜環基；其中該雜芳基或雜環基可包含1至10個獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中R^{15}可視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、氰基、硝基、羥基、胺基、N-(C_{1-4}烷基)胺基、N,N-二-(C_{1-4}烷基)胺基、胺甲醯基、N-(C_{1-4}烷基)胺甲醯基、N,N-二-(C_{1-4}烷基)胺甲醯基、C_{1-4}烷基醯胺基、C_{1-4}烷基磺醯基、C_{1-4}烷基磺醯胺基、胺磺醯基、N-(C_{1-4}烷基)胺磺醯基及N,N-(C_{1-4}二烷基)-胺磺醯基。

R^{16}可為R^{15}；或兩個R^{16}連同其所連接之氮原子一起可形成5至14員雜芳基或3至15員雜環基，其中該雜芳基或雜環基可包含1至10個獨立地選自O、N或S之雜原子；且其中該雜芳基或雜環基可視情況經1至3個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、氰基、硝基、羥基、胺基、N-(C_{1-4}烷基)胺基、N,N-二-(C_{1-4}烷基)胺基、胺甲醯基、N-(C_{1-4}烷基)胺甲醯基、N,N-二-(C_{1-4}烷基)胺甲醯基、C_{1-4}烷基醯胺基、C_{1-4}烷基磺醯基、C_{1-4}烷基磺醯胺基、胺磺醯基、N-C_{1-4}烷基胺磺醯基及N,N-(C_{1-4}二烷基)-胺磺醯基。

R^{17}及R^{18}在每次出現時可各自獨立地為氫、鹵基或C_{1-4}鹵烷基。

R^c為氫或C_{1-4}烷基。

i可為整數0至6。

n可為0或整數1至6，其限制條件為當n為0時，則m為1，q為0且R^1為視情況經1至6個R^6取代之C_{3-14}碳環基。

m可為0或1，其限制條件為當m為0時，B包含至少一個氮。

p可為0或整數1至6。

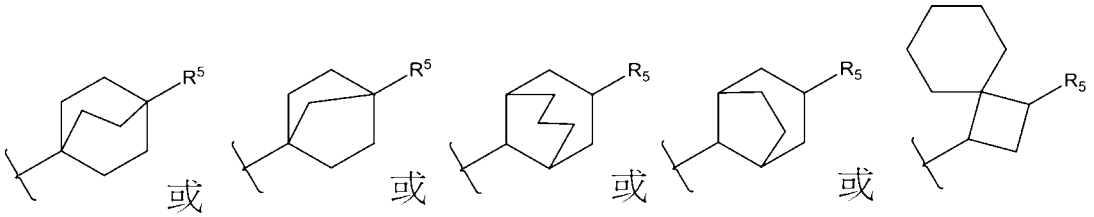
q可為0、1、2、3或4。

具有該式之化合物不為2-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)-萘-2-基)甲基)八氫環戊[c]吡咯-3a-甲酸或6-苯氧基-2-(2-(4-苯基哌啶-1-基)乙基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。

在一些實施例中，B可選自由以下組成之群：9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基、十氫異喹啉基、2-氮雜螺[3.3]庚烷基、雙環[3.2.1]辛烷基、5-氮雜螺[2.3]己烷基、3-環己基氮雜環丁烷基、雙環[2.2.1]庚烷基、金剛烷基、6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸基、3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷基、6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷基、4-(1H-咪唑-4-基)哌啶基、八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、2,3-二氫-1H-茚基、(1R,5S)-雙環[3.1.0]己烷基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷基、1-(吡啶-4-基)哌嗪基、1-(吡啶-2-基)哌嗪基、1-(吡啶-3-基)哌嗪基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷基、4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基、3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷基、4-(吡啶-2-基)哌啶-1-基、4-苯基哌嗪-1-基、4-苯基哌啶-1-基、4-(吡嗪-2-基)哌嗪-1-基、4-(吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-(嘧啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-(嘧啶-4-基)哌嗪-1-基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷基、3-苯基氮雜環丁烷基、2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、2,8-二氮雜螺[4.5]癸基、3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷基、7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷基、螺[3.5]壬烷基及三環[2.2.1.02,6]庚烷基。

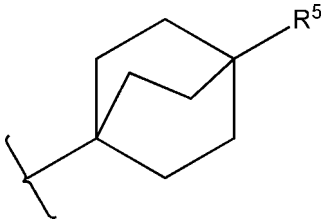
B可為橋環系統。

在一些實施例中，m可為1；B可為由下式表示之環系統：



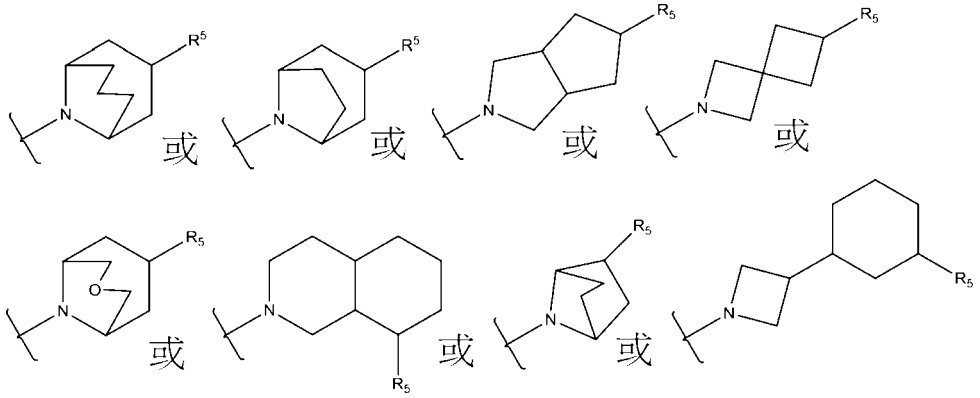
；且R^5可為CO_2H。

B可為由下式表示之橋環系統：



。

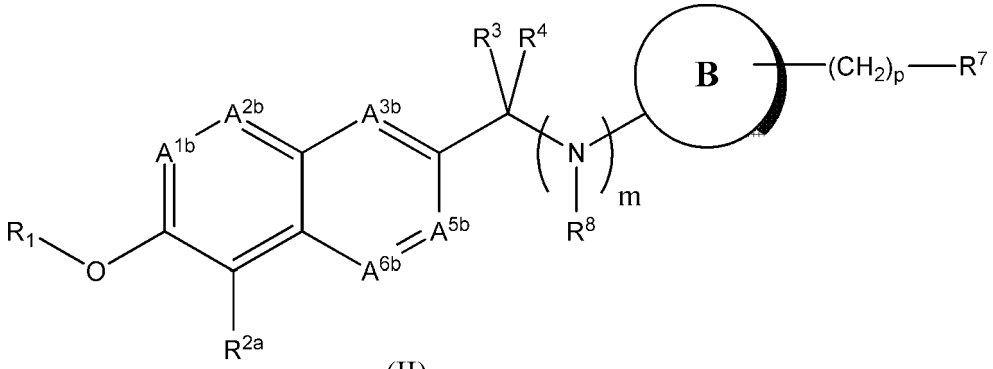
在一些實施例中，m可為0；B可為由下式表示之環系統：



其中B視情況進一步經側氧基、羥基、$-NH_2$、$-CONH_2$或$-CO_2H$取代；且R^5可為CO_2H。

B可為選自在3位經R^5取代之9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷；及在3位經R^5取代之8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷之橋環系統。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可由式(II)表示：



(II)

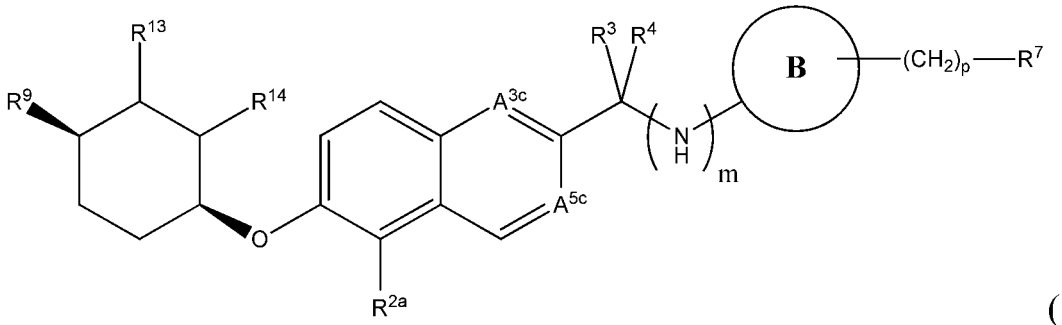
在式(II)中，A^{1b}、A^{2b}、A^{3b}、A^{5b}及A^{6b}可為CR^{2b}或N，A^{1b}、A^{2b}、A^{3b}、A^{5b}及A^{6b}中至少兩者可為CR^{2b}。

R^{2a}可為鹵基、C_{1-6}鹵烷基或氰基。

R^{2b}在每次出現時可獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、羥基、硝基、氰基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}鹵環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{3-8}環烷氧基、C_{3-8}鹵環烷氧基、C_{1-6}烷醯基、胺基、N-(C_{1-6}烷基)胺基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷氧基羰基、胺甲醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、C_{1-6}烷基醯胺基、巰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、胺磺醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基及C_{1-6}烷基磺醯胺基。

在式(II)之一些實施例中，R^{2b}在每次出現時可獨立地為氫或鹵基。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可由式(IIa)表示：



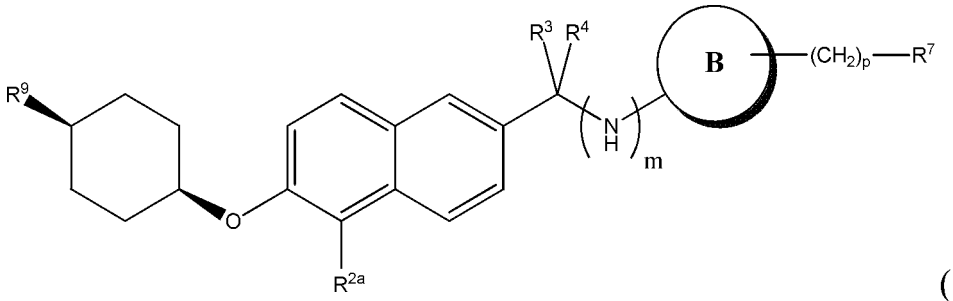
(IIa)

在式(IIa)中，A^{3c}及A^{5c}可為N或CH，其限制條件為僅A^{3c}或A^{5c}一者為N。

R^{9}可為鹵基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

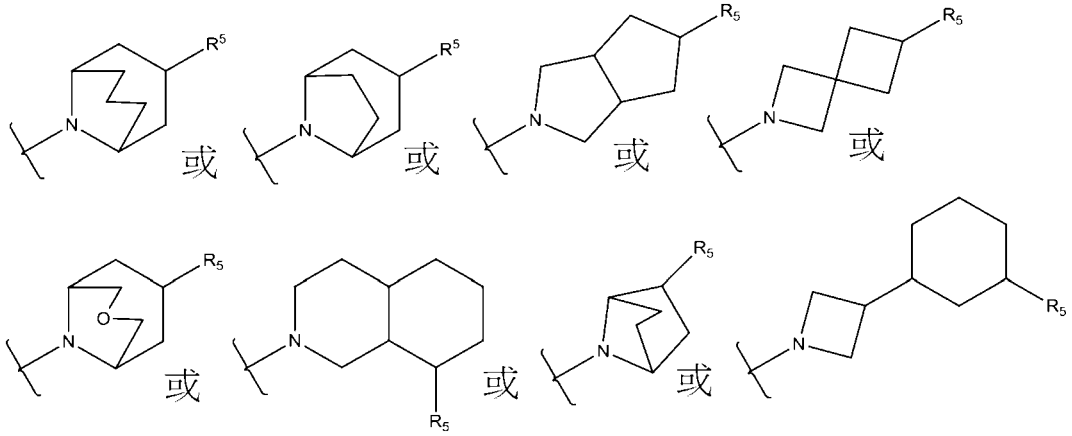
R^{13}及R^{14}可各自獨立地為氫或C_{1-6}烷基。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可由式(IIb)表示：



(IIb)。

在一些實施例中，對於式(II)、(IIa)或(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，m可為0；B可為由下式表示之環系統：



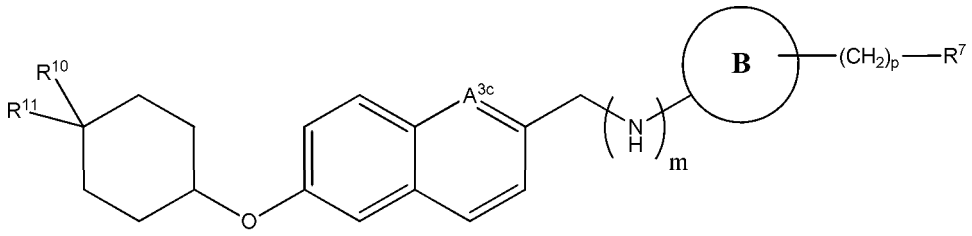
其中B視情況進一步經側氧基、羥基、-NH_2、-$CONH_2$或-CO_2H取代；且R^5可為CO_2H。

在一些實施例中，對於式(II)、(IIa)或(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，B可為選自在3位經R^5取代之9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷；及在3位經R^5取代之8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷之橋環系統。

在一些實施例中，對於式(II)、(IIa)或(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，R^{2a}可為-Cl、-CF_3或-CHF_2。

在一些實施例中，對於式(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，R^9可為甲基、乙基、-CF_3或第三丁基。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可由式(III)表示：

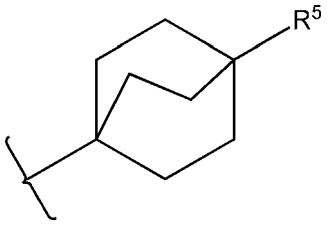


(III)

在式(III)中，A^{3c}可為N或CH。

R^{10}及R^{11}可各自獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、三-C_{1-6}烷基矽烷基或苯基，其中R^{10}或R^{11}至少一者不為氫；或R^{10}及R^{11}連同其所連接之碳一起可形成C_{3-8}螺環烷基或3至8員螺雜環烷基。

在一些實施例中，對於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，m可為1；B可為由下式表示之橋環系統：



；且R^5可為CO_2H。

化合物可選自由以下組成之群：

4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三戊基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-苯基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛

烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[2.5]辛-6-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[3.5]壬-7-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-苯基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三戊基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-苯基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[2.5]辛-6-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[3.5]壬-7-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯；

4-(((6-((順-4-甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環

[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-苯基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶；

2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)嘧啶；

1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-苯基哌嗪；

1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-3-基)哌嗪；

1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷；

2-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶；

2-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡嗪；

1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-4-基)哌嗪；

1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(嘧啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷；

4-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶；

4-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶；

1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-苯基哌啶；

1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪；

1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪；

1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪；

1-(吡啶-2-基)-4-((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪；

1-((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪；

6-((順-4-異丙基環己基)氧基)-2-((4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)喹啉；

3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

4-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

6-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷；

3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)(甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

8-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸；

3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸；

4-((6-(反-4-(三甲基矽烷基)環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-(三甲基矽烷基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)-1-(羥基甲基)雙環[2.2.2]辛-2-醇；及

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

化合物可選自由以下組成之群：

9-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

3-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)螺[3.5]壬烷-1-甲酸；

3-(4-{[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基]-胺基}-雙環[2.2.2]辛-1-基)-丙酸；

3-(4-(甲基((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)丙酸；

9-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((R)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((S)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]-壬烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

8-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((4,4-二氟環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((5-(二氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((6-(((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-甲基環己基)胺基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

2-(9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-2-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙酸；

9-((5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

4-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺甲醯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

N-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基羰基)-1-胺基茚烷-6-甲酸；

N-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基羰基)-6-胺基吲哚-3-甲酸；

N-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基羰基)-2-氮雜雙環[1.2.3]辛烷-7-甲酸；

N-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基羰基)-十氫異喹啉-5-甲酸；

2-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙醯基)-2-氮雜雙環[1.2.3]辛烷-7-甲酸；

2-(2-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙醯基)-2-氮雜雙環[1.2.3]辛烷-7-甲酸；

4-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

7-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)-三環[3.1.1.0]庚烷-5-甲酸；

8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

3-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)-7,7-二甲基雙環[2.2.1]庚烷-4-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜-7-氧雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-7-羥基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

9-((6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

甲基 2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-(7R,9aR)-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸；

3-(4-{[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基]-胺基}-雙環[2.2.2]辛-1-基)-甲酸；

2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-(7R,9aR)-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸；

2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸；

N-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-胺基-茚烷-5-甲酸；

3-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸；

2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.2]己烷-5-甲酸；

N-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-十氫異喹啉-8-甲酸；

3-((6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸；

N-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-4-胺基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸；

N-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-1-胺基金剛烷-3-甲酸；

3-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-甲酸；

2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-((9S,9aR)-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-9-基)甲醇；

8-((6-((4,4-二氟環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

2-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-2-氮雜-6-氧雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸；

(1R,5S,7r)-3-((2-(4-(三氟甲基)環己基氧基)-1-(三氟甲基)萘-6-基)甲基)-3-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸；

N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-3-(氮雜環丁烷-3-基)-環己烷-1-甲酸；

8-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

2-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-2-氮雜-5-氧雜螺[5.4]癸烷-8-甲酸；

N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-8-胺基雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-8-胺基雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-1-胺基-3,5-二甲基金剛烷；

7-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸；

N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-9-胺基雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-9-氮雜-7-氧雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷；

9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-7-羥基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-7-側氧基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-氯萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；及

8-((5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

如本文所用之術語「稠環系統」為具有兩個或三個共有一側之獨立地選自碳環基、雜環基、芳基或雜芳基環之環(較佳兩個環)的環系統。稠環系統可具有4-15個環成員，較佳5-10個環成員。稠環系統之實例包括八氫異喹啉-2(1H)-基、2,3-二氫-1H-茚基、八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基及十氫異喹啉基。

如本文所用之術語「橋環系統」為具有碳環基或雜環基環之環系統，其中環之兩個非鄰近原子係藉由一或多個(較佳一至三個)選自C、N、O或S之原子連接(橋接)。橋環系統可在環系統內具有一個以上橋(例如金剛烷基)。橋環系統可具有6-10個環成員、較佳7-10個環成員。橋環系統之實例包括金剛烷基、9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基、雙環[2.2.2]辛烷基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷基、雙環[2.2.1]庚烷基、(1R,5S)-雙環[3.2.1]辛烷基、3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷基及雙環[2.2.1]庚烷基。更佳地，橋環系統係選自由以下

組成之群：9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基及雙環[2.2.2]辛烷基。

如本文所用之術語「螺環系統」為具有兩個各自獨立地選自碳環基或雜環基之環之環系統，其中兩個環結構共有一個原子。螺環系統具有5至14個環成員。螺環系統之實例包括2-氮雜螺[3.3]庚烷基、螺戊烷基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷基、2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷基、6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸基、6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷基、5-氮雜螺[2.3]己烷基及2,8-二氮雜螺[4.5]癸基。

如本文所用，術語「烷基」係指完全飽和分支或未分支烴部分。較佳地，烷基包含1至20個碳原子、更佳1至16個碳原子、1至10個碳原子、1至6個碳原子、或1至4個碳原子。在一些實施例中，烷基包含6至20個碳原子。烷基之代表性實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基或正癸基。

「伸烷基」係指二價烷基。伸烷基之實例包括亞甲基、伸乙基、伸丙基、正伸丁基及其類似基團。伸烷基經由單鍵連接於分子之其餘部分且經由單鍵連接於基團。伸烷基與分子之其餘部分及與基團之連接點可經由碳鏈內之一個碳或任何兩個碳來達成。

如本文所用，術語「鹵烷基」係指經一或多個如本文定義之鹵基取代的如本文定義之烷基。較佳地，鹵烷基可為單鹵烷基、二鹵烷基或多鹵烷基，包括全鹵烷基。單鹵烷基可具有一個碘基、溴基、氯基或氟基取代基。二鹵烷基及多鹵烷基可經兩個或兩個以上相同鹵原子或不同鹵基之組合取代。鹵烷基之非限制性實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基及二

氯丙基。全鹵烷基係指所有氫原子皆經鹵原子置換之烷基。較佳鹵烷基為三氟甲基及二氟甲基。

「鹵素」或「鹵基」可為氟基、氯基、溴基或碘基。

如本文所用，術語「烷氧基」係指烷基-O-，其中烷基係在上文中加以定義。烷氧基之代表性實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基、環丙基氧基-、環己基氧基-及其類似基團。較佳地，烷氧基具有約1-6個碳原子、更佳約1-4個碳原子。

如本文所用，術語「鹵烷氧基」係指鹵烷基-O-，其中鹵烷基係在上文中加以定義。鹵烷氧基之代表性實例為三氟甲氧基、二氟甲氧基及1,2-二氯乙氧基。較佳地，鹵烷氧基具有約1-6個碳原子、更佳約1-4個碳原子。

如本文所用，術語「烷基硫基」係指烷基-S-，其中烷基係在上文中加以定義。

如本文所用，術語「碳環基」係指具有3-14個碳原子、較佳3-9個、或更佳3-8個碳原子之飽和或部分不飽和(但不為芳族)單環、雙環或三環烴基團。碳環基包括稠環或橋環系統。術語「碳環基」涵蓋環烷基。術語「環烷基」係指具有3-12個碳原子、較佳3-9個、或更佳3-8個碳原子之完全飽和單環、雙環或三環烴基團。示範性單環碳環基包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基或環己烯基。示範性雙環碳環基包括冰片基、十氫萘基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基雙環[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚基或雙環[2.2.2]辛基。示範性三環碳環基包括金剛烷基。

如本文所用，術語「鹵環烷基」係指經一或多個如本文定義之鹵基取代的如本文定義之環烷基。較佳地，鹵環烷基可為單鹵環烷

基、二鹵環烷基或多鹵環烷基，包括全鹵環烷基。單鹵環烷基可具有一個碘基、溴基、氯基或氟基取代基。二鹵環烷基及多鹵環烷基可經兩個或兩個以上相同鹵原子或不同鹵基之組合取代。

如本文所用，術語「環烷氧基」係指環烷基-O-，其中環烷基係在上文中加以定義。

如本文所用，術語「鹵環烷氧基」係指鹵環烷基-O-，其中鹵環烷基係在上文中加以定義。

如本文所用之術語「螺環烷基」為與其所連接之基團共有一個環原子之環烷基。螺環烷基可具有3至14個環成員。在一較佳實施例中，螺環烷基具有3至8個環碳原子且為單環。

術語「芳基」係指在環部分中具有6至14個碳原子之單環、雙環或三環芳族烴基團。在一個實施例中，術語芳基係指具有6至10個碳原子之單環及雙環芳族烴基團。芳基之代表性實例包括苯基、萘基、茀基及蒽基。

術語「芳基」亦係指雙環或三環基團，其中至少一個環為芳族且稠合於一或兩個非芳族烴環。非限制性實例包括四氫萘、二氫萘基及二氫茚基。

如本文所用，術語「雜環基」係指具有3至15個環成員，至少一個環成員為雜原子，且多達10個環成員可為雜原子之飽和或不飽和非芳族單環、雙環或三環系統，其中該等雜原子係獨立地選自O、S及N，且其中N及S可視情況經氧化成各種氧化狀態。在一個實施例中，雜環基為3-8員單環。在另一實施例中，雜環基為6-12員雙環。在另一實施例中，雜環基為10-15員三環系統。雜環基可連接在雜原子或碳原子處。雜環基包括稠環或橋環系統。術語「雜環基」涵蓋雜環烷基。術語「雜環烷基」係指包含3-15個環成員，至少一個環成員為雜原子，且多達10個環成員可為雜原子之完全飽和單環、雙環或三環雜

環基，其中該等雜原子係獨立地選自O、S及N，且其中N及S可視情況經氧化成各種氧化狀態。雜環基之實例包括二氫呋喃基、[1,3]二氧環戊烷、1,4-二噁烷、1,4-二噻□山、哌嗪基、1,3-二氧環戊烷、咪唑啶基、咪唑啉基、吡咯啶、二氫哌喃、氧雜硫雜環戊烷、二硫雜環戊烷、1,3-二噁烷、1,3-二噻□山基、氧雜噻□山基、硫代嗎啉基、氧□元基、氮丙啶基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、四氫哌喃基、哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、氮呼基、氧呼基、氧氮呼基及二氮呼基。

如本文所用之術語「螺雜環烷基」為與其所連接之基團共有一個環原子之雜環烷基。螺雜環烷基可具有3至15個環成員。在一較佳實施例中，螺雜環烷基具有3至8個選自碳、氮、硫及氧之環原子且為單環。

如本文所用，術語「雜芳基」係指具有1至10個獨立地選自N、O或S之雜原子之5-14員單環、雙環或三環系統，其中N及S可視情況經氧化成各種氧化狀態，且其中環系統中之至少一個環為芳族。在一個實施例中，雜芳基為單環且具有5或6個環成員。單環雜芳基之實例包括吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基及四唑基。在另一實施例中，雜芳基為雙環且具有8至10個環成員。雙環雜芳基之實例包括吲哚基、苯并呋喃基、喹啉基、異喹啉基、吲唑基、吲哚啉基、異吲哚基、吲哚嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉及6,7-二氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶。

胺基為具有式NH_2-之基團。術語N-烷基胺基為其中一個氫原子經烷基置換之胺基。術語N,N-二烷基胺基為其中各氫原子經可為相同或不同之烷基置換之胺基。

術語「烷醯基」係指烷基-C(O)-，其中烷基係如上所定義。

術語「烷氧基羰基」係指烷氧基-C(O)-，其中烷氧基係如上所定義。

術語「烷醯基氧基」係指烷基-C(O)O-，其中烷基係如上所定義。

胺甲醯基為具有式$NH_2C(O)$-之基團。術語N-烷基胺甲醯基為其中一個氫原子經烷基置換之胺甲醯基。術語N,N-二烷基胺甲醯基為其中各氫原子經可為相同或不同之烷基置換之胺甲醯基。

術語「烷基醯胺基」係指具有式烷基-C(O)-NH-之基團。如本文所用，術語「烷基磺醯基」係指具有式烷基-SO_2-之基團。

胺磺醯基為具有式$NH_2S(O)_2$-之基團。術語N-烷基胺磺醯基為其中一個氫原子經烷基置換之胺磺醯基。術語N,N-二烷基胺磺醯基為其中各氫原子經可為相同或不同之烷基置換之胺磺醯基。

術語「烷基磺醯胺基」係指具有式烷基-$S(O)_2$-NH-之基團。

術語「三烷基矽烷基」係指$(烷基)_3$-Si-，其中各烷基可為相同或不同。

基團中之碳原子數在本文中藉由字首「C_{x-xx}」指定，其中x及xx為整數。舉例而言，「C_{1-4}烷基」為具有1至4個碳原子之烷基；C_{1-6}烷氧基為具有1至6個碳原子之烷氧基；C_{6-10}芳基為具有6至10個碳原子之芳基；C_{1-4}鹵烷基為具有1至4個碳原子之鹵烷基；且N,N-二-C_{1-6}烷基胺基為其中氮經兩個各自獨立地具有1至6個碳原子之烷基取代的N,N-二烷基胺基。

如本文所用之片語「本發明化合物」係指由式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)及(III)表示之化合物及本文揭露之任何特定實例。

揭露之化合物可在分子中含有一或多個不對稱中心。根據本揭露內容，不指定立體化學之任何結構皆應理解為包括所有呈純淨或實質上純淨形式之各種光學異構物(例如非鏡像異構物及鏡像異構物)以

及其混合物(諸如外消旋混合物或鏡像異構增濃混合物)。此項技術中熟知如何製備此等光學活性形式(例如藉由再結晶技術解析外消旋形式、藉由對掌性合成自光學活性起始物質合成、或使用對掌性固定相進行層析分離)。化合物可為經同位素標記之化合物，例如包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、碘或氯之各種同位素之化合物。揭露之化合物可以互變異構形式存在且涵蓋混合物及各別單個互變異構物。此外，一些化合物可展現同質多晶形性。

為明確起見，本發明化合物包括存在於式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)及(III)及本文揭露之任何實例或實施例中之原子的所有同位素。舉例而言，H(或氫)代表氫之任何同位素形式，包括^{1}H、^{2}H(D)及^{3}H(T)；C代表碳之任何同位素形式，包括^{12}C、^{13}C及^{14}C；O代表氧之任何同位素形式，包括^{16}O、^{17}O及^{18}O；N代表氮之任何同位素形式，包括^{13}N、^{14}N及^{15}N；P代表磷之任何同位素形式，包括^{31}P及^{32}P；S代表硫之任何同位素形式，包括^{32}S及^{35}S；F代表氟之任何同位素形式，包括^{19}F及^{18}F；Cl代表氯之任何同位素形式，包括^{35}Cl、^{37}Cl及^{36}Cl；及其類似同位素。在一較佳實施例中，由式(I)-(III)表示之化合物及本文揭露之任何實例或實施例包含其中原子之同位素，該等同位素呈其天然存在之豐度。然而，在某些情況下，合乎需要的是使一或多個原子以將通常以較小豐度存在之特定同位素形式增濃。舉例而言，^{1}H將通常以大於99.98%豐度存在；然而，可在H存在之一或多個位置處使本發明化合物之^{2}H或^{3}H增濃。在式(I)-(III)化合物之特定實施例中，當例如氫以氘同位素形式增濃時，符號「D」可用於表示氘增濃。在一個實施例中，當本發明化合物之放射性同位素(例如^{3}H及^{14}C)增濃時，其可適用於藥物及/或受質組織分佈分析中。應瞭解本發明涵蓋調節S1P及/或ATX活性之所有此等同位素形式。

可適用作S1P調節劑及/或ATX調節劑之由式(I)表示之示範性化合

物包括：4-(((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(順-4-乙基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(螺[3.5]壬-7-基-氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)甲基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；2-((2-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-6-基)甲基)-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸；4-(((5-三氟甲基-6-(反-4-第三丁基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((5-三氟甲基-6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(順-4-甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(環己基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(螺[5.5]十一烷-3-基-氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-4-甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-4-異丙基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-4-甲基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(庚基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(順-4-苯基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-4-乙基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-4-異丙基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(4,4-二甲基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-

4-乙基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(順-4-異丙基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-乙酸；4-(((6-(4,4-二甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-4-(1,1-二甲基丙基)環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(螺[3.5]壬-7-基-氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(螺[5.5]十一烷-3-基-氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(順-4-異丙基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-4-(1,1-二甲基丙基)環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(順-4-乙基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(螺[4.5]癸-8-基-氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(順-4-苯基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-4-苯基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(順-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-4-苯基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(順-4-甲基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-4-(三甲基矽烷基)環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(順-4-(三甲基矽烷基)環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(反-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(螺[3.5]壬-7-基-氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(螺[2.5]辛-6-基-氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；4-(((6-(螺[2.5]辛-6-基-氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷

-1-甲酸；4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-1-(吡啶-2-基)哌嗪；4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-1-(吡啶-4-基)哌嗪；4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-1-苯基哌嗪；4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-1-(嘧啶-2-基)哌嗪；1-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-4-苯基哌啶；4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-1-(嘧啶-2-基)哌嗪；4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-1-(吡嗪-2-基)哌嗪；4-((6-(順-4-乙基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-1-(吡啶-2-基)哌嗪；4-((6-(螺[4.5]癸-8-基-氧基)萘-2-基)甲基)-1-(吡啶-2-基)哌嗪；4-((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)-1-(吡啶-2-基)哌嗪；4-((6-(順-4-異丙基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)-1-(吡啶-2-基)哌嗪；4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-1-(吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷；1-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-4-(嘧啶-2-基)哌啶；4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-1-(嘧啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷；4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-1-(嘧啶-4-基)哌嗪；4-((6-(順-4-異丙基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-1-(吡啶-2-基)哌嗪；1-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌啶；4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-1-(吡啶-3-基)哌嗪；4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-1-(2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪；3-(1-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；3-(1-((6-(4,4-二甲基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；3-(1-((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；4-(1-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；3-(1-((6-(順-2-乙基環己基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；3-(1-((6-(順-2-異丙基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；3-(1-((6-(順-2-乙基

環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；3-(1-((6-(順-2-異丙基環己基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；3-(1-((6-(4,4-二甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；3-(1-((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；2-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-2-氮雜-6-氧雜螺[3.3]庚烷；7-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；2-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷；1-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-3-苯基氮雜環丁烷；2-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷；1-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-3,3-二(羥基甲基)氮雜環丁烷；7-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷；8-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-3-側氧基-2-氮雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷；4-(((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸；4-(((5-三氟甲基-6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸；3-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸；3-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸；3-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸；8-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；或9-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸。

可適用作ATX調節劑及/或S1P調節劑之由式(I)表示之其他示範性化合物包括：8-((5-二氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(2-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)乙醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(2-

(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)乙醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；2-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-醯基)十氫異喹啉-8-甲酸；9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-(5-三氟甲基-6-(順-4-甲基環己基氧基)萘-2-醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(2-(5-三氟甲基-6-(反-(順-3,5-二甲基)環己基氧基)萘-2-基)乙醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(1-(5-三氟甲基-6-(順-4-甲基環己基氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(1-(5-三氟甲基-6-(順-4-甲基環己基氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；1-((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)4-咪唑-4-基-哌啶；8-((5-三氟甲基-6-(順-4-甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-((5-三氟甲基-6-(順-4-甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；7-((5-三氟甲基-6-(順-4-甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-7-氮雜-10-氧雜螺[4.5]癸烷-3-甲酸；9-((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；3-(1-((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷-1-甲酸；3-((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸；2-((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-2-氮雜-6-氧雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸；8-((5-三氟甲基-6-(4,4-二氟環己基氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-((5-三氟甲基-6-(4,4-二氟環己基氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲

酸；3-((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-甲酸；3-(1-(((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)甲基胺基)雙環[2.2.2]辛-4-基)丙酸；3-(((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)金剛烷基-1-甲酸；1-(((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.1]庚烷-4-甲酸；3-((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸；2-((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)十氫異喹啉-8-甲酸；5-((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-5-氮雜螺[2.3]己烷-1-甲酸；9-((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-甲酸；3-((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸；1-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-醯基)胺基-2,3-二氫茚-6-甲酸；3-(1-(((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛-4-基)丙酸；2-((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸；(7R,9aR)-2-((2-(反-4-(三氟甲基)環己基氧基)-1-(三氟甲基)萘-6-基)甲基)-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸；1-(((5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-4-甲酸；(7R,9aR)-2-((2-(反-4-(三氟甲基)環己基氧基)-1-(三氟甲基)萘-6-基)甲基)-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸甲酯；8-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(1-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-((5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(1-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘

-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；2-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)喹唑啉-6-甲酸；9-(2-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-((4-氯-3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(3-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)異喹啉-7-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-((8-氯-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((8-溴-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((8-(三氟甲基)-7-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)喹啉-2-基)胺基)雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-((5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-(1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(1-(6-((順-4-(1,1-二氟乙基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(1-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(5-氰基-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((6-((順-4-

(1,1-二氟乙基)環己基)氧基)-5-(三氟-甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-(1-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(1-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-(1-(5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(1-(5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-(1-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(1-(6-((順-4-(1,1-二氟乙基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(1-(6-((順-4-(1,1-二氟乙基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(1-(5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-(1-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-(1-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-(1-(5-氰基-6-(((1s,4s)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((5-氰基-6-((順-4-(三氟甲基)環己

基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯；8-((r)-1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-((s)-1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-(1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯；9-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯；8-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-

氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯；8-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(2-((順-4-(第三丁基)環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-((3-((反-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(2-((順-4-(第三丁基)環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(2-((反-4-甲基環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-((3-((反-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-((4-氯-3-((反-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(3-(((1s,4s)-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-(3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(2-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(3-((反-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-(3-((反-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-(2-((反-4-甲基環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-(2-((順-4-甲基環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((4-氯-3-((反-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-(3-((順-4-(第三丁基)環己基)胺基)異喹啉-7-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(2-((順-4-甲基環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]

辛烷-3-甲酸；8-((3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-((4-氯-3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-(3-((順-4-(第三丁基)環己基)胺基)-4-氯異喹啉-7-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-(3-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)-4-氯異喹啉-7-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-((8-溴-7-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-((8-溴-7-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-((8-溴-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-((8-氯-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)胺基)雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-((8-溴-7-((順-4-甲基環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)喹啉-2-基)胺基)雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-((5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)胺基)雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；(1R,3S,5S)-9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3,7-二甲酸；9-(1R,3S,5S,7s)-2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-2-氮雜金剛烷-5-甲酸；9-(1R,3R,5S)-7-胺基-9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((6-(雙環[3.1.0]己-3-基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-((6-(雙環[3.1.0]己-3-基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-((R)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷3-甲酸；8-((S)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3--甲酸；8-((R)-1-(6-

((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-((S)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-((R)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((S)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；8-((R)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；8-((S)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；9-((R)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((S)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((R)-1-(6-(((1s,4S)-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；9-((S)-1-(6-(((1s,4R)-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；4-(2-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-2H-四唑-5-基)哌啶；9-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲腈；或8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈。

本發明化合物可調節S1P受體之活性。本發明化合物可具有S1P受體促效劑或拮抗劑活性。化合物可對S1P4受體具有選擇性。化合物可為選擇性S1P4拮抗劑。具有選擇性可意謂化合物結合複雜混合物中之受體(或相對較小組之相關分子或蛋白質)，或換言之，當暴露於多種密切相關受體類型時，化合物可優先結合該等受體類型中之僅一者。

化合物對S1P4受體之親和力可比對S1P1受體、S1P2受體、S1P3

受體或S1P5受體之親和力大至少100倍、至少50倍、至少10倍、至少5倍或至少2倍。

S1P4介導之活性之抑制劑可阻斷S1P與S1P4受體相互作用。舉例而言，抑制劑可為S1P4受體之拮抗劑。拮抗劑可為對受體具有親和力但不誘導受體之活性或比活性之分子。拮抗劑與S1P4受體結合之IC_{50}值可小於1 μM、小於750 nM、小於500 nM、小於250 nM或小於100 nM。拮抗劑與S1P4受體結合之IC_{50}值可在介於1 nM與1 μM之間、介於1 nM與500 nM之間、介於10 nM與250 nM之間、介於25 nM與100 nM之間、或介於50 nM與100 nM之間的範圍內。

化合物亦可促進寡樹突細胞祖細胞分化。化合物可促進髓鞘形成或髓鞘再形成。

「S1P調節劑」係指能夠在活體內或在活體外誘導S1P受體活性發生可偵測變化(例如如藉由諸如實例中所述及此項技術中已知之分析之既定分析所量測，S1P活性增加或降低至少10%)之化合物或組合物。除非指示特定次型，否則「S1P受體」係指全部S1P受體次型(例如S1P受體S1P1、S1P2、S1P3、S1P4或S1P5)。此項技術中熟知如何使用本文所述之標準測試或使用此項技術中熟知之其他類似測試測定S1P促效劑或拮抗劑活性。在一些情況下，視所用細胞類型及條件而定，S1P調節劑可具有促效劑或拮抗劑活性，甚至在相同受體次型下亦如此。

S1P調節劑之生物效應視化合物具有S1P受體促效劑活性抑或拮抗劑活性而變化。S1P調節劑之潛在用途包括但不限於預防或治療哺乳動物之病理學病狀或症狀。舉例而言，病狀可包括哮喘、發炎性神經病變、關節炎、紅斑狼瘡、牛皮癬、缺血再灌注損傷、實體腫瘤、腫瘤轉移、與血管生成相關之疾病、血管疾病、疼痛病狀、急性病毒性疾病、或胰島素依賴性糖尿病及非胰島素依賴性糖尿病。病狀可改

變作為治療神經病變性疼痛、發炎誘發之疼痛(例如當涉及前列腺素時)或治療自體免疫性病變(諸如葡萄膜炎、I型糖尿病、類風濕性關節炎、慢性發炎性病症、發炎性腸病(例如克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)、多發性硬化症)且用藥物溶出支架執行之方法的淋巴細胞遷移。其他用途可包括治療腦退行性疾病、心臟病、癌症或C型肝炎。參見例如WO 2005/085295、WO 2004/010987、WO 03/097028及WO 2006/072562，其各自以全文引用的方式併入本文中。一類S1P受體促效劑描述於2007年8月15日申請之臨時美國申請案第60/956,111號及2008年8月15日申請之PCT/US2008/073378中，該等專利各自以全文引用的方式併入本文中。亦參見2009年8月5日申請之臨時美國申請案第61/231,539號及2010年8月5日申請之PCT/US2010/44607，其各自以全文引用的方式併入本文中。亦參見2011年2月7日申請之臨時美國申請案第61/440,254號及2012年2月6日申請之PCT/US2012/23799，其各自以全文引用的方式併入本文中。

S1P調節劑之其他潛在用途包括但不限於預防或治療哺乳動物之病理學病狀或症狀。舉例而言，病狀可包括寡樹突細胞前驅細胞(OPC)之細胞遷移受抑制。

S1P受體拮抗劑及S1P4受體型選擇性拮抗劑之潛在用途特別包括但不限於預防或治療哺乳動物之病理學病狀或症狀。

已顯示LPA涉及於淋巴細胞遷移中且幫助促進淋巴細胞進入次級淋巴器官中(參見Kanda,等人, Nat. Immunology (2008), 9:415-423)。因此，預期揭露之化合物適用於改變淋巴細胞遷移以作為一種延長同種異體移植物存活(例如包括實體器官移植物之移植)、治療移植物抗宿主疾病、骨髓移植及其類似疾病之方法。

「ATX調節劑」係指能夠在活體內或在活體外誘導ATX活性發生可偵測變化(例如如藉由諸如實例中所述及此項技術中已知之分析之

既定分析所量測，ATX活性增加或降低至少10%)之化合物或組合物。本發明化合物為ATX調節劑，亦即其可調節ATX之活性。舉例而言，本發明化合物可為ATX抑制劑。化合物可為選擇性ATX調節劑。具有選擇性可意謂當暴露於多種潛在結合搭配物時，化合物優先結合ATX。化合物對ATX之親和力可比對其他結合搭配物之親和力大至少100倍、至少50倍、至少10倍、至少5倍或至少2倍。親和力可例如以解離常數(K_d)、抑制常數(諸如IC_{50})或另一量度加以量度；其限制條件為親和力係以一致方式在ATX與其所比較之其他結合搭配物之間量測。

ATX介導之活性之抑制劑可阻斷ATX與其天然受質(諸如LPC)相互作用。舉例而言，當使用FS-3受質在FRET基分析中量測時，抑制劑可顯示IC_{50}值小於1 μM、小於750 nM、小於500 nM、小於250 nM、小於100 nM、小於50 nM、小於25 nM或小於10 nM(參見例如Ferguson, C.G.,等人, Org Lett. 2006年5月11日; 8(10): 2023-2026，其以全文引用的方式併入本文中)。

ATX之一些受質及抑制劑描述於WO 2011/151461中，該專利以全文引用的方式併入本文中。

ATX調節劑之潛在用途包括但不限於預防或治療哺乳動物之病理學病狀或症狀。病理學病症可為發炎性病症、自體免疫性病症、肺纖維化或肺惡性腫瘤。預防或治療病理學病狀或症狀可包括向哺乳動物投與有效量之ATX調節劑(例如ATX抑制劑)以預防、治療或減輕發炎性病症、自體免疫性病症、肺纖維化或肺惡性腫瘤之症狀。在一個實施例中，發炎性病症為類風濕性關節炎(RA)。在另一實施例中，自體免疫性病症為多發性硬化症(MS)。肺纖維化之一特定實例為間質性肺病，例如肺纖維化。參見例如WO 2011/151461，其以全文引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，本發明之ATX抑制劑可用於治療或預防脫髓鞘疾病或病症。脫髓鞘疾病或病症包括多發性硬化症、格林-巴利症候群、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病變(CIDP)、橫貫性脊髓炎及視神經炎、脊髓損傷、中風或其他缺血、腦性麻痺、恰克-馬利-杜斯病(CMT)、休格連-拉森症候群、雷夫敘姆病、克拉伯病、卡納萬病、亞歷山大病、歸因於惡性貧血之神經損傷、進行性多灶性腦白質病(PML)、萊姆病、歸因於未治療梅毒之運動失調、歸因於暴露於有機磷酸酯之脫髓鞘、歸因於維生素B12缺乏症或銅缺乏症之脫髓鞘。

此外，揭露之化合物可適用作大麻CB_1受體之拮抗劑。CB_1拮抗作用伴有體重降低及血液脂質概況改良。CB_1拮抗作用可與S1P受體活性相呼應，或不依賴於任何S1P受體之活性。

此外，揭露之化合物可適用於抑制IVA組細胞溶質PLA_2($cPLA_2$)。$cPLA_2$催化花生酸(例如花生四烯酸)之釋放。花生酸轉化成促炎性類花生酸，諸如前列腺素及白三烯。因此，揭露之化合物可適用作消炎劑。此抑制作用可與S1P受體活性相呼應，或不依賴於任何S1P受體之活性。

此外，揭露之化合物可適用於抑制多受質脂質激酶(MuLK)。MuLK高度表現於許多人類腫瘤細胞中且因此其抑制可能會減緩腫瘤之生長或散佈。

神經病症

MS可始於復發-緩解樣式之神經受累，其接著可進展成神經損害遞增之慢性期。MS可與定位於慢性病變之髓磷脂(myelin)、寡樹突細胞或軸索之破壞相關。在MS中觀測之脫髓鞘可能不始終為永久的且髓鞘再形成已在疾病早期中得以證明。神經元之髓鞘再形成可需要寡樹突細胞。

延伸軸索或軸突之遠尖端可包括稱為生長錐之專門化區域。生

長錐可感覺局部環境且可引導軸索向神經元之目標細胞生長。生長錐可對環境提示，例如表面黏著、生長因子、神經傳遞質及電場起反應。生長錐可在每天1至2毫米之速率下前進。生長錐可藉助於分類為板狀偽足及線狀偽足之伸長部分探測其前方及任一側上之區域。當伸長部分接觸不利表面時，其可退回。當伸長部分接觸有利生長表面時，其可繼續延伸且在彼方向上引導生長錐。當生長錐到達適當目標細胞時，可產生突觸連接。

神經細胞功能可受神經元與其他細胞之間在其周遭環境中之接觸影響(Rutishauser,等人, 1988, Physiol. Rev. 68:819，其以全文引用的方式併入本文中)。此等細胞可包括專門化神經膠細胞、中樞神經系統(CNS)中之寡樹突細胞、及周邊神經系統(PNS)中之可用髓磷脂覆蓋神經元軸索之許旺細胞(Schwann cell)(Lemke, 1992, An Introduction to Molecular Neurobiology, Z. Hall編, 第281頁, Sinauer，其各自以全文引用的方式併入本文中)。LPA導致神經元生長錐塌陷且傾向於抑制或逆轉許多神經元細胞株之形態分化(參見Gendaszewska-Darmach, Acta Biochimica Polonica (2008), 55(2):227-240)。因為ATX活性涉及於LPA之產生中，所以ATX之抑制劑應增加神經系統進行突觸連接之能力。因此，ATX抑制劑可適用於治療神經退化性病症，諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)(包括帕金森氏癡呆)、路易體癡呆(Lewy Body Dementia)、肌萎縮性側索硬化(ALS)、弗里德賴希氏共濟失調、脊髓性肌肉萎縮。

CNS神經元可具有在損傷之後再生之固有潛能，但其可被髓磷脂中存在之抑制性蛋白質抑制進行此舉(Brittis等人, 2001, Neuron 30:11-14；Jones等人, 2002, J. Neurosci. 22:2792-2803；Grimpe等人, 2002, J. Neurosci.:22:3144-3160，其各自以全文引用的方式併入本文中)。

見於寡樹突細胞上之若干髓磷脂抑制性蛋白質已經表徵。髓磷脂抑制性蛋白質之已知實例可包括NogoA(Chen等人, Nature, 2000, 403, 434-439；Grandpre等人, Nature 2000, 403, 439-444，其各自以全文引用的方式併入本文中)、髓磷脂相關醣蛋白(MAG)(McKerracher等人, 1994, Neuron 13:805-811；Mukhopadhyay等人, 1994, Neuron 13:757-767，其各自以全文引用的方式併入本文中)或寡樹突細胞醣蛋白(OM-gp)(Mikol等人, 1988, J. Cell. Biol.106:1273-1279，其各自以全文引用的方式併入本文中)。此等蛋白質之各者可為神經元Nogo受體-1(NgR1)之配體(Wang等人, Nature 2002, 417, 941-944；Grandpre等人, Nature 2000, 403, 439-444；Chen等人, Nature, 2000, 403, 434-439；Domeniconi等人, Neuron 2002, 2002年6月28日線上出版，其各自以全文引用的方式併入本文中)。

Nogo受體-1(NgR1)為一種含有8個富含白胺酸之重複序列之GPI錨定膜蛋白(Fournier等人, 2001, Nature 409:341-346，其以全文引用的方式併入本文中)。在與抑制性蛋白質(例如NogoA、MAG及OM-gp)相互作用後，NgR1複合物可轉導導致生長錐塌陷及軸突外生長受抑制之信號。

對抑制NgR1介導之生長錐塌陷且因此抑制軸突外生長之分子及方法存在需要。另外，對增加神經元存活及軸索再生之分子，特定言之對涉及軸索損傷、神經元或寡樹突細胞細胞死亡、脫髓鞘或髓鞘形成障礙或通常與神經系統相關之疾病、病症或損傷的治療劑存在需要。

此等疾病、病症或損傷可包括但不限於多發性硬化症(MS)、進行性多灶性腦白質病(PML)、腦脊髓炎(EPL)、中樞性腦橋髓鞘質融解(CPM)、腎上腺腦白質病、亞歷山大氏病、佩利措伊斯梅茨巴赫病(PMZ)、球狀細胞白血質障礙(Globoid cell Leucodystrophy)(克拉伯氏

病)及瓦勒退化(Wallerian Degeneration)、視神經炎、橫貫性脊髓炎、肌萎縮性側索硬化(ALS)、亨廷頓氏病、阿茲海默氏病、帕金森氏病、脊髓損傷、創傷性腦損傷、輻射後損傷、化學療法之神經併發症、中風、急性缺血性視神經病變、維生素E缺乏症、孤立維生素E缺乏症症候群、AR、巴森-肯茲維格症候群、馬恰法瓦-畢那米症候群、異染性白質失養症、三叉神經痛或貝爾氏麻痹。在此等疾病之中，MS可最為廣佈，影響全世界約250萬人。

各種疾病改進治療劑可用於MS，包括使用皮質類固醇及免疫調節劑，諸如干擾素β或Tysabri®。此外，由於寡樹突細胞及髓鞘形成在MS中具有主要作用，所以已努力開發增加寡樹突細胞數目或增強髓鞘形成之療法。參見例如Cohen等人,美國專利第5,574,009號；Chang等人, N. Engl. J. Med. 346: 165-73 (2002)，其各自以全文引用的方式併入本文中。然而，仍然急需設計用於MS及其他脫髓鞘及髓鞘形成障礙病症之其他療法。

本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可促進髓鞘形成或髓鞘再形成。一種方法可包括向細胞投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。一種促進寡樹突細胞祖細胞分化之方法可包括向細胞投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。一種治療多發性硬化症之方法可包括向個體投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

許多研究已顯示ATX表現於非病理學病狀中，在整個發育期間，相較於其他組織尤其在CNS中具有高表現量。ATX mRNA鑒別為在寡樹突細胞分化期間經高度上調且ATX蛋白質表現在成熟ODC中亦明顯，該表現在時間上與髓鞘形成之過程相關。最後，在成人腦中，ATX表現於分泌上皮細胞，諸如脈絡叢、纖毛、虹膜色素及視網膜色素上皮細胞中，而有證據表明ATX在柔腦膜細胞及CNS血管結構之細胞中表現。參見例如Fuss, B.,等人, J Neurosci 17, 9095-9103 (1997)；

Kawagoe, H.,等人 Genomics 30, 380-384 (1995)；Lee, H.Y.,等人 J Biol Chem 271, 24408-24412 (1996)；Narita, M.,等人, J Biol Chem 269, 28235-28242 (1994)；Bachner, D.,等人, Mechanisms of Development 84, 121-125 (1999)；Awatramani, R.,等人, Nat Genet 35, 70-75 (2003)；Li, Y.,等人, J Neurol Sci 193, 137-146 (2002)；Dugas, J.C.,等人, J Neurosci 26, 10967-10983 (2006)；Fox, M.A.,等人, Molecular and Cellular Neuroscience 27, 140-150 (2004)；Hoelzinger, D.B.,等人, Neoplasia 7, 7-16 (2005)；及Sato, K.,等人, J Neurochem 92, 904-914 (2005)；其各自以全文引用的方式併入本文中。

儘管神經元及星形細胞似乎在生理條件下不表現ATX，但在腦病變之後ATX在星形細胞中經高度上調。LPA自身可誘導反應性星形細胞膠質化之兩個標誌：星形細胞肥大及應力纖維形成。此可指示星形細胞活化之自調控環，其中星形細胞使LPA產生酶ATX上調且藉由其代謝物LPA而變得活化，同時代謝物之量增加抑制ATX之催化活性。參見例如Savaskan, N.E.,等人, Cell Mol Life Sci 64, 230-243 (2007)；Ramakers, G.J及Moolenaar, W.H., Exp Cell Res 245, 252-262 (1998)；及van Meeteren, L.A.,等人, J Biol Chem 280, 21155-21161 (2005)；其各自以全文引用的方式併入本文中。

顯示多形性膠質母細胞瘤樣品中之ATX表現量升高，且顯示ATX增大用促進膠質瘤發生之關鍵信號傳導分子ras轉型之細胞的侵襲性。亦在來自神經母細胞瘤患者之原發性腫瘤組織中偵測到ATX表現且視黃酸(retinoic acid)誘導ATX在N-myc擴增神經母細胞瘤細胞中表現。

有顯著證據表明在脫髓鞘過程中及在其他神經退化性病狀中存在ATX信號傳導。如上所指示，已報導在離體培養中向背根纖維中添加LPA會導致脫髓鞘，而在不進一步向培養物中添加重組ATX之情況

下在離體培養中LPC未能導致神經纖維顯著脫髓鞘。添加重組ATX導致以與LPA等效之程度顯著脫髓鞘，可假定此係由於LPC經由ATX之酶活性轉化成LPA。此外，相較於其野生型對應物，在$atx^{+/-}$小鼠中，損傷誘導之脫髓鞘減弱約50%(Nagai,等人, Molecular Pain (2010), 6:78)。

發現在MS動物模型(實驗性自體免疫性腦炎；EAE)中，在臨床症狀發作時，ATX蛋白質含量經去調控。參見例如Hoelzinger, D.B.,等人 Neoplasia 7, 7-16 (2005)；Nam, S.W.,等人, Oncogene 19, 241-247 (2000)；Kawagoe, H.,等人, Cancer Res 57, 2516-2521 (1997)；Dufner-Beattie, J.,等人, Mol Carcinog 30, 181-189 (2001)；Umemura, K.,等人, Neuroscience Letters 400, 97-100 (2006)；及Fuss, B.,等人, J Neurosci 17, 9095-9103 (1997)；其各自以全文引用的方式併入本文中。此外，在罹患多發性硬化症(MS)之患者之腦脊髓液中偵測到顯著ATX表現，而對照樣品完全缺乏ATX表現，表明在病理學/脫髓鞘病狀期間，ATX在維持腦脊髓液體內恆定方面具有作用。Hammack, B.N.,等人 Proteomic analysis of multiple sclerosis cerebrospinal fluid. Mult Scler 10, 245-260 (2004)；及Dennis, J.,等人, J Neurosci Res 82, 737-742 (2005)；其各自以全文引用的方式併入本文中。

值得關注的是發現ATX mRNA在阿茲海默型癡呆患者之額葉皮質中之表現升高，從而指示神經退化性疾病中可能涉及ATX信號傳導。LPA受體在CNS中富集且其表現樣式表明其可能涉及於包括神經生成、神經元遷移、軸索延伸及髓鞘形成之發育過程中。值得注意的是在CNS中，僅兩種受體具有與ATX相同之時空表現(Contos, J.J.,等人, Mol Cell Biol 22, 6921-6929 (2002)；Jaillard, C等人, Edg8/Sl P5: an oligodendroglial receptor with dual function on process retraction and cell survival. J Neurosci 25, 1459-1469 (2005)；及Saba, J.D. Journal of

cellular biochemistry 92, 967-992 (2004)；其各自以全文引用的方式併入本文中)。LPAi及SIP5具有ODC特異性，且其表現與髓鞘形成之過程高度相關。LPA1以限制方式表現在發育皮質之神經增生性腦室區(VZ)之神經母細胞內，表現在背側嗅球中，沿神經脊來源之軟膜細胞表現，及表現在發育面骨組織中。在對應於發生神經生成所處之時期之E11-E18期間觀測到表現。在此時點之後，LPA1表現在VZ中不可偵測，在出生後第一週期間在ODC內再出現。值得注意的是許旺細胞(周邊神經系統(PNS)之髓鞘形成細胞)在發育早期及在整個生命期間持續表現高量LPA1，表明LPA對髓鞘形成過程具有影響(Weiner. J.A. 及Chun, J., Proc Natl Acad Sci U S A 96, 5233-5238 (1999)，其以全文引用的方式併入本文中)。

以上資料強烈支持ATX及LPA信號傳導在神經元發育、寡樹突細胞分化及髓鞘形成中以及可能在星形細胞活化之自調控中具有關鍵作用。此外，調控ATX及因此在發炎性或自體免疫性CNS損傷之局部部位處產生LPA可有助於經由LPA之眾多效應達成組織體內恆定。作為脫髓鞘及去調控腦脊髓液體內恆定為多發性硬化症之標誌，所以ATX及LPA信號傳導在多發性硬化症之病理生理學中具有作用似乎極其可能。

本發明之S1P調節劑及/或ATX調節劑可用於MS之各種形式，包括復發-緩解、繼發性-進行性、原發性-進行性、及進行性-復發形式。此外，本發明之S1P調節劑及/或ATX調節劑可單獨或連同其他藥劑一起用於治療或預防MS。在一較佳實施例中，本發明化合物可與免疫調節療法，諸如皮質類固醇、β干擾素-1a(諸如Avonex®或Rebif®)、β干擾素-1b(Betaseron®)、那他珠單抗(natalizumab)(Tysabri®)、格拉默(glatiramer)及米托蒽醌(mitoxantrone)組合用於治療或預防MS。

疼痛介導

由哺乳動物感受之疼痛可分成兩個主要種類：急性疼痛(或痛覺感受性疼痛)及可再分成慢性發炎性疼痛及慢性神經病變性疼痛之慢性疼痛。急性疼痛為對導致組織損傷之刺激物之反應且為自刺激物移開以使組織損傷最小化之信號。另一方面，慢性疼痛不發揮生物功能且由於由組織損傷引起之發炎(發炎性疼痛)或因諸如脫髓鞘之神經系統損傷(神經病變性疼痛)而顯現。慢性疼痛之特徵通常在於與刺激物無關、持久疼痛或由無害刺激物觸發之異常疼痛感知。

已發現LPA為發炎性疼痛與神經病變性疼痛兩者之介體。已知短暫受體電位通道TRPV1為發炎性疼痛之起始物。已顯示LPA直接活化TRPV1，藉此藉由結合其細胞內C末端來產生疼痛刺激(Tigyi, Nature Chemical Biology (2012年1月), 8:22-23)。因此，藉由抑制ATX之作用來抑制LPA形成之化合物將適用於治療發炎性疼痛。

亦已顯示LPA在神經病變性疼痛中起作用。舉例而言，已顯示坐骨神經損傷會誘發脫髓鞘、髓磷脂相關醣蛋白(MAG)下調及坐骨神經及背根中之含C纖維Remak束之許旺細胞分區損傷。然而，在LPA_1受體缺乏($Lpar1^{-/-}$)小鼠中，脫髓鞘、MAG下調及背根中之Remak束損傷得以消除(Nagai,等人, Molecular Pain (2010), 6:78)。此等結果指示藉由抑制ATX之作用來抑制LPA形成之化合物將降低神經損傷之後背根脫髓鞘且減輕或消除神經病變性疼痛。

因此，本發明化合物適用於治療或預防哺乳動物之慢性疼痛，諸如發炎性疼痛及神經病變性疼痛。

類風濕性關節炎(RA)

在RA之人類及動物模型中之研究表明ATX在疾病之顯現及進展中起作用。舉例而言，在差異性表現概況分析期間，在來自RA之動物模型之滑液纖維母細胞(SF)中偵測到ATX mRNA表現增加，且顯示

人類RA SF表現ATX與LPAR兩者之mRNA(Aidinis, V.,等人, PLoS genetics 1, e48 (2005)；Zhao, C,等人, Molecular pharmacology 73, 587-600 (2008)；其各自以全文引用的方式併入本文中)。在動物模型與人類患者兩者中，ATX均由關節炎關節中之活化SF過度表現(參見WO 2011/151461)。顯示ATX表現由驅動RA之主要促炎性因子TNF誘導。

在RA之公認動物模型中評估疾病顯現。當ATX在SF中之表現經有條件地明確去除時，關節中缺乏ATX表現導致發炎及滑液增生顯著減輕。此表明ATX-LPA軸活躍涉及於疾病之發病機制中。類似結果亦在藥理學抑制ATX酶活性及LPA信號傳導之情況下獲得。對初級SF進行之一系列離體實驗揭示ATX經由LPA產生來刺激肌動蛋白(actin)細胞骨架重排、增殖及向細胞外基質(ECM)遷移以及促炎性細胞激素及基質金屬蛋白酶(MMP)分泌。此外，顯示LPA效應與TNF協同且依賴於MAPK細胞信號傳導路徑之活化。參見例如Armaka, M.,等人, The Journal of experimental medicine 205, 331-337 (2008)；其以全文引用的方式併入本文中。

在一個實施例中，一種治療患有RA之個體或處於罹患RA之風險下之個體的方法包含連同用於治療RA之抗TNF抗體一起向該個體投與本發明之S1P調節劑及/或ATX調節劑。適合抗TNF抗體之實例為阿達木單抗(adalimumab)、依那西普(etanercept)、戈利木單抗(golimumab)及英夫利昔單抗(infliximab)(Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2009年10月;5(10):578-82)。

肺纖維化

證據亦表明ATX在肺纖維化中具有作用。缺乏溶血磷脂酸(LPA)受體1(LPAR1)之小鼠經保護以免遭博萊黴素(Bleomycin，BLM)誘發

之肺纖維化及死亡，表明LPA在疾病病理生理學中具有主要作用。大多數循環LPA係藉由自分泌運動因子(ATX)之磷脂酶D活性及溶血磷脂醯膽鹼(LPC)之水解產生。先前已報導ATX在人類患者及動物模型之纖維化肺之增生性上皮中之表現增加。

因此，吾人假設遺傳或藥理學抑制ATX活性將降低局部或循環LPA含量且因此減弱疾病發病機制。

肺癌

已在許多惡性腫瘤，包括乳腺癌、甲狀腺癌、肝細胞癌及腎細胞癌、膠質母細胞瘤及神經母細胞瘤以及NSCLC中偵測到ATX表現增加。驚人的是顯示ATX之轉殖基因過度表現會誘發自發性乳腺癌發生。與此一致，在各種細胞類型中進行之活體外ATX過度表現促進增殖及轉移，同時抑制細胞凋亡。LPA之作用與許多「癌症標誌」一致，從而指示LPA在惡性疾病之引發或進展中具有作用。實際上，惡性滲出物中之LPA含量顯著增加，且其受體在若干人類癌症中異常表現。參見例如：Euer, N.,等人, Anticancer Res 22, 733-740 (2002)；Liu, S.,等人, Cancer Cell 15, 539-550 (2009)；Zhang, G.,等人, Chin Med J (Engl)112, 330-332 (1999)；Stassar, M.J.,等人, Br J Cancer 85. 1372-1382 (2001)；Kishi, Y.,等人, J Biol Chem 281, 17492-17500 (2006)；Kawagoe, H.,等人, Cancer Res 57, 2516-2521 (1997)；Yang, Y.,等人, Am J Respir Cell Mol Biol 21, 216-222 (1999)；及Toews, M.L.,等人 Biochim Biophys Acta 1582, 240-250 (2002)；其各自以全文引用的方式併入本文中。

在本發明化合物可呈足以形成穩定無毒酸或鹼鹽之鹼性或酸性之情況下，以醫藥學上可接受之鹽形式製備及投與化合物可為適當的。醫藥學上可接受之鹽之實例可為用形成生理可接受之陰離子之酸形成的有機酸加成鹽，例如甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙酸鹽、檸檬

酸鹽、丙二酸鹽、酒石酸鹽、丁二酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、α-酮戊二酸鹽或α-甘油磷酸鹽。亦可形成無機鹽，包括鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽及碳酸鹽。

醫藥學上可接受之鹽可使用此項技術中熟知之標準程序獲得，例如藉由使諸如胺之充足鹼性化合物與提供生理可接受之陰離子之適合酸反應。亦可製備羧酸之鹼金屬(例如鈉、鉀或鋰)或鹼土金屬(例如鈣)鹽。

醫藥學上可接受之鹼加成鹽可自無機及有機鹼製備。由無機鹼獲得之鹽可包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽或鎂鹽。由有機鹼獲得之鹽可包括但不限於以下各物之鹽：一級胺、二級胺或三級胺，諸如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、經取代之烷基胺、二(經取代之烷基)胺、三(經取代之烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、經取代之烯基胺、二(經取代之烯基)胺、三(經取代之烯基)胺、環烷基胺、二(環烷基)胺、三(環烷基)胺、經取代之環烷基胺、雙取代之環烷基胺、三取代之環烷基胺、環烯基胺、二(環烯基)胺、三(環烯基)胺、經取代之環烯基胺、雙取代之環烯基胺、三取代之環烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、雜芳基胺、二雜芳基胺、三雜芳基胺、雜環胺、二雜環胺、三雜環胺或混合二胺及三胺，其中胺上之至少兩個取代基可不同且可為烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、雜芳基或雜環基團及其類似基團。亦包括的可為兩個或三個取代基與連同胺基氮一起形成雜環基團或雜芳基之胺。胺之非限制性實例可包括異丙胺、三甲胺、二乙胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、緩血酸胺(tromethamine)、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼(caffeine)、普魯卡因(procaine)、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼(choline)、甜菜鹼(betaine)、乙二胺、葡糖胺

(glucosamine)、N-烷基還原葡糖胺、可可豆鹼(theobromine)、嘌呤、哌嗪、哌啶、嗎啉或N-乙基哌啶及其類似物。其他羧酸衍生物可適用，例如羧酸醯胺，包括羧醯胺、低碳烷基羧醯胺或二烷基羧醯胺及其類似物。

醫藥組合物可包括本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。更特定言之，可使用熟習此項技術者已知之標準醫藥學上可接受之載劑、填充劑、增溶劑及穩定劑將此等化合物調配成醫藥組合物。舉例而言，包括如本文所述之本發明化合物或其鹽、類似物、衍生物或改質形式之醫藥組合物用於向個體投與適當化合物。

本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於治療與S1P受體活性及/或ATX活性相關之疾病或病症。在一個實施例中，治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽係向有需要之個體投與。在另一實施例中，包含治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物係向有需要之個體投與。

本發明化合物可與至少一種其他活性成分組合使用，該活性成分諸如治療多發性硬化症中使用之藥劑，諸如Tysabri®、反丁烯二酸二甲酯、干擾素(諸如聚乙二醇化或非聚乙二醇化干擾素，較佳干擾素β-1a或聚乙二醇化干擾素β-1a)、乙酸格拉默(一種改良血管功能之化合物)、免疫調節劑(諸如芬戈莫德(Fingolimod)、環孢素(cyclosporin)、雷帕黴素(rapamycin)或子囊黴素(ascomycin)或其免疫抑制類似物，例如環孢靈A(cyclosporine A)、環孢靈G、 FK-506、ABT-281、 ASM981、雷帕黴素、40-O-(2-羥基)乙基-雷帕黴素等)；皮質類固醇；環磷醯胺(cyclophosphamide)；咪唑硫嘌呤(azathioprine)；米托蒽醌；甲胺蝶呤(methotrexate)；來氟米特(leflunomide)；咪唑立賓(mizoribine)；黴酚酸(mycophenolic add)；黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)；15-去氧司加林(15-

deoxyspergualine)；戊酸二氟可龍(diflucortolone valerate)；二氟潑尼酯(difluprednate)；二丙酸阿氯米松(Alclometasone dipropionate)；安西縮松(amcinonide)；安吖啶(amsacrine)；天冬醯胺酶(asparaginase)；咪唑硫嘌呤；巴利昔單抗(basiliximab)；二丙酸倍氯米松(beclometasone dipropionate)；倍他米松(betamethasone)；二丙酸倍他米松；倍他米松磷酸鈉(betamethasone phosphate sodique)；戊酸倍他米松；布地縮松(budesonide)；卡托普利(captopril)；鹽酸氮芥(chlormethine chlorhydrate)；丙酸氯氟美松(clobetasol propionate)；乙酸皮質酮(cortisone acetate)；可的伐唑(cortivazol)；環磷醯胺；阿糖胞苷(cytarabine)；達利珠單抗(daclizumab)；更生黴素(dactinomycine)；地索奈德(desonide)；去羥米松(desoximetasone)；地塞米松(dexamethasone)；乙酸地塞米松；異菸鹼酸地塞米松；地塞米松間磺苯甲酸鈉(dexamethasone metasulfobenzoate sodique)；磷酸地塞米松；第三丁乙酸地塞米松(dexamethasone tebutate)；乙酸二氯松(dichlorisone acetate)；鹽酸阿黴素(doxorubicinee chlorhydrate)；鹽酸表柔比星(epirubicine chlorhydrate)；氟氯縮松丙酮化物(fluclorolone acetonide)；乙酸氟氫皮質酮(fludrocortisone acetate)；氟氫縮松(fludroxycortide)；三甲基乙酸氟米松(flumetasone pivalate)；氟尼縮松(flunisolide)；氟新諾龍丙酮化物(fluocinolone acetonide)；氟西奈德(fluocinonide)；氟考龍(fluocortolone)；己酸氟考龍；三甲基乙酸氟考龍；氟甲龍(fluorometholone)；乙酸氟潑尼定(fluprednidene acetate)；丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)；鹽酸吉西他濱(gemcitabine chlorhydrate)；哈西縮松(halcinonide)；氫化皮質酮(hydrocortisone)；乙酸氫化皮質酮；丁酸氫化皮質酮；半丁二酸氫化皮質酮；美法侖(melphalan)；甲潑尼松(meprednisone)；巰基嘌呤；甲潑尼龍(methylprednisolone)；乙酸甲潑尼龍；半丁二酸甲潑尼龍；

迷索前列醇(misoprostol)；莫羅莫那-cd3(muromonab-cd3)；黴酚酸嗎啉乙酯；乙酸帕拉米松(paramethansone acetate)；潑那唑啉(prednazoline)；潑尼松龍(prednisolone)；乙酸潑尼松龍；己酸潑尼松龍；潑尼松龍間磺苯甲酸鈉；潑尼松龍磷酸鈉；潑尼松(prednisone)；潑尼立定(prednylidene)；利福平(rifampicine)；利福平鈉(rifampicine sodique)；他克莫司(tacrolimus)；特立氟胺(teriflunomide)；沙利度胺(thalidomide)；噻替派(thiotepa)；三甲基乙酸替可的松(tixocortol pivalate)；曲安奈德(triamcinolone)；半丁二酸曲安奈德丙酮化物；苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)；二乙酸曲安奈德；己曲安奈德；免疫抑制性單株抗體，例如針對白血球受體(例如MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD20(例如利妥昔單抗(rituximab)及奧瑞珠單抗(ocrelizumab))、CD25、CD28、B7、CD40、CD45、CD56(例如達利珠單抗(daclizumab))或CD58)或其配體之單株抗體；或其他免疫調節劑化合物，例如CTLA41g，或其他黏著分子抑制劑，例如mAb或低分子量抑制劑，包括選擇素(Selectin)拮抗劑及VLA-4拮抗劑(諸如Tysabri®)；髓鞘再形成劑，諸如BIIB033。本發明化合物亦可與治療多發性硬化症之症狀之藥劑(諸如胺吡啶(fampridine))組合使用。

向個體投與之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量可小於10 μg、小於25 μg、小於50 μg、小於75 μg、小於0.10 mg、小於0.25 mg、小於0.5 mg、小於1 mg、小於2.5 mg、小於5 mg、小於10 mg、小於15 mg、小於20 mg、小於50 mg、小於75 mg、小於100 mg或小於500 mg。

投藥可包括藉由表面、經腸、非經腸、經皮、經黏膜、吸入、腦池內、硬膜外、陰道內、靜脈內、肌肉內、皮下、皮內或玻璃體內投藥達成的投藥。此外，術語「投與(administer/administering)」涵蓋

以在哺乳動物體內轉化或代謝成本發明化合物之前藥形式傳遞本發明化合物。在一個實施例中，本發明化合物係以非前藥形式投與。在另一實施例中，化合物係以在哺乳動物體內代謝成本發明化合物之前藥形式投與。

投藥持續時間可為小於30秒、小於1分鐘、約1分鐘、在1分鐘與5分鐘之間、在5分鐘與10分鐘之間、在10分鐘與20分鐘之間、在20分鐘與30分鐘之間、在30分鐘與1小時之間、在1小時與3小時之間、在3小時與6小時之間、在6小時與12小時之間、在12小時與24小時之間或超過24小時。

投與抑制劑或化合物可包括多次投藥。各次投藥之間的持續時間可為小於30秒、小於1分鐘、約1分鐘、在1分鐘與5分鐘之間、在5分鐘與10分鐘之間、在10分鐘與20分鐘之間、在20分鐘與30分鐘之間、在30分鐘與1小時之間、在1小時與3小時之間、在3小時與6小時之間、在6小時與12小時之間、在12小時與24小時之間或超過24小時。

連續投藥之間的持續時間可為小於30秒、小於1分鐘、約1分鐘、在1分鐘與5分鐘之間、在5分鐘與10分鐘之間、在10分鐘與20分鐘之間、在20分鐘與30分鐘之間、在30分鐘與1小時之間、在1小時與3小時之間、在3小時與6小時之間、在6小時與12小時之間、在12小時與24小時之間、在24小時與48小時之間、在48小時與72小時之間、在72小時與1週之間或在1週與2週之間。

向細胞投與抑制劑或化合物可包括活體外或活體內系統或模型之細胞。細胞可為某一細胞株之一部分。細胞株可為初級或次級細胞株。細胞株可為永生細胞株。細胞可經破裂且可呈細胞溶解產物形式。細胞可為活生物體，亦即個體，例如哺乳動物之一部分。哺乳動物可包括大鼠、小鼠、沙鼠、倉鼠、兔或人類。人類可為個體或患

者。

一種方法可進一步包括監測樣品或個體之性質。樣品可自個體移除。舉例而言，樣品可包括來自個體之細胞或組織之樣品。樣品可包括血液、血漿或包括神經元或神經膠細胞之神經元組織。樣品亦可保持在個體中。舉例而言，樣品可為在患者內觀測之組織或細胞。

一種方法可進一步包括提供未處理對照細胞、樣品或個體及量測未處理對照細胞之樣品、樣品或個體之性質。

性質可包括存在或不存在某一分子、某一分子(例如髓磷脂鹼性蛋白、髓磷脂相關醣蛋白或髓磷脂寡樹突細胞醣蛋白)之濃度。在一些實施例中，測定某一分子之存在性可包括測定該分子之濃度、測定該分子之純度或測定該分子之量。

性質可為組織細胞之傳導性。性質可為放射，例如電磁輻射。

監測性質可包括觀測單獨樣品或個體之性質。監測性質可包括在已向樣品或個體投與本發明化合物之前監測該性質。監測性質可包括在已向樣品或個體投與化合物之後監測該性質。監測性質可包括在已向樣品或個體投與已知濃度之化合物之後監測性質。

監測樣品或個體之性質可包括經由顯微鏡觀測該性質。監測組合物之性質可包括使用顯微鏡量測該性質。監測組合物之性質可包括使用靜止攝影術或電影監測該性質。攝影術或電影可用膠片介質或數位形式來達成。監測性質可包括進行掃描，例如MRI或CT掃描。

促進髓鞘形成、髓鞘再形成或寡樹突細胞祖細胞分化可預防或可治療哺乳動物之病理學病狀或症狀。許多疾病或病症涉及可出於許多原因而發生之中樞或周邊神經系統脫髓鞘，該等原因諸如如多發性硬化症、腦脊髓炎、格林-巴利症候群、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病變(CIDP)、橫貫性脊髓炎及視神經炎中之免疫功能障礙；歸因於諸如脊髓損傷、創傷性腦損傷、中風、急性缺血性視神經病變、或其

他缺血、腦性麻痺、神經病變(例如歸因於糖尿病、慢性腎衰竭、甲狀腺低能症、肝衰竭或神經壓迫之神經病變)、輻射後損傷及中樞性腦橋髓鞘質融解(CPM)之損傷之脫髓鞘；遺傳病狀，諸如恰克-馬利-杜斯病(CMT)、休格連-拉森症候群、雷夫敘姆病、克拉伯病、卡納萬病、亞歷山大病、弗里德賴希氏共濟失調、佩利措伊斯-梅茨巴赫病、巴森-肯茲維格症候群、異染性白質失養症(MLD)、腎上腺腦白質病及歸因於惡性貧血之神經損傷；病毒感染，諸如進行性多灶性腦白質病(PML)、萊姆病或歸因於未治療梅毒之運動失調；歸因於慢性酒精中毒(其為馬恰法瓦-畢那米病之可能病因)、化學療法或暴露於諸如有機磷酸酯之化學品之毒性暴露；或膳食缺乏症，諸如維生素B12缺乏症、維生素E缺乏症及銅缺乏症。一些脫髓鞘病症可具有未知病因或多個病因，諸如三叉神經痛、馬恰法瓦-畢那米病及貝爾氏麻痺。此外，脫髓鞘可促成神經病變性疼痛。預期本發明化合物適用於治療脫髓鞘病症。

因為LPA為一種促炎性因子，所以藉由抑制ATX來降低產生之LPA之量適用於治療發炎性病症，諸如哮喘、過敏、關節炎、發炎性神經病變、移植排斥、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、紅斑狼瘡、牛皮癬、發炎性腸病狀及糖尿病。

已顯示LPA涉及於傷口癒合中且刺激內皮細胞增殖及遷移，從而促進諸如血管生成之過程。然而，此等相同過程在去調控時可促進腫瘤生長及轉移，且認為LPA有助於若干類型之癌症(包括卵巢癌、前列腺癌、黑素瘤、乳癌、頭頸部癌)之顯現、進展及轉移(參見Gendaszewska-Darmach, Acta Biochimica Polonica (2008), 55(2):227-240)。此外，因為ATX在循環中位於細胞外部，所以預期ATX抑制劑在細胞外部最具有益處。因此，預期ATX抑制劑適用於治療癌症，特定言之藥物流出機制為藥物抗性之最大促成者之多藥物抗性(MDR)癌

症。

本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽經調配成醫藥組合物且以適合於所選投藥途徑(例如經口或非經腸、以眼藥水形式、藉由靜脈內、肌肉內、表面或皮下途徑)之多種形式向哺乳動物宿主(諸如人類患者)投與。

因此，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與醫藥學上可接受之媒劑(諸如惰性稀釋劑或可吸收食用載劑)組合全身性(例如經口)投與。其可封閉在硬質或軟質外殼明膠膠囊中，可壓製成錠劑，或可直接與患者之膳食之食物合併。對於經口治療性投藥，活性化合物可與一或多種賦形劑組合且以可攝取錠劑、經頰錠劑、片劑、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿或粉片及其類似物形式使用。此等組合物及製劑應含有至少約0.1%活性化合物。組合物及製劑之百分比可當然變化且可宜在既定單位劑型之重量的約2%至約60%之間。活性化合物在此等治療適用組合物中之量可為使將獲得有效劑量之量。

錠劑、片劑、丸劑、膠囊及其類似物可包括以下各物：黏合劑，諸如黃蓍樹膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑，諸如磷酸二鈣；崩解劑，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸及其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；或甜味劑，諸如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜(aspartame)或調味劑，諸如胡椒薄荷、冬青油或可添加櫻桃調味劑。當單位劑型為膠囊時，除以上類型之物質之外，其亦可含有液體載劑，諸如植物油或聚乙二醇。各種其他物質可作為包衣存在或可存在以另外改進固體單位劑型之實物形式。舉例而言，錠劑、丸劑或膠囊可用明膠、蠟、蟲膠或糖及其類似物包覆。糖漿或酏劑可含有活性化合物、作為甜味劑之蔗糖或果糖、作為防腐劑之對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯、染料及調味劑，諸如櫻桃或橙調味劑。當然，用於製備任何單位劑型之任何物質皆應為醫藥學上可接受的且在所用量

下實質上無毒。此外，活性化合物可併入持續釋放製劑及裝置中。

活性化合物亦可藉由輸注或注射靜脈內或腹膜內投與。可於水中製備活性化合物或其鹽之溶液，視情況與無毒界面活性劑混合。亦可於甘油、液體聚乙二醇、三乙酸甘油酯及其混合物中及於油中製備分散液。在一般儲存及使用條件下，此等製劑可含有防腐劑以防止微生物生長。

用於注射或輸注之示範性醫藥劑型可包括無菌水溶液或分散液或包含適合於臨時製備無菌可注射或可輸注溶液或分散液，視情況囊封於脂質體中之活性成分的無菌散劑。在所有情況下，最終劑型在製造及儲存條件下應為無菌、流動及穩定的。液體載劑或媒劑可為溶劑或液體分散介質，其包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇及其類似物)、植物油或無毒甘油酯及其混合物。適當流動性可例如藉由形成脂質體、在分散液之情況下藉由維持所需粒度或藉由形成界面活性劑加以維持。防止微生物作用可藉由各種抗細菌及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸或硫柳汞(thimerosal)及其類似物)達成。在許多情況下，將較佳的是包括等張劑，例如糖、緩衝劑或氯化鈉。延長可注射組合物之吸收可藉由在組合物中使用延遲吸收之試劑，例如單硬脂酸鋁或明膠來達成。

可藉由將活性化合物以所需量在必要時與如以上列舉之各種其他成分一起併入適當溶劑中，隨後進行過濾滅菌來製備無菌可注射溶液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末之情況下，較佳製備方法可為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其可產生活性成分外加存在於先前無菌過濾溶液中之任何其他所要成分的粉末。

對於表面投藥，本發明化合物可以純淨形式施用，例如當其為液體時。然而，可通常合乎需要的是以組合有皮膚學上可接受之可為固體或液體之載劑的組合物或調配物形式向皮膚投與其。

示範性固體載體可包括精細分散固體，諸如滑石、黏土、微晶纖維素、二氧化矽、氧化鋁及其類似物。適用液體載劑包括本發明化合物可視情況藉助於無毒界面活性劑在有效含量下溶解或分散於其中之水、醇或二醇或水-醇/二醇摻合物。諸如芳香劑及其他抗微生物劑之佐劑可經添加以使既定用途之性質最佳化。所得液體組合物自吸收墊施用，用於浸漬繃帶及其他敷料，或使用泵型或氣霧劑噴霧器噴霧於受影響區域上。

諸如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸鹽或酯、脂肪醇、改質纖維素或改質礦物質之增稠劑亦可與液體載劑一起用於形成用於直接向使用者之皮膚施用的可塗敷糊劑、凝膠劑、軟膏劑、皂劑及其類似物。

其可用於向皮膚傳遞本發明化合物之適用皮膚學組合物之實例為此項技術所知；例如參見Jacquet等人(美國專利第4,608,392號)、Geria(美國專利第4,992,478號)、Smith等人(美國專利第4,559,157號)及Wortzman(美國專利第4,820,508號)，其各自以全文引用的方式併入本文中。

本發明化合物之適用劑量可藉由比較其活體外活性與動物模型中之活體內活性來確定。將小鼠及其他動物中之有效劑量外推至人類之方法為此項技術所知；例如參見美國專利第4,938,949號，其以全文引用的方式併入本文中。

一般而言，本發明化合物在諸如洗劑之液體組合物中之濃度可為約0.1至約25重量%、較佳約0.5-10重量%。以組合物之總重量計，在諸如凝膠劑或散劑之半固體或固體組合物中之濃度可為約0.1-5 wt%、較佳約0.5-2.5重量%。

為在治療中使用所需之化合物或其活性鹽或衍生物之量可不僅隨所選特定鹽而變化，而且亦隨投藥途徑、所治療病狀之性質及患者之年齡及狀況而變化且可最終由主治醫師或臨床醫師裁量。然而，一

般而言，劑量可在每天每公斤體重約0.1至約10 mg之範圍內。

化合物可宜以單位劑型投與；例如每單位劑型含有0.01至10 mg或0.05至1 mg活性成分。在一些實施例中，5 mg/kg或5 mg/kg以下之劑量可為適合的。

可投與活性成分以便達成活性化合物之所要峰值血漿濃度。所要峰值血漿濃度可為約0.5 μM至約75 μM、較佳約1 μM至50 μM、或約2 μM至約30 μM。此可例如藉由靜脈內注射0.05至5%之活性成分視情況於生理食鹽水中之溶液，或以含有約1 mg至約100 mg之間的活性成分之大丸劑形式經口投藥來達成。

所要劑量可宜以單一劑量形式提供或以在適當間隔下投與之分次劑量形式，例如以每天兩次、三次、四次或四次以上次劑量形式提供。次劑量自身可進一步例如分成許多次個別寬鬆間隔投藥；諸如自吹入器進行多次吸入或藉由向眼中施用複數滴。

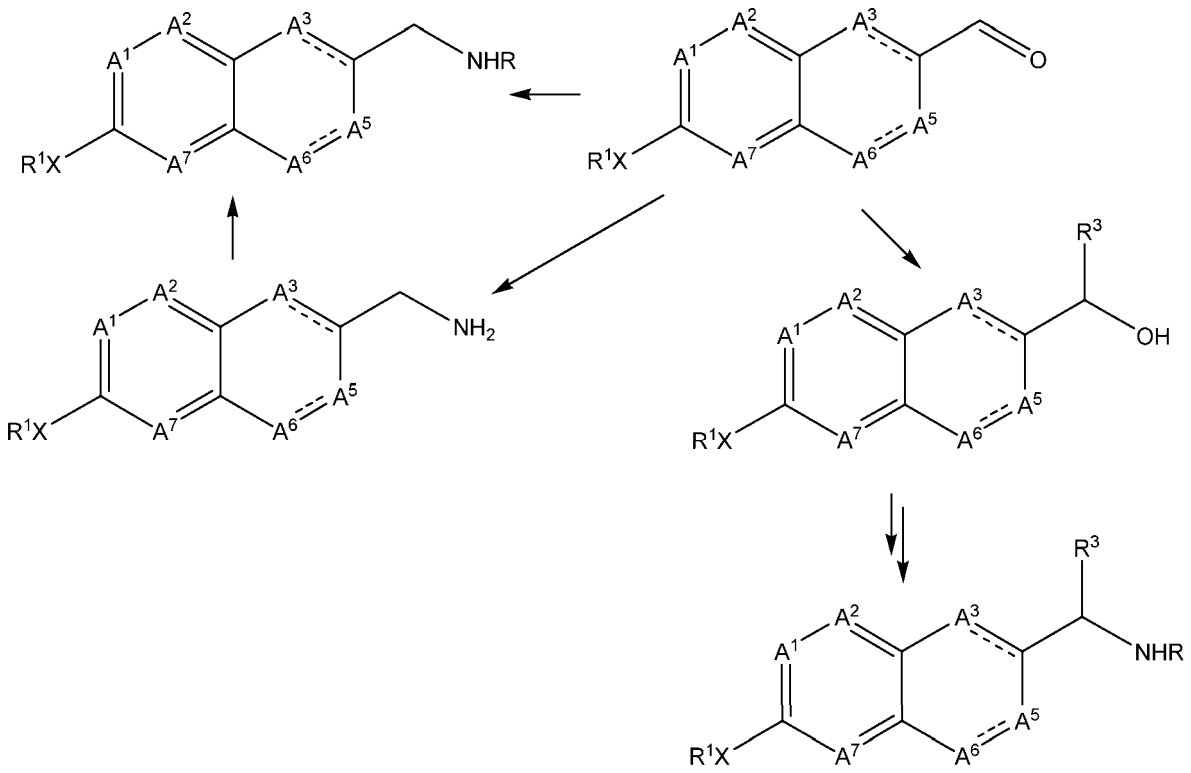
揭露之方法可包括包含本發明化合物及可描述向細胞或個體投與化合物或包含化合物之組合物之指導材料的套組。此應解釋為包括為熟習此項技術者所知之套組之其他實施例，諸如包含用於在向細胞或個體投與化合物或組合物之前溶解或懸浮化合物或組合物之(較佳無菌)溶劑的套組。較佳地，個體可為人類。

根據如上所述或如以下實例中論述之所揭露方法，可存在為熟習此項技術者所知之所用習知化學、細胞、組織化學、生物化學、分子生物學、微生物學及活體內技術。此等技術係在文獻中加以充分說明。

實例

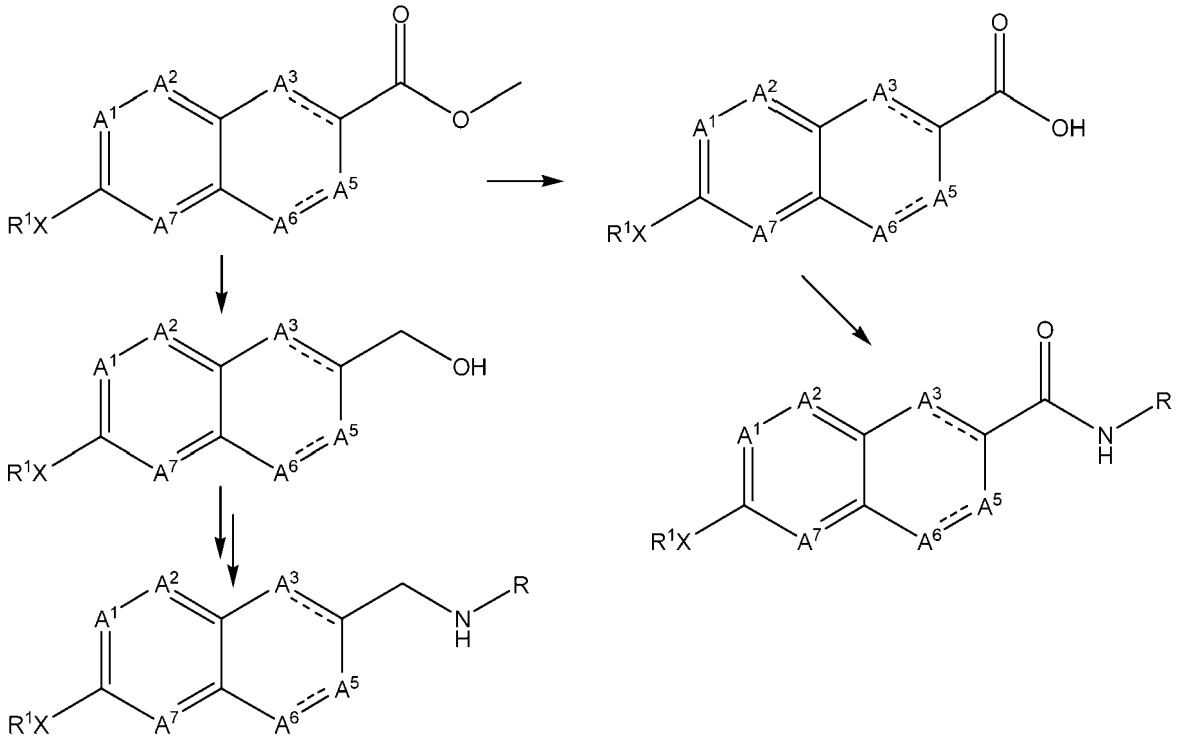
在一個實施例中，某些本發明化合物及其醫藥學上可接受之鹽可根據以下一般性流程1加以製備：

流程1



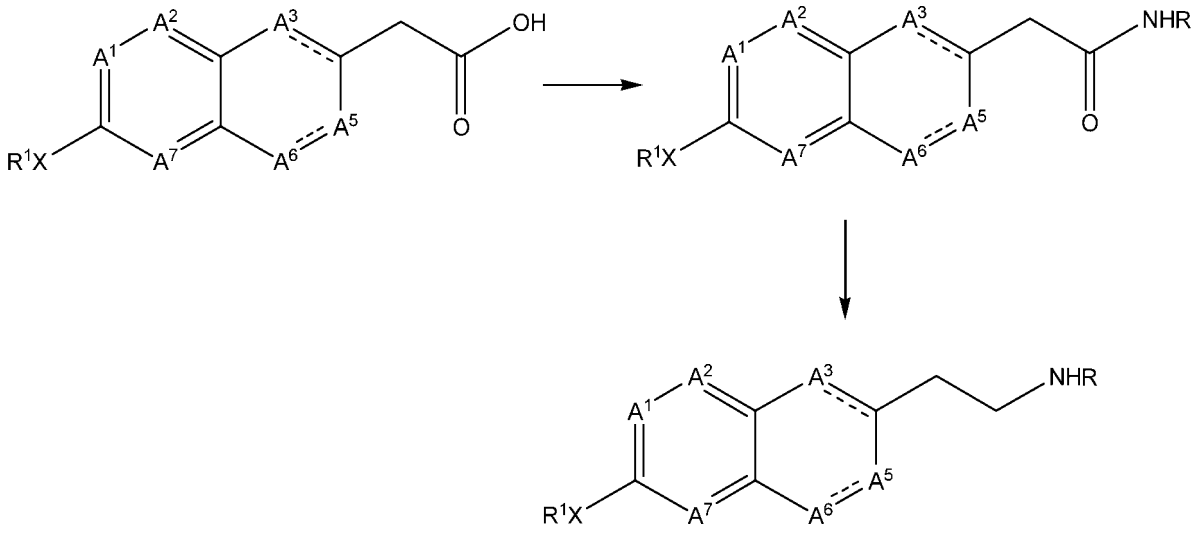
在一個實施例中，某些本發明化合物及其醫藥學上可接受之鹽可根據以下一般性流程2加以製備：

流程2



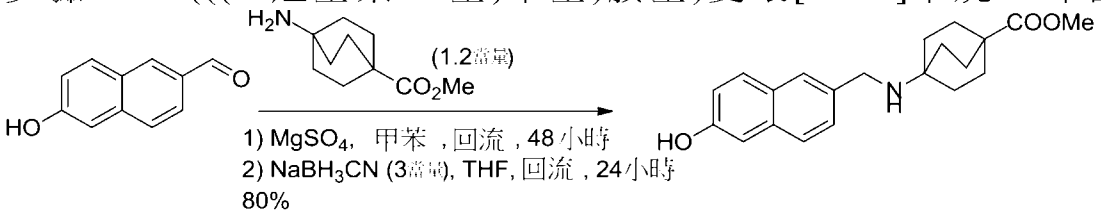
在一個實施例中，某些本發明化合物及其醫藥學上可接受之鹽可根據以下一般性流程3加以製備：

流程3



實例1：4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

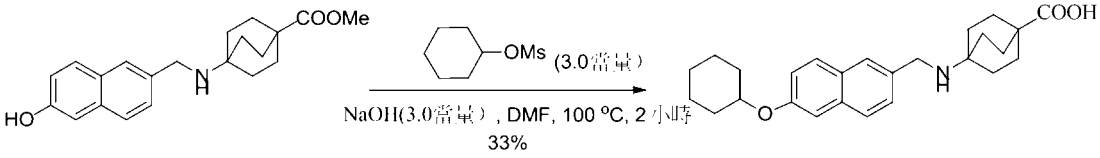
步驟1：4-(((6-羥基萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯



將6-羥基-2-萘甲醛(520 mg，3.02 mmol，1.0當量)及4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(663 mg，3.62 mmol，1.2當量)溶解於甲苯(100 mL)中。添加硫酸鎂(72 mg，0.60 mmol，0.2當量)至溶液中且回流48小時。在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於THF(150 mL)中且添加氰基硼氫化鈉(571 mg，9.06 mmol，3.0當量)。使混合物回流24小時。在真空中移除溶劑。添加水(50 mL)至殘餘物中且用EtOAc(2×150 mL)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥。濃縮有機相以得到呈黃色固體狀之4-(((6-羥基萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(819 mg，產率：80%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 340.2。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 9.98 (s, 1H), 8.91 (br, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.60 (s,

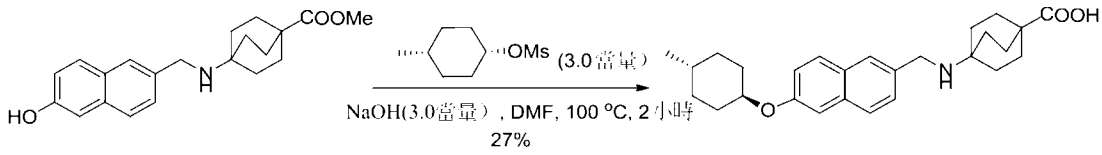
3H), 1.91-1.87 (m, 12H)。

步驟2：4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



將4-(((6-羥基萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(100 mg，0.295 mmol，1.0當量)、甲烷磺酸環己酯(100 mg，0.885 mmol，3.0當量)及氫氧化鈉(35 mg，0.875 mmol，3.0當量)溶解於DMF(2 mL)中。在100℃下攪拌混合物2小時。在冷卻至室溫之後，添加1 N HCl以調整pH = 6-7且用DCM(2×40 mL)萃取。有機相用鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥。在過濾及濃縮之後，殘餘物藉由製備型HPLC(65% MeOH/H_2O)純化以得到呈白色固體狀之4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(40 mg，產率：33%(兩步))。ESI-MS $(M+H)^+$: 408.2。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.04-1.99 (m, 14H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 6H)。

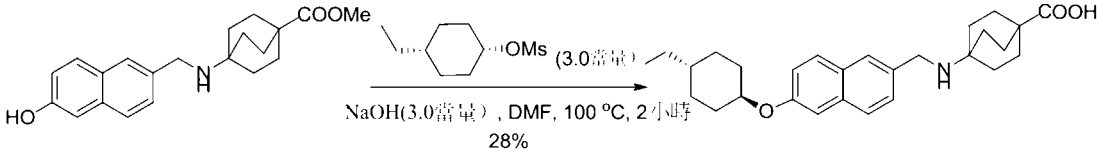
實例2：4-(((6-((反-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((反-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。34 mg，白色固體，產率：27%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 422.3。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.78 (s, 1H), 7.74

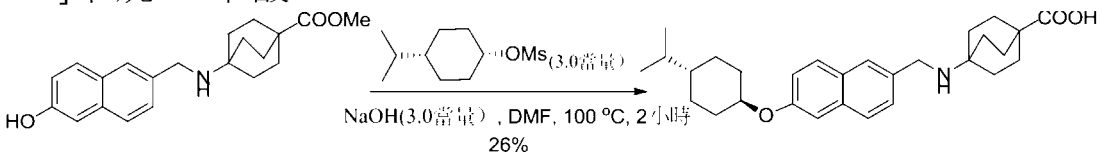
(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 12H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.41-1.39 (m, 3H), 1.09-1.06 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實例3：4-(((6-((反-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((反-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。36 mg，白色固體，產率：28%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 436.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 12H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 3H), 1.19-1.13 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

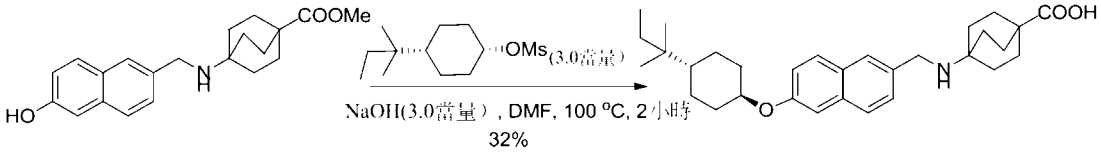
實例4：4-(((6-((反-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((反-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。34 mg，白色固體，產率：26%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 450.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.78 (s,

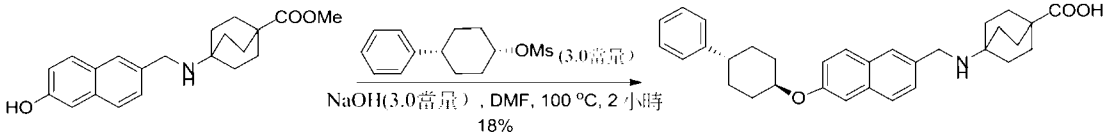
1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 12H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 3H), 1.19-1.09 (m, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例5：4-(((6-((反-4-(第三戊基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((反-4-(第三戊基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。45 mg，白色固體，產率：32%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 478.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 12H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.32-1.14 (m, 8H), 0.76-0.72 (m, 8H)。

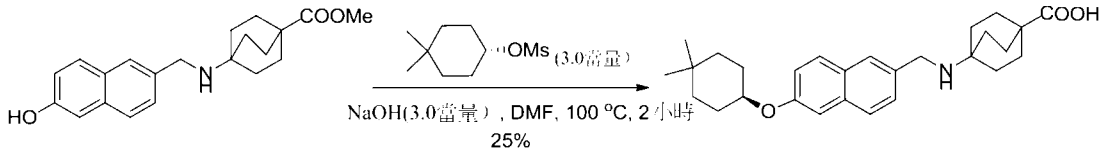
實例6：4-(((6-((反-4-苯基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((反-4-苯基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。26 mg，白色固體，產率：18%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 483.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz,

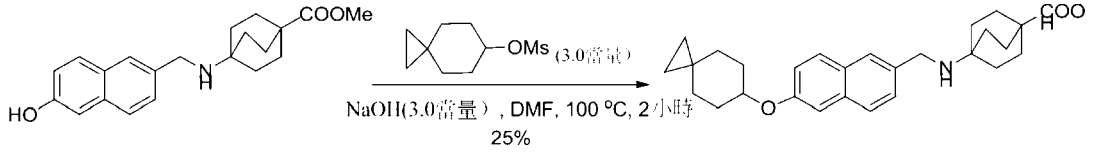
1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 4H), 7.22 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.37-2.34 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 14H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H)。

實例7：4-(((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。32 mg，白色固體，產率：25%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 436.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.05-1.94 (m, 14H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

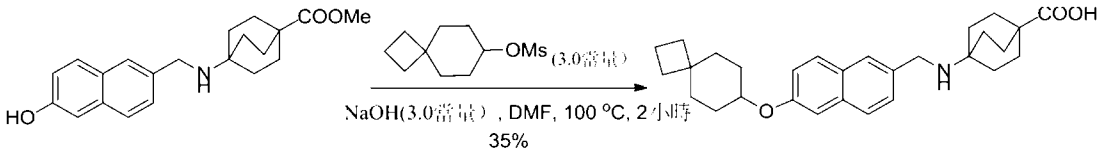
實例8：4-(((6-(螺[2.5]辛-6-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-(螺[2.5]辛-6-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。12 mg，白色固體，產率：25%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 434.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.64-4.60 (m,

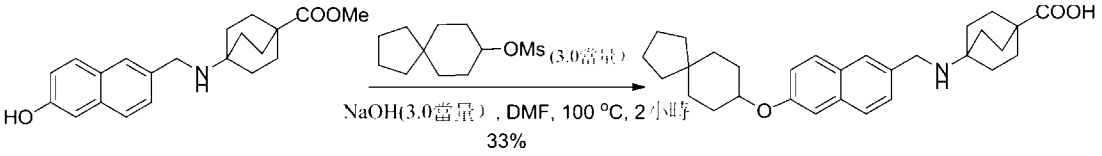
1H), 4.26 (s, 2H), 2.04-1.99 (m, 14H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 2H), 0.38-0.29 (m, 4H)。

實例9：4-(((6-(螺[3.5]壬-7-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



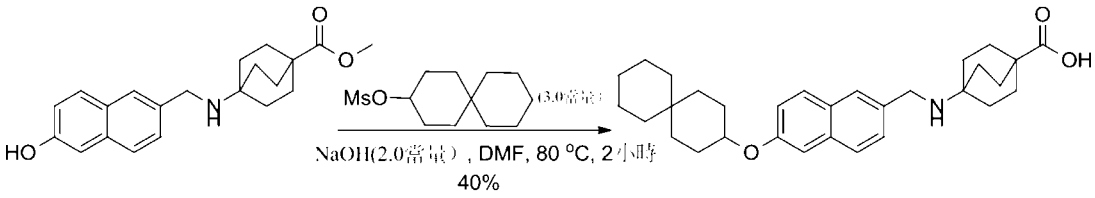
4-(((6-(螺[3.5]壬-7-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。46 mg，白色固體，產率：35%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 448.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.05-1.99 (m, 12H), 1.94-1.81 (m, 10H), 1.55-1.52 (m, 4H)。

實例10：4-(((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。45 mg，白色固體，產率：33%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 462.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.05-1.99 (m, 14H), 1.73-1.65 (m, 8H), 1.54-1.42 (m, 6H)。

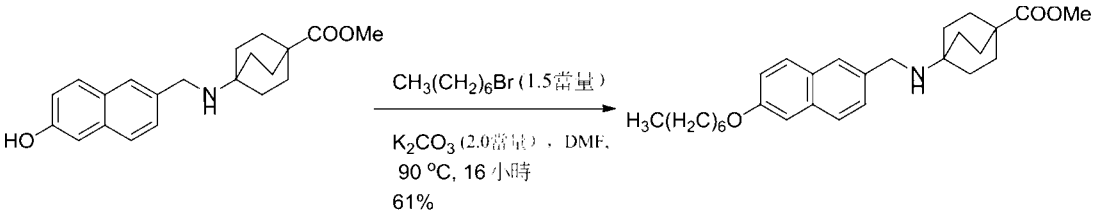
實例11：4-(((6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。50 mg，白色固體，產率：40%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 476.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.89 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.05-1.92 (m, 14H), 1.75-1.66 (m, 4H), 1.47 (br, 8H), 1.37-1.30 (m, 4H)。

實例12：4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

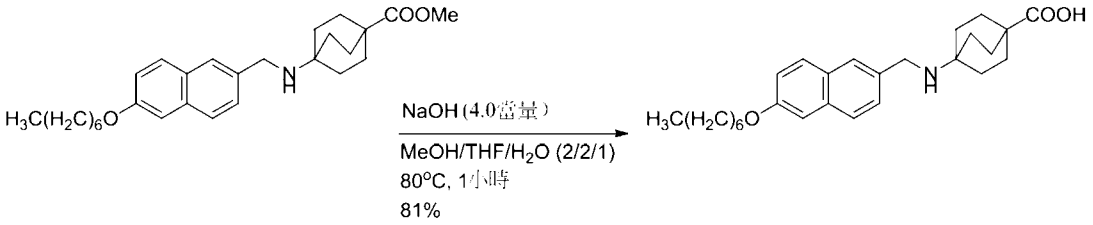
步驟1：4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



向4-(((6-羥基萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(153 mg，0.45 mmol，1.0當量)於DMF(3 mL)中之溶液中添加1-溴庚烷(119 mg，0.68 mmol，1.5當量)及K_2CO_3(124 mg，0.9 mmol，2.0當量)。在90℃下攪拌混合物16小時。在冷卻至室溫之後，混合物用鹽水(50 mL)稀釋且用EtOAc(60 mL×3)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化以得到呈白色固體狀之4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(120

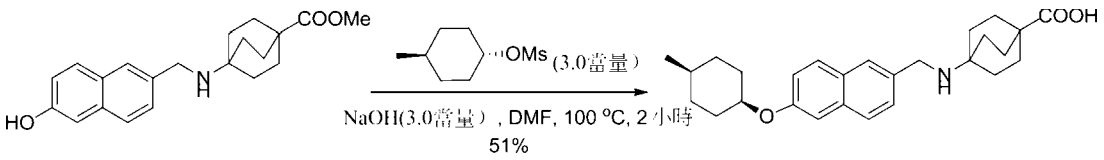
mg，產率：61%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 321.1.ESI-MS $(M+H)^+$: 438.3。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 20H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟2：4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



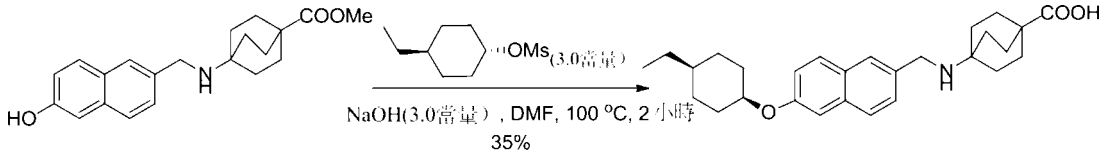
向4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(120 mg，0.27 mmol，1.0當量)於MeOH/THF/H_2O(2:2:1，10 mL)中之溶液中添加NaOH(43 mg，1.08 mmol，4.0當量)。在回流下攪拌混合物1小時。在冷卻至室溫之後，混合物用1 N HCl調整至pH = 6且用DCM(30 mLx2)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化以得到呈白色固體狀之4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(94 mg，產率：81%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 424.2。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.05-2.01 (m, 12H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例13：4-(((6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



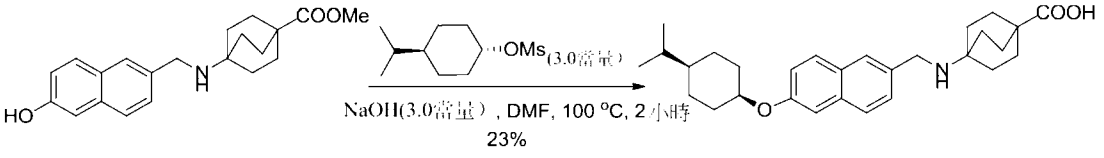
4-(((6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。64 mg，白色固體，產率：51%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 422.3。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD)δ: 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.09-2.00 (m, 14H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 3H), 1.46-1.43 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

實例14：4-(((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



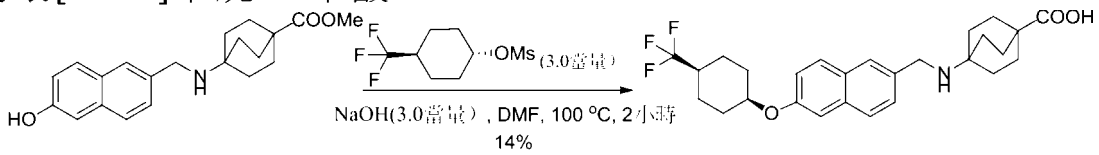
4-(((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。45 mg，白色固體，產率：35%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 436.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.10-1.99 (m, 14H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.44-1.30 (m, 5H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例15：4-(((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



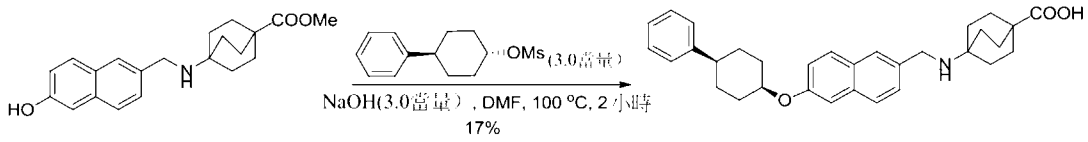
4-(((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。30 mg，白色固體，產率：23%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 450.3。^1H NMR(400 MHz, CD_3OD)δ: 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.64-4.63 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 12H), 1.52-1.38 (m, 7H), 1.12-1.05 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例16：4-(((6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。20 mg，白色固體，產率：14%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 476.3。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.13-2.08 (m, 3H), 1.93-1.88 (m, 12H), 1.67-1.65 (m, 6H)。

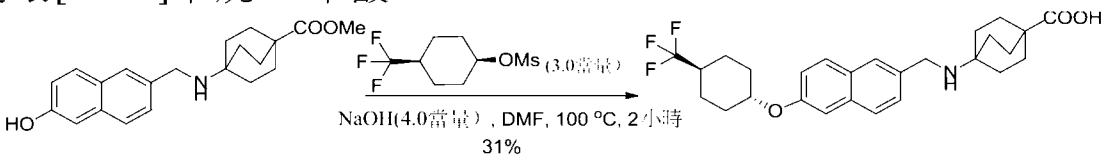
實例17：4-(((6-((順-4-苯基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((順-4-苯基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]

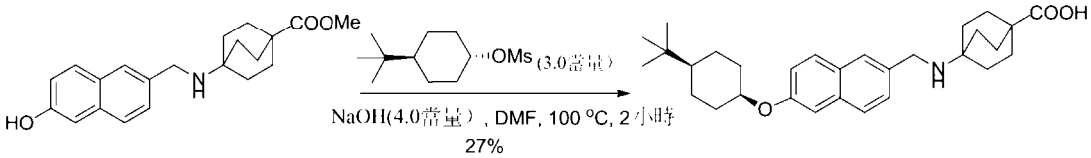
辛烷-1-甲酸之製備相同。24 mg，白色固體，產率：17%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 484.3。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 6H), 7.16-7.14 (m, 1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.79-2.51 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 14H), 1.84-1.69 (m, 4H)。

實例18：4-(((6-((反-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((反-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。42 mg，白色固體，產率：31%(兩步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 476.3。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.23-2.20 (m, 3H), 2.05-1.99 (m, 12H), 1.79-1.72 (m, 6H)。

實例19：4-(((6-((順-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

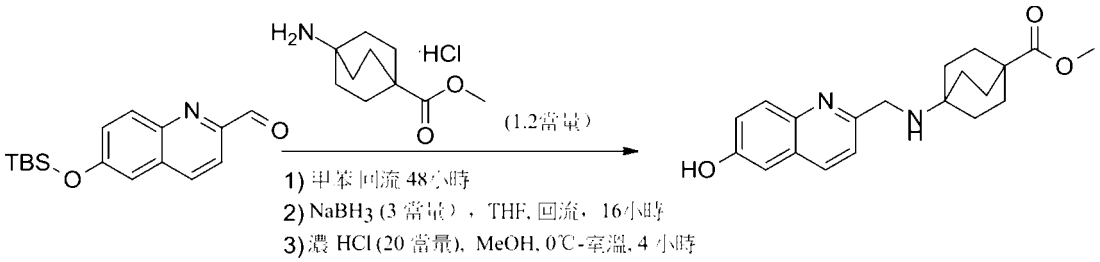


4-(((6-((順-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。37 mg，白色固體，產率：27%(兩

步)。ESI-MS $(M+H)^+$: 464.3。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 12H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.18-1.13 (m, 1H), 0.92 (s, 9H)。

實例20：4-(((6-(環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

步驟1：4-(((6-羥基喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯

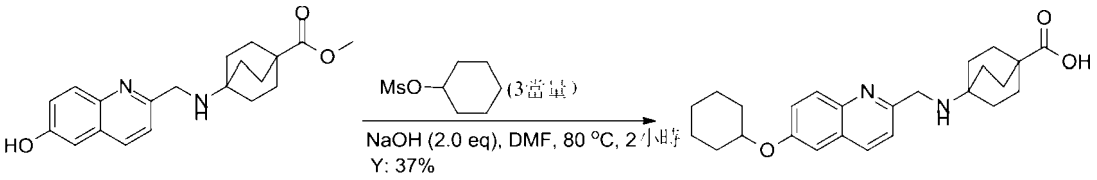


在回流下攪拌6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)喹啉-2-甲醛(1 g，3.48 mmol)及4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯鹽酸鹽(766 mg，4.18 mmol，1.2當量)於無水甲苯(200 mL)中之混合物48小時。接著濃縮混合物且將殘餘物溶解於THF(150 mL)中，且添加$NaBH_3CN$(658 mg，10.44 mmol，3當量)。在回流下攪拌反應混合物16小時。在濃縮之後，添加EA(200 mL)且混合物用H_2O(100 mL x 2)洗滌。乾燥且濃縮有機相以得到呈黃色固體狀之4-(((6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(粗物質1.5 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。ESI-MS $(M+H)^+$: 455.2。

在0℃下向粗4-(((6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(1.5 g，3.3 mmol)於MeOH(100 mL)中之溶液中緩慢添加濃HCl(5.5 mL，12 M，20當量)。接著在室溫下攪拌反應混合物4小時。混合物用飽和$NaHCO_3$調整至pH = 8且濃

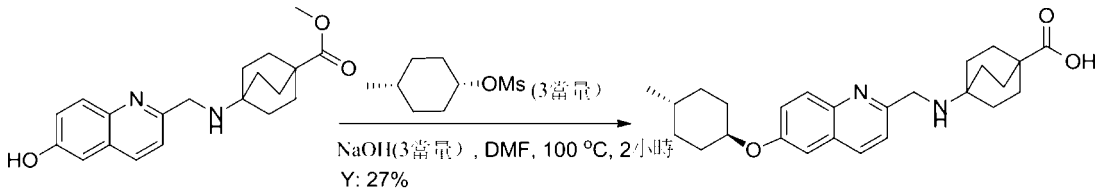
縮。殘餘物用EA(200 mL)萃取且用H_2O(200 mLx2)洗滌。乾燥且濃縮有機相以得到呈黃色固體狀之4-(((6-羥基喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(940 mg，產率：80%(兩步))。ESI-MS $(M+H)^+$: 341.2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.96-1.92 (m, 6H), 1.83-1.79 (m, 6H)。

步驟2：4-(((6-(環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-(環己基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。40 mg，黃色固體，產率：37%。ESI-MS $(M+H)^+$: 409.2, HPLC: 100%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.09-2.03 (m, 14H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.65-1.46 (m, 6H)。

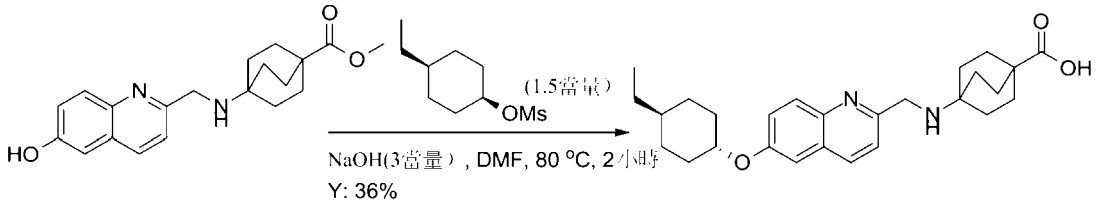
實例21：4-(((6-((反-4-甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((反-4-甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。34 mg，白色固體，產率：27%。

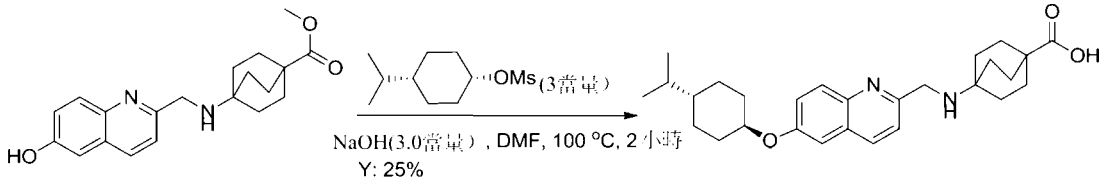
ESI-MS $(M+H)^+$: 423.3, HPLC: 100%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44-4.40 (m, 1H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 12H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 3H), 1.20-1.17 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

實例22：4-(((6-((反-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((反-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。50 mg，黃色固體，產率：36%。ESI-MS $(M+H)^+$: 437.2, HPLC: 98.93%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.45-4.40 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 12H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.35-1.27 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

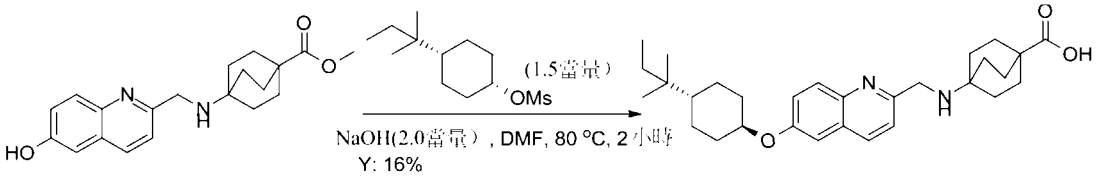
實例23：4-(((6-((反-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((反-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環

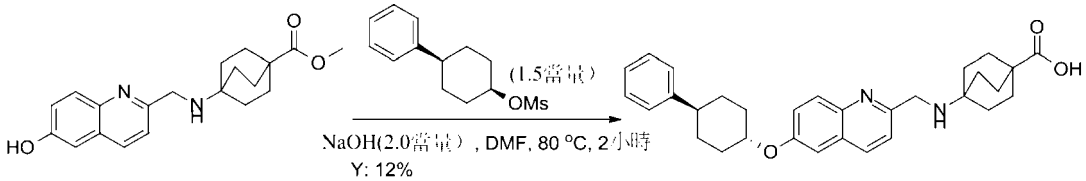
[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。34 mg，白色固體，產率：25%。ESI-MS $(M+H)^+$: 451.2, HPLC: 100%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.42-4.38 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 12H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 3H), 1.29-1.23 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

實例24：4-(((6-((反-4-(第三戊基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



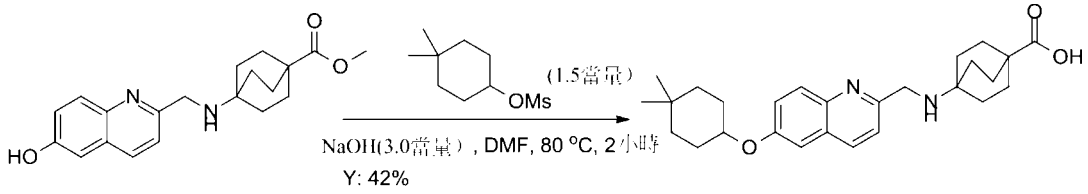
4-(((6-((反-4-(第三戊基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。24 mg，黃色固體，產率：16%。ESI-MS $(M+H)^+$: 479.3, HPLC: 97.56%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 12H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 5H), 0.88-0.81 (m, 9H)。

實例25：4-(((6-((反-4-苯基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



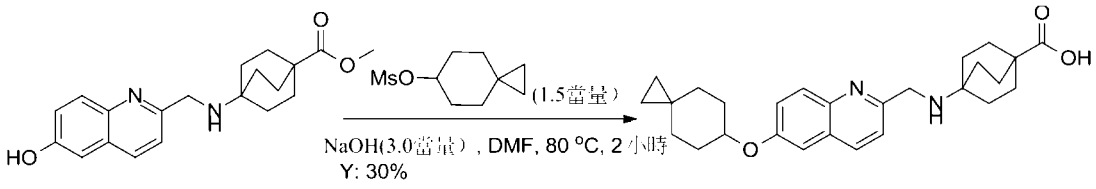
4-(((6-((反-4-苯基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。40 mg，黃色固體，產率：12%。ESI-MS $(M+H)^+$: 485.2, HPLC: 95.88%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 14H), 1.78-1.57 (m, 4H)。

實例26：4-(((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。50 mg，黃色固體，產率：42%。ESI-MS $(M+H)^+$: 437.3, HPLC: 100%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.03-1.95 (m, 14H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.42-1.37 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

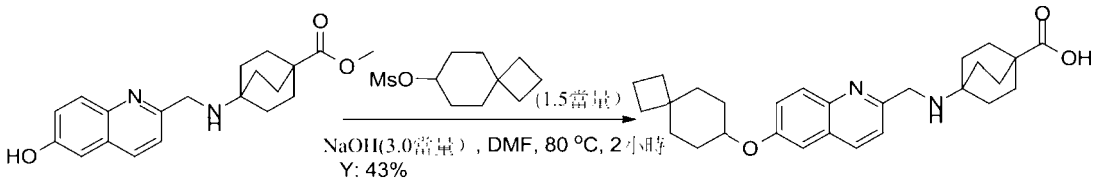
實例27：4-(((6-(螺[2.5]辛-6-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-(螺[2.5]辛-6-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷

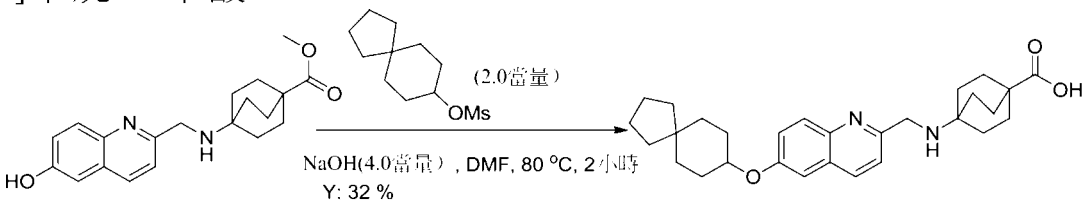
-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。20 mg，白色固體，產率：30%。ESI-MS $(M+H)^+$: 435.0, HPLC: 100%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.04-2.01 (m, 14H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 2H), 0.37-0.30 (m, 4H)。

實例28：4-(((6-(螺[3.5]壬-7-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-(螺[3.5]壬-7-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。80 mg，黃色固體，產率：43%。ESI-MS $(M+H)^+$: 449.2, HPLC: 99.68%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.03-2.01 (m, 12H), 1.98-1.80 (m, 10H), 1.65-1.50 (m, 4H)。

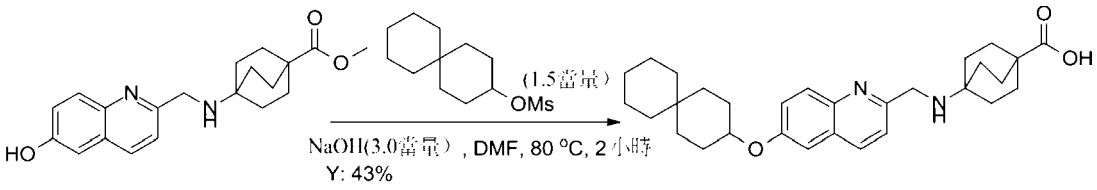
實例29：4-(((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛

烷-1-甲酸之製備相同。44 mg，白色固體，產率：32%。ESI-MS $(M+H)^+$: 463.2, HPLC: 100.00%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H),, 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.04-2.02 (m, 14H), 1.65-1.72 (m, 8H), 1.46-1.54 (m, 6H)。

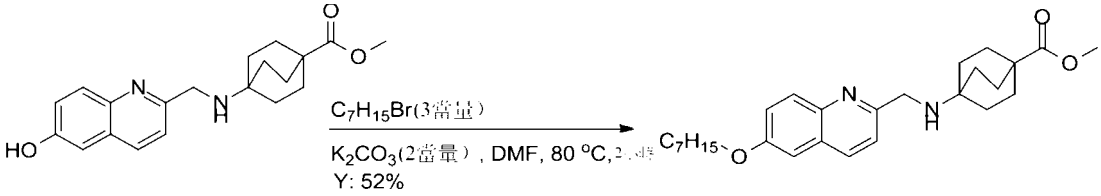
實例30：4-(((6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。60 mg，黃色固體，產率：43%。ESI-MS $(M+H)^+$: 477.3, HPLC: 100%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.54-4.31 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.02-1.92 (m, 14H), 1.77-1.68 (m, 4H), 1.50-1.46 (m, 8H), 1.38-1.30 (m, 4H)。

實例31：4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯

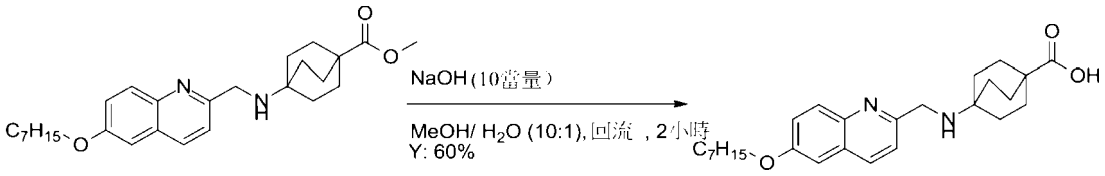
步驟1：4-(((6-(庚基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



4-(((6-(庚基氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲

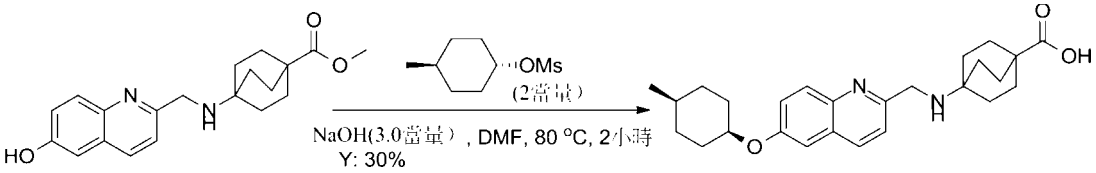
酯之製備與4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備相同。60 mg，黃色固體，產率：52%。ESI-MS $(M+H)^+$: 439.3。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 12H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 6H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

步驟2：4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯



4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。35 mg，黃色固體，產率：60%。ESI-MS $(M+H)^+$: 425.3, HPLC: 95.53%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.04-1.98 (m, 12H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 6H), 0.93 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

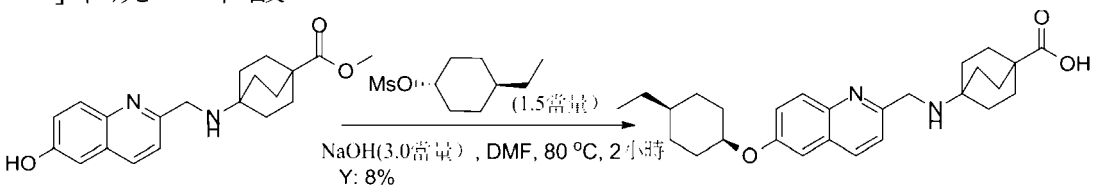
實例32：4-(((6-((順-4-甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((順-4-甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環

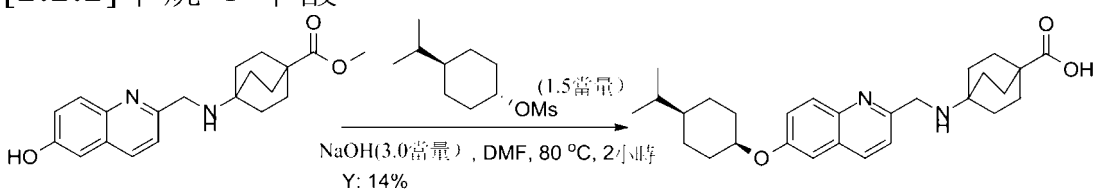
[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。50 mg，黃色固體，產率：30%。ESI-MS $(M+H)^+$: 423.3, HPLC: 100%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.09-1.97 (m, 14H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 3H), 1.45-1.41 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

實例33：4-(((6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。10 mg，黃色固體，產率：8%。ESI-MS $(M+H)^+$: 436.9, HPLC: 100%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.11-2.06 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 12H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.34-1.30 (m, 3H), 0.95 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

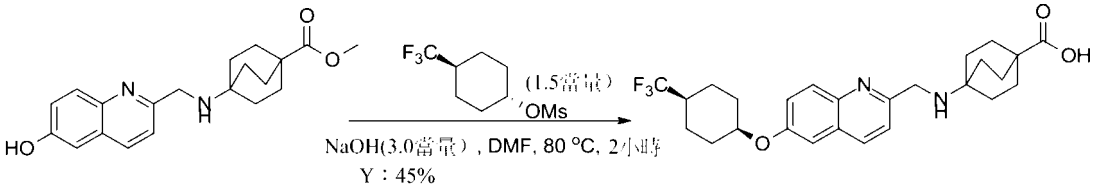
實例34：4-(((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。35 mg，黃色固體，產率：60%。

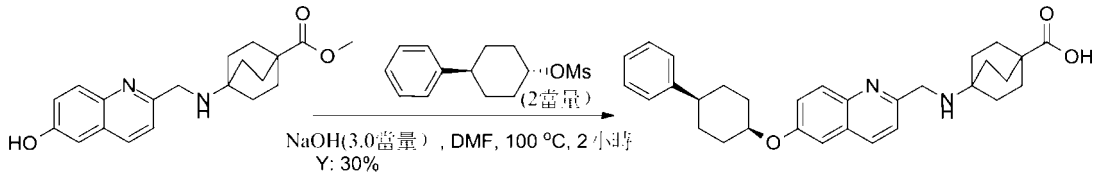
ESI-MS $(M+H)^+$: 451.3, HPLC: 100%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 12H), 1.69-1.46 (m, 7H), 1.25-1.17 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例35：4-(((6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。70 mg，黃色固體，產率：60%。ESI-MS $(M+H)^+$: 477.2, HPLC: 100%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.28-2.20 (m, 3H), 2.04-2.00 (m, 12H), 1.81-1.71 (m, 6H)。

實例36：4-(((6-((順-4-苯基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

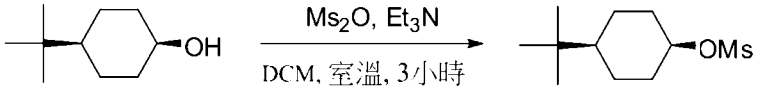


4-(((6-((順-4-苯基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。50 mg，黃色固體，產率：30%。ESI-MS $(M+H)^+$: 485.2, HPLC: 97.27%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.2, 2.8

Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.18-7.16 (m ,1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.26-2.23 (m, 2H), 1.99-1.79 (m, 16H), 1.73-1.70 (m, 2H)。

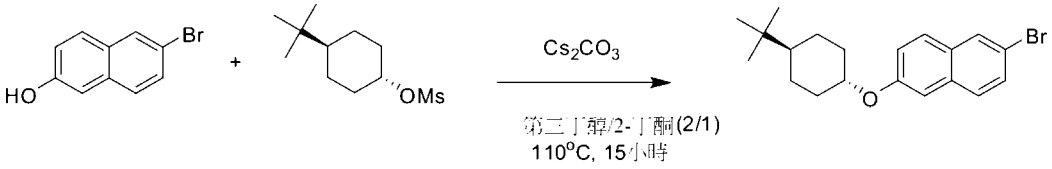
實例37：4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

步驟1：順-甲烷磺酸4-第三丁基環己酯



將順-4-第三丁基環己醇(6.0 g，38.5 mmol，1.0當量)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。接著在0℃下緩慢添加甲烷磺酸酐(8.03 g，46.2 mmol，1.1當量)至混合物中。接著添加三乙胺(6.4 mL，46.2 mmol，1.5當量)至混合物中且在室溫下攪拌混合物3小時。混合物用二氯甲烷萃取且濃縮有機層以得到呈白色粉末狀之產物(8.0 g，產率：90%)。產物不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 4.99-4.98 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.65-1.28 (m, 7H), 0.84 (s, 9H)。

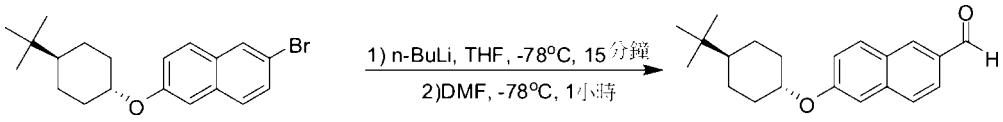
步驟2：2-溴-6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘



將6-溴萘-2-醇(CAS編號15231-91-1)(3.0 g，14.8 mmol，1.0當量)溶解於第三丁醇/2-丁酮(4 mL/2 mL)之混合物中。接著添加碳酸銫(12 g，37.2 mmol，2.5當量)至混合物中且在110℃下攪拌混合物10分鐘。接著添加反-甲烷磺酸4-第三丁基環己酯(3.48 g，16.2 mmol，1.1當量)至混合物中。在110℃下在氮氣氛圍下攪拌懸浮液15小時。反應混合物用乙酸乙酯萃取且有機層藉由使用石油醚作為溶離劑進行矽膠管柱層析加以純化以得到呈微黃色固體狀之2-溴-6-(反-4-第三丁基環己基

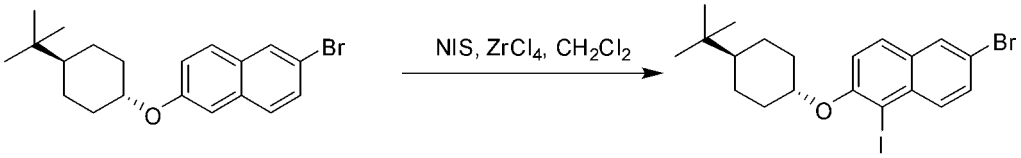
氧基)萘(1.7 g，產率：32%)。ESI-MS: 361.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 4.26-4.24 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.45-1.09 (m, 5H), 0.89 (s, 9H)。

步驟3：6-(反-4-第三丁基環己基氧基)-2-萘甲醛



在氮氣氛圍下將2-溴-6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘(2.249 g，6.25 mmol，1.0當量)溶解於THF(10 mL)中。接著冷卻混合物至-78℃且逐滴添加n-BuLi於THF中之溶液(2.5 M，7.5 mL，18.8 mmol，3.0當量)至混合物中。在-78℃下攪拌混合物15分鐘。接著添加DMF(2.4 mL，31.2 mmol，5.0當量)至混合物中且在-78℃下攪拌1小時。當反應完成時，添加1 M HCl以調整pH值至6。混合物用EtOAc萃取且濃縮有機層並藉由使用石油醚/乙酸乙酯(10/1)作為溶離劑進行矽膠層析加以純化以得到呈白色固體狀之6-(反-4-第三丁基環己基氧基)-2-萘甲醛(1.16 g，60%)。EDI-MS: 311.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 10.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 4.42-4.30 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.48-1.11 (m, 5H), 0.82 (s, 9H)。

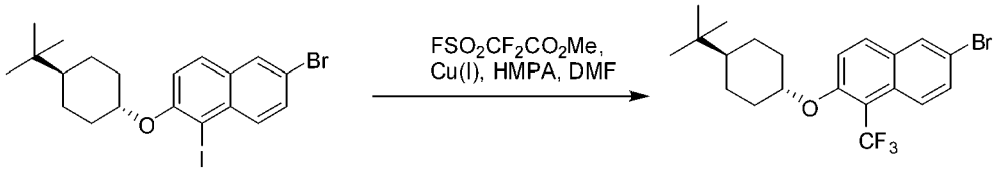
步驟4：6-溴-2-(反-4-第三丁基環己基氧基)-1-碘萘



在氬氣氛圍下淨化2-溴-6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘(160.0 g，444.4 mmol)於二氯甲烷(2.5 L)中之溶液。添加N-碘丁二醯亞胺(202.1 g，888.8 mmol)及四氯化鋯(20.4 g，88.9 mmol)且在室溫下在氬氣氛圍下攪拌反應。藉由^1H NMR監測反應且顯示在30分鐘之後完

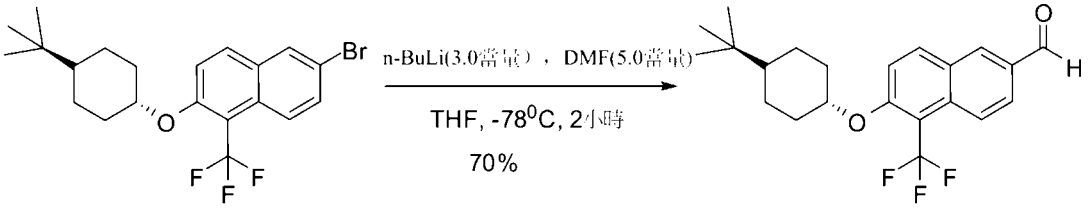
全轉化成產物。接著在減壓下濃縮混合物以得到約250 g呈棕色固體狀之粗物質。粗物質藉由用己烷進行矽膠層析加以純化以得到200 g呈棕色固體狀之所要產物(產率：92.6%)。EDI-MS: 487.1 $(M+H)^+$。

步驟5：6-溴-2-(反-4-第三丁基環己基氧基)-1-(三氟甲基)萘



藉由在真空下攪拌且用氬氣置換真空(4次)來將6-溴-2-(反-4-第三丁基環己基氧基)-1-碘萘(210.0 g，433 mmol)、六甲基磷醯胺(386.4 g，2.16 mol；5當量)於N,N-二甲基甲醯胺(2.0 L)中之溶液脫氣。向此混合物中添加碘化銅(I)(140.0 g，735 mmol；1.7當量)及氟磺醯基二氟乙酸甲酯(415 g，2.16 mol；5當量)。在氬氣氛圍下使反應混合物升溫至80℃。在攪拌6小時之後，薄層層析顯示完全轉化成產物。添加飽和$NaHCO_3$溶液以調整最終pH值至9~10，隨後添加EtOAc(3.5 L)。混合物用EtOAc(2.5 L x 3)萃取，且用鹽水(1.0 L x 4)洗滌，接著經Na_2SO_4(500 g)乾燥。在減壓下移除溶劑以得到195 g純度>90%之呈黏稠灰白色固體狀之粗物質，其藉由用含0-30% EtOAc之己烷進行矽膠層析加以純化以得到最終產物(156 g，產率：84.3%)。EDI-MS: 430.0 $(M+H)^+$。

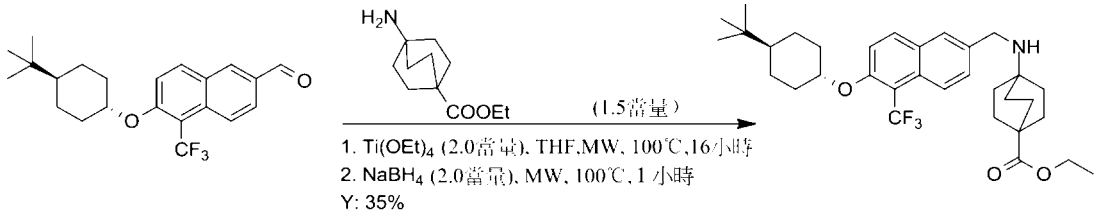
步驟6：6-(反-4-第三丁基環己基氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛



在-78℃下在30分鐘內向6-溴-2-(反-4-第三丁基環己基氧基)-1-(三氟甲基)萘(1 g，2.3 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi(2.8 mL，2.5 M於THF中，3.0當量)，接著在-78℃下緩慢添加

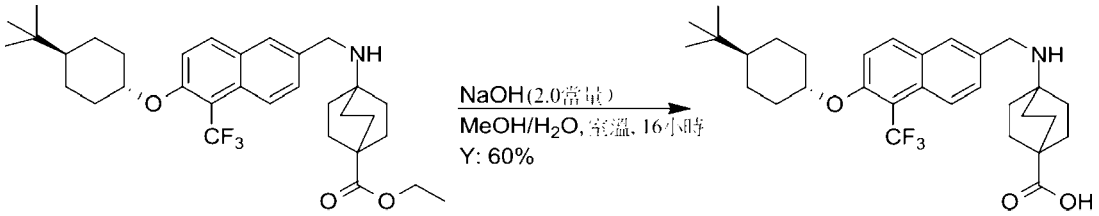
DMF(840 mg，11.5 mmol，5.0當量)。在-78℃下攪拌反應混合物1.5小時。接著添加飽和NH_4Cl溶液至混合物中以淬滅反應。混合物用EtOAc萃取且藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯10:1)純化以得到呈黃色固體狀之產物6-(反-4-第三丁基環己基氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛(608 mg，產率：70%)。ESI-MS: 379.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 10.13 (s, 1H), 8.28 (d, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.98-8.01 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 2.21 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.49-1.58 (q, 2H), 1.10-1.17 (m, 3H), 0.86 (s, 9H)

步驟7：4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯



4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯之製備與4-(((6-羥基萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備類似。黃色固體，60 mg，產率：35%。ESI-MS $(M+H)^+$: 560.3。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.07 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 12H), 1.24-1.02 (m, 8H), 0.87 (s, 9H)。

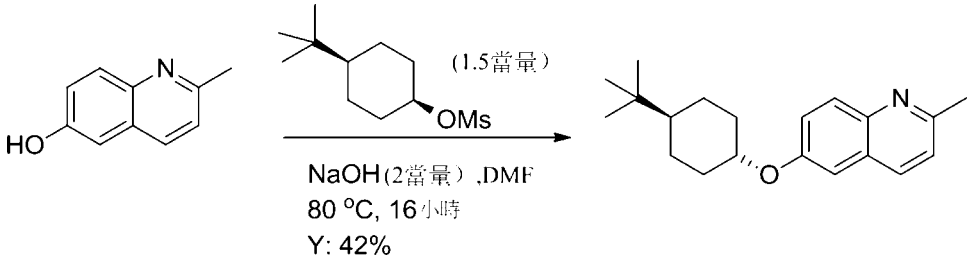
步驟8：4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸，呈白色固體狀，35 mg，產率：60%。ESI-MS $(M+H)^+$: 532.3. HPLC: 100.00%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 12H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.23-1.11 (m, 3H), 0.90 (s, 9H)。

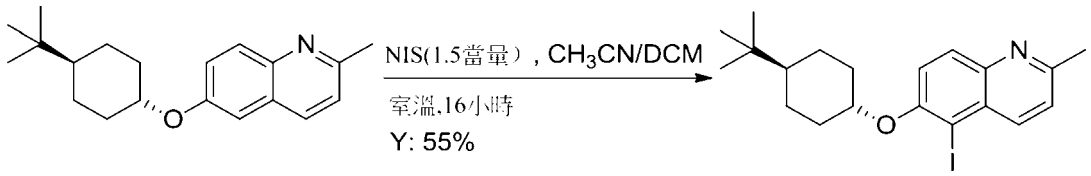
實例38：4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

步驟1：6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-2-甲基喹啉



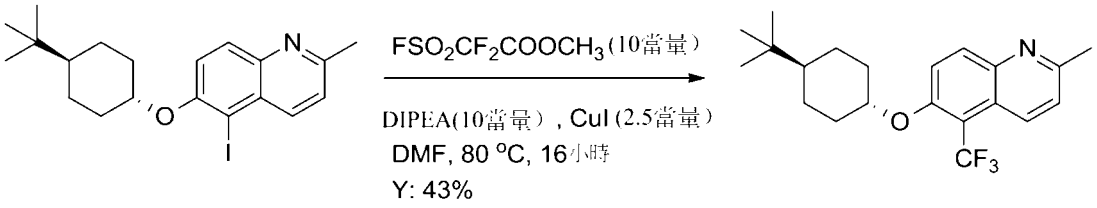
在80℃下攪拌2-甲基喹啉-6-醇(2 g，12.6 mmol，1當量)、順-甲烷磺酸4-第三丁基環己酯(4.42 g，18.9 mmol、1.5當量)及NaOH(1.06 g，25.2 mmol，2當量)於DMF(6 mL)中之混合物16小時。接著添加H_2O(15 mL)至反應混合物中，用EA(30 mL x 2)萃取反應混合物。乾燥(Na_2SO_4)且濃縮收集之有機層。粗產物藉由矽膠層析(PE:EA = 20:1)純化以得到呈黃色固體狀之6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-2-甲基喹啉，1.6 g，產率：42%。ESI-MS $(M+H)^+$: 298.3。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.19-1.10 (m, 3H), 0.86 (s, 9H)。

步驟2：6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-碘-2-甲基喹啉



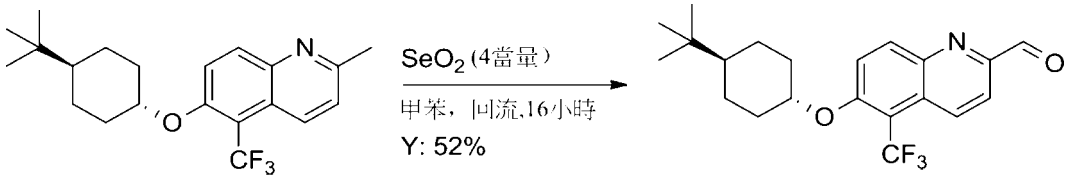
6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-碘-2-甲基喹啉之製備與6-溴-2-(反-4-第三丁基環己基氧基)-1-碘萘之製備相同，1.35 g，呈黃色固體狀，產率：55%。ESI-MS $(M+H)^+$: 424.1。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 3H), 0.86 (s, 9H)。

步驟3：6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-2-甲基-5-(三氟甲基)喹啉



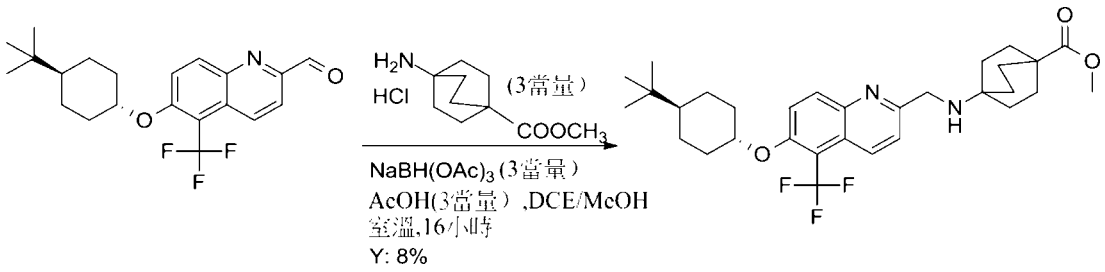
6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-2-甲基-5-(三氟甲基)喹諾酮之製備與6-溴-2-(反-4-第三丁基環己基氧基)-1-(三氟甲基)萘之製備相同，550 mg，呈黃色固體狀，產率：43%。ESI-MS $(M+H)^+$: 366.3。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 8.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.21-1.98 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.15-1.11 (m, 3H), 0.88 (s, 9H)。

步驟4：6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)喹啉-2-甲醛



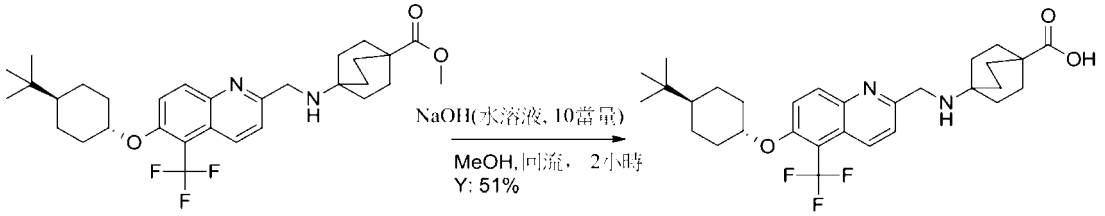
使6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-2-甲基-5-(三氟甲基)喹啉(550 mg，1.51 mmol，1當量)及SeO_2(670 mg，6.04 mmol，4當量)於甲苯(8 mL)中之混合物回流16小時。在冷卻至室溫之後，過濾混合物且濃縮濾液。粗產物藉由矽膠管柱純化以得到呈黃色固體狀之6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)喹啉-2-甲醛(PE:EA = 20:1)，320 mg，產率：52%，ESI-MS $(M+H)^+$: 380.2。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 10.17 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.18-1.11 (m, 3H), 0.89 (s, 9H)。

步驟5：4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備與4-(((6-羥基萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備相同，20 mg，呈黃色固體狀，產率：8%。ESI-MS $(M+H)^+$: 547.3。

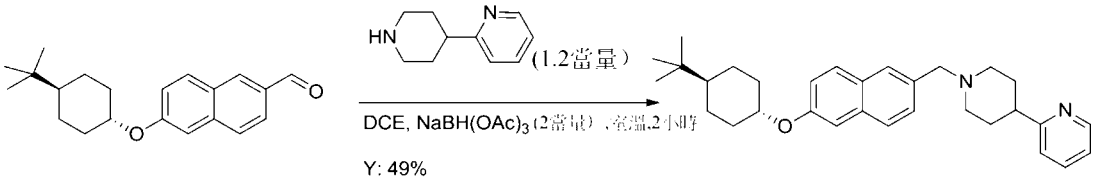
步驟6：4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲

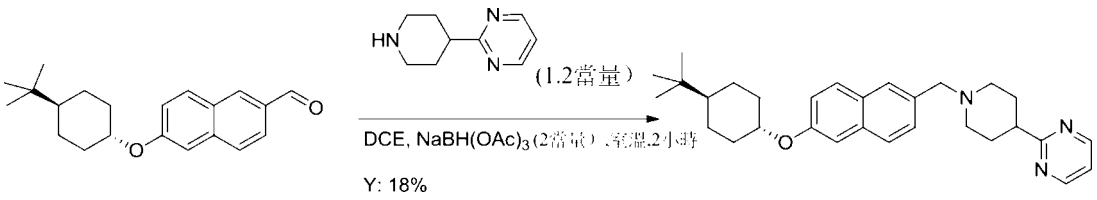
基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備與4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同，10 mg，呈黃色固體狀，產率：51%。ESI-MS $(M+H)^+$: 533.3, HPLC: 92.11%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.93 (br, 10H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.23-1.10 (m, 4H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.81 (s, 9H)。

實例39：2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶



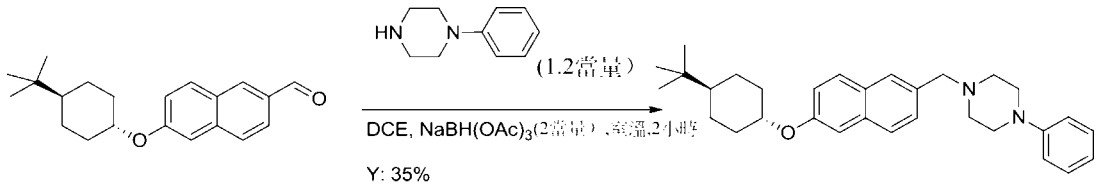
在室溫下攪拌6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-2-萘甲醛(100 mg，0.32 mmol，1.0當量)、2-(哌啶-4-基)吡啶(62 mg，0.38 mmol，1.2當量)及$NaBH(OAc)_3$(136 mg，0.64 mol，2.0當量)於DCE(20 mL)中之混合物2小時。添加水(20 mL)至混合物中。有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮以得到呈白色固體狀之2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶(72 mg，產率：49%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 457.0, HPLC: 100.00%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 3H), 2.29-2.10 (m, 6H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.15-1.11 (m, 1H), 0.92 (s, 9H)。

實例40：2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)嘧啶



2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)嘧啶之製備與2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶之製備相同。8.8 mg，呈黃色油狀，產率：18%。ESI-MS $(M+H)^+$: 458.2, HPLC: 100.00%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 3H), 2.29-2.18 (m, 6H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 1H), 0.89 (s, 9H)。

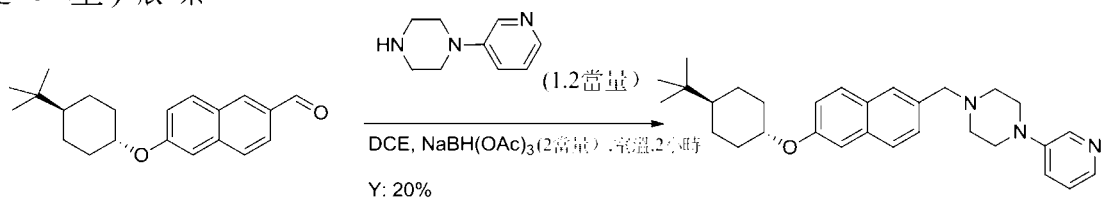
實例41：1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-苯基哌嗪



1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-苯基哌嗪之製備與2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶之製備相同。64 mg，呈黃色固體狀，產率：35%。ESI-MS $(M+H)^+$: 457.0, HPLC: 100.00%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.77 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (t, J = 8.0 Hz,

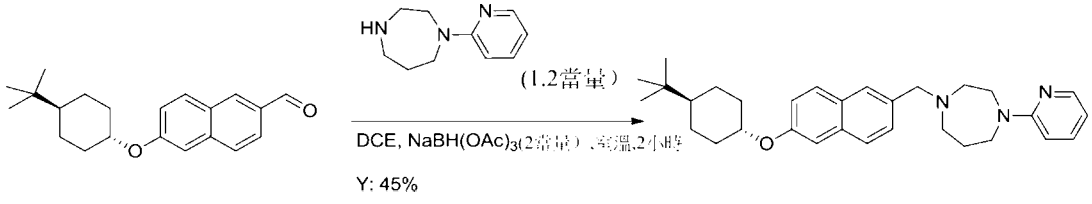
1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.14-3.12 (m, 4H), 2.55-2.53 (m, 4H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.33-1.02 (m, 5H), 0.88 (s, 9H)。

實例42：1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-3-基)哌嗪



1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-3-基)哌嗪之製備與2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶之製備相同。30 mg，呈黃色固體狀，產率：41%。ESI-MS $(M+H)^+$: 458.0, HPLC: 100.00%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 4H), 3.43-3.40 (m, 4H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 1H), 0.82 (s, 9H)。

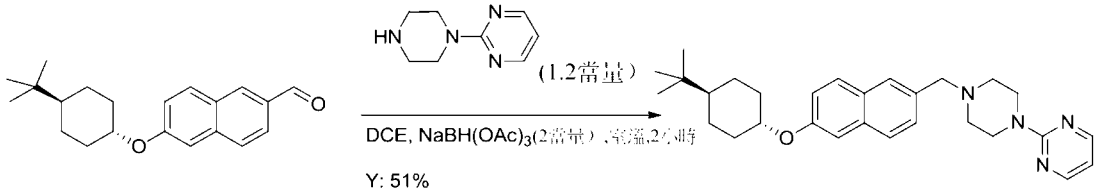
實例43：1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷



1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷之製備與2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧

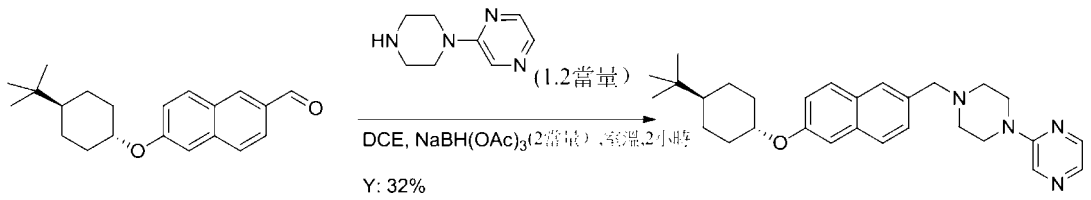
基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶之製備相同。93 mg，呈黃色固體狀，產率：45%。ESI-MS $(M+H)^+$: 472.2, HPLC: 100.00%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.99 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 3H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 3H), 1.17-1.13 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)。

實例44：2-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶



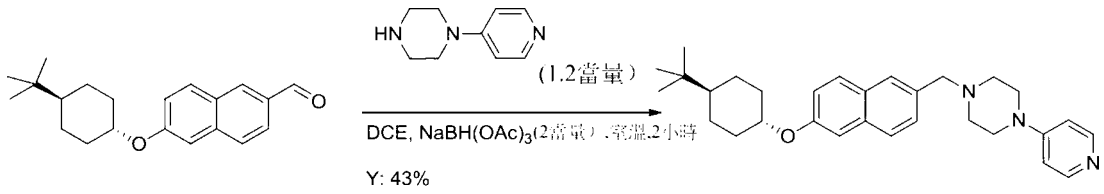
2-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶之製備與2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶之製備相同。85 mg，呈黃色固體狀，產率：51%。ESI-MS $(M+H)^+$: 459.3, HPLC: 100.00%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.30 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.77-7.70 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.57 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.85-4.65 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.80-2.80 (m, 6H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.20-1.18 (m, 3H), 0.90 (s, 9H)。

實例45：2-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡嗪



2-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡嗪之製備與2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶之製備相同。89 mg，呈黃色固體狀，產率：51%。ESI-MS $(M+H)^+$: 459.3, HPLC: 100.00%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.32 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.91-4.90 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.50-3.48 (m, 4H), 2.30-2.27 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.33-1.14 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)。

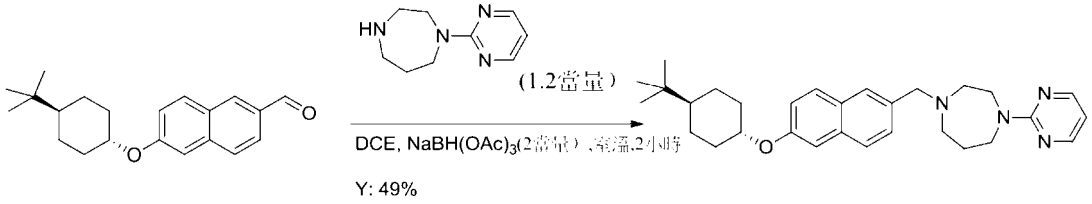
實例46：1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-4-基)哌嗪



1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-4-基)哌嗪之製備與2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶之製備相同。44 mg，呈黃色固體狀，產率：43%。ESI-MS $(M+H)^+$: 458.0, HPLC: 100.00%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.14 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.18-3.16 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 4H), 2.21-2.19 (m, 2H), 1.83-1.80 (m,

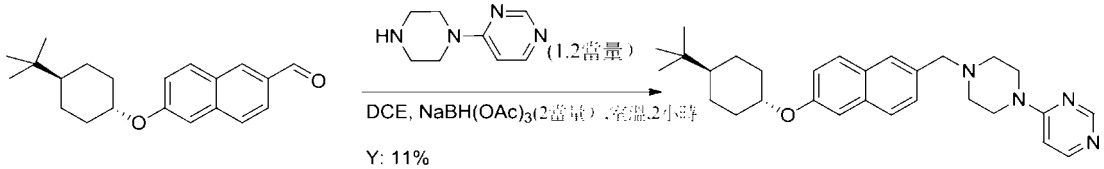
2H), 1.38-1.03 (m, 5H), 0.88 (s, 9H)。

實例47：1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(嘧啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷



1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(嘧啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷之製備與2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶之製備相同。90 mg，呈黃色固體狀，產率：49%。ESI-MS $(M+H)^+$: 473.4, HPLC: 98.35%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.00-3.58 (m, 5H), 3.32-3.20 (m, 3H), 2.25-2.22 (m, 4H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.39-1.36 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H), 1.09-1.06 (m, 1H), 0.88 (s, 9H)。

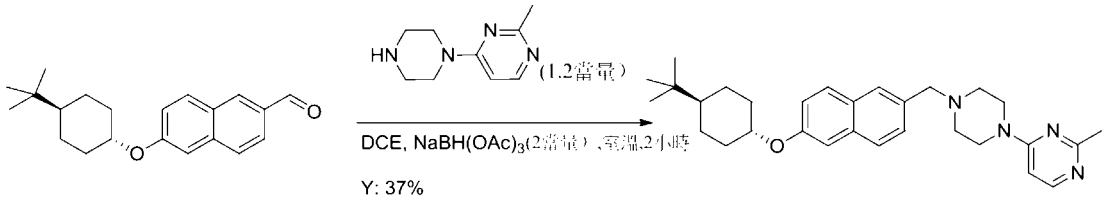
實例48：4-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶



4-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶之製備與2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶之製備相同。9 mg，呈黃色油狀，產率：11%。ESI-MS $(M+H)^+$: 459.2, HPLC: 93.96%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.58 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07

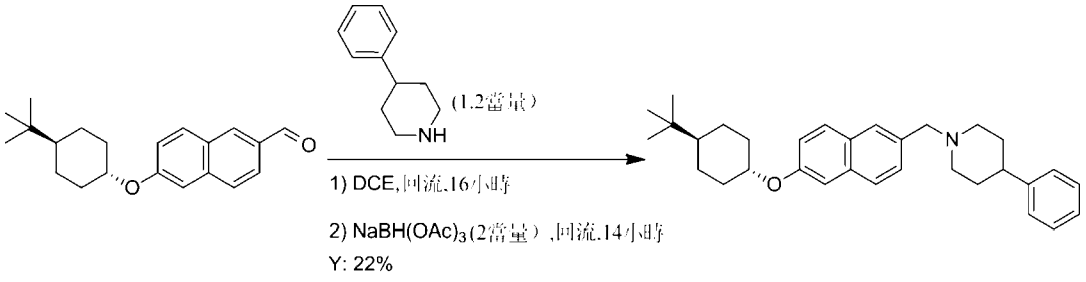
(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 3H), 4.03-4.00 (m, 4H), 3.21-3.19 (m, 4H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.34-1.02 (m, 5H), 0.82 (s, 9H)。

實例49：4-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶



4-(4-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶之製備與2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶之製備相同。30 mg，呈黃色固體狀，產率：37%。ESI-MS $(M+H)^+$: 473.0, HPLC: 98.76%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 4H), 3.28-3.26 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.36-1.01 (m, 5H), 0.81 (s, 9H)。

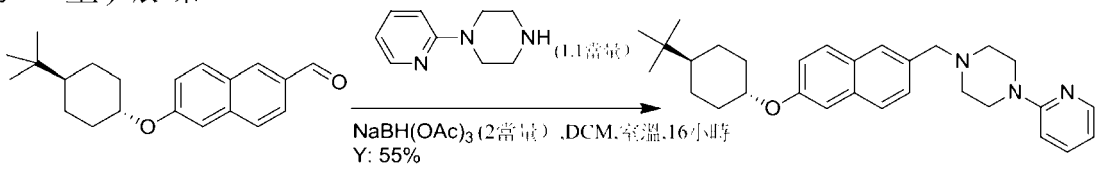
實例50：1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-苯基哌啶



1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-苯基哌啶之製備與2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-

基)吡啶之製備相同。34 mg，呈白色固體狀，產率：22%。ESI-MS $(M+H)^+$: 456.3, HPLC: 97.45%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 4.42-4.36 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 2H), 1.17-1.10 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)。

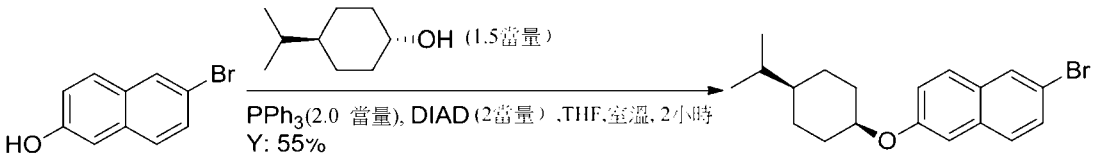
實例51：1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪



1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪之製備與2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶之製備相同，200 mg，呈白色固體狀，產率：55%。ESI-MS $(M+H)^+$: 458.2. HPLC: 97.89%。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 8.19 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.49-3.46 (m, 4H), 2.51-2.48 (m, 4H), 2.22-2.19 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.33-1.07 (m, 5H), 0.88 (s, 9H)。

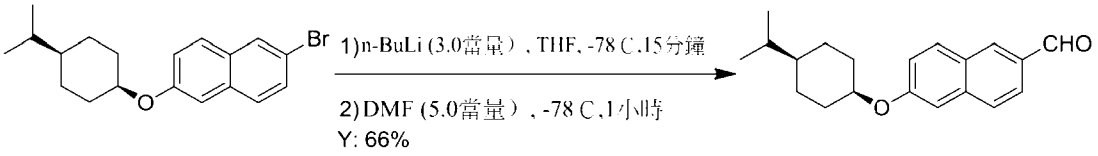
實例52：1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪

步驟1：2-溴-6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘



在0℃下在N_2下向6-溴萘-2-醇(1.39 g，6.25 mmol，1.0當量)、反-4-異丙基環己醇(1.33 g，9.38 mmol，1.5當量)及PPh_3(3.28 g，12.5 mmol，2.0當量)於無水THF(30 mL)中之混合物中一次性快速添加DIAD(2.53 g，12.5 mmol，2.0當量)。接著在室溫下攪拌反應混合物2小時。在真空中移除溶劑且殘餘物藉由矽膠管柱，用PE作為溶離劑加以純化以得到呈白色固體狀之2-溴-6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘(1.18 g，產率：55%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 347.1。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 7H), 1.10-1.04 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

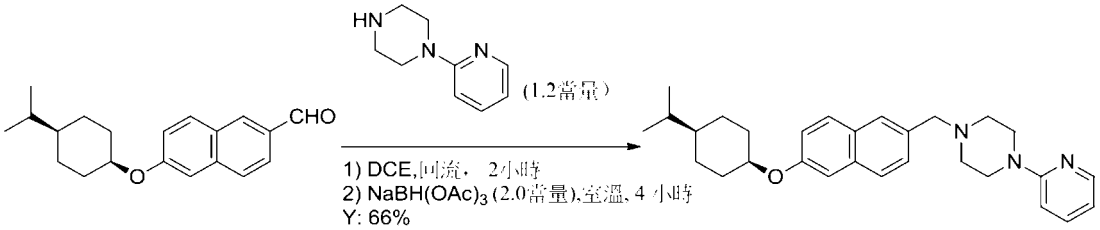
步驟2：6-((順-4-異丙基環己基)氧基)-2-萘甲醛



將2-溴-6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘(1.18 g，3.4 mmol，1.0當量)溶解於無水THF(20 mL)中且在N_2下冷卻至-78℃。添加n-BuLi(6.4 mL，1.6 M，3.0當量)至溶液中。在-78℃下攪拌混合物15分鐘且添加DMF(1.2 mL，17.0 mmol，5.0當量)。在-78℃下攪拌混合物1小時且接著用水(20 mL)洗滌並用EtOAc(20 mL×2)萃取。合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA = 40/1)純化以得到呈黃色固體狀之6-((順-4-異丙基環己基)氧基)-2-萘甲醛(657 mg，產率：66%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 297.2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 10.08 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H),

7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 7H), 1.19-1.14 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

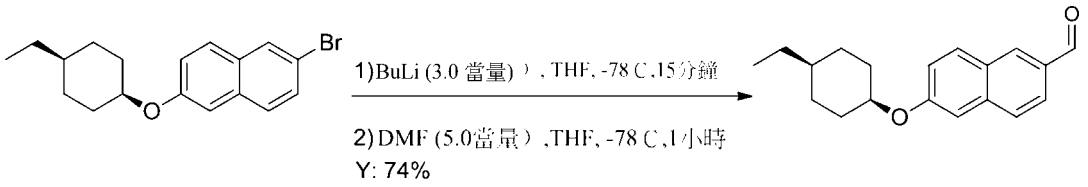
步驟3：1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪



在回流下攪拌6-((順-4-異丙基環己基)氧基)-2-萘甲醛(107 mg，0.36 mmol，1.0當量)及1-(吡啶-2-基)哌嗪(70 mg，0.432 mmol，1.2當量)於DCE(15 mL)中之混合物2小時。在冷卻至室溫之後，添加$NaBH(OAc)_3$(153 mg，0.72 mmol，2.0當量)至混合物中且在室溫下攪拌4小時。添加水(15 mL)至混合物中且混合物用DCM(20 mL×2)萃取。合併之有機相用水(15 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化以得到1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪。77 mg，呈白色膠狀，產率：66%。ESI-MS $(M+H)^+$: 444.3, HPLC: 100.00%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.00 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.85 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.36-3.34 (m, 4H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.53-1.33 (m, 7H), 1.07-1.05 (m, 1H), 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

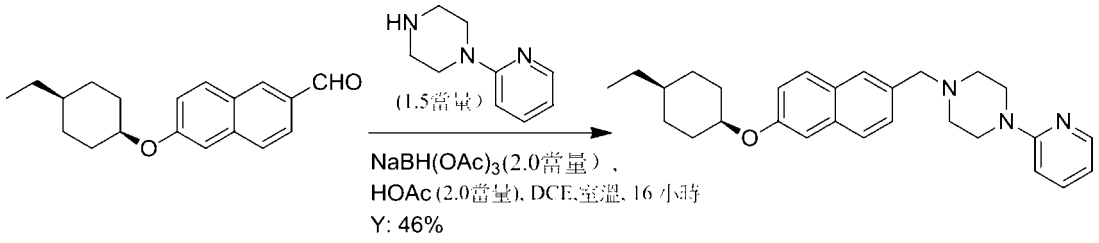
實例53：1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪

步驟1：6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醛



6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醛之製備與6-((順-4-異丙基環己基)氧基)-2-萘甲醛之製備相同。440 mg，呈黃色固體狀，產率：74%。ESI-MS $(M+H)^+$: 283.2。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 10.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟2：1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪

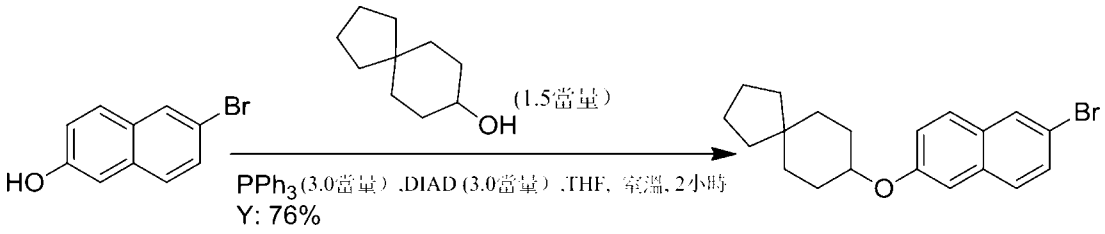


1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪之製備與1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪之製備相同。90 mg，呈黃色固體狀，產率：46%。ESI-MS $(M+H)^+$: 430.3, HPLC: 99.53%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.63 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 4.92-4.90 (m, 4H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.40-3.36 (m, 4H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 4H), 1.47-1.30 (m, 5H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例54：1-(吡啶-2-基)-4-((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)

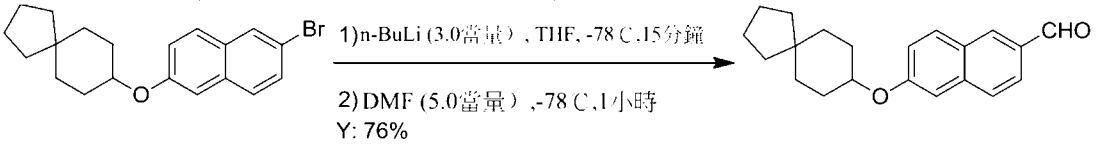
哌嗪

步驟1：2-溴-6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘



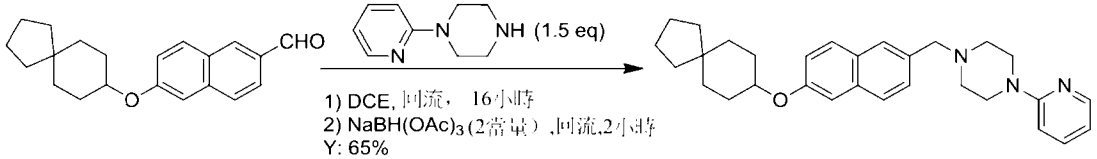
2-溴-6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘之製備與2-溴-6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘之製備相同。1.09 g，呈白色固體狀，產率：76%。ESI-MS $(M+H)^+$: 359.1。

步驟2：6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)-2-萘甲醛



6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)-2-萘甲醛之製備與6-((順-4-異丙基環己基)氧基)-2-萘甲醛之製備相同。700 mg，呈黃色固體狀，產率：76%。ESI-MS $(M+H)^+$: 309.2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 10.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 8H), 1.51-1.38 (m, 6H)。

步驟3：1-(吡啶-2-基)-4-((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪

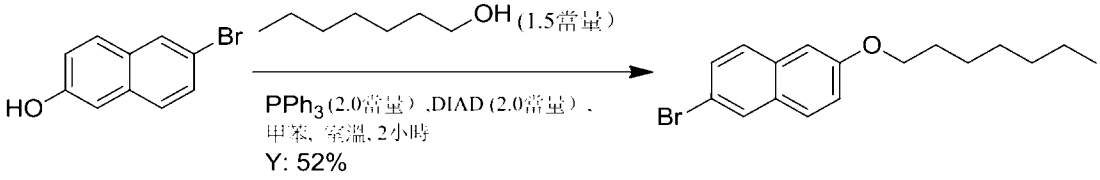


1-(吡啶-2-基)-4-((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)哌嗪之製備與1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪之製備相同。144 mg，呈白色固體狀，產率：65%。ESI-MS $(M+H)^+$: 456.3, HPLC: 100.00%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H),

7.63 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.39-4.37 (m, 3H), 3.75-3.73 (m, 4H), 3.31-3.29 (m, 4H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 8H), 1.38-1.27 (m, 6H)。

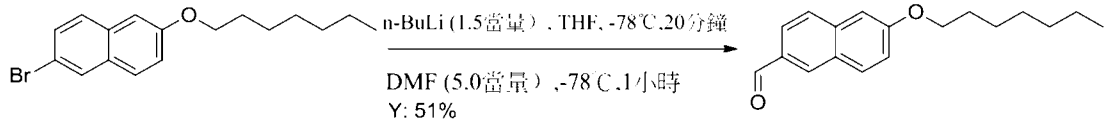
實例55：1-((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪

步驟1：2-溴-6-(庚基氧基)萘



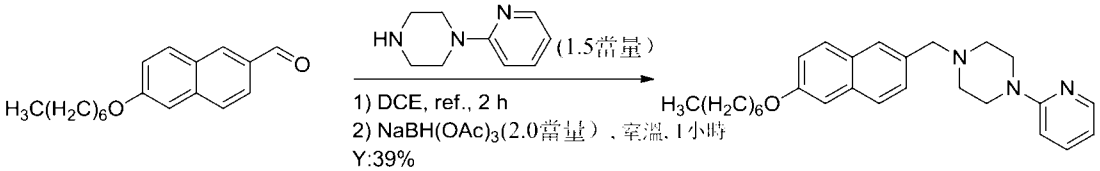
2-溴-6-(庚基氧基)萘之製備與2-溴-6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘之製備相同。1.2 g，呈黃色固體狀，產率：52%。ESI-MS $(M+H)^+$: 321.1。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 6H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

步驟2：6-(庚基氧基)-2-萘甲醛



6-(庚基氧基)-2-萘甲醛之製備與6-((順-4-異丙基環己基)氧基)-2-萘甲醛之製備相同。516 mg，呈黃色固體狀，產率：51%。ESI-MS $(M+H)^+$: 270.1。

步驟3：1-((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪

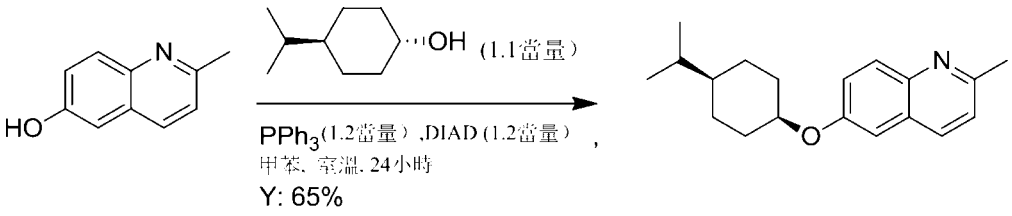


1-((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪之製備與1-((6-

((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪之製備相同。29 mg，呈黃色固體狀，產率：39%。ESI-MS $(M+H)^+$: 418.2, HPLC: 100.00%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (td, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 6.8, 5.2 Hz, 1H), 5.00-4.96 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 8H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

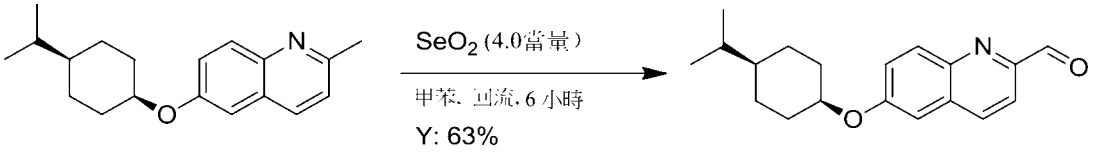
實例56：6-((順-4-異丙基環己基)氧基)-2-((4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)喹啉

步驟1：6-((順-4-異丙基環己基)氧基)-2-甲基喹啉



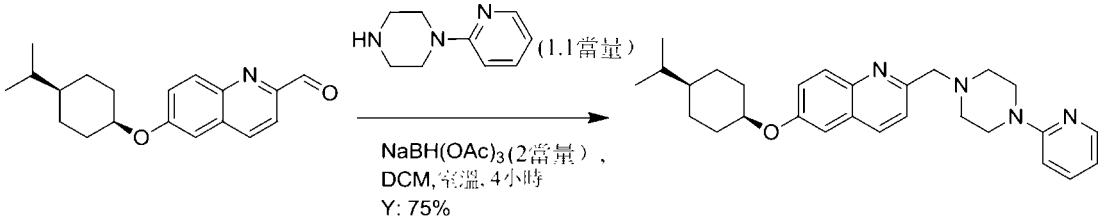
在0℃下在N_2下向2-甲基喹啉-6-醇(2.0 g，12.6 mmol，1.0當量)、反-4-異丙基環己醇(1.96 g，13.8 mmol，1.1當量)及PPh_3(3.96 g，15.1 mmol，1.2當量)於無水甲苯(60 mL)中之混合物中一次性快速添加DIAD(3.05 g，15.1 mmol，1.2當量)。接著在室溫下攪拌反應混合物24小時。在真空中移除溶劑且殘餘物藉由矽膠管柱(PE:EA = 10:1)純化以得到呈黃色油狀之6-((順-4-異丙基環己基)氧基)-2-甲基喹啉(2.43 g，產率：65%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 284.1。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 7H), 1.26-1.23 (m, 1H), 0.91-085 (m, 6H)。

步驟2：6-((順-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-甲醛



向6-((順-4-異丙基環己基)氧基)-2-甲基喹啉(2.34 g，8.27 mmol，1.0當量)於無水甲苯(100 mL)中之溶液中添加SeO_2(3.67 g，33.1 mmol，4.0當量)。在攪拌下加熱反應混合物至回流持續6小時。在冷卻至室溫且過濾之後，在真空中濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EA = 10:1)純化以得到呈淺黃色固體狀之6-((順-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-甲醛(1.5 g，產率：63%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 298.1。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 10.19 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.66-1.47 (m, 7H), 1.18-1.16 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

步驟3：6-((順-4-異丙基環己基)氧基)-2-((4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)喹啉

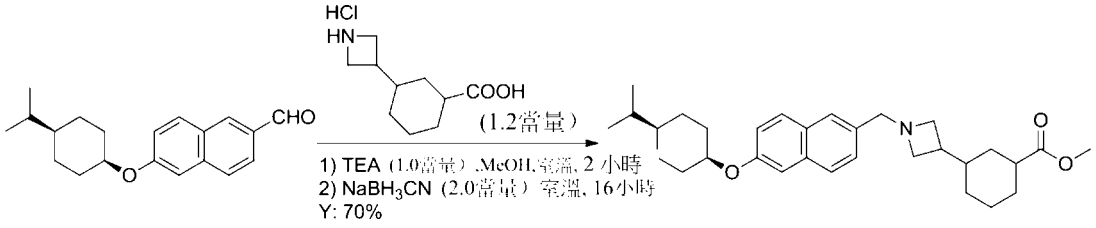


6-((順-4-異丙基環己基)氧基)-2-((4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)喹啉之製備與1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪之製備相同。135 mg，呈淺黃色膠狀，產率：75%。ESI-MS $(M+H)^+$: 445.3, HPLC: 99.31%-99.36%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.97-3.94 (m,

4H), 3.49-3.47 (m, 4H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.67-1.68 (m, 7H), 1.24-1.20 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

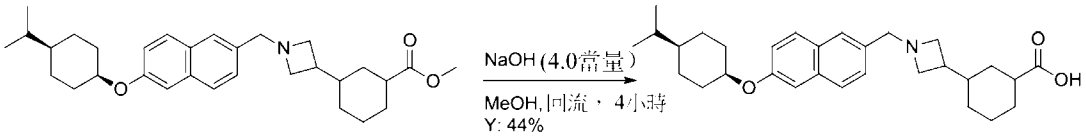
實例57：3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸

步驟1：3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯



向6-((順-4-異丙基環己基)氧基)-2-萘甲醛(160 mg，0.54 mmol，1.0當量)及3-(氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸鹽酸鹽(142 mg，0.648 mmol，1.2當量)於MeOH(10 mL)中之混合物中添加TEA(55 mg，0.54 mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌混合物2小時。接著添加$NaBH_3CN$(68 mg，1.08 mmol，2.0當量)且在室溫下攪拌16小時。在濃縮之後，殘餘物藉由製備型HPLC純化以得到呈白色固體狀之3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯(180 mg，產率：70%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 478.4。

步驟2：3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸

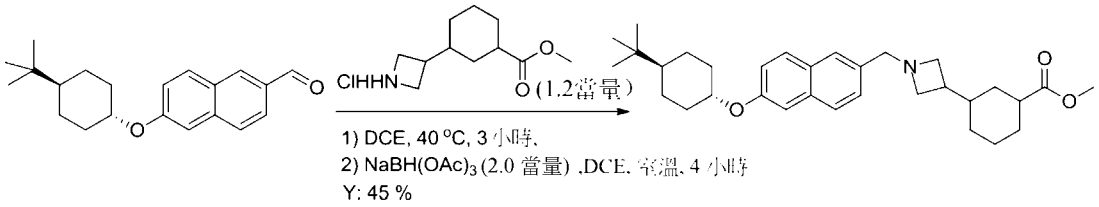


向3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯(180 mg，0.38 mmol，1.0當量)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加含NaOH(61 mg，1.52 mmol，4.0當量)之H_2O(1 mL)。在攪拌下加熱反應溶液至65℃持續4小時。在冷卻至室溫之後，添加1 N HCl以調整pH = 6。接著在真空中蒸發溶劑以得到黃色固體，其藉

由製備型HPLC純化以得到3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸。77 mg，呈白色固體狀，產率：44%。ESI-MS $(M+H)^+$: 464.3, HPLC: 100.00%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J =8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.76-4.75 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.23-3.96 (m, 4H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 3H), 1.68-1.45 (m, 9H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.03-0.78 (m, 8H)。

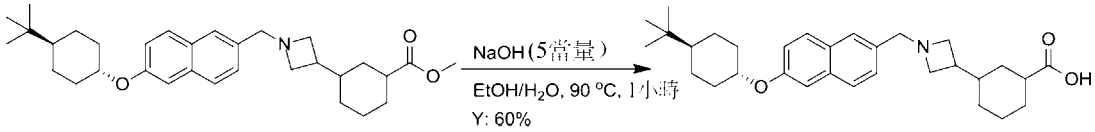
實例58：3-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸

步驟1：3-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯



3-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯之製備與3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯之製備相同。80 mg，呈黃色固體狀，產率：45%。ESI-MS $(M+H)^+$: 492.3。

步驟2：3-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸

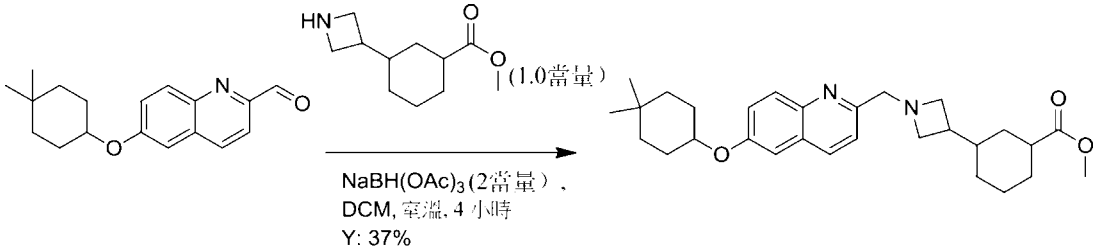


3-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸之製備與3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸之製備相同。40 mg，呈白色固

體狀，產率：60%。ESI-MS $(M+H)^+$: 478.3, HPLC: 100.00%。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 7.75-7.67 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 8.4, 16 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.97-3.88 (m, 4H), 3.61-3.48 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 3H), 2.03-1.75 (m, 4H), 1.52-1.37 (m, 5H), 1.28-1.05 (m, 5H), 0.89 (s, 9H)。

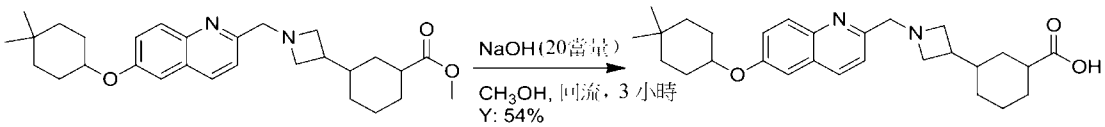
實例59：3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸

步驟1：3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯



3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯之製備與3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯之製備相同。78 mg，呈黃色膠狀，產率：37%。ESI-MS $(M+H)^+$: 465.3。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 2H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.66-2.64 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 3H), 1.86-1.75 (m, 4H), 1.58-1.54 (m, 3H), 1.36-1.28 (m, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.88-0.85 (m, 1H)。

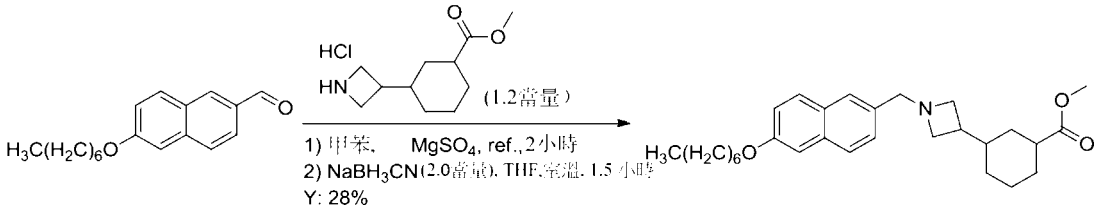
步驟2：3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸



3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸之製備與3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸之製備相同。36 mg，呈黃色膠狀，產率：54%。ESI-MS $(M+H)^+$: 451.2, HPLC: 96.10%-98.29%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.39-4.38 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 5H), 1.78-1.72 (m, 7H), 1.41-1.36(m, 4H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.88-0.86 (m, 1H)。

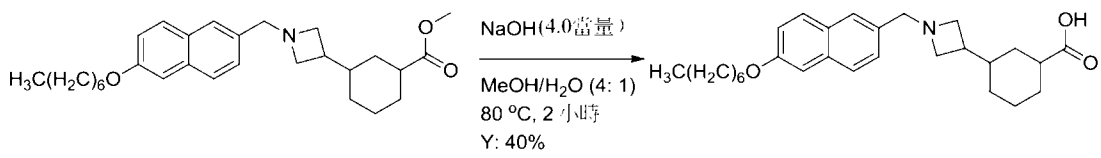
實例60：3-(1-((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸

步驟1：3-(1-((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯



3-(1-((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯之製備與3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯之製備相同。1.2 g，呈黃色固體狀，產率：28%。ESI-MS $(M+H)^+$: 452.3。

步驟2：3-(1-((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸

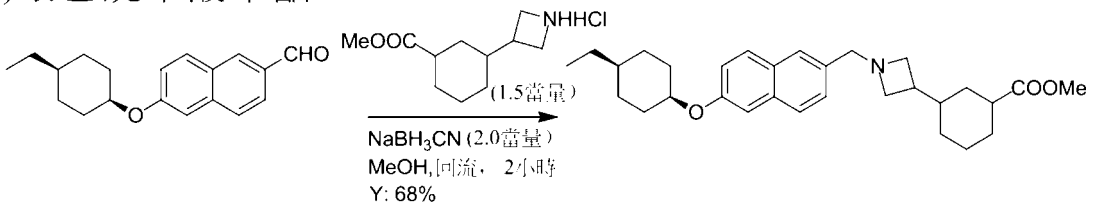


3-(1-((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸之製備與3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-

3-基)環己烷甲酸之製備相同。22 mg，呈黃色固體狀，產率：40%。ESI-MS $(M+H)^+$: 438.0, HPLC: 100.00%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.16-4.08 (m, 4H), 4.00-3.96 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 5H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.50-1.28 (m, 8H), 1.01-0.90 (m, 5H)。

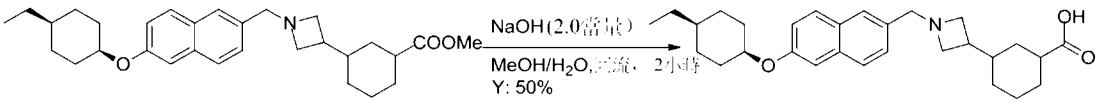
實例61：3-(1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸

步驟1：3-(1-((6-((-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯



3-(1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯之製備與3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯之製備相同。100 mg，呈白色固體狀，產率：68%。ESI-MS $(M+H)^+$: 464.3。

步驟2：3-(1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸

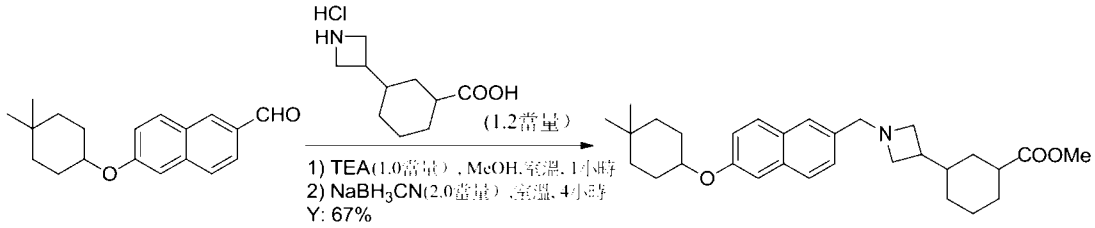


3-(1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸之製備與3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸之製備相同。40 mg，呈白色固體狀，產率：50%。ESI-MS $(M+H)^+$: 450.2, HPLC: 98.19%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, J

= 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.43 (br, 2H), 4.14-4.08 (m, 2H), 4.04-3.95 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.08-1.84 (m, 5H), 1.69-1.58 (m, 6H), 1.46-1.30 (m, 7H), 0.96-0.79 (m, 4H)。

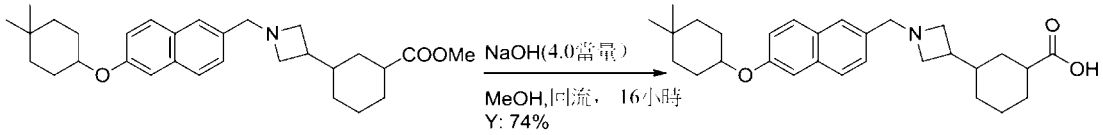
實例62：3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸

步驟1：3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯



3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯之製備與3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯之製備相同。110 mg，呈白色固體狀，產率：67%。ESI-MS $(M+H)^+$: 464.3。

步驟2：3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸

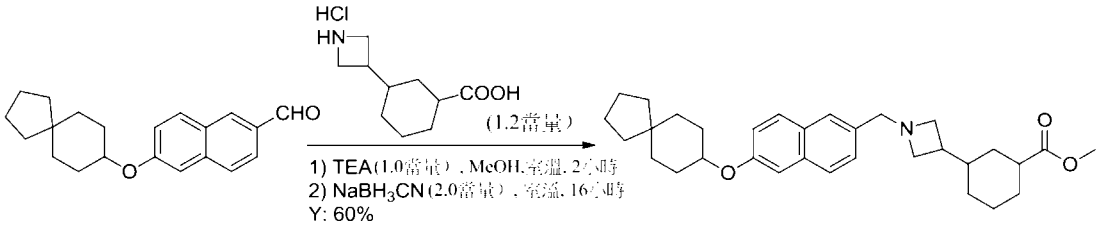


3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸之製備與3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸之製備相同。78 mg，呈白色固體狀，產率：74%。ESI-MS $(M+H)^+$: 450.3, HPLC: 100.00%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.39-4.29 (m, 3H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.90-3.84

(m, 2H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 5H), 1.66-1.41 (m, 6H), 1.27-1.16 (m, 4H), 0.88-0.66 (m, 8H)。

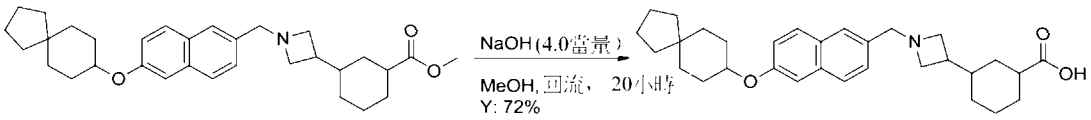
實例63：3-(1-((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸

步驟1：3-(1-((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯



3-(1-((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯之製備與3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯之製備相同。160 mg，呈白色固體狀，產率：60%。ESI-MS $(M+H)^+$: 490.3。

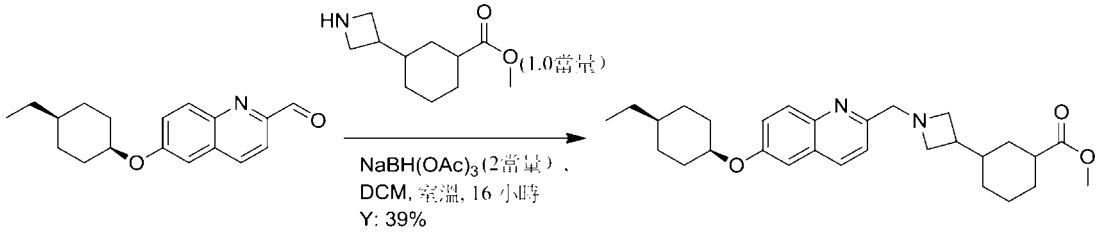
步驟2：3-(1-((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸



3-(1-((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸之製備與3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸之製備相同。113 mg，呈白色固體狀，產率：60%。ESI-MS $(M+H)^+$: 446.2, HPLC: 100.00%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.22-3.97 (m, 4H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 5H), 1.73-1.61 (m, 10H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.02-0.80 (m, 2H)。

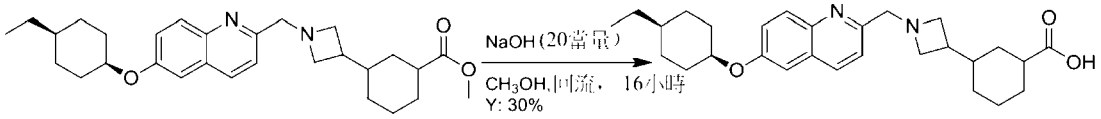
實例64：3-(1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸

步驟1：3-(1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-yl)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯



3-(1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯之製備與3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯之製備相同。150 mg，呈淺黃色膠狀，產率：39%。ESI-MS $(M+H)^+$: 465.2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.68-3.52 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 3H), 1.64-1.55 (m, 5H), 1.44-1.41(m, 3H), 1.32-1.25 (m, 7H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

步驟2：3-(1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸

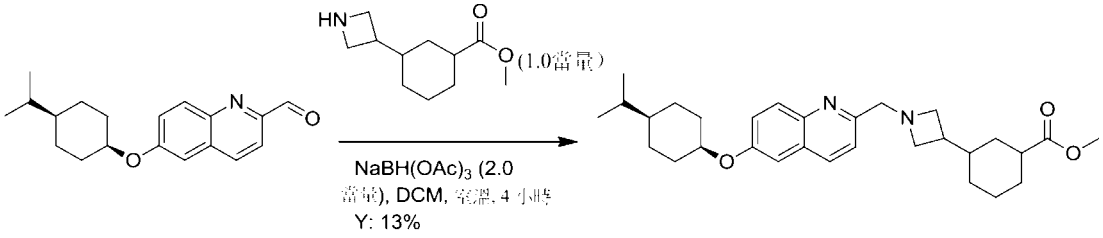


3-(1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸之製備與3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸之製備相同。35 mg，呈淺黃色膠狀，產率：30%。ESI-MS $(M+H)^+$: 451.2, HPLC: 94.16%-98.14%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.2 Hz,

1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.76-4.72 (m, 3H), 4.39-4.37 (m, 2H), 4.12-4.10 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.42-4.40 (m, 1H), 2.10-1.86 (m, 5H), 1.71-1.63 (m, 6H), 1.43-1.29 (m, 7H), 1.03-0.95 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87-0.83 (m, 1H)。

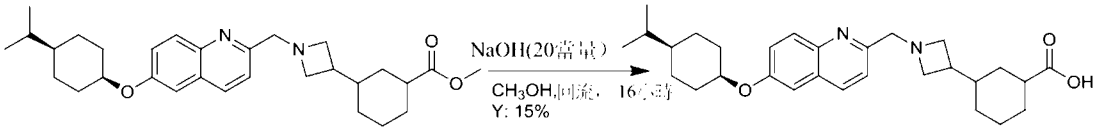
實例65：3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸

步驟1：3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯



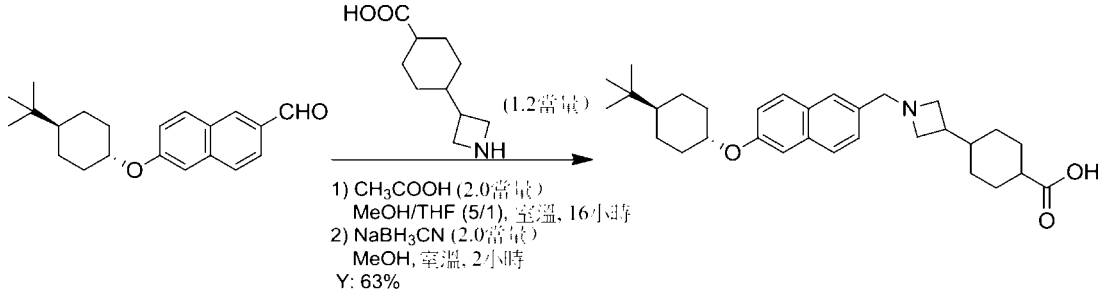
向甲基6-((順-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-甲醛(200 mg，0.673 mmol，1.0當量)及3-(氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯(132 mg，0.673 mmol，1.0當量)於DCM(40 mL)中之混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(285 mg，1.346 mmol，2.0當量)。在室溫下攪拌混合物4小時。接著添加飽和$NaHCO_3$水溶液以調整pH = 8且用EtOAc(50 mL×2)萃取。合併之有機相用水(15 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(EA)純化以得到呈黃色膠狀之3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯(41 mg，產率：13%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 479.3。

步驟2：3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸



向3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸甲酯(35 mg，0.073 mmol，1.0當量)於MeOH(20 mL)中之溶液中添加含NaOH(58 mg，1.46 mmol，20.0當量)之H_2O(4 ml)。在攪拌下加熱反應溶液至80℃持續16小時。在濃縮之後，殘餘物用1 N HCl調整至pH = 6，用EtOAc(50 mL×2)萃取，用H_2O(15 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化以得到呈無色膠狀之3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸(5 mg，產率：15%)。ESI-MS $(M+H)^+$:465.2, HPLC: 95.96%-97.07%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J =9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J =9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.68-4.67 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 3H), 1.82-1.72 (m, 3H), 1.56-1.41 (m, 9H), 1.25-1.20 (m, 6H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

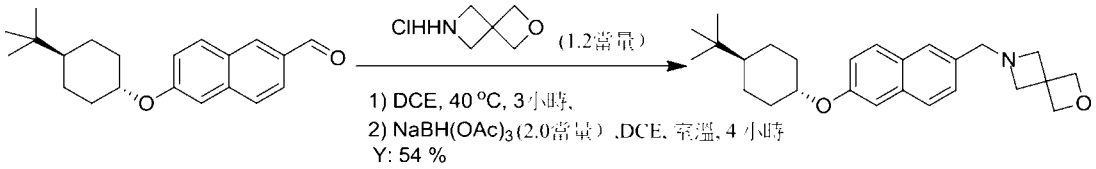
實例66：4-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸



4-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸之製備與1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)哌嗪之製備相同。85 mg，呈白色固體狀，產率：63%。ESI-MS $(M+H)^+$: 478.3, HPLC: 100.00%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2,

2.0 Hz, 1H), 4.50-4.44 (m, 2H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.73-1.71 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 3H), 1.60-1.52 (m, 3H), 1.33-1.21 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 2H), 0.92 (s, 9H)。

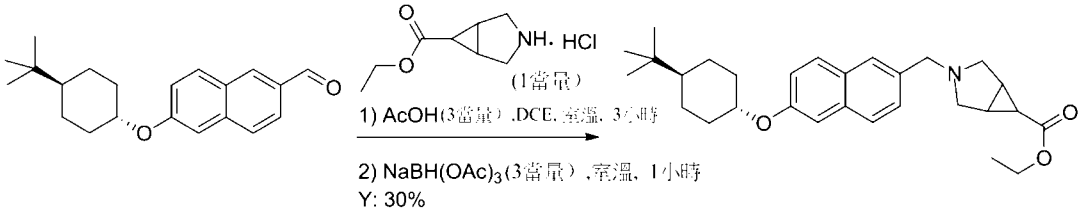
實例67：6-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷



6-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷之製備與2-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-基)吡啶之製備相同。50 mg，呈黃色固體狀，產率：54%。ESI-MS $(M+H)^+$: 492.3, HPLC: 100.00%。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 4H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (s, 4H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.91 (s, 9H)。

實例68：3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸

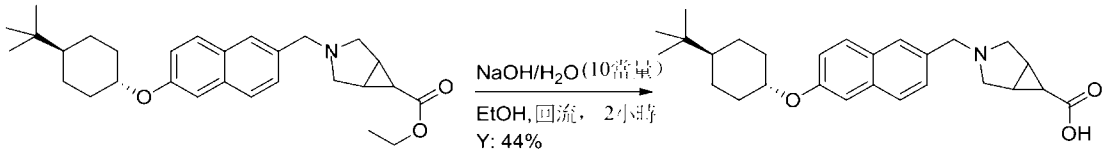
步驟1：3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯



3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環

[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯之製備與4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯之製備相同，86 mg，呈黃色固體狀，產率：30%。ESI-MS $(M+H)^+$: 450.3。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 3H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 4H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, , 3H), 1.17-1.02 (m, 3H), 0.90 (s, 9H)。

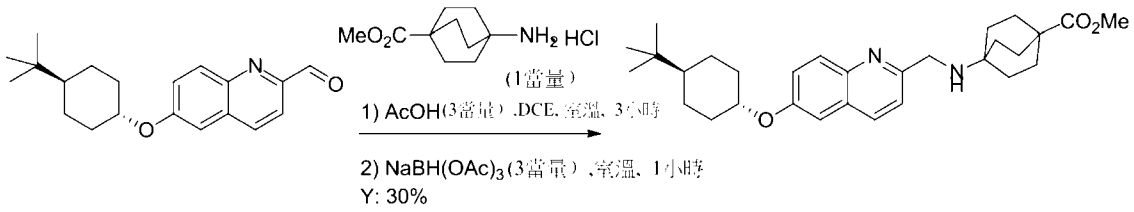
步驟2：3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸



3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸之製備與4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸之製備相同。35 mg，呈黃色固體狀，產率：44%。ESI-MS $(M+H)^+$: 422.3, HPLC: 97.51%。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.82 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.44-3.36 (m, 4H), 2.26-2.23 (m, 2H), 2.17-2.15 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 3H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 1H), 0.90 (s, 9H)。

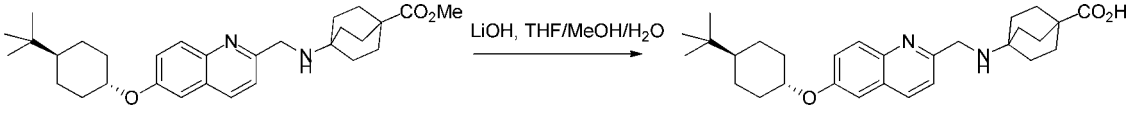
實例69：4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

步驟1：4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



加熱6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)喹啉-2-甲醛(200 mg，0.6 mmol)及4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(142 mg，0.644 mmol)於乙醇(2 mL，30 mmol)中之溶液至回流持續2小時。冷卻黃色溶液至室溫且添加氰基硼氫化鈉(48.6 mg，0.773 mmol)並加熱至回流持續1小時。在冷卻至室溫之後，添加檸檬酸且濃縮。將固體懸浮於水及濾液中，且收集之固體用水充分洗滌。HPLC純化固體得到產物(62.7 mg，20%)。LCMS Rt = 1.67分鐘，m/z = 479.30 [M+1]。添加氫氧化鋰(15.7 mg，0.655 mmol)至4-{[6-(反-4-第三丁基-環己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-胺基}-雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(62.7 mg，0.131 mmol)於四氫呋喃(0.8 mL，10 mmol)及甲醇(0.8 mL，20 mmol)中之溶液中。在50℃下將混合物攪拌隔夜。濃縮溶劑。將殘餘物溶解於DMSO中且添加濃HCl(200 uL)以增加溶解。藉由製備型HPLC進行之純化得到呈白色固體狀之產物(63 mg，20%)。LCMS (100%, RT=1.57分鐘，m/z=465.30。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ ppm 0.94 (s, 9 H)1.06-1.60 (m, 5 H), 1.86-1.99 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 12 H), 2.24-2.37 (m, 2 H)4.32-4.46 (m, 1 H)4.49 (s, 2 H)7.34 (d, J=2.51 Hz, 1 H)7.42 (dd, J=9.29, 2.76 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.53 Hz, 1 H)8.01 (d, J=9.29 Hz, 1 H)8.28 (d, J=8.28 Hz, 1 H)。

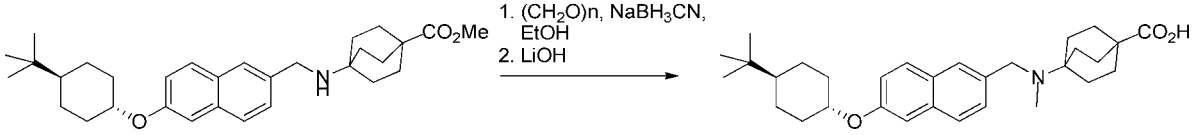
步驟2：4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



添加氫氧化鋰(15.7 mg，0.655 mmol)至4-{[6-(反-4-第三丁基-環

己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-胺基}-雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(62.7 mg，0.131 mmol)於四氫呋喃(0.8 mL，10 mmol)及甲醇(0.8 mL，20 mmol)中之溶液中。在50℃下將混合物攪拌隔夜。濃縮溶劑。將殘餘物溶解於DMSO中且添加濃HCl(200 uL)以增加溶解。藉由製備型HPLC進行之純化得到呈白色固體狀之產物(2.3 mg，4%)。LCMS (100%, RT=1.57分鐘，m/z=465.30。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ ppm 0.94 (s, 9 H)1.06-1.60 (m, 5 H), 1.86-1.99 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 12 H), 2.24-2.37 (m, 2 H)4.32-4.46 (m, 1 H)4.49 (s, 2 H)7.34 (d, J=2.51 Hz, 1 H)7.42 (dd, J=9.29, 2.76 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.53 Hz, 1 H)8.01 (d, J=9.29 Hz, 1 H)8.28 (d, J=8.28 Hz, 1 H)。

實例70：4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)(甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

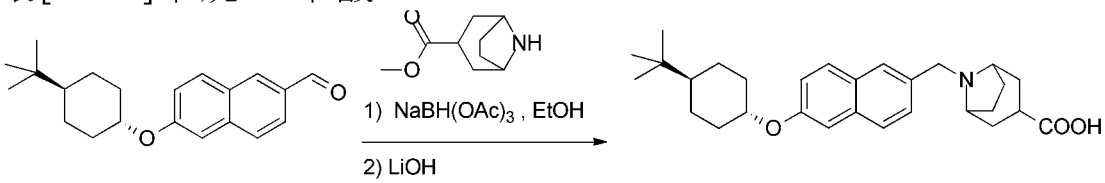


加熱含4-{[6-(反-4-第三丁基-環己基氧基)-萘-2-基甲基]-胺基}-雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(223 mg，0.467 mmol)及多聚甲醛(80 mg，3 mmol)之乙醇(2 mL，30 mmol)至80℃持續1小時，接著添加氰基硼氫化鈉(80 mg，1 mmol)且加熱至80℃持續1小時。在濃縮之後，將殘餘物分配於EtOAc及$NaHCO_3$水溶液中。收集之有機層用鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥。殘餘物藉由在MeOH/DCM下進行矽膠層析加以純化得到產物(173.2 mg，75%)。LCMS Rt= 1.75分鐘，m/z = 492.20。

添加含2 M氫氧化鋰單水合物之水(0.788 mL，1.58 mmol)至4-{[6-(反-4-第三丁基-環己基氧基)-萘-2-基甲基]-甲基-胺基}-雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(0.075 g，0.15 mmol)於四氫呋喃(0.788 mL，9.71 mmol)及甲醇(0.788 mL，19.4 mmol)中之溶液中。在50℃下將混合物攪拌隔夜。濃縮溶劑。將殘餘物溶解於MeOH中且添加濃

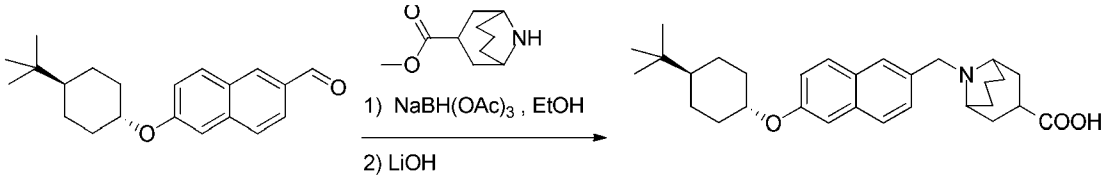
HCl(200 uL)。沈澱用水充分洗滌且經真空乾燥以得到4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)(甲基)胺基)雙環[2.2.2] 辛烷-1-甲酸(100 mg，100%)。LCMS (100%, RT=1.68分鐘，m/z=478.20)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.85, 8.50 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.38 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 2.51, 8.97 Hz, 1H), 4.40 (tt, J = 4.27, 10.75 Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.30 (d, J = 11.92 Hz, 2H), 2.10 (br. s., 12H), 1.94 (d, J = 13.43 Hz, 2H), 1.05-1.54 (m, 5H), 0.94 (s, 9H)。

實例71：8-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



8-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸之製備與3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸之製備相同，6.7 mg，呈黃色固體狀，產率：34%。LCMS (100%, RT=1.65分鐘，m/z=450.20)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 2.48, 8.94 Hz, 1H), 4.37-4.48 (m, 1H), 4.28-4.36 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.06-2.64 (m, 18H), 0.94 (s, 9H)。

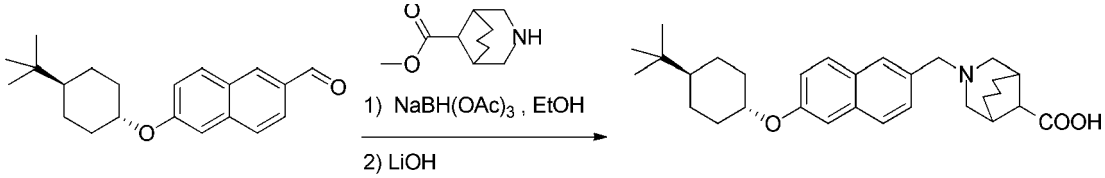
實例72：9-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



9-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環

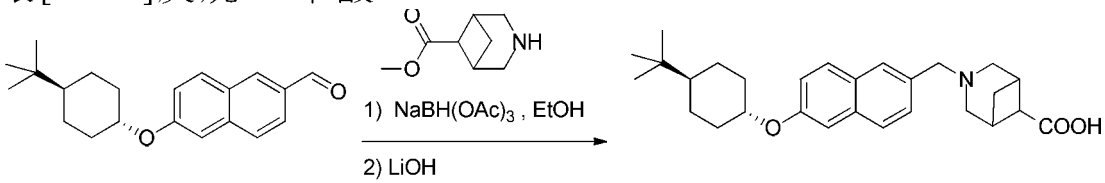
[3.3.1]壬烷-3-甲酸之製備與3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸之製備相同，237 mg，呈黃色固體狀，產率：68%。LCMS (100%, RT=1.66分鐘，m/z=464.20)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.01 (d, J = 4.20 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 4.61-4.79 (m, 2H), 4.30-4.49 (m, 1H), 3.37-3.78 (m, 2H), 1.06-2.77 (m, 20H), 0.94 (s, 9H)。

實例73：3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸



9-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸之製備與3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸之製備相同，150 mg，呈黃色固體狀，產率：29%。LCMS Rt = 1.69分鐘，m/z = 464.20 [M+1]。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 7.94-8.03 (m, 1H), 7.90 (d, J = 7.97 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.47-7.62 (m, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.22 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 14.31 Hz, 2H), 4.28-4.41 (m, 0H), 3.39-3.67 (m, 2H), 1.04-3.04 (m, 20H), 0.94 (s, 9H)。

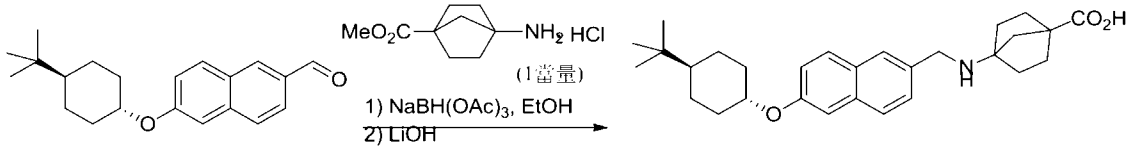
實例74：3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸



3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸之製備與3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-

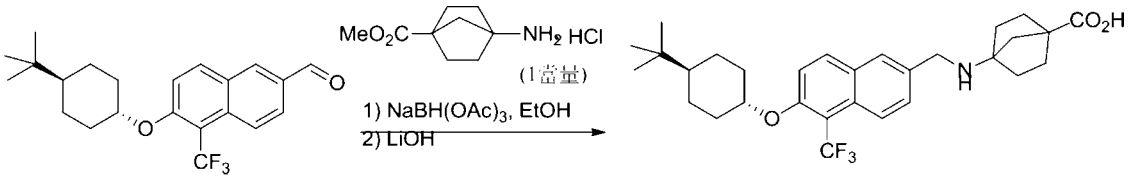
基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸之製備相同，150 mg，呈黃色固體狀，產率：29%。LCMS Rt = 1.69分鐘，m/z = 436.3 [M+1]。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 7.94-8.03 (m, 1H), 7.90 (d, J = 7.97 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.47-7.62 (m, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.22 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 14.31 Hz, 2H), 4.28-4.41 (m, 0H), 3.39-3.67 (m, 2H), 1.04-3.04 (m, 20H), 0.94 (s, 9H)。

實例75：4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸



4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸之製備與3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸之製備相同，64 mg，呈黃色固體狀，產率：37%。LCMS (100%, RT=1.63分鐘，m/z=450.30)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.85, 8.50 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.48, 9.00 Hz, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 1.82-2.36 (m, 14H), 1.03-1.55 (m, 5H), 0.94 (s, 9H)。

實例76：4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸

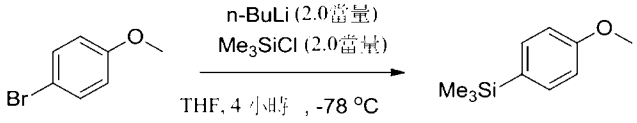


4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸之製備與3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸之製備相同，32

mg，呈黃色固體狀，產率：19%。LCMS (100%, RT=1.73分鐘，m/z=519.30)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.26 (dd, J = 1.63, 9.04 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.07, 9.10 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.46-4.57 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.23 (dd, J = 3.20, 9.91 Hz, 4H), 1.98-2.16 (m, 6H), 1.93 (d, J = 10.67 Hz, 4H), 1.44-1.62 (m, 2H), 1.04-1.34 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)。

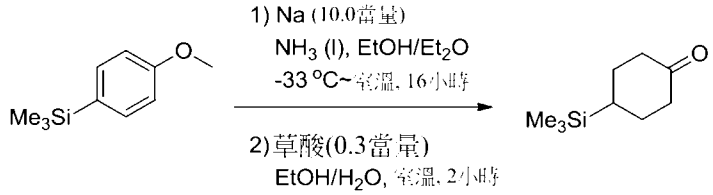
實例77：4-((6-(反-4-(三甲基矽烷基)環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

步驟1：(4-甲氧基苯基)三甲基矽烷



將4-溴苯甲醚(9.35 g，50.0 mmol，1.0當量)溶解於無水THF(200 mL)中。在0℃下添加Me_3SiCl(12.7 mL，100.0 mmol，2.0當量)，隨後添加n-BuLi(2.5 M於己烷中，40 mL，100.0 mmol，2.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。接著添加水(150 mL)，分離有機層且水層用Et_2O(150 mL x 2)萃取。合併之有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈淡黃色油狀之(4-甲氧基苯基)三甲基矽烷(8.1 g，90%產率)。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ: 7.48 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 0.27 (s, 9H)。

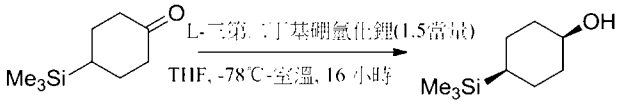
步驟2：4-(三甲基矽烷基)環己酮



在-78℃下冷凝氨(100 mL)。添加含(4-甲氧基苯基)三甲基矽烷(18.0 g，0.1 mol，1.0當量)之無水Et_2O(110 mL)，隨後添加EtOH(80 mL)且在-33℃下逐份添加鈉(23.0 g，1.0 mol，10.0當量)。添加額外

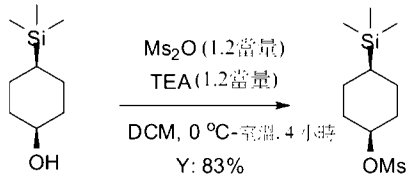
EtOH(50 mL)且使氨歷經16小時蒸發。添加水(250 mL)至殘餘物中且混合物用Et_2O(250 mL x 3)萃取。合併之有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗產物溶解於EtOH(20 mL)及H_2O(20 mL)中且接著添加草酸(2.71 g，0.03 mol，0.3當量)。在室溫下攪拌所得無色溶液2小時。接著添加水(100 mL)且混合物用Et_2O(100 mL x 3)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 10:1)加以純化以提供呈淡黃色油狀之4-(三甲基矽烷基)環己酮(14.0 g，72%產率)。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ: 2.44-2.39 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H), 0.96-0.87 (m, 1H), 0.00 (s, 9H)。

步驟3：順-4-(三甲基矽烷基)環己醇



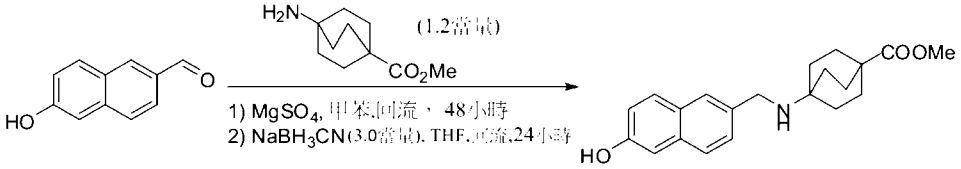
在-78℃下向L-三第二丁基硼氫化鋰(165 mL，0.165 mol，1.5當量)於無水THF(200 mL)中之溶液中逐滴添加4-(三甲基矽烷基)環己酮(20 g，0.11 mol，1.0當量)於無水THF(100 mL)中之溶液。維持溫度3小時，且接著在室溫下攪拌反應混合物16小時。接著冷卻混合物至0℃，隨後用水淬滅。使所得混合物升溫至室溫，且接著依次添加氫氧化鈉水溶液(80 mL，3 M)及過氧化氫(80 mL，30%)。在攪拌3小時之後，混合物用EtOAc(300 mL×3)萃取，且合併之有機層用H_2O及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮以得到殘餘物，其藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 10:1)加以純化以獲得呈白色固體狀之產物順-4-(三甲基矽烷基)環己醇(10.0 g，51%產率)。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ: 4.05 (s, 1H), 1.75 (bs, 2H), 1.58-1.43 (m, 7H), 0.55 (bs, 1H), 0.00 (s, 9H)。

步驟4：順-甲烷磺酸4-(三甲基矽烷基)環己酯



在0℃下向順-4-(三甲基矽烷基)環己醇(344 mg，2.0 mmol，1.0當量)及Et_3N(242 mg，2.4 mmol，1.2當量)於DCM(10 mL)中之溶液中添加Ms_2O(418 mg，2.4 mmol，1.2當量)。使所得溶液升溫至室溫且攪拌4小時。混合物接著用DCM(30 mL)稀釋，用鹽水(10 mL x 2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在減壓下濃縮濾液以得到呈黃色油狀之粗產物順-甲烷磺酸4-(三甲基矽烷基)環己酯(415 mg，83%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: m/z 251.3 $[M+H]^+$

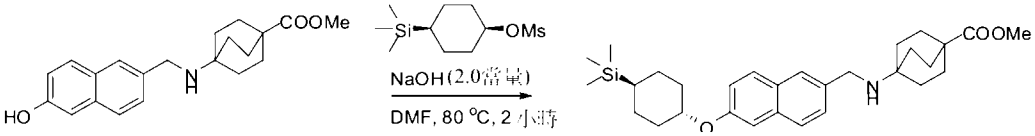
步驟5：4-((6-羥基萘-2-基)甲基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



將6-羥基-2-萘甲醛(520 mg，3.02 mmol，1.0當量)及4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(663 mg，3.62 mmol，1.2當量)溶解於甲苯(100 mL)中。添加$MgSO_4$(72 mg，0.60 mmol，0.2當量)至溶液中且回流48小時。在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於THF(150 mL)中且向其中添加$NaBH_3CN$(571 mg，9.06 mmol，3.0當量)。使混合物回流24小時。接著在真空中移除溶劑，且殘餘物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc(150 mL x 2)萃取。合併之有機層用鹽水(70 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。在真空中濃縮有機相以得到呈黃色固體狀之4-((6-羥基萘-2-基)甲基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(819 mg，80%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 9.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.91-1.87 (m, 12H); ESI-

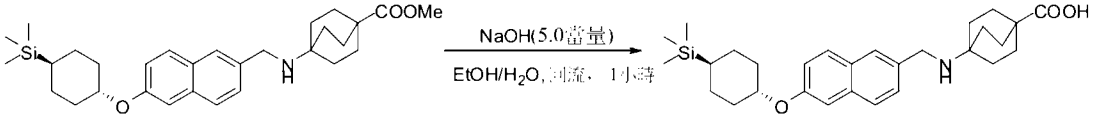
MS $(M+H)^+$: 340.2。

步驟6：4-((6-(反-4-(三甲基矽烷基)環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



加熱4-((6-羥基萘-2-基)甲基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(339 mg，1.0 mmol，1.0當量)、順-甲烷磺酸4-(三甲基矽烷基)環己酯(500 mg，2.0 mmol，2.0當量)及NaOH(80 mg，2.0 mmol，2.0當量)於DMF(2 mL)中之混合物至80℃且攪拌2小時。反應混合物接著用H_2O(5 mL)稀釋且用稀HCl調整至pH = 6。所得混合物藉由製備型HPLC(MeOH/含0.05% TFA之H_2O作為移動相；自20%至95%)純化以提供169 mg呈淡黃色油狀之4-((6-(反-4-(三甲基矽烷基)環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(34%產率)。LCMS: m/z 494.3 $[M+H]^+$。

步驟7：4-((6-(反-4-(三甲基矽烷基)環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



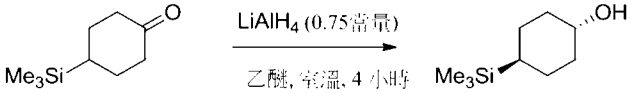
向4-((6-(反-4-(三甲基矽烷基)環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(169 mg，0.34 mmol，1.0當量)於混合溶劑(EtOH/H_2O = 5:1，6 mL)中之溶液中添加NaOH(68 mg，1.7 mmol，5.0當量)。加熱所得溶液至回流持續1小時。在冷卻至室溫之後，調整混合物至pH = 6.0且用製備型HPLC(MeOH/含10 mM NH_4HCO_3之H_2O作為移動相；自20%至95%)純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(105 mg，67%產率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 7.76-7.70 (m, 3H), 7.42 (d, J =

10.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 8H), 1.63-1.56 (m, 6H), 1.34-1.25 (m, 4H), 0.56-0.52 (m, 1H), 0.01 (s, 9); LCMS m/z 480.3 $[M+H]^+$。

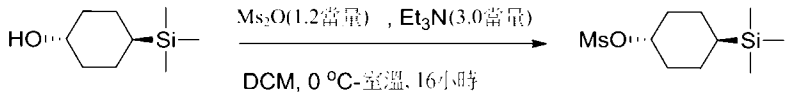
實例78：4-(((6-((順-4-(三甲基矽烷基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

步驟1：反-4-(三甲基矽烷基)環己醇



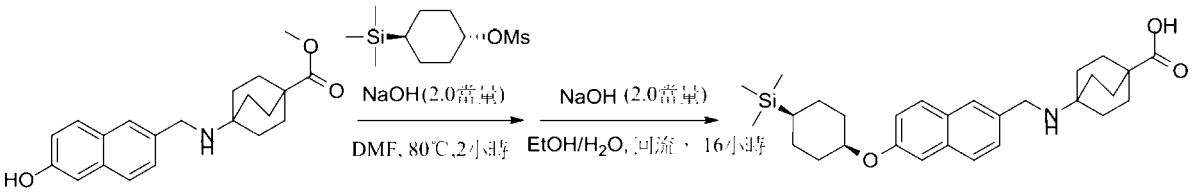
將$LiAlH_4$(1.8 g，50 mmol，0.75當量)及無水乙醚(150 mL)置放入500 ml圓底燒瓶中。向此混合物中逐滴添加4-(三甲基矽烷基)環己酮(11.3 g，66 mmol，1.0當量)於乙醚(75 mL)中之溶液。在添加之後，在室溫下攪拌混合物4小時；接著用稀鹽酸(2 M)小心淬滅反應。水層用乙醚(3 x 250 mL)萃取，合併之乙醚溶液經硫酸鎂乾燥，且在減壓下移除乙醚以得到殘餘物，其藉由管柱層析(石油醚/EtOAc = 10:1)純化以獲得呈白色固體狀之標題化合物(9.2 g，45%產率)。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ: 3.58-3.52 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.29-1.13 (m, 5H), 0.50-0.42 (m, 1H), 0.00 (s, 9H)。

步驟2：反-甲烷磺酸4-(三甲基矽烷基)環己酯



遵循與實例77之步驟4(順式類似物)中相同之條件，獲得呈黃色油狀之標題化合物(350 mg，20%產率)。LCMS: m/z 251.1 $[M+H]^+$。

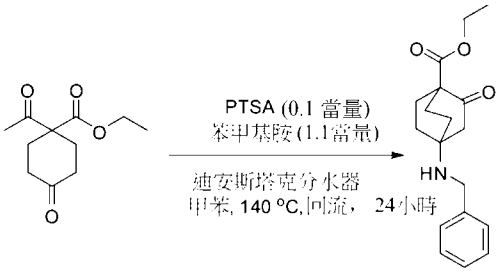
步驟3：4-(((6-((順-4-(三甲基矽烷基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



使用反-甲烷磺酸4-(三甲基矽烷基)環己酯，且遵循與實例77之步驟6-7(反式類似物)中相同之置換及水解條件，獲得呈白色固體狀之標題化合物(10 mg，53%產率)。LCMS m/z 480.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, CD_3OD)δ: 7.86-7.80 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.15 (bs, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 12H), 1.66-1.61 (m, 6H), 0.75-0.70 (m, 1H), 0.01 (s, 9)。

實例80：4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

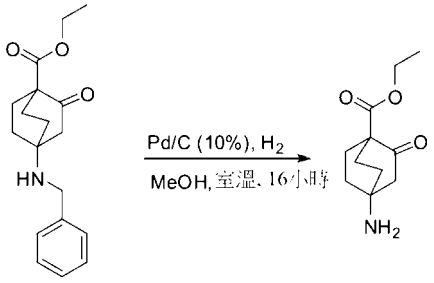
步驟1：4-(苯甲基胺基)-2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯



將1-乙醯基-4-側氧基環己烷甲酸乙酯(4.3 g，20.0 mmol，1.0當量)、PTSA(350 mg，2.0 mmol，0.1當量)及苯甲基胺(2.4 g，22.0 mmol，1.1當量)溶解於甲苯(250 mL)中。在使用迪安斯塔克分水器(dean stark trap)下加熱混合物至回流持續24小時。混合物用H_2O(500 mL)稀釋且用EtOAc(500 mL x 2)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾，在真空中濃縮以產生粗產物，其藉由在矽膠上進行管柱層析(DCM/MeOH = 20:1)，接著隨後自石油醚及ErtOAc再結晶加以純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.3 g，產率：20%)。LCMS m/z 302.2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 9.68 (bs, 1H), 7.35 (bs,

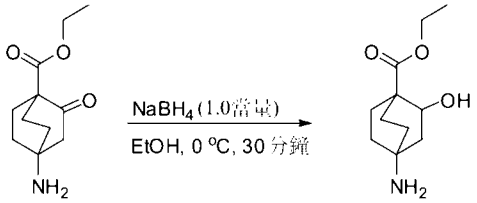
5H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.93-1.64 (m, 6H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟2：4-胺基-2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯



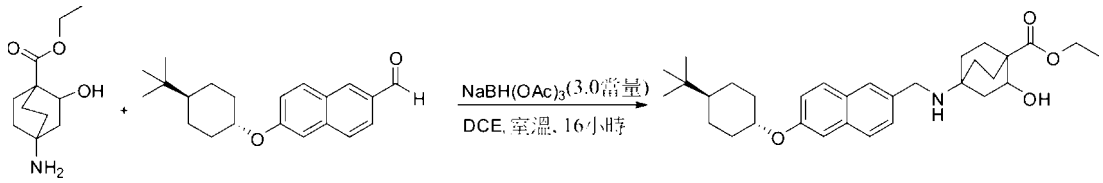
4-(苯甲基胺基)-2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯(500 mg，1.66 mmol，1.0當量)於MeOH(10 mL)中之溶液用N_2淨化3次。添加Pd/C(50 mg，10% w/w)，且混合物用H_2淨化2次。在室溫下在H_2氣球下攪拌所得混合物16小時，且接著過濾。在真空中濃縮濾液以得到呈白色固體狀之標題化合物(280 mg，80%)。LCMS m/z 212.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.42 (bs, 2H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (bs, 2H), 2.15-1.89 (m, 8H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟3：4-胺基-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯



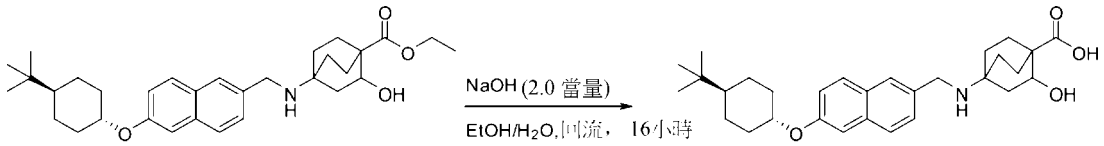
在0℃下攪拌4-胺基-2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯(200 mg，0.47 mmol，1.0當量)及$NaBH_4$(18 mg，0.47 mmol，1.0當量)於EtOH(10 mL)中之混合物30分鐘。反應接著用水(5 mL)淬滅且用EtOAc(8 mL x 3)萃取。在真空中濃縮有機相以得到呈白色固體狀之標題化合物(163 mg，41%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS m/z 214.1 $[M+H]^+$。

步驟4：4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯



加熱4-胺基-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯(163 mg，0.77mol，1.0當量)、6-(反-4-第三丁基環己基氧基)-2-萘甲醛(239 mg，0.77 mmol，1.0當量)及AcOH(139 mg，2.31 mmol，3.0當量)於DCE(5 mL)中之混合物至回流持續30分鐘。在冷卻至室溫之後，添加$NaBH(OAc)_3$(490 mg，2.31 mmol，3.0當量)且在室溫下再攪拌混合物16小時。反應接著用水(5 mL)淬滅且用DCM(5 mL x 3)萃取。在真空中濃縮合併之有機相，且殘餘物藉由製備型HPLC(MeOH/自30%至95%之含有0.05% TFA之H_2O)純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(169 mg，35%產率)。LCMS m/z 508.3 $[M+1]^+$。

步驟5：4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

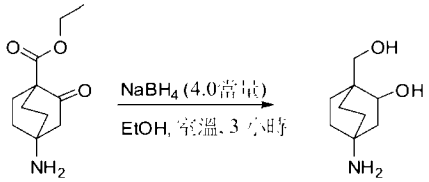


向4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯(169 mg，0.33 mmol，1.0當量)於混合溶劑($EtOH/H_2O$ = 4:1，5 mL)中之混合物中添加NaOH(26 mg，0.66 mmol，2.0當量)，加熱所得混合物至回流持續16小時。在冷卻至室溫之後，反應混合物接著用稀HCl水溶液(2 M)調整至pH = 6。過濾所得懸浮液，且濾液藉由製備型HPLC(MeOH/自30%至95%之含有0.05% TFA之H_2O)純化以產生呈黃色固體狀之標題化合物(84 mg，52%產率)。LCMS m/z 480.3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 7.82-7.76 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.37-4.36 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.96 (s,

2H), 2.21-2.11 (m, 4H), 1.83-1.55 (m, 10H), 1.36-1.07 (m, 5H), 0.88 (s, 9H)。

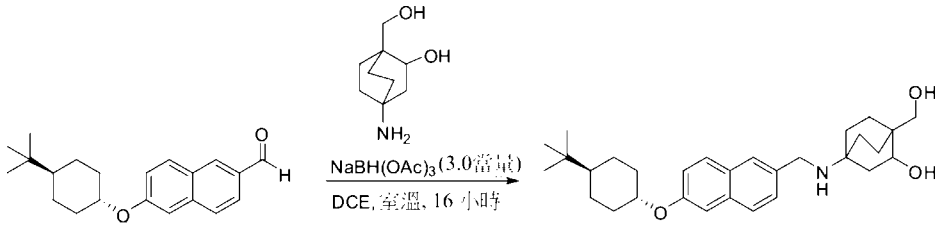
實例81：4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)-1-(羥基甲基)雙環[2.2.2]辛-2-醇

步驟1：4-胺基-1-(羥基甲基)雙環[2.2.2]辛-2-醇



在0℃下向4-胺基-2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯(200 mg，0.47 mmol，1.0當量)於EtOH(10 mL)中之混合物中添加$NaBH_4$(71 mg，1.88 mmol，4.0當量)，且攪拌所得混合物30分鐘。反應接著用水(5 mL)淬滅且用EtOAc(3 x 8 mL)萃取。在真空中濃縮合併之有機層以得到呈白色固體狀之標題化合物(130 mg，56%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS m/z 172.1 $[M+H]^+$。

步驟2：4-((6-(反-4-第三丁基環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)-1-(羥基甲基)雙環[2.2.2]辛-2-醇

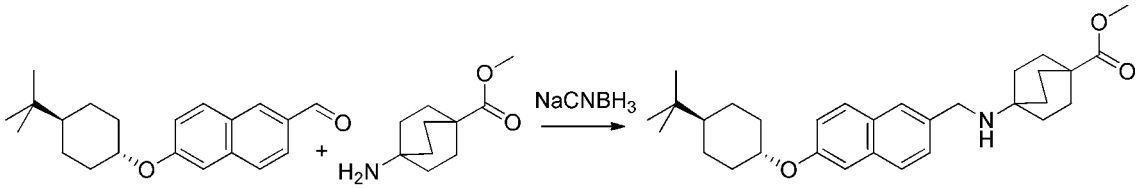


加熱4-胺基-1-(羥基甲基)雙環[2.2.2]辛-2-醇(130 mg，0.76mol，1.0當量)、6-(反-4-第三丁基環己基氧基)-2-萘甲醛(235 mg，0.76 mmol，1.0當量)及HOAc(137 mg，2.28 mmol，3.0當量)於DCM(5 mL)中之混合物至回流持續30分鐘。在冷卻至室溫之後，添加$NaBH(OAc)_3$(483 mg，2.28 mmol，3.0當量)且在室溫下再攪拌混合物16小時。反應接著用水(5 mL)淬滅且藉由DCM(3x5 mL)萃取。在真空中濃縮有機相且藉由製備型HPLC(MeOH/自30%至95%之含有0.05%

TFA之H_2O)純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(39 mg，14%產率)。LCMS m/z 466.3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.70 (bs, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.84 (bs, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.18 (bs, 2H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.28 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.21-2.19 (m, 3H), 1.84-1.08 (m, 16H), 0.88 (s, 9H)。

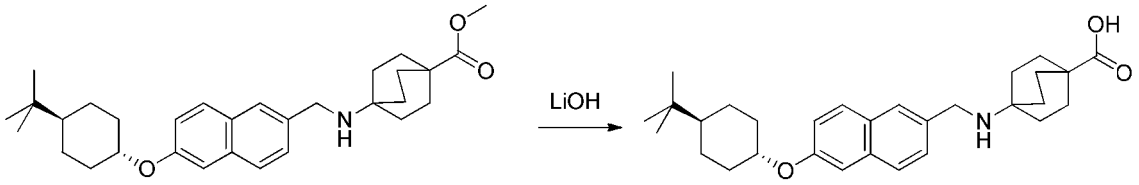
實例82：4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

步驟1：4-{[6-(反-4-第三丁基-環己基氧基)-萘-2-基甲基]-胺基}-雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



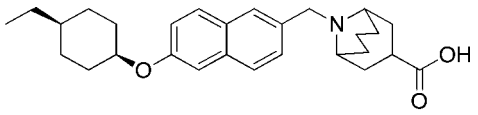
加熱6-(4-第三丁基-環己基氧基)-萘-2-甲醛(238 mg，0.767 mmol)(WO 2011/017561 A1)及4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(168 mg，0.767 mmol)(Prime Organics)於乙醇(2 mL，30 mmol)中之溶液至回流持續2小時。冷卻黃色溶液至室溫且添加氰基硼氫化鈉(57.8 mg，0.920 mmol)並加熱至回流持續3天。冷卻並濃縮混合物。將固體懸浮於NaHCO3水溶液及EtOAc中，有機層用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。用MeOH/DCM進行之矽膠管柱層析得到固體作為產物(217 mg，59%產率)。LCMS: Rt = 1.69分鐘，m/z 478.30 [M+1]。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δ ppm 0.88-0.95 (m, 9 H)1.02-1.35 (m, 9 H)1.35-1.54 (m, 2 H)1.60-1.73 (m, 6 H)1.75-1.87 (m, 6 H)1.90 (d, J=12.99 Hz, 2 H)2.27 (d, J=11.67 Hz, 2 H)3.66 (s, 3 H)3.85 (s, 2 H)4.17-4.35 (m, 1 H)7.02-7.17 (m, 2 H)7.39 (d, J=8.41 Hz, 1 H)7.61-7.78 (m, 3 H)。

步驟2：4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



添加含2 M氫氧化鋰單水合物之水(2 mL，4 mmol)至4-{[6-(反-4-第三丁基-環己基氧基)-萘-2-基甲基]-胺基}-雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(217 mg，0.454 mmol)於四氫呋喃(2 mL，20 mmol)及甲醇(1 mL，20 mmol)中之溶液中。在70℃下將混合物攪拌隔夜。濃縮溶劑。將殘餘物溶解於DMSO中且添加TFA(200 μL)以增加溶解。藉由製備型HPLC進行之純化得到產物(135 mg，64%)。HPLC (100%, RT=1.483分鐘), LCMS (100%, RT=1.64分鐘，m/z=464.30)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ ppm 0.94 (s, 9 H)1.03-1.56 (m, 5 H)1.94 (d, J=14.56 Hz, 2 H)2.03 (d, J=7.03 Hz, 12 H)2.29 (d, J=11.23 Hz, 2 H)4.27 (s, 2 H)4.33-4.46 (m, 1 H)7.19 (d, J=11.36 Hz, 1 H)7.30 (s, 1 H)7.49 (d, J=8.41 Hz, 1 H)7.82 (d, J=8.97 Hz, 1 H)7.87 (d, J=8.60 Hz, 1 H)7.90 (s, 1 H)。

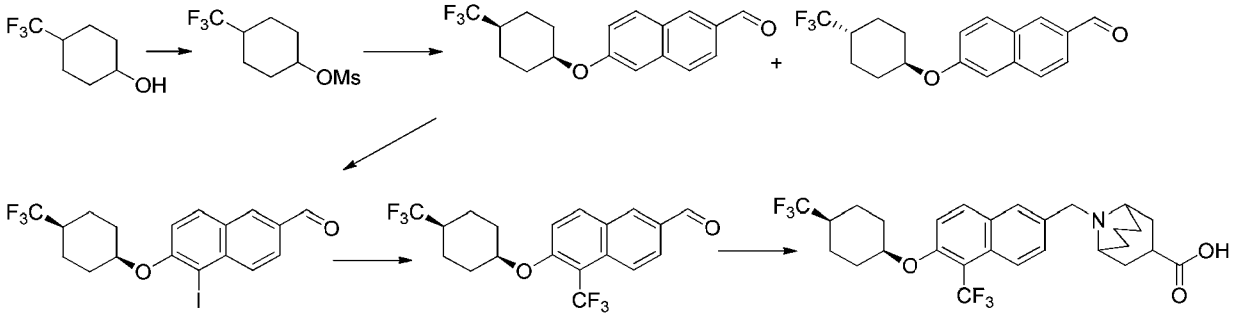
實例83：9-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



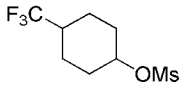
向9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯HCl鹽(26 mg，0.12 mmol)及6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醛(28 mg，0.10 mmol)於THF(0.6 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(30 mg，0.14 mmol)。在100℃下用微波輻射加熱反應溶液20分鐘。向以上混合物中添加含3 M NaOH之水(0.5 mL，2 mmol)及MeOH(0.8 mL)。其在100℃下用微波輻射加熱10分鐘。用1 N HCl中和，過濾且藉由HPLC(TFA方法)純化以收集在凍乾之後呈白色粉末狀之所要酸(30 mg，兩步產率54%)。

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.00 (br. S., 1H), 7.78-7.90 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.38, 8.91 Hz, 1H), 4.52-4.78 (m, 3H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.35-3.47 (m, 1H), 2.47-2.69 (m, 2H), 1.82-2.35 (m, 9H), 1.24-1.79 (m, 10H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H); LCMS m/z 436.1 $[M+H]^+$

實例84：9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

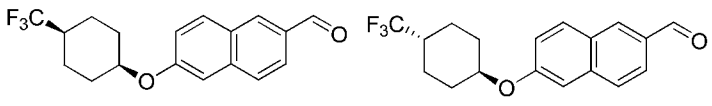


步驟1：甲烷磺酸4-(三氟甲基)環己酯



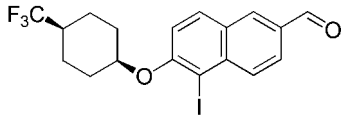
在0℃下向4-三氟甲基-環己醇(20.0 g，119 mmol，約20/80之順式/反式之混合物，Youchemicals)及三乙胺(22 mL，155 mmol)於二氯甲烷(300.0 mL)中之溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯(12 mL，155 mmol)。形成白色沈澱。自0℃至室溫將反應混合物攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋且用檸檬酸(5%於水中)、碳酸氫鈉水溶液及水洗滌，經硫酸鹽乾燥，過濾，濃縮且在冷凍乾燥器上乾燥隔夜並收集以得到呈白色固體狀之標題化合物(23.9 g，82%，順式及反式之混合物，基於NMR之比率為約20/80)；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δ 4.50-5.13 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.94-2.37 (m, 4H), 1.35-1.91 (m, 5H)。

步驟2：6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醛及6-((反-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醛



分兩份向6-羥基-萘-2-甲醛(4.0 g，23 mmol)及碳酸銫(15.14 g，46 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之混合物中添加甲烷磺酸4-三氟甲基-環己酯(11 g，46 mmol)(第二份在加熱4小時之後添加)。在85℃下將所得混合物加熱隔夜。用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。粗混合物接著藉由ISCO管柱層析(乙酸乙酯/庚烷梯度，0%至30%)純化以得到兩種異構物(2.95 g，39%之順式異構物及1.23 g，16%之反式異構物)。對於順式異構物：LCMS: RT 2.01, MH+ 323.1, ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δ 10.10 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 4.76-4.86 (m, 1H), 2.28 (d, J = 14.81 Hz, 2H), 2.07-2.22 (m, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 1.61-1.72 (m, 2H); 對於反式異構物：LCMS: RT 2.00分鐘; MH+ 323.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δ 10.10 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86-7.97 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.14-7.24 (m, 2H), 4.32-4.50 (m, 1H), 2.37 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 6.02 Hz, 3H), 1.47-1.58 (m, 4H)。

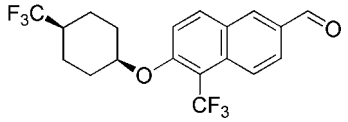
步驟3：5-碘-6-(順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醛



向6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醛(3.0 g，9.31 mmol)及氯化鋯(0.30 g，1.86 mmol)於二氯甲烷(60 mL)中之混合物中添加N-碘丁二醯亞胺(2.51 g，11.2 mmol)。接著在室溫下將反應攪拌隔夜。LC-MS顯示完全轉化並形成所要產物。用硫代硫酸鈉水溶液及乙酸乙酯處理，有機萃取物用碳酸氫鈉洗滌並經硫酸鎂乾燥，且濃縮。產物自甲醇再結晶以得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(4.06 g，97%)。LCMS: RT: 2.18分鐘, MH+ 449.0; ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δ 10.15 (s, 1H), 8.20-8.31 (m, 2H), 7.92-8.02 (m, 2H), 7.24 (d, J = 9.04 Hz, 1H),

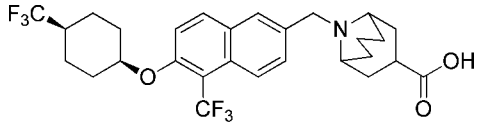
4.94 (br. S., 1H), 1.98-2.30 (m, 5H), 1.76-1.89 (m, 2H), 1.64 (t, J = 14.06 Hz, 2H)。

步驟4：5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醛



根據Aicher, Thomas. D.等人之WO 2006/057869(其以全文引用的方式併入本文中)中報導之程序，5-碘-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-甲醛(4.0 g，8.9 mmol)、六甲基磷醯胺(7.8 mL，44.6 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之溶液用Ar脫氣。向此中添加碘化銅(I)(3.06 g，16.1 mmol)及氟磺醯基二氟乙酸甲酯(5.8 mL，44.6 mmol)且在85℃下在氬氣氛圍下攪拌反應。在攪拌5小時之後，LCMS顯示無起始物質剩餘且形成所要產物。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且用水洗滌(5x)。有機層接著經MgSO4乾燥，濃縮。固體接著自甲醇結晶以得到呈白色粉末狀之產物(1.88 g，54%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 10.12 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.17 (br. S., 1H), 2.35-2.47 (m, 1H), 2.07 (d, J = 13.55 Hz, 2H), 1.53-1.85 (m, 6H); ESI-MS $(M+H)^+$: 391.10

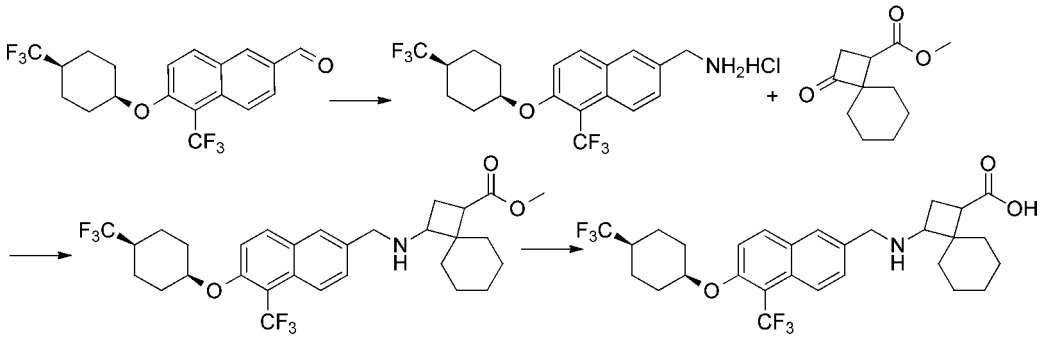
步驟5：9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



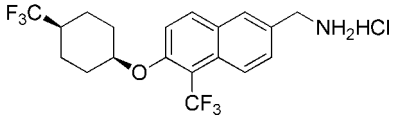
在室溫下攪拌9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯鹽酸鹽(Advanced Chemblocks，63 mg，0.29 mmol)及三乙胺(34 uL，0.24 mmol)於1,2-二氯乙烷(2.00 mL)中之混合物20分鐘。接著添加5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-甲醛(80.0 mg，0.20

mmol)。接著在50℃下攪拌反應1小時，冷卻，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(70 mg，0.33 mmol)，且在室溫下將反應攪拌隔夜。LCMS顯示形成9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)-氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯(RT 1.56分鐘; MH+ 558.3)。用乙酸乙酯及鹽水處理，經硫酸鎂乾燥且濃縮。接著將粗物質溶解於四氫呋喃(3.0 mL)中，添加含1.0 M氫氧化鋰之水(2.0 mL，2.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。用濃HCl中和，用乙酸乙酯萃取。濃縮有機層，且粗物質藉由HPLC純化以得到呈白色粉末狀之標題化合物(49 mg，TFA鹽)。LCMS: RT 1.47分鐘; MH+ 544.2; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 9.36 (br. S., 1H), 8.09-8.30 (m, 3H), 7.83 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.12 (br. S., 1H), 4.56-4.79 (m, 2H), 3.53 (d, J = 15.56 Hz, 2H), 3.13-3.32 (m, 1H), 2.32-2.47 (m, 3H), 1.85-2.28 (m, 8H), 1.50-1.82 (m, 8H)。

實例85：3-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)螺[3.5]壬烷-1-甲酸



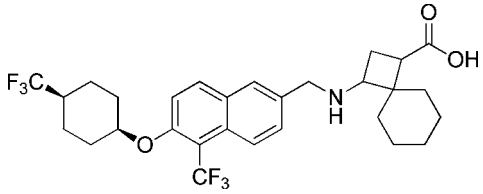
步驟1：(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲胺鹽酸鹽



在室溫下攪拌5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-甲醛(5.6 g，14.3 mmol)及羥胺鹽酸鹽(1.5 g，21.5 mmol)於300 mL乙醇

中之混合物5小時。向混合物中添加濃HCl(3 mL)及Pd/C(10%，濕潤，1 g)。在室溫下在5 kgf/cm^{2}之壓力下氫化混合物8小時且過濾。濃縮濾液以得到殘餘物，其用20 mL水洗滌以得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(5.0 g，產率：82%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.57 (br s, 3H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.07-8.06 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 6H); ESI-MS (M-NH_2): 375.1。

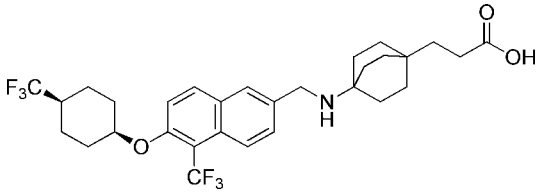
步驟2：3-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)螺[3.5]壬烷-1-甲酸



向(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲胺(80 mg，0.20 mmol)及3-側氧基-螺[3.5]壬烷-1-甲酸甲酯(60 mg，0.31 mmol)於四氫呋喃(2.0 mL)中之混合物中添加乙酸(0.02 mL，0.41 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(87 mg，0.41 mmol)及四異丙醇鈦(116 mg，0.41 mmol)，且在100℃下在微波中加熱反應20分鐘。LCMS顯示形成所要酯3-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)-氧基)萘-2-基)甲基)胺基)螺[3.5]壬烷-1-甲酸甲酯(RT 1.66分鐘, MH+ 572.3)。用乙酸乙酯及鹽水處理，經硫酸鎂乾燥且濃縮。接著將所得粗物質溶解於四氫呋喃(1.0 mL)及甲醇(1.0 mL)中，用含3.0 M氫氧化鈉之水(1.0 mL，3.0 mmol)處理，在100℃下在微波中加熱10分鐘，用2 N HCl酸化，乾燥且濃縮有機相。粗物質藉由HPLC純化以得到呈白色粉末狀之標題化合物(15 mg)。LCMS: RT 1.57分鐘; MH+ 558.3; 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.27 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.29 Hz,

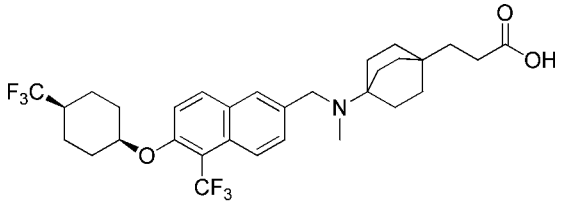
1H), 8.04 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.88, 9.16 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02 (br. S., 1H), 4.23-4.43 (m, 2H), 3.39 (t, J = 8.41 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 8.53 Hz, 1H), 2.06-2.46 (m, 6H), 1.15-1.91 (m, 15H)。

實例86：3-(4-{[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基]-胺基}-雙環[2.2.2]辛-1-基)-丙酸



根據對於實例84所述之程序，自3-(4-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)丙酸甲酯及5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-甲醛製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.77 (br. S., 2H), 8.22 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 8.04-8.16 (m, 2H), 7.64-7.76 (m, 2H), 5.10 (br. S., 1H), 4.15-4.30 (m, 2H), 2.35-2.46 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 1.79-1.93 (m, 6H), 1.57-1.78 (m, 6H), 1.44-1.55 (m, 6H), 1.33-1.43 (m, 2H); ESI/MH+ 572.3

實例87：3-(4-(甲基((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)丙酸

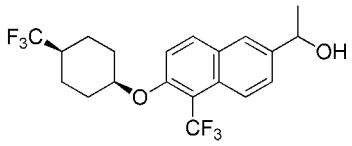


在50℃下攪拌3-(4-{[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基]-胺基}-雙環[2.2.2]辛-1-基)-丙酸(35.0 mg，0.06 mmol)及乙酸(0.1 mL，2 mmol)於含37%甲醛之水(1.5 mL，2.0E1 mmol)及甲醇(0.5 mL，10 mmol)中之混合物1小時。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(26 mg，0.12 mmol)。接著在室溫下攪拌反應2小時。在減壓下濃縮反

應混合物。粗物質藉由HPLC純化以得到呈白色粉末狀之標題化合物(24 mg)。LCMS: RT 1.52分鐘; MH+ 586.3; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.24-8.32 (m, 1H), 8.12-8.19 (m, 1H), 8.05 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.54-7.69 (m, 2H), 5.03 (br. S., 1H), 4.89 (br. S., 1H), 3.99 (d, J = 13.05 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.95-2.38 (m, 11H), 1.62-1.91 (m, 12H), 1.49-1.59 (m, 2H)

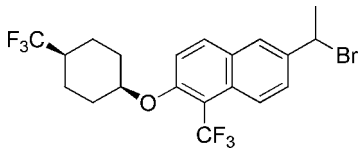
實例88：9-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

步驟1：1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-萘-2-基)乙醇



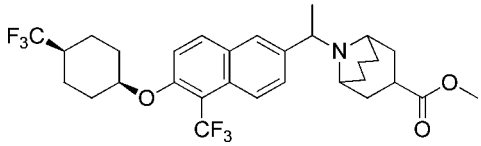
在-78℃下在氬氣下向5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-甲醛(3.0 g，7.7 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之溶液中逐滴添加含1.4 M溴化甲基鎂之甲苯/THF(75/25混合物)(8.2 mL，12 mmol)。在-78℃下攪拌1小時之後，使反應混合物少許升溫，隨後用飽和氯化銨水溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取。乾燥、過濾且濃縮有機相。粗物質藉由ISCO(EtOAc/庚烷梯度，自0/100至60/40)純化以得到呈無色油狀之標題產物(2.1 g)。LC-MS: RT 1.97分鐘; ESI: 389.0 (M-OH)及429.0 (M+Na)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.17 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.98-8.05 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 5.31 (d, J = 4.02 Hz, 1H), 5.06 (br. S., 1H), 4.77-4.96 (m, 1H), 2.42 (br. S., 1H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.57-1.80 (m, 6H), 1.39 (d, J = 6.53 Hz, 3H)。

步驟2：6-(1-溴乙基)-1-(三氟甲基)-2-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘



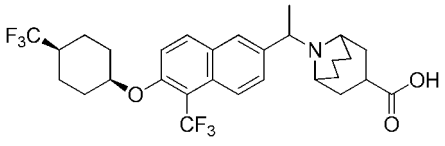
向1-[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基]-乙醇(1.9 g，4.7 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加含1.0 M三溴化磷之二氯甲烷(4.7 mL，4.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物10分鐘。反應用EtOAc稀釋，用水洗滌。接著乾燥且濃縮有機層以得到呈無色油狀之標題產物(2.1 g，基於LCMS之SM為約30%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: RT 2.37分鐘; ESI: 389.0 (M-Br)。

步驟3：9-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)-氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯



向碳酸鉀(294 mg，2.13 mmol)及9-氮雜-雙環[3.3.1]-壬烷-3-甲酸甲酯鹽酸鹽(609 mg，2.77 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之混合物中添加6-(1-溴-乙基)-1-三氟-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘(1.0 g，2.1 mmol)於DMF(5 ml)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。有機相接著用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由ISCO(EtOAc/庚烷，梯度0/100至50/50)純化以得到呈白色粉末狀之標題產物(555 mg)。LC-MS: RT 1.61分鐘, MH+ 572.1。

步驟4：9-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)-氧基)-萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

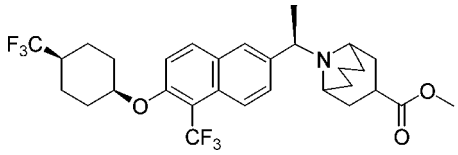


將9-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)-氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯溶解於四氫呋喃(2.0 mL)及

甲醇(1.0 mL)中。接著添加3.0 M氫氧化鈉水溶液(2.0 mL，6.0 mmol)。在100℃下在微波中加熱反應10分鐘。反應混合物接著用2 N HCl中和。分離、乾燥且濃縮有機相。粗物質藉由HPLC純化以得到呈白色粉末狀之9-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)-氧基)-萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸。

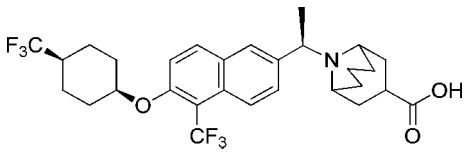
實例89：9-((R)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

步驟1：9-((R)-1-(5-三氟甲基-6-(順-4-(三氟甲基)環己基氧基)-萘-2-基)-乙基)-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯



外消旋9-{1-[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基]-乙基}-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯(493 mg，0.86 mmol)被送出進行對掌性分離(由Lotus Separations進行)。方法：IC(2x15 cm)，25%甲醇(0.1% DEA)/CO_2，100巴(bar)；60毫升/分鐘，220 nM；注射體積：1 mL，20 mg/mL甲醇。在對掌性分離之後獲得兩種異構物。因為絕對立體化學未知，所以1號峰(161 mg，基於HPLC之純度> 99%，ee > 99%)被隨機指定為R異構物，且2號峰(333 mg，基於HPLC之純度> 99%，ee > 99%)被隨機指定為S異構物(此溶離份中存在之溶劑殘餘量稍後藉由下一步驟之回收率加以確認)。

步驟2：9-((R)-1-(5-三氟甲基-6-(順-4-(三氟甲基)環己基氧基)-萘-2-基)-乙基)-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

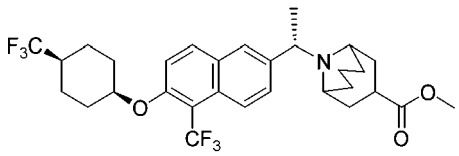


將9-((R)-1-(5-三氟甲基-6-(順-4-(三氟甲基)環己基氧基)-萘-2-

基)-乙基)-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯(161 mg，0.282 mmol，對掌性中心被隨機指定為R異構物)溶解於四氫呋喃(2.0 mL，25 mmol)及甲醇(0.5 mL，10 mmol)中。接著添加3.0 M氫氧化鈉水溶液(1.0 mL，3.0 mmol)。在100℃下在微波中加熱反應10分鐘。反應混合物接著用2 N HCl中和。分離、乾燥且濃縮有機相。粗物質藉由HPLC純化以得到呈白色粉末狀之標題產物(130 mg，TFA鹽)。LCMS: RT 1.51分鐘; MH+ 558.0; 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ8.32 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.07-8.21 (m, 2H), 7.79 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.97-5.27 (m, 2H), 4.20 (d, J = 12.05 Hz, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.09-3.22 (m, 1H), 1.58-2.63 (m, 22H)。

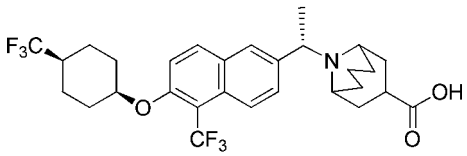
實例90：9-((S)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

步驟1：9-((S)-1-(5-(三氟甲基)-6-(順-4-(三氟甲基)環己基氧基)-萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯



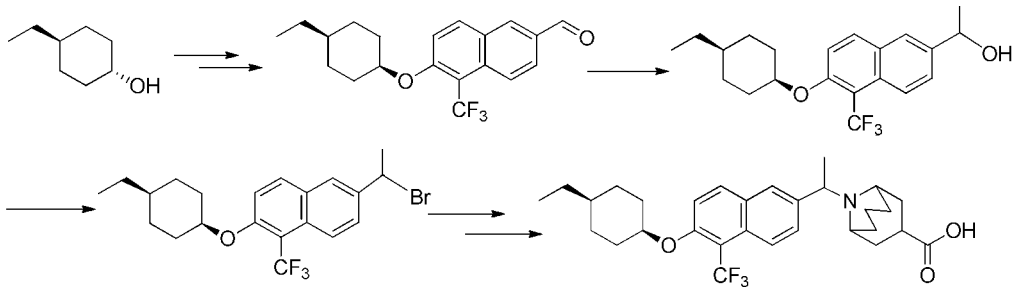
外消旋9-{1-[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基]-乙基}-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯(493 mg，0.86 mmol)被送出進行對掌性分離(由Lotus Separations進行)。方法：IC(2x15 cm)，25%甲醇(0.1% DEA)/CO_2，100巴；60毫升/分鐘，220 nM；注射體積：1 mL，20 mg/mL甲醇。在對掌性分離之後獲得兩種異構物。因為絕對立體化學未知，所以1號峰(161 mg，基於HPLC之純度> 99%，ee > 99%)被隨機指定為R異構物，且2號峰(333 mg，基於HPLC之純度> 99%，ee > 99%)被隨機指定為S異構物(此溶離份中存在之溶劑殘餘量稍後藉由下一步驟之回收率加以確認)。

步驟2：9-((S)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)-氧基)-萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

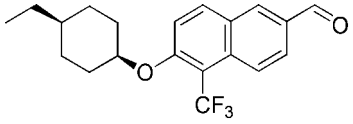


將9-{(S)-1-[5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基]乙基}-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯(333 mg，0.582 mmol，對掌性中心被隨機指定為S異構物，可具有殘餘溶劑)溶解於四氫呋喃(2.0 mL)及甲醇(1.0 mL)中。接著添加3.0 M氫氧化鈉水溶液(2.0 mL，6.0 mmol)。在100℃下在微波中加熱反應10分鐘。反應混合物接著用2 N HCl中和。分離、乾燥且濃縮有機相。粗物質藉由HPLC純化以得到呈白色粉末狀之所要產物(152 mg，TFA鹽)。LCMS: RT 1.51分鐘; MH+ 558.0; 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.32 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.08-8.20 (m, 2H), 7.79 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.97-5.28 (m, 2H), 4.20 (d, J = 11.80 Hz, 1H), 3.33-3.46 (m, 1H), 3.11-3.23 (m, 1H), 1.58-2.63 (m, 22H)。

實例91：9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]-壬烷-3-甲酸



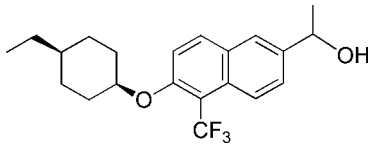
步驟1：6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛



根據對於5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醛所述之程序，自反-4-乙基環己醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400

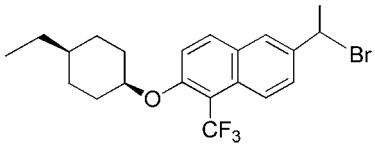
MHz, 氯仿-d)δ 10.13 (s, 1H), 8.23-8.39 (m, 2H), 8.09 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.63, 9.16 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.86 (br. S., 1H), 2.02-2.18 (m, 2H), 1.54-1.71 (m, 4H), 1.39-1.53 (m, 2H), 1.22-1.38 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.15 Hz, 3H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 351.0

步驟2：1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙醇



在-78℃(丙酮/乾冰浴)下在氬氣下歷經10分鐘向6-(順-4-乙基-環己基氧基)-5-三氟甲基-萘-2-甲醛(0.90 g，2.56 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL，200 mmol)中之溶液中逐滴添加含1.4 M溴化甲基鎂之甲苯/THF(75/25之混合物)(2.7 mL，3.8 mmol)。在-78℃下攪拌1小時之後，使反應少許升溫，隨後用飽和氯化銨淬滅，用乙酸乙酯萃取。分離、乾燥、過濾且濃縮有機相。粗物質藉由ISCO管柱層析(EtOAc/庚烷梯度，自0/100至60/40)純化以得到呈無色油狀之所要產物(0.84 g)。LC-MS: RT 2.23分鐘; MH+未見，僅見349.1 (M-OH)及389.0 (M+Na)。

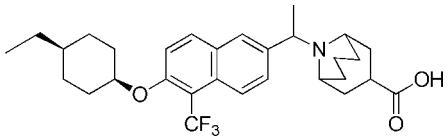
步驟3：6-(1-溴乙基)-2-((順-4-乙基環己基)氧基)-1-(三氟甲基)萘



向1-[6-(順-4-乙基-環己基氧基)-5-三氟甲基-萘-2-基]-乙醇(0.84 g，1.1 mmol)於四氫呋喃(5.0 mL，62 mmol)中之溶液中添加含1.0 M三溴化磷之二氯甲烷(1.15 mL，1.15 mmol)。在室溫下攪拌混合物5分鐘。反應用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌。接著乾燥且濃縮有機層以得到呈無色油狀之標題產物(0.70 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: RT 2.62分鐘; MH+未觀測到。僅見349.0 (M-Br)。

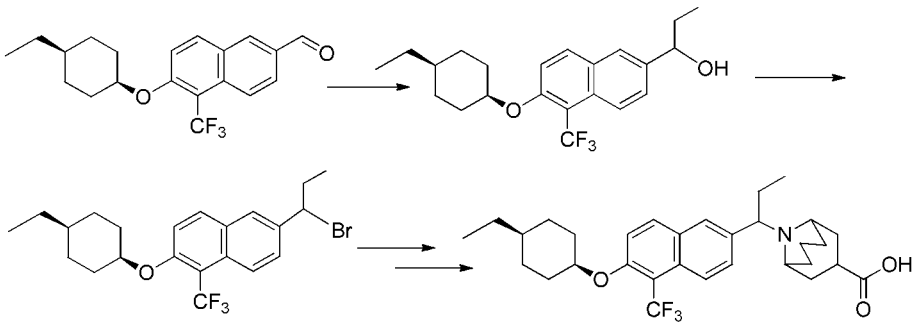
步驟4：9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙

基)-9-氮雜雙環[3.3.1]-壬烷-3-甲酸

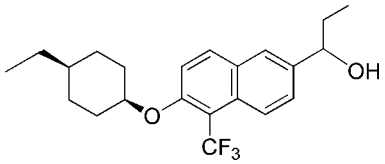


向碳酸鉀(53.1 mg，0.384 mmol)及9-氮雜-雙環[3.3.1]-壬烷-3-甲酸甲酯(99.8 mg，0.454 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL，39 mmol)中之混合物中添加6-(1-溴-乙基)-2-(4-乙基-環己基氧基)-1-三氟甲基-萘(0.15 g，0.35 mmol)於DMF(5 ml)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯與飽和氯化鈉之間。有機相用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由HPLC純化以得到呈白色粉末狀之9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯(LC-MS：RT 1.78分鐘，MH+ 532.1)，接著將其溶解於四氫呋喃(2.0 mL，25 mmol)及甲醇(1.0 mL，25 mmol)中。添加3.0 M氫氧化鈉水溶液(1.0 mL，3.0 mmol)，且在100℃下在微波中加熱反應混合物10分鐘。添加乙酸乙酯，混合物用2 N HCl(水溶液)中和。分離、乾燥且濃縮有機層。粗物質接著藉由HPLC純化以得到呈白色粉末狀之標題產物(52 mg，TFA鹽)。LC-MS: RT 1.67分鐘, MH+ 518.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.30 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.04-8.19 (m, 2H), 7.77 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.00-5.28 (m, 1H), 4.95 (br. S., 1H), 4.20 (d, J = 12.05 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 6.02, 11.80 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 14.31 Hz, 1H), 2.29-2.62 (m, 3H), 1.52-2.28 (m, 16H), 1.23-1.51 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H)。

實例92：9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

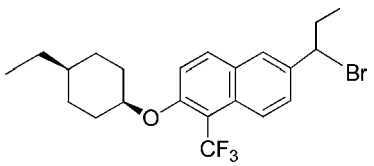


步驟1：1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)-丙-1-醇



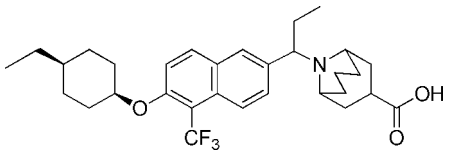
在-78℃(丙酮/乾冰浴)下在氬氣下向6-(4-乙基-環己基氧基)-5-三氟甲基-萘-2-甲醛(1.0 g，2.8 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL，200 mmol)中之溶液中逐滴添加含3.0 M溴化乙基鎂之乙醚(1.05 mL，3.14 mmol)。在-78℃下攪拌2小時之後，使反應少許升溫，隨後用飽和氯化銨淬滅，產物用乙酸乙酯萃取。分離、乾燥、過濾且濃縮有機相。粗物質藉由ISCO管柱層析(乙酸乙酯/庚烷梯度，自0/100至60/40)純化以得到呈無色油狀之所要產物(0.60 g)。LC-MS: RT 2.37分鐘; MH+未觀測到，僅見363.0 (M-OH)及403 (M+Na)。

步驟2：6-(1-溴丙基)-2-((順-4-乙基環己基)氧基)-1-(三氟甲基)-萘



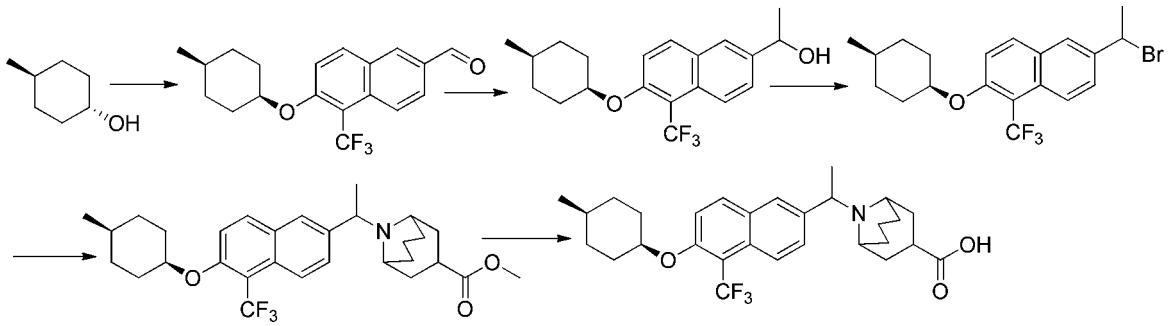
根據對於化合物6-(1-溴乙基)-2-((順-4-乙基環己基)氧基)-1-(三氟甲基)萘所述之程序製備標題化合物。化合物不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟3：9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

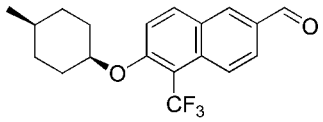


向碳酸鉀(71.7 mg，0.52 mmol)及9-氮雜-雙環[3.3.1]-壬烷-3-甲酸甲酯鹽酸鹽(59.5 mg，0.27 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL，26 mmol)中之混合物中添加6-(1-溴-丙基)-2-(4-乙基-環己基氧基)-1-三氟甲基-萘(0.10 g，0.22 mmol)於DMF(5 ml)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。LCMS顯示形成所要酯9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯(RT 1.84分鐘，MH+ 546.1)。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由HPLC純化以得到呈無色油狀之所要中間物，接著將其溶解於四氫呋喃(1.0 mL，12 mmol)及甲醇(0.5 mL，10 mmol)中，用3.0 M氫氧化鈉水溶液(1.0 mL，3.0 mmol)處理。在100℃下在微波中加熱反應10分鐘。冷卻，反應用2 N HCl中和。接著分離、乾燥且濃縮有機相。粗物質藉由HPLC純化以得到呈白色粉末狀之標題產物(6 mg，TFA鹽)。LC-MS: RT 1.74分鐘, MH+ 532.1; 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.32 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.89-5.01 (m, 2H), 4.24 (br. S., 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.05-3.23 (m, 1H), 1.82-2.61 (m, 13H), 1.52-1.80 (m, 5H), 1.23-1.52 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.76 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。

實例93：9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

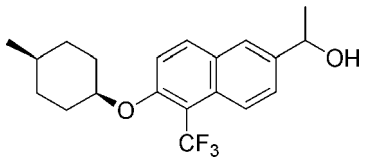


步驟1：6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛



根據對於5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醛所述之程序，自反-4-甲基環己-1-醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 10.11 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.2 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 336.9

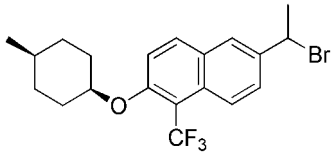
步驟2：1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙醇



在-78℃(丙酮/乾冰浴)下在N_2下向6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛(673 mg，2.00 mmol)於無水THF(10 mL)中之溶液中添加1.4 M MeMgBr之甲苯/THF溶液(2.14 mL，3.00 mmol)。在-78℃下攪拌40分鐘之後，其切換至冰冷浴中，且在0℃下攪拌30分鐘。反應用飽和NH_4Cl淬滅，用EtOAc萃取。乾燥、過濾且濃縮有機相。殘餘物藉由在矽膠管柱上進行急驟層析加以純化以提供呈無色油狀之醇(580 mg，產率82%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ8.14 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.18 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 1.89, 9.06 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 4.15 Hz, 1H), 4.95 (br. S., 1H), 4.80-4.91 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 2H), 1.62 (t, J =

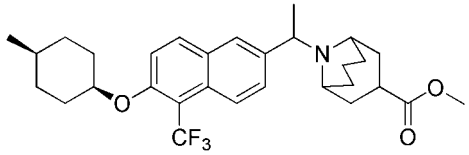
13.22 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 12.46 Hz, 3H), 1.22-1.53 (m, 5H), 0.90 (d, J = 6.04 Hz, 3H); LCMS m/z 335.2 $[M+H-H_2O]^+$

步驟3：6-(1-溴乙基)-2-((順-4-甲基環己基)氧基)-1-(三氟甲基)萘



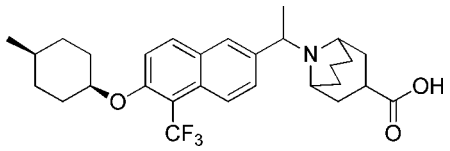
在室溫下在N_2下向1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙醇(528 mg，1.50 mmol)於THF中之溶液中添加含1 M PBr_3之二氯甲烷。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘，且接著分配於EtOAc與水之間。乾燥、過濾且濃縮有機相以得到呈無色油狀之溴化物中間物。將油狀產物溶解於DMF(15 mL)中以製備0.1 M溶液，且按原樣直接用於下一步驟。

步驟4：9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯



向0.1 M 6-(1-溴乙基)-2-((順-4-甲基環己基)氧基)-1-(三氟甲基)萘之DMF溶液(8 mL，0.8 mmol)中添加9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯HCl鹽(228 mg，1.04 mmol)及K_2CO_3(166 mg，1.20 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。將其分配於EtOAc與鹽水之間。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由在矽膠管柱上進行急驟層析加以純化以得到呈無色油狀之所要酯(235 mg，產率57%)。LCMS m/z 518.3 $[M+H]^+$

步驟5：9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



向以上酯(235 mg，0.454 mmol)於THF(1 mL)及MeOH(1 mL)中之溶液中添加含3 M NaOH之水(0.3 mL，0.9 mmol)。在100℃下用微波輻射加熱反應混合物10分鐘。用1 N HCl中和且藉由HPLC(TFA方法)純化以收集在凍乾之後呈白色粉末狀之所要酸(223 mg，產率80%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ8.13 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.96 (br. S., 1H), 4.18 (q, J = 6.19 Hz, 1H), 2.87-3.14 (m, 3H), 1.14-2.13 (m, 22H), 0.90 (d, J = 6.27 Hz, 3H); LCMS m/z 504.3 $[M+H]^+$

實例94：9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物1

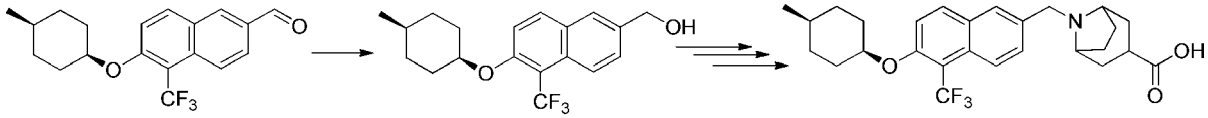
根據以下方法使外消旋9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸經受製備型SFC：AS-H(2x15 cm)；15%乙醇(0.1% DEA)/CO_2，100巴；70毫升/分鐘，220 nm；注射體積：0.5 mL，20 mg/mL乙醇。鏡像異構物1：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.30 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.11 (br. S., 2H), 7.77 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.00-5.28 (m, 1H), 4.94 (br. S., 1H), 4.18 (br. S., 1H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.06-3.23 (m, 1H), 1.82-2.64 (m, 11H), 1.78 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 1.69 (t, J = 13.30 Hz, 3H), 1.33-1.58 (m, 5H), 0.95 (d, J = 5.77 Hz, 3H); LCMS m/z 504.3 $[M+H]^+$

實例95：9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物2

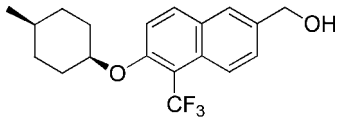
根據以下方法使外消旋9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸經受製備型SFC：

AS-H(2x15 cm)；15%乙醇(0.1% DEA)/CO_2，100巴；70毫升/分鐘，220 nm；注射體積：0.5 mL，20 mg/mL乙醇。鏡像異構物2：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.30 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.11 (br. S., 2H), 7.77 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.00-5.27 (m, 1H), 4.94 (br. S., 1H), 4.18 (br. S., 1H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.06-3.22 (m, 1H), 1.82-2.65 (m, 11H), 1.78 (d, J = 6.53 Hz, 3H), 1.62-1.74 (m, 3H), 1.32-1.59 (m, 5H), 0.95 (d, J = 5.77 Hz, 3H); LCMS m/z 504.3 $[M+H]^+$

實例96：8-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

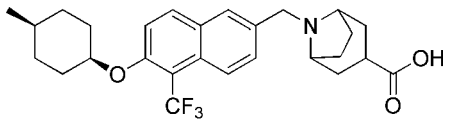


步驟1：(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲醇



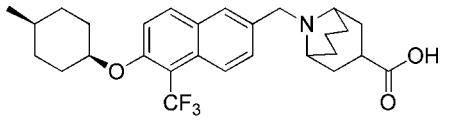
向6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛(1.34 g，4.00 mmol)於甲醇(20 mL)中之混合物中添加$NaBH_4$(152 mg，4.02 mmol)，且在室溫下攪拌30分鐘，LCMS顯示反應完成。濃縮以移除大部分溶劑，添加水且用乙酸乙酯萃取。乾燥、過濾且濃縮有機相。殘餘物藉由在矽膠管柱上進行急驟層析加以純化以得到呈白色固體狀之所要產物。(1.34 g，產率99%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.14 (dd, J = 1.51, 9.06 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 1.89, 9.06 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 4.88 (br. S., 1H), 4.76 (s, 2H), 1.99-2.13 (m, 2H), 1.61-1.78 (m, 2H), 1.43-1.58 (m, 5H), 0.97 (d, J = 5.67 Hz, 3H); LCMS m/z 321.1 $[M+H-H_2O]^+$

步驟2：8-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



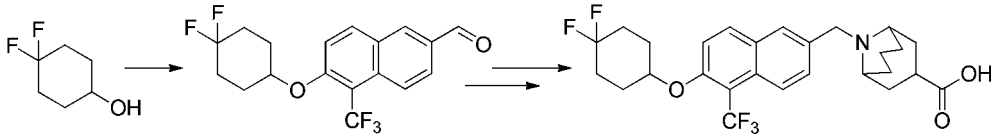
根據實例93步驟3-5中所述之程序自(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲醇及8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯合成標題化合物(三步總產率61%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.29 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 1.89, 9.06 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 4.96 (br. S., 1H), 4.38 (br. S., 2H), 4.04 (br. S., 2H), 2.99 (quin, J = 8.97 Hz, 1H), 2.51 (br. S., 2H), 2.04-2.23 (m, 8H), 1.72 (t, J = 13.03 Hz, 2H), 1.39-1.59 (m, 5H), 0.97 (d, J = 5.29 Hz, 3H); LCMS m/z 476.2 $[M+H]^+$

實例97：9-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

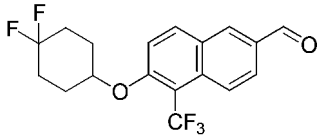


向6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛(17 mg，0.050 mmol)、9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯HCl鹽(15 mg，0.068 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(17 mg，0.080 mmol)於THF(0.6 mL)中之混合物中添加乙酸(5.7 uL，0.10 mmol)。在100℃下用微波輻射加熱反應混合物20分鐘。向以上混合物中添加MeOH(0.4 mL)及3 M NaOH(0.20 mL，0.60 mmol)，且在100℃下用微波輻射加熱10分鐘。LC-MS顯示水解完成。用1 N HCl中和，且藉由HPLC(TFA方法)純化以提供在凍乾之後呈白色粉末狀之所要產物(13 mg，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.09-8.28 (m, 3H), 7.82 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 5.02 (br. S., 1H), 4.44-4.75 (m, 2H), 3.42-3.64 (m, 2H), 3.23 (td, J = 6.27, 12.55 Hz, 1H), 1.13-2.46 (m, 19H), 0.90 (d, J = 6.02 Hz, 3H); LCMS m/z 490.3 $[M+H]^+$。

實例98：9-((6-((4,4-二氟環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

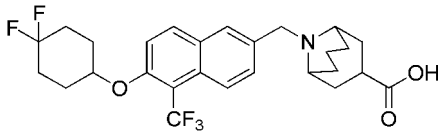


步驟1：6-((4,4-二氟環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛



6-(4,4-二氟-環己基氧基)-5-碘-萘-2-甲醛(3.0 g，7.2 mmol)、六甲基磷醯胺(6.02 mL，34.3 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL，400 mmol)中之溶液用氬氣脫氣。向此中添加碘化銅(I)(2.34 g，12.3 mmol)及氟磺醯基二氟乙酸甲酯(4.49 mL，34.3 mmol)且在85℃下在氬氣氛圍下攪拌反應。在攪拌3小時之後，LCMS展示無起始物質剩餘且確認產物之身份(RT = 2.01分鐘，MH+ 359.10)。反應用EtOAc稀釋，濾出固體，且濾液用鹽水及水洗滌。接著分離、乾燥且濃縮有機層。自甲醇再結晶粗物質以得到呈白色粉末狀之標題產物(1.95 g)。LCMS: RT 2.01分鐘; MH+ 359.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δ 10.15 (s, 1H), 8.28-8.40 (m, 2H), 8.14 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.63, 9.16 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.86 (br. S., 1H), 2.11-2.37 (m, 4H), 1.93-2.08 (m, 4H)。

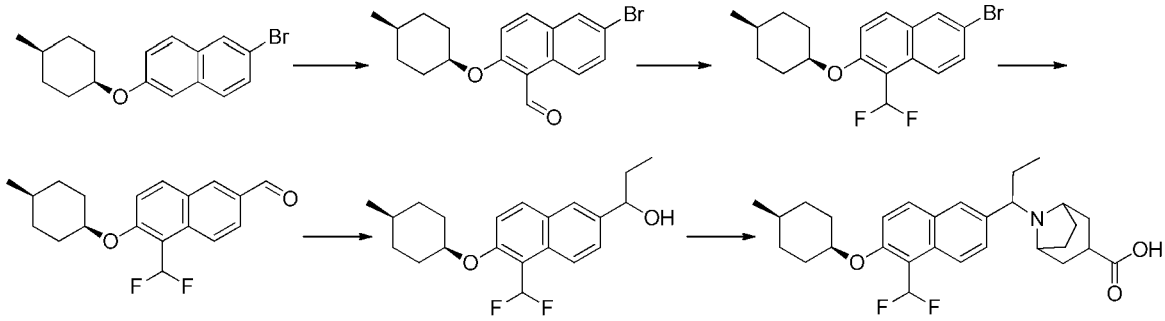
步驟2：9-((6-((4,4-二氟環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



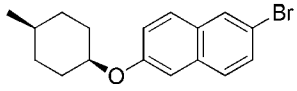
在室溫下攪拌9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯鹽酸鹽(74 mg，0.33 mmol)及三乙胺(0.04 mL，0.27 mmol)於1,2-二氯乙烷(2 mL)中之混合物20分鐘。接著添加6-(4,4-二氟-環己基氧基)-5-三氟甲基-萘

-2-甲醛(80.0 mg，0.22 mmol)。接著在50℃下攪拌反應1小時，冷卻，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(76 mg，0.36 mmol)，且在室溫下將反應攪拌隔夜。LCMS顯示所要酯中間物(RT 1.46分鐘；MH+ 526.2)。用乙酸乙酯及鹽水處理，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。接著將粗物質溶解於四氫呋喃(1 mL)中，添加1.0 M氫氧化鋰水溶液(2 mL)。在室溫下攪拌混合物3小時。用濃HCl中和，產物用乙酸乙酯萃取。濃縮有機層。粗物質藉由HPLC純化以得到呈白色粉末狀之所要產物(49 mg，TFA鹽)。LCMS: RT 1.37分鐘; MH+ 512.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.28 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.11-8.21 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 1.25, 9.04 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.97 (br. S., 1H), 4.62-4.79 (m, 2H), 3.65 (d, J = 12.55 Hz, 2H), 3.35-3.53 (m, 1H), 2.44-2.69 (m, 2H), 1.64-2.38 (m, 16H)。

實例99：8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



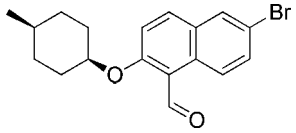
步驟1：2-溴-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘



向反-4-甲基環己-1-醇(20.5 g，179.6 mmol，1.2當量)及6-溴萘-2-醇(33.1 g，149.8 mmol)於THF(300 mL)中之混合物中添加PPh_3(62.8 g，239.5 mmol，1.6當量)，隨後逐滴添加DIAD(48.4 g，239.5 mmol，1.6當量)。在室溫下攪拌混合物24小時且濃縮。殘餘物用EtOAc(300 mL)稀釋，用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。有機層經

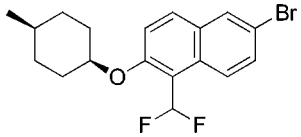
無水Na_2SO_4乾燥且蒸發。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 20/1)加以純化以得到呈白色固體狀之2-溴-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘(35.5 g，產率：75%)。

步驟2：6-溴-2-((順-4-甲基環己基)氧基)-1-萘甲醛



在0℃下向2-溴-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘(35.5 g，111.6 mmol)於CH_2Cl_2(350 mL)中之溶液中添加$TiCl_4$(31.5 g，167.5 mmol，1.5當量)及二氯(甲氧基)甲烷(14.0 g，122.8 mmol，1.1當量)於CH_2Cl_2(700 mL)中之溶液。在添加之後，在室溫下攪拌混合物12小時。添加1 N HCl(200 mL)且混合物用CH_2Cl_2(500 mL×2)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮以得到呈淡黃色固體狀之6-溴-2-((順-4-甲基環己基)氧基)-1-萘甲醛(38.0 g，產率：98%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

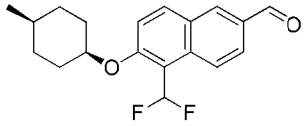
步驟3：6-溴-1-(二氟甲基)-2-((順-4-甲基環己基)氧基)萘



在室溫下向6-溴-2-((順-4-甲基環己基)氧基)-1-萘甲醛(38.0 g，109.83 mmol)於DCE(200 mL)中之溶液中添加DAST(106.1 g，658.98 mmol，6.0當量)。在80℃下攪拌混合物24小時且冷卻。添加水(300 mL)且混合物用CH_2Cl_2(200 mL×2)萃取。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$水溶液(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用庚烷洗滌以得到呈白色固體狀之6-溴-1-(二氟甲基)-2-((順-4-甲基環己基)氧基)萘(38.0 g，產率：95%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz , 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.2

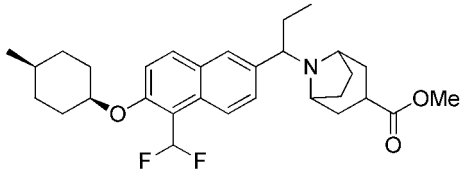
Hz, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 5H), 1.35 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

步驟4：5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醛



在-78℃下向6-溴-1-(二氟甲基)-2-((順-4-甲基環己基)氧基)萘(17 g，46.19 mmol)於THF(130 mL)中之溶液中逐滴添加^{n}BuLi(33 mL，1.6 M，55.43 mmol，1.2當量)。在添加之後，在-78℃下攪拌混合物30分鐘。添加DMF(6.74 g，92.38 mmol，2.0當量)至混合物中並在-78℃下繼續攪拌2小時且反應用水(200 mL)淬滅並用CH_2Cl_2(200 mL×2)萃取。合併之有機層用水(200 mL×2)、鹽水(200 mL×2)洗滌且濃縮。殘餘物用庚烷洗滌以得到呈白色固體狀之5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醛(12.5 g，產率：85%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 10.12 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 5H)1.37-1.33 (m, 2H)0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI-MS $(M+H)^{+}$: 319.1。

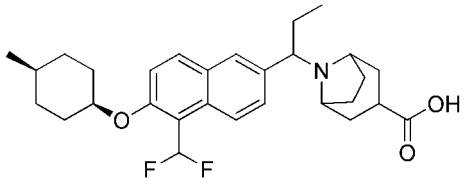
步驟5：8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯



向碳酸鉀(62 mg，0.45 mmol)及8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯HCl鹽(80 mg，0.39 mmol)之混合物中添加6-(1-溴丙基)-1-(二氟甲基)-2-((順-4-甲基環己基)氧基)萘於DMF中之溶液(3 mL，0.3 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。過濾混合物，且藉由HPLC(TFA方

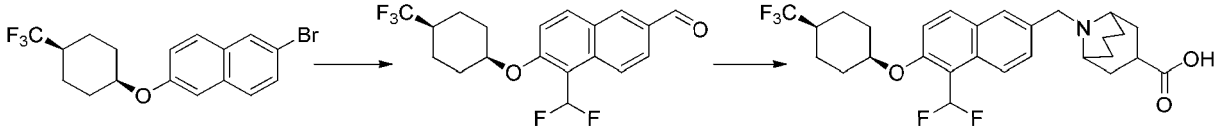
法)純化以收集在凍乾之後呈白色粉末狀之所要酯(81 mg，產率44%)。LCMS m/z 500.1 $[M+H]^+$

步驟6：8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

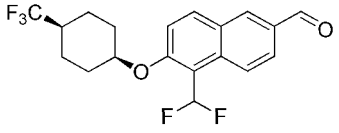


向含以上酯之THF(0.6 mL)及MeOH(0.6 mL)中添加含3 M NaOH之水(0.200 mL，0.600 mmol)。在55℃(熱板)下加熱反應混合物1小時。用2 N HCl中和，用MeOH稀釋，且藉由HPLC(TFA方法)純化以收集在凍乾之後呈白色粉末狀之所要酸之TFA鹽(67 mg，產率84%)。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.45 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40-7.78 (m, 3H), 4.89 (br. S., 1H), 4.51-4.65 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 3.26, 11.55 Hz, 1H), 3.37-3.50 (m, 1H), 2.86-3.05 (m, 1H), 2.49-2.64 (m, 1H), 2.35-2.48 (m, 1H), 1.86-2.33 (m, 10H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.46-1.63 (m, 3H), 1.27-1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.27 Hz, 3H), 0.79 (t, J = 7.28 Hz, 3H); LCMS m/z 486.1 $[M+H]^+$

實例100：9-((5-(二氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

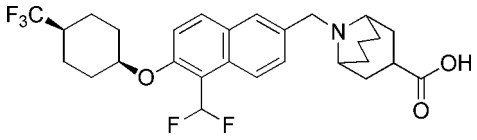


步驟1：5-(二氟甲基)-6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-2-萘甲醛



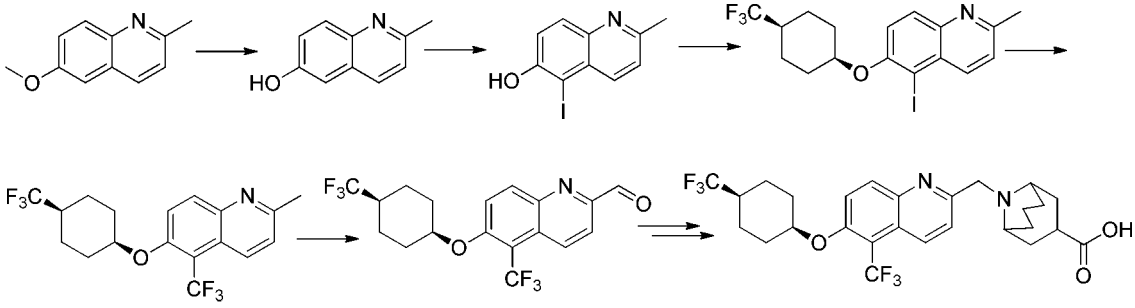
使用對於化合物5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醛所述之方法，自6-溴萘-2-醇及反-4-三氟甲基環己烷-1-甲磺酸酯製備標題化合物。ESI-MS $(M+H)^+$: 373.2

步驟2：9-((5-(二氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

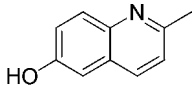


在100℃下攪拌5-(二氟甲基)-6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-2-萘甲醛(60 mg，0.161 mmol，1.0當量)、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯HCl鹽(32 mg，0.177 mmol，1.1當量)及異丙醇鈦(IV)(92 mg，0.323 mmol，2.0當量)於THF(3 mL)中之混合物1小時且冷卻至室溫。添加$NaBH(Oac)_3$(68 mg，0.323 mmol，2.0當量)且在100℃下攪拌混合物1小時。添加水(30 mL)且混合物用CH_2Cl_2(30 mL×2)萃取。合併之有機層用水(60 mL×2)洗滌且濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(PE/EA = 6:1)加以純化以得到呈無色固體狀之所要酯9-((5-(二氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯(30 mg，產率：34%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 540.1。接著使以上酯以產率：60%轉化成標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 12.54 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz,1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 3H), 2.21-1.93 (m, 8H), 1.76-1.56 (m, 8H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 526.3。

實例101：9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

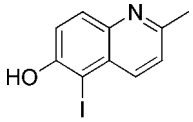


步驟1：2-甲基喹啉-6-醇



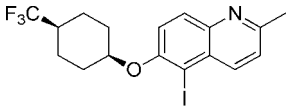
在-78℃下向6-甲氧基-2-甲基喹啉(根據參考文獻：Kitamura等人, J. Syn. Org. Chem. 2003 (15), 2415(其以全文引用的方式併入本文中)中所述之程序製備)(10 g，57.5 mmol)於150 mL二氯甲烷中之溶液中逐滴添加BBr_3(43.1 g，172.5 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液。使混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌16小時。在0℃下用甲醇小心淬滅反應且混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋。混合物水溶液用乙酸乙酯萃取(3×)。乾燥、過濾且濃縮合併之有機物以得到呈黃色固體狀之標題化合物(7.2 g)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 7.87-7.81 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 3H), 2.65 (s, 3H)。

步驟2：5-碘-2-甲基喹啉-6-醇



向2-甲基喹啉-6-醇(4.1 g，27.3 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液中添加N-碘丁二醯胺(9.2 g，40.9 mmol)及三氟乙酸(1.9 g，8.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。混合物用氨鹼化至pH = 7.5，且用100 mL水洗滌。乾燥且濃縮有機層。粗物質藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/乙酸乙酯8/1)加以純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(4.5 g)。^{1}H NMR (DMSO-d6, 300 MHz)δ 10.76 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H)。

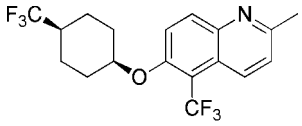
步驟3：5-碘-2-甲基-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉



在90℃下加熱5-碘-2-甲基喹啉-6-醇(8.0 g，28 mmol)、反-甲烷磺

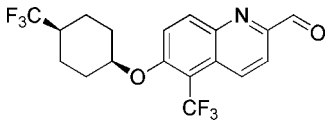
酸4-(第三丁基)環己酯(6.9 g，28 mmol，1.0當量)及碳酸銫(9.2 g，28 mmol)於第三丁醇(100 mL)中之混合物6小時。冷卻混合物且過濾。濃縮濾液且殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/乙酸乙酯20/1)加以純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(4.9 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H); ESI-MS $(M+H)^+$: 436.1。

步驟4：2-甲基-5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉



使用與對於化合物5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醛所述相同之程序，自5-碘-2-甲基-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉合成標題化合物以得到呈白色固體狀之標題化合物(40%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.68-1.58 (m, 2H); ESI-MS $(M+H)^+$: 378.1。

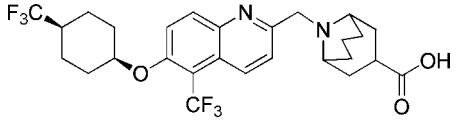
步驟5：5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-甲醛



向2-甲基-5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉(1當量)於二噁烷中之溶液中添加SeO_2(2.5當量)。在100℃下攪拌混合物1.5小時且濃縮。殘餘物藉由用庚烷及乙酸乙酯在矽膠上進行管柱層析加以純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(產率：36%)。^{1}H NMR

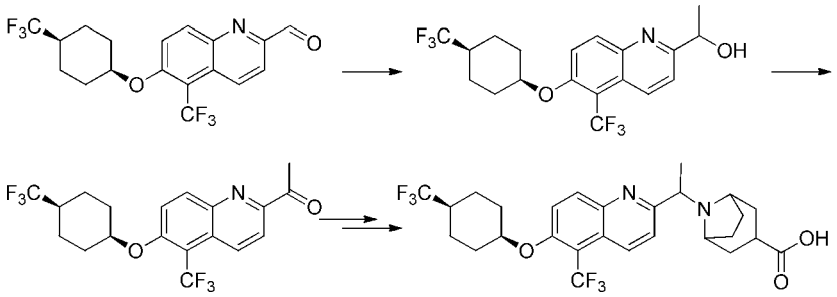
(400 MHz, $CDCl_3$)δ 10.18 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 4H), 1.73-1.65 (m, 2H); ESI-MS $(M+H)^+$: 392.0。

步驟6：9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

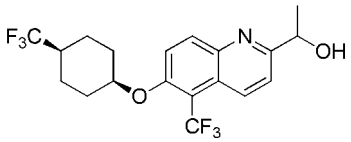


在室溫下攪拌9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯HCl鹽(67 mg，0.31 mmol)及三乙胺(0.05 mL，0.33 mmol)於1,2-二氯乙烷(2.0 mL)中之混合物20分鐘。接著添加5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)-環己基)氧基)喹啉-2-甲醛(80.0 mg，0.20 mmol)。接著在50℃下攪拌反應1小時，冷卻，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(86.7 mg，0.41 mmol)，且在室溫下將反應攪拌隔夜。LCMS顯示所要中間物(RT 1.50分鐘；MH+ 559.3)。用乙酸乙酯及鹽水處理，經硫酸鎂乾燥且濃縮。接著將粗物質溶解於四氫呋喃(2.0 mL)中。添加2.0 mL含1.0 M氫氧化鋰之水。在室溫下攪拌混合物3小時，接著用濃HCl中和，用乙酸乙酯萃取。濃縮有機層，且藉由HPLC純化以得到呈白色粉末狀之所要產物(35 mg)。LCMS: RT 1.43分鐘; MH+ 545.2; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.59 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.97 (br. S., 1H), 4.80-4.87 (m, 2H), 3.78 (br. S., 2H), 3.26-3.41 (m, 1H), 1.56-2.49 (m, 19H)。

實例102：8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

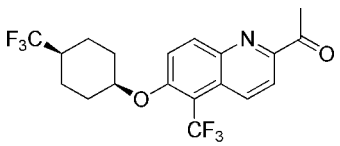


步驟1：1-(5-(三氟甲基)-6-(順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-喹啉-2-基)乙醇



在-78℃下在氬氣下向5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-喹啉-2-甲醛(200.0 mg，0.51 mmol)於無水四氫呋喃(4.0 mL，49 mmol)中之溶液中逐滴添加含1.4 M溴甲烷之甲苯/THF(溶劑混合物，75/25)(0.5476 mL，0.7667 mmol)。在-78℃下攪拌2小時之後，使反應少許升溫，隨後用飽和氯化銨淬滅，用乙酸乙酯萃取。乾燥、過濾且濃縮有機相。粗物質藉由ISCO(EtOAc/庚烷梯度，自0/100至100/0)純化以得到呈無色油狀之標題產物(133 mg)。LC-MS: RT 1.53分鐘; MH+ 408.0。

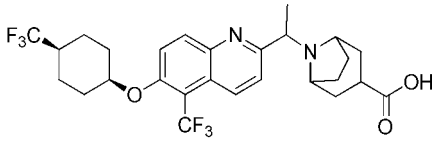
步驟2：1-(5-(三氟甲基)-6-(順-4-(三氟甲基)環己基)-氧基)喹啉-2-基)乙酮



向1-[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-喹啉-2-基]-乙醇(0.13 g，0.32 mmol)於乙腈(2.00 mL，38.3 mmol)中之溶液中添加戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷(0.271 g，0.638 mmol)。在室溫下攪拌隔夜之後，反應用乙酸乙酯稀釋，依次用$Na_2S_2O_3$/$NaHCO_3$(1:1)水溶液、水及鹽水洗滌。乾燥、過濾且濃縮有機相以得到呈白色粉末狀之所要產物(127 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: RT

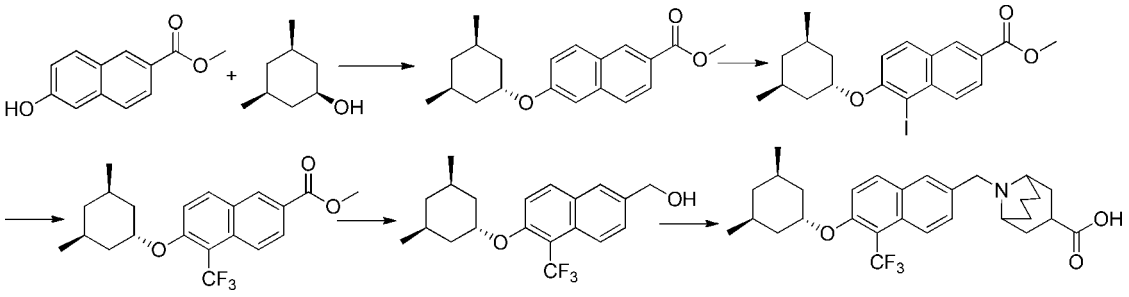
2.16分鐘; MH+ 405.9;

步驟3：8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

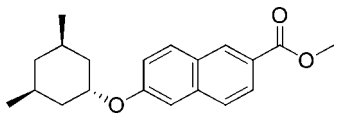


向1-[5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-喹啉-2-基]-乙酮(40.0 mg，0.0987 mmol)及8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯HCl鹽(30.45 mg，0.1480 mmol)於四氫呋喃(2.0 mL，24 mmol)中之混合物中添加乙酸(11.22 uL，0.1974 mmol)、四異丙醇鈦(33.66 mg，0.1184 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(41.83 mg，0.1974 mmol)，且在100℃下在微波中加熱反應10分鐘。LCMS顯示轉化率為40%之所要酯(RT 1.53分鐘，MH+ 559.0)，再添加1當量B及$Na(OAc)_3BH$，在100℃下在微波中再加熱10分鐘，轉化率改良至50%，再重複1次，轉化率為約60%。用EtOAc及水處理。有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將粗物質再溶解於四氫呋喃(1.0 mL，12 mmol)及甲醇(1.0 mL，25 mmol)中，用含3.0 M氫氧化鈉之水(1.0 mL，3.0 mmol)處理，在100℃下在微波中加熱10分鐘，用2 N HCl酸化，乾燥且濃縮有機相。粗物質藉由HPLC純化以得到呈白色粉末狀之所要產物(7 mg，雙TFA鹽)。LCMS: RT 1.46分鐘; MH+ 545.0; 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.72 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 5.10 (br. S., 1H), 4.71 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.02 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 2.93-3.10 (m, 1H), 1.93-2.62 (m, 11H), 1.68-1.91 (m, 9H);

實例103：9-((6-(((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

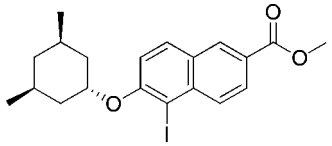


步驟1：6-((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯



攪拌6-羥基-萘-2-甲酸甲酯(1.00 g，4.94 mmol)、(順,順,順)-3,5-二甲基-環己醇(0.6341 g，4.945 mmol)及三苯基膦(2.354 g，8.977 mmol)於甲苯(20 mL，200 mmol)中之混合物20分鐘，接著在0℃下逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(1.1 mL，5.4 mmol)。混合物變澄清。在回流下將溶液攪拌隔夜。在濃縮之後，殘餘物用矽膠純化，用含0至20% EtOAc之己烷溶離以得到呈白色沈澱形式之6-(((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯(247 mg，16%)。LCMS顯示Rt = 2.39分鐘，M+H峰在m/z = 313.20處。

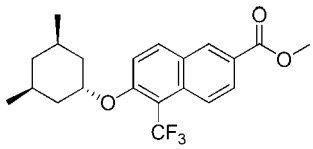
步驟2：6-((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-5-碘-2-萘甲酸甲酯



在Ar下在小瓶中加熱6-(((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯(247 mg，0.000791 mol)、N-碘丁二醯亞胺(199 mg，0.000886 mol)及四氯化鋯(28 mg，0.00012 mol)於二氯甲烷(5.07 mL，0.0791 mol)中之混合物至回流持續2小時。濾出沈澱且殘餘物用矽膠管柱純化，用含0至40% EtOAc之己烷溶離以得到呈固體狀之6-(((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-5-碘-2-萘甲酸甲酯(130 mg，38%)。LCMS: Rt = 2.59分鐘，m/z = 439.10 [M+1]。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δ 8.49 (s, 1H), 8.12-8.21 (m, 1H), 8.02-8.10 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.91 Hz, 1H),

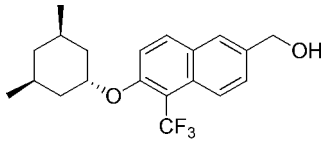
7.22 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 4.31-4.51 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.16 (d, J = 12.49 Hz, 2H), 1.13-1.76 (m, 8H), 0.91-1.03 (m, 6H), 0.57-0.75 (m, 1H)。

步驟3：6-(((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲酸甲酯



向6-((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-5-碘-2-萘甲酸甲酯(130 mg，0.30 mmol)、六甲基磷醯胺(0.26 mL，1.5 mmol)及碘化銅(I)(85 mg，0.44 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL，20 mmol)中之溶液中添加氟磺醯基二氟乙酸甲酯(0.19 mL，1.5 mmol)。在80℃下將混合物加熱隔夜。LCMS顯示所要產物峰，Rt = 2.49分鐘，m/z = 381.10 ([M+1], 100%)。蒸發溶劑且用EA/HE進行之C/C得到產物6-(((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲酸甲酯(106 mg，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δ 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.22 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 11.11 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.22 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 4.39-4.54 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 2H), 2.13 (d, J = 12.49 Hz, 1H), 1.06-1.75 (m, 7H), 0.96 (br. S., 6H), 0.54-0.75 (m, 1H)。

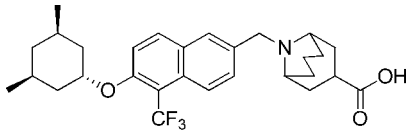
步驟4：(6-(((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲醇



向6-(((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲酸甲酯(103 mg，0.271 mmol)於四氫呋喃(4.2 mL，52 mmol)中之混合物中添加含1.00 M四氫鋁酸鋰之四氫呋喃(0.6769 mL，0.6769 mmol)。觀測到氣體逸出。接著在室溫下攪拌反應30分鐘，LCMS顯示完全轉

化。添加EtOAc且添加羅謝爾氏鹽(Rochele's salt)並攪拌30分鐘。有機層用鹽水洗滌，乾燥並蒸發，且在高真空下乾燥以得到所要產物(6-(((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲醇(84 mg，88%)。LCMS: RT = 2.17分鐘; m/z = 335.10, M-H2O; ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δ 8.20 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.30-4.49 (m, 1H), 2.11 (d, J = 12.30 Hz, 2H), 1.47-1.78 (m, 4H), 1.06-1.24 (m, 2H), 0.98 (s, 6H), 0.77-0.92 (m, 1H), 0.54-0.74 (m, 1H)。

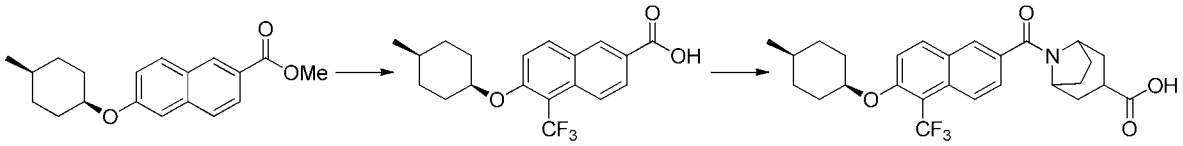
步驟5：9-((6-(((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



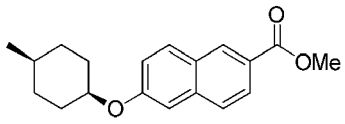
向[6-((反,反)-3,5-二甲基-環己基氧基)-5-三氟甲基-萘-2-基]-甲醇(84 mg，0.24 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(0.12456 mL，0.71512 mmol)於二氯甲烷(1.1 mL，17 mmol)中之溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯(0.036900 mL，0.47674 mmol)。形成白色沈澱。在室溫下攪拌溶液1小時。LCMS顯示無起始物質剩餘，且完全轉化成RT = 2.52分鐘的產物。混合物用DCM稀釋且用碳酸氫鈉水溶液及水洗滌，經MgSO4乾燥，過濾，濃縮。接著將粗物質溶解於N,N-二甲基甲醯胺(2.8 mL，36 mmol)中，依次添加9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯HCl鹽(104.74 mg，0.47674 mmol)及碳酸銫(233.00 mg，0.71512 mmol)。接著在80℃下加熱反應1小時。LCMS顯示無起始物質剩餘，且反應完成(RT = 1.73分鐘；m/z =518.3，MH+)。冷卻，反應混合物用EtOAc稀釋，用水洗滌(2x)。接著分離、乾燥且濃縮有機相。粗物質藉由HPLC純化，移除溶劑，接著將酯溶解於四氫呋喃(1.1 mL，14 mmol)

中，在室溫下用含1.0 M氫氧化鋰之水(1.6 mL，1.6 mmol)處理隔夜。用濃HCl酸化，乾燥且濃縮有機層。粗物質接著藉由HLPC純化以得到呈白色粉末狀之標題化合物(32 mg，27%)。LCMS: RT = 1.65分鐘; m/z = 504.3, MH+; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.28 (d, J = 8.91 Hz, 1H), 8.09-8.21 (m, 2H), 7.75 (d, J = 10.98 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.65-4.81 (m, 2H), 4.45-4.65 (m, 1H), 3.67 (d, J = 16.38 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.48-2.72 (m, 2H), 2.01-2.38 (m, 8H), 1.92 (d, J = 10.29 Hz, 2H), 1.48-1.82 (m, 4H), 1.04-1.21 (m, 2H), 0.99 (s, 6H), 0.56-0.77 (m, 1H)。

實例104：8-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



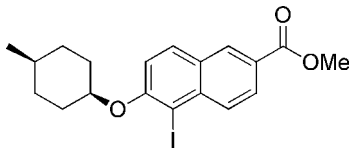
步驟1：6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯



在室溫下向6-羥基-2-萘甲酸甲酯(TCI，809 mg，4.00 mmol)、反-4-甲基-環己醇(913 mg，8.00 mmol)及三苯基膦(2.10 g，8.00 mmol)於甲苯(16 mL)中之懸浮液中添加偶氮二甲酸二異丙酯(1.68 mL，8.00 mmol)。在添加期間，懸浮液變成澄清溶液。在30分鐘之後，LCMS顯示反應完成。濃縮反應混合物且藉由在矽膠管柱上進行急驟層析加以純化以提供呈白色固體狀之所要產物(995 mg，產率83%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.51 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 1.51, 8.69 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.69 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.69 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.46, 8.88 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 3.21 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.09 (dd, J = 3.59, 13.03 Hz, 2H), 1.63-1.80 (m, 2H), 1.34-1.61

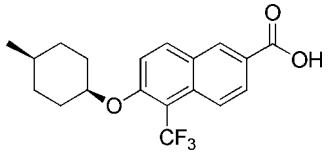
(m, 5H), 0.98 (d, J = 5.67 Hz, 3H); LCMS m/z 299.2 $[M+H]^+$

步驟2：5-碘-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯



向6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯(285 mg，0.955 mmol)及氯化銦(IV)(23 mg，0.1 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物中添加N-碘丁二醯亞胺(258 mg，1.15 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。其接著用飽和NaS_2O_3淬滅且用EtOAc萃取。有機相用飽和$NaHCO_3$洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由在矽膠管柱上進行急驟層析加以純化以提供呈灰白色固體狀之所要產物(341 mg，產率84%)。LCMS m/z 425.1 $[M+H]^+$

步驟3：6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲酸

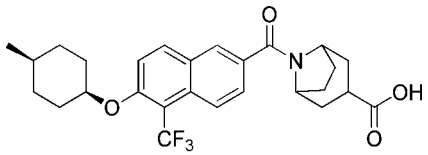


向5-碘-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯(212 mg，0.500 mmol)及碘化銅(I)(171 mg，0.899 mmol)之用N_2沖洗之混合物中依次添加DMF(2 mL)及六甲基磷醯胺(439 μL，2.50 mmol)。向此中添加氟磺醯基二氟乙酸甲酯(328 uL，2.50 mmol)，且在85℃下在N_2氛圍下加熱懸浮液1.5小時。反應混合物用EtOAc稀釋，濾出固體。有機相用鹽水洗滌(x3)，經$MgSO_4$乾燥，濃縮以提供呈油狀之粗甲酯。LCMS m/z 367.1 $[M+H]^+$

將以上酯溶解於MeOH(2 mL)及THF(2 mL)中，且添加3 M NaOH(0.5 mL，1.50 mmol)。在100℃下用微波輻射加熱混合物10分鐘，用1 N HCl酸化，且用EtOAc稀釋。有機相用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮以得到固體，其用MeCN濕磨以得到呈灰白色固體狀之所

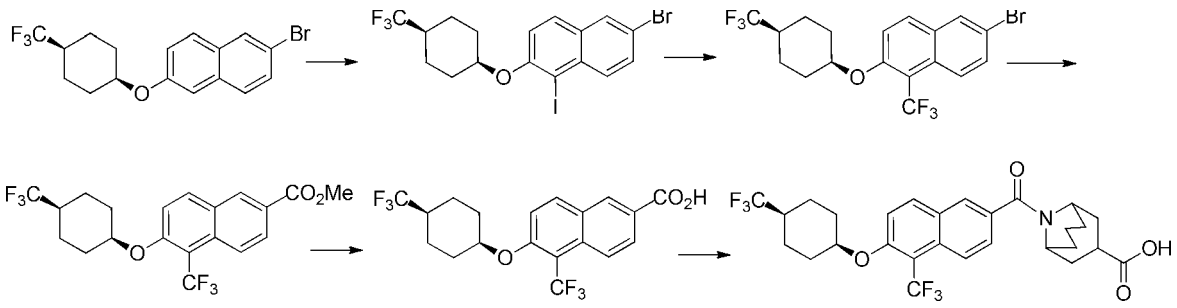
要酸(172 mg，98%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.60 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 8.17-8.29 (m, 2H), 8.06-8.14 (m, 1H), 7.57 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 4.97 (br. S., 1H), 1.95-2.14 (m, 2H), 1.64-1.81 (m, 2H), 1.38-1.61 (m, 5H), 0.98 (d, J = 5.29 Hz, 3H); LCMS m/z 353.1 $[M+H]^+$

步驟4：8-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

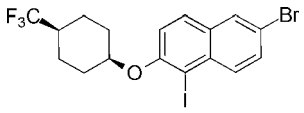


向6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲酸(18 mg，0.051 mmol)及8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯HCl鹽(13 mg，0.063 mmol)於DMF(0.5 mL)中之混合物中依次添加HATU(23 mg，0.060 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(45 uL)。在室溫下攪拌混合物10分鐘。向以上混合物中添加AcOH(5.8 uL，0.10 mmol)，且在室溫下攪拌10分鐘以淬滅反應。接著添加3 M NaOH(0.2 mL，0.6 mmol)且在100℃下用微波輻射加熱5分鐘。其用1 N HCl酸化，且藉由HPLC(TFA方法)純化以得到呈白色固體狀之所要酸(18 mg，產率72%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.26 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.96 (br. S., 1H), 4.87 (br. S., 1H), 4.24 (br. S., 1H), 2.93-3.09 (m, 1H), 1.80-2.26 (m, 10H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.41-1.61 (m, 5H), 0.98 (d, J = 5.52 Hz, 3H); LCMS m/z 490.2 $[M+H]^+$

實例105：9-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

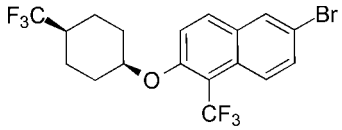


步驟1：6-溴-1-碘-2-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘



向2-溴-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘(3.00 g，8.04 mmol，1.0當量)及NIS (1.99 g，8.85 mmol，1.1當量)於CH_3CN(50 mL)中之溶液中添加TFA(90 mg，0.80 mmol，0.1當量)。在室溫下將混合物攪拌隔夜。藉由減壓移除溶劑且將殘餘物溶解於EtOAc(100 mL)中。溶劑用水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 9/1)加以純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(3.6 g，產率：90%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 2.21-2.00 (m, 5H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2 H)。

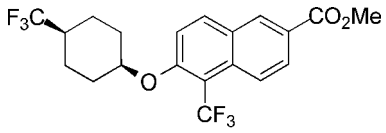
步驟2：6-溴-1-(三氟甲基)-2-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘



向6-溴-1-碘-2-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘(3.00 g，6.04 mmol)、CuI(2.87 g，15.10 mmol，2.5當量)及DIPEA(7.79 g，60.40 mmol，10.0當量)於DMF(50 mL)中之混合物中添加$FSO_2CF_2CO_2CH_3$(11.59 g，60.40 mmol，10.0當量)。在85℃下攪拌混合物16小時且冷卻。混合物用水(200 mL)稀釋且用EtOAc(100 mL×2)萃取。合併之有機層用水(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌。移除溶劑且

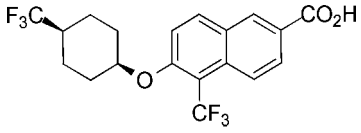
殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 9/1)加以純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(2.4 g，產率91%)。

步驟3：5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯



向高壓釜中依次添加6-溴-1-(三氟甲基)-2-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘(1.32 g，3.0 mmol)於MeOH(50 mL)中之溶液、$PdCl_2$(dppf)(245 mg，0.3 mmol，0.1當量)及TEA(1.26 mL，9.0 mmol，3.0當量)。在100℃下在CO(15 atm)下攪拌混合物4小時。冷卻混合物且濃縮。粗產物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 4/1)加以純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(750 mg，產率62%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 2.0 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.68-1.56 (m, 2H); ESI-MS $(M+H)^+$: 421.1。

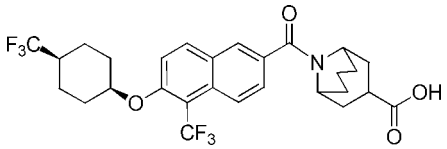
步驟4：5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲酸



向5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯(750 mg，1.78 mmol)於MeOH(10 mL)中之混合物中添加NaOH(214 mg，5.36 mmol，3.0當量)。在70℃下攪拌混合物2小時。接著冷卻混合物至室溫且濃縮。將殘餘物懸浮於3 mL水中且用1 N HCl酸化至pH = 6。藉由過濾收集白色固體且乾燥以得到標題化合物(660 mg，產率90%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.20-8.18

(m, 2H), 8.10 (dd, J = 1.6 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 6H); ESI-MS $(M+H)^+$: 407.1。

步驟5：9-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

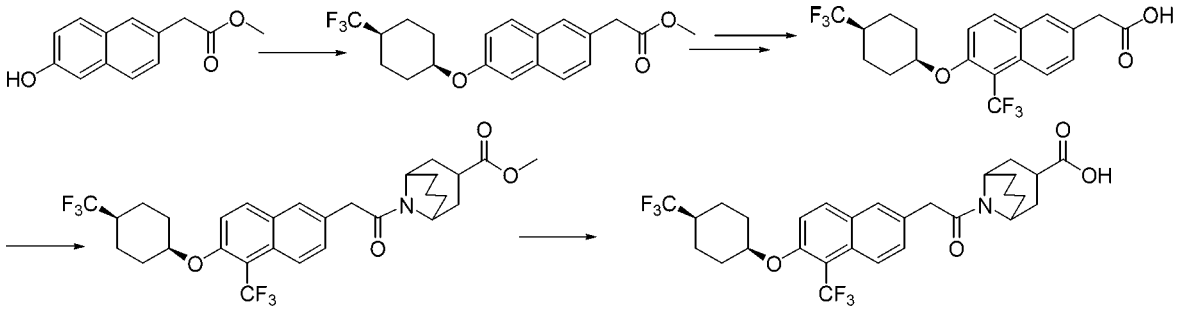


向5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲酸(120 mg，0.30 mmol)於3 mL DMF中之溶液中添加9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯HCl鹽(60 mg，0.33 mmol，1.1當量)、HOBT(60 mg，0.45 mmol，1.5當量)、TEA(91 mg，0.9 mmol，3.0當量)及EDCI(85 mg，0.45 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。溶液用水(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(DCM/MeOH = 50/1)加以純化以得到呈無色油狀之所要酯(80 mg，產率63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.13-1.95 (m, 6H), 1.91-1.82 (m, 8H), 1.75-1.59 (m, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 572.2。

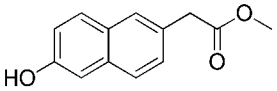
向以上酯(80 mg，0.14 mmol)於MeOH/H_2O(5 mL，1:1)中之溶液中添加LiOH(10 mg，0.42 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌混合物16小時。藉由減壓移除溶劑且將殘餘物懸浮於水(1 mL)中。混合物用1 N HCl酸化至pH = 6。藉由過濾收集固體且藉由HPLC(MeCN/H_2O-0.05% TFA)純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(26 mg，產率33%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J

= 9.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.28-2.21(m, 1H), 2.19-2.07 (m, 6H), 1.99-1.71 (m, 13H); ESI-MS $(M+H)^+$: 558.2。

實例106：9-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

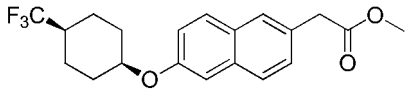


步驟1：2-(6-羥基萘-2-基)乙酸甲酯



向2-(6-羥基萘-2-基)乙酸(830 mg，4.1 mmol)於20 mL MeOH中之溶液中添加4滴濃H_2SO_4。在回流下加熱反應混合物16小時且濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 4/1)加以純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(710 mg，產率80%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.70 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.62 (s, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 216.9。

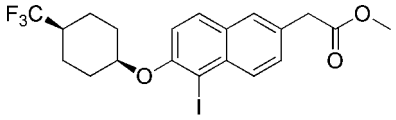
步驟2：2-(6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙酸甲酯



在回流下加熱2-(6-羥基萘-2-基)乙酸甲酯(710 mg，3.28 mmol)、反-甲烷磺酸4-(三氟甲基)環己酯(1.2 g，4.93 mmol，1.5當量)及Cs_2CO_3(1.6 g，4.93 mmol，1.5當量)於10 mL t-BuOH中之混合物16小時且冷卻。將混合物傾入50 mL水中且用EtOAc(30 mL×3)萃取。乾燥且濃縮合併之有機物以得到深棕色固體(560 mg，產率50%)，ESI-MS

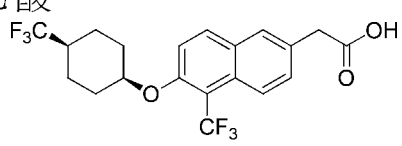
$(M+H)^+$: 353.1。接著使粗物質於含濃H2SO4之甲醇中回流以使酸轉化成相應甲酯。處理且在矽膠管柱上純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(535 mg，產率：91%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 4.73-4.71 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 4H), 1.62-1.58 (m, 2H); ESI-MS $(M+H)^+$: 367.1。

步驟3：2-(5-碘-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙酸甲酯



向2-(6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙酸甲酯(535 mg，1.46 mmol)於MeCN(5 mL)中之溶液中依次添加NIS(361 mg，1.60 mmol，1.1當量)及TFA(50 mg，0.44 mmol，0.3當量)。在室溫下攪拌混合物16小時。反應混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc(50 mL×3)萃取。乾燥且濃縮合併之有機層。粗產物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 20/1)加以純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(500 g，產率：70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.22-2.05 (m, 5H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H)。

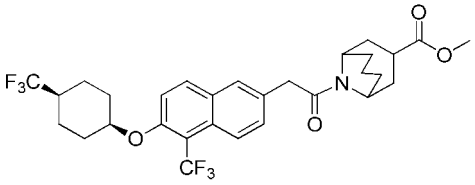
步驟4：2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙酸



根據用於6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲酸之程序，自2-(5-碘-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙酸甲酯製

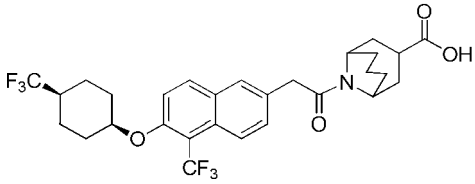
備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.18-1.24 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 6H); ESI-MS $(M+H)^+$: 421.1。

步驟5：9-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯



向2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙酸(200 mg，0.476 mmol，1.0當量)及9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯HCl鹽(96 mg，0.524 mmol，1.1當量)於CH_2Cl_2(10 mL)中之溶液中依次添加HATU(362 mg，0.952 mmol，2.0當量)及TEA(96 mg，0.952 mmol，2.0當量)。在室溫下攪拌混合物5小時且用20 mL水稀釋。混合物用DCM(20 mL×3)萃取且乾燥並濃縮合併之有機物。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 4:1)加以純化以得到呈無色油狀之標題化合物(220 mg，產率：80%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 1 H), 4.87 (s, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.90-1.50 (m, 16H); ESI-MS $(M+H)^+$: 586.2。

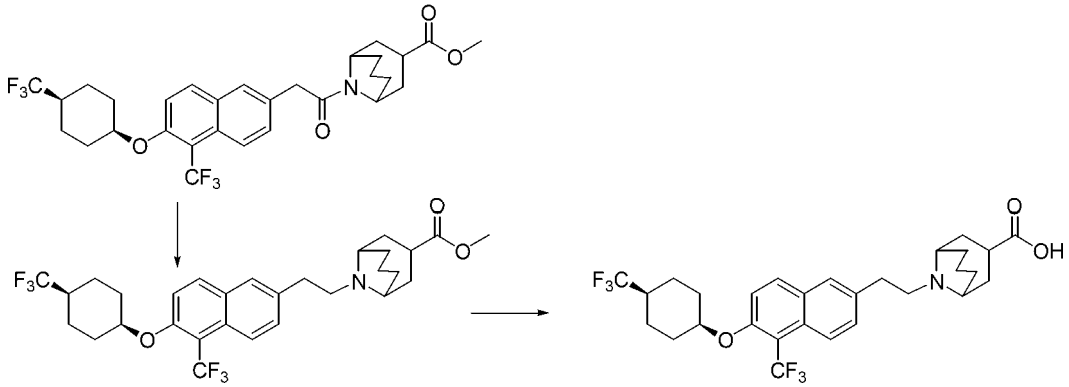
步驟6：9-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



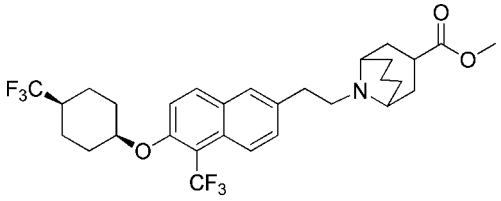
根據用於實例104之程序製備呈白色固體狀之標題化合物(15

mg，產率：23%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 3H), 2.04-1.54 (m, 16H); ESI-MS $(M+H)^+$: 572.3。

實例107：9-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

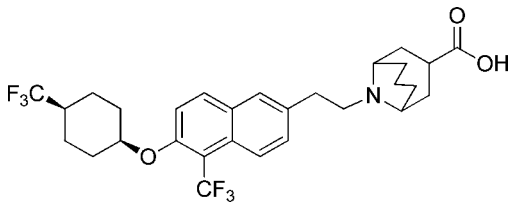


步驟1：9-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯



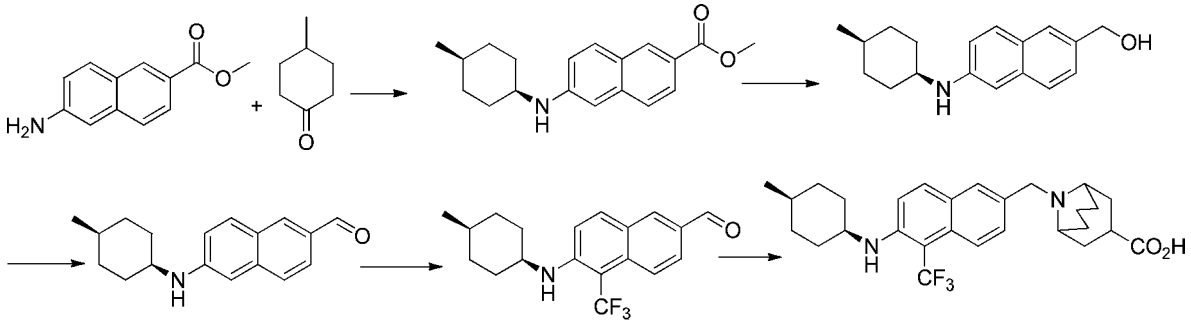
在60℃下攪拌9-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯(200 mg，0.342 mmol，1.0當量)及BH_3/THF(3.4 mL，1 M，3.42 mmol，10.0當量)於THF(5 mL)中之混合物6小時且用30 mL水稀釋。混合物用DCM(30 mL×3)萃取且乾燥並濃縮合併之有機物。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 4:1)加以純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(60 mg，產率：31%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 572.1。

步驟2：9-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

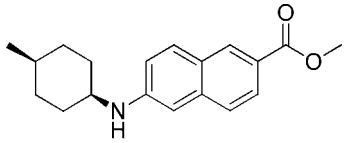


根據用於實例104之程序製備呈白色固體狀之標題化合物(40 mg，產率：69%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 6H), 2.22-2.01 (m, 5H), 1.90-1.70 (m, 8H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 558.1。

實例108：9-((6-((順-4-甲基環己基)胺基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



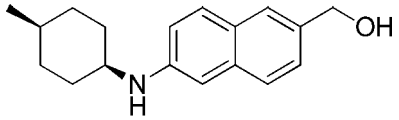
步驟1：6-((順-4-(甲基)環己基)胺基)-2-萘甲酸甲酯



向6-胺基-2-萘甲酸甲酯(1.2 g，6.0 mmol，1.0當量)及4-甲基環己酮(900 mg，8.0 mmol，1.3當量)於DCE(20 mL)中之溶液中添加$NaBH(Oac)_3$(2.6 g，12.0 mmol，2.0當量)及HOAc(720 mg，12.0 mol，2.0當量)。在80℃下攪拌混合物16小時且冷卻。將混合物分配於DCM(30 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(30 mL)之間。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮以產生粗產物，其用MeOH(5 mL×3)洗滌以得到呈黃色固體狀之標題化合物(712 mg，產率：40%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.39 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H),

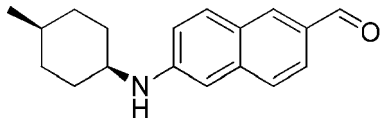
7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 3H), 1.31-1.21 (m, 2H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 298.2。

步驟2：(6-((順-4-(甲基)環己基)胺基)萘-2-基)甲醇



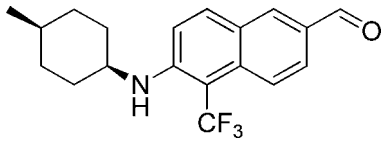
在0℃下向6-((順-4-(甲基)環己基)胺基)-2-萘甲酸甲酯(179 mg，0.6 mmol，1.0當量)於無水THF(2 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$(31 mg，0.8 mmol，1.5當量)。在0℃下攪拌混合物2小時且用$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$淬滅。混合物用水(15 mL)稀釋且用EtOAc(15 mL×2)萃取。乾燥且濃縮合併之有機層以得到呈黃色油狀之標題化合物(130 mg，產率：80%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。ESI-MS $(M+H)^+$: 270.2。

步驟3：6-((順-4-(甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醛



在室溫下攪拌(6-((順-4-(甲基)環己基)胺基)萘-2-基)甲醇(134 mg，0.5 mmol，1.0當量)及MnO_2(440 mg，5.0 mmol，10.0當量)於DCM(5 mL)中之混合物16小時。過濾混合物且濃縮濾液以得到呈黃色油狀之標題化合物(81 mg，產率：60%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。ESI-MS $(M+H)^+$: 268.2。

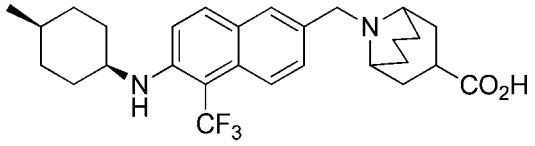
步驟4：6-((順-4-甲基環己基)胺基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛



在80℃下在密封管中加熱6-((順-4-(甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醛(400 mg，1.5 mmol，1.0當量)及1-三氟甲基-1,3-二氫-3,3-二甲基-1,2-

苯并碘氧雜戊環(參考文獻參見M.S. Wiehn等人 J. Fluorine Chem. 131 (2010)第951頁，其以全文引用的方式併入本文中)(741 mg，2.25 mmol，1.5當量)於CAN(4 mL)中之混合物16小時。冷卻混合物至室溫，且分配於DCM(30 mL)與H_2O(30 mL)之間。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 6/1)加以純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(200 mg，產率：60%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 10.04 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 3H), 1.27-1.21 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 336.2。

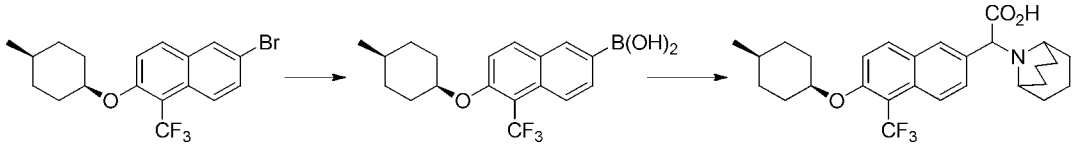
步驟5：9-((6-((順-4-甲基環己基)胺基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



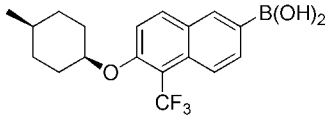
向9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯HCl鹽(26 mg，0.12 mmol)於THF(0.7 mL)中之混合物中添加三乙胺(17 μL，0.12 mmol)，且在室溫下攪拌15分鐘。向此混合物中依次添加6-((順-4-甲基環己基)胺基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛(34 mg，0.10 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(28 mg，0.13 mmol)及乙酸(6.8 μL，0.12 mmol)。在100℃下用微波輻射加熱反應混合物20分鐘。向以上混合物中添加含3 M NaOH之水(0.5 mL，2 mmol)及MeOH(0.8 mL)。在100℃下用微波輻射加熱反應混合物10分鐘，其用1 N HCl中和，過濾且藉由HPLC(TFA方法)純化以收集在凍乾之後呈白色粉末狀之所要酸(35 mg，產率58%)。^1H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4)δ 7.83-8.11 (m, 3H), 7.60 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 4.50-4.73 (m, 2H), 3.92 (br. S., 1H), 3.62 (br. S.,

2H), 3.34-3.47 (m, 1H), 2.47-2.65 (m, 2H), 1.99-2.38 (m, 6H), 1.45-1.96 (m, 9H), 1.12-1.36 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.42 Hz, 3H); LCMS m/z 489.1 $[M+H]^+$

實例109：2-(9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-2-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙酸

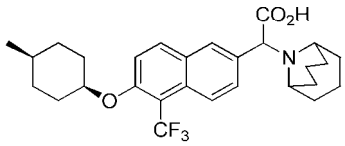


步驟1：(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)硼酸



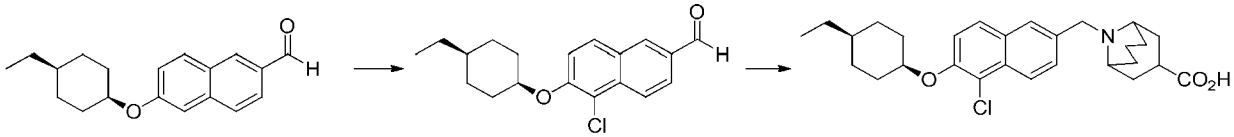
在-78℃下在N_2下向根據用於6-溴-1-(三氟甲基)-2-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘之程序，自反-4-甲基環己醇製備的6-溴-2-((順-4-甲基環己基)氧基)-1-(三氟甲基)萘(774 mg，2.00 mmol)於THF(4 mL)中之溶液中逐滴添加含2.5 M正丁基鋰之己烷(0.96 mL，2.4 mmol)。在-78℃下攪拌反應混合物30分鐘。添加硼酸三異丙酯(0.69 mL，3.0 mmol)，且在-78℃下攪拌1小時。反應用1 N HC1淬滅，且用EtOAc萃取。有機相用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由在矽膠管柱上進行急驟層析，用EtOAc/MeOH/AcOH(100:10:1)溶離加以純化以得到呈白色固體狀之所要硼酸(234 mg，產率33%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.00-8.19 (m, 3H), 7.76 (dd, J = 1.13, 8.69 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 4.89 (br, s, 1H), 1.91-2.15 (m, 2H), 1.59-1.79 (m, 2H), 1.38-1.57 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.29 Hz, 3H); LCMS m/z 353.1 $[M+H]^+$

步驟2：2-(9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-2-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙酸

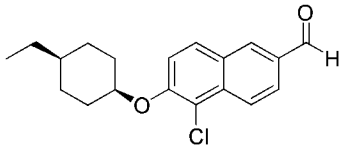


向乙醛酸水合物(21 mg，0.23 mmol)及(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)硼酸(67 mg，0.19 mmol)於1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(2 mL)中之混合物中添加9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷HCl鹽(46 mg，0.28 mmol)。向以上懸浮液中添加N,N-二異丙基乙基胺(50 μL，0.28 mmol)，且在室溫下攪拌2天。混合物藉由HPLC(TFA方法)純化以收集在凍乾之後呈白色粉末狀之所要產物(3 mg，產率3%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.22-8.28 (m, 2H), 8.10 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.93 (br. S., 1H), 3.38-4.03 (m, 2H), 1.23-2.35 (m, 21H), 0.95 (d, J = 5.29 Hz, 3H); LCMS m/z 490.1.1 $[M+H]^+$

實例110：9-((5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

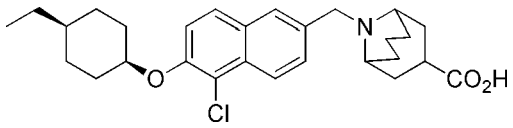


步驟1：5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醛



在100℃下用微波輻射加熱6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醛(1.41 g，5.00 mmol)、N-氯丁二醯亞胺(801 mg，6.00 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液20分鐘。將混合物分配於EtOAc與鹽水之間。有機相用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮以得到呈淺黃色固體狀之所要醛(1.84 g，產率100%)。LCMS m/z 317.0 $[M+H]^+$

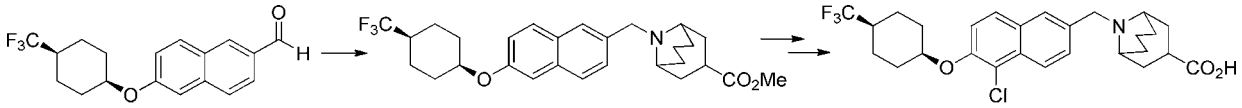
步驟2：9-((5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



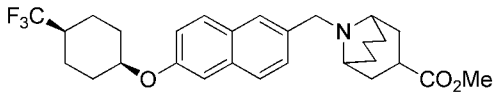
向9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯HCl鹽(46 mg，0.21 mmol)及5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醛(56 mg，0.15 mmol)於THF(1 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(46 mg，0.22 mmol)。在100℃下用微波輻射加熱反應溶液20分鐘。

向以上混合物中添加含3 M NaOH之水(0.8 mL，2 mmol)及MeOH(0.8 mL)，且在100℃下用微波輻射加熱10分鐘。其用1 N HCl中和。過濾且藉由HPLC(TFA方法)純化以收集在凍乾之後呈白色粉末狀之所要產物之TFA鹽(47 mg，產率53%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.29 (d, J = 8.69 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.89, 8.69 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 4.88 (br. S., 1H), 4.61-4.75 (m, 2H), 3.64 (br. S., 2H), 3.41 (t, J = 9.25 Hz, 1H), 2.56 (br. S., 2H), 1.42-2.39 (m, 16H), 1.17-1.40 (m, 3H), 0.93 (t, J = 6.99 Hz, 3H); LCMS m/z 470.0 $[M+H]^+$

實例111：9-((5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



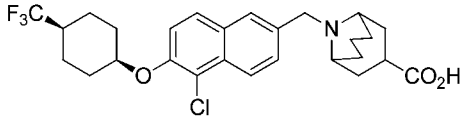
步驟1：9-((6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯



向6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醛(161 mg，0.500 mmol)及9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯HCl鹽(132 mg，0.600 mmol)於THF(2 mL)中之混合物中添加乙酸(43 μL，0.76 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(159 mg，0.750 mmol)。接著在100℃下用微波輻射加

熱反應混合物20分鐘。將其分配於EtOAc與鹽水之間。有機相用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由在矽膠管柱上進行急驟層析加以純化以得到呈無色油狀之所要酯(215 mg，產率88%)。LCMS m/z 490.1 $[M+H]^+$

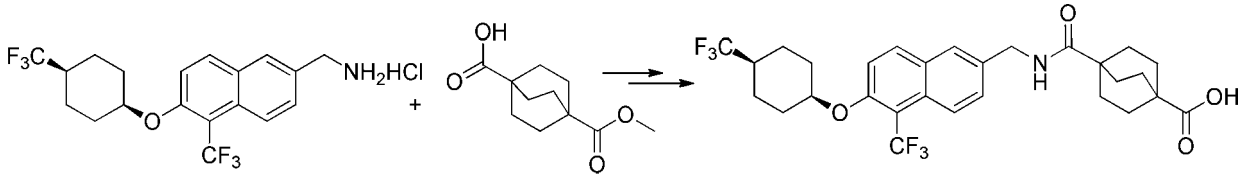
步驟2：9-((5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



在80℃下用微波輻射加熱9-((6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯(98 mg，0.20 mmol)、N-氯丁二醯亞胺(41 mg，0.31 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液20分鐘。混合物藉由HPLC(TFA方法)純化以得到酯中間物(53 mg，產率42%)。LCMS m/z 524.0 $[M+H]^+$。

將以上酯溶解於THF(0.6 mL)及MeOH(0.6 mL)中，添加含3 M NaOH之水(0.2 mL，0.6 mmol)，且在50℃(熱板)下加熱1小時。其用1 N HCl中和，且藉由HPLC(TFA方法)純化以得到在凍乾之後呈白色粉末狀之所要產物(34 mg，產率64%)。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.32 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.11 (br. S., 1H), 7.93 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.95 (br. S., 1H), 4.61-4.78 (m, 2H), 3.65 (d, J = 15.56 Hz, 2H), 3.36-3.46 (m, 1H), 2.58 (d, J = 9.29 Hz, 2H), 2.02-2.38 (m, 9H), 1.64-2.01 (m, 8H); LCMS m/z 510.0 $[M+H]^+$。

實例112：4-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺甲醯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸



向(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲胺鹽酸鹽(100 mg，0.25 mmol)於2 mL DMF中之溶液中添加4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(60 mg，0.28 mmol，1.1當量)、HOBT(51 mg，0.38 mmol，1.5當量)、TEA(76 mg，0.75 mmol，3.0當量)及EDCI(73 mg，0.38 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。溶液用水(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(DCM/MeOH = 50/1)加以純化以得到呈無色油狀之相應甲酯(56 mg，產率：37%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 586.2。

向以上酯(56 mg，0.096 mmol)於MeOH/H2O(5 mL，1:1)中之溶液中添加NaOH(12 mg，0.287 mmol，3.0當量)。在65℃下將混合物攪拌隔夜。藉由減壓移除溶劑且將殘餘物懸浮於水(1 mL)中。混合物用1 N HCl酸化至pH = 6。所得混合物藉由逆相HPLC(MeCN/H2O-0.05% TFA)純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(30 mg，產率：55%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD)δ 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 18H); ESI-MS (M+H)+: 572.1。

實例113：N-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基羰基)-1-胺基茚烷-6-甲酸

根據實例105之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.4 Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.74-5.71 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 3H), 1.83-1.72 (m, 6H); ESI-MS (M+H)+: 566.2。

實例114：N-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基羰基)-6-胺基吲哚-3-甲酸

根據實例105之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 6H); ESI-MS $(M+H)^+$: 565.1。

實例115：N-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基羰基)-2-氮雜雙環[1.2.3]辛烷-7-甲酸

根據實例105之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.0 Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 3H), 1.97-1.60 (m, 14H); ESI-MS $(M+H)^+$: 544.1。

實例116：N-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基羰基)-十氫異喹啉-5-甲酸

根據實例105之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.02-1.48 (m, 13H), 1.45-1.30 (m, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 572.2。

實例117：2-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙醯基)-2-氮雜雙環[1.2.3]辛烷-7-甲酸

根據實例106之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,

CD_3OD)δ: 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.70-4.69 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 3.90 (AB, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 3H), 2.00-1.61 (m, 14H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 558.1

實例118：2-(2-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙醯基)-2-氮雜雙環[1.2.3]辛烷-7-甲酸

根據實例106之方法製備標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 12.53 (br s, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.78-7.51 (m, 3H), 5.05 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.13-1.56 (m, 15H); ESI-MS $(M+H)^+$: 512.3

實例119：4-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

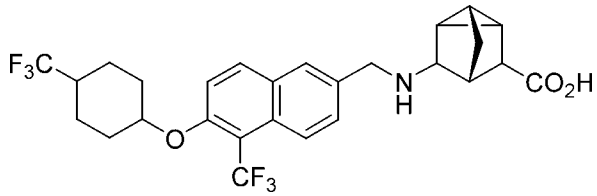
根據實例85之方法製備標題化合物。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.19-2.06 (m, 3H), 1.74-1.65 (m, 12H), 1.45-1.41 (m, 6H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 558.2

實例120：4-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

根據實例85之方法製備標題化合物。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)d: 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.30-4.28 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 2.35-2.09 (m, 5H), 1.92-1.81 (m, 8H), 1.79-1.61 (m, 6H); ESI-MS $(M+H)^+$: 559.9

實例121：7-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-

2-基)甲基)胺基)-三環[3.1.1.0]庚烷-5-甲酸



根據實例85之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.34-4.31 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.91 (s, 0.5H), 2.60 (s, 0.5H), 2.55 (s, 0.5H), 2.49 (s, 0.5H), 2.21-2.02 (m, 3H), 1.78-1.45 (m, 11H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 528.1

實例122：8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

根據實例88之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.46-4.45 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.22-2.02 (m, 7H), 1.92-1.81 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 9H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 543.9

實例123：3-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)-7,7-二甲基雙環[2.2.1]庚烷-4-甲酸

根據實例85之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 8H), 1.33-1.06 (m, 5H), 0.97 (s, 6H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 557.9

實例124：8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)

乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

根據實例93之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.32 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.89 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.89, 9.06 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.57 (d, J = 6.42 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 6.67 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 2.88-3.06 (m, 1H), 2.48-2.61 (m, 1H), 1.90-2.40 (m, 9H), 1.84 (d, J = 6.42 Hz, 3H), 1.72 (t, J = 12.84 Hz, 2H), 1.37-1.61 (m, 5H), 0.97 (d, J = 5.29 Hz, 3H); LCMS m/z 490.3 [M+H]+

實例125：9-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例104之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.26 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.90-4.98 (m, 2H), 4.01 (br. s., 1H), 3.31-3.45 (m, 1H), 1.85-2.25 (m, 10H), 1.63-1.82 (m, 4H), 1.40-1.60 (m, 5H), 0.98 (d, J = 5.52 Hz, 3H); LCMS m/z 504.3 [M+H]+

實例126：9-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜-7-氧雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例97之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.28 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.08-8.19 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.80 (br. s., 2H), 3.75-4.08 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 2.33-2.38 (m, 2H), 1.96-2.13 (m, 2H), 1.70 (t, J = 13.18 Hz, 2H), 1.37-1.60 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.77 Hz, 3H); LCMS m/z 492.2 [M+H]+

實例127：8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)

丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

根據實例93之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.32 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.58 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.01, 11.55 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 2.84-3.03 (m, 1H), 2.35-2.65 (m, 2H), 2.01-2.32 (m, 8H), 1.87-1.99 (m, 2H), 1.70 (t, J = 13.05 Hz, 2H), 1.35-1.59 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.77 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H); LCMS m/z 504.3 [M+H]+

實例128：9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例93之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.33 (br. s., 1H), 8.06-8.22 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.72-4.95 (m, 1H), 4.18-4.32 (m, 1H), 3.30-3.49 (m, 1H), 3.09-3.23 (m, 1H), 1.37-2.63 (m, 21H), 0.98 (d, J = 5.77 Hz, 3H), 0.77 (t, J = 7.28 Hz, 3H); LCMS m/z 518.3 [M+H]+

實例129：9-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-7-羥基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例97之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.28 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.07-8.18 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.55-4.72 (m, 2H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.02-4.30 (m, 1H), 3.62-3.81 (m, 2H), 2.22-2. 88 (m, 4H), 1.80-2.28 (m, 7H), 1.70 (t, J = 13.05 Hz, 2H), 1.36-1.59 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.77 Hz, 3H); LCMS m/z 506.3 [M+H]+

實例130：8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1

根據實例94之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.33 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 1.63, 9.16 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.51-4.63 (m, 1H), 4.41 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.46-3.55 (m, 1H), 2.89-3.04 (m, 1H), 2.48-2.66 (m, 1H), 2.12-2.41 (m, 4H), 1.91-2.10 (m, 5H), 1.84 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 1.72 (t, J = 13.05 Hz, 2H), 1.39-1.60 (m, 5H), 0.98 (d, J = 5.77 Hz, 3H); LCMS m/z 490.2 [M+H]+

實例131：8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2

根據實例95之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.31 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.47-4.61 (m, 1H), 4.39 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.43-3.52 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 6.09, 11.73 Hz, 1H), 2.47-2.63 (m, 1H), 2.10-2.38 (m, 4H), 1.89-2.09 (m, 5H), 1.83 (d, J = 6.53 Hz, 3H), 1.70 (t, J = 13.18 Hz, 2H), 1.36-1.58 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.77 Hz, 3H); LCMS m/z 490.3 [M+H]+

實例132：9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例99之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.43 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.41, 15.69 Hz, 2H), 7.40-7.79 (m, 3H), 4.99-5.26 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.11-4.27 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 1H), 3.08-3.24 (m, 1H), 1.82-2.63 (m, 11H), 1.78 (d, J = 6.53 Hz, 3H), 1.71 (t, J = 13.43 Hz, 3H), 1.49-1.63 (m, 3H), 1.25-1.32 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.02 Hz, 3H); LCMS m/z 486.1 [M+H]+

實例133：8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)

乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

根據實例99之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.44 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41-7.76 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51-4.61 (m, 1H), 4.38 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 6.12, 11.70 Hz, 1H), 2.47-2.63 (m, 1H), 2.10-2.36 (m, 4H), 1.89-2.09 (m, 5H), 1.83 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.49-1.63 (m, 3H), 1.25-1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.27 Hz, 3H); LCMS m/z 472.1 [M+H]+

實例134：8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

根據實例99之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.41 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.98-8.13 (m, 2H), 7.42-7.77 (m, 3H), 4.87-4.92 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.02 (br. s., 2H), 2.89-3.08 (m, 1H), 2.42-2.63 (m, 2H), 1.96-2.23 (m, 8H), 1.71 (t, J = 13.43 Hz, 2H), 1.49-1.63 (m, 3H), 1.23-1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.02 Hz, 3H); LCMS m/z 458.1 [M+H]+

實例135：9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.45 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 8.00-8.14 (m, 2H), 7.41-7.78 (m, 3H), 4.87-4.94 (m, 1H), 4.69-4.79 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 3.34-3.47 (m, 1H), 3.07-3.21 (m, 1H), 1.80-2.63 (m, 13H), 1.48-1.78 (m, 6H), 1.24-1.43 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.02 Hz, 3H), 0.76 (t, J = 7.28 Hz, 3H); LCMS m/z 500.1 [M+H]+

實例136：8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1

根據實例133之方法製備標題化合物且藉由對掌性層析純化。^{1}H

NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.44 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41-7.76 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51-4.61 (m, 1H), 4.38 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 6.12, 11.70 Hz, 1H), 2.47-2.63 (m, 1H), 2.10-2.36 (m, 4H), 1.89-2.09 (m, 5H), 1.83 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.49-1.63 (m, 3H), 1.25-1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.27 Hz, 3H); LCMS m/z 472.1 [M+H]+

實例137：8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1

根據實例133之方法製備標題化合物且藉由對掌性層析純化。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.44 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41-7.76 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51-4.61 (m, 1H), 4.38 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 6.12, 11.70 Hz, 1H), 2.47-2.63 (m, 1H), 2.10-2.36 (m, 4H), 1.89-2.09 (m, 5H), 1.83 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.49-1.63 (m, 3H), 1.25-1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.27 Hz, 3H); LCMS m/z 472.1 [M+H]+

實例138：9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物1

根據實例132之方法製備標題化合物，且藉由對掌性層析純化。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.43 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.41, 15.69 Hz, 2H), 7.40-7.79 (m, 3H), 4.99-5.26 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.11-4.27 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 1H), 3.08-3.24 (m, 1H), 1.82-2.63 (m, 11H), 1.78 (d, J = 6.53 Hz, 3H), 1.71 (t, J = 13.43 Hz, 3H), 1.49-1.63 (m, 3H), 1.25-1.32 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.02 Hz, 3H); LCMS m/z 486.1 [M+H]+

實例139：9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物2

根據實例132之方法製備標題化合物，且藉由對掌性層析純化。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.43 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.41, 15.69 Hz, 2H), 7.40-7.79 (m, 3H), 4.99-5.26 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.11-4.27 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 1H), 3.08-3.24 (m, 1H), 1.82-2.63 (m, 11H), 1.78 (d, J = 6.53 Hz, 3H), 1.71 (t, J = 13.43 Hz, 3H), 1.49-1.63 (m, 3H), 1.25-1.32 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.02 Hz, 3H); LCMS m/z 486.1 [M+H]+

實例140：8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1

根據實例99之方法製備標題化合物，且藉由對掌性層析純化。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.45 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40-7.78 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51-4.65 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 3.26, 11.55 Hz, 1H), 3.37-3.50 (m, 1H), 2.86-3.05 (m, 1H), 2.49-2.64 (m, 1H), 2.35-2.48 (m, 1H), 1.86-2.33 (m, 10H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.46-1.63 (m, 3H), 1.27-1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.27 Hz, 3H), 0.79 (t, J = 7.28 Hz, 3H); LCMS m/z 486.1 [M+H]+

實例141：8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2

根據實例99之方法製備標題化合物，且藉由對掌性層析純化。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.45 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40-7.78 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51-4.65 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 3.26, 11.55 Hz, 1H), 3.37-3.50 (m, 1H), 2.86-3.05 (m, 1H), 2.49-2.64 (m, 1H), 2.35-2.48 (m, 1H), 1.86-2.33 (m, 10H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.46-1.63 (m, 3H), 1.27-1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.27 Hz, 3H), 0.79 (t, J = 7.28 Hz, 3H); LCMS m/z 486.1 [M+H]+

實例142：9-((6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮

雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例83之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 7.97-8.07 (m, 1H), 7.80-7.93 (m, 2H), 7.53-7.66 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 4.88-4.94 (m, 1H), 4.59-4.74 (m, 2H), 3.55-3.74 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 1H), 2.47-2.71 (m, 2H), 1.99-2.37 (m, 9H), 1.56-1.95 (m, 8H); LCMS m/z 476.1 [M+H]+

實例143：甲基2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-(7R,9aR)-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δ 8.27 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.89-8.02 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.16-4.39 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, J = 11.80 Hz, 1H), 3.36-3.55 (m, 2H), 3.07-3.32 (m, 5H), 2.68-2.84 (m, 2H), 2.35 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 2.05-2.28 (m, 3H), 1.52-1.97 (m, 9H); LCMS m/z 573.3 $[M+H]^+$

實例144：3-(4-{[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基]-胺基}-雙環[2.2.2]辛-1-基)-甲酸

根據實例86之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 12.29 (br. s., 1H), 8.84 (br. s., 1H), 8.22 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.06-8.16 (m, 2H), 7.65-7.76 (m, 2H), 5.10 (br. s., 1H), 4.23 (br. s., 2H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.04 (d, J = 12.80 Hz, 2H), 1.88 (s, 12H), 1.53-1.78 (m, 7H); LCMS m/z 544.2 [M+H]+

實例145：2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-(7R,9aR)-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δ 8.28 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.89-8.02 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.18-4.41 (m, 2H),

3.22-3.74 (m, 6H), 2.87 (br. s., 1H), 2.67 (s, 1H), 2.03-2.37 (m, 5H), 1.55-1.96 (m, 10H); LCMS m/z 559.3 $[M+H]^+$

實例146：2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.23 (dd, J = 2.89, 9.41 Hz, 1H), 8.02-8.18 (m, 2H), 7.61-7.79 (m, 2H), 5.11 (br. s., 1H), 4.45 (d, J = 5.52 Hz, 1H), 4.27-4.39 (m, 2H), 3.89-4.24 (m, 2H), 3.13 (br. s., 1H), 2.74-3.00 (m, 1H), 2.27-2.46 (m, 4H), 1.97-2.11 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.54-1.80 (m, 6H); LCMS m/z 516.2 $[M+H]^+$

實例147：N-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-胺基-茚烷-5-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.38 (br. s., 2H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.08-8.16 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 1.13, 7.91 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 5.11 (br. s., 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.30-4.55 (m, 2H), 3.13-3.29 (m, 1H), 2.90-3.08 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.30-2.45 (m, 2H), 2.04 (d, J = 12.80 Hz, 2H), 1.54-1.81 (m, 6H); LCMS m/z 552.2 $[M+H]^+$

實例148：3-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.75-9.97 (m, 1H), 8.22 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 12.55 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.29 Hz, 2H), 5.12 (br. s., 1H), 4.52 (br. s., 2H), 3.58 (br. s., 4H), 2.36-2.46 (m, 1H), 2.21 (br. s., 2H), 1.89-2.11 (m, 3H), 1.52-1.81 (m, 6H); LCMS m/z 502.2 $[M+H]^+$

實例149：2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.2]己烷-5-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.27 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54-7.67 (m, 2H), 5.02 (br. s., 1H), 4.62 (br. s., 2H), 4.04-4.52 (m, 4H), 2.08-2.37 (m, 3H), 1.99 (dd, J = 5.77, 9.04 Hz, 1H), 1.65-1.90 (m, 6H), 1.41 (dd, J = 5.52, 9.04 Hz, 1H), 1.23-1.35 (m, 1H); LCMS m/z 502.2 $[M+H]^+$

實例150：N-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-十氫異喹啉-8-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.27 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57-7.71 (m, 2H), 5.03 (br. s., 1H), 4.40-4.59 (m, 2H), 3.36 (br. s., 1H), 3.09-3.28 (m, 2H), 2.52-2.74 (m, 2H), 2.28 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 12.05 Hz, 2H), 1.89-2.10 (m, 3H), 1.69-1.88 (m, 10H), 1.35-1.55 (m, 3H); LCMS m/z 558.2 $[M+H]^+$

實例151：3-((6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.28 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.05-8.12 (m, 1H), 7.71 (ddd, J = 1.63, 9.10, 13.62 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.48 (d, J = 14.31 Hz, 2H), 3.37-3.69 (m, 4H), 2.50-2.80 (m, 3H), 2.11-2.38 (m, 3H), 1.61-2.05 (m, 12H); LCMS m/z 544.2 $[M+H]^+$

實例152：N-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-4-胺基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.27 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.25 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.01, 9.04 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.40 (s, 2H), 2.14-2.36 (m, 5H), 1.96-2.13 (m, 6H), 1.86-1.95 (m, 2H), 1.68-1.86 (m, 6H); LCMS m/z 530.2 $[M+H]^+$

實例153：N-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-1-胺基金剛烷-3-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.22-8.31 (m, 1H), 8.10-8.18 (m, 1H), 8.03 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 1H), 5.01 (br. s., 1H), 4.37 (s, 2H), 2.39 (br. s., 2H), 2.27 (td, J = 7.69, 11.23 Hz, 1H), 2.12-2.21 (m, 4H), 1.96-2.11 (m, 6H), 1.65-1.94 (m, 10H); LCMS m/z 570.3 $[M+H]^+$

實例154：3-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.27 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.53-7.72 (m, 2H), 5.02 (br. s., 1H), 4.51 (d, J = 2.76 Hz, 2H), 3.72 (br. s., 1H), 3.37-3.59 (m, 1H), 2.73-3.25 (m, 5H), 2.08-2.38 (m, 4H), 1.55-2.05 (m, 9H); LCMS m/z 530.2 $[M+H]^+$

實例155：2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-((9S,9aR)-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-9-基)甲醇

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.17 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.58-7.69 (m, 1H), 7.51 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 3.65-4.03 (m, 3H), 3.37-3.64 (m, 3H), 3.06-3.22 (m, 3H), 2.91-3.05 (m, 1H), 2.52-2.89 (m, 1H), 2.07-2.45 (m, 4H), 1.64-2.04 (m, 11H); LCMS

m/z 545.3 $[M+H]^+$

實例156：8-((6-((4,4-二氟環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

根據實例98之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.25-8.33 (m, 1H), 8.18 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (br. s., 2H), 2.89-3.06 (m, 1H), 2.43-2.60 (m, 2H), 1.87-2.29 (m, 14H); LCMS m/z 545.3 $[M+H]^+$

實例157：2-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-2-氮雜-6-氧雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.26 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.55-7.66 (m, 2H), 5.02 (br. s., 1H), 4.46-4.62 (m, 3H), 3.98-4.44 (m, 6H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.45 (dd, J = 5.15, 13.43 Hz, 1H), 2.07-2.36 (m, 3H), 1.65-1.90 (m, 6H); LCMS m/z 532.2 $[M+H]^+$

實例158：(1R,5S,7r)-3-((2-(4-(三氟甲基)環己基氧基)-1-(三氟甲基)萘-6-基)甲基)-3-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.28 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.04-8.10 (m, 1H), 7.66-7.75 (m, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.46 (s, 2H), 3.35-3.74 (m, 3H), 2.87-3.26 (m, 2H), 2.03-2.53 (m, 7H), 1.68-1.96 (m, 10H); LCMS m/z 544.2 $[M+H]^+$

實例159：N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-3-(氮雜環丁烷-3-基)-環己烷-1-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.26 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H),

7.55-7.65 (m, 2H), 5.02 (br. s., 1H), 4.39-4.63 (m, 2H), 3.93-4.30 (m, 4H), 2.52-2.79 (m, 1H), 2.08-2.37 (m, 4H), 1.52-2.06 (m, 11H), 1.13-1.50 (m, 2H), 0.98 (q, J = 12.30 Hz, 1H), 0.75-0.90 (m, 1H); LCMS m/z 558.3 $[M+H]^+$

實例160：8-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

根據實例101之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.67 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 5.07 (br. s., 1H), 4.60 (s, 2H), 4.25 (br. s., 2H), 3.05 (tt, J = 5.80, 12.14 Hz, 1H), 2.08-2.55 (m, 11H), 1.68-1.89 (m, 6H); LCMS m/z 531.2 $[M+H]^+$

實例161：2-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-2-氮雜-5-氧雜螺[5.4]癸烷-8-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 1.63-2.39 (m, 14 H)2.87-3.08 (m, 1 H)3.21 (br. s., 2 H)3.34-3.47 (m, 1 H)3.80-3.98 (m, 2 H)4.51 (s, 2 H)5.03 (br. s., 1 H)7.61 (d, J=9.29 Hz, 1 H)7.68 (dd, J=9.04, 1.76 Hz, 1 H)8.07 (s, 1 H)8.16 (d, J=9.29 Hz, 1 H)8.29 (d, J=8.53 Hz, 1 H); LCMS m/z 560.2 $[M+H]^+$

實例162：N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-8-胺基雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.28 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.47 (s, 2H), 2.81 (tt, J = 6.24, 11.95 Hz, 1H), 2.49 (br. s., 2H), 2.10-2.35 (m, 3H), 1.63-1.97 (m, 15H); LCMS m/z 544.2 $[M+H]^+$

實例163：N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-8-胺基雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.27 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.43 (s, 2H), 2.54-2.76 (m, 3H), 2.10-2.37 (m, 3H), 1.59-2.06 (m, 15H); LCMS m/z 544.2 $[M+H]^+$

實例164：N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-1-胺基-3,5-二甲基金剛烷

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.27 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.88, 9.16 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.34 (s, 2H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 2H), 1.62-1.95 (m, 13H), 1.39-1.55 (m, 4H), 1.23-1.36 (m, 2H), 0.95-1.04 (m, 6H); LCMS m/z 554.3 $[M+H]^+$

實例165：7-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.30 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.01, 9.04 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.39-4.60 (m, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 4.14 (br. s., 1H), 3.34-3.91 (m, 1H), 2.56-2.71 (m, 1H), 2.45 (br. s., 1H), 2.12-2.37 (m, 4H), 1.99-2.11 (m, 1H), 1.91-1.98 (m, 1H), 1.68-1.89 (m, 7H); LCMS m/z 516.2 $[M+H]^+$

實例166：N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-9-胺基雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.28 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.01, 9.04 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.45 (s, 2H), 3.18-3.25 (m, 1H), 2.59-2.71 (m, 1H), 2.04-2.38 (m, 9H), 1.59-1.90 (m, 10H), 1.36-1.56 (m, 2H); LCMS m/z 558.3 $[M+H]^+$

實例167：9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-9-氮雜-7-氧雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.29 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.10-8.21 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 2H), 4.10 (br. s., 2H), 3.70-3.86 (m, 1H), 3.55 (br. s., 2H), 2.04-2.88 (m, 8H), 1.58-1.90 (m, 7H); LCMS m/z 558.3 $[M+H]^+$

實例168：9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.28 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.10-8.19 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 2.01, 9.04 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.71 (s, 2H), 3.53 (br. s., 2H), 2.47-2.63 (m, 2H), 1.96-2.37 (m, 9H), 1.62-1.95 (m, 10H); LCMS m/z 500.2 $[M+H]^+$

實例169：9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-7-羥基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.29 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.08-8.21 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 1.51, 9.04 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.41-4.73 (m, 3H), 3.98-4.34 (m, 1H), 3.69 (br. s., 2H), 2.79 (d, J = 15.81 Hz, 1H),

2.50 (br. s., 1H), 1.65-2.37 (m, 15H); LCMS m/z 560.2 $[M+H]^+$

實例170：9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-7-側氧基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.31 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 8.13-8.21 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 2.01, 9.04 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.11 (br. s., 2H), 3.36 (d, J = 3.26 Hz, 1H), 2.60-2.77 (m, 3H), 2.08-2.46 (m, 7H), 1.65-1.91 (m, 6H); LCMS m/z 558.0 $[M+H]^+$

實例171：9-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例97之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.26 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.08-8.16 (m, 2H), 7.73 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.58-4.77 (m, 2H), 3.65 (d, J = 12.55 Hz, 2H), 3.35-3.51 (m, 1H), 2.57 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 1.98-2.40 (m, 8H), 1.90 (dd, J = 5.65, 14.43 Hz, 1H), 1.52-1.79 (m, 5H), 1.22-1.51 (m, 5H), 0.85-0.99 (m, 3H); LCMS m/z 504.1 $[M+H]^+$

實例172：8-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

根據實例97之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.27 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.02-8.18 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.35 (s, 2H), 4.02 (br. s., 2H), 2.88-3.06 (m, 1H), 2.42-2.60 (m, 2H), 1.96-2.25 (m, 8H), 1.20-1.77 (m, 9H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H); LCMS m/z 490.1 $[M+H]^+$

實例173：8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1

根據實例88之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.32 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.38, 9.16 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.50-4.61 (m, 1H), 4.40 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 2.88-3.05 (m, 1H), 2.47-2.62 (m, 1H), 2.08-2.41 (m, 7H), 1.65-2.06 (m, 12H); LCMS m/z 544.0 $[M+H]^+$

實例174：8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2

根據實例88之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.32 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.01-8.20 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.50-4.61 (m, 1H), 4.40 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 2.95 (tt, J = 6.09, 11.73 Hz, 1H), 2.47-2.62 (m, 1H), 2.07-2.44 (m, 7H), 1.64-2.05 (m, 12H); LCMS m/z 544.0 $[M+H]^+$

實例175：9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例93之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.30 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.04-8.19 (m, 2H), 7.77 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.00-5.28 (m, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.20 (d, J = 12.05 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 6.02, 11.80 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 14.31 Hz, 1H), 2.29-2.62 (m, 3H), 1.52-2.28 (m, 16H), 1.23-1.51 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H); LCMS m/z 518.1 $[M+H]^+$

實例176：8-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

根據實例93之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.20 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.92 (d, J =

1.25 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.85 (br. s., 1H), 4.40-4.51 (m, 1H), 4.29 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.29-3.43 (m, 1H), 2.76-2.94 (m, 1H), 2.36-2.52 (m, 1H), 1.77-2.31 (m, 9H), 1.66-1.75 (m, 3H), 1.43-1.65 (m, 4H), 1.13-1.42 (m, 5H), 0.83 (t, J = 7.15 Hz, 3H); LCMS m/z 504.1 $[M+H]^+$

實例177：9-(1-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例88之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.34 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 8.04-8.22 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.93 (dd, J = 3.39, 11.42 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.05 Hz, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 1H), 1.54-2.63 (m, 21H), 0.75 (t, J = 7.15 Hz, 3H); LCMS m/z 572.1 $[M+H]^+$

實例178：8-(1-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

根據實例88之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.34 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.58 (d, J = 6.02 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 2.89, 11.42 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 2.86-3.03 (m, 1H), 1.65-2.62 (m, 19H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H); LCMS m/z 558.0 $[M+H]^+$

實例179：9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例92之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.32 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.89-5.01 (m, 2H), 4.24 (br. s.,

1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.05-3.23 (m, 1H), 1.82-2.61 (m, 13H), 1.52-1.80 (m, 5H), 1.23-1.52 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.76 (t, J = 7.28 Hz, 3H); LCMS m/z 532.1 $[M+H]^+$

實例180：8-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

根據實例92之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.32 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.98-8.09 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 1.63, 9.16 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.58 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.26, 11.55 Hz, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 2.85-3.05 (m, 1H), 1.86-2.63 (m, 12H), 1.54-1.76 (m, 4H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.25-1.37 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H); LCMS m/z 518.1 $[M+H]^+$

實例181：8-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.26-8.32 (m, 1H), 8.12-8.21 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 2.01, 9.04 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 2H), 3.65 (br. s., 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 1.62-2.75 (m, 19H); LCMS m/z 544.2 $[M+H]^+$

實例182：9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-氯萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例94之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.33 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4.91 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.69 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 5.00-5.31 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.35-3.48 (m, 1H), 3.08-3.21 (m, 1H), 1.43-2.67 (m, 21H), 1.20-1.42 (m, 3H), 0.93 (t, J =

7.18 Hz, 3H); LCMS m/z 484.1 $[M+H]^+$

實例183：9-((5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

根據實例110之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.30 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 4.87-4.91 (m, 1H), 4.59-4.77 (m, 2H), 3.61-3.70 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 1H), 2.48-2.75 (m, 2H), 1.80-2.36 (m, 9H), 1.42-1.78 (m, 8H), 0.97 (d, J = 4.91 Hz, 3H); LCMS m/z 456.0 $[M+H]^+$

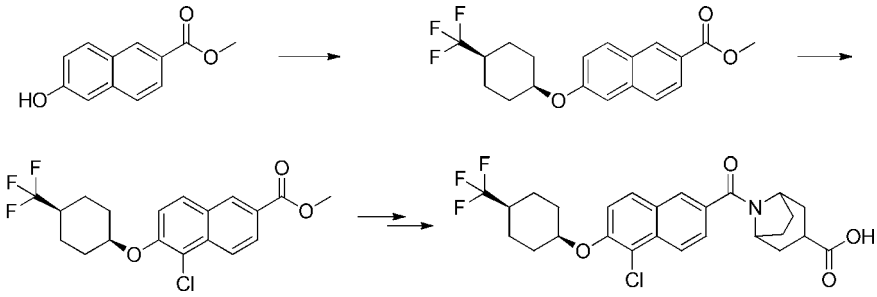
實例184：8-(1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

根據實例110之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.33 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.51, 9.04 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.54 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.38-3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 5.93, 11.76 Hz, 1H), 2.46-2.63 (m, 1H), 1.75-2.37 (m, 12H), 1.45-1.73 (m, 6H), 1.23-1.39 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H); LCMS m/z 470.0 $[M+H]^+$

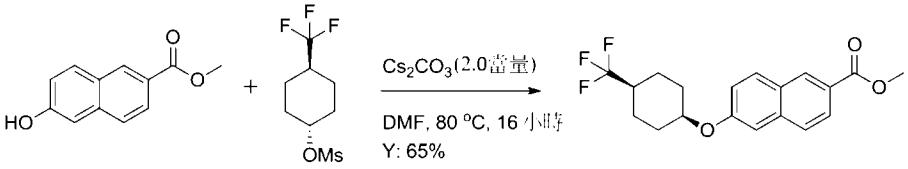
實例185：8-((5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

根據實例110之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.30 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.51, 8.78 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.36 (s, 2H), 4.02 (br. s., 2H), 2.97 (t, J = 6.02 Hz, 1H), 2.42-2.63 (m, 2H), 1.97-2.24 (m, 8H), 1.43-1.73 (m, 6H), 1.20-1.39 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.28 Hz, 3H); LCMS m/z 456.1 $[M+H]^+$

實例186：8-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

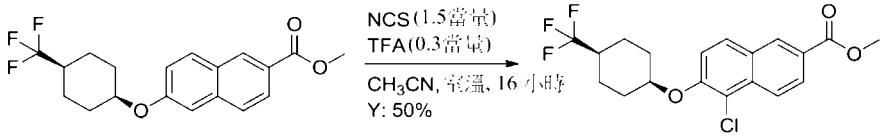


步驟1：6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯



在80℃下加熱6-羥基-2-萘甲酸甲酯(14.0 g，70.0 mmol，1.0當量)、順-甲烷磺酸4-(三氟甲基)環己酯(21.0 g，84.0 mmol，1.2當量)及Cs_2CO_3(45.0 g，140.0 mmol，2.0當量)於DMF(150 mL)中之混合物16小時且冷卻。混合物用EtOAc(300 mL)稀釋且用H_2O(300 mL×3)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮以產生粗產物，其藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚作為溶離劑)加以純化以得到呈黃色固體狀之6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯(13.0 g，產率：65%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 8.52 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.27-2.11 (m, 3H), 1.85-1.78 (m, 4H), 1.65-1.59 (m, 2H)。LCMS m/z 353.1 $[M+H]^+$

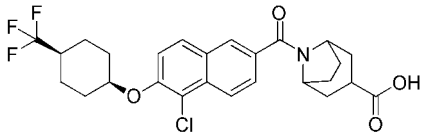
步驟2：5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯



向6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯(1.75 g，5.0 mmol，1.0當量)及NCS(1.05 g，7.5 mmol，1.5當量)於MeCN(10 mL)

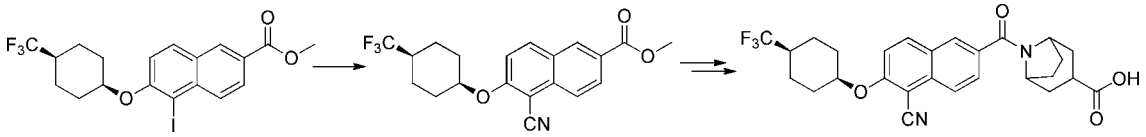
中之混合物中添加TFA(170 mg，1.5 mmol，0.3當量)。在室溫下攪拌混合物16小時且用Na_2SO_3水溶液(50 mL)淬滅。混合物用EtOAc(50 mL×2)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮以產生粗產物，其藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 50:1)加以純化以得到呈黃色固體狀之5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯(900 mg，產率：50%)。LCMS m/z 387.1 $[M+H]^+$

步驟3：8-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

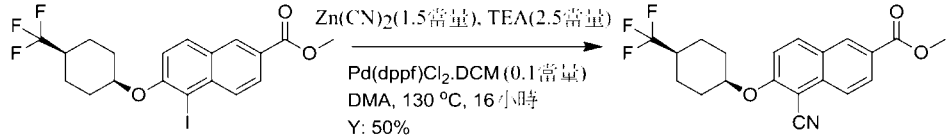


根據實例105之方法製備標題化合物。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ: 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.18-1.96 (m, 6H), 1.88-1.55 (m, 11H)。LCMS m/z 510.1 $[M+H]^+$

實例187：8-(1-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



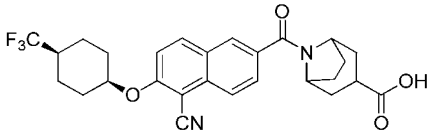
步驟1：5-氰基-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯



5-碘-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯(2.4 g，5.0 mmol，1.0當量)、$Zn(CN)_2$(870 mg，7.5 mmol，1.5當量)及TEA(1.3 g，12.5 mmol，2.5當量)於DMA(15 mL)中之混合物用N_2淨化3次，接著添加$Pd(dppf)Cl_2$·DCM(410 mg，0.5 mmol，0.1當量)。在130℃下攪

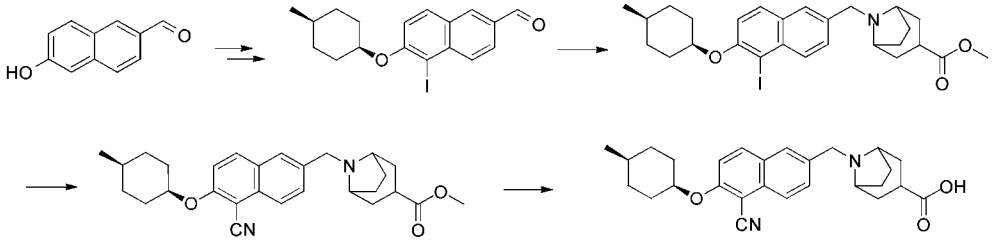
拌混合物16小時且冷卻。混合物用EtOAc(150 mL)稀釋且用H_2O(100 mL×3)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮以產生粗產物，其藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 10:1)加以純化以得到呈黃色固體狀之5-氰基-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯(900 mg，產率：50%)。LCMS m/z 378.1 $[M+H]^+$

步驟2：8-(1-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

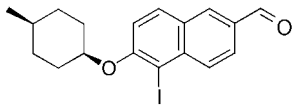


根據實例105之方法製備標題化合物。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.78 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.32-1.83 (m, 18H)。LCMS m/z 501.2 $[M+H]^+$

實例188：8-((5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

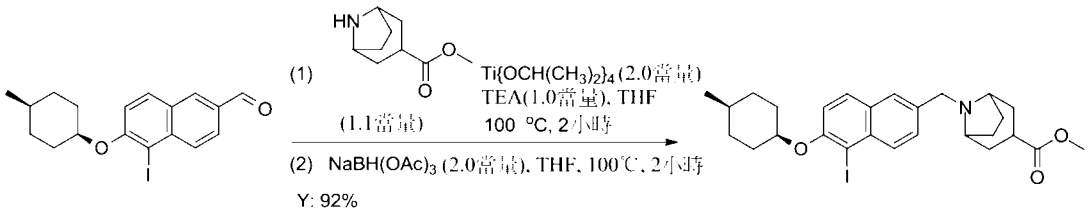


步驟1：5-碘-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醛



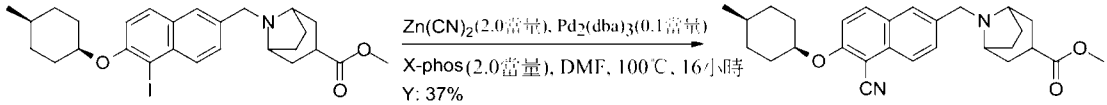
根據實例84之方法製備標題化合物。LCMS m/z 395.1 $[M+H]^+$

步驟2：8-((5-碘-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯



向5-碘-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醛(130 mg，0.33 mmol，1.0當量)、TEA(50 mg，0.50 mmol，1.5當量)及8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯(62 mg，0.36 mmol，1.1當量)於THF(2 mL)中之混合物中添加$Ti(OiPr)_4$(188 mg，0.66 mmol，2.0當量)。在100℃下攪拌混合物2小時且冷卻。添加$NaBH(OAc)_3$(140 mg，0.66 mmol，2.0當量)，且在100℃下再攪拌混合物2小時。混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc(10 mL×2)萃取。合併之有機層用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由逆相HPLC($MeCN/H_2O$-0.05% TFA)純化以得到呈黃色固體狀之8-((5-碘-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯(130 mg，產率：92%)。LCMS m/z 548.2 $[M+H]^+$

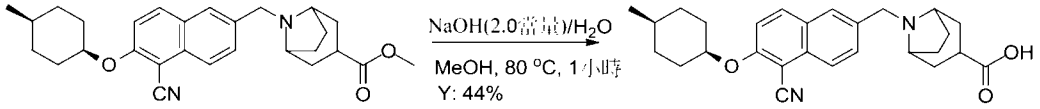
步驟3：8-((5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯



向8-((5-碘-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯(130 mg，0.24 mmol，1.0當量)、$Zn(CN)_2$(55 mg，0.48 mmol，2.0當量)及X-phos(23 mg，0.048 mmol，0.2當量)於DMF(3 mL)中之混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(22 mg，0.024 mmol，0.1當量)。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16小時。在冷卻至室溫之後，過濾混合物且濾液藉由逆相HPLC(MeCN/H2O-0.05% TFA)純化以得到呈黃色固體狀之8-((5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1] 辛烷-3-甲酸甲酯(40 mg，產率：37%)。LCMS m/z

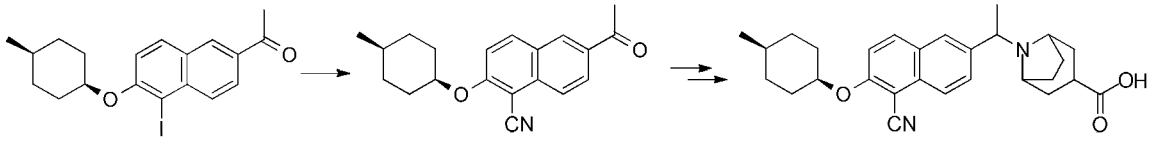
447.3 $[M+H]^+$

步驟4：8-((5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

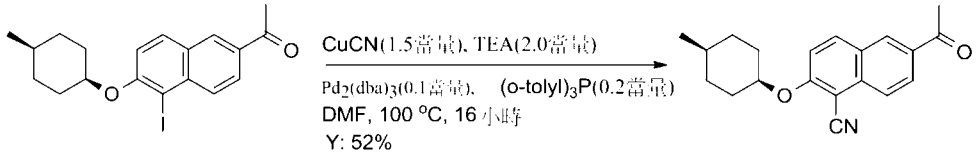


向8-((5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1] 辛烷-3-甲酸甲酯(40 mg，0.09 mmol，1.0當量)於MeOH(3 mL)中之溶液中添加NaOH(7 mg，0.18 mmol，2.0當量)及H_2O(0.5 mL)。在80℃下攪拌反應混合物1小時。接著冷卻反應至室溫，且用1 N HCl酸化至pH = 6。混合物直接藉由逆相HPLC(MeCN/H2O-0.05% TFA)純化以得到呈白色固體狀之8-((5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸(17 mg，產率：44%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.85-3.81 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 6H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 5H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 433.3 $[M+H]^+$

實例189：8-(1-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



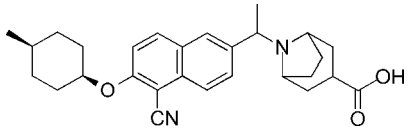
步驟1：6-乙醯基-2-((順-4-甲基環己基)氧基)-1-萘甲腈



向1-(5-碘-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙酮(690 mg，1.69 mmol，1.0當量)、CuCN(226 mg，2.54 mmol，1.5當量)、TEA(342

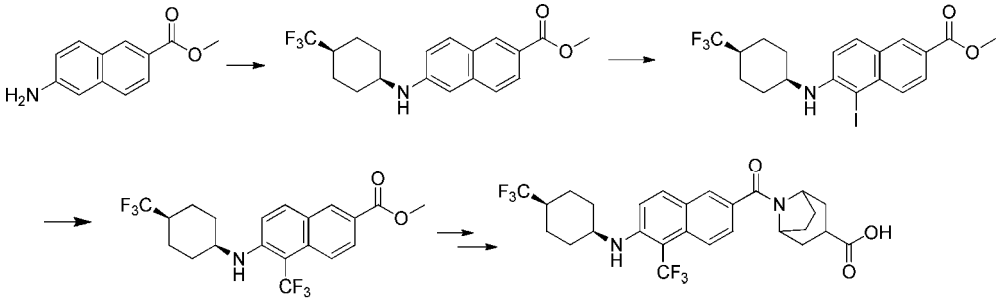
mg，3.38 mmol，2.0當量)及(鄰甲苯基)$_3$P(103 mg，0.34 mmol，0.2當量)於DMF(4 mL)中之混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(155 mg，0.17 mmol，0.1當量)。在100℃下在N_2氛圍下攪拌混合物16小時。在冷卻至室溫之後，混合物用EtOAc(30 mL)稀釋且用H_2O(15 mL×3)洗滌。乾燥且濃縮有機相。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 10:1)加以純化以得到呈黃色固體狀之6-乙醯基-2-((順-4-甲基環己基)氧基)-1-萘甲腈(270 mg，產率：52%)。LCMS m/z 308.2 $[M+H]^+$

步驟2：8-(1-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

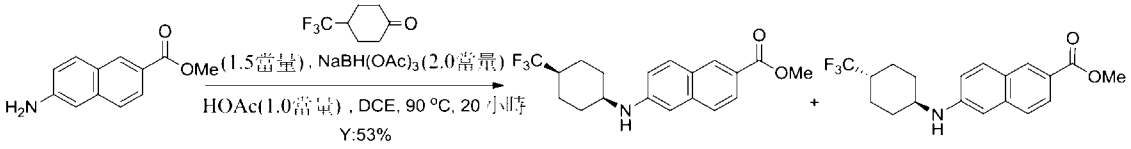


根據實例102之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ: 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 6H), 1.86-1.71 (m, 6H), 1.58-1.54 (m, 5H), 0.99 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 447.3 $[M+H]^+$

實例190：8-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



步驟1：5-氰基-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲酸甲酯

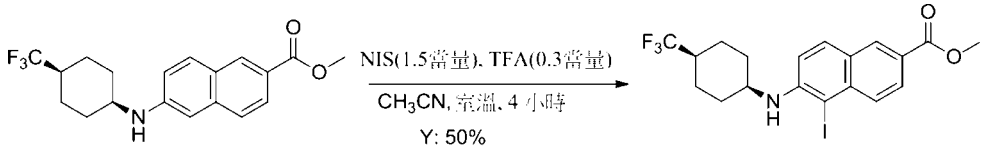


向6-胺基-2-萘甲酸甲酯(2.5 g，12.4 mmol，1.0當量)、4-(三氟甲基)環己酮(3.1 g，18.6 mmol，1.5當量)及HOAc(744 mg，12.4 mmol，1.0當量)於DCE(50 mL)中之溶液中逐份添加$NaBH(OAc)_3$(5.2 g，25.0 mmol，2.0當量)。在90℃下攪拌混合物20小時。添加水(100 mL)且混合物用DCM(50 mL×3)萃取。乾燥且濃縮有機相。殘餘物藉由在二氧化矽上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 5:1)加以純化以得到呈黃色固體狀之6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲酸甲酯(1.1 g，產率26%)及6-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲酸甲酯(1.2 g，產率27%)。

順式異構物：^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 8.04 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J =2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 2.35-2.05 (m, 3H), 1.83-1.65 (m, 6H)。LCMS m/z 352.1 $[M+H]^+$。

反式異構物：^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 8.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J =2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 3H), 1.58-1.48 (m, 2H), 2.28-1.18 (m, 2H)。LCMS m/z 352.1 $[M+H]^+$。

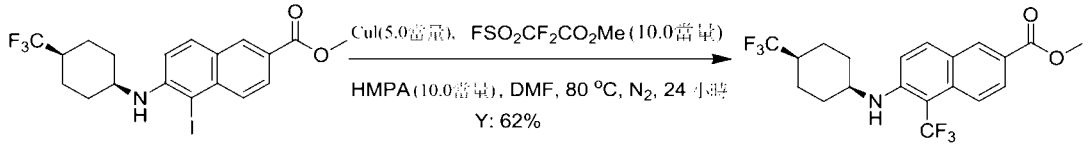
步驟2：5-碘-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲酸甲酯



在室溫下攪拌6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲酸甲酯(1.0 g，2.8 mmol，1.0當量)、TFA(97 mg，0.8 mmol，0.3當量)、NIS(0.95 g，4.2 mmol，1.5當量)於CH_3CN(20 mL)中之混合物4小時。

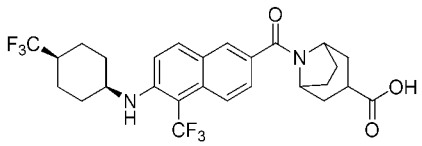
濃縮混合物以得到殘餘物，其藉由在二氧化矽上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 5:1)加以純化以得到呈黃色固體狀之5-碘-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲酸甲酯(679 mg，產率50%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 4H)。LCMS m/z 478.0 $[M+H]^+$

步驟3：5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲酸甲酯



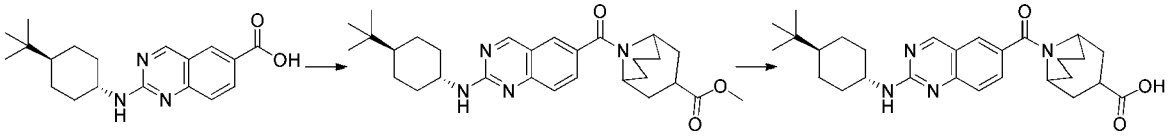
在80℃下在N_2下攪拌5-碘-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲酸甲酯(679 mg，1.4 mmol，1.0當量)、$FSO_2CF_2CO_2Me$(2.7 g，14.0 mmol，10.0當量)、CuI(1.3 g，7.0 mmol，5.0當量)及HMPA(2.5 g，14.0 mmol，10.0當量)於DMF(10 mL)中之混合物24小時。混合物用EtOAc(150 mL)稀釋且用水(100 mL×2)洗滌。乾燥且濃縮有機層以得到殘餘物，其藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 5:1)加以純化以得到呈黃色固體狀之5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲酸甲酯(369 mg，產率62%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.77-1.59 (m, 4H)。LCMS m/z 420.1 $[M+H]^+$

步驟4：8-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

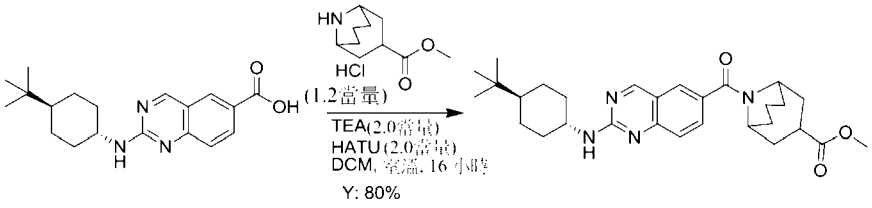


根據實例105之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ: 7.71-8.03 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.65-4.72 (m, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 3.95 (br. s., 1H), 2.79-2.97 (m, 1H), 2.11-2.30 (m, 1H), 1.62-2.08 (m, 14H), 1.36-1.58 (m, 2H)。LCMS m/z 543.2 $[M+H]^+$

實例191：9-(2-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

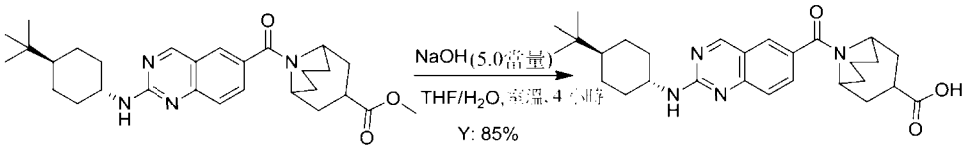


步驟1：9-(2-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯



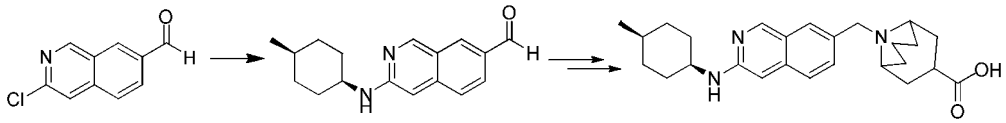
向2-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)喹唑啉-6-甲酸(70 mg，0.21 mmol，1.0當量)、9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯HCl(56 mg，0.25 mmol，1.2當量)及HATU(162 mg，0.42 mmol，2.0當量)於DCM(20 mL)中之混合物中添加TEA(43 mg，0.42 mmol，2.0當量)。在室溫下攪拌反應16小時。混合物用H_2O(2×20 mL)洗滌且濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行TLC加以純化以得到呈淡黃色固體狀之9-(2-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯(80 mg，產率80%)。LCMS m/z 493.3 $[M+H]^+$

步驟2：9-(2-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

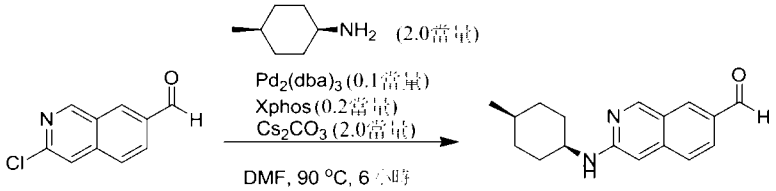


向9-(2-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯(80 mg，0.16 mmol，1.0當量)於THF/H_2O (5 mL，4:1)中之溶液中添加NaOH(33 mg，0.81 mmol，5.0當量)。在室溫下攪拌混合物4小時。移除THF且殘餘物用1 N HCl酸化至pH = 6。混合物直接藉由逆相HPLC(MeCN/水 = 5%~95%)純化以得到呈白色固體狀之9-(2-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸(65 mg，產率85%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 9.12(s, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.15-1.88 (m, 10H), 1.77-1.60 (m, 5H), 1.42-1.10 (m, 4H), 0.92 (s, 9H); LCMS m/z 479.2 $[M+H]^+$

實例192：9-((3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



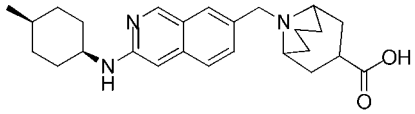
步驟1：3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-甲醛



在90℃下在N_2氛圍下攪拌3-氯異喹啉-7-甲醛(1.0 g，5.23 mmol，1.0當量)、順-4-甲基環己胺(1.2 g，10.46 mmol，2.0當量)、$Pd_2(dba)_3$(480 mg，0.52 mmol，0.1當量)、Xphos(430 mg，1.04 mmol，0.2當量)及Cs_2CO_3(3.4 g，10.46 mmol，2.0當量)於DMF(10 mL)中之混合物6小時。混合物用水(50 mL)稀釋且用DCM(50 mL×2)萃

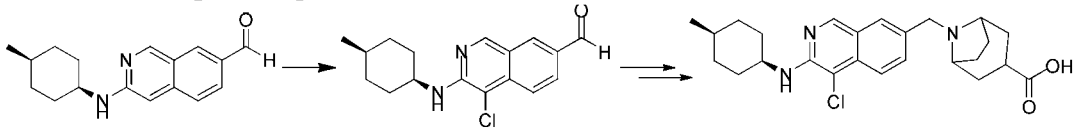
取。合併之有機層用水(100 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由在矽膠上進行管柱層析(DCM/甲醇= 20:1)加以純化以得到呈黃色固體狀之3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-甲醛(715 mg，產率：51%)。ESI-MS m/z 352.1 $[M+H]^+$。

步驟2：9-((3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

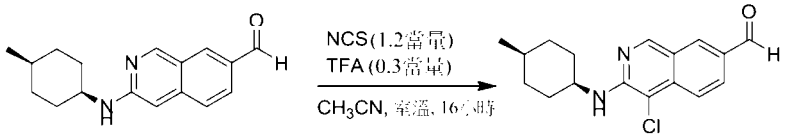


根據實例84之方法製備標題化合物。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.96 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.68-4.62 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.31-2.05 (m, 6H), 1.90-1.34 (m, 9H), 1.03-1.01 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 422.2。

實例193：8-((4-氯-3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

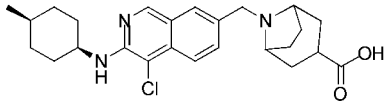


步驟1：4-氯-3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-甲醛



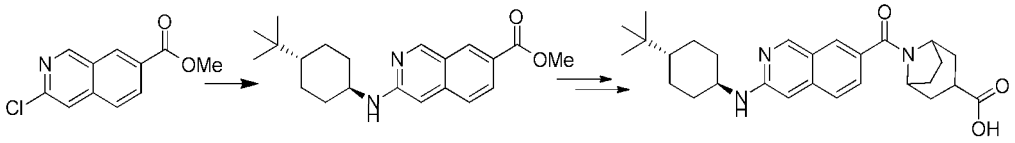
向3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-甲醛(400 mg，1.49 mmol，1.0當量)及NCS(238 mg，1.79 mmol，1.2當量)於CH_3CN(10 mL)中之混合物中添加TFA(58 mg，0.45 mmol，0.3當量)。在室溫下攪拌混合物16小時且濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 20:1)加以純化以得到呈黃色固體狀之4-氯-3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-甲醛(324 mg，產率72%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 303.3。

步驟2：8-((4-氯-3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

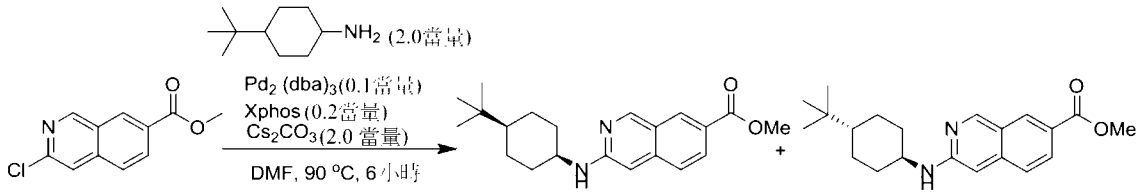


根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 6H), 1.87-1.66 (m, 7H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 442.2。

實例194：8-(3-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)異喹啉-7-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

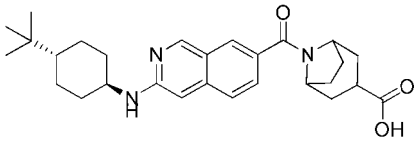


步驟1：3-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)異喹啉-7-甲酸甲酯



標題化合物之製備與實例193步驟1相同：連同順式異構物(300 mg，產率33%)一起獲得呈黃色固體狀之反式異構物(350 mg，產率：35%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 341.2。

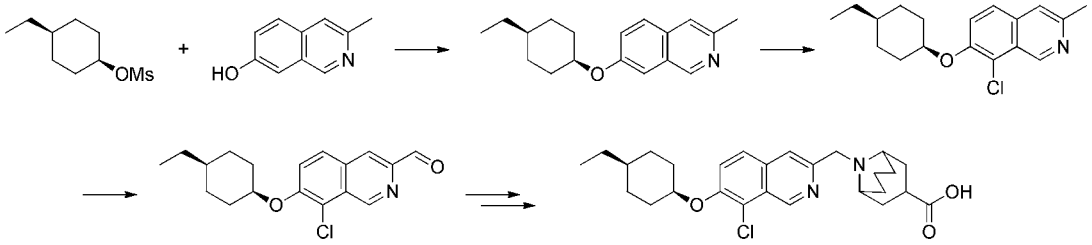
步驟2：8-(3-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)異喹啉-7-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



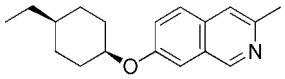
根據實例105之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 9.03 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.58-3.53

(m, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.22-1.88 (m, 12H), 1.43-1.25 (m, 4H), 1.17-1.11 (m, 1H), 0.93 (s, 9H); ESI-MS $(M+H)^+$: 464.3。

實例195：9-((8-氯-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

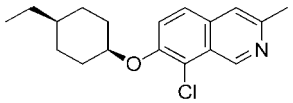


步驟1：7-((順-4-乙基環己基)氧基)-3-甲基異喹啉



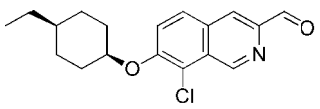
在90℃下攪拌3-甲基異喹啉-7-醇(5.0 g，31.4 mmol)、(1r,4r)-甲烷磺酸4-乙基環己酯(7.1 g，31.4 mmol)及Cs_2CO_3(10.3 g，31.4 mmol)於t-BuOH(200 mL)中之混合物6小時。接著冷卻反應。過濾混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 20/1)加以純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(5.7 g，產率：40%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 270.2。

步驟2：8-氯-7-((順-4-乙基環己基)氧基)-3-甲基異喹啉



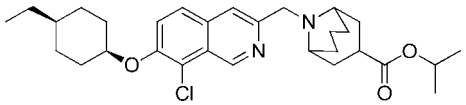
向7-((順-4-乙基環己基)氧基)-3-甲基異喹啉(800 mg，2.97 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中依次添加NCS(475 mg，3.57 mmol)及TFA(101 mg，0.89 mmol)。在室溫下攪拌反應16小時。混合物接著用水(50 mL)稀釋，且用EtOAc(3×50 mL)萃取。乾燥且濃縮合併之有機層。粗產物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 20/1)加以純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(800 mg，產率：89%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 304.1

步驟3：8-氯-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-甲醛



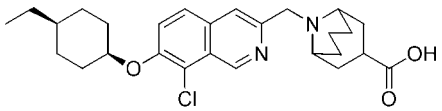
在180℃下攪拌8-氯-7-((順-4-乙基環己基)氧基)-3-甲基異喹啉(800 mg，2.64 mmol)及SeO_2(586 mg，5.28 mmol)於二苯基氧化物(5 mL)中之混合物6小時且冷卻。過濾混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 100%-95%)加以純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(418 g，產率：50%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 318.2。

步驟4：9-((8-氯-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸異丙酯



在80℃下在密封管中攪拌8-氯-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-甲醛(100 mg，0.315 mmol)、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯鹽酸鹽(83 mg，0.378 mmol)及異丙醇鈦(IV)(179 mg，0.63 mmol)於THF(3 mL)中之混合物2小時。冷卻混合物至室溫且添加$NaBH(OAc)_3$(134 mg，0.630 mmol)。在80℃下攪拌反應1小時。添加水(30 mL)且混合物用CH_2Cl_2(2×30 mL)萃取。合併之有機層用水(2 x 60 mL)洗滌，分離，且接著經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 5:1)加以純化以得到呈無色油狀之標題化合物(93 mg，產率：58%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 513.3。

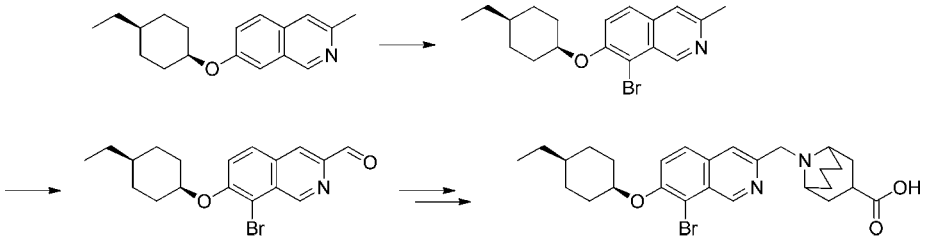
步驟5：9-((8-氯-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



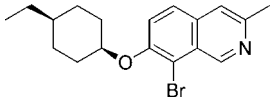
向9-((8-氯-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸異丙酯(100 mg，0.195 mmol)於10 mL MeOH中

之溶液中添加NaOH(23 mg，0.58 mmol)於H_2O(5 mL)中之溶液。在65℃下攪拌反應混合物2小時。移除溶劑且添加水(10 mL)。混合物用1 N HCl酸化至pH = 6。藉由過濾收集固體且藉由HPLC(MeCN/H_2O-0.05% TFA)純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(64 mg，產率：70%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 9.62 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 4H), 2.19-2.04 (m, 5H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.81-1.49 (m, 7H), 1.38-1.33 (m, 3H), 0.94 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 471.2。

實例196：9-((8-溴-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

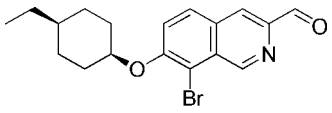


步驟1：8-溴-7-((順-4-乙基環己基)氧基)-3-甲基異喹啉



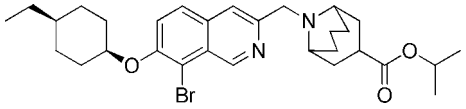
在室溫下添加溴(1.2 g，7.44 mmol，2.0當量)至7-((順-4-乙基環己基)氧基)-3-甲基異喹啉(1.0 g，3.72 mmol)於AcOH(20 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物3小時。在反應完成之後，混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc(2 x 50 mL)萃取。合併之有機層用水(2 x 100 mL)、$NaHCO_3$水溶液(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 20/1)加以純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(1.1 g，產率：85%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 348.1。

步驟1：8-溴-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-甲醛



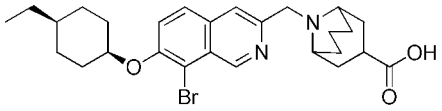
根據實例196之方法製備標題化合物以得到黃色固體(400 mg，產率：67%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 362.2。

步驟2：9-((8-溴-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸異丙酯



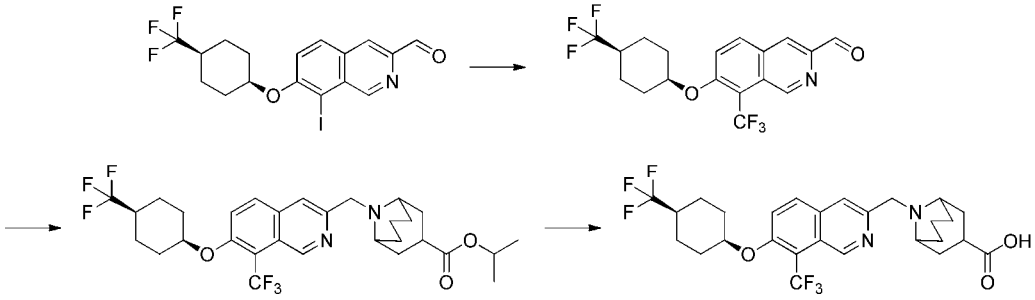
根據實例196之方法製備標題化合物以得到黃色固體(109 mg，產率：60%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 557.2。

步驟3：9-((8-溴-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



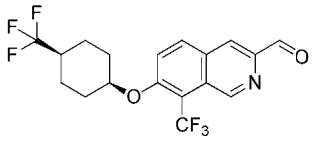
根據實例196之方法製備標題化合物以得到黃色固體(80 mg，產率：70%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 9.50 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.50-3.48 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 4H), 2.06-1.93 (m, 5H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.71-1.43 (m, 7H), 1.26-1.18 (m, 3H), 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 515.2。

實例197：9-((8-(三氟甲基)-7-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



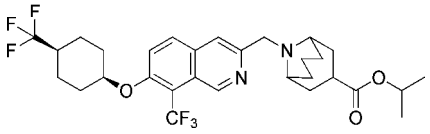
步驟1：8-(三氟甲基)-7-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)異喹啉-3-

甲醛



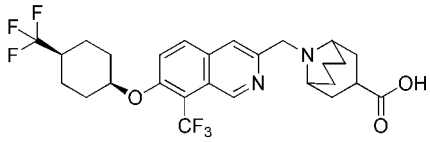
在90℃下在密封管中攪拌8-碘-7-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)異喹啉-3-甲醛(500 mg，1.11 mmol)、HMPA(1.99 g，11.13 mmol)、CuI(527 mg，2.27 mmol)及$FSO_2CF_2CO_2CH_3$(2.11 g，11.13 mmol)於DMF(5 mL)中之混合物16小時。濃縮反應混合物且殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 20:1)加以純化以產生呈黃色固體狀之標題化合物(130 mg，產率：30%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 392.1。

步驟2：9-((8-(三氟甲基)-7-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸異丙酯



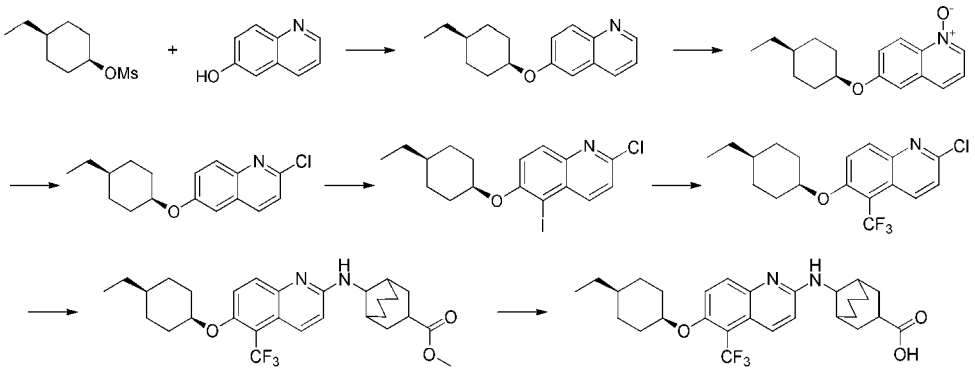
根據實例196之方法製備標題化合物以得到呈黃色固體狀之標題化合物(80 mg，產率：60%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 587.3。

步驟3：9-((8-(三氟甲基)-7-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

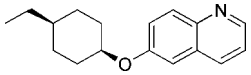


根據實例196之方法製備標題化合物以得到呈黃色固體狀之標題化合物(58 mg，產率：70%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 9.65 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.52-1.90 (m, 12H), 1.87-1.75 (m, 7H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 545.1。

實例198：9-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)喹啉-2-基)胺基)雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

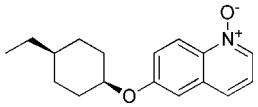


步驟1：6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉



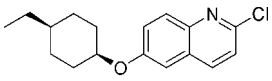
向喹啉-6-醇(9.5 g，65.5 mmol)及順-甲烷磺酸4-乙基環己酯(14.8 g，72.0 mmol)於t-BuOH(150 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3(21.3 g，65.5 mmol)。在90℃下攪拌混合物10小時。冷卻混合物，用水(200 mL)稀釋且用EtOAc(300 mL×2)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 15/1)加以純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(12.0 g，產率：72%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 256.2。

步驟2：6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉1-氧化物



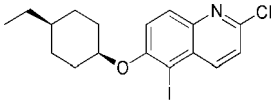
向6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉(2.0 g，7.84 mmol)於CH_2Cl_2(30 mL)中之溶液中逐份添加m-CPBA(2.7 g，15.68 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。添加Na_2SO_3水溶液(50 mL)且在室溫下攪拌混合物30分鐘。分離混合物且水溶液用CH_2Cl_2(50 mL)萃取。合併之有機物用水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由在矽膠上進行管柱層析(DCM/甲醇= 20/1)加以純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.8 g，產率：83%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 272.1。

步驟3：2-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉



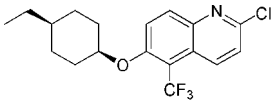
在100℃下加熱6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉1-氧化物(9.0 g，33 mmol)於$POCl_3$(50 mL)中之混合物16小時且冷卻。將混合物小心傾於冰水(200 mL)上。水溶液用NaOH中和且用DCM(100 mL×3)萃取。合併之有機物經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 100:1)加以純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(6.0 g，產率：63%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 290.1。亦分離呈黃色固體狀之異構物4-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉(2.9 g，產率：30%)。

步驟4：2-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-碘喹啉



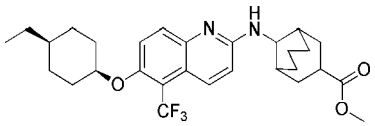
向2-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉(100 mg，0.35 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中依次添加NIS(93 mg，0.42 mmol)及TFA(8 mg，0.07 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。在真空下移除溶劑。殘餘物藉由在矽膠上進行管柱層析(石油醚/EtOAc = 10/1)加以純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(130 mg，產率：92%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 2.07-2.06 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 6H), 1.36-1.28 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 416.1。

步驟5：2-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)喹啉



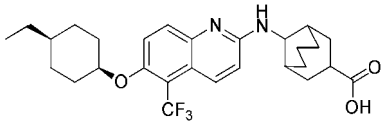
根據實例198之方法製備標題化合物以得到呈黃色固體狀之標題化合物(70 mg，產率：63%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 358.1。

步驟6：9-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)喹啉-2-基)胺基)雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯



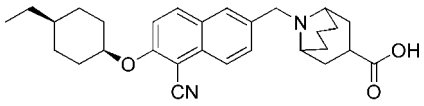
在100℃下在N_2氛圍下攪拌2-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)嗪啉(70 mg，0.2 mmol)、9-胺基雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯(58 mg，0.3 mmol)、Cs_2CO_3(130 mg，0.4 mmol)、S-phos(16 mg，0.04 mmol)及$Pd_2(dba)_3$(18 mg，0.02 mmol)於DMF(2 mL)中之混合物16小時。添加水(20 mL)且混合物用EtOAc(20 mL×3)萃取。乾燥且濃縮有機相。殘餘物藉由逆相HPLC(MeOH/H_2O-0.05% TFA)純化以得到呈黃色固體狀之標題化合物(30 mg，產率30%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 519.2。

步驟7：9-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)嗪啉-2-基)胺基)雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



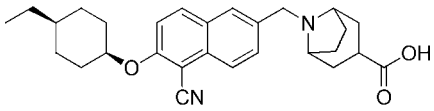
向9-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)嗪啉-2-基)胺基)雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯(30 mg，0.06 mmol)於MeOH(1 mL)中之溶液中添加NaOH(7 mg，0.17 mmol)及H_2O(0.5 mL)。在65℃下攪拌反應混合物16小時。接著冷卻反應至室溫，用1 N HCl酸化至pH = 6。混合物直接藉由逆相HPLC(MeOH/H_2O)純化以得到呈白色固體狀之標題化合物(15 mg，產率：52%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, 順式異構物與反式異構物之混合物)δ: 8.05-8.02 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.21-4.17 (m, 0.5H), 3.70-3.69 (m, 0.5H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.29-1.91 (m, 6H), 1.78-1.19 (m, 17H), 0.82 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 505.2。

實例199：9-((5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



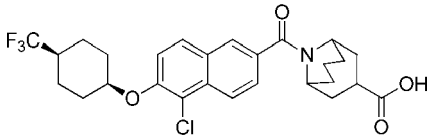
根據實例188之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 4H), 2.09-2.07 (m, 3H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.74-1.52 (m, 9H), 1.37-1.30 (m, 3H), 0.95 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS m/z 461.2 $[M+H]^+$

實例200：8-((5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



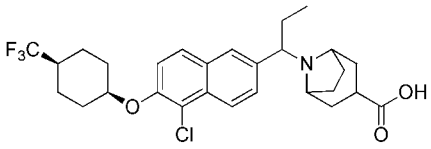
根據實例188之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 8H), 1.72-1.33 (m, 6H), 1.37-1.33 (m, 3H), 0.95 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS m/z 447.2 $[M+H]^+$

實例201：9-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



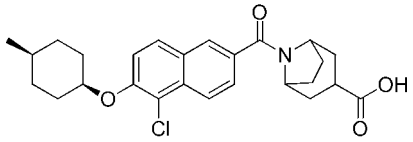
根據實例186之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.20-1.77 (m, 14H), 1.67-1.58 (m, 6H)。LCMS m/z 524.2 $[M+H]^+$

實例202：8-(1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



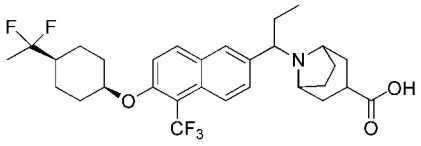
根據實例92之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.39-1.68 (m, 19H), 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 524.2 $[M+H]^+$

實例203：8-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



根據實例186之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.04-1.74 (m, 11H), 1.60-1.44 (m, 7H), 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。LCMS m/z 456.1.1 $[M+H]^+$

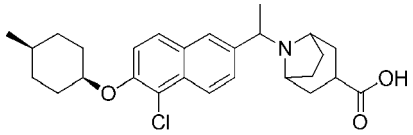
實例204：8-(1-(6-((順-4-(1,1-二氟乙基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



根據實例92之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.40-3.99 (m, 2H), 3.69-3.45 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.46-2.39 (m,

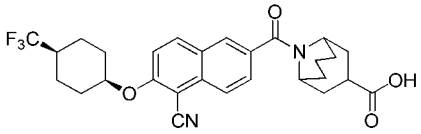
2H), 2.32-1.91 (m, 11H), 1.74-1.67 (m, 6H), 1.56 (t, J = 18.8 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 554.3 $[M+H]^+$

實例205：8-(1-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



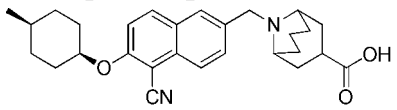
根據實例93之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.27-1.79 (m, 12H), 1.69-1.53 (m, 7H), 0.97 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。LCMS m/z 456.2 $[M+H]^+$

實例206：9-(5-氰基-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



根據實例187之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 4H), 1.92-1.59 (m, 14H)。LCMS m/z 515.2 $[M+H]^+$

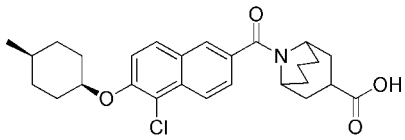
實例207：9-((5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



根據實例188之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz,

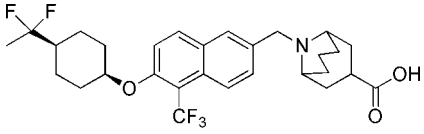
1H), 7.85 (dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 4H), 2.14-2.04 (m, 5H), 1.84-1.71 (m, 5H), 1.59-1.56 (m, 5H), 0.98 (d, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS m/z 447.2 $[M+H]^+$

實例208：9-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



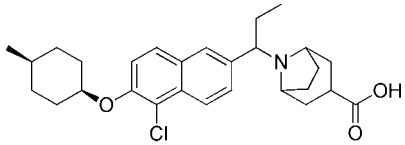
根據實例186之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.06-1.40 (m, 19H), 0.92 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。LCMS m/z 470.2 $[M+H]^+$

實例209：9-((6-((順-4-(1,1-二氟乙基)環己基)氧基)-5-(三氟-甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



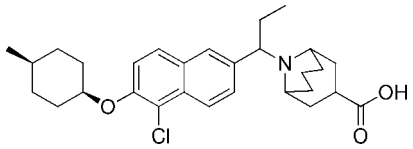
根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.46-3.44 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.35-1.98 (m, 10H), 1.90-1.56 (m, 9H), 1.45 (t, J = 18.8 Hz, 3H); LCMS m/z 540.2 $[M+H]^+$

實例210：8-(1-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



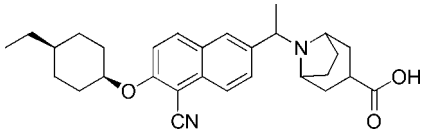
根據實例92之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.44-1.81 (m, 11H), 1.70-1.54 (m, 7H), 0.99-0.96 (m, 3H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 470.2 $[M+H]^+$

實例211：9-(1-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



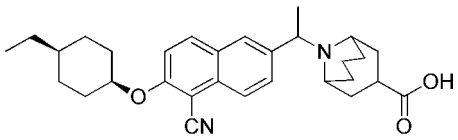
根據實例92之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.43-1.53 (m, 21H), 0.98 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 484.3 $[M+H]^+$

實例212：8-(1-(5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



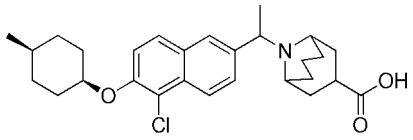
根據實例189之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.10-1.49 (m, 16H), 1.37-1.33 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS m/z 461.3 $[M+H]^+$

實例213：9-(1-(5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



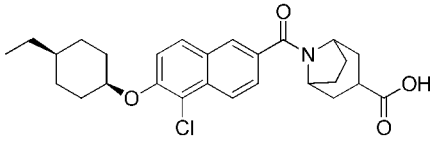
根據實例189之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.03-5.00 (m, 2H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.48-2.00 (m, 8H), 1.77-1.51 (m, 12H), 1.37-1.30 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS m/z 475.3 $[M+H]^+$

實例214：9-(1-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



根據實例93之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.24-1.92 (m, 8H), 1.74-1.44 (m, 13H), 0.88 (d, J = 5.6 Hz, 3H)。LCMS m/z 470.2 $[M+H]^+$

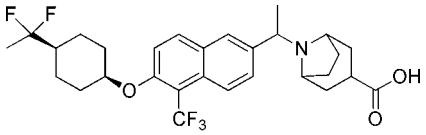
實例215：8-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



根據實例186之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz,

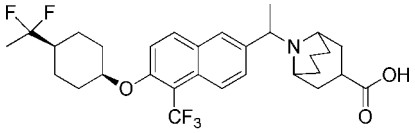
1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.86-4.82 (m, 2H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.16-1.82 (m, 10H), 1.65-1.25 (m, 9H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 470.2 $[M+H]^+$

實例216：8-(1-(6-((順-4-(1,1-二氟乙基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



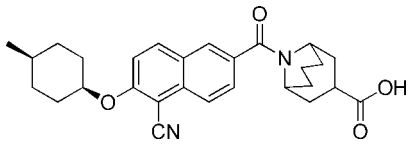
根據實例88之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.33-2.12 (m, 6H), 2.06-1.89 (m, 4H), 1.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.76-1.67 (m, 6H), 1.56 (t, J = 19.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 540.3 $[M+H]^+$

實例217：9-(1-(6-((順-4-(1,1-二氟乙基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



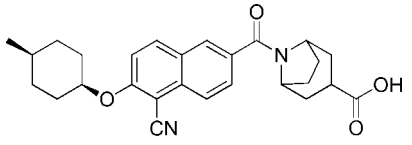
根據實例88之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 2H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.22-5.20 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.22-4.20 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.53-1.92 (m, 12H), 1.80-1.70 (m, 10H), 1.61 (t, J = 18.8 Hz, 3H)。LCMS m/z 554.3 $[M+H]^+$

實例218：9-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



根據實例187之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 810 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.02-1.38 (m, 19H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。LCMS m/z 461.2 $[M+H]^+$

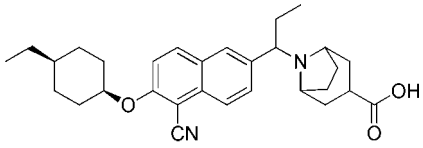
實例219：8-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



BIO-34182

根據實例187之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.10-8.08 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.03-5.02 (m, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.12-1.71 (m, 12H), 1.60-1.55 (m, 5H), 0.99 (d, J = 4.4 Hz, 3H)。LCMS m/z 447.2 $[M+H]^+$

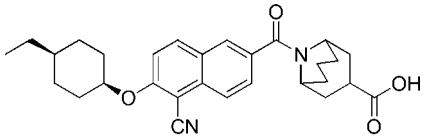
實例220：8-(1-(5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



根據實例189之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 7H), 1.74-1.31 (m, 14H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.66 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

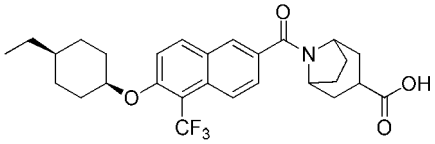
LCMS m/z 475.2 $[M+H]^+$

實例221：9-(5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



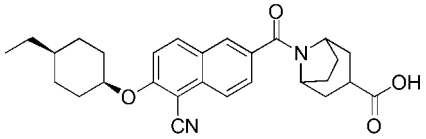
根據實例187之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 10H), 1.72-1.52 (m, 8H), 1.37-1.33 (m, 3H), 0.95 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS m/z 475.2 $[M+H]^+$

實例222：8-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



根據實例104之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.32 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 1H), 1.97-1.51 (m, 14H), 1.33-1.23 (m, 5H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 504.2 $[M+H]^+$

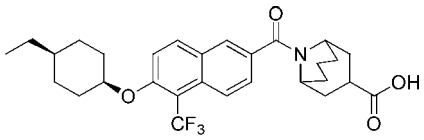
實例223：8-(5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



根據實例187之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.26 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 1.6

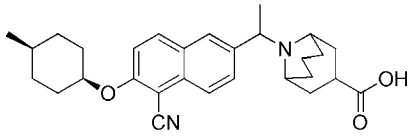
Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.11-1.52 (m, 16H), 1.37-1.29 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 461.2 $[M+H]^+$

實例224：9-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



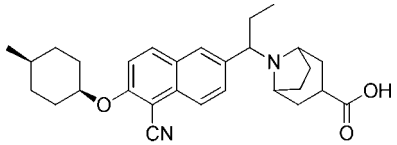
根據實例104之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.06-1.73 (m, 10H), 1.59-1.15 (m, 12H), 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 518.2 $[M+H]^+$

實例225：9-(1-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



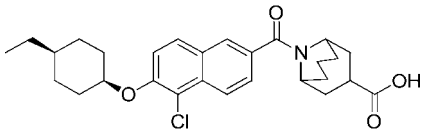
根據實例189之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.04-5.01 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.48-1.95 (m, 9H), 1.56-1.72 (m, 8H), 1.58-1.54 (m, 5H), 0.99 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。LCMS m/z 461.2 $[M+H]^+$

實例226：8-(1-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



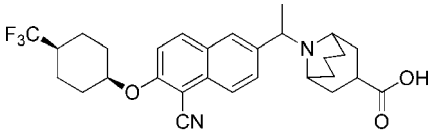
根據實例92之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.63-4.47 (m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.31-1.90 (m, 10H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 5H), 0.98 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS m/z 461.2 $[M+H]^+$

實例227：9-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



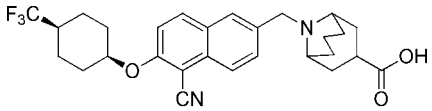
根據實例186之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.90-4386 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.20-1.85 (m, 10H), 1.74-1.54 (m, 8H), 1.37-1.29 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 484.2 $[M+H]^+$

實例228：9-(1-(5-氰基-6-(((1s,4s)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



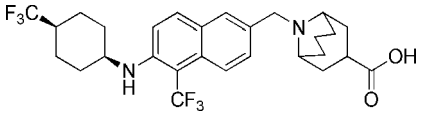
根據實例189之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.25-8.17 (m, 3H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.56-2.15 (m, 10H), 2.07-1.65 (m, 12H)。LCMS m/z 515.2 $[M+H]^+$

實例229：9-((5-氰基-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



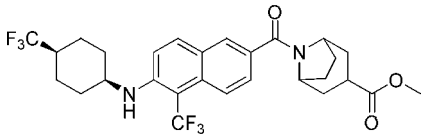
根據實例188之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.03-8.30 (m, 3H), 7.86 (dd, J = 1.89, 8.69 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 5.08 (br. s, 1H), 4.67-4.78 (m, 2H), 3.65 (br. s., 2H), 3.37-3.51 (m, 1H), 1.64-2.75 (m, 19H)。LCMS m/z 501.1 $[M+H]^+$

實例230：9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



根據實例108之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 7.70-8.01 (m, 3H), 7.53 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 4.42-4.64 (m, 2H), 3.95 (br. s, 1H), 3.48-3.64 (m, 2H), 3.26-3.36 (m, 1H), 2.36-2.61 (m, 2H), 1.86-2.31 (m, 9H), 1.56-1.85 (m, 6H), 1.38-1.55 (m, 2H)。LCMS m/z 543.3 $[M+H]^+$

實例231：8-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯



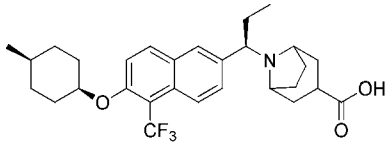
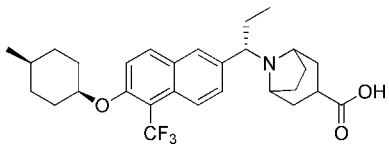
根據實例190之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 7.87-8.11 (m, 3H), 7.58 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.65-4.75 (m, 1H), 4.28 (br. s., 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.70 (s, 3H), 2.94-3.12 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 1H), 1.73-2.20 (m, 14H), 1.49-1.71 (m, 2H)。LCMS m/z 557.0 $[M+H]^+$

實例232：8-((r)-1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-

基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

及

實例233：8-((s)-1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

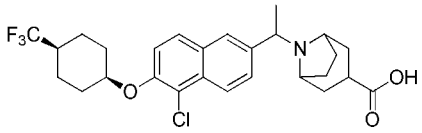
將8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸(350 mg)置於以下SFC分離下以產生141 mg峰1(化學純度>99%，ee >99%)及141 mg峰2(化學純度>99%，ee >99%)。IC (2×15 cm)；30%甲醇(0.1% NPA)/CO_2，100巴；70毫升/分鐘，220 nm；注射體積：0.5mL，18mg/mL甲醇

峰1被指定為實例233：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.32 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.25 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.51-4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 3.01, 11.55 Hz, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 2.85-3.05 (m, 1H), 1.87-2.68 (m, 12H), 1.70 (t, J = 13.18 Hz, 2H), 1.33-1.58 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.52 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 504.1 $[M+H]^+$

峰2被指定為實例234：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.32 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.25 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.51-4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 3.01, 11.55 Hz, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 2.85-3.05 (m, 1H), 1.87-2.68 (m, 12H), 1.70 (t, J = 13.18 Hz, 2H), 1.33-1.58 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.52 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 504.1 $[M+H]^+$

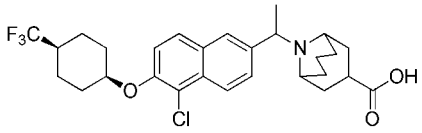
實例234：8-(1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙

基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



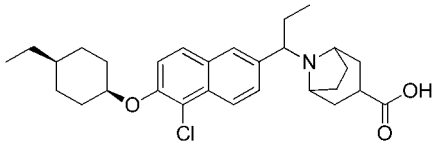
根據實例88之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)d 8.34 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.40 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 3.40-3.52 (m, 1H), 2.85-3.04 (m, 1H), 2.48-2.53 (m, 1H), 2.08-2.36 (m, 7H), 1.65-2.05 (m, 12H)。LCMS m/z 510.0 $[M+H]^+$

實例235：9-(1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



根據實例88之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)d 8.34 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.85-7.97 (m, 1H), 7.74-7.83 (m, 1H), 7.55 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02-5.29 (m, 1H), 4.94 (br. s, 1H), 4.09-4.31 (m, 1H), 3.33-3.45 (m, 1H), 3.03-3.20 (m, 1H), 1.57-2.65 (m, 22H)。LCMS m/z 524.0 $[M+H]^+$

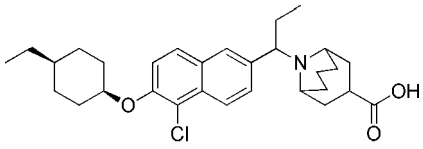
實例236：8-(1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



根據實例92之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.35 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.38, 8.91 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.57 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.26, 11.55 Hz, 1H), 3.35-

3.44 (m, 1H), 2.83-3.03 (m, 1H), 1.85-2.66 (m, 12H), 1.43-1.78 (m, 6H), 1.13-1.40 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 484.1 $[M+H]^+$

實例237：9-(1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

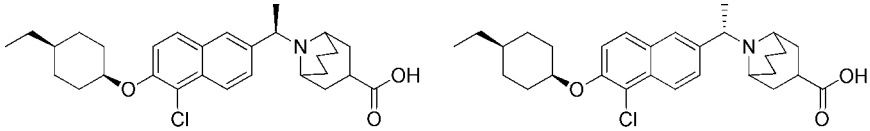


根據實例92之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.35 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.84-7.95 (m, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.83-4.93 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 1H), 1.80-2.64 (m, 13H), 1.41-1.79 (m, 7H), 1.21-1.41 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 498.0 $[M+H]^+$

實例238：9-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

及

實例239：9-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



將9-(1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸(217 mg)置於以下SFC分離下以產生42 mg峰1(化學純度>99%，ee >99%)及46 mg峰2(化學純度>99%，ee >99%)。來自Regis Technologies之Whelk0-1(3×25 cm)；乙腈:甲醇(3:1)(1%異丙胺)/CO_2，100巴；80毫升/分鐘，220 nm；注射體積：0.5mL，18mg/mL甲醇

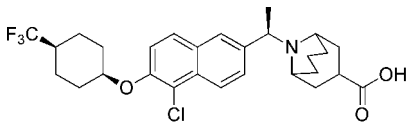
峰1被指定為實例239：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.33 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.83-7.93 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 5.00-5.29 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.11-4.28 (m, 1H), 3.28-3.42 (m, 1H), 3.07-3.20 (m, 1H), 1.40-2.65 (m, 21H), 1.21-1.41 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H)。LCMS m/z 484.1 $[M+H]^+$

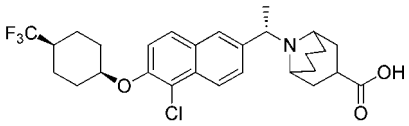
峰2被指定為實例240：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.33 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.83-7.93 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 5.00-5.29 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.11-4.28 (m, 1H), 3.28-3.42 (m, 1H), 3.07-3.20 (m, 1H), 1.40-2.65 (m, 21H), 1.21-1.41 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H)。LCMS m/z 484.1 $[M+H]^+$

實例240：9-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

及

實例241：9-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸





將9-(1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸(285 mg)置於以下SFC分離下以產生115 mg峰1(化學純度>99%，ee >99%)及122 mg峰2(化學純度>99%，ee >99%)。來自Regis Technologies之Whelk0-1(3 x 25 cm)；異丙醇:甲醇(1:1)(1%異丙胺)/CO_2，100巴；80毫升/分鐘，220 nm；注射體積：0.5mL，18mg/mL甲醇:二氯甲烷(8:2)

峰1被指定為實例241：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.34 (d, J =

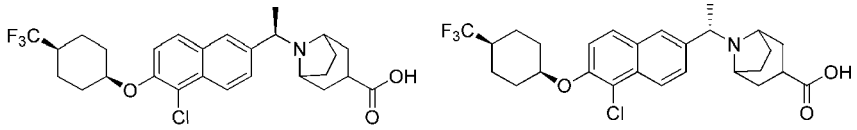
8.78 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.85-7.97 (m, 1H), 7.74-7.83 (m, 1H), 7.55 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02-5.29 (m, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.09-4.31 (m, 1H), 3.33-3.45 (m, 1H), 3.03-3.20 (m, 1H), 1.57-2.65 (m, 22H)。LCMS m/z 524.0 $[M+H]^+$

峰2被指定為實例242：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.34 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.85-7.97 (m, 1H), 7.74-7.83 (m, 1H), 7.55 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02-5.29 (m, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.09-4.31 (m, 1H), 3.33-3.45 (m, 1H), 3.03-3.20 (m, 1H), 1.57-2.65 (m, 22H)。LCMS m/z 524.0 $[M+H]^+$

實例242：8-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

及

實例243：8-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



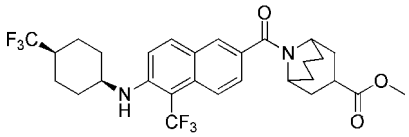
將8-(1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸(300 mg)置於以下SFC分離下以產生118 mg峰1(化學純度>99%，ee >99%)及118 mg峰2(化學純度>99%，ee >99%)。IC (2.1 x 25 cm)；甲醇(1%異丙胺)/CO_2，100巴；80毫升/分鐘，220 nm；注射體積：0.5mL，18mg/mL甲醇

峰1被指定為實例243：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.34 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.40 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 3.40-3.52 (m, 1H), 2.85-3.04 (m, 1H), 2.48-2.53 (m, 1H), 2.08-2.36 (m, 7H), 1.65-2.05 (m, 12H)LCMS m/z 510.0

$[M+H]^+$

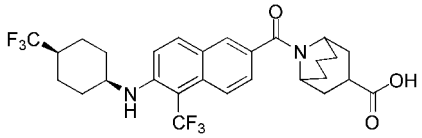
峰2被指定為實例244：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.34 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.40 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 3.40-3.52 (m, 1H), 2.85-3.04 (m, 1H), 2.48-2.53 (m, 1H), 2.08-2.36 (m, 7H), 1.65-2.05 (m, 12H)LCMS m/z 510.0 $[M+H]^+$

實例244：9-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯



根據實例190之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 7.88-8.04 (m, 2H), 7.83 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.04 (br. s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.36-3.51 (m, 1H), 2.20-2.41 (m, 1H), 1.42-2.17 (m, 18H)。LCMS m/z 571.0 $[M+H]^+$

實例245：9-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



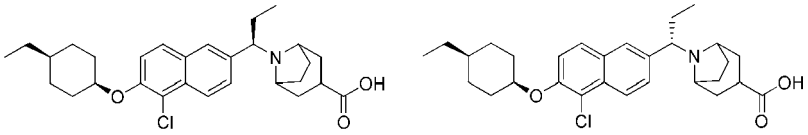
根據實例190之方法製備標題化合物。^{1}H NMR ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 7.90-8.06 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 1.51, 9.04 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.04 (br. s, 2H), 3.36-3.45 (m, 1H), 2.22-2.45 (m, 1H), 1.45-2.17 (m, 18H)。LCMS m/z 557.0 $[M+H]^+$

實例246：8-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙

基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

及

實例247：8-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



將8-(1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸(312 mg)置於以下SFC分離下以產生118 mg峰1(化學純度>99%，ee >99%)及120 mg峰2(化學純度>99%，ee >98%)。IC (2×25 cm)；50%甲醇(0.1% DEA)/CO_2，100巴；70毫升/分鐘，220 nm；注射體積：0.8 mL，15.6 mg/mL甲醇

峰1被指定為實例247：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.35 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.38, 8.91 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.57 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.26, 11.55 Hz, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 2.83-3.03 (m, 1H), 1.85-2.66 (m, 12H), 1.43-1.78 (m, 6H), 1.13-1.40 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 484.1 $[M+H]^+$

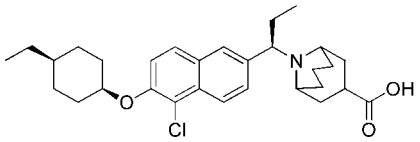
峰2被指定為實例248：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.35 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.38, 8.91 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.57 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.26, 11.55 Hz, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 2.83-3.03 (m, 1H), 1.85-2.66 (m, 12H), 1.43-1.78 (m, 6H), 1.13-1.40 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 484.1 $[M+H]^+$

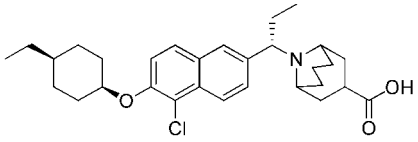
實例248：9-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙

基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

及

實例249：9-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸





將9-(1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸(99 mg)置於以下SFC分離下以產生37mg峰1(化學純度>99%，ee >99%)及39 mg峰2(化學純度>99%，ee >98%)。AS-H (2 x 25 cm)；30% 乙醇(0.1% DEA)/CO_2，100巴；70毫升/分鐘，220 nm；注射體積：0.5mL，9.9 mg/mL甲醇

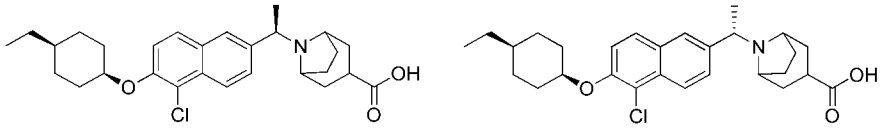
峰1被指定為實例249：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.35 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.84-7.95 (m, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.83-4.93 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 1H), 1.80-2.64 (m, 13H), 1.41-1.79 (m, 7H), 1.21-1.41 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 498.1$[M+H]^+$

峰2被指定為實例250：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.35 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.84-7.95 (m, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.83-4.93 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 1H), 1.80-2.64 (m, 13H), 1.41-1.79 (m, 7H), 1.21-1.41 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 498.1$[M+H]^+$

實例250：8-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

及

實例251：8-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

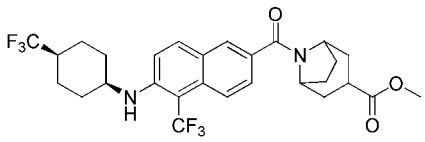


將8-(1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸(268 mg)置於以下SFC分離下以產生89 mg峰1(化學純度>99%，ee >99%)及92mg峰2(化學純度>99%，ee >98%)。AY-H (2 x 25 cm)；25%異丙醇(0.1% DEA)/CO_2，100巴；85毫升/分鐘，220 nm；注射體積：0.75mL，3 mg/mL甲醇

峰1被指定為實例251：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.33 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.51, 9.04 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.54 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.38-3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 5.93, 11.76 Hz, 1H), 2.46-2.63 (m, 1H), 1.75-2.37 (m, 12H), 1.45-1.73 (m, 6H), 1.23-1.39 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H)。LCMS m/z 470.1 $[M+H]^+$

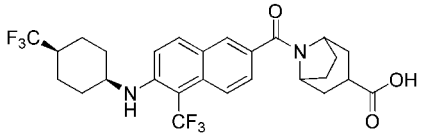
峰2被指定為實例252：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.33 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.51, 9.04 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.54 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.38-3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 5.93, 11.76 Hz, 1H), 2.46-2.63 (m, 1H), 1.75-2.37 (m, 12H), 1.45-1.73 (m, 6H), 1.23-1.39 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H)。LCMS m/z 470.1 $[M+H]^+$

實例252：8-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯



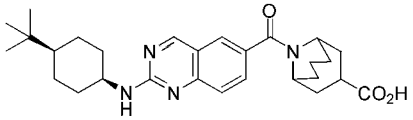
根據實例190之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)d 8.05 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.25 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.63, 8.66 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.81 (br. s., 1H), 4.24 (br. s., 1H), 3.99 (t, J = 3.26 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (tt, J = 5.87, 11.70 Hz, 1H), 2.21-2.38 (m, 1H), 1.59-2.16 (m, 16H)。LCMS m/z 523.0 $[M+H]^+$

實例253：8-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



根據實例190之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)d 8.06 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.76, 8.78 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.81 (br. s., 1H), 4.25 (br. s., 1H), 4.00 (t, J = 3.26 Hz, 1H), 2.98 (tt, J = 5.99, 11.58 Hz, 1H), 2.22-2.43 (m, 1H), 1.54-2.18 (m, 16H)。LCMS m/z 509.0 $[M+H]^+$

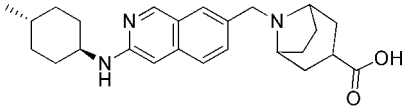
實例254：9-(2-((順-4-(第三丁基)環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



根據實例192之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 9.08 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.18-1.73 (m, 14H), 1.38-

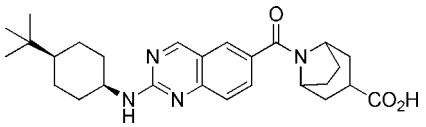
1.07 (m, 5H), 0.92 (s, 9H); LCMS m/z 479.3 $[M+H]^+$

實例255：8-((3-((反-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



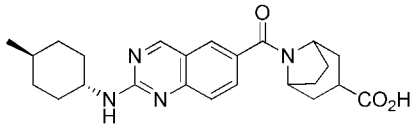
根據實例193之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.77 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.45-1.43 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.21-1.14 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 408.1。

實例256：8-(2-((順-4-(第三丁基)環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



根據實例192之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 9.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 2.89-2.85 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 10H), 1.59-1.36 (m, 6H), 1.06-1.00 (m, 1H), 0.86 (s, 9H)。LCMS m/z 465.3 $[M+H]^+$

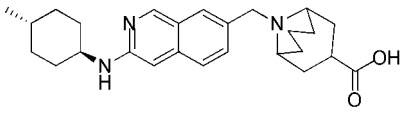
實例257：8-(2-((反-4-甲基環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



根據實例192之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 9.27 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H),

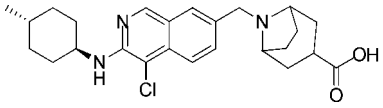
2.88-2.84 (m, 1H), 1.94-1.71 (m, 12H), 1.40-1.31 (m, 3H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。LCMS m/z 423.2 $[M+H]^+$

實例258：9-((3-((反-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



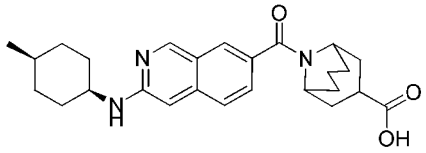
根據實例193之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.93 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 2.52-1.82 (m, 14H), 1.48-1.35 (m, 3H), 1.28-1.14 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 422.1。

實例259：8-((4-氯-3-((反-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



根據實例194之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.88 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.07-4.01 (m, 3H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 8H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.48-1.35 (m, 3H), 1.20-1.11 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 442.2。

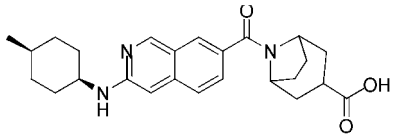
實例260：9-(3-(((1s,4s)-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



根據實例195之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.78 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd,

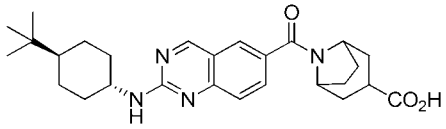
J = 1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.08-1.74 (m, 10H), 1.68-1.61 (m, 4H), 1.56-1.53 (m, 3H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 436.2。

實例261：8-(3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



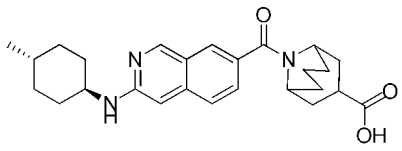
根據實例195之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.88 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.11-1.85 (m, 10H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 3H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 422.2。

實例262：8-(2-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



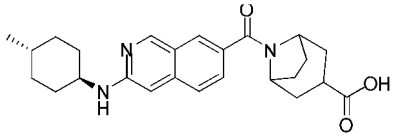
根據實例192之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 9.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 4H), 1.81-1.75 (m, 8H), 1.32-1.29 (m, 2H), 1.14-1.00 (m, 3H), 0.87 (s, 9H)。LCMS m/z 465.3 $[M+H]^+$

實例263：9-(3-((反-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



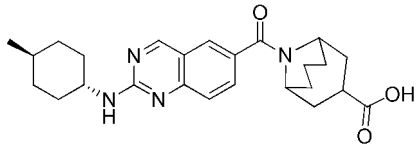
根據實例195之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 5H), 2.04-1.91 (m, 5H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.21-1.11 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 436.2。

實例264：8-(3-((反-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



根據實例195之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.86 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.14-1.79 (m, 12H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 422.2。

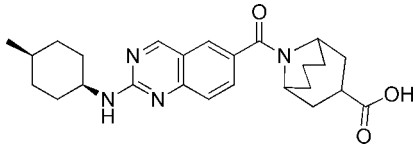
實例265：9-(2-((反-4-甲基環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



根據實例192之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 9.16 (br s, 1H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 1.99-1.61 (m, 14H), 1.36-1.29 (m, 3H),

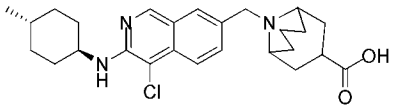
1.07-1.03 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 437.3。

實例266：9-(2-((順-4-甲基環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



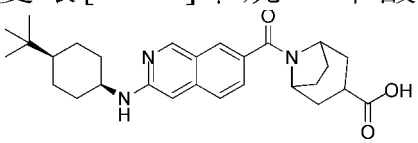
根據實例192之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 9.18 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 1.96-1.41 (m, 19H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS m/z 437.3 $[M+H]^+$

實例267：9-((4-氯-3-((反-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



根據實例194之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.84 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.24-1.68 (m, 12H), 1.41-1.25 (m, 3H), 1.18-1.05 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 456.2。

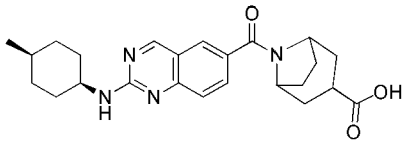
實例268：8-(3-((順-4-(第三丁基)環己基)胺基)異喹啉-7-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



根據實例195之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 9.08 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J

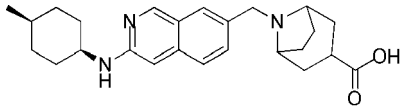
= 9.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.12-1.73 (m, 14H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 1H), 0.93 (s, 9H); ESI-MS $(M+H)^+$: 464.3。

實例269：8-(2-((順-4-甲基環己基)胺基)喹唑啉-6-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



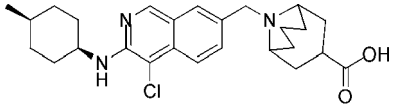
根據實例192之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 9.19 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 1.74-1.41 (m, 17H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS m/z 423.2 $[M+H]^+$

實例270：8-((3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



根據實例193之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.77 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.45-1.43 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.21-1.14 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 408.1。

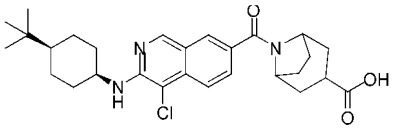
實例271：9-((4-氯-3-((順-4-甲基環己基)胺基)異喹啉-7-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



根據實例194之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,

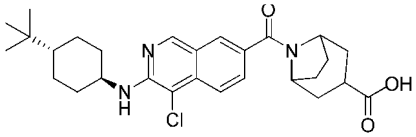
CD_3OD)δ: 8.90 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 2H), 4.31-4.30 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.31-2.06 (m, 6H), 1.94-1.66 (m, 9H), 1.40-1.33 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 456.2

實例272：8-(3-((順-4-(第三丁基)環己基)胺基)-4-氯異喹啉-7-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



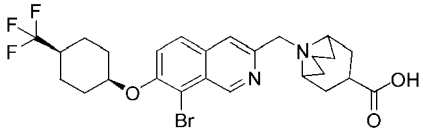
根據實例195之方法製備標題化合物。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.95 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.12-1.86 (m, 10H), 1.73-1.63 (m, 4H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 1H), 0.93 (s, 9H); ESI-MS $(M+H)^+$: 498.1

實例273：8-(3-((反-4-(第三丁基)環己基)胺基)-4-氯異喹啉-7-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



根據實例195之方法製備標題化合物。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 8.94 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.17-1.86 (m, 12H), 1.42-1.08 (m, 5H), 0.93 (s, 9H); ESI-MS $(M+H)^+$: 498.1。

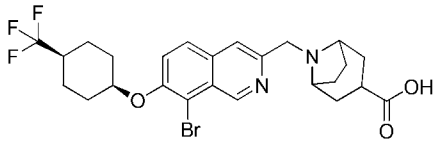
實例274：9-((8-溴-7-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



根據實例197之方法製備標題化合物。

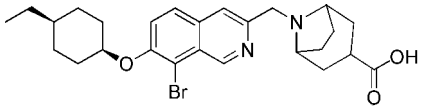
1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 9.54 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.36-2.00 (m, 11H), 1.91-1.80 (m, 3H), 1.69-1.61 (m, 5H); ESI-MS $(M+H)^+$: 555.1。

實例275：8-((8-溴-7-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



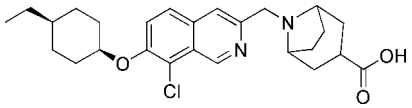
根據實例197之方法製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 9.54 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 9H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 4H); ESI-MS $(M+H)^+$: 541.1。

實例276：8-((8-溴-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



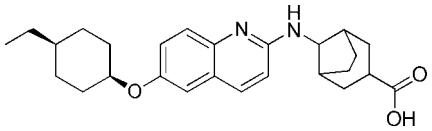
根據實例197之方法製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 9.60 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.05-4.03 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 8H), 1.73-1.51 (m, 6H), 1.38-1.29 (m, 3H), 0.94 (t, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 501.2。

實例277：8-((8-氯-7-((順-4-乙基環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



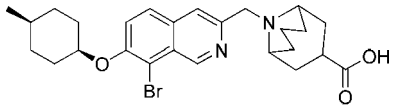
根據實例196之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 9.54 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 4H), 1.94-1.84 (m, 4H), 1.71-1.52 (m, 6H), 1.39-1.32 (m, 3H), 0.94 (t, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 457.0。

實例278：8-((6-((順 4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)胺基)雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



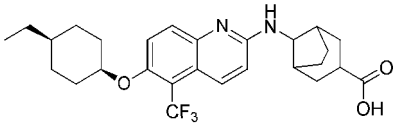
根據實例199之方法製備標題化合物以得到呈白色固體狀之標題化合物(5 mg，產率：33%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.57-1.47 (m, 6H), 1.37-1.19 (m, 7H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 423.3。

實例279：9-((8-溴-7-((順-4-甲基環己基)氧基)異喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



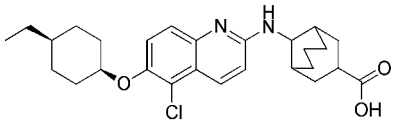
根據實例197之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ: 9.63 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 4H), 2.25-1.97 (m, 7H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 5H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 501.1。

實例280：8-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)喹啉-2-基)胺基)雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



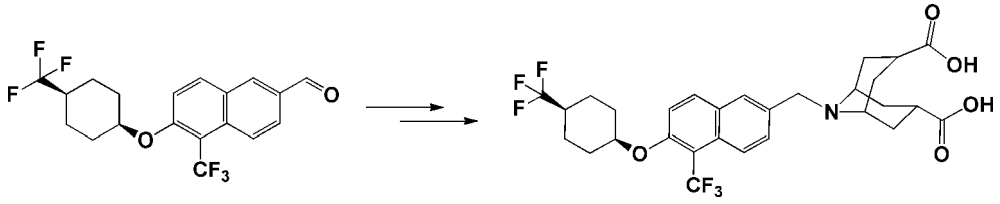
根據實例198之方法製備標題化合物以得到呈白色固體狀之標題化合物(10 mg，產率：42%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, 順式異構物與反式異構物之混合物)δ: 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 0.3H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 0.7H), 4.78 (s, 1H), 4.30-4.27 (m, 0.3H), 3.92-3.89 (m, 0.7H), 2.64-2.45 (m, 1H), 2.36 (m, 1.4H), 2.25 (m, 0.6H), 2.06-1.85 (m, 7H), 1.67-1.30 (m, 12H), 0.93 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 491.3。

實例281：9-((5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)喹啉-2-基)胺基)雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



根據實例199及實例196之方法製備標題化合物以得到呈黃色固體狀之標題化合物(15 mg，產率：38%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, 順式異構物與反式異構物之混合物)δ: 8.08-8.04 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.92-6.82 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.16 (s, 0.4H), 3.97 (s, 0.2H), 3.70 (s, 0.4H), 3.03-2.80 (m, 1H), 2.27-1.76 (m, 23H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS $(M+H)^+$: 471.3。

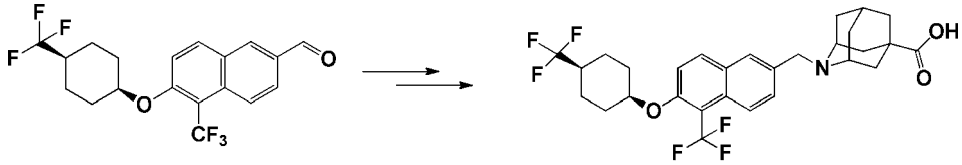
實例282：(1R,3S,5S)-9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3,7-二甲酸



向5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-甲醛(80 mg，

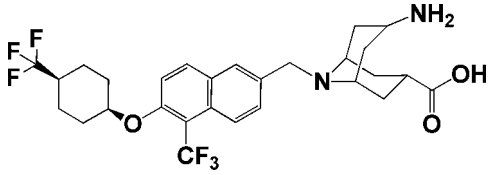
0.21 mmol，根據實例84之方法製備)及9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3,7-二甲酸二乙酯鹽酸鹽(94 mg，0.31 mmol)於THF(2.0 mL)中之混合物中添加三乙胺(0.043 mL，0.31 mmol)，音波處理5分鐘，隨後添加乙酸(0.02 mL，0.31 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(87 mg，0.41 mmol)，接著在100℃下在微波中加熱反應10分鐘。LCMS顯示所要中間物形成(RT 1.64分鐘，MH^+ 644.0)。反應混合物用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。有機相經$MgSO_4$乾燥且濃縮。接著將粗物質溶解於THF(1.0 mL)及甲醇(1.0 mL)中，用3 N NaOH水溶液(1.0 mL)處理，接著在100℃下在微波中加熱混合物10分鐘。反應混合物接著用2 N HCl中和。乾燥、濃縮有機相。粗物質藉由HPLC純化以得到呈白色粉末狀之標題化合物(75.6 mg；產率62.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.29 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.08-8.22 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 1.88, 9.16 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.69 (s, 2H), 3.78 (br. s., 2H), 3.38 (br. s., 1H), 1.98-2.82 (m, 12H), 1.65-1.90 (m, 6H); 19F NMR (376 MHz, 甲醇-d4)d ppm-77.06 (br. s., 3 F, TFA)-75.57 (br. s., 3 F)-53.67 (s, 3 F); ESI-MS $(M+H)^+$: 588.0。

實例283：9-(1R,3S,5S,7S)-2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-2-氮雜金剛烷-5-甲酸



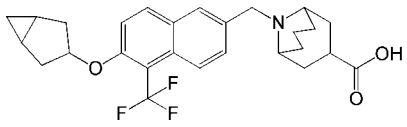
根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.28 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.07-8.20 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 1.63, 9.16 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.72 (d, J = 19.33 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 6.02 Hz, 2H), 2.52-2.77 (m, 2H), 1.97-2.41 (m, 11H), 1.64-1.96 (m, 7H); ESI-MS $(M+H)^+$: 556.0。

實例284：9-(1R,3R,5S)-7-胺基-9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



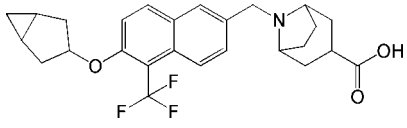
根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.28 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.08-8.20 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.69 (s, 2H), 4.06-4.23 (m, 1H), 3.83 (br. s., 2H), 3.10 (tt, J = 6.21, 12.74 Hz, 1H), 2.07-2.56 (m, 11H), 1.65-1.90 (m, 6H); ESI-MS $(M+H)^+$: 559.0。

實例285：9-((6-(雙環[3.1.0]己-3-基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.25 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.06-8.18 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.59-4.83 (m, 3H), 3.65 (d, J = 13.30 Hz, 2H), 3.36-3.52 (m, 2H), 2.57 (d, J = 8.03 Hz, 2H), 2.40 (dd, J = 7.03, 12.80 Hz, 2H), 1.82-2.35 (m, 9H), 1.36-1.49 (m, 2H), 0.42-0.55 (m, 1H), 0.18 (q, J = 4.18 Hz, 1H); ESI-MS $(M+H)^+$: 474.0。

實例286：8-((6-(雙環[3.1.0]己-3-基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



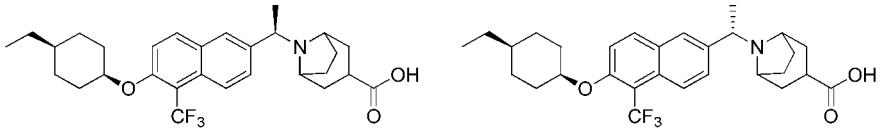
根據實例84之方法製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.21-8.30 (m, 1H), 8.11-8.18 (m, 1H), 8.03-8.10 (m, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 1H), 4.69-4.83 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.02 (br. s.,

2H), 2.97 (tt, J = 6.12, 11.70 Hz, 1H), 2.33-2.62 (m, 4H), 1.90-2.27 (m, 9H), 1.36-1.51 (m, 1H), 0.44-0.54 (m, 1H), 0.18 (q, J = 4.02 Hz, 1H); ESI-MS $(M+H)^+$: 460.0。

實例287：8-((R)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

及

實例288：8-((S)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



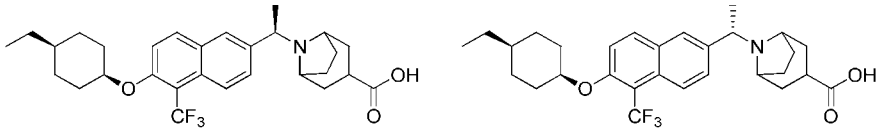
對掌性分離8-{1-[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基]-丙基}-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸(根據實例92之方法製備)得到兩種標題化合物。對掌性方法如下：管柱：來自Chiral Technologies(West Chester, PA)之2.1 x 25.0 cm ChiralPak IC；CO_2共溶劑(溶劑B)：乙腈:含1%異丙胺之甲醇(3:1)；等度方法：50%共溶劑，在80毫升/分鐘下；系統壓力：100巴；管柱溫度：25℃；樣品稀釋劑：甲醇:二氯甲烷(9:1)。在對掌性分離之後獲得兩種異構物。因為絕對立體化學未知，所以1號峰(對掌性HPLC：RT 2.3分鐘；100% ee，被隨機指定為R異構物)；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.34 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.25 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.53-4.67 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 3.01, 11.55 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 6.02 Hz, 1H), 2.87-3.03 (m, 1H), 1.64-2.62 (m, 19H), 0.78 (t, J = 7.15 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 558.1; 2號峰(對掌性HPLC：RT 3.5分鐘；99.2% ee，被隨機指定為S異構物)；LCMS: RT 1.57分鐘; MH+ 558.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.34 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H),

7.66-7.74 (m, 1H), 7.62 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.58 (d, J = 6.02 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 2.89, 11.42 Hz, 1H), 3.40 (br. s., 1H), 2.84-3.04 (m, 1H), 1.61-2.62 (m, 19H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 558.0

實例289：8-((R)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

及

實例290：8-((S)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸



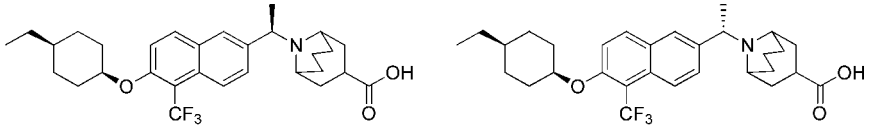
對掌性分離8-{1-[6-(4-乙基-環己基氧基)-5-三氟甲基-萘-2-基]-乙基}-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸(根據實例88之方法製備)得到兩種標題化合物。對掌性方法如下：管柱：來自Chiral Technologies(West Chester, PA)之2.1 x 25.0 cm ChiralPak IC；CO_2共溶劑(溶劑B)：乙腈:含1%異丙胺之甲醇；等度方法：45%共溶劑，在80毫升/分鐘下；系統壓力：100巴；管柱溫度：25℃；樣品稀釋劑：甲醇:二氯甲烷(9:1)。在對掌性分離之後獲得兩種異構物。因為絕對立體化學未知，所以1號峰(對掌性HPLC：RT 1.7分鐘；100% ee，被隨機指定為R異構物)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.30 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 1.38, 9.16 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.48-4.61 (m, 1H), 4.39 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.38-3.52 (m, 1H), 2.87-3.08 (m, 1H), 1.18-2.61 (m, 22H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 504.1; 2號峰(對掌性HPLC：RT 3.0分鐘；99.3% ee，被隨機指定為S異構物)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.30 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz,

1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 1.25, 9.04 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.39 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.39-3.52 (m, 1H), 2.87-3.10 (m, 1H), 2.46-2.63 (m, 1H), 1.88-2.43 (m, 9H), 1.83 (d, J = 6.53 Hz, 3H), 1.52-1.74 (m, 4H), 1.22-1.51 (m, 5H), 0.92 (t, J = 7.15 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 504.1

實例291：9-((R)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

及

實例292：9-((S)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



對掌性分離9-{1-[6-(4-乙基-環己基氧基)-5-三氟甲基-萘-2-基]-乙基}-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸(根據實例88之方法製備)得到兩種標題化合物。對掌性方法如下：管柱：來自Regis Technologies(Morton Grove, IL)之3.0 x 25.0 cm (S,S)Whelk0-1；CO_2共溶劑(溶劑B)：乙腈:含1%異丙胺之甲醇(3:1)；等度方法：35%共溶劑，在80毫升/分鐘下；系統壓力：100巴；管柱溫度：25℃；樣品稀釋劑：甲醇:二氯甲烷(9:1)。在對掌性分離之後獲得兩種異構物。因為絕對立體化學未知，所以1號峰(對掌性HPLC：RT 1.4分鐘；99.7% ee，被隨機指定為R異構物)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.29 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.05-8.18 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 1.88, 9.16 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.00-5.27 (m, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.38 (td, J = 6.18, 12.49 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 13.30 Hz, 1H), 2.30-2.63 (m, 3H), 1.52-2.28 (m, 16H), 1.21-1.51 (m, 5H), 0.92 (t, J = 7.15 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 518.1; 對於2號峰(對掌性HPLC：RT

2.0分鐘；99.3% ee，被隨機指定為S異構物)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.29 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.00-5.27 (m, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.38 (td, J = 6.15, 12.30 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 12.80 Hz, 1H), 2.30-2.63 (m, 3H), 1.52-2.29 (m, 16H), 1.21-1.50 (m, 5H), 0.92 (t, J = 7.15 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 518.1

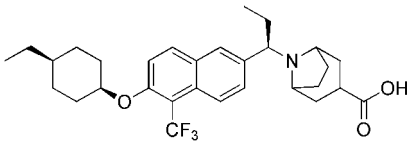
實例293：

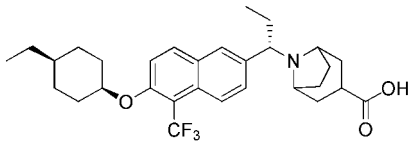
8-((R)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸

及

實例294：

8-((S)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸





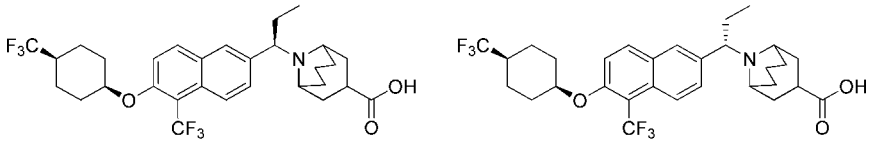
對掌性分離8-{1-[6-(4-乙基-環己基氧基)-5-三氟甲基-萘-2-基]-丙基}-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸(根據實例92之方法製備)。在對掌性分離之後獲得兩種異構物。因為絕對立體化學未知，所以1號峰(對掌性HPLC：RT 2.7分鐘；100% ee，被隨機指定為R異構物)；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.32 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 1.51, 9.04 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.39-4.65 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 3.01, 11.55 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 2.86-3.04 (m, 1H), 1.86-2.62 (m, 12H), 1.53-1.81 (m, 4H), 1.24-1.51 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 518.1; 2號峰(對掌性HPLC：RT 3.9分鐘；99.6% ee)被隨機指定為S異構物，^{1}H NMR (400

MHz, 甲醇-d4)δ 8.32 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.07-8.17 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 1.51, 9.04 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.36-4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 3.26, 11.55 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 6.02 Hz, 1H), 2.86-3.03 (m, 1H), 2.48-2.62 (m, 1H), 1.86-2.48 (m, 11H), 1.53-1.75 (m, 4H), 1.22-1.52 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 518.1。

實例295：9-((R)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

及

實例296：9-((S)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸



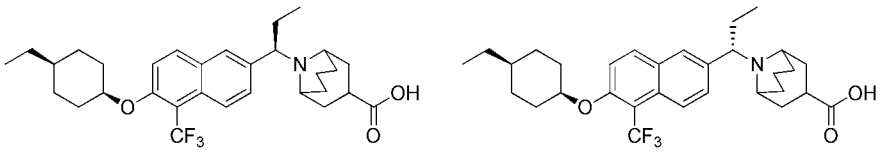
對掌性分離9-{1-[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基]-丙基}-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸(根據實例92之方法製備)。在對掌性分離之後獲得兩種異構物。因為絕對立體化學未知，所以1號峰(對掌性HPLC：RT 1.2分鐘；99.9% ee，被隨機指定為R異構物)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.34 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 8.04-8.21 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.93 (dd, J = 3.51, 11.55 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 11.80 Hz, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.07-3.21 (m, 1H), 1.52-2.60 (m, 21H), 0.75 (t, J = 7.15 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 572.1; 2號峰(對掌性HPLC：RT 1.8分鐘；98.6% ee)被隨機指定為S異構物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.34 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 8.05-8.21 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.04 (br. s., 1H), 4.93 (dd, J = 3.76, 11.80 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 5.65, 12.17 Hz,

1H), 3.08-3.21 (m, 1H), 1.54-2.60 (m, 21H), 0.75 (t, J = 7.15 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 572.1。

實例297：9-((R)-1-(6-(((1s,4S)-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

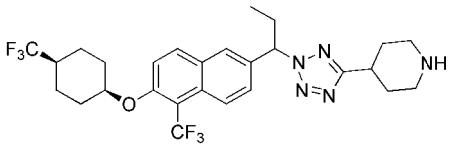
及

實例298：9-((S)-1-(6-(((1S,4R)-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸

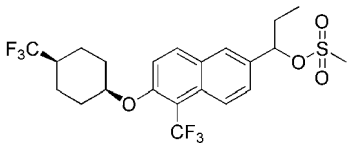


對掌性分離9-{1-[6-(4-乙基-環己基氧基)-5-三氟甲基-萘-2-基]-丙基}-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸(根據實例92之方法製備)。在對掌性分離之後獲得兩種異構物。因為絕對立體化學未知，所以1號峰(對掌性HPLC：RT 1.7分鐘；100% ee)被隨機指定為R-異構物；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.23-8.39 (m, 1H), 8.11 (br. s., 2H), 7.67-7.82 (m, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.96 (br. s., 2H), 4.17-4.33 (m, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.05-3.23 (m, 1H), 2.06 (d, J = 11.29 Hz, 13H), 1.19-1.78 (m, 10H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.15 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 532.1; 2號峰(對掌性HPLC：RT 2.8分鐘；99.4% ee)被隨機指定為S異構物；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.32 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 8.01-8.18 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.90-5.00 (m, 2H), 4.26 (d, J = 11.80 Hz, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.14 (d, J = 14.56 Hz, 1H), 1.79-2.61 (m, 13H), 1.53-1.79 (m, 5H), 1.23-1.51 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.28 Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 532.1。

實例299：4-(2-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-2H-四唑-5-基)哌啶

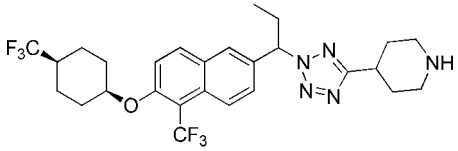


步驟1：甲烷磺酸1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙酯



向1-[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基]-丙-1-醇(220 mg，0.52 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(0.27 mL，1.57 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯(0.081 mL，1.05 mmol)。形成白色沈澱。在室溫下攪拌溶液5小時。LCMS顯示無起始物質剩餘，且完全轉化成RT 2.36分鐘的產物。混合物用DCM稀釋且用碳酸氫鈉溶液及水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮。殘餘物按原樣用於下一步驟中。

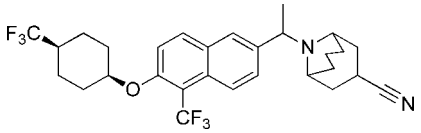
步驟2：4-(2-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-2H-四唑-5-基)哌啶



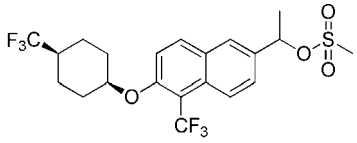
向甲烷磺酸1-[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基]-丙酯(0.26 g，0.52 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中依次添加4-(1H-四唑-5-基)-哌啶(0.15980 g，1.0432 mmol)及碳酸銫(0.51 g，1.56 mmol)。接著在60℃下加熱反應2小時且在80℃下加熱隔夜。冷卻，反應混合物用EtOAc稀釋，用水洗滌(x 3)。接著分離、乾燥且濃縮有機相。粗物質藉由矽膠管柱，用庚烷/乙酸乙酯進行純化以得到膠狀物(39 mg，產率13%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.17 (d, J = 7.40 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.35 Hz, 1H), 7.84-8.01 (m, 1H), 7.58-7.70 (m, 1H), 7.49-7.58 (m, 1H), 6.08 (dd, J = 6.84, 8.72 Hz, 0.75H), 5.80 (t,

J = 7.65 Hz, 0.12H), 5.00 (br. s., 1H), 3.36-3.54 (m, 2H), 3.09-3.28 (m, 2H), 1.66-2.77 (m, 14H), 0.95 (t, J = 7.31 Hz, 3H)。LCMS m/z 556.0 $[M+H]^+$

實例300：9-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲腈

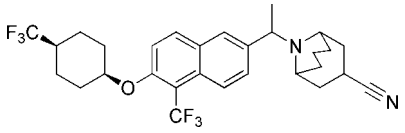


步驟1：甲烷磺酸1-(5-(三氟甲基)-6-(順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙酯



向1-[5]-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基]-乙醇(1.03 g，2.53 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(1.32 mL，7.60 mmol)於二氯甲烷(9.75 mL)中之溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯(0.39 mL，5.07 mmol)。形成白色沈澱。在室溫下攪拌溶液5小時。LCMS顯示無起始物質剩餘，且完全轉化成RT 2.36分鐘的產物。混合物用DCM稀釋且用碳酸氫鈉溶液及水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮。殘餘物按原樣用於下一步驟中。

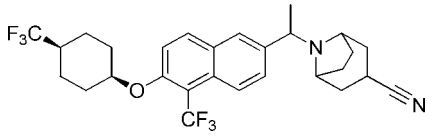
步驟2：9-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲腈



向甲烷磺酸1-[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基]-乙酯(0.62 g，1.3 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中依次添加9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲腈(0.478 g，2.56 mmol)及碳酸銫(1.25 g，3.84 mmol)。接著在60℃下加熱反應2小時且在80℃下加熱隔夜。

冷卻，反應混合物用EtOAc稀釋，用水洗滌(x 3)。接著分離、乾燥且濃縮有機相。粗物質藉由矽膠管柱，用HE/EA進行純化以得到膠狀物(0.26 g，產率37%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.35 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 8.18 (br. s., 2H), 7.80 (d, J = 11.80 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.24 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.24 (br. s.,1H), 3.80 (s, 1H), 3.19 (br. s., 1H), 1.52-2.88 (m, 23H)。LCMS m/z 539.0 $[M+H]^+$

實例301：8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈



向甲烷磺酸1-[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基]-乙酯(0.62 g，1.3 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中依次添加8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲腈(0.442 g，2.56 mmol)及碳酸銫(1.25 g，3.84 mmol)。接著在60℃下加熱反應2小時且在80℃下加熱隔夜。冷卻，反應混合物用EtOAc稀釋，用水洗滌(x 3)。接著分離、乾燥且濃縮有機相。粗物質藉由矽膠管柱，用HE/EA進行純化以得到膠狀物(0.414 g，產率62%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)δ 8.32 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.74 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.39 (br. s., 1H), 3.48 (br. s., 1H), 1.89-2.70 (m, 11H), 1.60-1.88 (m, 10H)。LCMS m/z 526.0 $[M+H]^+$

實例302：S1P受體活性分析

對特定S1P受體無特異性之化合物可導致不合需要副作用。因此，測試化合物以鑒別具有特異性之化合物。因此，在鈣移動分析/S1P受體活性分析中測試測試化合物。程序基本上如Davis等人(2005)Journal of Biological Chemistry, 第280卷, 第9833-9841頁中所

述，該文獻在進行以下修改下以全文引用的方式併入本文中。用自Millipore(Billerica, MA)購買之表現人類$S1P_1$、$S1P_2$、$S1P_3$、$S1P_4$或$S1P_5$之重組CHEM細胞進行鈣移動分析。為偵測游離細胞內鈣，用來自Molecular Devices(Sunnyvale, CA)之FLIPR鈣4染料裝載$S1P_1$、$S1P_2$、$S1P_3$、$S1P_4$或$S1P_5$細胞。使用配備有96孔分配頭之$FLIPR^{TETRA}$使細胞之鈣移動成像。

藉由分析樣品化合物且參照經概況分析之各受體之E_{max}對照來獲得促效劑活化百分比測定值。藉由分析樣品化合物且參照經概況分析之各受體之對照EC_{80}孔來獲得拮抗劑抑制百分比測定值。

鈣流分析：促效劑分析形式

樣品化合物一式兩份以8點4倍稀釋系列進行塗鋪，其中最大濃度為10 μM。此處所述濃度反映在拮抗劑分析期間之最終化合物濃度。在促效劑分析期間，化合物濃度高1.25倍以允許在拮抗劑分析期間根據參照促效劑之EC_{80}以進一步稀釋達成最終所要濃度。

如上所提及處理充當分析對照之參照促效劑。如上所述處理參照促效劑以獲得E_{max}。

使用$FLIPR^{TETRA}$讀取分析180秒(此分析操作添加至各別孔中之樣品化合物及參照促效劑)。在完成第一「單一添加」分析操作時，自$FLIPR^{TETRA}$移除分析盤且在25℃下置放七(7)分鐘。

鈣流分析：拮抗劑分析形式

使用在促效劑分析期間確定之EC_{80}值，用EC_{80}之參照促效劑刺激所有預培育樣品化合物及參照拮抗劑(若可應用)孔。使用$FLIPR^{TETRA}$讀取180秒(此分析向各別孔中添加參照促效劑-接著收集螢光量測結果以計算抑制百分比值)。

關於S1P4拮抗劑活性，實例58及74之化合物之IC_{50}值不大於100 nM。實例4、11及80之化合物之IC_{50}值不大於250 nM。實例44、46及

67之化合物之IC_{50}值不大於500 nM。

關於S1P4促效劑活性，實例62之化合物之IC_{50}值不大於500 nM。

實例303：ATX活性量測

ATX(自分泌運動因子)一種具有自溶血磷脂醯膽鹼(LPC)產生生物活性脂質溶血磷脂酸(LPA)之溶血磷脂酶D(LPLD)活性之125 KDa醣蛋白。ATX生物化學分析利用FRET(螢光共振能量轉移)技術平台。FRET受質FS-3之螢光信號歸因於螢光團向非螢光性淬滅劑之分子內FRET而被淬滅(Ferguson, C.G.,等人, Org Lett. 2006年5月11日; 8(10): 2023-2026，其以全文引用的方式併入本文中)。ATX催化將dabsyl淬滅劑與會變得具有螢光性之螢光素報導體分隔開之受質的水解。藉由SpectraMax M5(Molecular Devices，Sunnyvale, CA)在激發波長485 nm及發射波長535 nm下監測反應。

試劑

無脂肪酸BSA(Sigma A8806)：10 mg/mL於H_2O中，儲存在4℃下。

2 X ATX分析緩衝液：100 mM Tris、280 mM NaCl、10 mM KCl、2 mM $CaCl_2$、2 mM $MgCl_2$，pH 7.4。

人類ATX蛋白質：內部(in house)表現並純化。儲存在-80℃下。

受質FS-3(Echelon，L-2000)：100 μg於77.74 μL H_2O中(1 mM儲備物)，儲存在-20℃下。

384孔平底盤-Corning # 3575。

分析

化合物稀釋-所有化合物皆在10 mM下於100% DMSO中提供。在第一孔中，添加2 μL 10 mM化合物至78 μL DMSO中(1:40稀釋)。在隨後孔中，進行3倍稀釋(總計10次稀釋)。

1 X ATX分析緩衝液係使用2 X ATX分析緩衝液、10 mg/ml無脂

肪酸BSA及ddH_2O以無脂肪酸BSA之最終濃度1 mg/mL配製。

ATX蛋白質用1 X ATX分析緩衝液稀釋至濃度1.32 μg/mL(1.32 X)。每孔添加38 μL至分析盤中。ATX在反應中之最終濃度為1.0 μg/mL。

轉移每孔2 μL化合物以提供所要濃度。將盤離心，接著在室溫下在振盪器上培育30分鐘。

FS-3用1 X ATX分析緩衝液稀釋至FS-3之濃度10 μM(5 X)。接著，每孔添加10 μL至分析盤中。FS-3在反應中之最終濃度為2 μM。將盤離心。在室溫下使盤保持振盪2小時。因為FS-3受質具有光敏感性，所以使各盤保持覆蓋且避光。

使用SpectraMax M5(在485 nm下激發/在538 nm下發射，頂讀(top read))量測螢光。

實例84、88、89、90、93、94、95、97、99、100、101、102、104、105、110、115、118、122、124、127、128、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、171、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、184、185、187、190、191、194、198、199、202、204、206、207、209、210、211、212、213、214、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、233、234、235、236、238、239、240、241、242、244、245、246、249、250、251、253、262、280、281、282、283、287、289、290、291、292、294、296及298之化合物之IC_{50}不大於100 nM。

實例109、111、125、126、130、146、149、150、154、162、165、167、172、183、186、189、201、203、205、208、231、237、252、272、274、284、288、295及297之化合物之IC_{50}不大於250 nM.

實例83、85、96、106、117、123、129、144、159、169、170、

188、197、200、215、232、244、247、248、263、264、271、279及293之化合物之IC_{50}不大於500 nM.

OPC分化分析

使來自出生後第2天(P2)之雌性Sprague Dawley大鼠之增濃寡樹突細胞群體生長。解剖前腦且置放在漢克氏緩衝生理食鹽水溶液(Hank's buffered saline solution，HBSS；Invitrogen, Grand Island, NY)中。將組織切割成1 mm片段且在37℃下於0.01%胰蛋白酶(trypsin)及10 μg/mL DNA酶中培育15分鐘。將離解細胞塗鋪在聚L-離胺酸塗佈之T75組織培養燒瓶上且在37℃下於含20%胎牛血清(Invitrogen)之杜貝卡氏經改良依格氏培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium，DMEM)中生長10天。藉由在200 rpm及37℃下將燒瓶振盪隔夜來收集$A2B5^+$ OPC，從而產生95%純淨群體。

對於分化分析，將2 μM及20 μM拮抗劑或相同濃度之媒劑(DMSO)施用於在含CNTF/T3培養基中培養之OPC。在培育3天之後，在4℃下使細胞於80 μL溶解緩衝液(50 mM HEPES[4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸](pH 7.5)、150 mM NaCl、1.5 mM $MgCl_2$、1 mM乙二醇四乙酸[EGTA]、1%曲通(Triton)X-100及10%甘油)中溶解30分鐘。在14,000 g下離心15分鐘之後，上清液於Laemmli樣品緩衝液中煮沸，經受4-20% SDS-PAGE，且藉由西方點墨術，用抗MBP抗體、抗髓磷脂相關醣蛋白(MAG)抗體或抗β肌動蛋白抗體進行分析。所用二級抗體分別為抗小鼠IgG-HRP(辣根過氧化酶(horseradish peroxidase))及抗兔IgG-HRP。

DRG-OPC髓鞘形成分析

自胚胎期第18天(E18)Sprague Dawley大鼠解剖胚胎新皮質神經元，且接著塗鋪在聚D-離胺酸(100 μg/mL)塗佈之蓋玻片上且於補充有B27(Invitrogen)之神經基本培養基中生長1週。如上所述製備$A2B5^+$

OPC且接著添加入所培養之新皮質神經元中。1天後，將不同濃度之S1P4受體拮抗劑或ATX抑制劑及對照試劑施加至共培養物中。每三天供應含有不同濃度之S1P4受體拮抗劑或ATX抑制劑或對照化合物之新鮮培養基。在10天之後，使共培養物經受十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)/西方墨點分析以定量MAG、MBP及MOG。

腦切片培養中之髓鞘再形成分析

自出生後第17天之Sprague Dawley大鼠(Charles River, Willmington, MA)之胼胝體至海馬的接合點處獲取約3至4個連續300 μm切片。切片於補充有25%馬血清之基本DMEM中培養3天，隨後用6 mg/mL LPC(Sigma L-4129)再處理3天。接著更換培養基，且切片與含有S1P4受體拮抗劑或ATX抑制劑或媒劑對照之培養基一起培育最終3天時期，此後藉由遵循製造商方案進行黑金染色(Millipore, Bedford, MA)來觀察髓鞘形成。使用Leica M420顯微鏡(Bannockburn, IL)獲得影像且使用Metamorph軟體(Molecular Devices, Downingtown, PA)分析胼胝體之染色強度。各處理組使用3或4個腦切片。

溶血卵磷脂脫髓鞘模型

藉由腹膜內注射由克他明(Ketamine)(35 mg/kg)、甲苯噻嗪(Xylazine)(6 mg/kg)及乙醯丙嗪(Acepromazine)(1 mg/kg)組成之混合物來使成年Sprague Dawley大鼠(220-260 g)麻醉。自下胸部至腰部刮削動物之背部，隨後用70%異丙醇、必妥碘(Betadine)洗滌液及再次70%異丙醇消毒。接著將動物置放於立體定位框上。

在確保麻醉劑含量足夠之後，沿胸部上之中線切割皮膚。切割背側肌膜且使脊椎旁肌肉與胸椎T-9至T-11之棘突分離。毀壞T-10脊椎，且用微骨鉗移除椎板。一旦背側脊髓區域暴露，即將微毛細管玻璃針插入背柱中直至0.6 mm深度。以藉由微型泵(World Precision Instrument #micro4)控制之輸注速率2 nL/s注射脫髓鞘試劑，即1.5 μL

含1%溶血卵磷脂(LPC，Sigma# L1381)之生理食鹽水。一旦注射完成，針即在移除之前再置放1分鐘。脊椎旁肌肉及腰肌膜用縫合線(#5，絲)閉合。皮膚切口用傷口夾閉合。使動物自麻醉恢復且在含濕氣培育箱中進行觀測。

在操作之後1天2次再持續2天皮下(s.c.)投與丁丙諾啡(Buprenorphine)(0.05 mg/kg)。

在初次手術之後3天，在初次注射區域處以1.5 μL之體積用與以上指示相同之輸注速度注射用S1P4受體拮抗劑或ATX抑制劑(30 pmol)、LPA(30 pmol)或對照(0.1% DMSO於生理食鹽水中)達成之處理。在初次手術之後9天，使動物麻醉且依次用含肝素(10 iu/mL)之生理食鹽水及含4% PFA之PBS經心臟灌注。移除脊髓且於PFA中後固定隔夜。接著將條索縱向切割成100 μM厚度且接著用1%勒克司堅牢藍(loxuol fast blue)染色並在顯微鏡下評估對髓鞘再形成及修復之組織學評估。

對於全身性處理，在初次手術之後2天每日一次用S1P4受體拮抗劑或ATX抑制劑(10 mg/kg)或對照(15% HPCD(羥基丙基-β-環糊精))腹膜內投與動物。在初次手術之後9天，處死動物且如上所指示處理脊髓。

活體內篩檢分析

循環淋巴細胞之量測：將化合物溶解於30% HPCD中。經由經口管飼向小鼠(C57bl/6雄性，6-10週齡)投與0.5及5 mg/kg化合物，包括30% HPCD作為陰性對照。

在藥物投與之後5及24小時，在短期異氟烷(isoflurane)麻醉下自眶後竇收集血液。使全血樣品經受血液學分析。使用自動分析器(HEMAVET™ 3700)測定周邊淋巴細胞計數。藉由螢光染料結合之特異性抗體對周邊血液淋巴細胞之次群體染色且使用螢光活化細胞揀選

器(FACSCALIBUR™)進行分析。3隻小鼠用於評估篩檢之各化合物之淋巴細胞消除活性。

本發明化合物可在短至4小時或4小時以下至長達48小時或48小時以上之時間；例如4至36小時、或5至24小時下誘導完全淋巴細胞減少。在一些情況下，具有該式之化合物可在5小時下誘導完全淋巴細胞減少且在24小時下誘導部分淋巴細胞減少。為誘導淋巴細胞減少所需之劑量可在例如0.001 mg/kg至100 mg/kg；或0.01 mg/kg至10 mg/kg之範圍內。劑量可為10 mg/kg或10 mg/kg以下，諸如5 mg/kg或5 mg/kg以下、1 mg/kg或1 mg/kg以下、或0.1 mg/kg或0.1 mg/kg以下。

CFA發炎性疼痛模型

在CFA(完全弗氏佐劑(complete Freund's adjuvant))模型中，用異氟烷吸入物(4.5%誘導/2.0%維持)使成年雄性SD(250-300 g)大鼠麻醉。使用在1.0 mg/ml之濃度下懸浮於不完全弗氏佐劑中之熱殺死之結核分枝桿菌(M. Tuberculosis)H37 RA(非活的)(Chondrex公司，目錄號7008)。在第0天，將100 μl CFA(1:1油/生理食鹽水)之皮內注射液(i.d.)緩慢灌注入大鼠之右足墊中。在第1天，進行基線觸覺異常性疼痛測試：顯現敏感性疼痛反應之大鼠被招募至研究中。在第2天，用媒劑或ATX抑制劑對大鼠經口給藥一次，接著在給藥之後2小時、4小時、6小時及24小時，測試所有大鼠之機械異常性疼痛反應。

如下測試觸覺異常性疼痛。將大鼠置放於在聚碳酸酯籠下具有線柵(1 cm^2間隔)網眼底板之升高塑膠玻璃觀測腔室(約4''x6''x10'')中。在測試開始之前，使大鼠適應實驗條件20分鐘。在大鼠平靜之後，使用一系列在2.04-28.84 g之範圍內之von Frey細絲(Stoelting, Wood Dale, IL)評估觸覺異常性疼痛。經由使用Von Frey毛狀物(相對於在已知壓力下之彎曲校正之單絲)向爪之足底表面上之限定區域提供分級壓力。當大鼠退回測試爪且通常隨後提升並舔吮時，記錄對

VonFrey毛狀物之反應。一系列細絲用於使用經建立之「上-下(Up-Down)」方法測定臨限反應。以在各探測之間間隔1-2秒(自Seltzer等人，1991修改)對各爪重複測試4-6次以準確評估行為。急劇提升爪計分為正性反應。

大鼠神經病變性疼痛模型

慢性收縮損傷(CCI)手術：在CCI模型(Bennett及Xie, Pain, 1989，其以全文引用的方式併入本文中)中，用異氟烷吸入物(4.5%誘導/2.0%維持)使成年雄性SD(250-275 g)大鼠麻醉。手術係在無菌條件下進行且涉及在中-高程度下暴露坐骨神經。需要時使用眼潤滑劑來防止角膜乾燥。在刮削及消毒皮膚(依次必妥碘及70%乙醇)之後，就在股二頭肌之尾部產生小切口。小心勿干擾坐骨神經。略微升高神經，且將由4-0鉻腸縫合線組成之4條鬆散結紮線插入神經下，且接著圍繞其進行鬆散綁紮。縫合線束緊神經但不扼制其。在插入鉻腸線之前，其於無菌生理食鹽水中沖洗兩次。用傷口夾閉合切口，且使大鼠在返回至其舍籠之前於循環水加熱墊上自麻醉恢復。在假手術對照中，打開皮膚，且鑒別並升高坐骨神經，但不圍繞神經綁紮縫合線。大約在手術後第7天篩檢所有大鼠之疼痛反應且僅具有敏感性疼痛反應之大鼠被招募至研究中。

在手術後第10、12、14、17、19及21天每天兩次每週3次用媒劑或ATX抑制劑對動物經口給藥，且亦在相同時程下測試動物之三種神經病變性疼痛類型：熱痛覺過敏、觸覺異常性疼痛及雙足平衡疼痛。

(1)足底熱痛覺過敏：使用足底裝置(Ugo Basile公司，目錄號37370)測試大鼠之痛覺過敏。在適應測試室之後，將大鼠置放於在反轉透明塑料籠之下之升高玻璃底板上，且在玻璃之下之輻射熱源係在大鼠已停止所有探索性行為之後針對後爪之中部-足底表面。光之起始使計時器啟動，該計時器藉由後爪退回反應而停止。截斷時間30秒

用於避免在不存在反應下之組織損傷。以各試驗之間間隔至少5-10分鐘來量測用同側後爪進行之三個試驗之平均退回潛伏值以避免任何組織損傷。

(2)如上所述測試觸覺異常性疼痛。

(3)雙足平衡疼痛：雙足平衡疼痛測試量測大鼠分攤於其後爪之各者上之重量。將大鼠置放在小透明塑膠玻璃盒(6''長×3''寬×4''高)中。將盒倒置且在前端開口。將大鼠置放在盒中以使其後爪處於盒之背後(較低)部分，且前爪處於盒之前端(升高)部分。大鼠之頭處於盒前段之開口處。將盒置放在分度標尺上以使大鼠之各後爪處於標尺之兩個稱重盤之一上。接著量測大鼠分攤於各後爪上之重量。程序為快速的(約10秒)且不導致動物任何疼痛。

其他實施例在以下申請專利範圍之範疇內。

【符號說明】

無

專利案號：102126998

106年07月21日 修正

I631097

發明摘要

公告本

※ 申請案號：102126998

※ 申請日：102年7月26日　　※IPC 分類：

C07C 229/50 (2006.01) *A61K 31/397* (2006.01)
C07D 205/12 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
C07D 209/52 (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01) *A61K 31/46* (2006.01)
C07D 217/04 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01) *A61K 31/5386* (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

【發明名稱】

作為S1P調節劑及/或ATX調節劑之化合物

COMPOUNDS THAT ARE S1P MODULATING AGENTS AND/OR ATX MODULATING AGENTS

【中文】

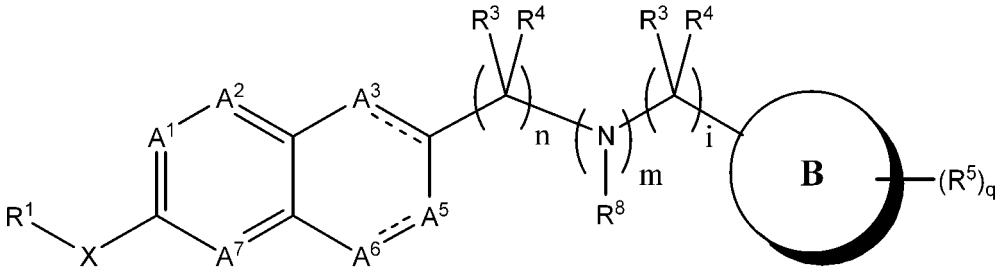
式(I)化合物可調節一或多種S1P受體之活性及/或自分泌運動因子(autotaxin，ATX)之活性。

【英文】

Compounds of formula (I)can modulate the activity of one or more S1P receptors and/or the activity of autotaxin (ATX).

申請專利範圍

1. 一種由式(I)表示之化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為O或NR^{12}；

A^1、A^2、A^3、A^5、A^6及A^7係各自獨立地為CR^2；

「------」指示雙鍵；

R^1為C_{6-20}烷基、C_{3-14}碳環基、3至15員雜環基、C_{6-10}芳基或5至14員雜芳基，其中R^1可視情況經1至6個獨立選擇之R^6取代；

R^2在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、羥基、硝基、氰基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}鹵環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{3-8}環烷氧基、C_{3-8}鹵環烷氧基、C_{1-6}烷醯基、胺基、N-(C_{1-6}烷基)胺基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷醯基氧基、胺甲醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、C_{1-6}烷基醯胺基、巰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、胺磺醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基及C_{1-6}烷基磺醯胺基；

各R^3及各R^4係各自獨立地為氫、羧基、C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基；或R^3及R^4連同其所連接之碳一起為-C(=O)-、C_{3-8}螺環烷基或3至8員螺雜環烷基；

R^6在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：鹵基、C_{1-6}烷

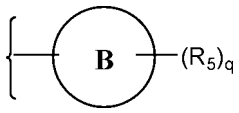
基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基及三-(C_{1-6}烷基)矽烷基；或連接於同一碳原子之兩個R^6可形成C_{3-8}螺環烷基或3至8員螺雜環烷基；

R^8及R^{12}係各自獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

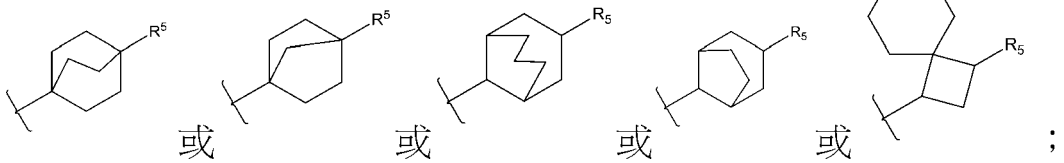
i為整數0至6；

n為整數1至6；且

(i) m為1；



為由下式表示之環系統：

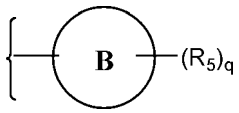


；

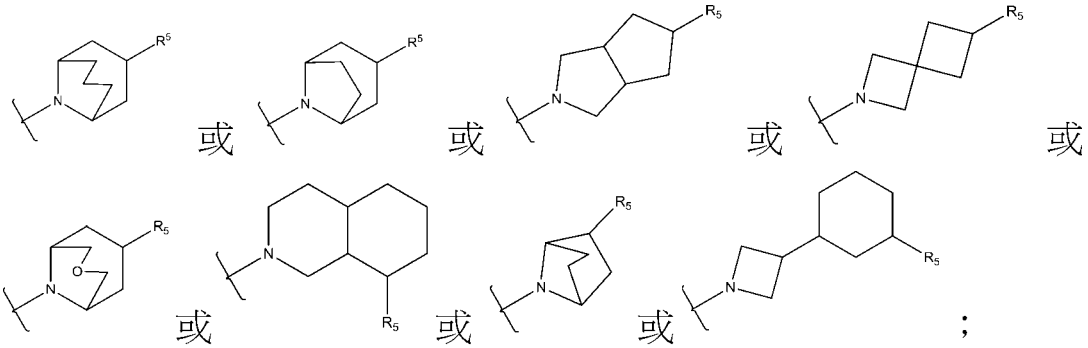
且

R^5為CO_2H；或

(ii) m為0；



為由下式表示之環系統：



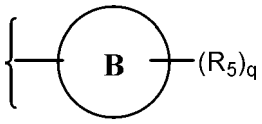
；

其中B視情況進一步經側氧基、羥基、$-NH_2$、$-CONH_2$或$-CO_2H$取代；且

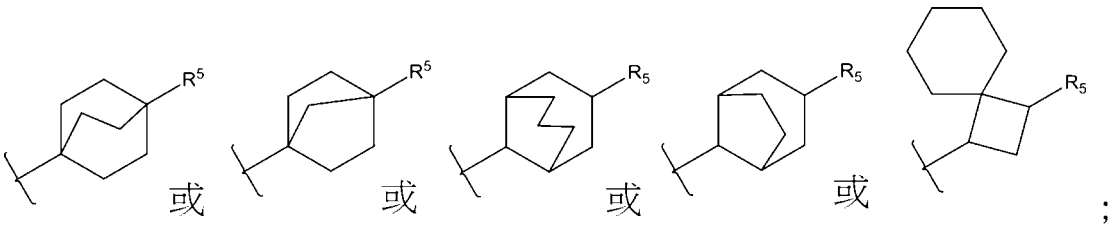
R^5為CO_2H。

2. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m為1；



為由下式表示之環系統：

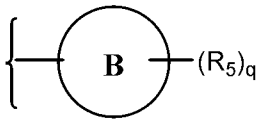


；

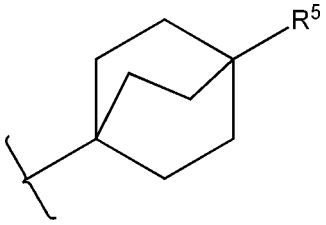
且

R^5為CO_2H。

3. 如請求項2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



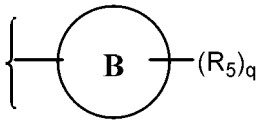
為由下式表示之橋環系統：



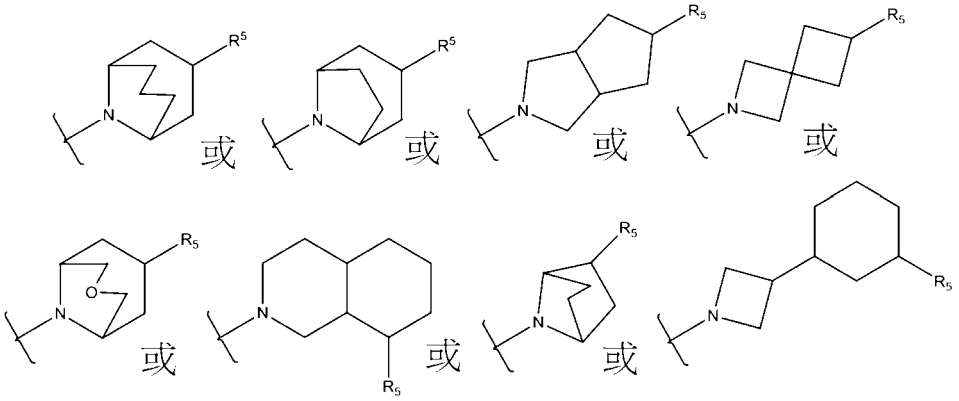
。

4. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m為0；



為由下式表示之環系統：

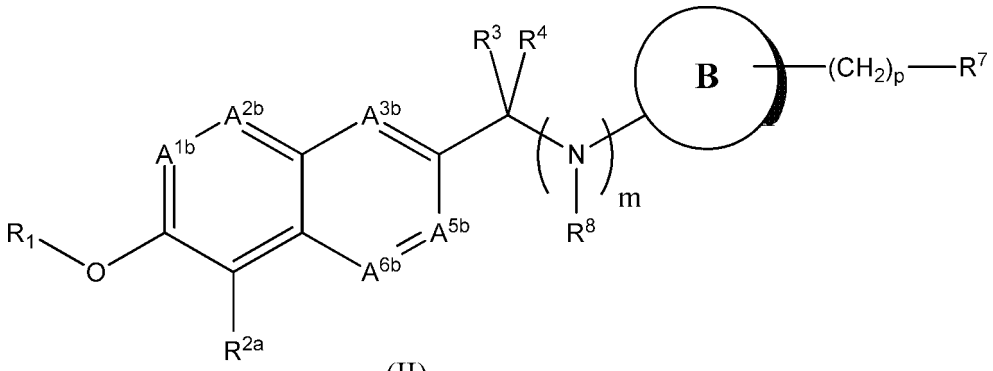


；

其中B視情況進一步經側氧基、羥基、$-NH_2$、$-CONH_2$或$-CO_2H$取代；且

R^5為CO_2H。

5. 如請求項1之化合物，其中該化合物係由式(II)表示：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

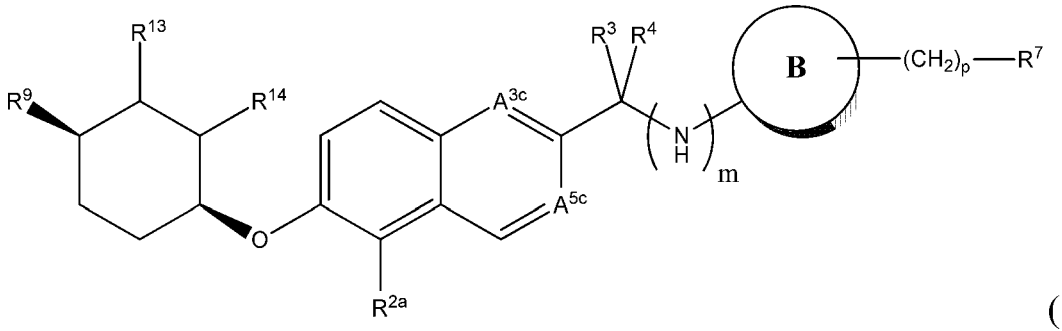
A^{1b}、A^{2b}、A^{3b}、A^{5b}及A^{6b}為CR^{2b}；

R^{2a}為鹵基、C_{1-6}鹵烷基或氰基；

R^{2b}在每次出現時皆獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、羥基、硝基、氰基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}鹵環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{3-8}環烷氧基、C_{3-8}鹵環烷氧基、C_{1-6}烷醯基、胺基、N-(C_{1-6}烷基)胺基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷氧基羰基、胺甲醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、C_{1-6}烷基醯胺基、甌基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基磺醯基、胺磺醯基、N-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、N,N-二-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基及C_{1-6}烷基磺醯胺基；且-$(CH_2)_p$-R^7為R^5。

6. 如請求項5之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{2b}在每次出現時皆獨立地為氫或鹵基。

7. 如請求項6之化合物，其中該化合物係由式(IIa)表示：



(IIa)

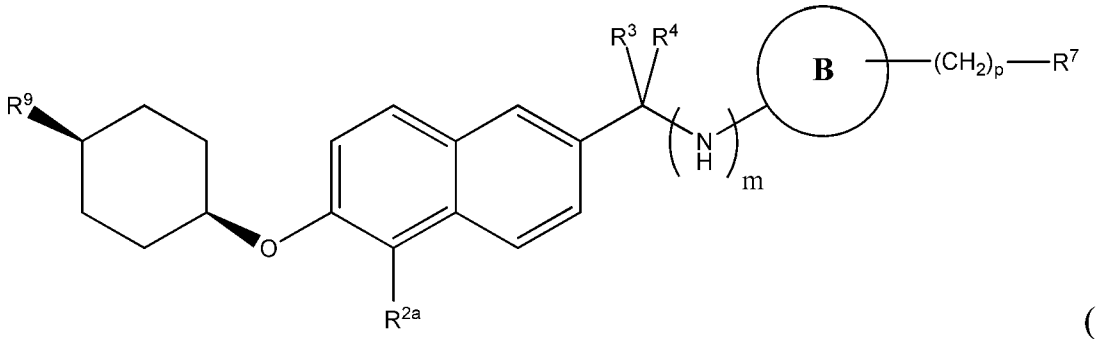
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A^{3c}及A^{5c}為CH；

R^9為鹵基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基；

R^{13}及R^{14}係各自獨立地為氫或C_{1-6}烷基；且$-(CH_2)_p-R^7$為R^5。

8. 如請求項7之化合物，其中該化合物係由式(IIb)表示：

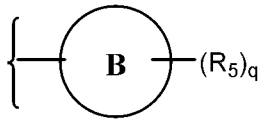


(IIb)

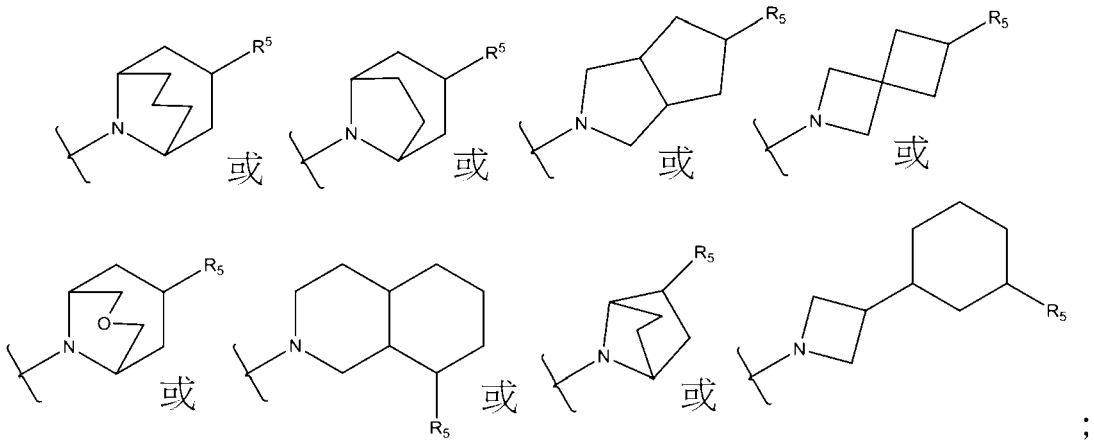
或其醫藥學上可接受之鹽。

9. 如請求項8之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m為0；



為由下式表示之環系統：



；

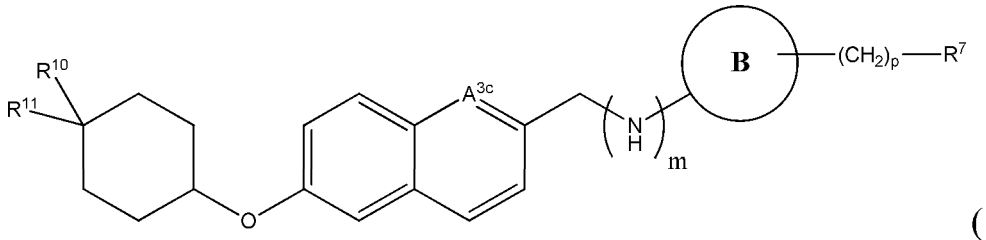
其中B視情況進一步經側氧基、羥基、$-NH_2$、$-CONH_2$或$-CO_2H$取代；且

R^5為CO_2H。

10. 如請求項9之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{2a}為-Cl、$-CF_3$或$-CHF_2$。

11. 如請求項10之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^9為甲基、乙基、$-CF_3$或第三丁基。

12. 如請求項1之化合物，其中該化合物係由式(III)表示：



(III)

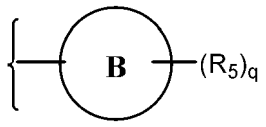
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A^{3c}為CH；

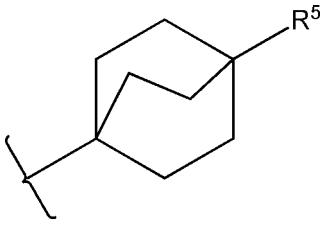
R^{10}及R^{11}係各自獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、三-C_{1-6}烷基矽烷基或苯基，其中R^{10}或R^{11}至少一者不為氫；或R^{10}及R^{11}連同其所連接之碳一起形成C_{3-8}螺環烷基或3至8員螺雜環烷基；且-$(CH_2)_p$-R^7為R^5。

13. 如請求項12之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m為1；



為由下式表示之橋環系統：



；且

R^5為CO_2H。

14. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為三氟甲基、二氟甲基或單氟甲基。

15. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為甲基、乙基或異丙基。

16. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：X為

NH。

17. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：

4-(((6-(環己基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三戊基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-苯基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[2.5]辛-6-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[3.5]壬-7-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-苯基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

3-(1-((6-((順-4-異丙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)喹啉-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-(庚基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲

酸；

3-(1-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-((4,4-二甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

3-(1-((6-(螺[4.5]癸-8-基氧基)萘-2-基)甲基)氮雜環丁烷-3-基)環己烷甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)(甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

8-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

3-((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸；

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸；

4-((6-(反-4-(三甲基矽烷基)環己基氧基)萘-2-基)甲基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

4-(((6-((順-4-(三甲基矽烷基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

及

4-(((6-((反-4-(第三丁基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

18. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：

9-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸;

9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

3-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基)螺[3.5]壬烷-1-甲酸；

9-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((R)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((S)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]-壬烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

8-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((4,4-二氟環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((5-(二氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-(((反,反)-3,5-二甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-甲基環己基)胺基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

4-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺甲醯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

N-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基羰基)-2-氮雜雙環[1.2.3]辛烷-7-甲酸；

N-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基羰基)-十氫異喹啉-5-甲酸；

2-(2-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙醯基)-2-氮雜雙環[1.2.3]辛烷-7-甲酸；

2-(2-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙醯基)-2-氮雜雙環[1.2.3]辛烷-7-甲酸；

4-(((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)胺基甲基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸；

8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜-7-氧雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-7-羥基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

8-(1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

9-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

8-(1-(5-(二氟甲基)-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

9-((6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

3-(4-{[5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基]-胺基}-雙環[2.2.2]辛-1-基)-甲酸；

2-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸；

N-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-十氫異喹啉-8-甲酸；

3-((6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸；

N-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-4-胺基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸；

3-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-甲酸；

8-((6-((4,4-二氟環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-3-(氮雜環丁烷-3-基)-環己烷-1-甲酸；

N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-8-胺基雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-8-胺基雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

7-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸；

N-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-9-胺基雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-9-氮雜-7-氧雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-7-羥基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(5-三氟甲基-6-(順-4-三氟甲基-環己基氧基)-萘-2-基甲基)-7-側氧基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-((6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物1；

8-(1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸，鏡像異構物2；

9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-三氟甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-氯萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙

環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；及

8-((5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

19. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：

8-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(1-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-((5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(1-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-((5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-(1,1-二氟乙基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(1-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(5-氰基-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((6-((順-4-(1,1-二氟乙基)環己基)氧基)-5-(三氟-甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(1-(5-氯-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(1-(6-((順-4-(1,1-二氟乙基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(6-((順-4-(1,1-二氟乙基)環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(1-(5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(5-氰基-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(1-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-氰基-6-((順-4-甲基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-(1-(5-氰基-6-(((1s,4s)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((5-氰基-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯；

8-((r)-1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-((s)-1-(6-((順-4-甲基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-(1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯；

9-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸甲酯；

8-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-((R)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-((S)-1-(5-氯-6-((順-4-乙基環己基)氧基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯；

8-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)胺基)-2-萘甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((6-(雙環[3.1.0]己-3-基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-((6-(雙環[3.1.0]己-3-基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-((R)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷3-甲酸；

8-((S)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3--甲酸；

8-((R)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-((S)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((R)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((S)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)乙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

8-((R)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

8-((S)-1-(6-((順-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸；

9-((R)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((S)-1-(5-(三氟甲基)-6-((順-4-(三氟甲基)環己基)氧基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

9-((R)-1-(6-(((1s,4S)-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；及

9-((S)-1-(6-(((1s,4R)-4-乙基環己基)氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)丙基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

20. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑及如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

21. 一種如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以預防、治療或減輕哺乳動物之由S1P活性或ATX活性介導之病狀之症狀的藥劑。

22. 如請求項21之用途，其中該病狀係選自由以下組成之群：哺乳動物之自體免疫性疾病、發炎性神經病變、移植排斥、缺血再灌注損傷、實體腫瘤、腫瘤轉移、血管疾病、疼痛病狀、急性病毒性疾病、胰島素依賴性糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病、肺纖維化或肺惡性腫瘤。

23. 如請求項22之用途，其中該病狀為慢性發炎性病症。

24. 如請求項22之用途，其中該病狀為發炎性腸病狀。

25. 如請求項22之用途，其中該病狀為哮喘、關節炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、紅斑狼瘡、牛皮癬或與血管生成相關之疾病。

26. 如請求項22之用途，其中該病狀為多發性硬化症。

27. 如請求項22之用途，其中該病狀為類風濕性關節炎。

28. 如請求項22之用途，其中該藥劑係與一或多種選自由以下組成之群之藥物合併投與或進一步包含該等藥物：支氣管擴張劑、消炎藥、免疫抑制劑、抗代謝物及免疫調節劑。

29. 如請求項22之用途，其中該藥劑係與皮質類固醇合併投與或進一步包含皮質類固醇。

30. 如請求項22之用途，其中該藥劑係與一或多種選自由以下組成

之群之藥物合併投與或進一步包含該等藥物：平喘劑、抗風濕藥、抗牛皮癬藥及抗糖尿病藥。

31. 一種如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以預防、治療或減輕哺乳動物之慢性疼痛之藥劑。

32. 如請求項31之用途，其中該慢性疼痛為發炎性疼痛。

33. 如請求項31之用途，其中該慢性疼痛為神經病變性疼痛。

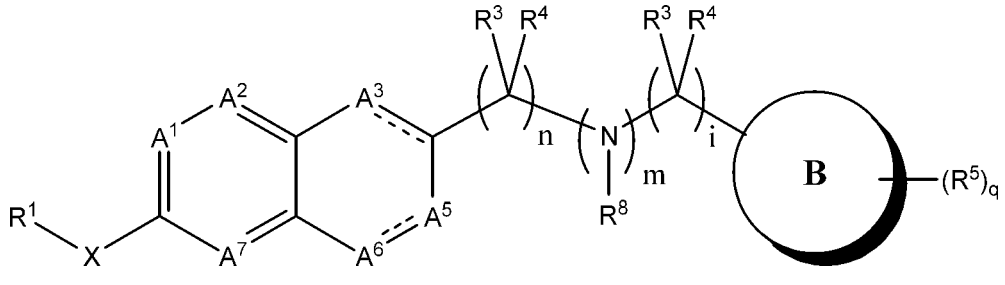
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)