



(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 I427078 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：100147534

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D451/06 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07H13/08 (2006.01)

A61K31/46 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/5025 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/706 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P15/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/12/20 美國

61/425,189

2011/11/01 美國

61/554,297

(71)申請人：艾姆公司(美國) IRM LLC (US)

百慕達

(72)發明人：度利 大衛 C TULLY, DAVID C. (US)；路克 保羅 文生 RUCKER, PAUL

VINCENT (US)；艾伯 飛利浦 B ALPER, PHILLIP B. (US)；穆特尼 丹尼爾

MUTNICK, DANIEL (US)；喬那利 唐那塔拉 CHIANELLI, DONATELLA (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 200906823

CN 101374834A

US 7319109B2

審查人員：林美君

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 0 頁

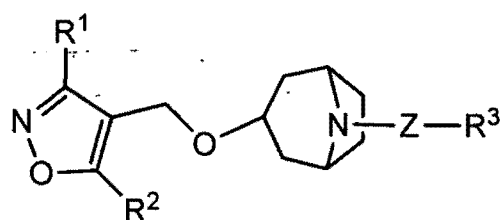
(54)名稱

調節 F X R 之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING FXR

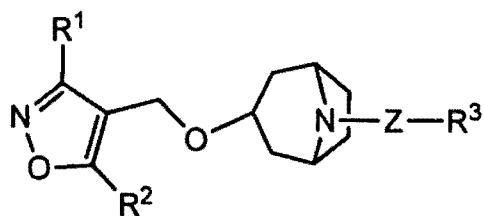
(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物，



其立體異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽或胺基酸結合物；其中變數係如本文中所定義；及其醫藥組合物，其可用作法尼酯 X 受體(FXR)活性之調節劑。

The present invention relates to compounds of Formula (I),



a stereoisomer, enantiomer, a pharmaceutically acceptable salt or an amino acid conjugate thereof; wherein variables are as defined herein; and their pharmaceutical compositions, which are useful as modulators of the activity of Farnesoid X receptors (FXR).

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100147534

※申請日：100.12.20

※IPC 分類：

C07D 451/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07H 13/08 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)

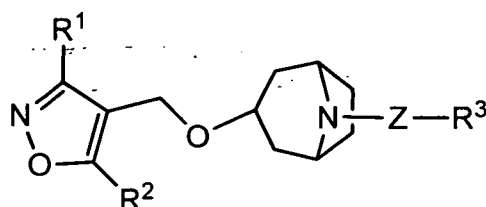
一、發明名稱：(中文/英文)

調節FXR之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING FXR

二、中文發明摘要：

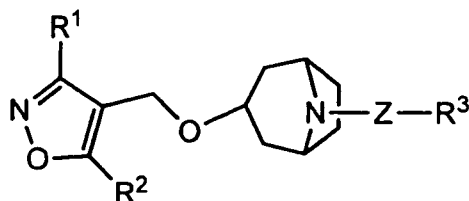
本發明係關於式(I)化合物，



其立體異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽或胺基酸結合物；其中變數係如本文中所定義；及其醫藥組合物，其可用作法尼酯X受體(FXR)活性之調節劑。

三、英文發明摘要：

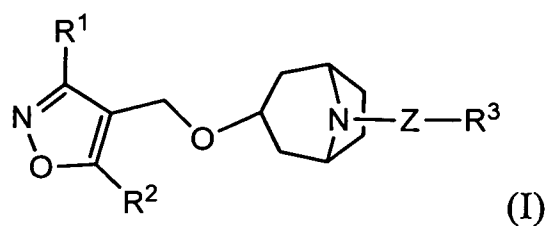
The present invention relates to compounds of Formula (I),



a stereoisomer, enantiomer, a pharmaceutically acceptable salt or an amino acid conjugate thereof; wherein variables are as defined herein; and their pharmaceutical compositions, which are useful as modulators of the activity of Farnesiod X receptors (FXR).

四、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於調節法尼酯X受體(farnesoid X receptor, FXR)活性之組合物及方法。

本申請案主張2011年11月1日申請之美國臨時申請案第61/554,297號及2010年12月20日申請之美國臨時申請案第61/425,189號的權利，該等臨時申請案各自以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

法尼酯X受體(FXR)為核激素受體超家族之成員且主要於肝臟、腎臟及小腸中表現(參見例如Seol等人，(1995) Mol. Endocrinol. 9:72-85及Forman等人，(1995) Cell 81:687-693)。其以與類視黃素X受體(RXR)之異二聚體形式起作用且結合至目標基因之啟動子中之反應元件以調節基因轉錄。FXR-RXR異二聚體以最高親和力結合至顛倒重複序列-1(IR-1)反應元件，其中共同受體結合六聚體間隔一個核苷酸。FXR為相關過程之一部分，其中FXR係經膽汁酸(膽固醇代謝之最終產物)活化(參見例如Makishima等人，(1999) Science 284: 1362-1365；Parks等人，(1999) Science 284:1365-1368；Wang等人，(1999) Mol. Cell. 3:543-553)，其用於抑制膽固醇分解代謝。亦參見Urizar等人，(2000) J. Biol. Chem. 275:39313-39317。

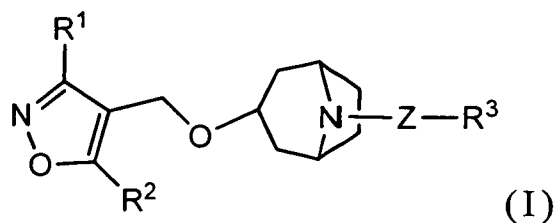
FXR為膽固醇動態平衡、三酸甘油酯合成及脂質生成之關鍵調節劑。(Crawley, Expert Opinion Ther. Patents (2010),

20(8): 1047-1057)。除治療血脂異常以外，已描述FXR之多種適應症，包括治療肝病、糖尿病、維生素D相關疾病、藥物誘發之副作用及肝炎。(Crawley, 同上)。儘管新穎FXR促效劑之開發已取得進展，但仍有顯著改良空間。本發明之目的在於提供作為FXR之促效劑或部分促效劑之新穎化合物，其展現優於已知FXR促效劑之物理化學、活體外及/或活體內ADME(吸附、分佈、代謝及排泄)性質及/或優良的活體內藥物動力學。

【發明內容】

本發明係關於調節法尼酯X受體(FXR)活性之組合物及方法。在一個態樣中，本發明係關於用作FXR之促效劑或部分促效劑的化合物。

在第一實施例中，本發明化合物係由式(I)定義：



或其立體異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸結合物；

Z為伸苯基、C₅₋₇伸環烷基或含有1-2個選自N、O及S之雜原子的5-10員單環或雙環雜芳基；其各自視情況經1-2個選自鹵素、C₁₋₆烷基、鹵基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵基C₁₋₆烷氧基或環丙基之R⁶基團取代；

R¹為苯基、吡啶基、雙環[3.1.0]己烷基、螺[2.3]己烷

基、雙環[3.1.1]庚烷基、螺[2.5]辛烷基、雙環[4.1.0]庚烷基、雙環[3.1.0]己烷-6-基、螺[2.3]己烷-5-基、雙環[3.1.1]庚烷-3-基、螺[2.5]辛烷-4-基、雙環[4.1.0]庚烷-3-基、環己基或環戊基，其各自視情況經1-3個 R^{1a} 取代；或 R^1 為視情況經1-2個 R^{1a} 或苯基取代之環丙基；

R^{1a} 為鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基或環丙基；

R^2 為 C_{1-3} 烷基、鹵基 C_{1-3} 烷基或視情況經 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代之環丙基；

R^3 為 $-X-CO_2R^4$ 、羥基 C_{1-6} 烷基、 $CONR^4R^5$ 、 $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$ 、 $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$ 或四唑基；其中X為一鍵、 C_{1-2} 伸烷基或環丙基；及

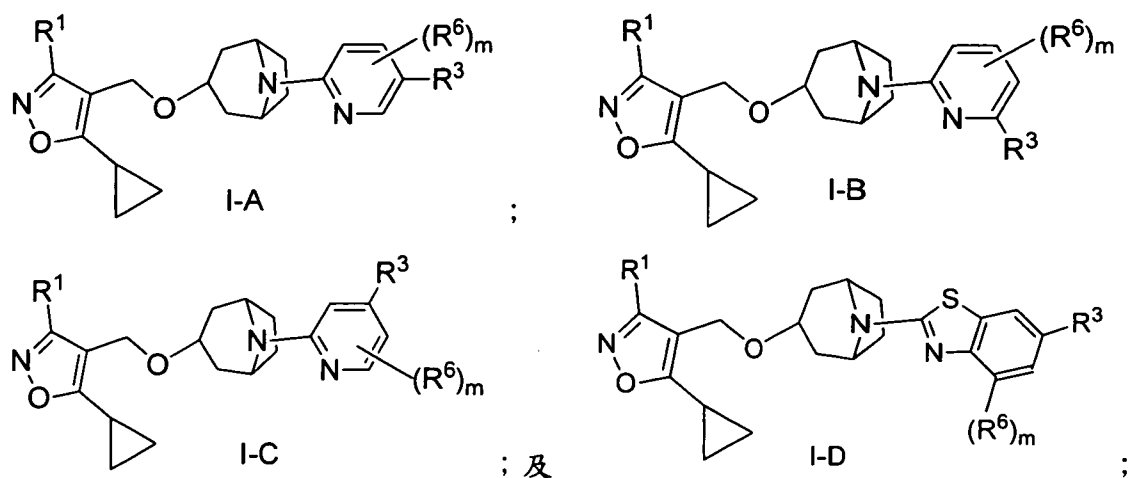
R、 R^4 及 R^5 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。

在第二實施例中，本發明化合物係由其中 R^2 為環丙基之式(I)定義。

在第三實施例中，本發明化合物係由第一實施例或第二實施例之任一者中之式(I)定義，其中Z為伸苯基、伸吡啶基、伸嘧啶基、伸吡嗪基、伸噻嗪基、伸噻唑基、苯并噻唑基、苯并[d]異噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、1H-吡啶基、吡咯并[1,2-b]噻嗪基、苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吡唑基、苯并[d]異噁唑基、喹唑啉基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]噻嗪基、吡唑并[1,5-a]吡啶基；其各自視情況經1-2個選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基 C_{1-6}

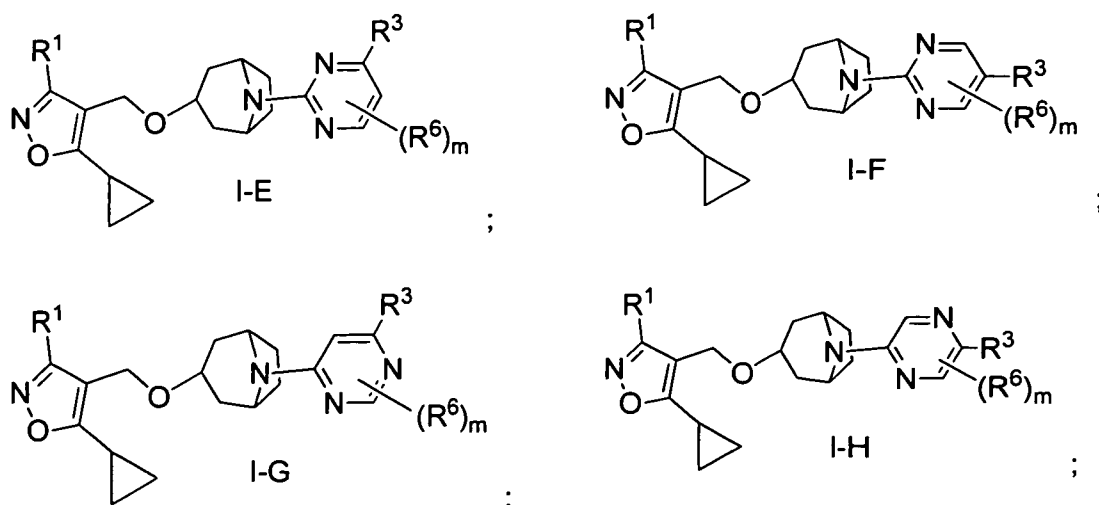
烷氧基或環丙基之 R^6 基團取代。

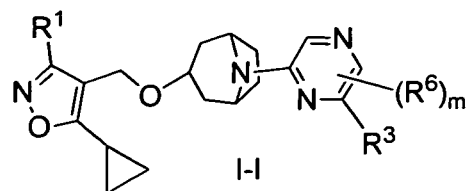
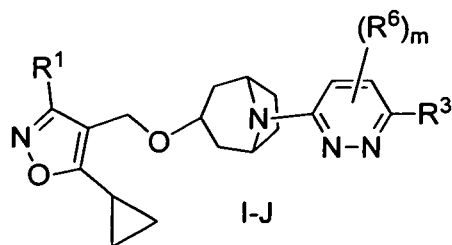
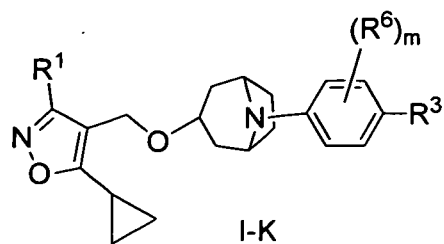
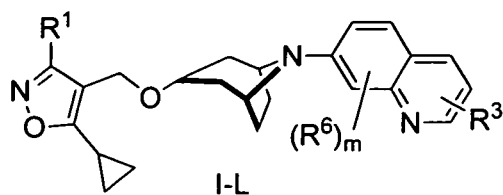
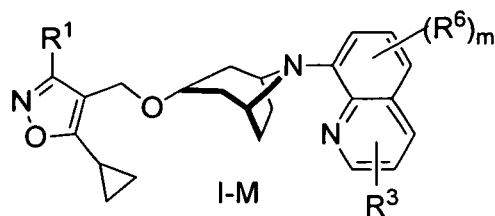
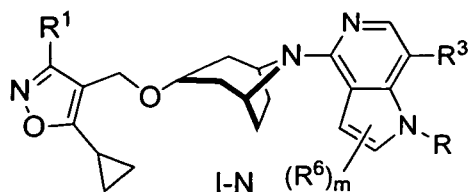
在第四實施例中，本發明化合物係選自由以下組成之群：



或其立體異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸結合物； m 為0-1；且 R^1 、 R^3 及 R^6 係如式(I)中所定義。

在第五實施例中，本發明化合物係選自由以下組成之群：

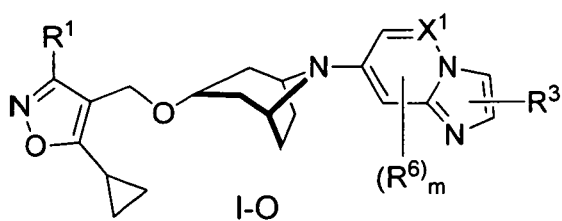
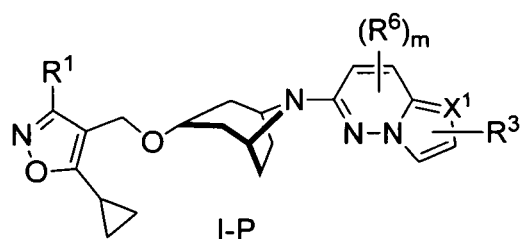
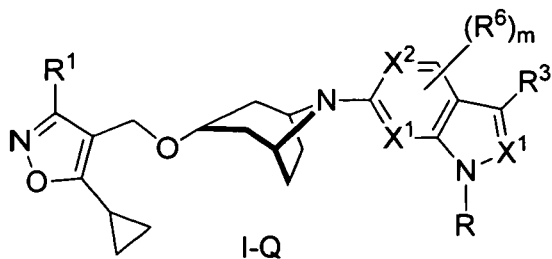
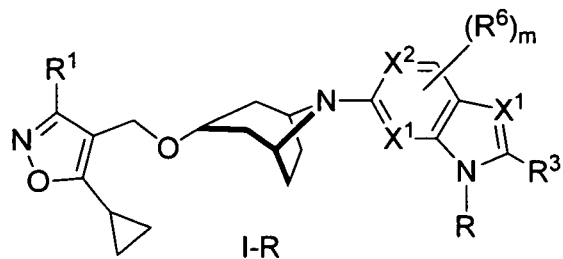


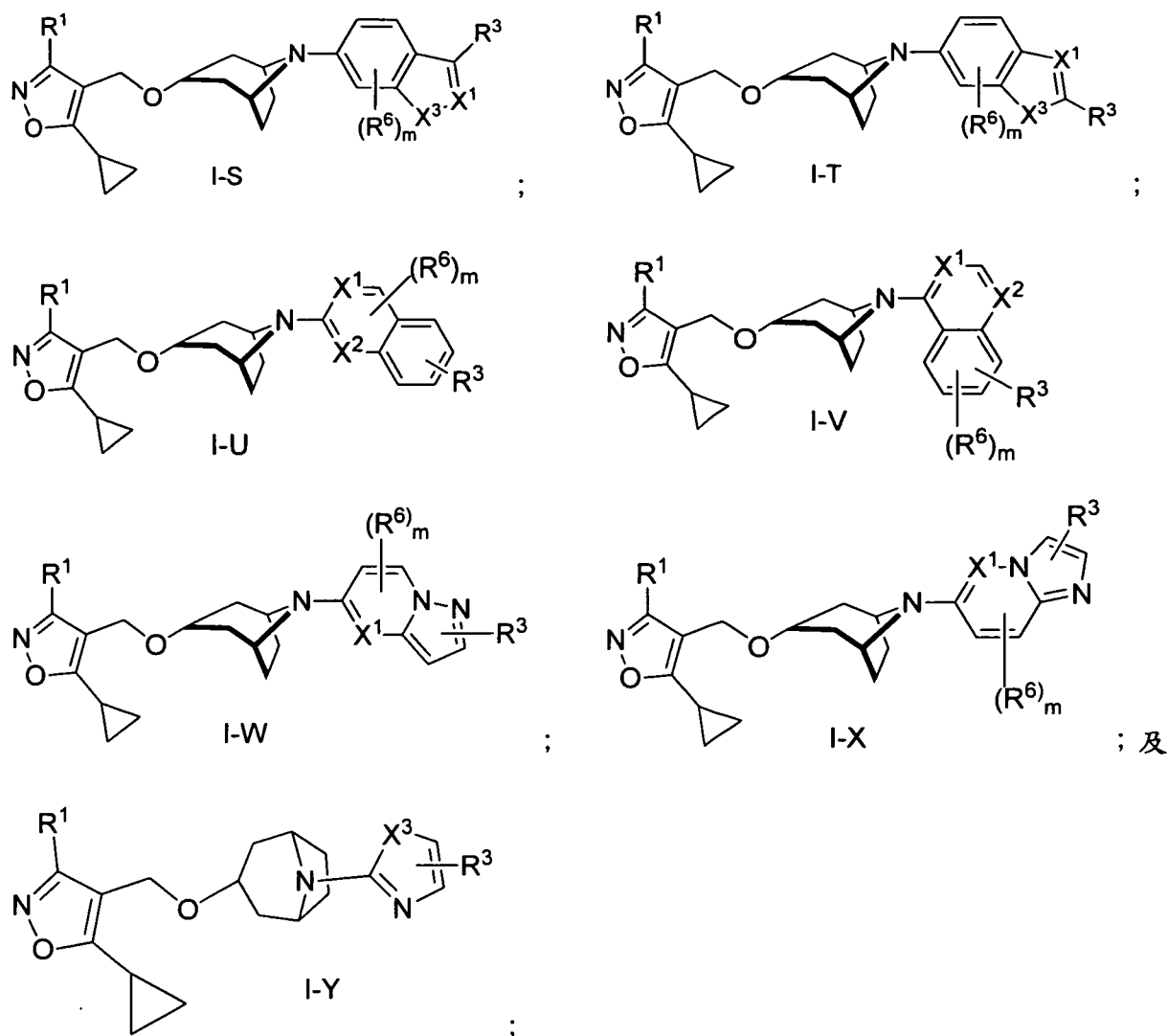


; 及

或其立體異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸結合物； m 為 0-1；且 R^1 、 R^3 及 R^6 係如式 (I) 中所定義。

在第六實施例中，本發明化合物係選自由以下組成之群：





或其立體異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸結合物，其中：

X^1 及 X^2 獨立地為 N、CH 或 CR^6 ；

X^3 為 O 或 S；

R^6 可連接至環中任何位置；

m 為 0-1；且 R^1 、 R^3 及 R^6 係如式 (I) 中所定義。

在第七實施例中，本發明化合物係由上述實施例之任一者中之式 (I) 及 (IA)-(IY) 所定義，其中 R^1 為經 1-3 個 R^{1a} 取代之苯基；且 R^{1a} 為鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧

基、鹵基C₁₋₆烷氧基。

在第八實施例中，本發明化合物係由上述實施例之任一者中之式(I)及(IA)-(IY)所定義，其中R³為-X-CO₂R⁴；X為一鍵且R⁴為氫或C₁₋₆烷基。

在第九實施例中，本發明化合物係由上述實施例之任一者中之式(I)及(IA)-(IY)所定義，其中R⁶為甲基、甲氧基、氟或三氟甲氧基。

特定本發明化合物係選自由以下組成之群：

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁

唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁

唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-{2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}丙-2-醇；

2-{2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}丙-2-醇；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲醯胺；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁

5

唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲醯胺；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲醯胺；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲醯胺；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲醯胺；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲醯胺；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻

唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯

并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[(1R,5S)-3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{{5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{{5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{{5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

5-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-(3-((5-環丙基-3-((1S,2S)-2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-(3-((5-環丙基-3-((1S,2S)-2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-

6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-(3-((3-環己基-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-(3-((3-環己基-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-[(3-環己基-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-[(3-環己基-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-[(3-環己基-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-[(3-環己基-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-苯基環丙基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-苯基環丙基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)環丙基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-

6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)環丙基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-甲基環丙基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-甲基環丙基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-[(3,5-二環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-[(3,5-二環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-[(3,5-二環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-[(3,5-二環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-6-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲

酸；

2-[(1R,5S)-3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-6-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-6-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

5-溴-6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

5-溴-6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

5-環丙基-6-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)菸鹼酸甲酯；

5-環丙基-6-((1S,3R)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)菸鹼酸甲酯；

5-環丙基-6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

5-環丙基-6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁

唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧

啉-4-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-{6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}乙酸甲酯；

2-{6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}乙酸甲酯；

2-{6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}乙酸；

2-{6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}乙酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁

唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁

唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸

甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁

唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-4-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-4-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-4-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-4-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-4-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基吡啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基吡啶-4-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲

氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲

基)吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲

酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯；

4-氯-6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

4-氯-6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

4-氯-6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

4-氯-6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}

甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]噻嗪-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]噻嗪-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]噻嗪-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]噻嗪-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲

酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-

基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸；

5-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡

啖-3-甲酸甲酯；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啖-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啖-3-甲酸；

5-環丙基-6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啖-3-甲酸甲酯；

5-環丙基-6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啖-3-甲酸甲酯；

5-環丙基-6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啖-3-甲酸；

5-環丙基-6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啖-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啖-4-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啖-4-甲酸甲酯；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-氯-6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-氯-6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

6-氯-2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

6-氯-2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

5-溴-6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

5-溴-6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸

甲酯；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸甲酯；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸甲酯；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸甲酯；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸甲酯；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}

甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸甲酯；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸甲酯；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

4-[(1R,5S)-3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

4-[3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-[(1R,5S)-3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-[3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基

基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸甲酯；

4-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸甲酯；

4-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-(3-((5-環丙基-3-(2-(二氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-氟苯甲腈；

3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-[2-氟-4-(5H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-[2-氟-4-(5H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲醯胺；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲醯胺；

6-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]異噻唑-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸；

7-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-3-甲酸；

7-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吲哚-2-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁

唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-
吡啶-2-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}
甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡咯并[1,2-b]噻嗪-6-
甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁
唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡咯并[1,2-
b]噻嗪-6-甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}
甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]苯甲酸；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁
唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]苯甲酸；

1-{4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-
基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]苯基}環丙烷-1-甲
酸；

1-{4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-
1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]苯基}
環丙烷-1-甲酸；

5-[3-{[5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧
基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲
酸；

5-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-
基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋
喃-2-甲酸；

5-[3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}

甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并噻吩-2-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并噻吩-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并呋喃-2-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并呋喃-2-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸；

8-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}

甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-3-甲酸；

8-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噁唑-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噁唑-3-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并呋喃-2-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[3-{{5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{{5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

7-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸；

7-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吲唑-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁

唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-
 吲唑-3-甲酸；

2-[3-({3-[雙環[3.1.0]己烷-6-基]-5-環丙基-1,2-噁唑-4-
 基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻
 唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({3-[(1R,5S)-雙環[3.1.0]己烷-6-基]-5-環丙
 基-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-
 氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[1-甲基雙環[3.1.0]己烷-6-基]-1,2-噁
 唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯
 并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1R,5R,6S)-1-甲基雙環
 [3.1.0]己烷-6-基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環
 [3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-[(3-環戊基-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜
 雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-[(3-環戊基-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧
 基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲
 酸；

2-[3-[(5-環丙基-3-{螺[2.3]己烷-5-基}-1,2-噁唑-4-基)甲
 氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-
 甲酸；

2-[(1R,5S)-3-[(5-環丙基-3-{螺[2.3]己烷-5-基}-1,2-噁唑-
 4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并

噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚烷-3-基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚烷-3-基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-4-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-4-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({3-[雙環[4.1.0]庚烷-3-基]-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({3-[(1S,3S,6S)-雙環[4.1.0]庚烷-3-基]-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(4-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(4-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲

酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(4-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(4-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-{[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}

基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{{5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{{5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲

氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(4-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(4-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并

噻唑-6-甲酸；

4-溴-2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

4-溴-2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

4-溴-2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

4-溴-2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-環丙基-2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

6-環丙基-2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

6-環丙基-2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

6-環丙基-2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧

啖-4-甲酸；

6-環丙基-2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]啖-4-甲酸；

6-環丙基-2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]啖-4-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}

基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[3-(2-氟-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-5-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-5-甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-7-甲酸；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-7-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲

氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-2-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-2-甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酸；

4-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,3-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,3-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,3-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,3-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,3-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}

基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,3-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}

基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-噻唑-4-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-噻唑-4-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-噻唑-5-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-噻唑-5-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-噻唑-5-甲酸；

2-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-噻唑-5-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲

氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸；

6-[3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{{5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸；

6-[3-{{5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸；

6-[(1R,5S)-3-{{5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基}甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸；

7-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸；

7-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}

甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸；

5-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸；

6-((2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羰基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((2-((1R,3S,5S)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羰基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；

6-((2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羰基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((2-((1R,3S,5S)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羰基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；

6-((6-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)菸鹼鹽基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；及

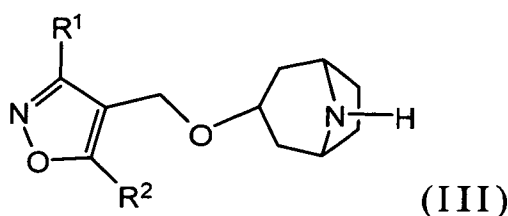
(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((6-((1R,3S,5S)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]

辛烷-8-基)菸鹼鹽基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；或

其立體異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸結合物。

在一個實施例中，本發明提供本發明化合物之甘胺酸結合物。在另一實施例中，本發明提供本發明化合物之牛磺酸結合物。在另一實施例中，本發明提供本發明化合物之鹽基葡萄糖苷酸結合物。

本發明亦提供具有式(III)之化合物，



其中 R^1 及 R^2 係如式(I)中所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，式(III)中之 R^2 為環丙基。

此外，本發明提供一種製備式(I)化合物之方法，其包含使式(III)化合物與 $Y-Z-R^3$ 之化合物反應；

其中 Y 為離去基(諸如氯或溴)；及

R^1 、 R^2 、 R^3 及 Z 係如式(I)中所定義；

及視情況使式(I)化合物(其中取代基具有如式(I)中所定義之含義)轉化為另一種如式(I)中所定義之式(I)化合物；及

回收呈游離形式或鹽形式之所得式(I)化合物；及視情況將所得游離形式之式(I)化合物轉化為所需鹽，或將所得鹽轉化為游離形式。

定義

為了解釋本說明書，將採用以下定義，且只要適當時以單數所用之術語亦將包括複數，且反之亦然。

如本文所用，「C₁₋₆烷基」表示具有1至6個、尤其1至4個碳原子之烷基，該等基團為直鏈或具有單個或多個分枝之分支鏈；例如丁基，諸如正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基；丙基，諸如正丙基或異丙基；乙基或甲基；更特定言之，甲基、丙基或第三丁基。「C₁₋₃烷基」係指含有1至3個碳原子之如本文所定義之烷基。

如本文所用，術語「伸烷基」係指具有指定數目碳原子之如上文所定義之二價烷基。伸烷基之代表性實例包括(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸第二丁基、伸異丁基、伸第三丁基及其類似基團。

如本文所用，「C₃₋₈環烷基」係指具有3-8個碳原子之飽和或不飽和單環或雙環烴基(包括螺環)。此外，如本文所用之術語「C₃₋₈環烷基」可涵蓋單價及二價環烷基，其將為熟習此項技術者所顯而易見。例示性單環烴基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基及其類似基團，及其單價或二價形式。例示性雙環烴基包括(但不限於)雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、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、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.1.0]己烷基、雙環[3.1.0]己烷-6-基、螺[2.3]己烷基、螺[2.3]己烷-5-基、螺[2.5]辛

烷基、雙環[3.1.1]庚烷基、雙環[3.1.1]庚烷-3-基、雙環[4.1.0]庚烷基、雙環[4.1.0]庚烷-3-基及其類似基團，及其單環或二價形式。例示性螺環包括(但不限於)螺[2.5]辛烷-6-基及其類似基團，及其單環或二價形式。

如本文所用，「芳基」係指環部分中具有6-20個碳原子之芳族烴基。通常，芳基為具有6-20個碳原子之單環、雙環或三環芳基。此外，如本文所用之術語「芳基」係指可為單個芳環或稠合在一起之多個芳環的芳族取代基；且可涵蓋單價及二價芳基，其將為熟習此項技術者所顯而易見。非限制性實例包括苯基、伸苯基、萘基、伸萘基、四氫萘基或伸四氫萘基。

如本文所用，「雜芳基」係指具有1至8個雜原子之5-14員單環或雙環或三環芳環系統。通常，雜芳基為5-10員環系統(例如5-7員單環或8-10員雙環)或5-7員環系統。此外，如本文所用之術語「雜芳基」可涵蓋單價或二價雜芳基，其將為熟習此項技術者所顯而易見。典型的單環雜芳基包括2-噻吩基或3-噻吩基、2-呋喃基或3-呋喃基、2-吡咯基或3-吡咯基、2-咪唑基、4-咪唑基或5-咪唑基、3-吡唑基、4-吡唑基或5-吡唑基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基、3-異噻唑基、4-異噻唑基或5-異噻唑基、2-噁唑基、4-噁唑基或5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基或5-異噁唑基、3-1,2,4-三唑基或5-1,2,4-三唑基、4-1,2,3-三唑基或5-1,2,3-三唑基、四唑基、2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基、3-噻嗪基或4-噻嗪基、3-吡嗪基、4-吡嗪基或5-吡

嗟基、2-吡嗟基、2-嘧啶基、4-嘧啶基或5-嘧啶基，及其單價或二價形式。典型的雙環雜芳基包括苯并呋喃基、苯并[d]異噻唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、苯并[b]噻吩基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]噻嗪基、1H-吡啶基、1H-吡嗪基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡咯并[1,2-b]噻嗪基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、喹啉基及其類似基團，及其單價或二價形式。

如本文所用，「C₁₋₆烷氧基」係指C₁₋₆烷基-O-，且特定言之為甲氧基、乙氧基、異丙氧基或第三丁氧基。

如本文所用，「羥基C₁₋₆烷基」係指C₁₋₆烷基-OH，其中C₁₋₆烷基係如上文所定義。羥基可在烷基內之任何碳上連接至烷基，且特定言之為羥基甲基、2-羥基乙基或2-羥基-2-丙基。

如本文所用，「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴及碘；且更特定言之為氟或氯。

如本文所用，「鹵基C₁₋₆烷基」係指經一或多個如上文所定義之鹵基取代的如上文所定義之烷基，且特定言之為氟C₁₋₆烷基，更特定言之為三氟甲基。

如本文所用，「鹵基C₁₋₆烷氧基」係指經一或多個如上文所定義之鹵基取代的如上文所定義之烷氧基，且特定言之為氟C₁₋₆烷氧基，更特定言之為三氟甲氧基或二氟甲氧基。

如本文所用，「立體異構體」係指由藉由相同鍵鍵結之相同原子構成但具有不可互換之不同三維結構的化合物。

本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物且包括「對映異構體」，對映異構體係指分子互為不可重疊之鏡像的兩種立體異構體。

如本文所用，術語「酸結合物」係指式 I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物與任何適合酸的結合物。式 I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物之該等適合的酸結合物較佳具有增強膽汁液或腸液完整性之額外優點。適合之酸包括(但不限於)甘胺酸、牛磺酸及醯基葡萄糖苷酸。因此，本發明涵蓋式 I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物的甘胺酸、牛磺酸及醯基葡萄糖苷酸結合物。

如本文所用，術語「醫藥學上可接受之載劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、塗料、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如抗細菌劑、抗真菌劑)、等滲劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料及其類似物及其組合，如熟習此項技術者所知(參見例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版 Mack Printing Company, 1990, 第1289-1329頁)。除了在任何習知載劑與活性成分不相容之情況下之外，涵蓋其在治療或醫藥組合物中之用途。

如本文所用，術語「治療有效量」係指式 I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物足以達成規定效果之量。因此，用於治療由 FXR 介導之病狀的式 I、(I-A)至(I-

Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物的治療有效量將為足以治療由FXR介導之病狀的量。

如本文所用，術語「個體」係指動物。動物通常為哺乳動物。個體亦係指例如靈長類動物(例如人類，男性或女性)、奶牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、魚、鳥及其類似物。在某些實施例中，個體為靈長類動物。在其他實施例中，個體為人類。

如本文所用，在一個實施例中，術語「治療」任何疾病或病症係指改善疾病或病症(亦即減緩或阻止或減慢疾病之發展或其至少一種臨床症狀)。在另一實施例中，「治療」係指減輕或改善至少一個身體參數，包括患者不可辨別之身體參數。在另一實施例中，「治療」係指在身體上(例如穩定可辨別之症狀)、生理上(例如穩定身體參數)或兩方面調節疾病或病症。在另一實施例中，「治療」係指預防或延緩疾病或病症之發作或發展或進程。

如本文所用，若個體將在生物學、醫學或生活品質方面自治療獲益，則該個體「需要」該治療。

如本文所用，術語「血脂異常」係指血液中脂質及脂蛋白異常或脂質及脂蛋白量異常以及由該異常產生、造成、加劇或伴隨之疾病病況(參見Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 第29版, W.B. Saunders Publishing Company, New York, NY)。涵蓋在如本文所用之血脂異常之定義內的疾病病況包括高脂質血症、高甘油三酯血症、低血漿HDL、高血漿LDL、高血漿VLDL、肝膽汁鬱積及高膽固

醇血症。

如本文所用，如本文所用之短語「與血脂異常有關之疾病」係指包括(但不限於)動脈粥樣硬化、血栓症、冠狀動脈疾病、中風及高血壓之疾病。與血脂異常有關之疾病亦包括代謝疾病，諸如肥胖症、糖尿病、胰島素抗性及其併發症。

如本文所用，術語「膽汁鬱積」係指來自肝臟之膽汁流動受阻之任何病狀，且可為肝內(亦即發生在肝臟內部)或肝外(亦即發生在肝臟外部)。

如本文所用，「肝纖維化」包括由於任何病因造成之肝纖維化，包括(但不限於)病毒誘發性肝纖維化，諸如由B型肝炎及C型肝炎造成；暴露於酒精(酒精性肝病)、醫藥化合物、氧化應激、癌症放射療法或工業化學物質；及諸如原發性膽汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis)、脂肪肝、肥胖症、非酒精性脂肪變性肝炎、囊腫性纖維化、血色素沉著症及自體免疫肝炎之疾病。

如本文所用之「FXR促效劑」係指直接結合至FXR且上調FXR活性之藥劑。

除非本文中另作說明或與上下文明顯抵觸，否則如本文所用，本發明之上下文中(尤其在申請專利範圍之上下文中)所用之術語「一」、「該」及類似術語應解釋為涵蓋單數及複數。

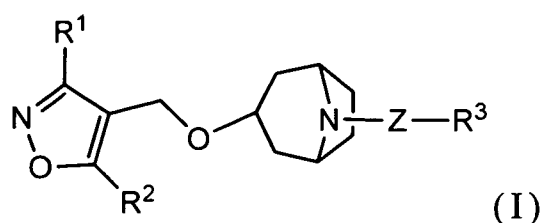
本文所使用之化學命名方案及結構圖使用並依靠如ChemDraw程式(獲自CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA)

所利用之化學命名特徵。詳言之，化合物結構及名稱係使用 Chemdraw Ultra(10.0 版) 及 / 或 ChemAxon 名稱生成器 (ChemAxon Name Generator)(JChem 5.3.1.0 版) 得到。

【實施方式】

本發明係關於用於 FXR 之組合物及方法。本文描述本發明之各種實施例。應認識到，各實施例中指定之特徵可與其他指定特徵組合以提供其他實施例。

在一個態樣中，本發明化合物係由式 (I) 定義：



或其立體異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸結合物；

Z 為伸苯基、C₅₋₇伸環烷基或含有 1-2 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5-10 員單環或雙環雜芳基；其各自視情況經 1-2 個選自鹵素、C₁₋₆烷基、鹵基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵基 C₁₋₆烷氧基或環丙基之 R⁶基團取代；

R¹ 為苯基、吡啶基、雙環 [3.1.0] 己烷基、螺 [2.3] 己烷基、雙環 [3.1.1] 庚烷基、螺 [2.5] 辛烷基、雙環 [4.1.0] 庚烷基、雙環 [3.1.0] 己烷-6-基、螺 [2.3] 己烷-5-基、雙環 [3.1.1] 庚烷-3-基、螺 [2.5] 辛烷-4-基、雙環 [4.1.0] 庚烷-3-基、環己基或環戊基，其各自視情況經 1-3 個 R^{1a} 取代；或 R¹ 為視情況經 1-2 個 R^{1a} 或苯基取代之環丙基；

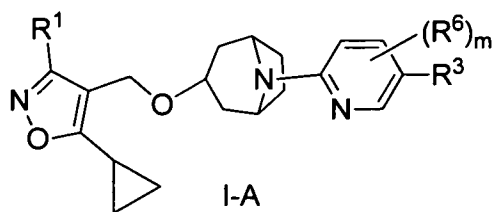
R^{1a} 為鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基或環丙基；

R^2 為 C_{1-3} 烷基、鹵基 C_{1-3} 烷基或視情況經 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代之環丙基；

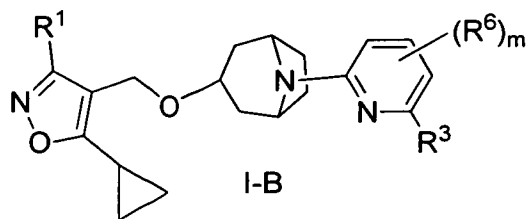
R^3 為 $-X-CO_2R^4$ 、羥基 C_{1-6} 烷基、 $CONR^4R^5$ 、 $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$ 、 $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$ 或四唑基；其中 X 為一鍵、 C_{1-2} 伸烷基或環丙基；及

R 、 R^4 及 R^5 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。

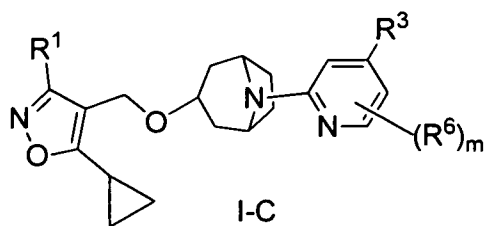
在一個實施例中，本發明化合物係選自由以下組成之群：



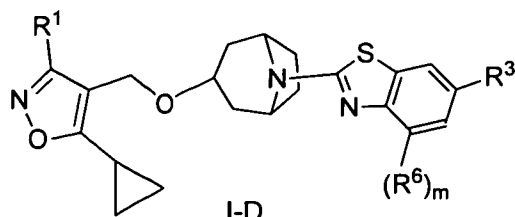
;



;



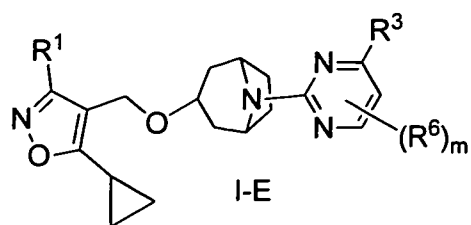
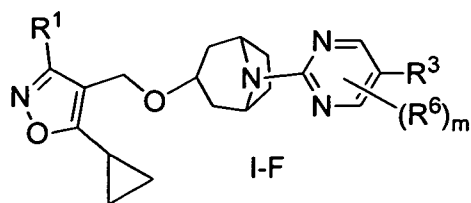
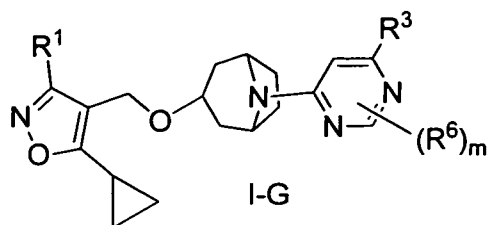
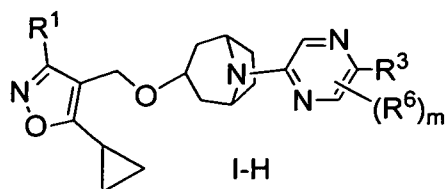
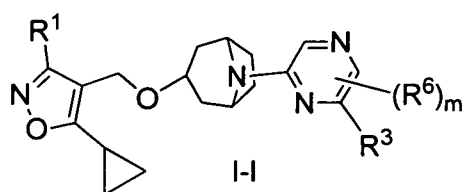
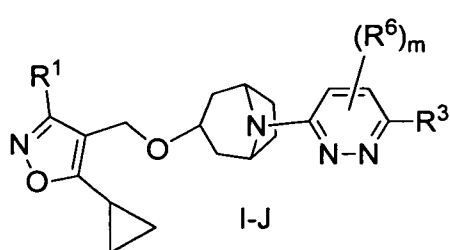
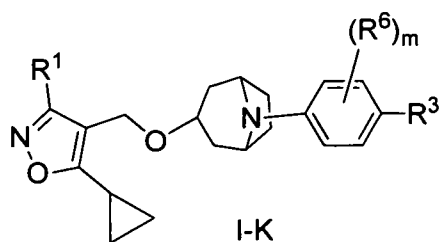
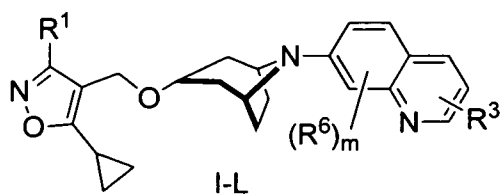
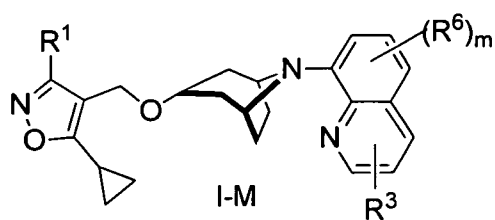
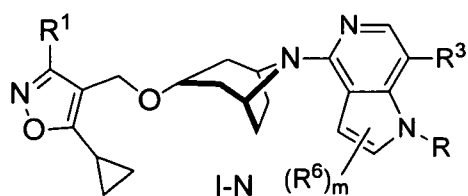
; 及



;

或其立體異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸結合物； m 為 0-1；且 R^1 、 R^3 及 R^6 係如式(I)中所定義。

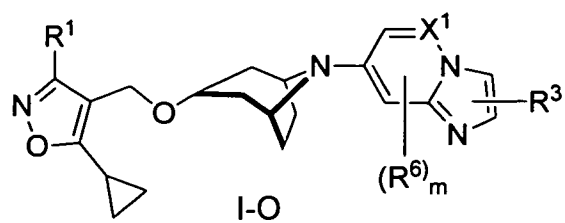
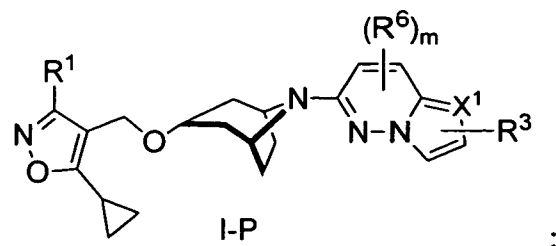
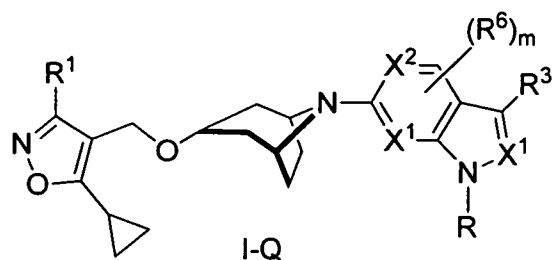
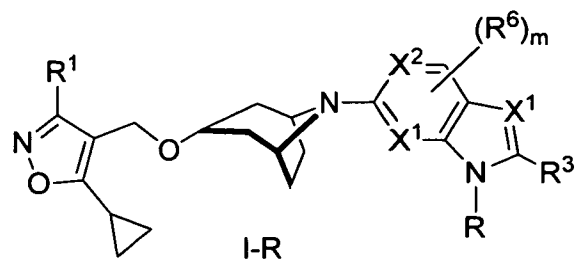
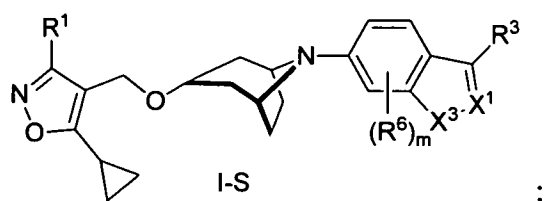
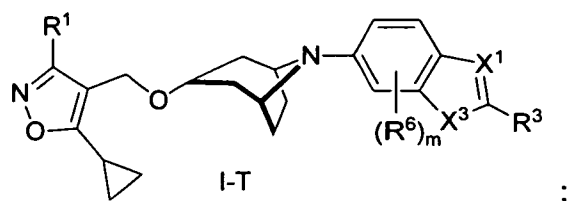
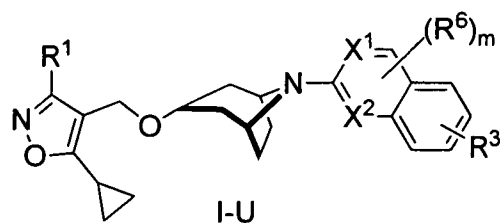
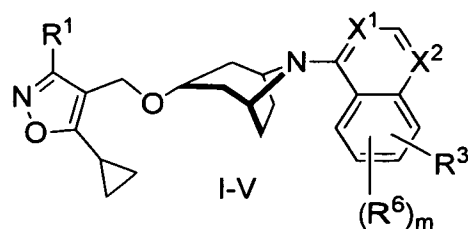
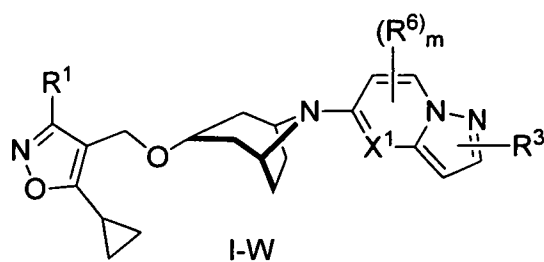
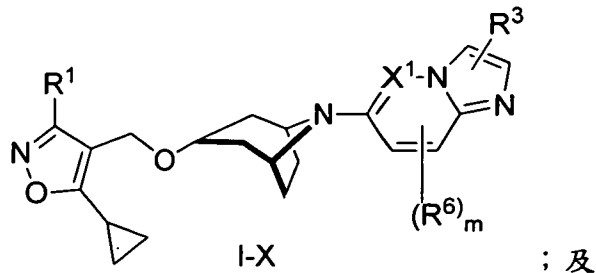
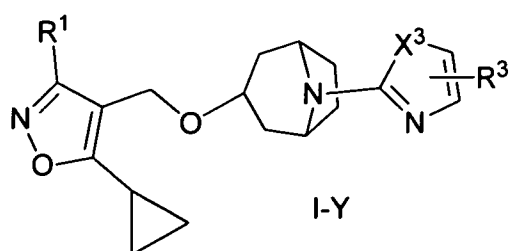
在另一實施例中，本發明化合物係選自由以下組成之群：



；及

或其立體異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸結合物； m 為0-1；且 R^1 、 R^3 及 R^6 係如式(I)中所定義。

在另一實施例中，本發明化合物係選自由以下組成之群：



或其立體異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸
結合物，其中：

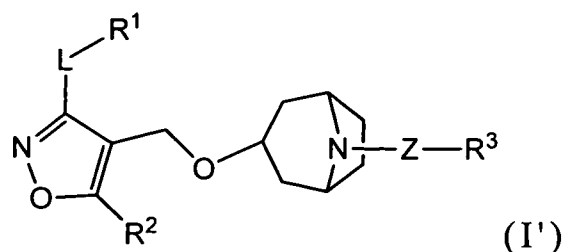
X^1 及 X^2 獨立地為 N、CH 或 CR^6 ；

X^3 為 O 或 S；

R^6 可連接至環中任何位置；

m 為 0-1；且 R^1 、 R^3 及 R^6 係如式 (I) 中所定義。

在另一態樣中，本發明化合物係由式 (I') 定義：



其中 L 為一鍵、 C_{1-4} 伸烷基或 C_{1-4} 伸烷基-O-；

Z 為苯基、 C_{5-7} 環烷基或含有 1-2 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5-10 員單環或雙環雜芳基；其各自視情況經 1-2 個選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基、環丙基或 NR^4R^5 之 R^6 基團取代；

R^1 為經 1-3 個 R^{1a} 取代之苯基；或 R^1 為視情況經 1-3 個 R^{1a} 或苯基取代之 C_{3-8} 環烷基；

R^{1a} 為鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或鹵基 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 為 C_{1-3} 烷基、鹵基 C_{1-3} 烷基或視情況經 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代之環丙基；

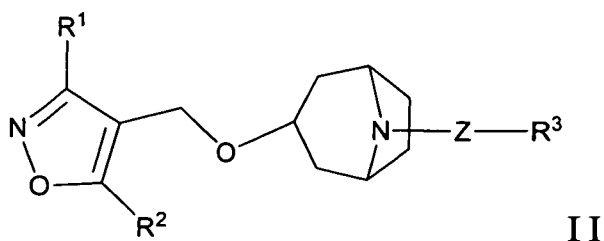
R^3 為 $-X-CO_2R^4$ 、羥基 C_{1-6} 烷基、 $CONR^4R^5$ 、 $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$ 、 $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$ 、氰基、四唑基或 $SO_2NR^4R^5$ ；其中 X 為一鍵或 C_{1-2} 伸烷基；及

R^4 及 R^5 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或

其立體異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸結合物。

在一個實施例中，本發明化合物係由式(I')定義，其中 L 為一鍵、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ；且更特定言之，其中 L 為一鍵。

在另一實施例中，本發明化合物係由式 II 定義：



其中 Z 為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、苯并噻唑基或苯并[d]異噻唑基；其各自視情況經 1-2 個選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基、環丙基或 NR^4R^5 之 R^6 基團取代；

R^1 為經 1-3 個 R^{1a} 取代之苯基；或 R^1 為視情況經 1-3 個 R^{1a} 或苯基取代之 C_{3-8} 環烷基；

R^{1a} 為鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或鹵基 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 為 C_{1-3} 烷基、鹵基 C_{1-3} 烷基或視情況經 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代之環丙基；

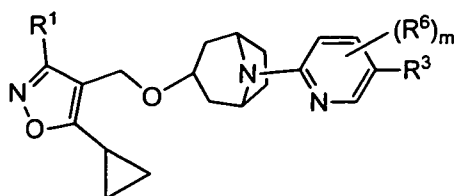
R^3 為 CO_2R^4 、羥基 C_{1-6} 烷基、 CONR^4R^5 、 $\text{CONR}(\text{CR}_2)_{1-4}\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{CONR}(\text{CR}_2)_{1-4}\text{SO}_3\text{R}^5$ 或四唑基；及

R^4 及 R^5 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；或

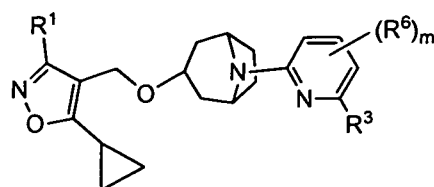
其立體異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸

結合物。

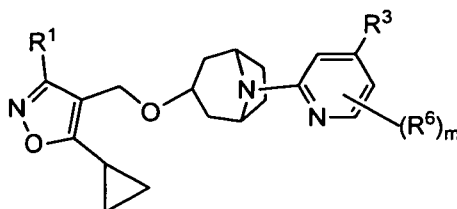
在另一實施例中，本發明化合物係選自由以下組成之群：



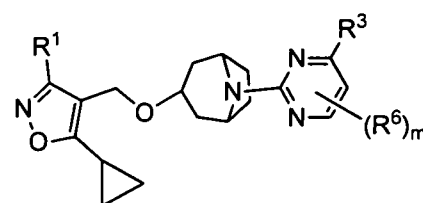
II-A ;



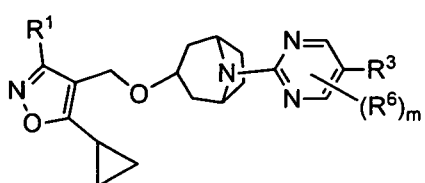
II-B ;



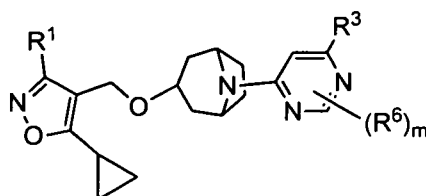
II-C ;



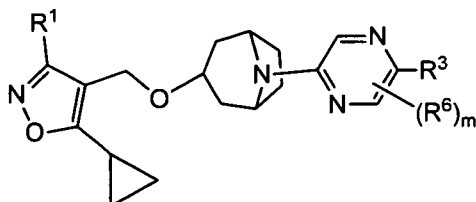
II-D ;



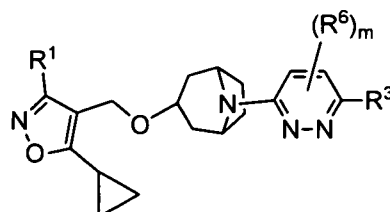
II-E ;



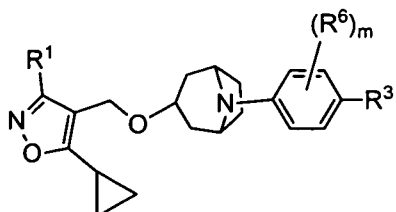
II-F ;



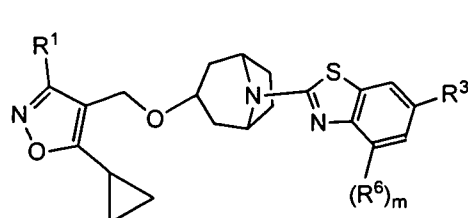
II-G ;



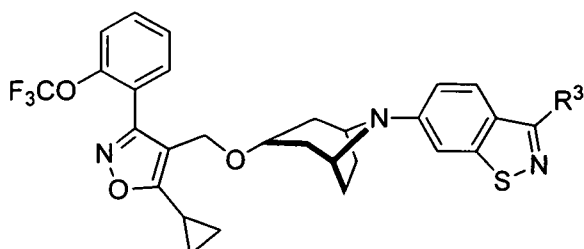
II-H ;



II-I ;



II-J ; 及



II-K ;

其中 R^1 為經 1-3 個 R^{1a} 取代之苯基；或 R^1 為視情況經 1-3 個 R^{1a} 或苯基取代之 C_{3-8} 環烷基；

R^{1a} 為鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或鹵基 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 為 CO_2R^4 、羥基 C_{1-6} 烷基、 $CONR^4R^5$ 、 $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$ 、 $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$ 或四唑基；

R^4 及 R^5 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^6 為鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或鹵基 C_{1-6} 烷氧基；

m 為 0-1；或

其立體異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸結合物。

在其他實施例中，本發明提供式 I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I、I-J、I-K、I-L、I-M、I-N、I-O、I-P、I-Q、I-R、I-S、I-T、I-U、I-V、I-W、I-X、I-Y、(I')、II、II-A、II-B、II-C、II-D、II-E、II-F、II-G、II-H、II-I、II-J或II-K(統稱為式 I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K))之化合物，其中取代基係共同地或以任何組合或子組合形式如下定義：

a) Z 為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、苯并噻唑基或苯并[d]-異噻唑基；其各自視情況經 1-2 個 R^6 基團取代；且更特定言之，Z 為吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或苯并噻唑基，其各自視情況經 1-2 個 R^6 基團取代；

b) R^1 為經 1-3 個 R^{1a} 取代之苯基；或 R^1 為視情況經 1-3 個 R^{1a} 或苯基取代之 C_{3-8} 環烷基；特定言之， R^1 為苯基、螺[2.5]辛烷-6-基、雙環[3.1.0]己烷-6-基、螺[2.3]己烷-5-

基、雙環[3.1.1]庚烷-3-基、雙環[4.1.0]庚烷-3-基、環己基、環戊基或降萘基，其各自視情況經1-3個 R^{1a} 取代；或 R^1 為視情況經1-2個 R^{1a} 或苯基取代之環丙基；且更特定言之， R^1 為苯基或螺[2.5]辛烷-6-基，其各自視情況經1-2個 R^{1a} 取代；

c) R^{1a} 為鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或鹵基 C_{1-6} 烷氧基；特定言之， R^{1a} 為氟、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或甲氧基；

d) R^2 為 C_{1-3} 烷基、鹵基 C_{1-3} 烷基或視情況經 C_{1-3} 烷基或鹵基 C_{1-3} 烷基取代之環丙基；且更特定言之， R^2 為環丙基；

e) R^3 為 $-X-CO_2R^4$ 、羥基 C_{1-6} 烷基、 $CONR^4R^5$ 、 $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$ 、 $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$ 、氰基、四唑基或 $SO_2NR^4R^5$ ；特定言之， R^3 為 $-X-CO_2R^4$ 、 $CONR(CR_2)CO_2R^4$ 、 $CONR(CR_2)_2SO_3R^5$ ；且更特定言之， R^3 為 $-X-CO_2R^4$ ； X 為一鍵且各 R^4 及 R^5 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

f) R^6 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基、環丙基或 NR^4R^5 ，其中 R^4 及 R^5 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；特定言之， R^6 係選自鹵基(特定言之為氟、氯、溴)、 C_{1-6} 烷基(特定言之為甲基)、鹵基 C_{1-6} 烷基(特定言之為三氟甲基)、 C_{1-6} 烷氧基(特定言之為甲氧基)或鹵基 C_{1-6} 烷氧基(特定言之為三氟甲氧基)；且更特定言之， R^6 為甲基、甲氧基、氟或三氟甲氧基；及

g) m 為0-2；且更特定言之， m 為0-1。

在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含具有式 I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物，及醫藥學上可接受之載劑。本發明亦提供一種包含式 I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物的醫藥組合物，其用於治療由 FXR 介導之病狀。

式 I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽當在無細胞之激酶分析法及細胞分析法中活體外測試時展現有價值的藥理學性質，且因此可用作醫藥劑。詳言之，本發明化合物為法尼酯 X 受體 (FXR) 之促效劑，且可用作醫藥劑以治療 FXR 介導性病狀，諸如膽汁鬱積、肝內膽汁鬱積、雌激素誘發之膽汁鬱積、藥物誘發之膽汁鬱積、妊娠期膽汁鬱積、非經腸營養相關之膽汁鬱積、原發性膽汁性肝硬化 (PBC)、原發性硬化性膽管炎 (PSC)、進行性家族性膽汁鬱積 (PFIC)、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎 (NASH)、藥物誘發之膽管損傷、膽結石、肝硬化、酒精誘發性肝硬化、囊腫性纖維化、膽管阻塞、膽石病、肝纖維化、血脂異常、動脈粥樣硬化、糖尿病、糖尿病性腎病、結腸炎、新生兒黃疸，預防核黃疸、靜脈阻塞疾病、門靜脈高壓、代謝症候群、高膽固醇血症、腸道細菌過度生長、勃起障礙、由任何上述疾病或感染性肝炎造成之進行性肝纖維化，或導致肝外膽汁鬱積之其他 FXR 介導性病狀。本發明化合物亦可用於降低總膽固醇，降低 LDL 膽固醇，降低 VLDL 膽固醇，提高 HDL 含量及/或降低三酸甘油酯含量。

在一個態樣中，本發明提供調節細胞中之FXR的方法，其包含使該細胞與有效量之式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物或其醫藥組合物接觸。

在另一態樣中，本發明提供治療、改善或預防患病個體之FXR介導性病症的方法，其包含向該個體投與治療有效量之式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物或其醫藥組合物，及視情況組合第二治療劑。本發明亦提供式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物及視情況組合第二治療劑之用途，其係用於製造供治療FXR介導性病症之藥物，該FXR介導性病症諸如膽汁鬱積、肝內膽汁鬱積、雌激素誘發之膽汁鬱積、藥物誘發之膽汁鬱積、妊娠期膽汁鬱積、非經腸營養相關之膽汁鬱積、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、進行性家族性膽汁鬱積(PFIC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、藥物誘發之膽管損傷、膽結石、肝硬化、酒精誘發性肝硬化、囊腫性纖維化、膽管阻塞、膽石病、肝纖維化、血脂異常、動脈粥樣硬化、糖尿病、糖尿病性腎病、結腸炎、新生兒黃疸，預防核黃疸、靜脈阻塞疾病、門靜脈高壓、代謝症候群、高膽固醇血症、腸道細菌過度生長或勃起障礙。

在另一態樣中，本發明提供一種包含治療有效量之式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物與第二治療劑之組合，其係用於治療膽汁鬱積、肝內膽汁鬱積、雌激素誘發之膽汁鬱積、藥物誘發之膽汁鬱積、妊娠期膽汁

鬱積、非經腸營養相關之膽汁鬱積、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、進行性家族性膽汁鬱積(PFIC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、藥物誘發之膽管損傷、膽結石、肝硬化、酒精誘發性肝硬化、囊腫性纖維化、膽管阻塞、膽石病、肝纖維化、血脂異常、動脈粥樣硬化、糖尿病、糖尿病性腎病、結腸炎、新生兒黃疸，預防核黃疸、靜脈阻塞疾病、門靜脈高壓、代謝症候群、高膽固醇血症、腸道細菌過度生長或勃起障礙。

除非另外說明，否則術語「本發明化合物」係指式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物、其前藥、化合物及/或前藥之鹽、化合物、鹽及/或前藥之水合物或溶劑合物，以及所有立體異構體(包括非對映異構體及對映異構體)、互變異構體及經同位素標記之化合物(包括氘取代)，以及固有形成之部分(例如多晶型物、溶劑合物及/或水合物)。

本文所述之某些化合物含有一或多個不對稱中心或軸，且因此可產生可根據絕對立體化學定義為(R)-或(S)-之對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式。本發明意欲包括所有可能之異構體，其包括外消旋混合物、光學純形式及中間物混合物。可使用對掌性合成組元或對掌性試劑製備或使用習知技術解析光學活性(R)-及(S)-異構體。若化合物含有雙鍵，則取代基可為E或Z組態。若化合物含有經二取代之環烷基，則環烷基取代基可具有順式或反式

組態。亦意欲包括所有互變異構形式。

本文中給出之任何式亦意欲表示化合物之未經標記形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文中給出之式描繪的結構，但一或多個原子經具有選定原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。如本文中所定義，本發明包括各種經同位素標記之化合物，例如存在諸如 ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C 之放射性同位素的化合物。該等經同位素標記之化合物適用於代謝研究(利用 ^{14}C)；反應動力學研究(利用例如 ^2H 或 ^3H)；偵測或成像技術，諸如正電子發射斷層攝影法(PET)或單光子發射計算機斷層攝影法(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析法；或患者之放射性治療。詳言之， ^{18}F 或經標記化合物可尤其適用於PET或SPECT研究。本發明之同位素標記之化合物及其前藥一般可藉由執行下文所述流程或實例及製備中所揭示之程序，藉由用容易獲得之同位素標記試劑取代非同位素標記試劑來製備。

此外，以較重同位素、尤其氘(亦即 ^2H 或D)進行之取代可產生由較高代謝穩定性引起的某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求減少或治療指數改良。應瞭解，上下文中之氘應視為式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物的取代基。該較重同位素(特定言之為氘)之濃度可由同位素增濃因素(isotopic enrichment factor)定

義。如本文所用之術語「同位素增濃因素」意謂指定同位素之同位素豐度與天然豐度之間的比率。若本發明化合物中之取代基表示氘，則該化合物對於各指定氘原子之同位素增濃因素為至少3500(各指定氘原子處52.5%氘併入)、至少4000(60%氘併入)、至少4500(67.5%氘併入)、至少5000(75%氘併入)、至少5500(82.5%氘併入)、至少6000(90%氘併入)、至少6333.3(95%氘併入)、至少6466.7(97%氘併入)、至少6600(99%氘併入)或至少6633.3(99.5%氘併入)。

經同位素標記之式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由與隨附實例及方法中所述類似的方法，使用適當的經同位素標記之試劑替代先前使用之非標記試劑來製備。

根據本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物包括其中結晶化溶劑可經同位素取代(例如D₂O、d⁶-丙酮、d⁶-DMSO)的溶劑合物。

含有能夠充當氫鍵之供體及/或接受體之基團的本發明化合物(亦即式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物)可能夠與適合之共晶體形成劑一起形成共晶體。此等共晶體可自式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物藉由已知共晶體形成程序來製備。該等程序包括使式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物與共晶體形成劑在結晶條件下研磨、加熱、共昇華、共熔融或以溶液形式接觸，及分離由此形成之共晶體。適合之共晶

體形成劑包括 WO 2004/078163 中所述者。因此本發明進一步提供包含式 I、(I-A) 至 (I-Y)、(I')、II 及 (II-A)-(II-K) 之化合物的共晶體。

本發明化合物之任何不對稱原子(例如碳或其類似物)可以外消旋或對映異構體增濃(例如 (R)-、(S)-或 (R,S)-)組態存在。在某些實施例中，(R)-或 (S)-組態中各不對稱原子具有至少 50% 對映異構體過量，至少 60% 對映異構體過量，至少 70% 對映異構體過量，至少 80% 對映異構體過量，至少 90% 對映異構體過量，至少 95% 對映異構體過量或至少 99% 對映異構體過量。原子處具有不飽和鍵之取代基在可能時可以順式(Z)或反式(E)形式存在。

因此，如本文所用，本發明化合物可呈可能的異構體、旋轉異構體、滯轉異構體、互變異構體或其混合物中之一者形式，例如實質上純的幾何(順式或反式)異構體、非對映異構體、光學異構體(對映體)、外消旋體或其混合物。基於該等組分之物理化學差異，例如藉由層析法及/或分步結晶，可將任何所得的異構體混合物分離為純的或實質上純的幾何異構體或光學異構體、非對映異構體、外消旋體。任何所得的最終產物或中間物之外消旋體均可藉由已知方法解析為光學對映體，例如藉由分離用光學活性酸或鹼獲得之其非對映異構鹽及釋放光學活性酸性或鹼性化合物。詳言之，鹼性部分因此可用於將本發明化合物解析為其光學對映體，例如藉由使與光學活性酸(例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-O,O'-對甲苯甲

鹽基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)形成之鹽分步結晶。亦可藉由對掌性層析法，例如使用對掌性吸附劑之高壓液相層析法(HPLC)解析外消旋產物。

藥理學及效用

呈游離形式或鹽形式之式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物展現有價值之藥理學性質，例如FXR調節性質，例如如下一章節中所提供之活體外及/或活體內測試所指示，且因此指示用於療法中以治療可藉由調節FXR來治療之病症，諸如下文所述之彼等病症。

FXR調節肝臟中對各種生理過程具有影響之反應基因的複雜型式。FXR經由上調編碼SHP之mRNA來抑制Cyp7A1誘導，其為抑制性優於LRH-1之另一核受體。在經由SHP抑制膽汁酸合成的同時，FXR誘導多種造成有毒膽汁酸自肝細胞溶質輸出至微管中的所謂ABC(ATP結合卡匣)轉運體，膽汁起源於小膽管分枝。藉由分析FXR基因剔除小鼠而首次明瞭FXR之此種肝保護功能，其中展示肝臟中若干ABC轉運體之不足表現或過度表現(Sinai等人，Cell 2000, 102(6), 731-744)。其他詳細分析揭示主要膽汁鹽排泄泵BSEP或ABCB11以及介導脂質自脂蛋白轉移為磷脂之關鍵酶PLTP及磷脂之兩種關鍵微管膜轉運體MRP-2(ABCC4)及MDR-3(ABCB4)為FXR之配體引導轉錄活化的直接標靶。FXR似乎為膽汁酸合成、輸出及再循環之主要代謝物感測劑及調節劑，表明可使用FXR配體來誘導膽汁流動及將膽汁酸組成變為更具親水性之組成。

藉由開發第一合成性FXR配體GW4064作為工具化合物 (Maloney等人, J. Med. Chem. 2000, 43(16), 2971-2974; Willson等人, Med. Res. Rev. 2001, 21(6) 513-22), 以及開發半合成性人工膽汁酸配體6- α -乙基-CDCA, 可分析有效促效劑對FXR之過度刺激作用。展示兩種配體在膽管結紮動物中皆誘導膽汁流動。除促膽汁分泌作用外, 亦可顯示肝保護作用 (Pellicciari等人, J. Med. Chem. 2002, 45(17), 3569-3572; Liu等人, J. Clin. Invest. 2003, 112(11), 1678-1687)。此肝保護作用進一步縮減為抗纖維變性作用, 其係由基質金屬蛋白酶組織抑制劑TIMP-1及TIMP-2之抑制、分解基質金屬蛋白酶2(MMP-2)之膠原蛋白沈積物在肝臟星狀細胞中之誘導以及 α -膠原蛋白mRNA及轉型生長因子 β (TGF- β)mRNA(其皆為FXR促效劑之促纖維變性因子)之隨後減少而產生 (Fiorucci等人, Gastroenterology 2004, 127(5), 1497-1512; Fiorucci等人, Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 314(2), 584-595)。

FXR之抗纖維變性活性至少部分由PPAR γ (另一核受體)誘導介導, 抗纖維變性活性與PPAR γ 相關 (Fiorucci等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 315(1), 58-68; Galli等人, Gastroenterology 2002, 122(7), 1924-1940; Pineda Torra等人, Mol. Endocrinol. 2003, 17(2), 259-272)。此外, 在膽管結紮動物模型以及雌激素誘發之膽汁鬱積動物模型中證明抗膽汁鬱積活性 (Fiorucci等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 313(2), 604-612)。

遺傳研究表明，在遺傳形式之膽汁鬱積(進行性家族性肝內膽汁鬱積=PFIC，I-IV型)中，FXR自身之核定位由於FIC1基因之突變而減少(在I型PFIC中，亦稱作拜樂氏病(Byler's Disease))(Chen等人，Gastroenterology. 2004, 126(3), 756-64；Alvarez等人，Hum. Mol. Genet. 2004；13(20), 2451-60)，或者編碼MDR-3磷脂輸出泵之FXR標靶基因之含量降低(在III型PFIC中)。總而言之，有日益增加的證據證明，FXR結合化合物將在慢性膽汁鬱積病狀(諸如原發性膽汁性肝硬化(PBC)或原發性硬化性膽管炎(PSC))之治療方案中顯示相當大的臨床效用(評述於：Rizzo等人，Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 2005, 5(3), 289-303；Zollner, Mol. Pharm. 2006, 3(3), 231-51；Cai等人，Expert Opin. Ther. Targets 2006, 10(3), 409-421中)。

此外，FXR似乎涉及調節許多在病源學方面相關之不同生理學過程及治療多種疾病，如膽固醇膽結石；代謝病症，諸如第II型糖尿病、血脂異常或肥胖症；慢性發炎疾病，諸如發炎性腸病或慢性肝內形式之膽汁鬱積；及許多其他疾病(Claudel等人，Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 2005, 25(10), 2020-2030；Westin等人，Mini Rev. Med. Chem. 2005, 5(8), 719-727)。

膽固醇膽結石由於自肝細胞積極泵出進入微管內腔之膽固醇的低溶解度而形成。三種主要組分膽汁酸、磷脂及游離膽固醇之相對百分比決定混合微胞之形成且因此決定膽

汁中游離膽固醇之表觀溶解度。FXR多形現象定位作為造成膽結石疾病之一種因子的定量特性基因座(quantitative trait loci)(Wittenburg, Gastroenterology 2003, 125(3), 868-881)。使用合成性FXR工具化合物GW4064，可證明FXR活化導致膽固醇飽和指數(Cholesterol Saturation Index, CSI)改善且直接導致消除C57L膽結石易感性小鼠中的膽結石形成，而FXR基因剔除小鼠中之藥物治療展示對膽結石形成無影響(Moschetta等人，Nature Medicine 2004, 10(12), 1352-1358)。此等結果證明FXR為用於開發小分子促效劑之良好標靶，小分子促效劑可用於預防膽固醇膽結石形成或預防膽結石在手術移除或震波碎石術後再形成(討論於：S. Doggrell, 「New targets in and potential treatments for cholesterol gallstone disease」, Curr. Opin. Investig. Drugs 2006, 7(4), 344-348中)。

亦已顯示FXR為血清三酸甘油酯之關鍵調節劑(Maloney等人，J. Med. Chem. 2000, 43(16), 2971-2974；Willson等人，Med. Res. Rev. 2001, 21(6), 513-22)。最新報導指示合成促效劑對FXR之活化導致血清三酸甘油酯顯著減少，主要呈VLDL減少形式，但亦可導致總血清膽固醇減少(Kast等人，Mol. Endocrinol. 2001, 15(10), 1720-1728；Urizar等人，Science 2002, 296(5573), 1703-1706；Lambert等人，J. Biol. Chem. 2003, 278, 2563-2570；Watanabe等人，J. Clin. Invest. 2004, 113(10), 1408-1418；Figge等人，J. Biol. Chem. 2004, 279(4), 2790-2799；Bilz

等人，Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006, 290(4), E716-22)。

然而，血清三酸甘油酯降低並非獨立作用。用合成FXR促效劑GW4064治療db/db或ob/ob小鼠導致血清三酸甘油酯、總膽固醇、游離脂肪酸、酮體(諸如3-OH丁酸酯)之顯著及組合減少。此外，FXR活化與肝細胞中之細胞內胰島素信號傳導路徑相結合，導致來自肝葡糖新生之葡萄糖輸出減少，但伴隨著肝糖原增加。FXR治療對胰島素敏感性以及葡萄糖耐受性產生正面影響(Stayrook等人，Endocrinology 2005, 146(3), 984-91；Zhang等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006, 103(4), 1006-1011；Cariou等人，J. Biol. Chem. 2006, 281, 11039-11049；Ma等人，J. Clin. Invest. 2006, 116(4), 1102-1109；Duran-Sandoval等人，Biochimie 2005, 87(1), 93-98)。

近來在用高脂質飲食過量餵食之小鼠中亦觀測到對體重降低的影響(Lihong等人，美國糖尿病協會(ADA)第66屆科學年會(American Diabetes Association (ADA) 66th annual scientific sessions), 2006年6月，文摘號856-P)。此種體重減輕作用可能由FXR對FGF-19之誘導產生，FGF-19為已知導致體重減輕及運動表型之纖維母細胞生長因子(Holt等人，Genes Dev. 2003, 17(13), 1581-1591；Tomlinson等人，Endocrinology 2002, 143(5), 1741-1747)。總而言之，FXR結合化合物由於其胰島素致敏性、肝糖生成及脂質降低作用而被視為治療第II型糖尿病之良好候選物。

在一個實施例中，該等化合物及醫藥組合物係用於製備供治療慢性肝內膽汁鬱積及一些形式之肝外膽汁鬱積病狀的藥物，諸如原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、進行性家族性膽汁鬱積(PFIC)、酒精誘發之肝硬化及相關膽汁鬱積，或由慢性膽汁鬱積病狀或急性肝內膽汁鬱積病狀(諸如雌激素或藥物誘發之膽汁鬱積)引起的肝纖維化。

在另一實施例中，本發明化合物及包含該等化合物之醫藥組合物係用於治療第II型糖尿病，其可藉由FXR介導之對全身性胰島素敏感性及肝中細胞內胰島素信號傳導之上調、周邊葡萄糖吸收及代謝之增加、肝中肝糖儲存增加、來自肝提供之葡糖新生之葡萄糖至血清之輸出減少來達成。

本發明亦關於一種式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物或包含該化合物之醫藥組合物，其係用於治療對飲食脂肪及脂溶性飲食維生素之吸收減少的胃腸病狀，其可藉由增加膽汁酸及磷脂之腸道含量來達成。

在另一實施例中，本發明化合物可用於有利地改變脂質概況，其包括(但不限於)降低總膽固醇含量，降低LDL膽固醇含量，降低VLDL膽固醇含量，提高HDL膽固醇含量及/或降低三酸甘油酯含量。因此，本發明提供一種治療FXR介導性病狀(諸如血脂異常)及與血脂異常相關之疾病的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明化合物。

在另一實施例中，該化合物或醫藥組合物係用於治療選自由脂質及脂蛋白病症組成之群的疾病，諸如作為臨床表現病狀之高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症及動脈粥樣硬化，其可藉由FXR對提高HDL膽固醇、降低血清三酸甘油酯、增加肝膽固醇轉化為膽汁酸及增加肝臟中VLDL及其他脂蛋白之清除率及代謝轉化率之有益作用來改善。

在另一實施例中，該化合物及醫藥組合物係用於製備藥物，其中可開發FXR靶向藥物之降低脂質、抗膽汁鬱積及抗纖維變性之組合作用，以用於治療肝脂肪變性及相關症候群(諸如非酒精性脂肪變性肝炎(「NASH」))，或用於治療與酒精誘發性肝硬化或病毒媒介形式之肝炎相關的膽汁鬱積及纖維變性作用。

結合降血脂作用，亦已顯示在ApoE基因剔除小鼠中功能性FXR之減少導致動脈粥樣硬化增加(Hanniman等人，J. Lipid Res. 2005, 46(12), 2595-2604)。因此，FXR促效劑可具有作為抗動脈粥樣硬化及血管保護藥物之臨床效用。血管平滑肌細胞(Vascular Smooth Muscle Cell)中內皮素-1之下調亦可產生該等有益治療作用(He等人，Circ. Res. 2006, 98(2), 192-9)。

本發明亦關於一種式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物或包含該化合物之醫藥組合物，其係用於預防性及創傷後治療心血管病症，諸如急性心肌梗塞、急性中風或血栓症，其係作為慢性阻塞性動脈粥樣硬化之終點而出現。在一些所選公開案中，已評估FXR及FXR促效

劑對癌症及非惡性細胞之增殖及細胞凋亡的影響。根據此等初步結果，似乎FXR促效劑亦可影響癌細胞株(Niesor等人，*Curr. Pharm. Des.* 2001, 7(4), 231-59)及血管平滑肌細胞(VSMC)(Bishop-Bailey等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2004, 101(10), 3668-3673)中之細胞凋亡。

此外，FXR似乎在轉移性乳癌細胞及結腸癌中表現(Silva, J. *Lipid Res.* 2006, 47(4), 724-733；De Gottardi等人，*Dig. Dis. Sci.* 2004, 49(6), 982-989)。主要著重於FXR對代謝之影響的其他公開案規劃FXR經由叉頭(Forkhead)/無翼(Wingless)(FOXO)家族之轉錄調節劑至磷脂酰肌醇-三磷酸酯(PI3)-激酶/Akt信號轉導路徑之細胞內路徑傳導(Duran-Sandoval等人，*J. Biol. Chem.* 2005, 280(33), 29971-29979；Zhang等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2006, 103(4), 1006-1011)，其由胰島素細胞內信號傳導以及贅生性轉型細胞類似地使用。因此，FXR亦可為治療增生疾病、尤其過度表現FXR之轉移性癌症形式或FOXO/PI3-激酶/Akt路徑負責驅動增生之增生疾病的潛在標靶。因此，式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物或包含該等化合物之醫藥組合物可用於治療非惡性過度增生病症，諸如在球囊擴張及血管支架應用後由於血管平滑肌細胞(VSMC)增殖增加或良性前列腺增生(BPH)所致之新生血管內膜形成增加、前贅生形式之過度增生、其他形式之疤痕組織形成及纖維變性，其可藉由例如FXR介導之干預PI-3激酶/AKT/mTOR細胞內信號傳導路徑、降低基質金屬蛋白

酶活性及 α -膠原蛋白沈積來達成。

在另一實施例中，該等化合物及醫藥組合物係用於治療惡性過度增生病症，諸如癌症(例如某些形式之乳癌或前列腺癌)，其中干擾PI-3-激酶/AKT/mTOR信號傳導及/或誘導p27kip及/或誘導細胞凋亡將具有有益影響。

FXR似乎亦涉及控制腸中之抗細菌防禦(Inagaki等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2006, 103(10), 3920-3905)，但未提供確切機制。然而，根據此等公開資料，可推斷出用FXR促效劑進行治療在發炎性腸病(IBD)、尤其腸之上部(迴腸)受侵襲之彼等形式(例如迴腸克隆氏病(Crohn's disease))的治療中可具有有益影響，因為其似乎為FXR對細菌生長進行控制之作用位點。在IBD中，在腸免疫系統中應變性免疫反應之去敏在某種程度上受損。細菌過度生長隨後可為觸發形成慢性發炎反應之原因。因此，FXR提供之機制使細菌生長衰減可為預防急性發炎事件之關鍵機制。因此，本發明亦關於一種式(I)化合物或包含該化合物之醫藥組合物，其係用於治療與發炎性腸病有關之疾病，諸如克隆氏病或潰瘍性結腸炎。咸信FXR介導之腸障壁功能之恢復及非共生細菌負荷之降低有助於減少細菌抗原暴露於腸免疫系統且可因此減少發炎反應。

本發明進一步關於一種化合物或醫藥組合物，其係用於治療肥胖症及相關病症，諸如代謝症候群(血脂異常、糖尿病及異常高身體質量指數之組合病狀)，其可藉由FXR介導之降低血清三酸甘油酯、血液葡萄糖及增加胰島素敏感

性以及FXR介導之體重減輕來達成。

在一個實施例中，該化合物或醫藥組合物係用於治療由細胞內細菌或寄生性原生動物引起之持續性感染，諸如分枝桿菌(*Mycobacterium*)種(治療結核病或麻風)、單核球增多性李氏菌(*Listeria monocytogenes*)(治療李氏菌病(*Listeriosis*))、利什曼原蟲(*Leishmania*)種(利什曼病(*Leishmaniasis*))、錐蟲(*Trypanosoma*)種(查加斯氏病(*Chagas Disease*))；錐蟲病(*Trypanosomiasis*)；非洲睡眠病(*Sleeping Sickness*))。

在另一實施例中，本發明之化合物或醫藥組合物可用於製備用於治療第I型及第II型糖尿病之臨床併發症的藥物。該等併發症之實例包括糖尿病性腎病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性神經病、周邊動脈阻塞疾病(PAOD)。本發明亦涵蓋糖尿病之其他臨床併發症。

此外，亦可藉由應用本發明之化合物或醫藥組合物來治療由於脂質及特定言之三酸甘油酯積聚增強及隨後促纖維變性路徑活化所致的器官之慢性脂肪及纖維變性所產生的病狀及疾病。該等病狀及疾病涵蓋肝臟中之非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)及慢性膽汁鬱積病狀、腎臟中之腎小球硬化及糖尿病性腎病、眼睛中之黃斑變性及糖尿病性視網膜病，以及大腦中之神經退化性疾病(諸如阿茲海默氏病(*Alzheimer's Disease*))或周邊神經系統中之糖尿病性神經病。

投藥及醫藥組合物

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑。醫藥組合物可經調配以用於特定投藥途徑，諸如口服、非經腸投藥及直腸投藥等。另外，本發明之醫藥組合物可以固體形式(包括但不限於膠囊、錠劑、丸劑、顆粒、散劑或栓劑)或液體形式(包括但不限於溶液、懸浮液或乳液)配製。該等醫藥組合物可經受習知醫藥操作(諸如滅菌)及/或可含有習知情性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑以及佐劑(諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑及緩衝劑等)。

醫藥組合物通常為包含活性成分以及以下之錠劑或明膠膠囊：

- a) 稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素及/或甘胺酸；
- b) 潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂鹽或鈣鹽及/或聚乙二醇；對於錠劑而言亦包含
- c) 黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮；必要時包含
- d) 崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽或起泡混合物；及/或
- e) 吸收劑、著色劑、香料及甜味劑。

錠劑可根據此項技術中已知之方法經塗膜或包覆腸溶包衣。

適用於口服之組合物包括有效量之呈以下形式的本發明

化合物：錠劑、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊，或糖漿或酏劑。根據製造醫藥組合物之技術中已知之任何方法來製備意欲口服使用之組合物，且該等組合物可含有一或多種選自由以下試劑組成之群的試劑：甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以提供醫藥學上精緻及可口之製劑。錠劑可含有與醫藥學上可接受之無毒賦形劑(其適用於製造錠劑)混合之活性成分。此等賦形劑為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑未經塗覆或藉由已知技術經塗覆以延遲在胃腸道中崩解及吸收，且藉此提供較長時期之持續作用。舉例而言，可使用時間延遲物質，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用於口服之調配物可呈其中活性成分與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合之硬明膠膠囊形式或呈其中活性成分與水或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合之軟明膠膠囊形式呈現。

某些可注射組合物為水性等滲溶液或懸浮液，且栓劑宜自脂肪乳液或懸浮液製備。該等組合物可經滅菌及/或含有佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑、溶解促進劑、用於調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。另外，其亦可含有其他治療上有價值之物質。分別根據習知混合、粒化或塗覆方法製備該等組合物且其含有約0.1-75%，或含有

約1-50%之活性成分。

適用於經皮施用之組合物包括有效量之本發明化合物與適合之載劑。適用於經皮傳遞之載劑包括可吸收之藥理學可接受之溶劑以輔助穿過宿主之皮膚。舉例而言，經皮裝置呈繃帶形式，其包含襯底部件、含有視情況具有載劑之化合物之貯器、視情況在延長時期內以控制及預定速率向宿主皮膚傳遞化合物之速率控制障壁，及將裝置緊固於皮膚之構件。

適用於局部施用(例如對皮膚及眼睛)之組合物包括水溶液、懸浮液、軟膏、乳膏、凝膠或例如藉由氣霧劑或其類似物傳遞之可噴灑調配物。該等局部傳遞系統將尤其適於施用至皮膚，例如用於治療皮膚癌，例如以防曬霜、洗劑、噴霧及其類似物用於預防性用途。因此其尤其適於局部使用，包括此項技術中熟知的化妝品、調配物。其中可含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

如本文所用，局部施用法亦可關於吸入或鼻內施用法。其宜呈乾粉形式(單獨、混合物形式(例如與乳糖之無水摻合物)、或混合組分粒子(例如與磷脂混合))自乾粉吸入器傳遞或呈氣霧劑噴霧形式，在使用或不使用合適推進劑下自加壓容器、泵、噴霧器、霧化器或氣霧器傳遞。

用於局部或經皮投藥之本發明化合物的劑型包括散劑、噴霧、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及與任何可能需要之防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

軟膏、糊劑、乳膏及凝膠除本發明之活性化合物外亦可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油類、蠟、石蠟、澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

散劑及噴霧除本發明化合物外亦可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。噴霧可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丙烷。

經皮貼片具有提供本發明化合物至身體之受控傳遞的額外優點。可藉由將化合物溶解或分散於適當介質中來製造該等劑型。亦可使用吸收增強劑來增加化合物穿透皮膚的通量。此通量之速率可藉由提供速率控制膜或將活性化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

在本發明之範疇內亦涵蓋眼用調配物、眼藥膏、散劑、溶液及其類似物。

本發明進一步提供包含本發明化合物作為活性成分的無水醫藥組合物及劑型，此係因為水可促進某些化合物之降解。本發明之無水醫藥組合物及劑型可使用無水或含低水分之成分且在低水分或低濕度條件下製備。可製備無水醫藥組合物且以維持其無水性質之方式儲存。因此，無水組合物係使用已知用於防止暴露於水之材料包裝以使得其可包括在適合配方之套組中。適合包裝之實例包括(但不限於)密封之箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、泡殼包裝及條帶包裝。

本發明進一步提供醫藥組合物及劑型，其包含一或多種降低作為活性成分之本發明化合物之分解速率的試劑。該等試劑在本文中稱作「穩定劑」，其包括(但不限於)諸如抗壞血酸之抗氧化劑、pH緩衝劑或鹽緩衝劑等。

本發明之醫藥組合物或組合可為用於約50-70 kg個體之約1-1000 mg活性成分之單位劑量形式，或為約1-500 mg或約1-250 mg或約1-150 mg或約0.5-100 mg或約1-50 mg活性成分之單位劑量形式。化合物、醫藥組合物或其組合之治療有效劑量取決於個體之物種、體重、年齡及個體狀況、經治療之病症或疾病或其嚴重程度。具有一般技術之醫師、臨床醫生或獸醫可容易地確定預防、治療或抑制病症或疾病進程所必需之各活性成分的有效量。

宜使用哺乳動物(例如小鼠、大鼠、狗、猴)或經分離器官、組織及其製劑在活體外及活體內測試中證明上述劑量性質。本發明化合物可以溶液(例如水溶液)形式活體外應用，及例如以懸浮液或水溶液形式經腸、非經腸(宜經靜脈內)活體內應用。活體外劑量可介於約 10^{-3} 莫耳與 10^{-9} 莫耳濃度之間。視投藥途徑而定，活體內治療有效量範圍可介於約0.1-500 mg/kg之間，或介於約1-100 mg/kg之間。

本發明化合物可與一或多種其他治療劑同時、在其之前或之後投與。本發明化合物可由相同或不同投藥途徑單獨投與，或與其他藥劑一起於同一醫藥組合物中投與。

在一個實施例中，本發明提供一種產品，其包含式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物及至少一種

其他治療劑作為組合製劑以同時、分別或依序用於療法中。在一個實施例中，療法為治療由FXR介導之疾病或病狀。以組合製劑形式提供之產品包括一種組合物，其包含一起於同一醫藥組合物中之式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物及其他治療劑，或呈獨立形式(例如呈套組形式)之式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物及其他治療劑。

在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物及另一治療劑。預期本發明提供一種醫藥組合物，其包含式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物以及天然產生之無毒膽汁酸(諸如熊去氧膽酸)作為預防利用FXR促效劑治療所繼發之脂溶性維生素之可能損耗的助劑。因此，本發明化合物可與天然產生之無毒膽汁酸以獨立實體形式或包含式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物及天然產生之膽汁酸的單一調配物形式同時投與。

視情況，醫藥組合物可包含如上所述之醫藥學上可接受之賦形劑。

在一個實施例中，本發明提供一種套組，其包含兩個或兩個以上獨立之醫藥組合物，其中至少一者含有式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物。在一個實施例中，該套組包含用於獨立保存該等組合物之構件，諸如容器、分隔瓶或分隔式箔封包。該種套組之實例為通常用於封裝錠劑、膠囊及其類似物之泡殼包裝。

本發明之套組可用於投與不同劑型(例如經口及非經腸劑型)，用於以不同給藥時間間隔投與各別組合物，或用於相對於彼此滴定各別組合物。為有助於順應性，本發明之套組通常包含投藥說明書。

在本發明之組合療法中，可由相同或不同製造者製造及/或調配本發明化合物及其他治療劑。此外，本發明化合物及其他治療劑可共同用於組合療法：(i)在對醫師發放組合產品之前(例如，在套組包含本發明化合物及其他治療劑的情況下)；(ii)在投藥之前不久由醫師親自進行(或在醫師指導下進行)；(iii)由患者本人進行，例如在本發明化合物及其他治療劑之連續投藥期間。

因此，本發明提供式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物用於治療由FXR介導之疾病或病狀的用途，其中該藥物準備與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑用於治療由FXR介導之疾病或病狀的用途，其中該藥物係與式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物一起投與。

本發明亦提供一種式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物，其係用於治療由FXR介導之疾病或病狀的方法中，其中該式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物準備與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑，其係用於治療由FXR介導之疾病或病狀的方法中，其中該另一治療劑準備與式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物一起投與。本發明亦提供一種式

I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物，其係用於治療由FXR介導之疾病或病狀的方法中，其中該式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物係與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑，其係用於治療由FXR介導之疾病或病狀的方法中，其中該另一治療劑係與式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物一起投與。

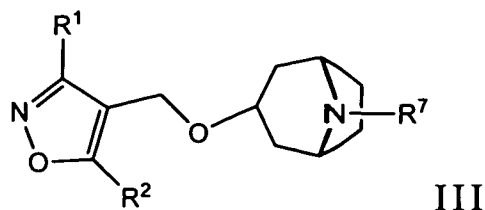
本發明亦提供式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)用於治療由FXR介導之疾病或病狀的用途，其中患者先前(例如24小時內)已經另一治療劑治療。本發明亦提供另一治療劑用於治療由FXR介導之疾病或病狀的用途，其中患者先前(例如24小時內)已經式I、(I-A)至(I-Y)、(I')、II及(II-A)-(II-K)之化合物治療。

在一個實施例中，另一治療劑可用於治療血脂異常、膽汁鬱積、雌激素誘發之膽汁鬱積、藥物誘發之膽汁鬱積、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、進行性家族性膽汁鬱積(PFIC)、酒精誘發性肝硬化、囊腫性纖維化、膽結石病、肝纖維化、動脈粥樣硬化或糖尿病，尤其第II型糖尿病。

製備本發明化合物之方法

通常，可根據下文提供之流程I、II及III中之任一者製備式I、(I-A)至(I-Y)及(II-A)-(II-K)之化合物。

本發明亦提供一種製備式I化合物之方法，其包含使式III化合物：



與式 Y-Z-R³之化合物反應；

其中 Y 為離去基；

R¹、R²及 Z 係如式 I 中所定義；

R³為 -X-CO₂R⁴，其中 X 為一鍵或亞甲基；

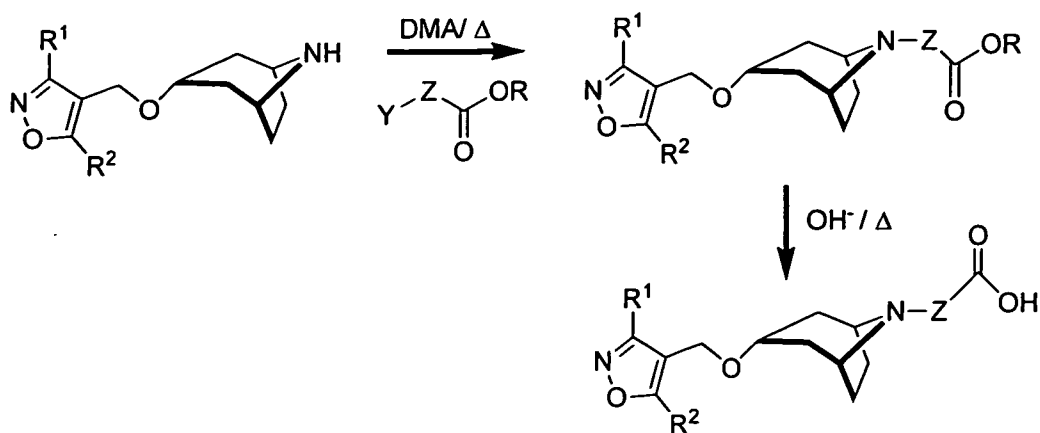
R⁴為 C₁₋₆烷基；及 R⁷為 H 或保護基；及

視情況使式 I 化合物(其中取代基具有如所定義之含義)轉化為另一如所定義之式 I 化合物；及

回收呈游離形式或鹽形式之所得式 I 化合物；及視情況將所得游離形式之式 I 化合物轉化為所需鹽，或將所得鹽轉化為游離形式。

可以熟習此項技術者已知之方式進行各反應步驟。舉例而言，可在適合溶劑或稀釋劑或其混合物之存在下進行反應。需要時，亦可在酸或鹼存在下，在冷卻或加熱下，例如在約 -30°C 至約 150°C 之溫度範圍內進行反應。在特定實例中，在約 0°C 至 100°C 之溫度範圍內，且更特定言之在室溫至約 80°C 之溫度範圍內，在開放或封閉反應容器中及/或在惰性氣體(例如氮氣)氛圍中進行反應。

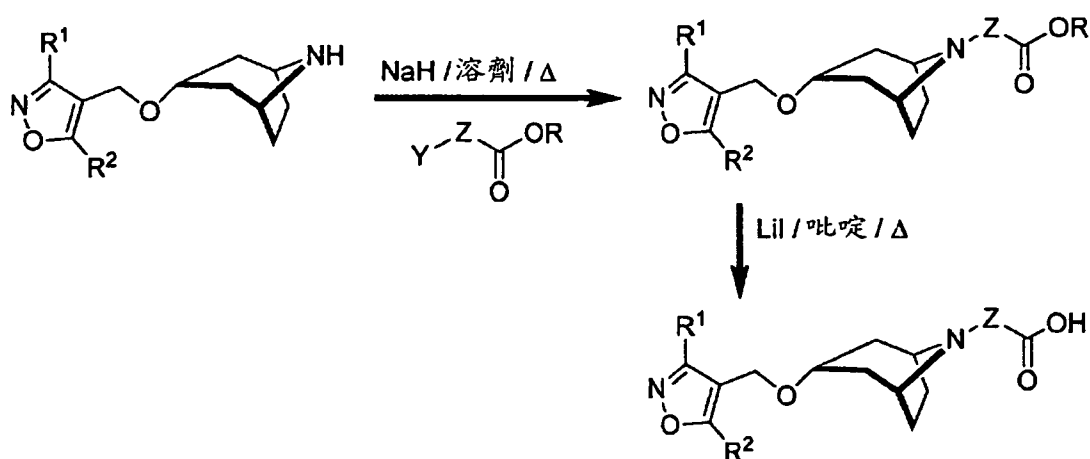
在一個實施例中，可根據流程 1 中之程序製備式 I、(I-A) 至 (I-Y) 及 (II-A)-(II-K) 之化合物：



流程 1

其中 R¹、R²及 Z 係如式 I 中所定義；R 為 C₁₋₆ 烷基；且 Y 為離去基。

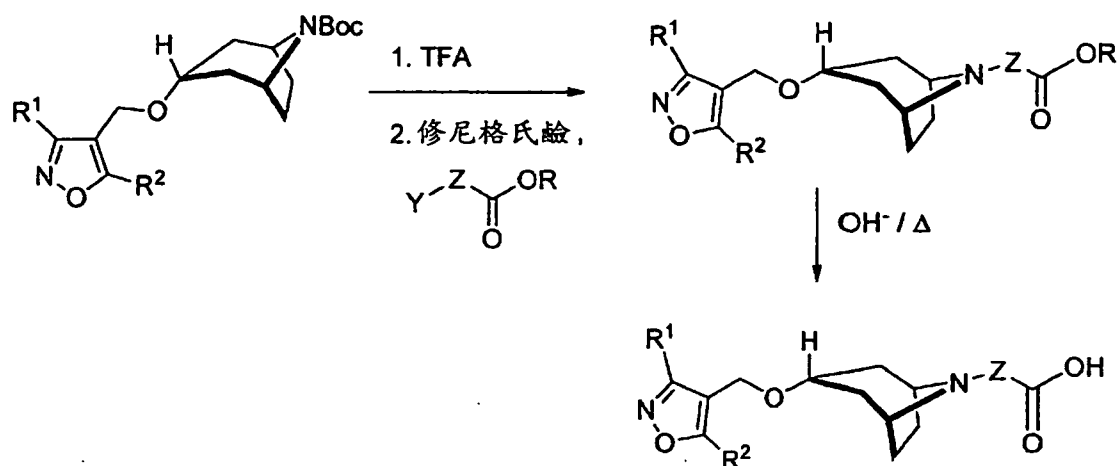
在另一實施例中，可根據流程 2 中之程序製備式 I、(I-A) 至 (I-Y) 及 (II-A)-(II-K) 之化合物：



流程 2

其中 R¹、R²及 Z 係如式 I 中所定義；R 為 C₁₋₆ 烷基；且 Y 為離去基。

在另一實施例中，可根據流程 3 中之程序製備式 I、(I-A) 至 (I-Y)、II 及 (II-A)-(II-K) 之化合物：



流程 3

其中 R^1 、 R^2 及 Z 係如式 I 中所定義； R 為 C_{1-6} 烷基；且 Y 為離去基。

本發明亦關於使用可在方法之任何階段以中間物形式獲得之化合物作為起始物質且進行剩餘方法步驟，或其中起始物質係在反應條件下形成或以衍生物形式使用，例如以經保護形式或以鹽形式使用，或在方法條件下產生可藉由本發明方法獲得之化合物且就地進一步處理之彼等形式之方法。本發明化合物及中間物亦可根據熟習此項技術者一般已知之方法彼此轉化。中間物及最終產物可根據標準方法進行處理及/或純化，例如使用層析法、分佈法、(再)結晶及其類似方法。

在本文範疇內，除非上下文另外說明，否則僅非本發明化合物之特定所要最終產物之成分的可輕易移除之基團表示「保護基」。該等保護基對官能基之保護、保護基本身及其裂解反應描述於例如標準參考著作中，諸如 J. F. W.

McOmie, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, Plenum Press, London及New York 1973 ; T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第3版, Wiley, New York 1999 ; 「The Peptides」 ; 第3卷(編輯 : E. Gross 及 J. Meienhofer), Academic Press, London 及 New York 1981 ; 「Methoden der organischen Chemie」 (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 第4版, 第15/I卷, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 ; H.-D. Jakubke 及 H. Jeschkeit, 「Aminosäuren, Peptide, Proteine」 (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982 ; 及 Jochen Lehmann, 「Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate」 (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974。保護基之特徵在於其可例如藉由溶劑分解、還原、光分解或者在生理條件下(例如藉由酶促裂解)容易地移除(亦即不出現不合需要之副反應)。

上文及下文提及之所有上述方法步驟可在熟習此項技術者已知之反應條件下進行, 包括彼等特定提及者, 在溶劑或稀釋劑不存在或通常存在下, 包括例如對所用試劑呈惰性及溶解其之溶劑或稀釋劑; 在催化劑、縮合劑或中和劑不存在或存在下, 例如離子交換劑, 諸如陽離子交換劑, 例如呈H⁺形式, 視反應及/或反應物之性質而定; 在降低、正常或升高溫度下, 例如在約-100°C至約190°C之溫度範圍內, 包括例如約-80°C至約150°C, 例如-80°C至-60°C,

在室溫下， -20°C 至 40°C 或在回流溫度下；在大氣壓力下或在封閉容器中，適當時在壓力下；及/或在惰性氛圍中，例如在氫氣或氮氣氛圍中。

在所有反應階段下，所形成之異構體混合物可分離成個別異構體，例如非對映異構體或對映異構體，或分離成異構體之任何所需混合物，例如非對映異構體之外消旋體或混合物。可根據本發明獲得之異構體混合物可以熟習此項技術者已知之方式分離成個別異構體；非對映異構體可例如藉由在多相溶劑混合物之間分配，再結晶及/或層析分離(例如經由矽膠)或藉由例如經由逆相管柱之中等壓力液相層析而分離；且外消旋體可例如藉由用光學純的成鹽試劑形成鹽且分離例如藉助於分步結晶或藉由經由光活性管柱材料之層析法獲得之非對映異構體混合物而分離。

除非在方法描述中另外說明，否則可自彼等適於任何特定反應之溶劑中選擇的溶劑包括特定提及之彼等溶劑，或例如為水；酯，諸如低碳烷基-低碳烷酸酯，例如乙酸乙酯；醚類，諸如脂族醚，例如乙醚，或環醚，例如四氫呋喃或二噁烷；液態芳族烴，諸如苯或甲苯；醇類，諸如甲醇、乙醇或1-丙醇或2-丙醇；腈類，諸如乙腈；鹵代烴，例如二氯甲烷或氯仿；醯胺類，諸如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺；鹼類，諸如雜環氮鹼，例如吡啶或N-甲基吡咯啶-2-酮；羧酸酐，諸如低碳烷酸酐，例如乙酸酐；環烴、直鏈烴或分支鏈烴，諸如環己烷、己烷或異戊烷、甲基環己烷；或彼等溶劑之混合物，例如水溶液。該等溶劑混合

物亦可用於例如藉由層析或分溶之處理。

本發明化合物係呈游離形式、其鹽形式或其前藥衍生物形式獲得。當鹼性基團及酸性基團存在於同一分子中時，本發明化合物亦可形成內鹽，例如兩性離子分子。在許多情況下，本發明化合物由於存在胺基及/或羧基或其類似基團而能夠形成酸鹽及/或鹼鹽。如本文所用，術語「鹽」係指本發明化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」尤其包括「醫藥學上可接受之鹽」。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之生物效用及性質且通常在生物學上或其他方面合乎需要之鹽。

具有至少一個成鹽基團的本發明化合物之鹽可依熟習此項技術者已知之方式製備。舉例而言，具有酸基的本發明化合物之鹽可例如藉由用以下物質處理化合物而形成，例如金屬化合物，諸如適合之有機羧酸之鹼金屬鹽，例如2-乙基己酸之鈉鹽；有機鹼金屬或鹼土金屬化合物，諸如相應氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，諸如鈉或鉀之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽；相應鈣化合物或氫或適合之有機胺，較佳使用化學計量之量或僅稍微過量之成鹽劑。本發明化合物之酸加成鹽係依習用方式獲得，例如藉由用酸或適合的陰離子交換試劑處理化合物。可例如藉由例如用弱鹼中和鹽(諸如酸加成鹽)至等電點或藉由用離子交換劑處理來形成含有酸性及鹼性成鹽基團(例如游離羧基及游離胺基)之本發明化合物之內鹽。可根據熟習此項技術者已知之方法將鹽轉化為游離化合物。金屬及銨鹽可例如藉由

用適合之酸處理而轉化，且酸加成鹽可例如藉由用適合之鹼性劑處理而轉化。

醫藥學上可接受之酸加成鹽可用無機酸及有機酸形成，例如乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼鹽、檸檬酸鹽、乙烷二磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、茶甲酸鹽、茶磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥茶酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、多聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽及參(羥基甲基)胺基甲烷鹽。

可用於產生鹽之無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似酸。

可用於產生鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸及其類似酸。可用無機鹼及有機鹼形成醫藥學上可接受之鹼加成鹽。

可用於產生鹽之無機鹼包括例如銨鹽及來自週期表之第I欄至第XII欄之金屬。在某些實施例中，鹽係衍生自鈉、

鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅及銅；尤其適合之鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。

可用於產生鹽之有機鹼包括例如一級胺、二級胺及三級胺；經取代之胺，包括天然產生之經取代之胺；環胺；鹼離子交換樹脂及其類似物。某些有機胺包括異丙胺、苜星青黴素(benzathine)、膽茶鹼、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌嗪及緩血酸胺。

本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自母體化合物(鹼性或酸性部分)來合成。一般而言，該等鹽可藉由使此等化合物之游離酸形式與化學計量之量的適當鹼(諸如Na、Ca、Mg或K之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或其類似物)反應或藉由使此等化合物之游離鹼形式與化學計量之量的適當酸反應來製備。該等反應通常在水中或在有機溶劑中或在二者之混合物中進行。一般而言，在切實可行的情況下，需要使用非水性介質，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。其他適合之鹽的清單可見於例如以下文獻中：「Remington's Pharmaceutical Sciences」，第20版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)；及「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」，Stahl及Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

本發明亦提供本發明化合物之前藥，其在活體內轉化為本發明化合物。前藥為活性或非活性化合物，在對個體投與該前藥之後其經由活體內生理作用(諸如水解、代謝及

類似生理作用)經化學修飾成為本發明化合物。適用性及製造及使用前藥所涉及之技術已為熟習此項技術者所熟知。前藥可在概念上劃分為兩種非互斥類別，即生物前驅體前藥及載劑前藥。參見 *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第 31-32 章 (Wermuth 編, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)。一般而言，生物前驅體前藥為非活性或與相應活性藥物化合物相比具有低活性之化合物，其含有一或多個保護性基團且藉由代謝或溶劑分解作用而轉化成活性形式。活性藥物形式及任何釋放之代謝產物均應具有可接受之低毒性。

載劑前藥為含有例如改良吸收及/或對作用位點之定位傳遞之轉運部分的藥物化合物。對於該載劑前藥而言，希望藥物部分與轉運部分之間的鍵為共價鍵，前藥為非活性或比藥物化合物活性較低，且任何所釋放之轉運部分為可接受地無毒。對於希望轉運部分可增強吸收之前藥，轉運部分之釋放通常應快速。在其他情況下，需要利用提供緩慢釋放之部分，例如某些聚合物或其他部分，諸如環糊精。載劑前藥可例如用於改良下列性質中之一或多者：增加親脂性、增加藥理作用持續時間、增加位點特異性、降低毒性及不良反應及/或改良藥物調配(例如穩定性、水溶性、抑制非所需之感官或生物化學性質)。舉例而言，可藉由(a)羥基與親脂性羧酸(例如具有至少一個親脂性部分之羧酸)或(b)羧酸基與親脂性醇(例如具有至少一個親脂性部分之醇，例如脂族醇)之酯化反應增加親脂性。

例示性前藥為例如游離羧酸之酯及硫醇之 *S*-醯基衍生物及醇或酚之 *O*-醯基衍生物，其中醯基具有如本文中所定義之含義。適合之前藥通常為可藉由溶劑分解在生理條件下轉化為母體羧酸之醫藥學上可接受之酯衍生物，例如低碳烷基酯、環烷基酯、低碳烯基酯、苄基酯、單取代或二取代之低碳烷基酯，諸如-(胺基、單低碳烷基胺基或二低碳烷基胺基、羧基、低碳烷氧基羰基)-低碳烷基酯、 α -(低碳烷醯基氧基、低碳烷氧基羰基或二低碳烷基胺基羰基)-低碳烷基酯，諸如新戊醯基氧基甲酯及其此項技術中常用之類似物。另外，胺已經掩蔽為經芳基羰基氧基甲基取代之衍生物，其在活體內藉由酯酶裂解，從而釋放出游離藥物及甲醛(Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989))。此外，含有酸性NH基之藥物(諸如咪唑、醯亞胺、吡啶及其類似物)已經N-醯氧基甲基掩蔽(Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985))。已將羥基掩蔽為酯及醚。EP 039,051(Sloan及Little)揭示曼尼期鹼(Mannich-base)氧肟酸前藥、其製備及使用。

此外，本發明化合物(包括其鹽)亦可以水合物形式獲得，或其晶體可例如包括用於結晶之溶劑。可存在不同結晶形式。本發明化合物可固有地或有意與醫藥學上可接受之溶劑(包括水)形成溶劑合物；因此，本發明意欲涵蓋溶劑合物及非溶劑合物形式。術語「溶劑合物」係指本發明化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)與一或多個溶劑分子之分子複合物。該等溶劑分子為醫藥技術中常用之溶劑分

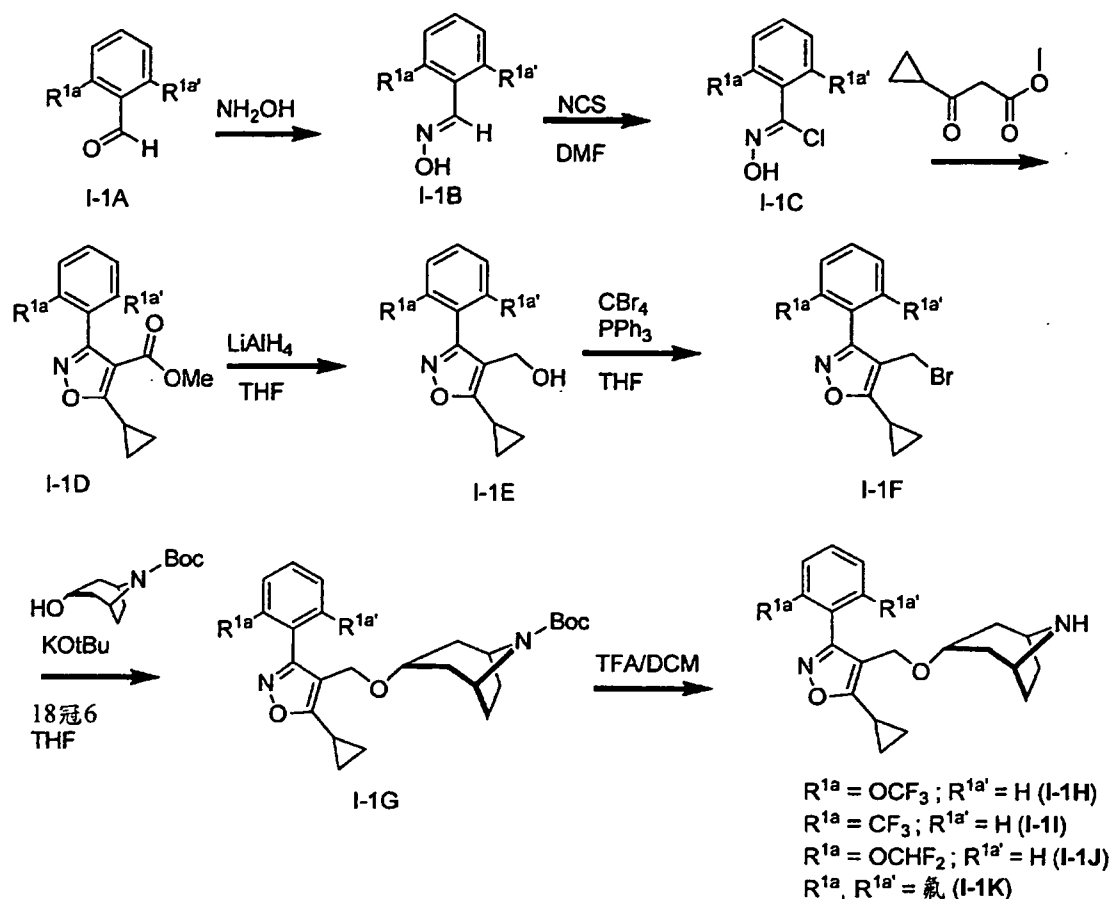
子，已知其對於接受者無害，例如水、乙醇及其類似物。術語「水合物」係指溶劑分子為水之複合物。本發明化合物(包括其鹽、水合物及溶劑合物)可固有地或有意形成多晶型物。

未氧化形式之本發明化合物可藉由在0至80℃下在適合之惰性有機溶劑(例如乙腈、乙醇、二噁烷水溶液或其類似物)中以還原劑(例如硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氫化鋰、硼氫化鈉、三氯化磷、三溴化物或其類似物)處理而由本發明化合物之N-氧化物來製備。

所有用於合成本發明化合物之起始物質、架構基塊、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及催化劑均為市售或可藉由一般技術者已知之有機合成方法(Houben-Weyl第4版.1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第21卷)製得。除非本文中另作說明或與上下文明顯抵觸，否則本文所述之所有方法可以任何適合之次序進行。使用本文所提供之任何及所有實例或例示性語言(例如「諸如」)僅意欲較佳地說明本發明，且不對另外所主張之本發明之範疇造成限制。

製備中間物

中間物 1



2-(三氟甲氧基)苯甲醛肟 (I-1B)。在 0°C 下向氫氧化鈉 (7 g, 175.00 mmol, 1.19 當量) 於水 (120 mL) 中之溶液中添加經攪拌之 NH₂OH·HCl (11.8 g, 169.78 mmol, 1.15 當量) 於水 (120 mL) 中之溶液。在 0°C 下攪拌所得溶液 10 分鐘。接著添加 2-(三氟甲氧基)苯甲醛 (28 g, 147.29 mmol, 1.00 當量) 於乙醇 (120 mL) 中之溶液。在室溫下再攪拌所得溶液 1 小時。所得溶液以 500 mL H₂O 稀釋，用 2×700 mL 乙酸乙酯萃取，且合併有機層，以 2×300 mL 鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈灰白色結晶固體狀之 (E)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛肟。

N-羥基-2-(三氟甲氧基)苯甲亞胺鹽酸(I-1C)。將NCS(22 g, 166.04 mmol, 1.12當量)緩慢添加至經攪拌之(E)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛肟(30 g, 146.27 mmol, 1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(300 mL)中之溶液中, 保持內部溫度低於25°C。在室溫下攪拌反應混合物1小時。所得溶液以水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×500 mL)萃取。合併有機層, 以鹽水(5×300 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮, 得到呈淺黃色結晶固體狀之(Z)-2-(三氟甲氧基)苯甲鹽酸肟。

5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-甲酸甲酯(I-1D)。將碳酸鉀(11 g, 79.7 mmol, 1.09當量)懸浮於THF(100 mL)中且攪拌混合物。將3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯(11 g, 77.5 mmol, 1.06當量)於50 mL THF中之溶液添加至上述經攪拌混合物中且在-10°C下攪拌30分鐘。在-5°C下向此反應混合物中添加(Z)-2-(三氟甲氧基)苯甲鹽酸肟(17.6 g, 73.3 mmol, 1.00當量)於THF(50 mL)中之溶液且隨後在35°C下攪拌6小時。反應混合物以200 mL H₂O稀釋, 用乙酸乙酯(2×300 mL)萃取。以鹽水(2×200 mL)洗滌有機層, 經無水硫酸鈉乾燥, 在真空下濃縮, 隨後藉由矽膠管柱層析(使用乙酸乙酯/石油醚(1:100-1:20)作為溶離劑)純化, 得到呈白色固體狀之5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-甲酸甲酯。

(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-甲醇(I-1E)。用氮氣淨化250 mL圓底燒瓶且添加LiAlH₄(2.5 g,

65.8 mmol, 2.87當量)於四氫呋喃(50 mL)中之懸浮液。此後接著在-10℃下逐滴添加5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-甲酸甲酯(7.5 g, 22.9 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液。在-10℃下攪拌所得反應混合物30分鐘。當反應完成時,藉由依序添加3 mL乙酸乙酯、3 mL水及10 mL 15% NaOH水溶液來淬滅反應,全部同時維持劇烈攪拌。經由矽藻土過濾所得白色沈澱物,且用200 mL乙酸乙酯洗滌濾餅。用鹽水(2×100 mL)洗滌濾液,經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此舉產生7 g呈黃色油狀之(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲醇。(1H-NMR 300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.72 (s, 1H, -OH) 1.11-1.28 (m, 4H)。

4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)-苯基)異噁唑(I-1F)。向100 mL圓底燒瓶中置入(5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)-甲醇(4 g, 13.3 mmol)、三苯基膦(5.6 g, 20 mmol, 1.5當量)及二氯甲烷(40 mL)。攪拌混合物直至完全溶解,隨後經由套管逐滴緩慢添加至經攪拌之四溴化碳(6.6 g, 20 mmol, 1.5 eq)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。攪拌混合物一小時且隨後在真空中蒸發溶劑。藉由矽膠層析(使用0-50%乙酸乙酯/己烷之梯度)純化粗殘餘物。獲得呈無色油狀之所需產物。MS m/z 361.9/363.9 (M+1, Br₇₉/Br₈₁同位素型式)。

3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧

基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(I-1G)。用氮氣淨化250 mL燒瓶且隨後饋入N-Boc-降托品(2.9 g, 12.8 mmol)、18-冠-6(3.4 g, 12.8 mmol)及無水四氫呋喃(80 mL)。以小份添加第三丁醇鉀(2.9 g, 25.6 mmol)，且在氮氣下劇烈攪拌混合物1小時。將4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)-苯基)異噁唑(4.18 g, 11.6 mmol)溶解於無水四氫呋喃(20 mL)中且逐滴添加，且在正氮氣壓力下將反應混合物攪拌隔夜。在真空中移除溶劑且用水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)稀釋混合物。分離有機層，用無水MgSO₄乾燥，且在真空中蒸發。藉由矽膠層析(使用0-100%乙酸乙酯/己烷之梯度)純化粗殘餘物，得到呈黃色油狀之所需產物。MS *m/z* 509.2 (*M* + 1)。

4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑(I-1H)。將3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯溶解於30 mL的三氟乙酸於二氯甲烷中之20%溶液中。在室溫下攪拌溶液1小時且蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(125 mL)中，用碳酸氫鈉飽和溶液(100 mL)洗滌，用無水MgSO₄乾燥有機層且在真空中蒸發。藉由矽膠層析(使用0-20%乙醇/二氯甲烷之梯度)純化粗殘餘物，得到呈無色油狀之所需產物。MS *m/z* 409.2 (*M*+1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.51 (br s, 1H, NH), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.81 (bs, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.5 Hz,

1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 1.98 (app dt, $J = 14.8, 4.0$ Hz, 2H), 1.91-1.76 (m, 6H), 1.14-1.07 (m, 4H)。

根據相同程序製備4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑(I-1I)。MS m/z 393.2 ($M+1$)； ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 8.51 (br s, 1H, NH), 7.92 (d, $J=8.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.81 (app t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.78 (app t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.81 (bs, 2H), 3.52 (t, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 1.92 (app dt, $J=14.8, 4.0$ Hz, 2H), 1.81-1.69 (m, 6H), 1.14-1.09 (m, 4H)。

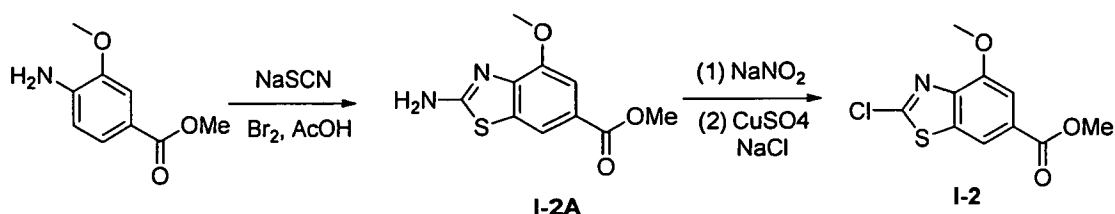
根據相同程序製備4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(二氟甲氧基)苯基)異噁唑(I-1J)。MS m/z 391.3 ($M+1$)； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.10 (br s, 1H, NH), 7.32 (app t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.26 (app d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.44 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, CHF_2), 4.32 (s, 2H), 3.82 (bs, 2H), 3.56 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.32 (app dt, $J=15.2, 4.6$ Hz, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 4H), 1.78 (app br d, $J=15.9$ Hz, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H)。

根據相同程序製備4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)異噁唑(I-1K)。MS m/z 361.2 ($M+1$)； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.18 (br s, 1H, NH), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.82 (bs, 2H), 3.59 (t, $J=4.7$ Hz, 1H), 2.16 (app dt, $J=15.9, 4.0$ Hz, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 4H), 1.76

(app br d, $J=15.2$ Hz, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H)。

中間物 2

2-氯-4-甲氧基苯并噻唑-6-甲酸甲酯 (I-2)



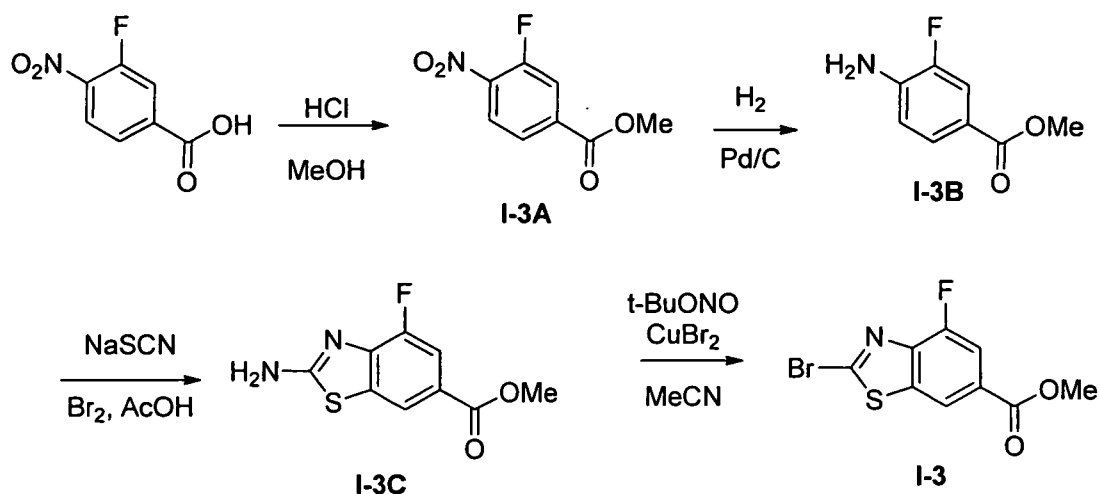
2-氨基-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯 (I-2A)。 在 100 mL 三頸圓底燒瓶中製備 NaSCN (27 g, 333.33 mmol, 4.00 當量) 於 AcOH (50 mL) 中之溶液。在 0℃ 下逐滴添加 4-氨基-3-甲氧基苯甲酸甲酯 (15 g, 82.87 mmol, 1.00 當量) 於 AcOH (50 mL) 中之溶液，接著在 0℃ 下逐滴添加 Br₂ (12 g, 75.00 mmol, 1.10 當量) 於 AcOH (20 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 4 小時，此後接著用 200 mL 水稀釋。用碳酸鈉調節溶液之 pH 值至 pH=8。藉由過濾收集固體且在溫熱烘箱中減壓乾燥，得到呈黃色固體狀之 2-氨基-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯。

2-氯-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯 (I-2)。 向 1000 mL 三頸圓底燒瓶中饋入 2-氨基-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯 (5 g, 21.01 mmol, 1.00 當量) 及 H₃PO₄ (40 mL) 之溶液。在 0℃ 下向其中逐滴添加 NaNO₂ (4.5 g, 65.22 mmol, 3.00 當量) 於水 (10 mL) 中之溶液。在 0℃ 下攪拌所得溶液 1

小時。隨後在 0℃ 下逐滴添加 CuSO_4 (10 g, 62.50 mmol, 5.00 當量) 於水 (10 mL) 中之溶液，接著在 0℃ 下逐滴添加 NaCl (18.5 g, 318.97 mmol, 15.00 當量) 於水 (10 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 1 小時，隨後以 100 mL 水稀釋。用二氯甲烷 (2×50 mL) 萃取水溶液且在真空下濃縮經合併之有機層。藉由矽膠層析 (以乙酸乙酯/石油醚 (3:1) 溶離) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-氯-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯。(ES, m/z): $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClINO}_3\text{S}$ 之計算值 $[\text{M}+1]^+ = 258$ ，實驗值 258。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 3.98(s, 1H), 4.10(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.60(d, 1H, $J=1.2$), 8.12(d, 1H, $J=1.2$)。

中間物 3

2-溴-4-氟苯并噻唑-6-甲酸甲酯 (I-3)



3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (I-3A)。向 2 L 圓底燒瓶中置入 3-氟-4-硝基苯甲酸 (100 g, 540.54 mmol, 1.00 當量) 及 HCl (50 mL) 於甲醇 (800 mL) 中之溶液。使所得溶液回流 16

小時。用 1000 mL EtOAc 稀釋所得溶液。用飽和碳酸氫鉀溶液將溶液之 pH 值調節至中性。用鹽水 (2×500 mL) 洗滌所得混合物，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之 3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯。

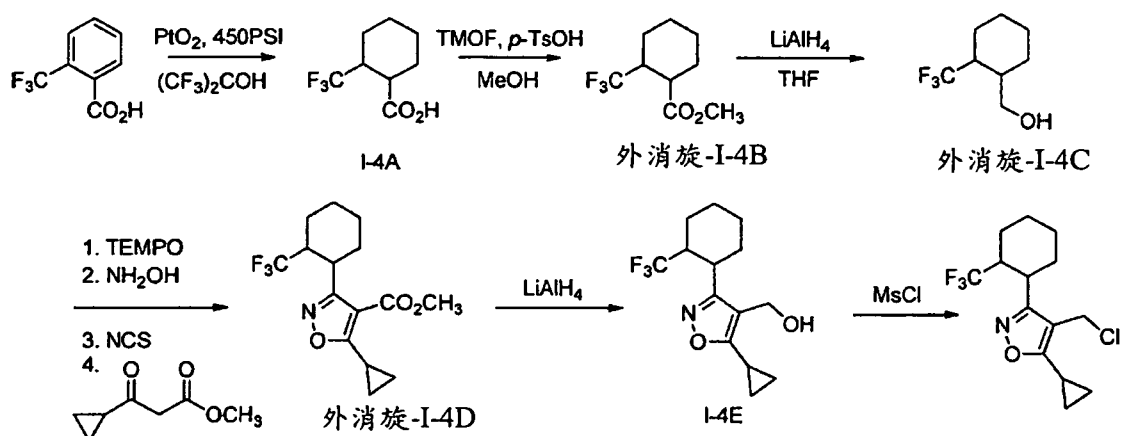
4-胺基-3-氟苯甲酸甲酯 (I-3B)。向維持氮氣氛圍之 2000 mL 圓底燒瓶中置入 3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (98 g, 492.46 mmol, 1.00 當量) 於乙酸乙酯: 甲醇 = 1:1 (1000 mL) 中之溶液。隨後添加 Pd/C (10 g, 10 重量%，德固賽 (Degussa) 型)。向燒瓶配備氮氣球，且在 30°C 下在氮氣氛圍下攪拌異質反應混合物 16 小時。濾出催化劑固體且在真空下濃縮濾液，得到所需產物 4-胺基-3-氟苯甲酸甲酯。

2-胺基-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯 (I-3C)。向 1000 mL 圓底燒瓶中置入 4-胺基-3-氟苯甲酸甲酯 (45 g, 266.27 mmol, 1.00 當量) 及 NaSCN (86 g, 1.06 mol, 3.99 當量) 於 AcOH (350 mL) 中之溶液中。此後接著在 0°C 下逐滴添加 Br₂ (42 g, 262.50 mmol, 0.99 當量) 於 AcOH (150 mL) 中之溶液持續 1 小時。在 30°C 下攪拌所得溶液 48 小時，隨後過濾固體。用 H₂O 稀釋所得溶液且用氫氧化銨調節 pH 值至 pH=8-9。藉由過濾收集所得沈澱物，得到呈黃色固體狀之所需產物 2-胺基-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯。

2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯 (I-3)。向 2000 mL 三頸圓底燒瓶中置入 CuBr₂ (61 g, 272.32 mmol, 1.54 當量) 於乙腈 (800 mL) 中之懸浮液。此後接著經 10 分鐘之過程在 0°C 下逐滴添加 t-BuONO (48 mL)。向此溶液中添加 2-胺基-

4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(40 g, 176.99 mmol, 1.00當量), 且在30℃下攪拌反應混合物48小時。隨後用EtOAc(1 L)稀釋反應混合物, 且用水(3×400 mL)及鹽水(3×400 mL)洗滌有機層, 經無水硫酸鈉乾燥, 且在真空下濃縮。將粗殘餘物施用至矽膠管柱(用乙酸乙酯/石油醚(1:100~1:5)溶離)上, 得到呈白色固體狀之2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯。LCMS (m/z): $C_9H_5BrFNO_2S$ 之計算值 $[M+1]^+=290$, 實驗值290。 ^1H -NMR: ($CDCl_3$, ppm): 8.22 (d, 1H, $J=0.9$ Hz), 7.86 (dd, 1H, $J=1.2, 9.6$ Hz), 3.99(s, 3H)。

中間物4



(反)-2-(三氟甲基)環己烷甲酸甲酯(外消旋-I-4B)。將2-(三氟甲基)環己烷甲酸(I-4A, JP 63051354 A 19880304, 42 g, 214 mmol)酸於甲醇(150 mL)中之溶液用原甲酸三甲酯(39 mL, 358 mmol)及 p -TsOH(3.7 g, 21.4 mmol)依次處理且回流48小時。隨後將反應物冷卻至室溫, 濃縮, 用EtOAc稀釋且用飽和 $NaHCO_3$ 及鹽水洗滌。將有機物乾燥($MgSO_4$), 過濾, 濃縮且蒸餾(50-52℃, 0.1 Torr), 得到呈

透明油狀之標題反式化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (s, 3H), 2.89 (dd, $J=4.7$, 4.7 Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.06(m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), MS m/z 211.1 ($M+1$)。

(反)-2-(三氟甲基)環己基)甲醇(外消旋-I-4C)。在緩慢添加氫化鋰鋁之THF溶液(1 M溶液, 250 mL)之情況下攪拌外消旋-1-4B(35 g, 166 mmol)於THF(250 mL)中之冷(0°C)溶液, 接著攪拌1小時。將反應物冷卻至 0°C , 攪拌且藉由逐滴添加1 N HCl(25 mL)來處理。添加另一體積之1 N HCl(500 mL)直至反應之鹽已溶解。隨後用 Et_2O 萃取反應物且收集有機相, 乾燥(MgSO_4), 過濾, 濃縮且蒸餾($73-76^\circ\text{C}$, 0.1 mmHg), 得到所需醇。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.78 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), MS m/z 165.1 ($M - \text{H}_2\text{O}$)。

5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)環己基)-異噁唑-4-甲酸甲酯(外消旋-I-4D)。用TEMPO(242 mg, 1.55 mmol)處理外消旋-4-C(28.3 g, 155 mmol)及三氟異氰尿酸(37.9 g, 163 mmol)於 CH_2Cl_2 (310 mL)中之冷(0°C)溶液且攪拌反應物2小時。隨後依次用飽和 Na_2CO_3 溶液(100 mL)及1 M HCl(50 mL)洗滌反應物, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾, 蒸發且再溶解於乙醇(15 mL)中。隨後將此溶液冷卻至 0°C 且用50%(水溶液)脛胺(11.4 mL)處理, 且使其溫至室溫並攪拌隔夜。在真空中移除揮發物且用 EtOAc 萃取。收集有機物, 乾燥

(MgSO₄)，過濾且濃縮。將粗肟(27.5 g, 141 mmol)溶解於DMF(200 mL)中且藉由逐份添加*N*-氯代丁二醯亞胺(21.1 g, 157 mmol)來處理。將反應物緩慢溫至室溫且攪拌1小時。用飽和NaCl(水溶液)處理反應物且用Et₂O萃取。收集有機物，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮且層析(SiO₂，線性梯度，0-80% EtOAc之己烷溶液)，得到氯-肟，將其溶解於甲醇(5 mL)中。

在另一燒瓶中，用甲醇鈉(25重量%甲醇溶液，30 mL)處理3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯(23.7 g, 170 mmol)於甲醇(35 mL)中之冷(0°C)溶液。攪拌20分鐘後，藉由逐滴添加已於甲醇中之氯-肟來處理反應物。將反應物溫至室溫且攪拌30分鐘。在真空中濃縮反應物且用EtOAc稀釋。用飽和NaCl(水溶液)及飽和NaHCO₃(水溶液)洗滌有機物。收集有機物，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮且層析(SiO₂，線性梯度，0-80% EtOAc之己烷溶液)，得到呈油狀之所需酯。

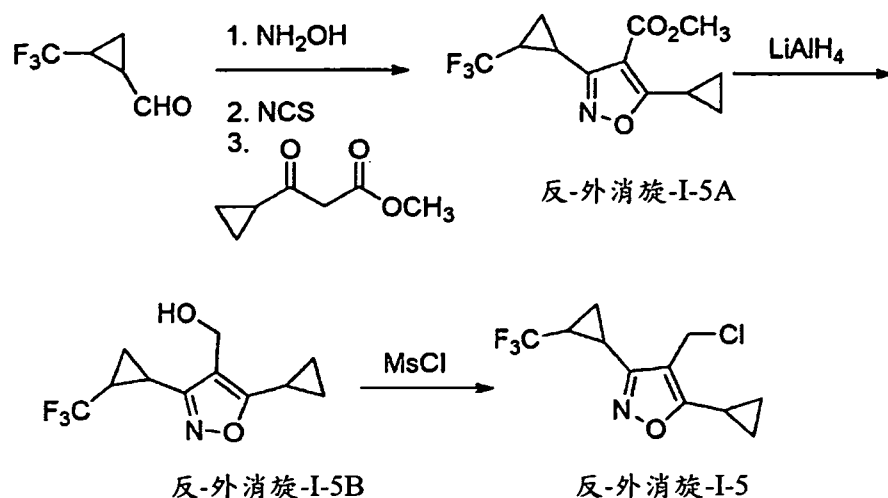
(5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲醇(I-4E)。藉由逐滴添加氫化鋰鋁(26.6 mL, 1 M THF溶液)來處理外消旋-4-D(5.1 g, 20.5 mmol)於THF(70 mL)中之冷(0°C)溶液。攪拌2小時後，將反應物冷卻至0°C且藉由逐滴添加1 N HCl(水溶液)來處理直至溶液持續。隨後用EtOAc萃取反應物。將有機相乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮且層析(SiO₂，線性梯度，0-80% EtOAc之己烷溶液)，得到標題化合物之外消旋混合物，使用在30°C下用85% CO₂/15% MeOH溶劑系統溶離之4.6×100 mm ChiralPak AD-

H管柱進行解析。收集在1.82分鐘溶離之峰。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.52 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.97-1.66 (m, 5H), 1.52 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), MS m/z 290.1 ($M+1$)。

4-(氯甲基)-5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)環己基)異噁唑(I-4)。依次用修尼格氏鹼(Hunig's base)(953 μL , 6.8 mmol)及甲烷磺醯氯(508 μL , 6.5 mmol)處理(5-環丙基-3-((1S,2S)-2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲醇(1.8 g, 6.2 mmol)於二氯甲烷中之冷(0°C)溶液。攪拌6小時後，用 H_2O 處理反應物且分離各相。收集有機相，乾燥(MgSO_4)，過濾，濃縮且層析(SiO_2 ，線性梯度，0-80% EtOAc之己烷溶液)，得到標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.48 (dd, $J=36.5, 12.6$ Hz, 2H), 3.48 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.15 (ddd, $J=25.5, 12.8, 3.6$ Hz, 1H), 2.04-1.87 (m, 4H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), MS m/z 308.1 ($M+1$)。

中間物5

4-(氯甲基)-5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)環丙基)異噁唑(外消旋-5)



5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)環丙基)異噁唑-4-甲酸甲酯(外消旋-I-5A)。用50%(水溶液)羥胺(1.3 mL)處理(1S,2S)-2-(三氟甲基)-環丙烷甲醛(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1984, 1907-1915; 2.0 g, 14.5 mmol)於乙醇(5 mL)中之冷(0℃)溶液且使其溫至室溫並攪拌隔夜。在真空中移除揮發物且用EtOAc萃取。收集有機物，乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮。將粗肟(1.0 g, 6.5 mmol)溶解於DMF(11.3 mL)中且藉由逐份添加N-氯代丁二醯亞胺(980 mg, 7.3 mmol)來處理。將反應物緩慢地溫至室溫且攪拌1小時。用飽和NaCl(水溶液)處理反應物且用Et₂O萃取。收集有機物，乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮，得到粗氯-肟，將其溶解於甲醇(5 mL)中。

在另一燒瓶中，用甲醇鈉(25重量%甲醇溶液，1.55 mL)處理3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯(930 mg, 6.5 mmol)於甲醇(15 mL)中之冷(0℃)溶液。攪拌15分鐘後，藉由逐滴添加已於甲醇中之氯-肟來處理反應物。將反應物溫至室溫

且再攪拌30分鐘。在真空中濃縮反應物且用EtOAc稀釋。用飽和NaCl(水溶液)及飽和NaHCO₃(水溶液)洗滌有機物。收集有機物，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮且層析(SiO₂，線性梯度，0-80% EtOAc之己烷溶液)，得到呈油狀之所需酯。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.89 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.22 (m, 4H), MS m/z 276.1 (M+1)。

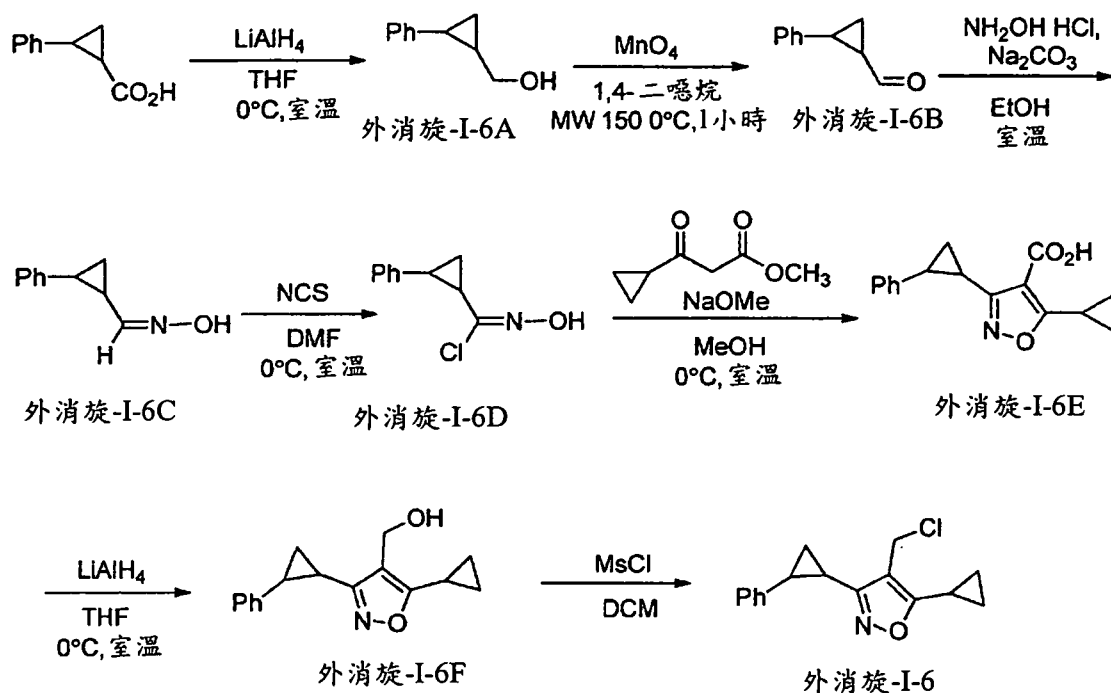
(5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)-環丙基)異噁唑-4-基)甲醇(外消旋-I-5B)。藉由逐滴添加氫化鋰鋁(1.4 mL, 1 M THF溶液)來處理5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)-環丙基)異噁唑-4-甲酸甲酯(193 mg, 0.7 mmol)於THF(2.3 mL)中之冷(0°C)溶液。攪拌2小時後，將反應物冷卻至0°C且藉由逐滴添加1 N HCl(水溶液)來處理直至溶液持續。隨後用EtOAc萃取反應物。將有機相乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮且層析(SiO₂，線性梯度，0-80%，EtOAc之己烷溶液)，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.63 (d, J=4.5 Hz, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.67 (dd, J=5.1, 4.9 Hz, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), MS m/z 248.1 (M+1)。

4-(氯甲基)-5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)-環丙基)異噁唑(外消旋-I-5)。依次用三乙胺(230 μL)及甲烷磺醯氯(45 μL, 0.58 mmol)處理(5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)-環丙基)異噁唑-4-基)甲醇(136 mg, 0.55 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液。攪拌2小時後，用H₂O處理反應物且分離各

相。收集有機相，乾燥 (MgSO_4)，過濾，濃縮且層析 (SiO_2 ，線性梯度，0-80% EtOAc之己烷溶液)，得到標題化合物。MS m/z 266.1 ($M+1$)。

中間物 6

4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑(外消旋-I-6)



(反-2-苯基環丙基)甲醇(外消旋-I-6A)。向市售反-乙基苯基環丙烷甲酸(3.0 g, 18.5 mmol)於無水THF(27 mL)中之溶液中逐滴添加氫化鋁鋁(24 mL, 1 M THF溶液)，且冷卻至 0°C 。在室溫下攪拌14小時後，將反應混合物冷卻至 0°C 且隨後藉由逐滴添加 H_2O (1.6 mL)、15% NaOH (1.6 mL)、 H_2O (2.4 mL)及接著逐滴添加 Na_2SO_4 來淬滅且在真空中過濾，得到反-2-苯基環丙基)甲醇，其不經純化即使用。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.22-720 (m, 2H), 7.12-

7.08 (1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.61 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.29-1.21 (m, 1H), 0.88-0.79 (m, 2H)。MS m/z 149.2 ($M+1$)。

反-2-苯基環丙烷甲醛(外消旋-I-6B)。向(反-2-苯基環丙基)甲醇(外消旋-I-6A)(1.5 g, 10.1 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加 MnO_4 (4.4 g, 50.1 mmol)。在微波照射下在 $150^\circ C$ 下加熱深色混合物0.5小時。經由矽藻土過濾反應混合物且用EtOAc洗滌。收集濾液，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色油狀之反-2-苯基環丙烷甲醛(0.89 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 3H), 2.27-2.65 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H)。MS m/z 147.2 ($M+1$)。

反-2-苯基環丙烷甲醛肟(外消旋-I-6C)。用羥胺鹽酸鹽(0.43 g, 6.1 mmol)及 Na_2CO_3 處理反-2-苯基環丙烷甲醛(外消旋-I-6B)(0.89 g, 6.1 mmol)於EtOH(12 mL)中之溶液且冷卻至 $0^\circ C$ 。使反應混合物溫至室溫且攪拌12小時。在真空中移除揮發物且用EtOAc萃取。收集有機物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到反-2-苯基環丙烷甲醛肟，其不經進一步純化即使用。

反-N-羥基-2-苯基環丙烷亞胺甲鹽氣(外消旋-I-6D)。向粗製反-2-苯基環丙烷甲醛肟(外消旋-I-6C)(0.4 g, 2.51

mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中逐份添加N-氯代丁二醯亞胺(0.37 g, 2.7 mmol)且在0°C下冷卻。將反應混合物緩慢地溫至室溫且攪拌14小時。用飽和NaCl(水溶液)淬滅反應且用Et₂O萃取。收集有機物，用水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析(利用己烷-EtOAc, 5%至20%梯度作為溶離劑)純化粗物質，得到反-N-羥基-2-苯基環丙烷亞胺甲醯氯。

5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑-4-甲酸(外消旋-I-6E)。將3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯(0.36 mL, 2.9 mmol)於甲醇(8 mL)中之溶液冷卻至0°C且用甲醇鈉(0.76 mL, 25重量% MeOH溶液)處理。攪拌20分鐘後，逐滴添加反-N-羥基-2-苯基環丙烷亞胺甲醯氯(外消旋-I-6D)(0.57 g, 2.9 mmol)於甲醇(0.5 mL)中之溶液。將反應混合物溫至室溫且攪拌1小時。在真空中濃縮反應物，用水稀釋且用二氯甲烷萃取。用6 N HCl酸化水溶液至pH=5且再用二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌有機物，經Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮，得到呈透明油狀之5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑-4-甲酸，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。MS m/z 270.1 (M+1)。

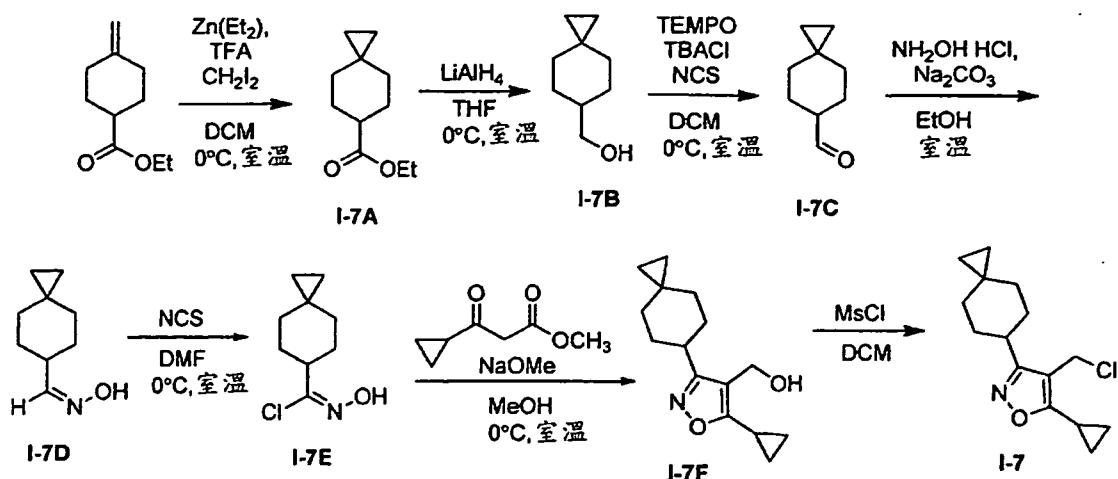
(5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑-4-基)甲醇(外消旋-I-6F)。向5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑-4-甲酸(外消旋-I-6E)(0.49 g, 1.82 mmol)於THF中之溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(4.5 mL, 1 M THF溶液)且冷卻至0°C。在室溫下攪拌12小時後，再將反應混合物冷卻至0°C且藉由逐滴添加

H₂O(0.5 mL)、15% NaOH(0.5 mL)、H₂O(1 mL)及接著逐滴添加Na₂SO₄來淬滅且在真空下經由矽藻土過濾。藉由矽膠管柱層析(利用DCM-EtOAc 0至5%梯度作為溶離劑)純化粗物質，得到(5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑-4-基)甲醇。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 5.00 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 2H), 2.39-2.35(m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.05-1.04 (m, 2H), 0.95-0.91 (m, 2H)。MS m/z 256.1 (M+1)。

4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑(外消旋-I-6)。向外消旋-I-6F(0.16 g, 0.63 mmol)於二氯甲烷(6 mL)及三乙胺(0.12 mL, 0.81 mmol)中之溶液中添加甲烷磺醯氯(0.06 mL, 0.81 mmol)且冷卻至0℃。攪拌6小時後，用水稀釋反應物且用DCM萃取有機物。用水、鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮，得到呈透明油狀之4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.32-7.18 (m, 5H), 4.82 (s, 1H), 2.41-2.36(m, 1H), 2.31-2.23 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.21-1.07 (m, 2H), 1.01-0.97(m, 2H)。MS m/z 273.1 (M+1)。

中間物 7

4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-6-基)異噁唑(I-7)



螺[2.5]辛烷-6-甲酸乙酯 (I-7A)。向冷卻至0°C的二乙基鋅(35 mL, 1 M己烷溶液)於DCM(30 mL)中之溶液逐滴添加TFA(2.7 mL, 35.0 mmol)於DCM(12 mL)中之溶液。在0°C下攪拌反應混合物1小時後, 緩慢地添加 CH_2I_2 (2.8 mL, 35.0 mmol)於DCM(12 mL)中之溶液且再攪拌混合物40分鐘。此後, 將4-亞甲基環己烷甲酸乙酯(2.36 g, 14.0 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液逐滴添加至燒瓶中且再攪拌反應混合物2小時。隨後用DCM稀釋反應混合物且用飽和 NH_4Cl 水溶液洗滌。收集有機層, 用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 濃縮, 得到油狀殘餘物, 其穿過短矽膠管柱, 得到螺[2.5]辛烷-6-甲酸乙酯。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.13 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.95-0.95 (m, 2H), 0.29-0.18 (m, 4H)。MS m/z 183 ($M+1$)。

螺[2.5]辛烷-6-基甲醇 (I-7B)。使用與先前關於製備醇I-6A所述類似之方案製備螺[2.5]辛烷-6-基甲醇。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.38 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J=6.4$

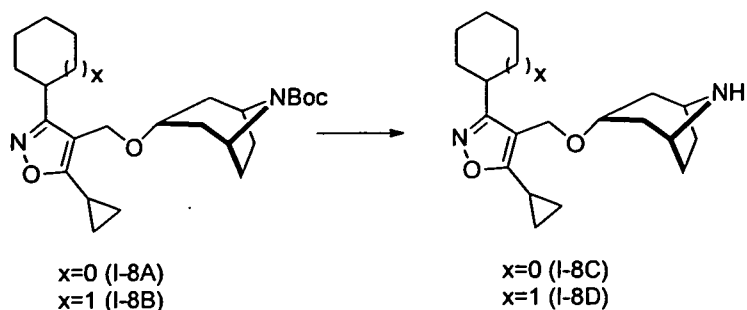
及 5.2 Hz, 2H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.35-1.32 (m, 1H), 1.06-1.05 (m, 2H), 0.87-0.84 (m, 2H), 0.25-0.22 (m, 2H), 0.13-0.11 (m, 2H)。MS m/z 141 ($M+1$)。

螺 [2.5] 辛烷 -6- 甲 醛 (I-7C)。 向 螺 [2.5] 辛烷 -6- 基 甲 醇 (1.83 g, 13 mmol) 於 二 氯 甲 烷 (60 mL) 中 之 溶 液 中 添 加 NaHCO_3 (30 mL 0.5 M 水 溶 液) 及 K_2CO_3 (30 mL 0.05 M 水 溶 液) 且 隨 後 冷 卻 至 0°C 。依 次 添 加 TEMPO (0.203 g, 1.3 mmol)、TBACl (0.361 g, 1.3 mmol) 及 NCS (0.36 g, 1.3 mmol)，且 在 室 溫 下 攪 拌 反 應 混 合 物 4 小 時。使 用 分 液 漏 斗 收 集 有 機 層 且 隨 後 用 鹽 水 洗 滌，經 Na_2SO_4 乾 燥。在 真 空 中 濃 縮 有 機 物 且 藉 由 矽 膠 管 柱 層 析 (利 用 20% 至 60% 己 烷 - DCM 之 梯 度 作 為 溶 離 劑) 純 化 粗 殘 餘 物，得 到 所 需 產 物 螺 [2.5] 辛 烷 -6- 甲 醛。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.67-1.48 (m, 4H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.31-0.29 (m, 2H), 0.22-0.20 (m, 2H)。MS m/z 139.0 ($M+1$)。

螺 [2.5] 辛 烷 -6- 甲 醛 肟 (I-7D)。 分 別 根 據 與 先 前 關 於 製 備 I-6C、I-6D 及 I-6E 所 述 類 似 之 方 案 製 備 N-羥 基 螺 [2.5] 辛 烷 -6- 亞 胺 甲 醯 氯 (I-7E)、(5-環 丙 基 -3-(螺 [2.5] 辛 烷 -6- 基) 異 噁 唑 -4- 基) 甲 醇 (I-7F)，且 不 經 純 化 即 用 於 下 一 步 驟。根 據 與 先 前 關 於 製 備 中 間 物 6 所 述 類 似 之 程 序 製 備 4-(氯 甲 基)-5-環 丙 基 -3-(螺 [2.5] 辛 烷 -6- 基) 異 噁 唑。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.79 (s, 2H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.64-1.55 (m,

2H), 1.10-1.06 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 4H), 0.32-0.2 (m, 4H)。

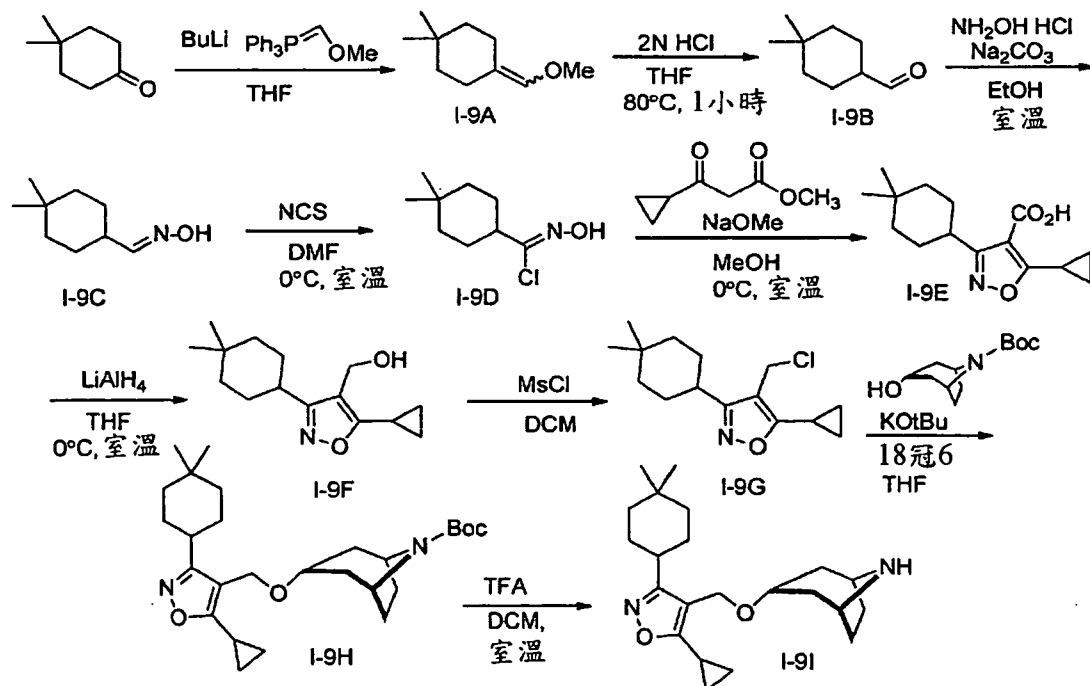
中間物 8



使用與關於製備中間物1所述類似之程序自相應的環戊烷甲醛或環己烷甲醛製備中間物I-8A [MS m/z 375.2 ($M - 'Bu+1$)]；I-8B [MS m/z 361.2 ($M - 'Bu+1$)]；I-8C及I-8D。

中間物 9

4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)異噁唑



4-(甲氧基亞甲基)-1,1-二甲基環己烷(I-9A)。向經烘乾之500 mL單頸圓底燒瓶中饋入溴化(甲氧基甲基)三苯基鏷(22.4 g, 65.4 mmol)及無水THF(40 mL)且隨後冷卻至-78°C。藉由注射器經10分鐘向此溶液中添加*n*-BuLi(2.8 M於己烷中, 23.3 mL, 65.4 mmol)。隨後將所得紅色內鎔鹽溶液溫至室溫, 攪拌3小時且冷卻至-78°C。經由注射器經10分鐘向此內鎔鹽溶液中添加4-二甲基-環己酮(5.5 g, 43.6 mmol)於無水THF(5 mL)中之溶液。在-78°C下攪拌1小時後, 將反應混合物緩慢地溫至室溫且攪拌10小時。隨後將反應混合物冷卻至0°C, 用NaHCO₃水溶液(60 mL)淬滅且用乙醚(3×60 mL)萃取。用鹽水(60 mL)洗滌有機層且經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。藉由二氧化矽層析(使用己烷-Et₂O等濃度20%作為溶離劑)純化殘餘物, 得到呈透明油狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (bs, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.18 (ddd, *J*=12.8, 6.4, 1.2 Hz, 2H), 1.95 (ddd, *J*=12.8, 6.4, 1.2 Hz, 2H), 1.27 (ddd, *J*=12.8, 6.8, 2.0 Hz, 4H), 0.91 (s, 6H)。根據LCMS無離子化。

4,4-二甲基環己烷甲醛(I-9B)。將燒瓶中4-(甲氧基亞甲基)-1,1-二甲基環己烷(2.3 g, 14.9 mmol)於4:1 THF/2 N HCl混合物(100 mL)中之溶液回流1小時。在真空中移除揮發物且將殘餘物冷卻至0°C且用1 N NaOH中和並用Et₂O(3×60 mL)萃取。用水(50 mL)、鹽水(60 mL)洗滌有機層且經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。藉由層析(利用己烷-DCM 10%線性梯度作為溶離劑)純化殘餘物, 得到呈透明

油狀之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.64 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.59-1.40 (m, 5H), 1.25-1.18 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。根據LCMS無離子化。

藉由遵循與關於I-6C所述相同之方案使4,4-二甲基環己烷甲醛與羥胺鹽酸鹽反應來製備4,4-二甲基環己烷甲醛肟(I-9C)。MS m/z 156.1 (M+1)。

藉由遵循與關於I-6B所述相同之方案使4,4-二甲基環己烷甲醛肟與N-氯代丁二醯亞胺反應來製備N-羥基-4,4-二甲基環己烷亞胺甲醯氯(I-9D)。MS m/z 190.1 (M+1)。

藉由遵循與關於I-6E所述相同之方案使N-羥基-4,4-二甲基環己烷亞胺甲醯氯與3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯反應來製備5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)異噁唑-4-甲酸(I-9E)。MS m/z 264.1 (M+1)。

藉由遵循與關於I-6F所述相同之方案使5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)異噁唑-4-甲酸甲酯與 LiAlH_4 反應來製備(5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)異噁唑-4-基)甲醇(I-9F)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.56 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 2H), 1.14-1.10 (m, 2H), 1.04-1.01 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。MS m/z 250.1 (M+1)。

藉由遵循與先前關於中間物I-6所述類似之方案來製備4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)異噁唑(I-9G)。

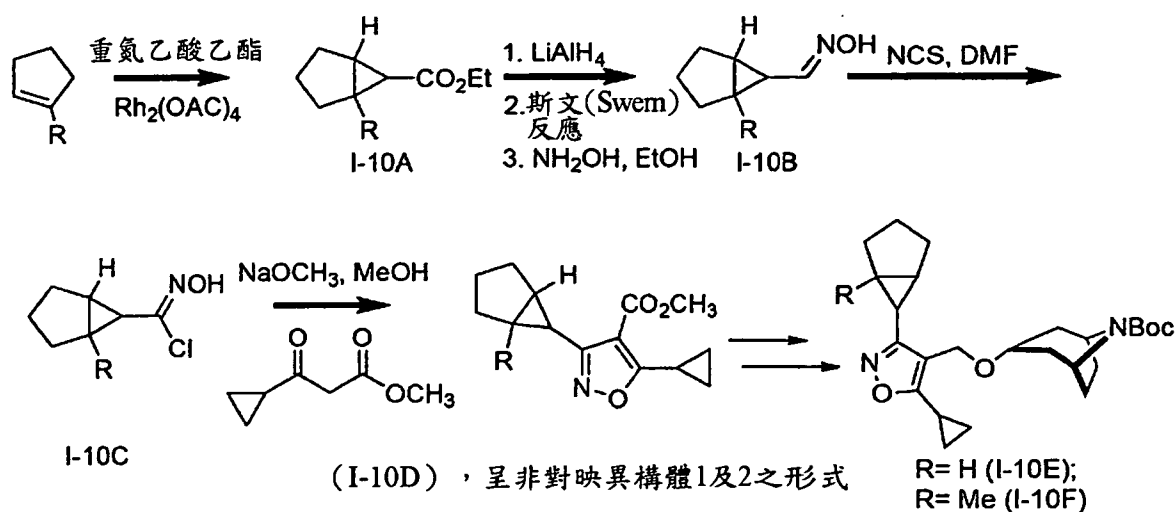
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.50 (s, 2H), 2.62-2.54 (m,

1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.31 (ddd, $J=25.2, 17.6, 5.6$ Hz, 2H), 1.16-1.04 (m, 2H), 1.03-1.04 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。MS m/z 268.1 (M+1)。

藉由遵循與先前關於實例13所述類似之方案來製備3-((5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(I-9H)。MS m/z 403.2 (M-56+1)。

藉由遵循與先前關於實例13所述類似之方案來製備4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)異噁唑(I-9I)。MS m/z 359.2 (M+1)。

中間物10



雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(I-10A)。藉由經由注射泵經5小時逐滴添加重氮乙酸乙酯(7.6 mL, 0.073 mol)於二氯甲烷(23 mL)中之溶液處理環戊烯(5.0 g, 0.073 mol)及 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2$ (23.8 mg, 0.073 mmol)於二氯甲烷(23 mL)中之

溶液。將反應物攪拌30分鐘且隨後穿過鹼性氧化鋁柱塞(以二氯甲烷作為溶離劑)以移除任何催化劑。在真空中濃縮反應物且層析(SiO_2 ，線性梯度，0-60% EtOAc之己烷溶液)，得到呈非對映異構體混合物形式之所需化合物。MS m/z 155.3 ($M+1$)。

雙環[3.1.0]己烷-6-甲醛肟(I-10B)。藉由逐滴添加氫化鋁鋁(44 mL, 1 M Et_2O 溶液)來處理I-10A(5.2 g, 0.034 mol)於THF(113 mL)中之冷(0°C)溶液。1小時後，將反應物再冷卻至 0°C 且藉由逐滴添加1 N HCl(水溶液)來處理直至溶液持續。隨後用EtOAc萃取反應物。收集有機相，乾燥(MgSO_4)，過濾且濃縮。蒸餾粗液體($62-67^\circ\text{C}$ ，在0.1 mmHg下)，得到呈非對映異構體混合物形式之所需物質。

藉由逐滴添加DMSO(3.4 mL, 0.047 mol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液來處理乙二醯氯(2.6 mL, 0.031 mol)於二氯甲烷(70 mL)中之冷(-78°C)溶液。2分鐘後，引入來自上文之醇(3.1 g, 0.028 mol)於30 mL二氯甲烷中之溶液。15分鐘後，逐滴引入三乙胺(19.3 mL)。隨後將反應物溫至室溫且用二氯甲烷及水稀釋。收集有機相，用1 N HCl(水溶液)、水、飽和 Na_2CO_3 (水溶液)、水及鹽水洗滌。隨後將有機相乾燥(MgSO_4)，過濾，濃縮且用乙醇(10 mL)稀釋。將乙醇溶液冷卻至 0°C 且用50%羥胺(水溶液)(2.2 mL)處理。將反應物溫至室溫且攪拌隔夜。在真空中濃縮反應物，用EtOAc稀釋，且隨後用水洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾且濃縮。MS m/z 126.2 ($M+1$)。

N-羥基雙環[3.1.0]己烷-6-亞胺甲醯氯(I-10C)。藉由逐份添加NCS(3.4 g, 0.026 mmol)來處理I-10B(2.9 g, 0.022 mol)於DMF(25 mL)中之冷(0°C)溶液。將反應物緩慢地溫至室溫且再攪拌1小時。用飽和NaCl(水溶液)處理反應物且用Et₂O萃取。將有機物乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮。粗物質不經進一步純化即繼續使用。MS m/z 160.1 (M+1)。

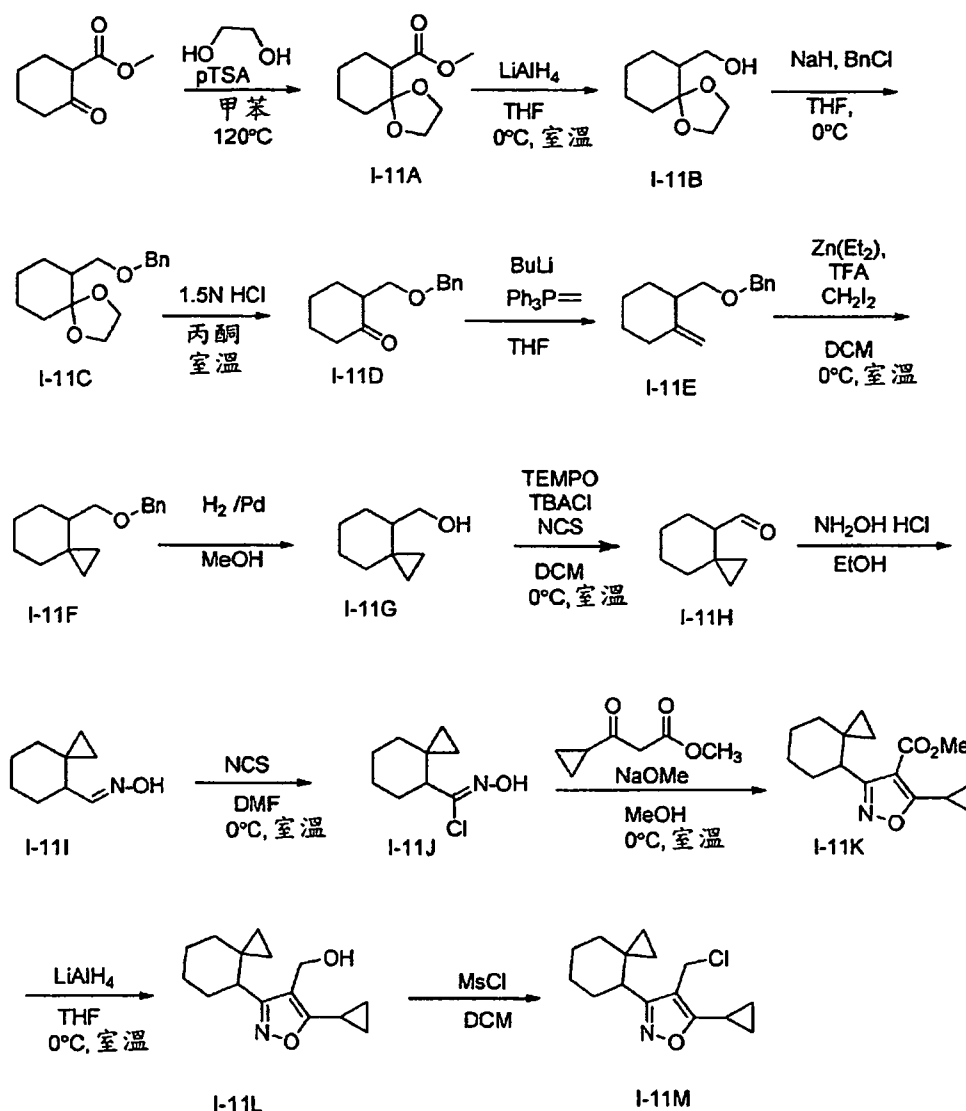
3-(雙環[3.1.0]己烷-6-基)-5-環丙基異噁唑-4-甲酸甲酯(I-10D)。藉由逐滴添加甲醇鈉之甲醇溶液(6.2 mL, 25重量%)來處理3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯(4.2 g, 0.030 mol)於甲醇(100 mL)中之冷(0°C)溶液。10分鐘後，引入中間物I-10C(3.7 g, 0.023 mol)。將反應物攪拌1小時且隨後在真空中濃縮，用水稀釋且用EtOAc萃取。用飽和NaHCO₃(水溶液)洗滌有機相且隨後乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮。純化粗殘餘物且藉由管柱層析(SiO₂，線性梯度，0-15% EtOAc之己烷溶液)分離異構體，得到所需產物。第一溶離峰(400 MHz, CDCl₃): δ 3.87 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.16 (dd, *J*=3.4, 3.2 Hz, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.20 (m, 2H), 1.13 (m, 2H); 第二溶離峰(400 MHz, CDCl₃): 3.85 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 7H), 1.42 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 0.37 (m, 1H); MS m/z 248.1 (M+1)。

遵循中間物9中類似之程序來製備3-((3-(雙環[3.1.0]己烷-6-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(I-10E)。MS m/z 373.2 (M-^tBu+1)。

遵循中間物9中類似之程序來製備3-((5-環丙基-3-(1-甲
基雙環[3.1.0]己烷-6-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]
辛烷-8-甲酸第三丁酯(I-10F)。MS m/z 387.3 (M-^tBu+1)。

中間物11

4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-4-基)異噁唑



1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-6-甲酸甲酯(I-11A)。向2-側氧基
環己烷甲酸酯(10.7 g, 68.5 mmol)於無水甲苯(80 mL)中之
溶液中添加乙二醇(38.2 mL, 685 mmol)及 pTSA(3.5 g,

20.55 mmol)且將反應混合物加熱至120℃持續18小時。隨後將混合物冷卻至0℃且小心地用碳酸鈉水溶液淬滅。分離揮發物且用乙醚(3×50 mL)萃取水溶液。用碳酸鈉(2×50 mL)、鹽水(60 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由層析(利用己烷-EtOAc 10%線性梯度作為溶離劑)純化殘餘物，得到呈透明油狀之標題化合物。MS m/z 201.1 (M+1)。

1,4-二氧雜螺[4.5]癸-6-基甲醇(I-11B)。向1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-6-甲酸甲酯(3.87 g, 19.3 mmol)於THF(40 mL)中之溶液中逐滴添加LiAlH₄且冷卻至0℃，且攪拌5小時。藉由隨後逐滴添加水(1.3 mL)、15% NaOH(1.3 mL)及水(2.6 mL)來淬滅反應且經由CELITE®墊過濾。濃縮濾液，得到呈透明油狀之標題化合物，其不經進一步純化即繼續用於下一步驟。MS m/z 173.1 (M+1)。

6-((苄氧基)甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷(I-11C)。將1,4-二氧雜螺[4.5]癸-6-基甲醇(2.3 g, 13.3 mmol)於THF(20 mL)中之溶液於冰浴中冷卻，用NaH(0.48 g, 20.0 mmol)處理。將反應混合物攪拌1小時且隨後逐滴添加苄基溴(2.4 mL, 20 mmol)於THF(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應5小時且隨後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。用水、鹽水洗滌有機層，且經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由二氧化矽層析(使用己烷-Et₂O 20%線性梯度)純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物。MS m/z 263.2 (M+1)。

2-((苄氧基)甲基)環己酮(I-11D)。用1.5 N HCl(18 mL)處

理 6-((苄氧基)甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷(2.4 g, 9.1 mmol)於丙酮(40 mL)中之溶液且在室溫下攪拌5小時。用碳酸鈉水溶液中中和反應混合物且在真空中移除揮發物。用 Et₂O(3×50 mL)萃取殘餘物且將經合併之有機層用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到呈淺黃色油狀之所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS *m/z* 219.1 (M+1)。

(((2-亞甲基環己基)甲氧基)甲基)苯(I-11E)。向經烘乾之 250 mL單頸圓底燒瓶中饋入溴化甲基三苯基磷(4.3 g, 12.3 mmol)及無水 THF(20 mL)且隨後冷卻至 -78°C。藉由注射器經10分鐘向此溶液中添加 *n*-BuLi(2.8 M於己烷中, 4.3 mL, 12.3 mmol)。隨後將所得紅色內鎢鹽溶液溫至室溫，攪拌3小時且冷卻至 -78°C。經由注射器經10分鐘向此內鎢鹽溶液中添加 2-((苄氧基)甲基)環己酮(1.8 g, 8.6 mmol)於無水 THF(5 mL)中之溶液。在 -78°C 下攪拌1小時後，將反應混合物緩慢地溫至室溫且攪拌10小時。此後將反應混合物冷卻至 0°C，用 NaHCO₃ 水溶液(60 mL)淬滅，且用乙醚(3×60 mL)萃取。用鹽水(60 mL)洗滌有機層且經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物層析(利用己烷-Et₂O 等濃度 10% 作為溶離劑)，得到呈透明油狀之標題化合物。MS *m/z* 217.1 (M+1)。

4-((苄氧基)甲基)螺[2.5]辛烷(I-11F)。藉由使用與關於螺[2.5]辛烷-6-甲酸乙酯(I-7A)所述相同之方案自(((2-亞甲基環己基)甲氧基)甲基)苯來製備此中間物。¹H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.31 (m, 4H), 7.29 (m, 1H) 4.49 (q, $J=12.4$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J=9.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 4H), 1.33-1.26 (m, 1H), 0.88-0.85 (m, 1H), 0.37-0.31 (m, 2H), 0.19-0.14 (m, 2H)。MS m/z 231.1 ($M+1$)。

螺[2.5]辛烷-4-基甲醇(I-11G)。向4-((苄氧基)甲基)螺[2,5]-辛烷(0.42 g, 1.8 mmol)於5:1 MeOH-EtOAc(12 mL)中之溶液中添加Pd/C(0.05 g, 5重量%, 50%含水德固賽型)。向燒瓶配備氫氣球, 且在室溫下在氫氣氛圍下攪拌異質反應混合物2小時。濾出催化劑固體且在真空下濃縮濾液, 得到所需產物呈透明油狀之螺[2.5]辛烷-4-基甲醇。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.74-3.62 (m, 2H), 3.48 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 3H), 1.27-1.24 (m, 1H), 1.12-1.11 (m, 1H), 0.96-0.95 (m, 1H), 0.41-0.37 (m, 1H), 0.29-0.17 (m, 3H)。MS m/z 123.1 ($M-17+1$)。

藉由遵循與關於I-7B所述相同之方案來製備螺[2.5]辛烷-4-甲醛(I-11H)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (s, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.67-2.56 (m, 4H), 1.48-1.34 (m, 4H), 0.95-0.92 (m, 1H), 0.62-0.57 (m, 1H), 0.51-0.46 (m, 1H), 0.35-0.32 (m, 2H)。MS m/z 139.1 ($M+1$)。

藉由遵循與關於I-6c所述相同之方案使螺[2.5]辛烷-4-甲醛與羥胺反應來製備螺[2.5]辛烷-4-甲醛肟(I-11I)。MS m/z 154.1 ($M+1$)。

藉由遵循與關於I-6B所述相同之方案使螺[2.5]辛烷-4-甲

醛肟與N-氯-丁二醯亞胺反應來製備N-羥基螺[2.5]辛烷-4-亞胺甲醯氯(I-11J)。MS m/z 188.0 (M+1)。

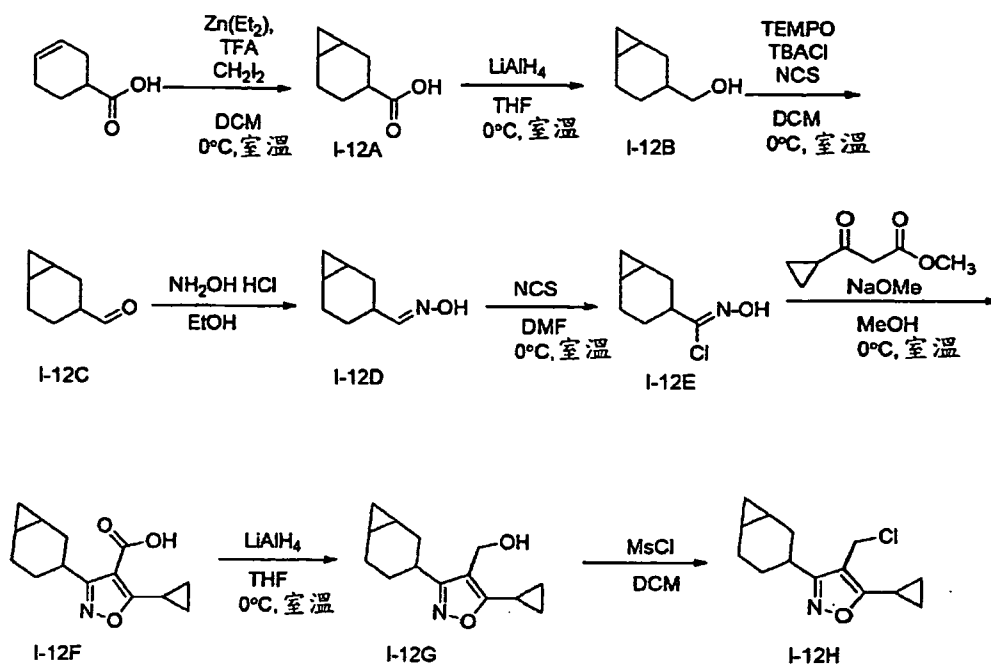
遵循與關於I-6E所述相同之方案自N-羥基螺[2.5]辛烷-4-亞胺甲醯氯及3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯來製備5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-4-基)異噁唑-4-甲酸(I-11K)。MS m/z 262.1 (M+1)。

遵循與關於I-6F所述相同之方案使5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-4-基)異噁唑-4-甲酸與 LiAlH_4 反應來製備(5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-4-基)異噁唑-4-基)甲醇(I-11L)。MS m/z 248.1 (M+1)。

遵循與關於I-6G所述相同之方案使5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-4-基)異噁唑-4-基)甲醇與甲烷磺醯氯反應來製備4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-4-基)異噁唑(I-11M)。MS m/z 266.1 (M+1)。

中間物12

3-(雙環[4.1.0]庚烷-3-基)-4-(氯甲基)-5-環丙基異噁唑



雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸 (I-12A)。 在 0°C 下將環己-3-烯甲酸 (1.8 g, 26 mmol) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液添加至 Et,Zn 於甲苯 (26 mL, 28.5 mmol) 中之 1.1 M 溶液中且攪拌所得懸浮液 15 分鐘。隨後逐滴添加二碘甲烷 (2.9 mL, 25.6 mmol) 於二氯甲烷 (3 mL) 中之溶液且在出現白色沈澱物時在室溫下攪拌淺黃色懸浮液隔夜。將反應混合物傾入 1 N HCl 中且用乙醚 (3×60 mL) 萃取。用 1 N KOH 萃取有機相。隨後用 1 N HCl 酸化水相且用二氯甲烷萃取。蒸發溶劑，得到呈白色固體狀之標題化合物；藉由 ^1H NMR 僅可偵測到一種非對映異構體。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.34-2.26 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.75-1.07 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 1H)。MS m/z 141.2 ($\text{M}+1$)。

藉由遵循與關於 I-6A 所述相同之方案使雙環[4.1.0]庚烷-

3-甲酸與 LiAlH_4 反應來製備雙環[4.1.0]庚烷-3-基甲醇)(I-12B)。MS m/z 248.1 (M+1)。

遵循與關於I-7B所述相同之方案自雙環[4.1.0]庚烷-3-基甲醇製備雙環[4.1.0]庚烷-3-甲醛(I-12C)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.57 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.01-1.96 (m 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.53-2.46 (m, 1H), 1.04-0.90 (m, 3H), 0.63 (ddd, $J=18.0, 8.8, 4.8$ Hz, 1H), -0.015 (q, $J=5.2$ Hz, 1H)。MS m/z 125.1 (M+1)。

藉由遵循與關於I-6c所述相同之方案使雙環[4.1.0]庚烷-3-甲醛與羥胺反應來製備雙環[4.1.0]庚烷-3-甲醛肟(I-12D)。MS m/z 140.1 (M+1)。

藉由遵循與關於I-6B所述相同之方案使雙環[4.1.0]庚烷-3-甲醛肟與N-氯-丁二醯亞胺反應來製備N-羥基雙環[4.1.0]庚烷-3-亞胺甲醯氯(I-12E)。MS m/z 174.0 (M+1)。

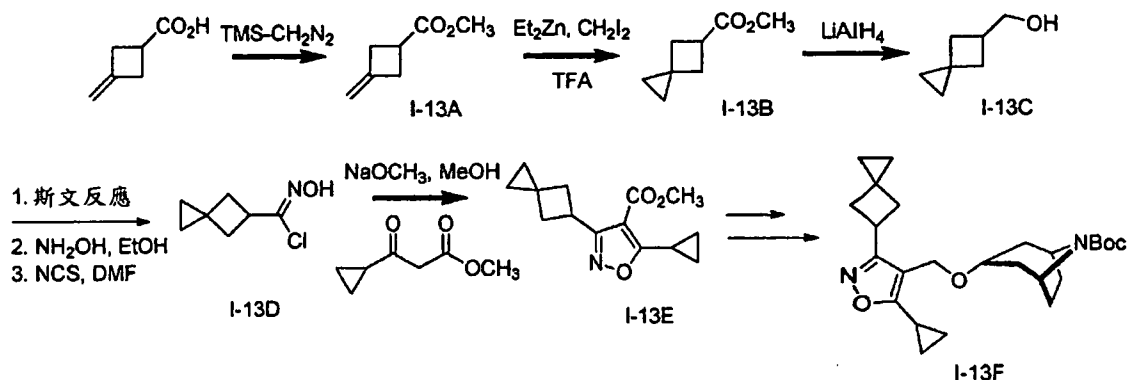
遵循與關於I-6E所述相同之方案自N-羥基雙環[4.1.0]庚烷-3-亞胺甲醯氯及3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯來製備3-(雙環[4.1.0]庚烷-3-基)-5-環丙基異噁唑-4-甲酸(I-12F)。MS m/z 248.1 (M+1)。

藉由遵循與關於I-6G所述相同之方案使3-(雙環[4.1.0]庚烷-3-基)-5-環丙基異噁唑-4-甲酸與 LiAlH_4 反應來製備3-(雙環[4.1.0]庚烷-3-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)甲醇(I-12G)。MS m/z 234.1 (M+1)。

藉由遵循與關於I-6G所述相同之方案使3-(雙環[4.1.0]庚

烷-3-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)甲醇與甲烷磺醯氯反應來製備4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-4-基)異噁唑(I-12H)。MS m/z 252.1 ($M+1$)。

中間物 13



3-亞甲基環丁烷甲酸甲酯(I-13A)。藉由逐滴添加(三甲基矽烷基)重氮甲烷(28.4 mL, 2.0 M之己烷溶液)來處理3-亞甲基環丁烷甲酸(WO2007/063391, 6.07 g, 54.1 mmol)於二氯甲烷(180 mL)及甲醇(18 mL)中之冷(0°C)溶液。30分鐘後, 添加1 mL濃HOAc且在真空中濃縮反應物。(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.78 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.88 (m, 2H); MS m/z 127.1 ($M+1$)。

螺[2.3]己烷-5-甲酸甲酯(I-13B)。藉由逐滴添加TFA(6.11 mL, 79.3 mL)於二氯甲烷(27 mL)中之溶液來處理二乙基鋅(79.3 mL, 1.0 M之己烷溶液)於二氯甲烷(66 mL)中之冷(0°C)溶液。攪拌1小時後, 隨後引入二碘甲烷(6.39 mL, 79.3 mmol)於二氯甲烷(27 mL)中之溶液。40分鐘後, 逐滴添加I-13A(4.00 g, 31.7 mmol)於二氯甲烷(10

mL)中之溶液。使反應物攪拌2小時且隨後用飽和 NH_4Cl (水溶液)淬滅。分離各相且收集有機相，乾燥(MgSO_4)，過濾，濃縮且蒸餾($42-44^\circ\text{C}$ ， 0.1 mmHg)，得到所需螺環。
 (400 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 0.43 (m, 4H); MS m/z 141.1 ($M+1$)。

螺[2.3]己烷-5-基甲醇(I-13C)。藉由逐滴添加氫化鋰鋁(18.6 mL, 1.0 M THF溶液)來處理I-13B(2.00 g, 14.3 mmol)於THF(48 mL)中之冷(0°C)溶液。攪拌2小時後，將反應物冷卻至 0°C 且藉由逐滴添加1 N HCl (水溶液)來處理直至溶液持續。隨後用EtOAc萃取反應物。將有機相乾燥(MgSO_4)，過濾，濃縮且蒸餾($51-52^\circ\text{C}$ ， 0.1 mmHg)，得到所需物質。(400 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 0.38 (m, 4H); MS m/z 113.2 ($M+1$)。

N-羥基螺[2.3]己烷-5-亞胺甲醯氯(I-13D)。藉由逐滴添加DMSO(0.74 mL)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液來處理乙二醯氯(0.58 mL, 6.7 mmol)於二氯甲烷(13 mL)中之冷(-78°C)溶液。2分鐘後，引入I-13C(684 mg, 6.10 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液。15分鐘後，逐滴引入三乙胺(4.25 mL)。隨後將反應物溫至室溫且用二氯甲烷及水稀釋。收集有機相且用1 N HCl (水溶液)、水、飽和 Na_2CO_3 (水溶液)、水及鹽水洗滌。將有機相乾燥(MgSO_4)，過濾且濃縮。將粗物質溶於乙醇(10 mL)中且用50%羥胺(0.56 mL)處理。攪拌隔夜後，在真空中濃縮反應

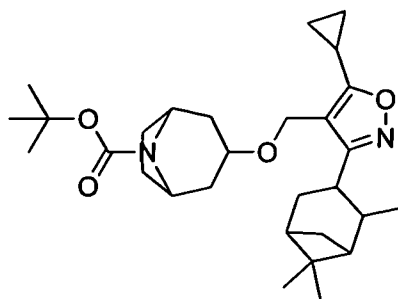
物。用 DMF(3.5 mL)稀釋此殘餘物且冷卻至 0°C。引入 NCS(0.91 g, 6.8 mmol)且將反應物緩慢地溫至室溫並攪拌 2 小時。用飽和 NaCl(水溶液)處理反應物且用 Et₂O 萃取。用鹽水洗滌有機物且隨後乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮。MS m/z 160.1 (M+1)。

5-環丙基-3-(螺[2.3]己烷-5-基)異噁唑-4-甲酸甲酯(I-13E)：藉由逐滴添加甲醇鈉之甲醇溶液(1.65 mL, 25 重量%)來處理 3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯(1.13 g, 7.93 mmol)於甲醇(26 mL)中之冷(0°C)溶液。10 分鐘後，引入 I-13D(0.97 g, 6.1 mmol)。將反應物攪拌 1 小時且在真空中濃縮。用水稀釋殘餘物且用 EtOAc 萃取。用飽和 NaHCO₃(水溶液)洗滌有機相且隨後乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，線性梯度，0-10% EtOAc 之己烷溶液)純化粗殘餘物，得到所需螺環。(400 MHz, CDCl₃) δ 3.96 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.51 (m, 2H), 0.39 (m, 2H)；MS m/z 248.2 (M+1)。

遵循與中間物 1 中相同之程序製備 3-((5-環丙基-3-(螺[2.3]己烷-5-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(I-13F)。MS m/z 373.3 (M - 'Bu+1)。

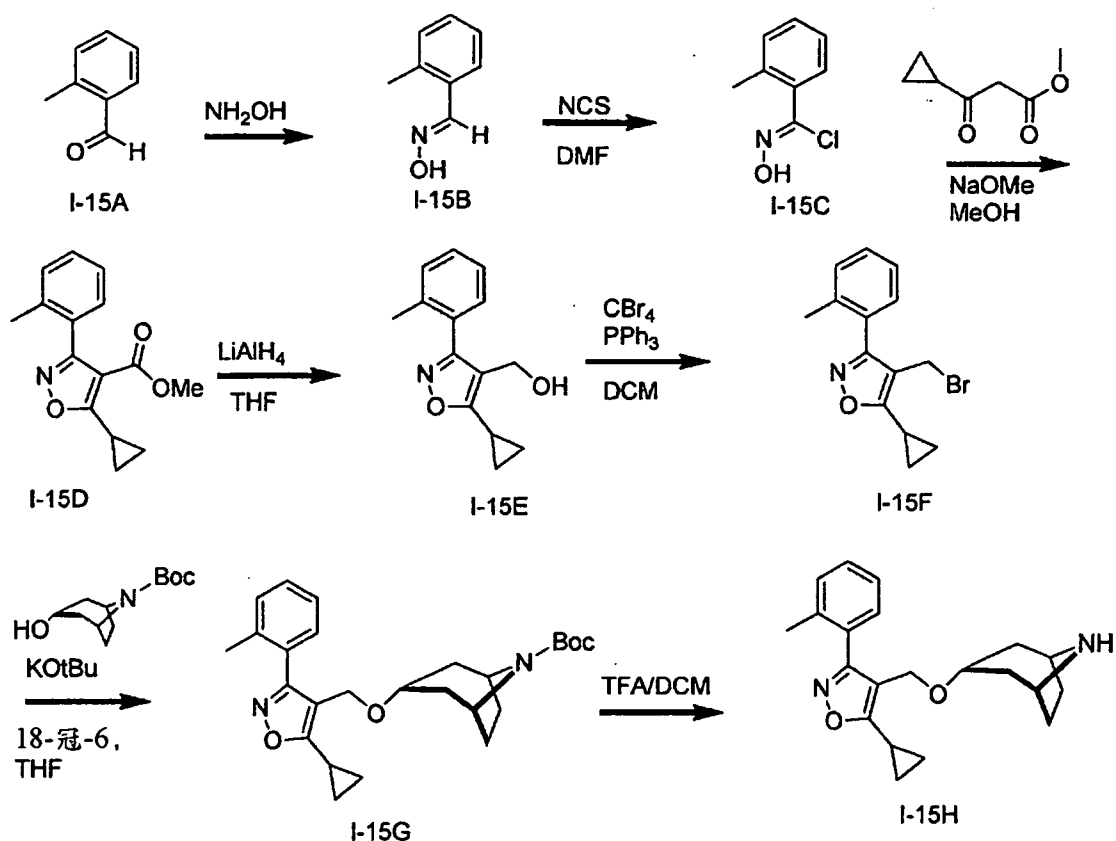
中間物 14

3-((5-環丙基-3-(2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚烷-3-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



遵循中間物 13 中類似之程序自市售 2,6,6-三甲基雙環 [3.1.1]庚烷-3-甲酸製備 3-((5-環丙基-3-(2,6,6-三甲基雙環 [3.1.1]庚烷-3-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。MS m/z 429.3 ($M - tBu + 1$)。

中間物 15



(E)-2-甲基苯甲醛肟(I-15B)。在 0°C 下將氫氧化鈉(2.00 g，

50.0 mmol, 1.19當量)於水(25 mL)中之溶液添加至經攪拌之羥胺鹽酸鹽(3.30 g, 47.8 mmol, 1.15當量)於水(25 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌所得溶液10分鐘。隨後經5.0分鐘緩慢地添加2-甲基苯甲醛(5.00 g, 41.6 mmol, 1.00當量)於乙醇(25 mL)中之溶液。使所得溶液在室溫下再攪拌1小時。用H₂O(100 mL)稀釋溶液, 用乙酸乙酯(120 mL)萃取, 且合併有機層, 用鹽水(100 mL)洗滌, 經硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮, 得到呈灰白色結晶固體狀之(E)-2-甲基苯甲醛肟。MS *m/z* 136.0 (M+1)。

(Z)-N-羥基-2-甲基苯甲亞胺鹽氯(I-15C)。將N-氯代丁二醯亞胺(6.22 g, 46.59 mmol, 1.12當量)逐份添加至經攪拌之(E)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛肟(5.62 g, 41.6 mmol, 1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(25 mL)中之溶液中, 保持內部溫度低於25°C。在室溫下攪拌反應混合物1小時。用水(100 mL)稀釋所得溶液且用乙酸乙酯(2×75 mL)萃取。合併有機層, 用鹽水(5×100 mL)洗滌, 經硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮, 得到呈淺黃色結晶固體狀之(Z)-N-羥基-2-甲基苯甲亞胺鹽氯。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12.32 (s, 1H), 7.46 -7.28 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), MS *m/z* 169.9, 171.9 (M+1, Cl₃₅/Cl₃₇同位素型式)。

5-環丙基-3-(鄰甲苯基)異噁唑-4-甲酸甲酯(I-15D)。將3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯(5.23 g, 36.8 mmol)及(Z)-5-環丙基-N-羥基-3-(鄰甲苯基)異噁唑-4-亞胺甲鹽氯(6.23 g, 36.8 mmol)組合於無水甲醇(50 mL)中且在氮氣氛圍下冷卻

至 0°C。逐滴添加甲醇鈉(25%於甲醇中, 11.0 mL, 44.2 mmol, 1.2 eq)且使混合物經1小時溫至室溫。用乙酸乙酯(120 mL)及水(100 mL)稀釋混合物。分離有機層且用鹽水(75 mL)洗滌, 隨後經硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2 , 線性梯度, 0-100%乙酸乙酯之己烷溶液)純化油狀物, 得到所需產物。MS m/z 258.0 (M+1)。

(5-環丙基-3-(鄰甲苯基)異噁唑-4-基)甲醇(I-15-E)。將氫化鋰鋁(1 M於四氫呋喃中, 29 mL, 29 mmol, 2.5 eq)添加至填充有氮氣之乾燥三頸燒瓶中且冷卻至 0°C。將5-環丙基-3-(鄰甲苯基)異噁唑-4-甲酸甲酯(3.02 g, 11.7 mmol)溶解於四氫呋喃(40 mL)中且逐滴添加至燒瓶中, 確保內部溫度保持低於 -10°C。將混合物攪拌1小時, 隨後逐滴添加乙酸乙酯(1.3 mL), 保持溫度低於 0°C, 接著逐滴添加水(1.3 mL), 注意一直劇烈攪拌混合物。逐滴添加氫氧化鈉溶液(3.9 mL, 15 重量%溶液)且再劇烈攪拌混合物30分鐘, 升溫至室溫。經由矽藻土墊過濾混合物, 用乙酸乙酯(120 mL)洗滌。用水(100 mL)及鹽水(75 mL)洗滌有機物, 隨後經硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮並藉由管柱層析(SiO_2 , 線性梯度, 0-100%乙酸乙酯之己烷溶液)純化, 得到所需產物。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{MeOH-}d_4$, 400 MHz) δ 7.41-7.26 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.19-1.15 (m, 4H), MS m/z 230.0 (M+1)。

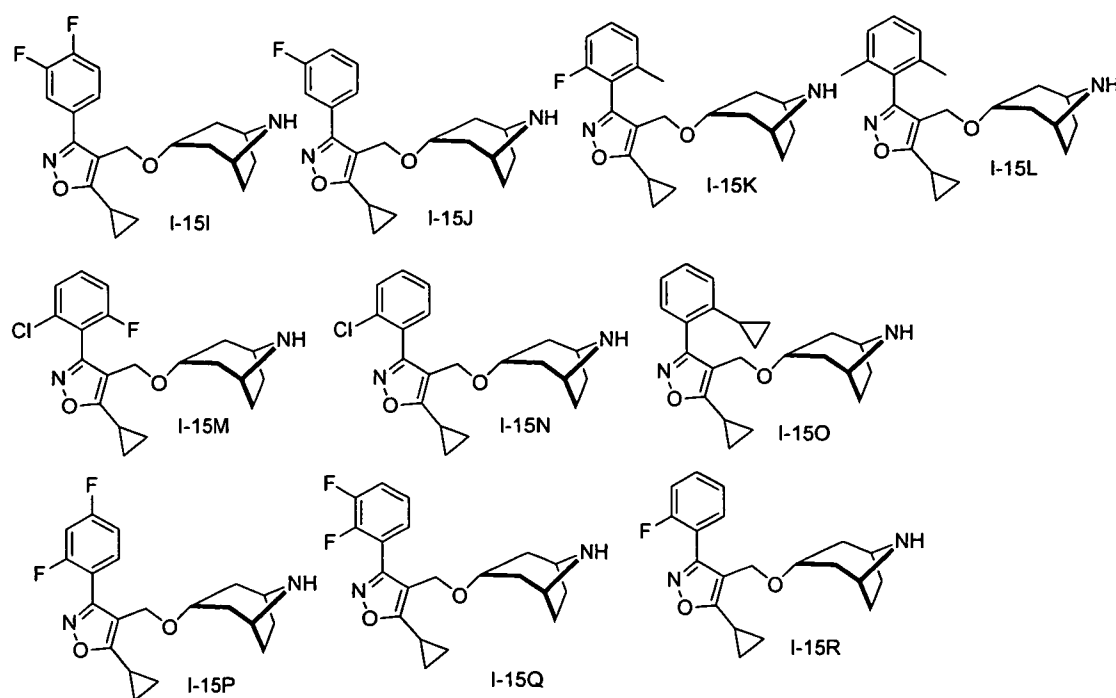
4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(鄰甲苯基)異噁唑(I-15F)。向 100 mL圓底燒瓶中置入(5-環丙基-3-(鄰甲苯基)異噁唑-4-

基) 甲醇 (1.86 g, 8.11 mmol)、三苯基膦 (3.50 g, 12.2 mmol, 1.5 當量) 及二氯甲烷 (50 mL)。攪拌混合物直至完全溶解, 且隨後經由套管緩慢地逐滴添加至經攪拌之四溴化碳 (4.00 g, 12.2 mmol, 1.5 eq) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液中。攪拌溶液 1 小時且隨後在真空中蒸發溶劑。藉由矽膠層析 (使用 0-50% 梯度之乙酸乙酯/己烷) 純化粗殘餘物。獲得呈黃色油狀之所需產物。MS m/z 292.0/294.0 ($M+1$, Br_{79}/Br_{81} 同位素型式)。

3-((5-環丙基-3-(鄰甲苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(I-15G)。用氮氣淨化燒瓶且隨後饋入 N-Boc-降托品 (1.64 g, 7.20 mmol)、18-冠-6 (1.59 g, 6.00 mmol) 及無水四氫呋喃 (60 mL)。逐份添加第三丁醇鉀 (1.34 g, 12.0 mmol), 且在氮氣下劇烈攪拌混合物 1 小時。逐滴添加 4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(鄰甲苯基)異噁唑 (1.75 g, 6.00 mmol) 於四氫呋喃 (20 mL, 無水) 中之溶液, 且在氮氣下攪拌反應混合物 1 小時。在真空中縮減溶劑且用水 (100 mL) 及乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋混合物。分離有機層, 經硫酸鎂乾燥, 且在真空中蒸發。藉由矽膠層析 (使用 0-100% 乙酸乙酯/己烷之梯度) 純化粗殘餘物, 得到呈黃色油狀之所需產物。MS m/z 439.2 ($M+1$)。

4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(鄰甲苯基)異噁唑(I-15H)。在室溫下將先前之胺 3-((5-環丙基-3-(鄰甲苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (1.60 g, 3.65 mmol) 溶解於三氟乙酸

之二氯甲烷溶液(30 mL, 20%溶液)中。在室溫下攪拌溶液1小時且蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(125 mL)中, 用碳酸氫鈉飽和溶液(100 mL)洗滌, 用硫酸鎂乾燥有機層且在真空中蒸發。藉由矽膠層析(使用0-20%乙醇/二氯甲烷之梯度)純化粗殘餘物, 得到呈無色油狀之所需產物。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.44 (bs, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.83 (bs, 2H), 3.55 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.96-1.70 (m, 8H), 1.16-1.06 (m, 4H)。MS *m/z* 339.2 (M+1)。



根據與關於(I-15H)所述相同之程序自3,4-二氟苯甲醛製備4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(3,4-二氟苯基)異噁唑(I-15I)。MS *m/z* 343.1 (M+1)。

根據與關於(I-15H)所述相同之程序自3-氟苯甲醛製備4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(3-氟苯基)異噁唑(I-15J)。MS m/z 343.1 (M+1)。

根據與關於(I-15H)所述相同之程序自2-氟-6-甲基-苯甲醛製備4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)異噁唑(I-15K)。NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.54 (bs, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.81 (bs, 2H), 3.52 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.95-1.66 (m, 8H), 1.20-1.06 (m, 4H)。MS m/z 357.2 (M+1)。

根據與關於(I-15H)所述相同之程序自2,6-二甲基苯甲醛製備4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)異噁唑(I-15L)。MS m/z 353.2 (M+1)。

根據與關於(I-15H)所述相同之程序自2-氯-6-氟苯甲醛製備4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基異噁唑(I-15M)。MS m/z 377.1, 379.1 (M+1, Cl₃₅/Cl₃₇同位素型式)。

根據與關於(I-15H)所述相同之程序自2-環丙基苯甲醛製備4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-3-(2-氯苯基)-5-環丙基異噁唑(I-15N)。MS m/z 359.1 (M+1)。

根據與關於(I-15H)所述相同之程序自2-氯苯甲醛製備4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)異噁唑(I-15O)。MS m/z 365.2 (M+1)。

根據與關於(I-15H)所述相同之程序自2,4-二氟苯甲醛製

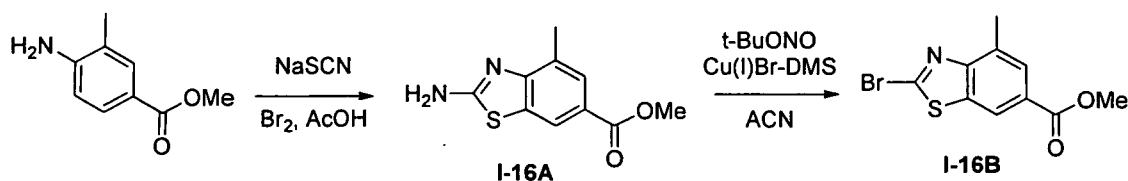
備 4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)異噁唑(I-15P)。MS m/z 361.2 ($M+1$)。

根據與關於(I-15H)所述相同之程序自 2,3-二氟苯甲醛製備 4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2,3-二氟苯基)異噁唑(I-15Q)。MS m/z 361.2 ($M+1$)。

根據與關於(I-15H)所述相同之程序自 2-氟苯甲醛製備 4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-氟苯基)異噁唑(I-15R)。MS m/z 343.2 ($M+1$)。

中間物 16

2-溴-4-甲基-苯并噻唑-6-甲酸甲酯(I-16B)



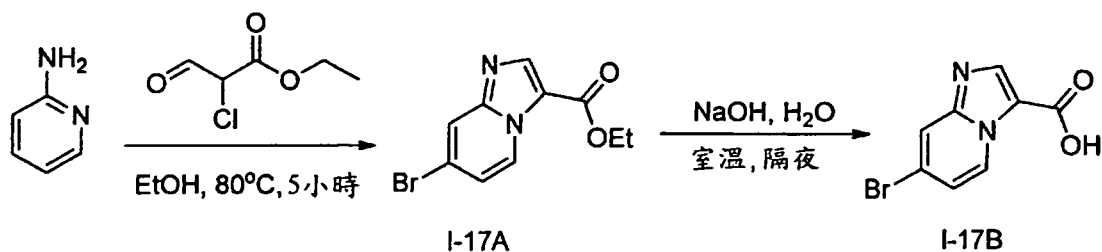
2-氨基-4-甲基-苯并噻唑-6-甲酸甲酯(I-16A)。向 500 mL 圓底燒瓶中置入冷卻至 0°C 的 4-氨基-3-甲基苯甲酸甲酯 (4.00 g, 24.2 mmol, 1.00 當量) 及 NaSCN (7.00 g, 86.4 mol, 3.57 當量) 於 AcOH (90 mL) 中之溶液。此後接著經 20 分鐘逐滴添加 Br₂ (3.9 g, 25 mmol, 1.0 當量) 於 AcOH (25 mL) 中之溶液，保持在 0°C 下。使所得溶液自己溫至室溫 (經約 10 分鐘) 且在室溫下攪拌 48 小時。此時，濾出反應物之固體。用 100 mL H₂O 稀釋所得溶液。用氨將溶液之 pH 值調節至 8-9 (使用沃特曼 pH 條形紙 (Whatman PH strip paper) 來監測 pH 值調節)，其立即產生沈澱。藉由過濾收集

固體且用冰冷 MeOH (50 mL) 洗滌一次，得到黃色固體。
MS m/z 223.0 ($M+1$)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.17 (*app* d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.03 (br s, 2H, NH_2), 7.68 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

2-溴-4-甲基-苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(I-16B)。向配備有隔膜、攪拌棒及氮氣管線之 40 mL 反應容器中置入固體溴化銅(I)-DMS 複合物 (824 mg, 4.00 mmol)，用無水乙腈 (8 mL) 稀釋。用冰浴將所得深色懸浮液冷卻至 0°C 。接著經 5 分鐘以逐滴方式添加 tBuONO 之 90% 商業儲備溶液 (第三丁腈, 1.0 mL，在以重量計 90 重量% 下得到經計算 7.6 毫莫耳之物質傳遞)。接著經 2 分鐘經由吸管添加 2-胺基-4-甲基-苯并噻唑-6-甲酸甲酯 (627 mg, 2.81 mmol) 於乙腈 (3 mL) 中之漿液，以防止任何可能之放熱事件。拖開冰浴且使反應物溫至室溫。3 小時後，將反應物加熱至 45°C 持續 45 分鐘。此時藉由 LCMS 分析相對於標準溶液所監測，可見無起始物質。接著將反應物冷卻至室溫，過濾以移除非所需固體，且隨後將所得母液添加至水 (20 mL) 中，呈快速攪拌之溶液形式。收集所得固體。MS m/z 285.9/287.9 ($M+1$, $\text{Br}_{79}/\text{Br}_{81}$ 同位素型式)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.62 (*app* d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.93 (*app* dd, $J=1.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)。

中間物 17

7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(I-17B)

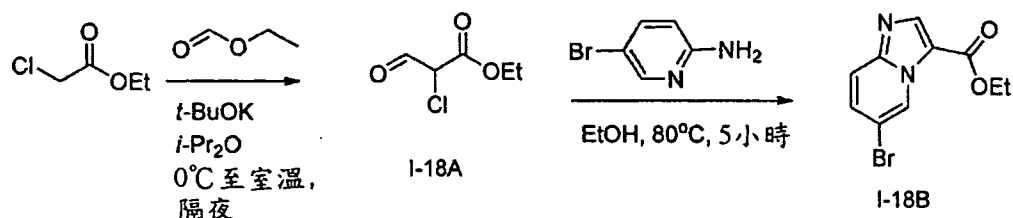


7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸乙酯 (I-17A)。 將 2-氯-3-側氧基丙酸乙酯 (245 g, 1.64 mol) 及添加之 4-溴吡啶-2-胺 (94 g, 546 mmol) 於乙醇 (2 L) 中之溶液加熱至 80°C 持續 5 小時，且隨後在真空下濃縮。將殘餘物施用至矽膠管柱 (EA/PE, 1/2) 以進行純化，得到呈白色固體狀之 7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸乙酯。

7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸 (I-17B)。 向 7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸乙酯 (67 g, 250 mmol) 於甲醇 (500 mL) 中之溶液中添加氫氧化鈉 (2 N, 249 mL, 500 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。用 HCl (2 N) 調節溶液之 pH 值至 pH=6。藉由過濾收集固體，得到呈白色固體狀之 7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸。MS [M+H]⁺ 241/243。¹H-NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz): 13.3 (br, 1H), 9.19 (dd, J=7.5, 0.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1H)。

中間物 18

6-溴 H-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸乙酯 (I-18B)

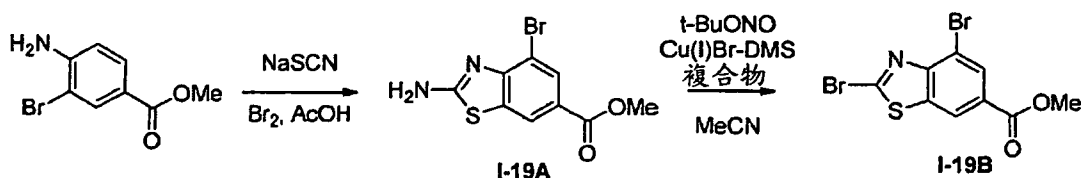


2-氯-3-側氧基丙酸乙酯 (I-18A)。 在 0°C 下將甲酸乙酯 (385 g, 5.20 mol) 與氯乙酸乙酯 (640 g, 5.20 mol) 之混合物添加至第三丁醇鉀 (583 g, 5.2 mol) 於二異丙醚 (5 L) 中之懸浮液中，且在室溫下攪拌所得混合物 24 小時。隨後用濃硫酸將溶液之 pH 值調節至 pH=6。過濾固體且減壓濃縮濾液，得到呈油狀之 2-氯-3-側氧基丙酸乙酯 (18-A)。

6-溴 H-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-甲酸乙酯 (I-18B)。 將 2-氯-3-側氧基丙酸乙酯 (261 g, 1.74 mol)、5-溴吡啶-2-胺 (100 g, 581 mmol) 於乙醇 (2 L) 中之溶液加熱至 80°C 持續 5 小時且在真空下濃縮。將殘餘物施用至矽膠管柱 (EA/PE, 1/2) 以進行純化，得到呈白色固體狀之 6-溴 H-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-甲酸乙酯。

中間物 19

2,4-二溴-苯并噻唑-6-甲酸甲酯 (I-19B)



2-氨基-4-溴-苯并噻唑-6-甲酸甲酯 (I-19A)。 向 50 mL 圓底燒瓶中置入冷卻至 0°C 的 4-氨基-3-溴苯甲酸甲酯 (500 mg, 2.17 mmol, 1.00 當量) 及 AcOH (9 mL) 之溶液。此後接著在 0°C 下經 20 分鐘逐滴添加 Br₂ (500 mg, 3.12 mmol, 1.44 當量) 於 AcOH (2 mL) 中之溶液。一旦添加事件完成後即使所得溶液自己溫至室溫 (經 10 分鐘)。接著，將室溫反

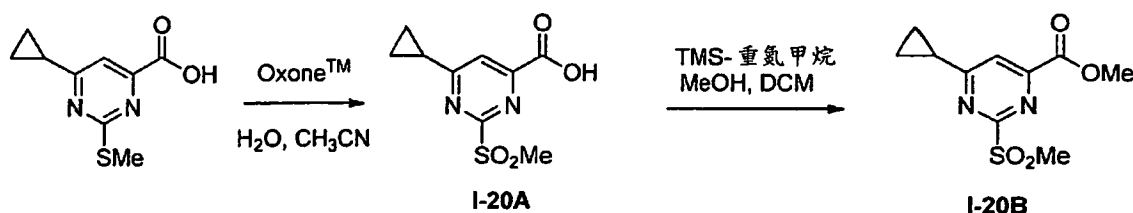
應物緩和地溫至45℃持續35分鐘，直至幾乎完全形成原位中間物二溴物質(具有雙Br質譜型式之M+H， m/z 308/310/312；比率1:2:1)。接著向反應物中添加於AcOH(9 mL)中之NaSCN(500 mg，6.17 mol，2.84當量)。4小時後將反應物加熱至60℃持續24小時。此時，再添加一份於AcOH(9 mL)中之NaSCN(500 mg，6.17 mol，2.84當量)且將反應物維持在60℃下持續12小時更長時間。此時，將反應物冷卻至室溫且在用MeOH洗滌液(10 mL)洗滌過濾墊之情況下過濾所有非所需固體，以確保提取所有液體。隨後稀釋所得液體，接著在真空下濃縮且縮減至20 mL最終體積，使其經受逆相C-18層析(30%至100%乙腈:水，0.05% TFA改質)。藉由使用負載SPE聚合物之酸捕捉濾筒(PLHCO3 MP，部件號PL3540-C603-Varian)移除任何可能之殘餘TFA來追蹤層析溶離份之濃度，其中MeOH(6 mL)作為移動劑(mobilizing agent)。最終溶離劑濃縮後，獲得淺棕色固體狀產物。MS m/z 286.9/288.9 (M+1, Br₇₉/Br₈₁同位素型式)。¹H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 8.38 (br s, 2H, NH₂), 7.96 (*app* d, *J*=0.90 Hz, 1H), 7.92 (*app* d, *J*=0.90 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)。

2,4-二溴-苯并噻唑-6-甲酸甲酯(I-19B)。向配備有隔膜、攪拌棒及氮氣管線之40 mL反應容器中置入固體溴化銅(I)-DMS複合物(70.0 mg，0.341 mmol)，用無水乙腈(2 mL)稀釋。用冰浴將所得深色懸浮液冷卻至0℃。接著經5分鐘以逐滴方式添加*t*-BuONO之90%商業儲備溶液(第三丁

腈，0.070 mL，在以重量計90重量%下得到經計算0.53毫莫耳之物質傳遞)。接著經2分鐘經由吸管添加2-胺基-4-溴-苯并噻唑-6-甲酸甲酯(50 mg, 0.175 mmol)於乙腈(1 mL)中之漿液，以防止任何可能之放熱事件。拖開冰浴且使反應物溫至室溫。3小時後，如藉由LCMS分析相對於標準溶液所監測，可觀測到無起始物質。接著用水(4 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(20 mL)萃取。用鹽水(1 mL)進一步洗滌有機萃取物且隨後經硫酸鈉乾燥，得到固體，其不經進一步純化即使用。MS m/z 主要觀測值：249.9/251.9/253.9 ($M+1$, Br_{79}/Br_{81} 同位素型式，對於帶有兩個Br原子之化合物)。

中間物 20

6-環丙基-2-(甲基磺基)嘧啶-4-甲酸甲酯 (I-20B)

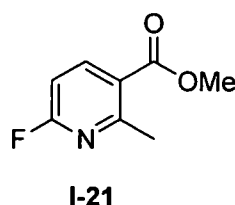


6-環丙基-2-(甲基磺基)嘧啶-4-甲酸 (I-20A)。向 40 mL 容器中添加 6-環丙基-2-(甲基硫基)嘧啶-4-甲酸(市售，Enamine Ltd，目錄號 EN300-422464，250 mg，1.19 mmol) 及乙腈(12.5 mL)。隨後在室溫下經5分鐘將此所得溶液逐滴添加至另一已裝有經快速攪拌之 OxoneTM(使用 Aldrich 供應之 Oxone，其為含有單過氧硫酸鉀之多組分三合鹽混合物， $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ ，2.50 g，4.10 mmol) 及水(15

mL)之懸浮液的40 mL反應容器中。甲基硫基嘧啶添加完成後，將所得懸浮液加熱至65°C持續20分鐘且隨後冷卻至室溫。用乙酸乙酯(4×100 mL)萃取所得黃色懸浮液且將有機萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到呈殘餘物形式之甲基磺醯基嘧啶，其不經分離即直接用於下一步驟。MS m/z 243.1 (M+1)。

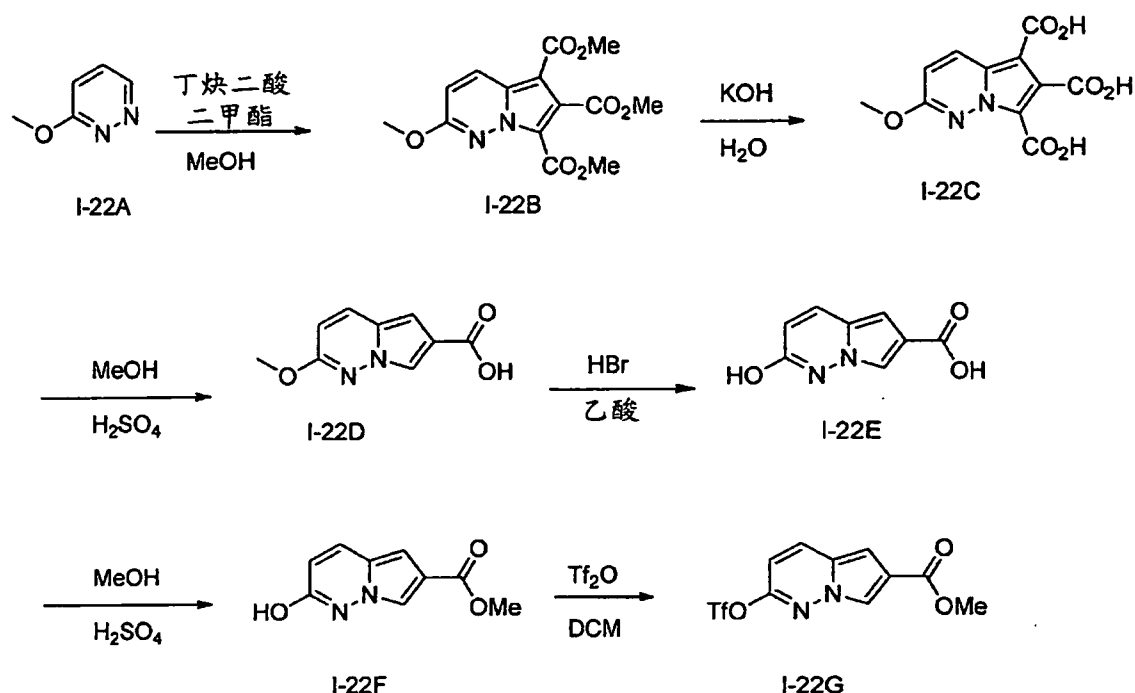
6-環丙基-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-甲酸甲酯(I-20B)。將6-環丙基-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-甲酸(200 mg, 0.82 mmol)於二氯甲烷(2 mL)及甲醇(0.5 mL)中之懸浮液冷卻至0°C。逐滴添加三甲基矽烷基重氮甲烷(2.0 M於乙醚中, 1.0 mL, 2.0 mmol)以致不增加反應內部溫度。添加完成後，懸浮液變成黃色溶液，使其溫至室溫且在該溫度下維持1小時。此時，逐滴添加乙酸直至混合物為無色(約2滴, 12 M)且所得溶液在真空下濃縮成殘餘物。將所得油狀黃色固體溶解於少量冰冷乙腈(0.5 mL)中且使其沈澱，得到灰白色蠟狀固體。MS m/z 257.1 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.22 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.40-2.36 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H)。

中間物 21



使用與先前關於製備中間物 I-20b 所述類似之程序自市售 6-氟-2-甲基菸鹼酸製備 6-氟-2-甲基菸鹼酸甲酯 (I-21)。

中間物 22



2-甲氧基吡咯并[1,2-b]噻嗪-5,6,7-三甲酸三甲酯 (I-22B)。將市售 3-甲氧基噻嗪 (3.00 g, 27.3 mmol) 溶解於甲醇 (60 mL) 中且冷卻至 0°C。逐滴添加乙炔二酸二甲酯 (4.00 mL, 32.8 mmol, 1.2 eq)，同時快速攪拌反應物。將混合物維持在 -20°C 下持續兩天。在此期間形成淺黃色固體，藉由過濾回收且用冷甲醇 (2 mL) 洗滌，得到灰白色固體。MS *m/z* 323.1 (M+1)。

2-甲氧基吡咯并[1,2-b]噻嗪-6-甲酸 (I-22D)。將 2-甲氧基吡咯并[1,2-b]噻嗪-5,6,7-三甲酸三甲酯 (1.84 g, 5.72 mmol) 懸浮於氫氧化鉀 (1.60 g, 28.6 mmol, 5 eq) 於水 (5 mL) 中之溶液中且將混合物加熱至 60°C 持續 1 小時，在此期

間所有固體溶解成黃色溶液。用濃鹽酸(12 N, 5 mL)酸化溶液，直至達到pH=1，且將混合物加熱至90°C隔夜。隨後將混合物冷卻至室溫且藉由過濾回收深色固體。MS m/z 193.1 (M+1)。

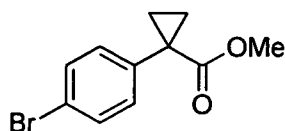
2-羥基吡咯并[1,2-b]噻嗪-6-甲酸(I-22E)。將2-甲氧基吡咯并[1,2-b]噻嗪-6-甲酸(1.06 g, 5.50 mmol)懸浮於HBr(10 mL, 33%乙酸溶液)中且加熱至50°C持續2小時。在真空中蒸發溶劑且直接使用(500 mg)。使用逆相HPLC(利用乙腈/水之梯度及0.05% TFA改質劑)製備分析標準物。MS m/z 179.1 (M+1)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.29 (bs, 1H), 11.60 (bs, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 6.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=9.6$ Hz, 1H)。

2-羥基吡咯并[1,2-b]噻嗪-6-甲酸甲酯(I-22F)。將來自上文之半粗物質2-羥基吡咯并[1,2-b]噻嗪-6-甲酸(100 mg, 0.56 mmol)溶解於甲醇(5 mL)及濃硫酸(2滴)中。將溶液加熱至80°C持續4小時，且隨後在真空中蒸發溶劑。粗物質直接用於下一步驟。MS m/z 193.1 (M+1)。

2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)吡咯并[1,2-b]噻嗪-6-甲酸甲酯(I-22G)。將2-羥基吡咯并[1,2-b]噻嗪-6-甲酸甲酯(50 mg, 0.26 mmol)及二異丙基乙胺(0.13 mL, 0.78 mmol, 3 eq)組合於二氯甲烷(5 mL)中且冷卻至0°C。添加三氟甲磺酸酐(0.09 mL, 0.52 mmol, 2 eq)且攪拌混合物30分鐘，隨後用二氯甲烷(10 mL)及碳酸氫鈉溶液(5 mL)稀釋。分離有機物且乾燥，隨後在真空中蒸發。藉由急驟層析(0-

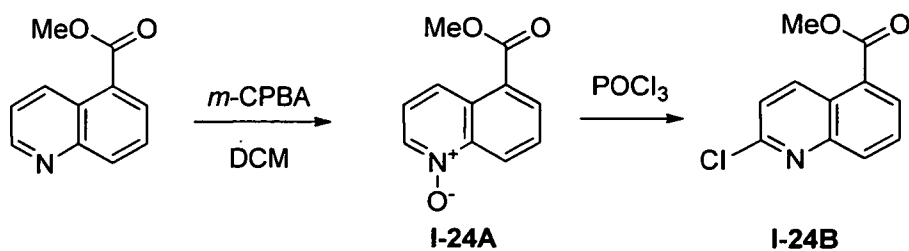
100%乙酸乙酯/己烷)純化產物，得到淺棕色固體。MS m/z 325.0 ($M+1$)。

中間物 23



使用與先前關於製備中間物 I-20b 所述類似之酯化方案自市售 1-(4-溴苯基)環丙烷甲酸製備 1-(4-溴苯基)環丙烷甲酸甲酯 (I-23)。MS m/z 255.1/257.1 ($M+1$, $\text{Br}_{79}/\text{Br}_{81}$ 同位素型式)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{MeOH-}d_4$, 400 MHz) δ 7.42 (d, $J=9.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=9.4$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.21-1.17 (m, 2H)。

中間物 24

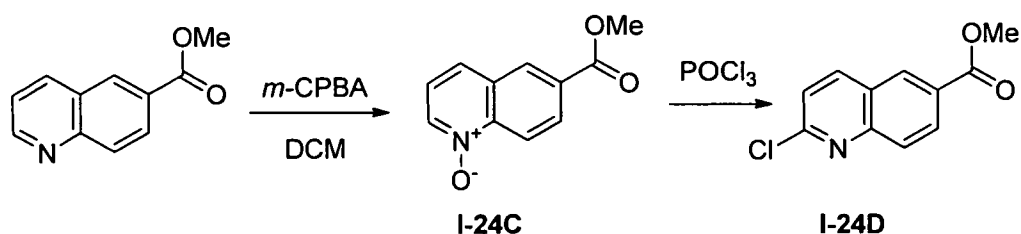


5-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物 (I-24A)。向 50 mL 圓底燒瓶中置入冷卻至 0°C 的喹啉-5-甲酸甲酯 (94 mg, 0.50 mmol) 及二氯甲烷 (2 mL) 之溶液。此後接著以逐份方式添加固體 m -CPBA (商業 65%，使用 200 mg 得到經計算 0.70 mmol 之有效試劑)。使所得懸浮液自己溫至室溫且維持 20 分鐘。此時用 MeOH (2 mL) 稀釋反應物，過濾以移除非所

需固體，且隨後藉由逆相層析(使用30%乙腈/水溶離劑系統)直接純化，得到所需白色固體。MS m/z 204.0 ($M+1$)。

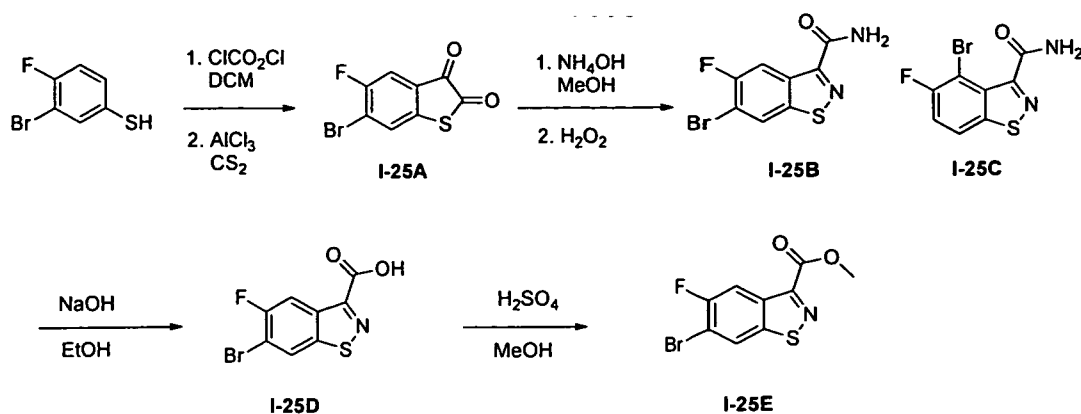
^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 9.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.92 (app t, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.8$, 7.5 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H)。

2,4-二溴-苯并噻唑-6-甲酸甲酯(I-24B)。向配備有隔膜、攪拌棒及氮氣管線之2 mL反應容器中置入5-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物(70.0 mg, 0.345 mmol)及 POCl_3 。將所得微紅色溶液加熱至80°C持續10分鐘，使其冷卻至室溫，且在真空(1 mmHg)中在50°C下直接濃縮為固體殘餘物。用冰冷乙腈(0.5 mL)沖洗所得固體，得到灰白色固體。MS m/z 222.0/224.0 ($M+1$, $\text{Cl}_{35}/\text{Cl}_{37}$ 同位素型式)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 9.24 (dd, $J=8.8$, 0.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=7.2$, 1.2 Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=8.4$, 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)。



根據上文關於製備中間物I-24B所述類似之程序自喹啉-6-甲酸甲酯製備2-氯喹啉-6-甲酸甲酯(I-24D)。

中間物 25



6-溴-5-氟苯并[b]噻吩-2,3-二酮 (I-25A)。 在室溫下將市售 3-溴-4-氟苯硫基 (1 g, 4.8 mmol) 於無水二氯甲烷 (3 mL) 中之溶液逐滴添加至純乙二醯氯 (2.1 mL, 24.1 mmol) 中。一旦添加完成，即在回流下加熱黃色反應混合物持續 14 小時。在真空中移除揮發物，得到黃色半固體殘餘物，將其懸浮於無水二硫化碳 (2 mL) 中且在室溫下極緩慢地添加至氯化鋁 (2.1 g, 21.6 mmol) 於無水二硫化碳 (2 mL) 中之懸浮液中。一旦添加完成，即將反應混合物加熱至 45°C 持續 3 小時。此後，使反應物冷卻至室溫且極緩慢地傾入冰水 (10 mL) 中，過濾所沈澱之固體且在真空中乾燥，得到呈紅橙色固體狀之 6-溴-5-氟苯并[b]噻吩-2,3-二酮。MS m/z 260.8 及 262.9 ($M+1$; $\text{Br}_{79}/\text{Br}_{81}$ 同位素型式)。

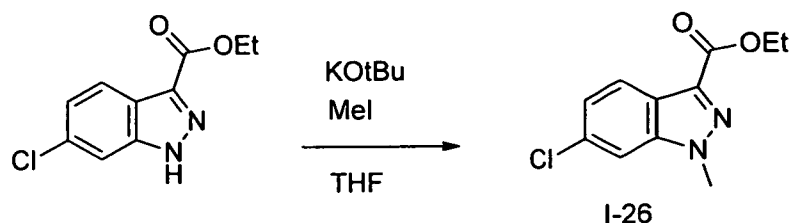
6-溴-5-氟苯并[d]異噻唑-3-甲醯胺 (I-25B)。 向冷卻至 10°C 的 6-溴-5-氟苯并[b]噻吩-2,3-二酮 (I-25A) (0.3 g, 1.1 mmol) 於甲醇 (2 mL) 中之溶液中逐滴添加氫氧化銨 (3 mL, 26.4 mmol, 28% 水溶液) 且在室溫下攪拌反應混合物 14 小時。此後，將反應燒瓶再冷卻至 10°C 且逐滴添加過氧化氫 (0.3 mL 30% 水溶液) 且攪拌所得懸浮液 1 小時。藉由過濾移

除固體，用水洗滌且在真空中乾燥，得到呈 1:1 混合物形式之 6-溴-5-氟苯并[d]異噻唑-3-甲醯胺(I-25B)與 4-溴-5-氟苯并[d]異噻唑-3-甲醯胺(I-25C)，其不經進一步純化即繼續進行下一步驟。MS 274.9及276.9 (M+1; Br₇₉/Br₈₁同位素型式)。

6-溴-5-氟苯并[d]異噻唑-3-甲酸(I-25D)。將 6-溴-5-氟苯并[d]異噻唑-3-甲醯胺(I-25B)及 4-溴-5-氟苯并[d]異噻唑-3-甲醯胺(I-25C)(93 mg, 0.34 mmol)於乙醇(1.5 mL)及 6 N 氫氧化鈉(0.22 mL, 1.35 mmol)中之懸浮液回流 3 小時。將反應物混合物冷卻至室溫，用水(2 mL)稀釋且用 2 N HCl 酸化。藉由過濾移除固體，用水洗滌且在真空中乾燥，得到 6-溴-5-氟苯并[d]異噻唑-3-甲酸(I-25D)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=9.6 Hz, 1H)。MS 275.9及277.9 (M+1; Br₇₉/Br₈₁同位素型式)。

6-溴-5-氟苯并[d]異噻唑-3-甲酸甲酯(I-25E)。將 6-溴-5-氟苯并[d]異噻唑-3-甲酸(I-25D)(57 mg, 0.21 mmol)懸浮於無水甲醇(5 mL)及 H₂SO₄(0.2 mL)中且回流 3 小時。此後將反應物冷卻至室溫且用水(3 mL)稀釋，且用 5% Na₂CO₃水溶液中和並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮，得到 6-溴-5-氟苯并[d]異噻唑-3-甲酸甲酯(I-25E)。MS 289.9及291.9 (M+1; Br₇₉/Br₈₁同位素型式)。

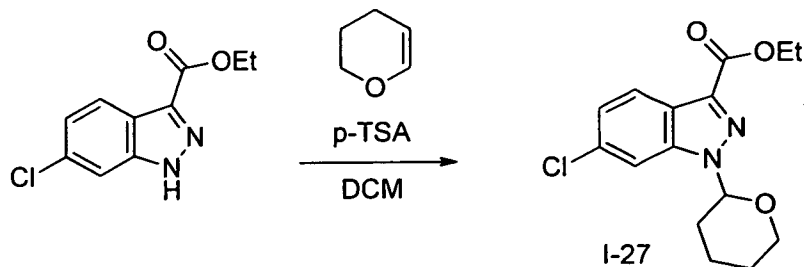
中間物 26



6-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (I-26)。 將第三丁醇鉀 (0.46 g, 4.1 mmol) 於無水四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液逐滴添加至 6-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (0.9 g, 3.3 mmol) 於四氫呋喃 (15 mL) 中之溶液中且冷卻至 0°C。攪拌反應混合物 15 分鐘且隨後逐滴添加碘甲烷 (10 mL, 4.45 mmol) 於四氫呋喃 (8 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌反應物 2 小時，且隨後用水 (100 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。在真空中移除揮發物，得到黃色固體，藉由用乙醚濕磨，得到呈灰白色固體狀之 6-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (I-26)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (dd, *J*=8.8 及 1.6 Hz, 1H), 4.51 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 1.48 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS *m/z* 283.0 及 285.0 (M+1; Br₇₉/Br₈₁ 同位素型式)。

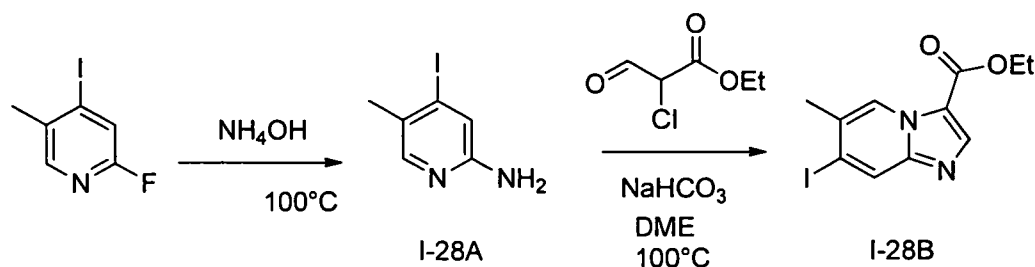
中間物 27



6-溴-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (I-

27)。向 6-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯 (0.43 g, 1.6 mmol) 於無水二氯甲烷 (10 mL) 中之懸浮液中逐滴添加對甲苯磺酸 (27 mg, 0.16 mmol)，接著逐滴添加純 2,3-二氫哌喃基 (0.28 mL, 3.2 mmol)。攪拌反應混合物 30 分鐘，且隨後用二氯甲烷 (30 mL) 稀釋。用 5% Na_2CO_3 、水、鹽水洗滌有機層，且隨後經硫酸鈉乾燥。在真空中移除溶劑，得到黃色殘餘物，用 9:1 己烷-乙酸乙酯混合物濕磨，得到呈灰白色粉末狀之 6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-甲酸乙酯 (I-27)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (dd, $J=8.4$ 及 0.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=1.6$ 及 0.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=8.8$ 及 1.6 Hz, 1H), 5.81 (dd, $J=9.6$ 及 2.8 Hz, 1H), 4.54 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 3H), 1.49 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。MS m/z 353.0 及 355.1 ($M+1$; $\text{Br}_{79}/\text{Br}_{81}$ 同位素型式)。

中間物 28



4-碘-5-甲基吡啶-2-胺 (I-28A)。在 500 mL 密封管中，將於 12 N 氫氧化銨 (300 mL) 中之 2-氟-4-碘-5-甲基吡啶 (4.0 g, 16.81 mmol) 加熱至 110°C 持續 72 小時。冷卻至室溫後，



中間物 29

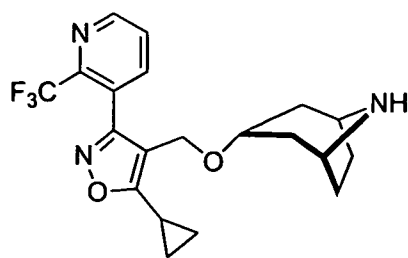


(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇(I-29A)。將2-(三氟甲基)

菸鹼酸(5 g, 26.2 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之溶液冷卻至 -10°C 且隨後藉由極緩慢添加用 LiAlH_4 (39 mL, 1 M THF 溶液)處理。在室溫下攪拌反應混合物 14 小時。隨後將反應物冷卻至 -10°C 且藉由極緩慢地逐滴添加水(2 mL)及 6 N HCl (1.2 mL)來淬滅。用水進一步稀釋反應混合物且用乙醚(3×100 mL)萃取。將有機物合併且用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(利用 0-10% 乙酸乙酯-二氯甲烷之梯度)純化粗油狀殘餘物，得到呈淺黃色油狀之 2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇(I-29A)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=8.0$ 及 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.0$ 及 4.4 Hz, 1H), 4.95 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.02 (t, $J=6.0$ Hz, 1H)。MS m/z 178.0 ($M+1$)。

2-(三氟甲基)菸鹼醛(I-29B)。將 MnO_2 (6.10 g, 70.6 mmol)逐份添加至上述 2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇(I-29A) (2.5 g, 14.1 mmol)於無水二氯甲烷(300 mL)中之溶液中，且將所得懸浮液加熱至 50°C 持續 72 小時。此後經由矽藻土®過濾混合物且在真空中濃縮濾液，得到棕色油狀物。藉由矽膠層析(使用 0-30% 乙酸乙酯-己烷之梯度)純化此粗油狀物，得到呈透明油狀之 2-(三氟甲基)菸鹼醛(I-29B)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.4 (m, 1H), 8.89 (dd, $J=4.8$ 及 1.2 Hz, 1H), 8.45 (dd, $J=8.0$ 及 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.0$ 及 4.8 Hz, 1H)。MS m/z 176.0 ($M+1$)。

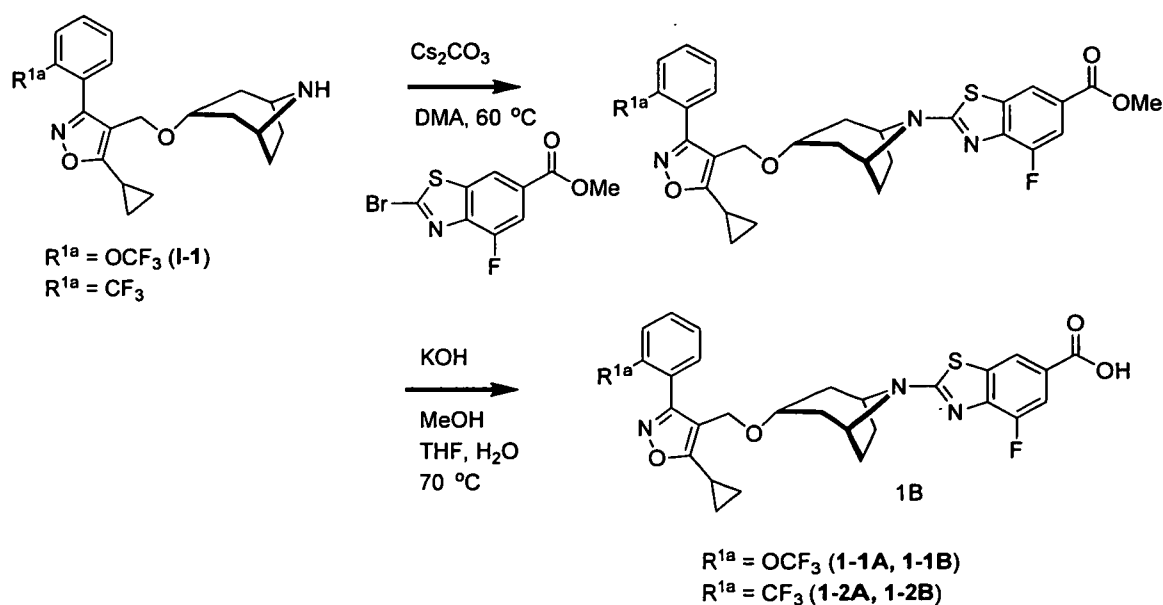
中間物 I-30



I-30

根據先前關於製備中間物 I-15 所述之程序自中間物 I-29 製備 4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)異噁唑 (I-30)。

實例 1

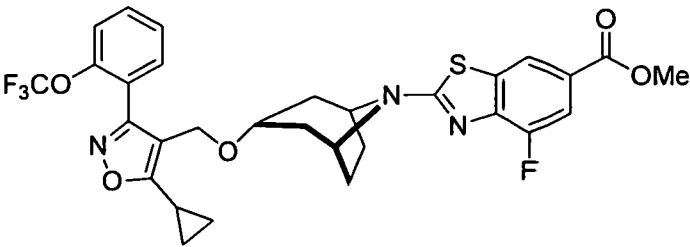
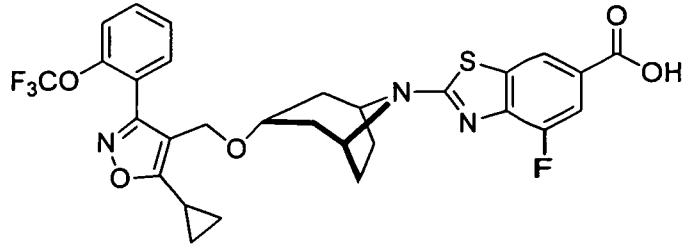


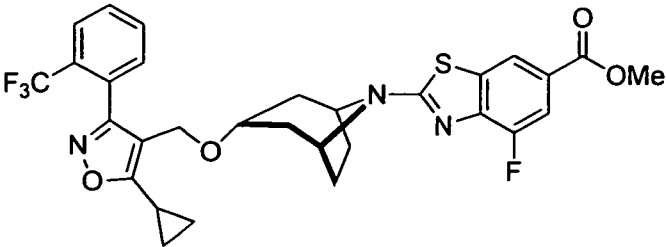
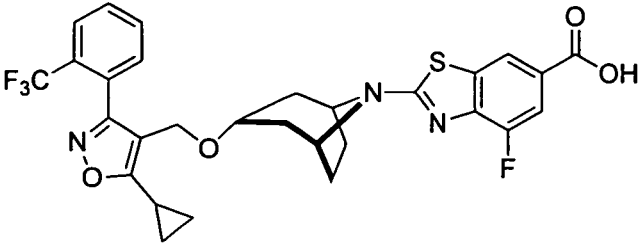
2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯 (1-1A)。向配備有攪拌棒之 25 mL 圓底燒瓶中依次添加 4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑 (I-1H) (0.525 g, 1.29 mmol)、3.6 mL N,N-二甲基乙醯胺、碳酸鉯 (1.08 g, 3.31 mmol) 及 2-溴-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯 (1.12 g, 3.87 mmol)。在室溫下攪拌所得漿液 10 分鐘後，接著將混合物

升溫至 60°C 且攪拌 1 小時。使反應漿液冷卻至室溫，且用 200 mL 乙酸乙酯稀釋並用水 (3×30 mL) 洗滌。在真空下濃縮有機萃取物且使用正相矽膠層析 (40 g 二氧化矽管柱) (利用 15 分鐘 10% 至 60% 乙酸乙酯/己烷之梯度) 直接純化。在真空中濃縮所需溶離份，且所得殘餘物在靜置後結晶，得到呈白色結晶固體狀之所需產物。

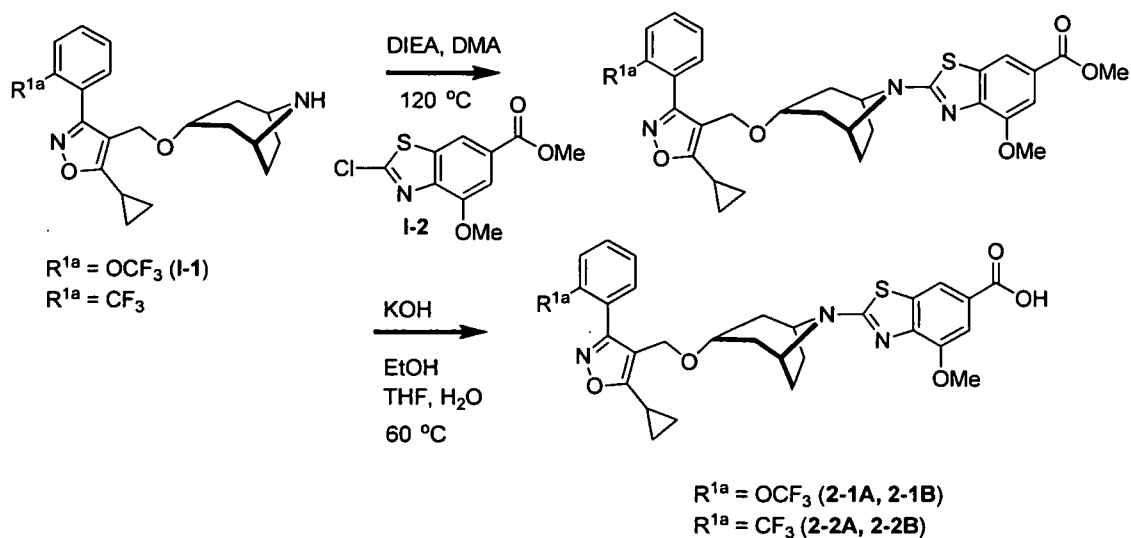
2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸 (1-1B)。向配備有攪拌棒之 25 mL 圓底燒瓶中依次添加 2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯 (0.55 g, 0.89 mmol)、4.0 mL THF、2.0 mL MeOH 及 3 N KOH 水溶液 (1 mL, 3 mmol)。在 70°C 下攪拌所得均質溶液 1 小時，冷卻至室溫，且隨後用 AcOH (約 0.2 mL 冰醋酸, 3 mmol) 淬滅，直至達到 pH=6 (沃特曼級 pH 條形紙)。此時用乙酸乙酯 (40 mL) 稀釋反應物且用水 (3×5 mL) 洗滌。在真空下濃縮乙酸乙酯部分，得到油狀殘餘物。隨後向所得油狀物中添加 6 mL MeOH。油狀物迅速溶解，隨後立即開始結晶。靜置 2.5 小時後，抽取母液且洗滌 (3×2 mL 冰冷 MeOH) 晶體。經由真空 (10 mmHg 壓力，在 45°C 下隔夜) 乾燥晶體且隨後自乙腈中再結晶，過濾且在真空下乾燥，得到所需產物 2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸。

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸(1-2B)。可遵循相同程序自中間物4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑之反應來製備實例1-2A及相應的酸1-2B。

實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
1-1A		MS <i>m/z</i> 618.2 (M+1); ¹ H NMR (DMSO D ₆ , 400 MHz) δ 8.13 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.31 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (t, <i>J</i> =4.8 Hz, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.10 (app dt, <i>J</i> =14.8, 4 Hz, 2H), 2.02-1.91 (m, 4H), 1.83 (app d, <i>J</i> =14.8 Hz, 2H), 1.19-1.15 (m, 4H) °
1-1B		元素分析 (C ₃₀ H ₂₉ F ₄ N ₃ O ₆ S): C 56.69, H 4.60, N 6.61; 實驗值: C 56.79, H 4.61, N 6.65 ° MS <i>m/z</i> 604.2 (M+1); ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.03 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.49 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.8 Hz, 2H), 7.41 (app t, <i>J</i> =7.6, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.22 (寬s, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.00 (app dt, <i>J</i> =14.8, 4.0 Hz, 2H), 1.91-1.81 (m, 4H), 1.75 (d, <i>J</i> =14.4, 2H), 1.10-1.05 (m, 4H) °

1-2A		<p>MS m/z 602.3 (M+1) ; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.26 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 4.26 (bs, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (t, $J=4$ Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 6H), 1.18-1.06 (m, 4H) .</p>
1-2B		<p>MS m/z 588.1 (M+1) ; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.21 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 4.26 (bs, 4H), 3.52 (t, $J=4$ Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 6H), 1.19-1.07 (m, 4H) .</p>

實例 2



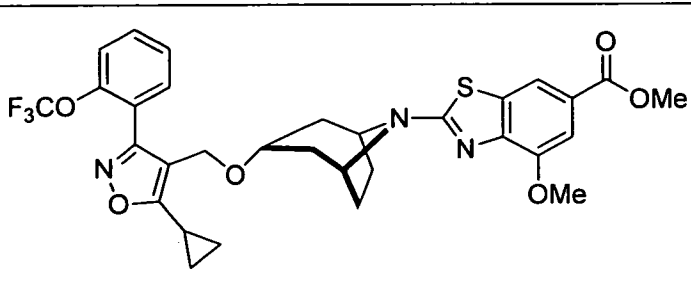
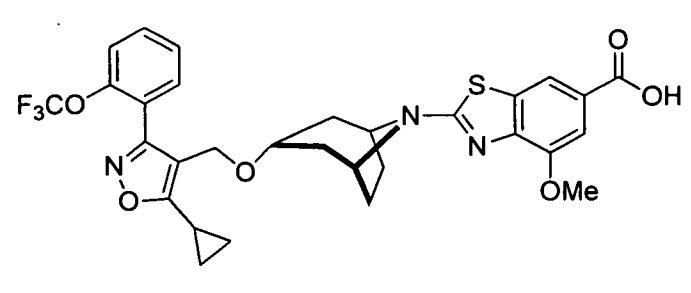
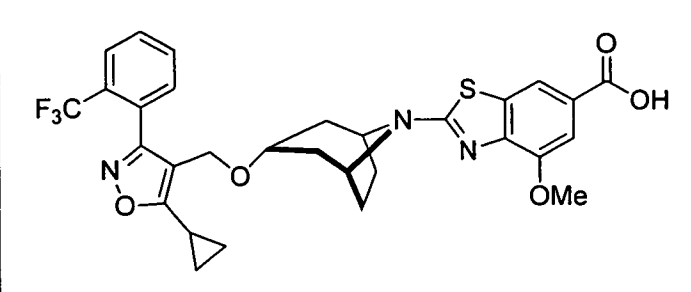
2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(2-1A)。將酯2-氯-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(124 mg, 0.48 mmol)及4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-

基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑(200 mg, 0.48 mmol)及二異丙基乙胺(0.1 mL, 0.7 mmol)依次溶解於二甲基乙醯胺(1 mL)中且加熱至120°C隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且隨後用乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋。分離有機物，使水層經受乙酸乙酯進一步洗滌，且將有機物合併且乾燥(MgSO₄)，隨後在真空中蒸發。藉由矽膠層析(利用0-100%乙酸乙酯/己烷之梯度)純化產物，得到161 mg透明油狀物，其不經進一步操作即直接用於隨後轉化中。

2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸(2-2B)。將酯2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(161 mg, 0.26 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)及乙醇(1 mL)中且經受氫氧化鉀水溶液(100 mg, 2.5 mmol於2 mL水中)處理。將混合物加熱至60°C持續2小時且隨後在真空中移除溶劑。用5%檸檬酸水溶液稀釋混合物且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。將有機物乾燥(MgSO₄)，隨後在真空中蒸發。藉由急驟二氧化矽層析(利用0-100%乙酸乙酯/己烷之梯度)純化產物，得到2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸。

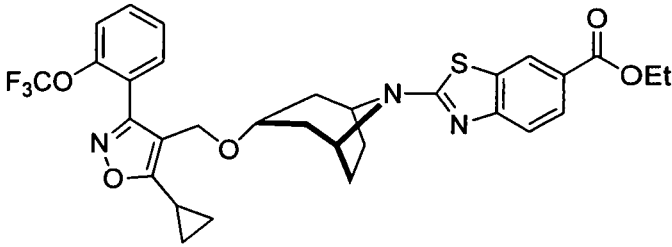
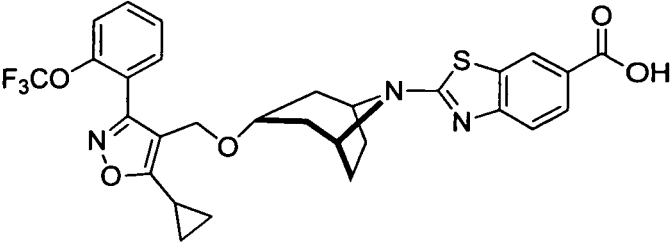
可遵循相同程序，自中間物4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-

3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑之反應來製備實例2-2A及相應的酸2-2B，該中間物係根據製備中間物1之程序來製備。

實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
2-1A		MS <i>m/z</i> 630.1 (M+1)
2-1B		MS <i>m/z</i> 616.1 (M+1); ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.77 (s, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.51 (app t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 4.63 (bs, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.55 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 4H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.76 (d, <i>J</i> =14.0 Hz, 2H), 1.19-1.15 (m, 4H) °
2-2B		MS <i>m/z</i> 600.1 (M+1); ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.90 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.73 (dt, <i>J</i> =24, 7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.11 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.43 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.30-2.23(m, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.76-1.72(m, 3H), 1.67 (t, <i>J</i> =13.6 Hz, 3H), 1.10-0.99 (m, 4H) °

實例3

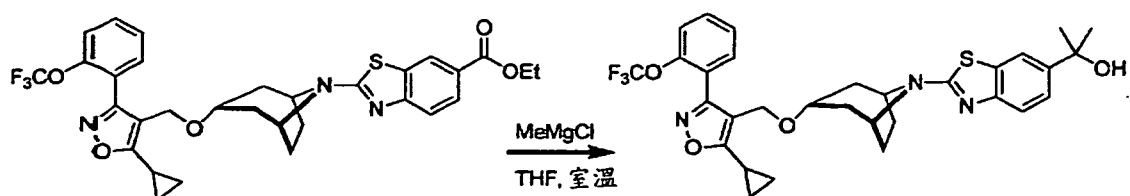
根據關於製備實例 1 或 2 所述之程序自 4-((8-氮雜雙環 [3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑(I-1)及市售 2-氯苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯來製備以下化合物。

實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
3A		MS <i>m/z</i> 614.2 (M+1); ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.37 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> =8.8, 2 Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.29 (app q <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.56 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.98 (dt, <i>J</i> =14.8, 4 Hz, 2H), 1.85-1.80 (m, 4H), 1.74 (d, <i>J</i> =14.4 Hz, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 1.17-1.06 (m, 4H)。
3B		MS <i>m/z</i> 586.2 (M+1) ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz); δ 8.30 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.42(d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.19 (bs, 2H), 3.54 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.98 (dt, <i>J</i> =14.8, 4 Hz, 2H), 1.86-1.77 (m, 4H), 1.73 (app d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H), 1.17-1.04 (m, 4H)。

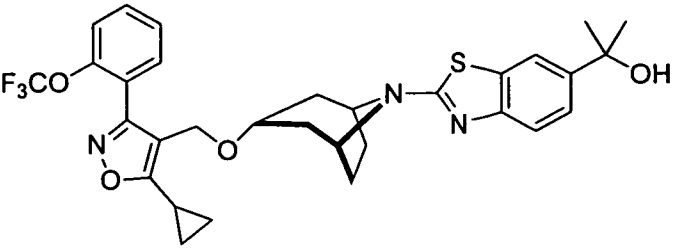
實例 4

2-(2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-基)丙-2-醇





將乙酯實例3-A，2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(20 mg，0.033 mmol)溶解於THF(1.0 mL)中，且在室溫下經數分鐘以逐滴方式足夠緩慢地饋入氯化甲基鎂溶液(0.4 mL，3.0 M THF，1.2 mmol)以使得反應內部溫度不超過30℃。1小時後，將反應物冷卻至0℃且以逐滴方式用MeOH(3 mL)處理(迅速逸出氣體，內部溫度不超過10℃)。使反應物自己溫至室溫且用乙酸乙酯(9 mL)稀釋，且用2×1 mL 1 N HCl洗滌混濁懸浮液。在真空中乾燥有機萃取物且使用質量引導逆相HPLC(使用30%至90%乙腈/水之梯度，以0.05% TFA作為改質劑)純化所得殘餘物。將所得產物進行冷真空濃縮且使用SPE聚合物負載濾筒及MeOH(2 mL)移動溶劑(產品SPE PLHCO3 MP，部件號PL3540-C603)得到游離鹼。將所有所得甲醇流出液濃縮，得到呈白色粉末狀之標題化合物。

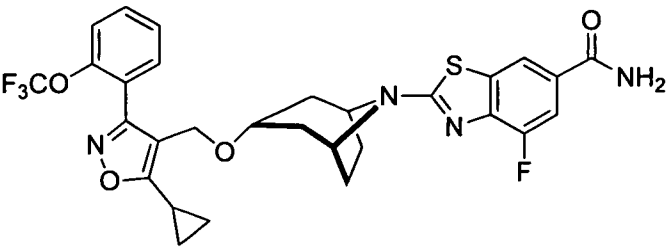
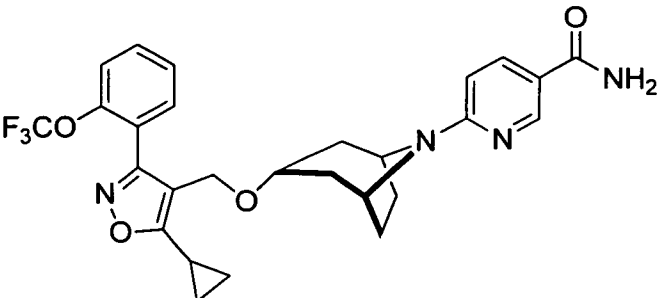
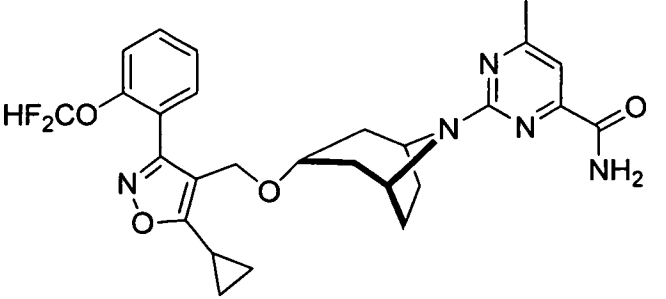
實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
4		MS <i>m/z</i> 600.2 (<i>M</i> +1); ¹ H NMR (D ₄ -MeOH, 400 MHz) δ 7.98 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.52 (app t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.31 (br s, 2H), 3.62 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.09 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.06 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.02-1.96 (m, 4H), 1.82 (d, <i>J</i> =14.4 Hz, 2H), 1.60 (br s, 6H), 1.21-1.15 (m, 4H).

實例 5

將先前描述之實例 1-1B，2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(20 mg，0.033 mmol)懸浮於二氯甲烷(0.6 mL)中，冷卻至 0℃ 且用 *N,N*-二異丙基乙胺(約 10 μL，0.07 mmol)及乙二醯氯(10 μL，0.10 mmol)處理。20 分鐘後，反應物在真空中濃縮為微紅色殘餘物，懸浮於 THF(0.5 mL)中且隨後用 10 N 氫氧化銨處理。攪拌 1 小時後，用乙酸乙酯(1 mL)稀釋反應物，且用水(2×0.5 mL)洗滌。將所得有機萃取物濃縮至乾燥，用 MeOH(2 mL)再稀釋，且使用質量引導逆相 HPLC(使用 30% 至 90% 乙腈/水之梯度，及以 0.05% TFA 作為改質劑)直接純化。將所得產物溶離份進行冷真空濃縮且使用 SPE 聚合物負載濾筒及 MeOH(2 mL)移動溶劑(產品 SPE PLHCO3 MP，部件號

PL3540-C603)得到游離鹼。將所有所得甲醇流出液濃縮，得到呈白色粉末狀之標題化合物，14 mg(70%)。MS m/z 603.1 ($M+1$)。

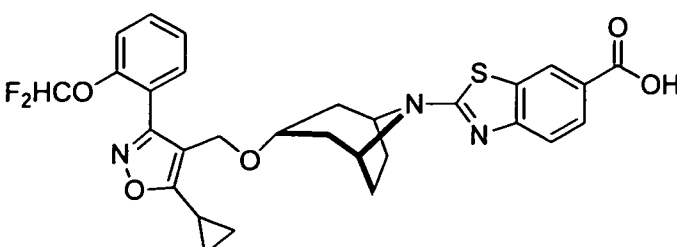
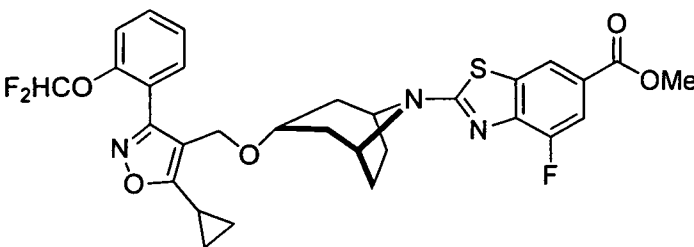
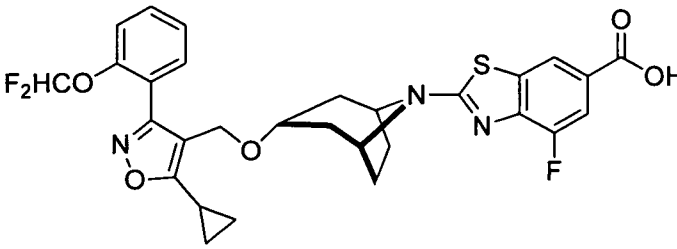
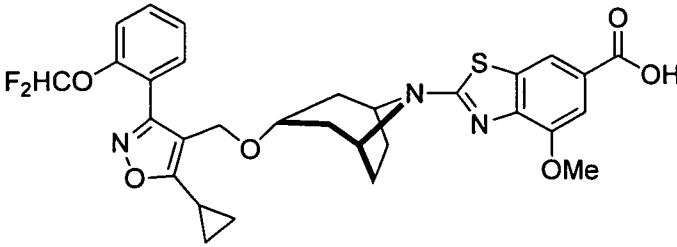
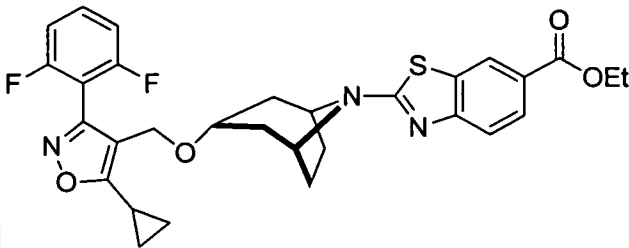
遵循類似程序製備實例5-2及5-3。

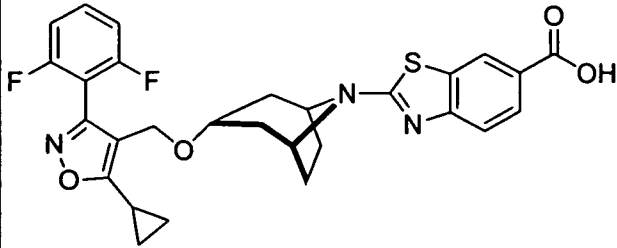
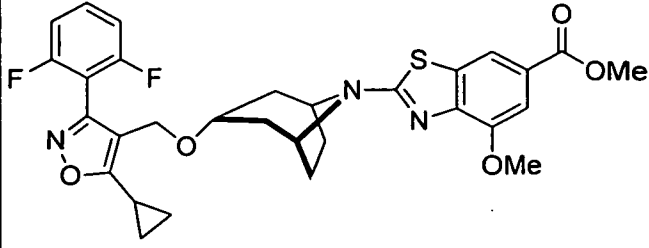
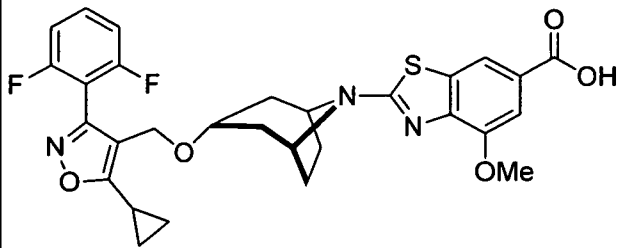
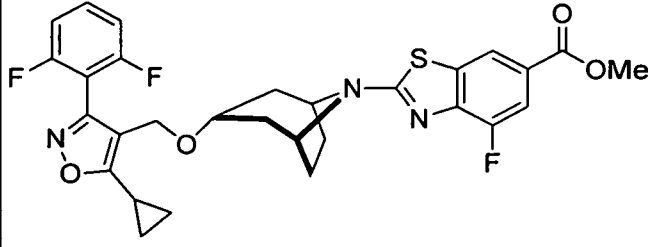
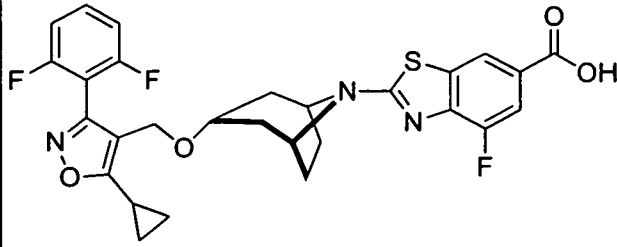
實例		物理數據 MS (m/z), ^1H NMR
5-1		MS m/z 603.1 ($M+1$); ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ 8.04 (app d, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.03 (br s, 1H), 6.96 (br s, 1H), 3.95 (br s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.00 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.80-2.55 (m, 9H), 1.50-1.33 (m, 4H)。
5-2		MS m/z 529.2 ($M+1$); ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.38 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=9.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (app dt, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (app d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.21 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.61 (app t, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 8H), 1.18-1.12 (m, 4H)。鹽胺之 NH_2 可藉由NMR於DMSO- d_6 中偵測，似乎介於7.50 ppm與7.20 ppm之間，取決於殘餘水含量。
5-3		MS m/z 526.2 ($M+1$)

實例 6

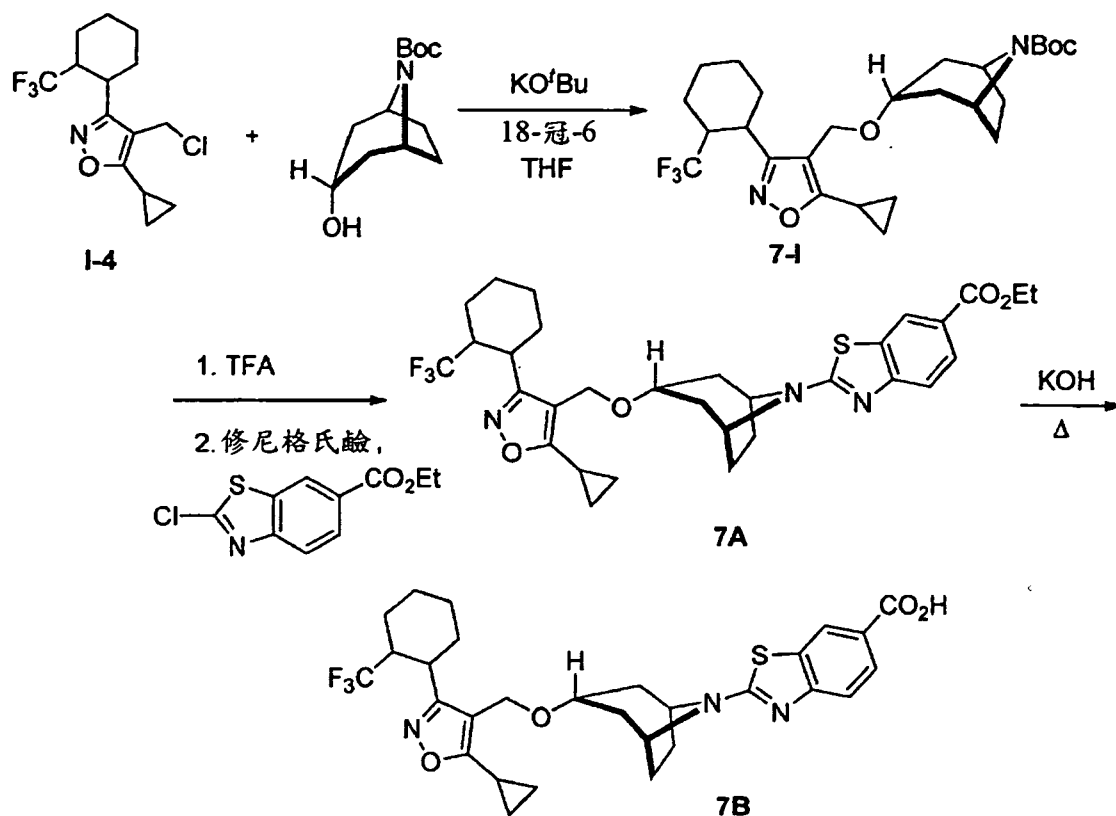
如先前關於製備中間物 1 所述製備中間物 4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑、4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(二氟甲氧基)苯基)異噁唑或 4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)異噁唑。隨後根據先前關於製備實例 1 或 2 所述之程序自相應的胺中間物及相應的苯并噻唑製備以下化合物。

實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
6-1A		MS <i>m/z</i> 598.2 (M+1)
6-1B		MS <i>m/z</i> 570.1 (M+1); ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.23 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 7.85 (app d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.68 (app t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.12 (bs, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.91 (dt, <i>J</i> =14.8, 3.6 Hz, 2H), 1.80-1.63 (m, 6H), 1.01-0.99 (m, 4H)。
6-2A		MS <i>m/z</i> 596.2 (M+1)

6-2B		MS m/z 568.2 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.22 (d, J=2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.44 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8 Hz, 2H), 7.35 (dd, J=11.5, 3.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.11 (bs, 2H), 3.46 (t, J=4.4 Hz, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.90 (dt, J=15.2, 4 Hz, 2H), 1.77-1.74 (m, 4H), 1.64 (d, J=14.4 Hz, 2H), 1.08-0.98 (m, 4H) .
6-3A		MS m/z 600.2 (M+1) .
6-3B		MS m/z 586.1 (M+1) .
6-4		MS m/z 598.1 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.98 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.61 (td, J=6.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8, 1.6 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.25 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.18 (bs, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.52 (t, J=4.4 Hz, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 4H), 1.71 (d, J=14.4, 2H), 1.15-1.05 (m, 4H) .
6-5A		MS m/z 566.2 (M+1)

6-5B		MS m/z 538.1 (M+1)
6-6A		MS m/z 582.2 (M+1)
6-6B		MS m/z 568.1 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.91 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.11 (bs, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.46 (t, J=4 Hz, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 4H), 1.60 (d, J=14.4 Hz, 2H), 1.10-1.00 (m, 4H) .
6-7A		MS m/z 570.2 (M+1)
6-7B		MS m/z 556.1 (M+1)

實例 7

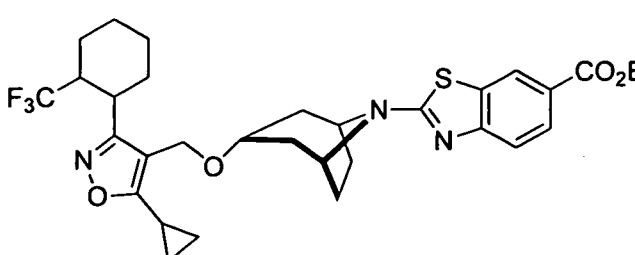
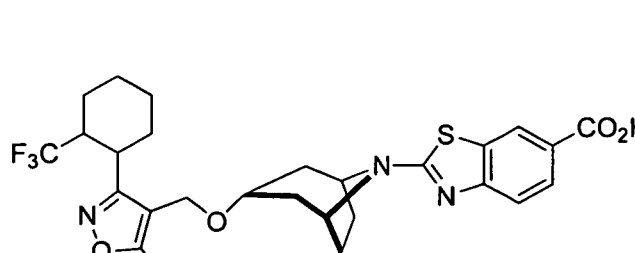


3-((5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(7-I)。用第三丁醇鉀(343 mg, 3.06 mmol)處理N-Boc-降托品(579 mg, 2.55 mmol)及18-冠-6(808 mg, 3.06 mmol)於THF(8.5 mL)中之溶液且攪拌10分鐘。添加4-(氯甲基)-5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)環己基)異噁唑(784 mg, 2.55 mmol)於THF中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物2小時且隨後傾入水中且用EtOAc萃取。收集有機物，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮且層析(SiO₂，線性梯度，0-60% EtOAc之己烷溶液)，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.66 (dd, *J*=4.8, 4.7 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J*=7.6, 3.7 Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.19

(ddd, $J=25.2, 12.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.00-1.77 (m, 13H), 1.69 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 1.03 (m, 2H)⁴; MS m/z 443.2 ($M - 'Bu + 1$)。

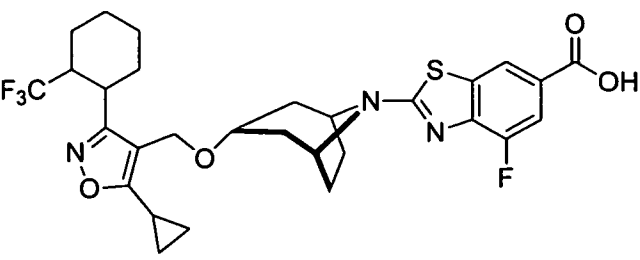
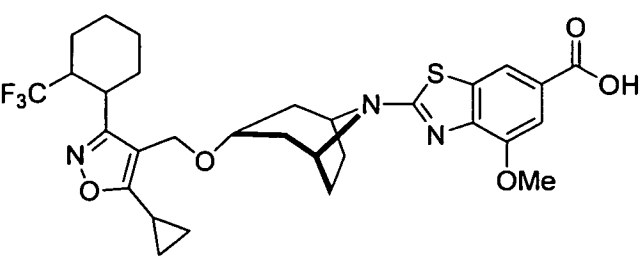
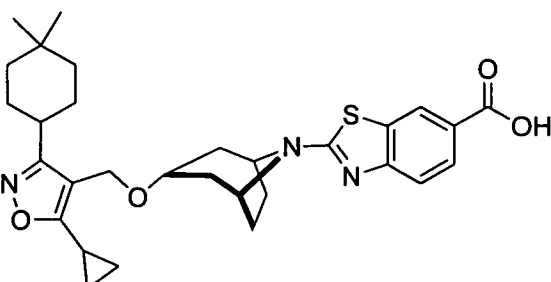
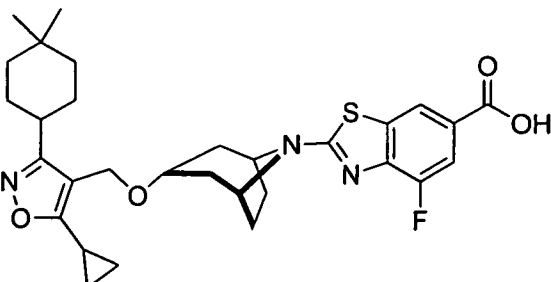
2-(3-((5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(7A)。用TFA(500 μ L)處理3-((5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(67 mg, 0.13 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮反應物且隨後用NMP(1 mL)稀釋且接著依次用修尼格氏鹼(110 μ L, 0.67 mmol)及2-氯苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(33 mg, 0.13 mmol)處理。在120 $^{\circ}$ C下加熱隔夜後，將反應物傾入水中且用EtOAc萃取。收集有機相，乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮。藉由層析(SiO₂，線性梯度，0-60%，EtOAc之己烷溶液)純化粗殘餘物，得到標題化合物。

2-(3-((5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸(7B)。用氫氧化鉀(4.5 mg, 0.08 mmol)處理2-(3-((5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(16 mg, 0.03 mmol)於乙醇(1 mL)中之溶液且加熱至60 $^{\circ}$ C持續2小時。將反應物冷卻至室溫，在真空中濃縮且隨後用10%檸檬酸(水溶液)處理並用EtOAc萃取。收集有機物且濃縮。經由質量引導逆相HPLC純化粗物質。

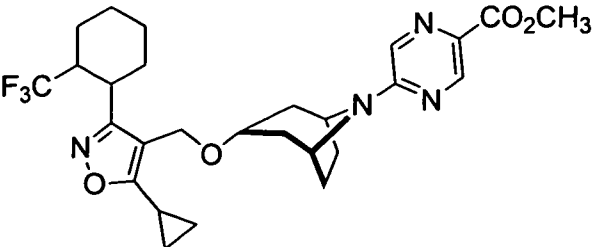
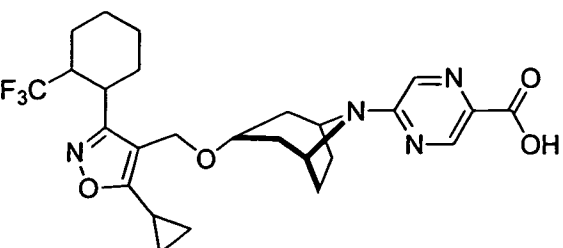
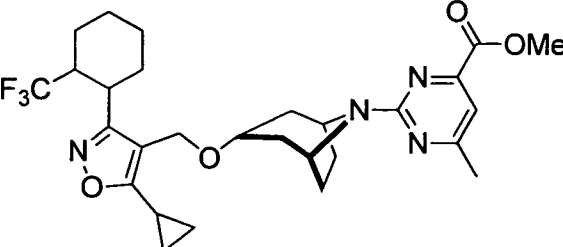
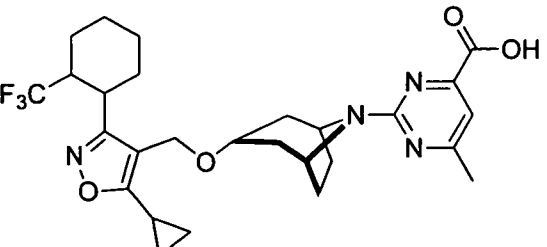
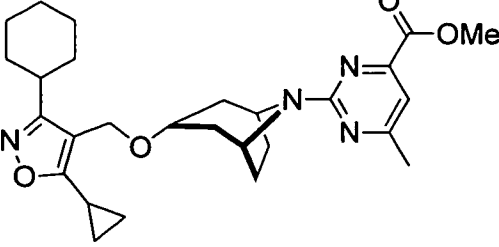
實例		物理數據
7A		MS m/z 604.2 (M+1) .
7B		MS m/z 576.3 (M+1) ; ^1H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.32 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J=8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J=33.5, 12.0$ Hz, 2H), 4.40 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.64 (m, 1H) 2.30-2.12 (m, 6H), 2.09-2.03 (m, 4H), 1.91-1.74 (m, 5H), 1.52 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.07 (m, 4H) .

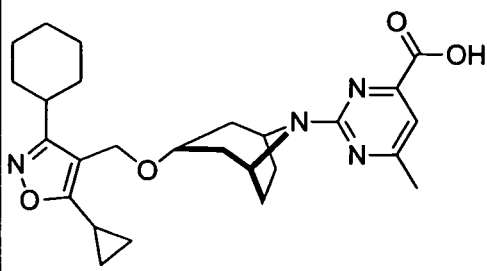
實例 8

遵循與關於製備實例7所述類似之程序自3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯、3-((5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯或3-((3-環己基-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及相應的苯并噻唑、嘧啶基及吡嗪衍生物製備以下化合物。

實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
8-1		MS <i>m/z</i> 594.3 (<i>M</i> +1) ; ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.13 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> =11.2, 1.5 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.22 (m, 5H), 2.09 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.13 (m, 2H), 1.05 (m, 2H) .
8-2		MS <i>m/z</i> 606.3 (<i>M</i> +1) ; ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 4.41 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.29-2.12 (m, 7H), 2.11-2.01 (m, 5H), 1.91-1.75 (m, 5H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.09 (m, 4H) .
8-3		MS <i>m/z</i> 536.3 (<i>M</i> +1) ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.7 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 4.36 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 5H), 2.02-1.95 (m, 5H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.46-1.42 (m, 2H), 1.26 (ddd, <i>J</i> =26.0, 13.2, 4.0 Hz, 2H), 1.04-1.00 (m, 2H), 0.94-0.92 (m, 8H) . MS <i>m/z</i> 536.1 (<i>M</i> +1) .
8-4		MS <i>m/z</i> 554.3 (<i>M</i> +1) ;

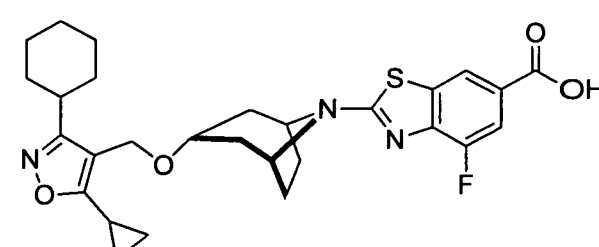
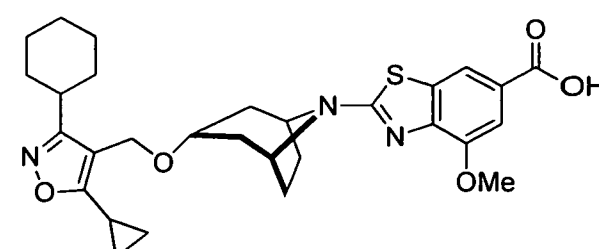


8-5A		MS m/z 535.3 (M+1)
8-5B		MS m/z 521.3 (M+1) ; ¹ H-NMR (400 MHz, d ₄ -MeOD) δ 8.72 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.39 (dd, J=33.5, 12.0 Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.83 (m, 5H), 1.50 (m, 2H), 1.07 (m, 4H) ; MS m/z 521.3 (M+1)
8-6A		MS m/z 549.3 (M+1)
8-6B		MS m/z 535.3 (M+1) ; ¹ H-NMR (400 MHz, d ₄ -MeOD) δ 6.95 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.38 (dd, J=35.5, 12.0 Hz, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 9H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.06 (m, 4H) ; MS m/z 535.3 (M+1)
8-7A		MS m/z 481.3 (M+1)

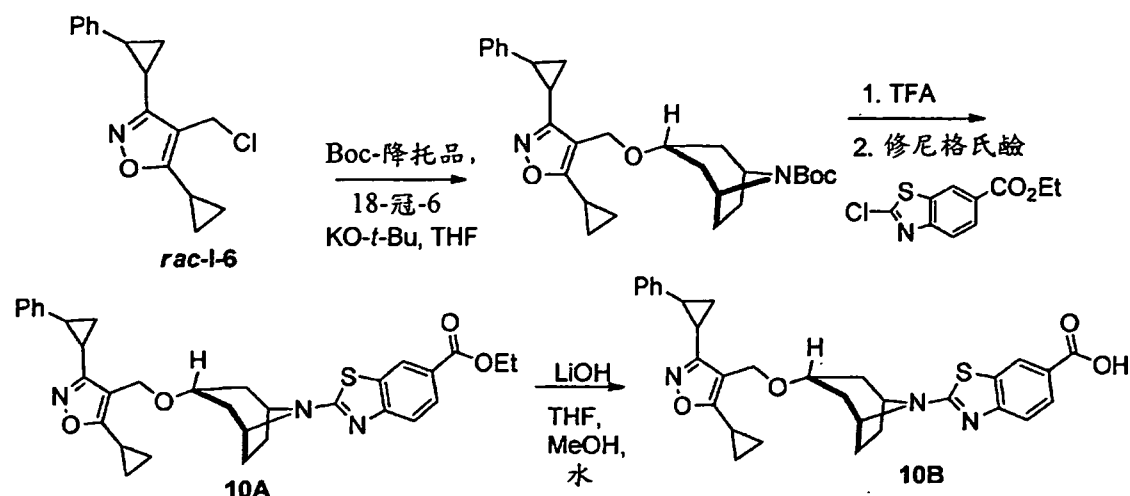
8-7B		MS m/z 538.3 (M+1) ; ¹ H-NMR (400 MHz, d ₄ -MeOD) δ 6.99 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 2.76 (tt, J=11.7, 3.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.98 (m, 6H), 1.86 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.59-1.29 (m, 5H), 1.10-1.02 (m, 4H) ; MS m/z 467.3 (M+1)
------	---	--

實例 9

可遵循與關於製備實例 7 所述類似之程序自中間物 8 3-((3-環己基-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及相應的苯并噻唑製備以下實例。

實例		物理數據 MS (m/z), ¹ H NMR
9-1		MS m/z 526.3 (M+1)
9-2		MS m/z 538.3 (M+1)

實例 10

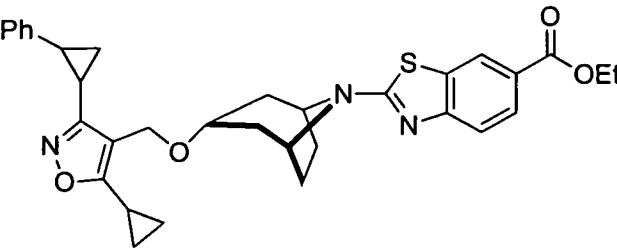
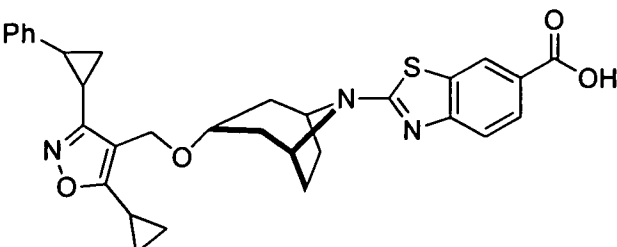


3-((5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將 N-Boc-降托品 (80 mg, 0.35 mmol) 及 18-冠-6 (125 mg, 0.5 mmol) 於 THF (2.5 mL) 中之溶液冷卻至 0℃，用第三丁醇鉀 (59 mg, 0.53 mmol) 處理且攪拌 10 分鐘。添加 4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑 (80 mg, 0.29 mmol) 於 THF (0.5 mL) 中之溶液且在室溫下攪拌所得混合物 2 小時且隨後傾入水中並用 EtOAc 萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濃縮，得到 3-((5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。MS *m/z* 409.1 (*M* - 56 + 1)。

2-(3-((5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯 (10A) 係遵循製備實例 7 中所述之程序自 3-((5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及 2-氯苯并噻唑-6-甲酸乙酯來製備。藉由矽膠管柱層析 (利用己烷-EtOAc 20% 等濃度作為溶離劑) 純化粗

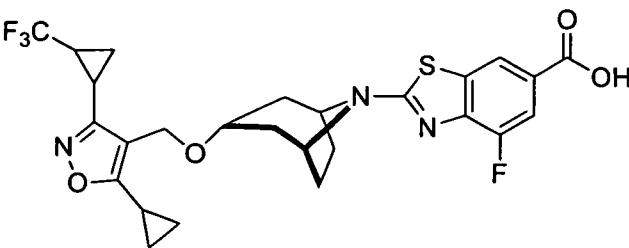
產物，得到標題化合物。

2-(3-((5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸(10B)。在室溫下用6 N LiOH(0.05 mL)處理2-(3-((5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(0.03 g, 0.05 mmol)於THF:MeOH:H₂O=3:2:1溶液(0.6 mL)中之懸浮液持續14小時。在真空中移除揮發物，用水(1 mL)稀釋殘餘物，且添加6 N HCl以調節pH值至2。藉由過濾收集固體且在真空中乾燥，得到呈鹽酸鹽形式之2-(3-((5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸。

實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
10A		MS <i>m/z</i> 571.1 (<i>M</i> +1)。
10B		MS <i>m/z</i> 542.0 (<i>M</i> +1)。 ¹ H NMR (400 MHz, D ₄ MeOH) δ 8.35 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 8.84 (dd, <i>J</i> =8.4及1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 4.19 (bs, 2H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 3H), 2.01-1.93 (m, 6H), 1.86-1.78 (bm, 6H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.49-1.48 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 3H), 0.97-0.93 (m, 2H)。

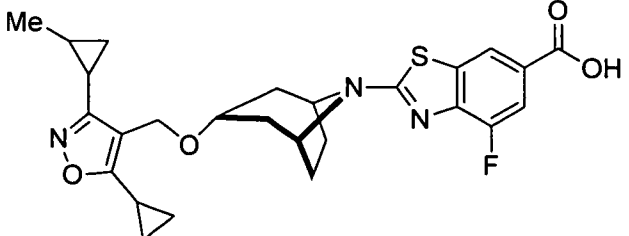
實例 11

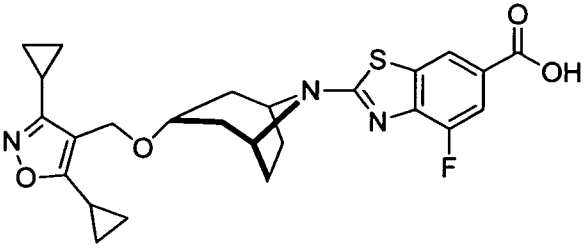
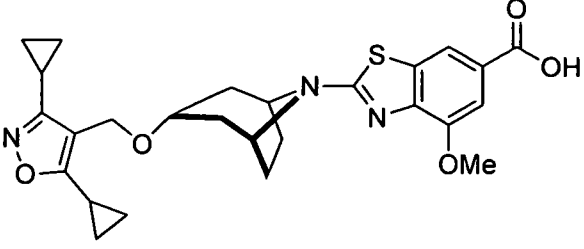
遵循關於製備實例 7 所述類似之程序自 4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)環丙基)異噁唑(外消旋-9)及相應的苯并噻唑製備以下化合物。

實例		物理數據
		MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
11		MS <i>m/z</i> 552.2 (M+1); ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.13 (s, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> =11.6, 0.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 5H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 5H), 1.42 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 1.04 (m, 2H)。

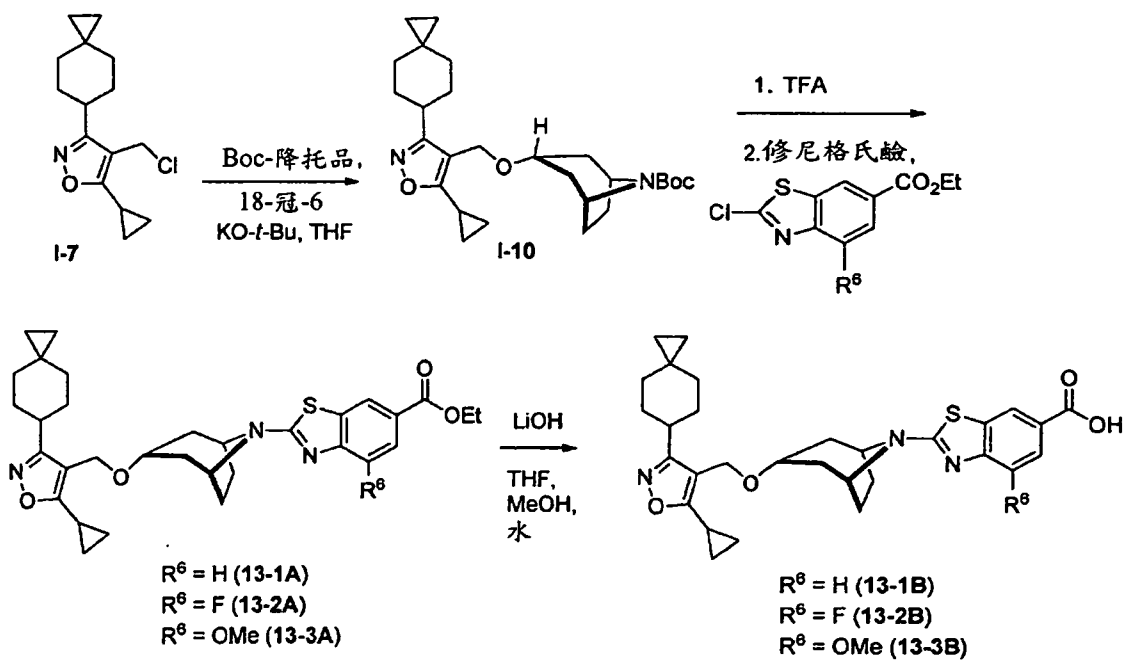
實例 12

可遵循關於製備實例 7 所述類似之程序自 4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(2-甲基環丙基)異噁唑或 4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(環丙基)異噁唑及相應的苯并噻唑製備以下化合物。

實例		物理數據
		MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
12-1		MS <i>m/z</i> 498.2 (M+1)

12-2		MS m/z 484.2 (M+1)
12-3		MS m/z 496.2 (M+1)

實例 13



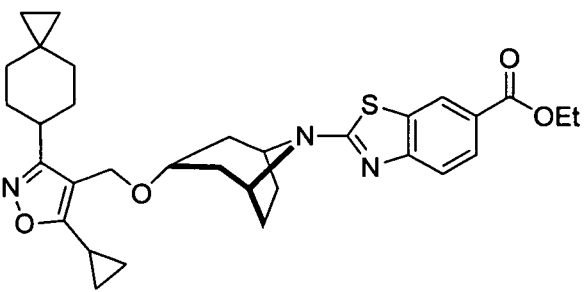
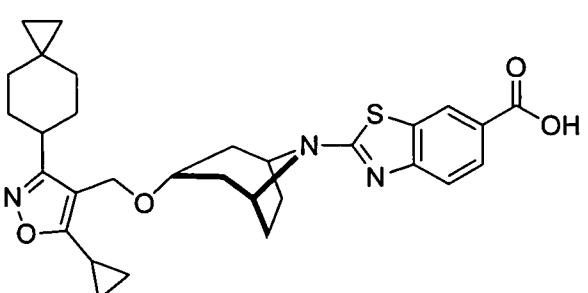
遵循與關於 7-I(實例 7)所述相同之程序製備 3-((5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-6-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(I-10)且其不經純化即用於下一步驟。MS m/z 401.0 (M -56+1)。

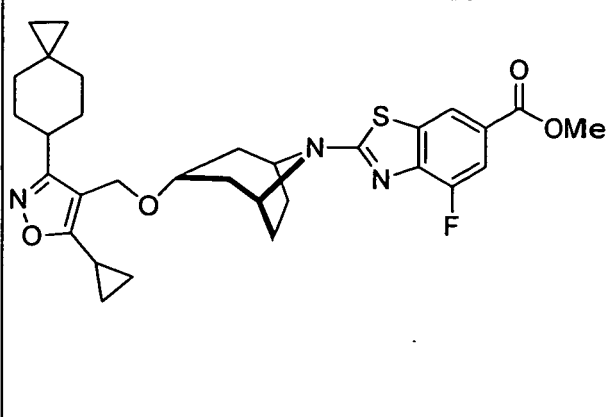
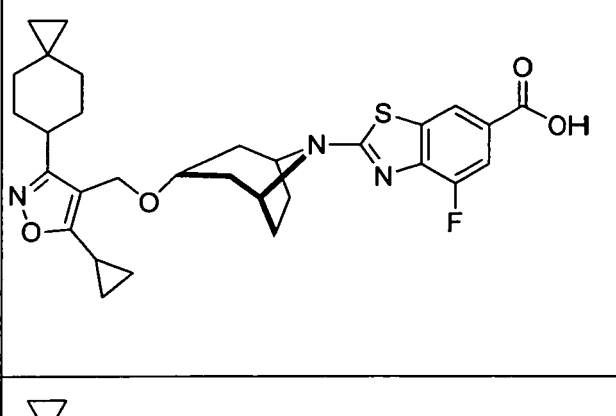
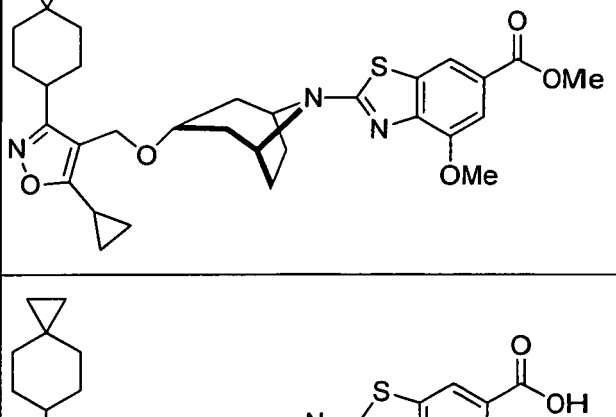
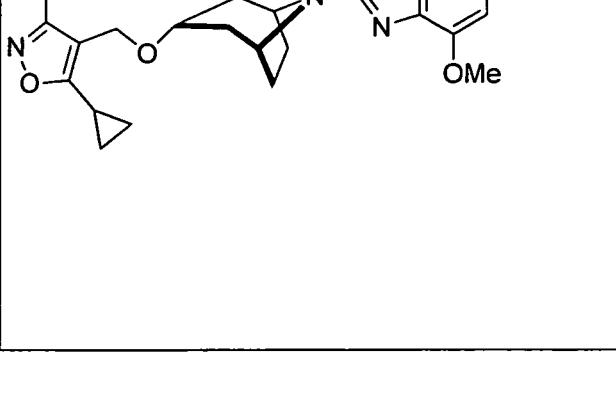
使用與實例 7 中關於 7A 所述相同之程序製備 2-(3-((5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-6-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙

環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(13-1A)。藉由矽膠管柱層析(利用己烷-EtOAc 20%等濃度作為溶離劑)純化粗物質。

使用與關於實例7所述相同之方案水解2-(3-((5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-6-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(13-1B)。用水(1 mL)稀釋粗殘餘物且添加6 N HCl直至pH=6。藉由過濾收集所形成之固體，得到白色粉末。

遵循相同程序，自3-((5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-6-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(I-10)與相應的苯并噻唑之反應製備實例13-2A及13-3A及其相應的酸13-2B及13-3B。

實例		物理數據 MS (m/z), ¹ H NMR
13-1A		MS m/z 562.0 (M+1)。
13-1B		MS m/z 534.1 (M+1)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.4及1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.37 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 4H), 2.00-1.96 (m, 4H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.04-0.93 (m, 8H), 0.3-0.2 (m, 4H)。

13-2A		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=11.2 & 1.6 Hz, 1H), 4.38 (bs, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.23-2.21 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 4H), 2.03-1.99 (m, 4H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.04-0.93 (m, 7H), 0.32-0.20 (m, 4H) • MS m/z 566.0 (M+1) •
13-2B		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 7.58 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.38 (bs, 3H), 3.84 3.73 (bs, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 5H), 2.02-1.93 (m, 4H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.04-0.95 (m, 6H), 0.30-0.21 (m, 4H) • MS m/z 552.2 (M+1) •
13-3A		MS m/z 578.0 (M+1)
13-3B		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.94 (s, 1H), 7.39 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (appt. J=4.4 Hz, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 5H), 2.01-1.95 (m, 4H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.78 (dt, J=12.4 & 2.4 Hz, 2H), 1.63 (ddd, J=25.2, 12.4, & 3.2 Hz, 2H), 1.04-1.02 (m, 2H), 0.95-0.94 (m, 5H), 0.32-0.29 (m, 2H), 0.21-0.20 (m, 2H) • MS m/z 564.2 (M+1) •

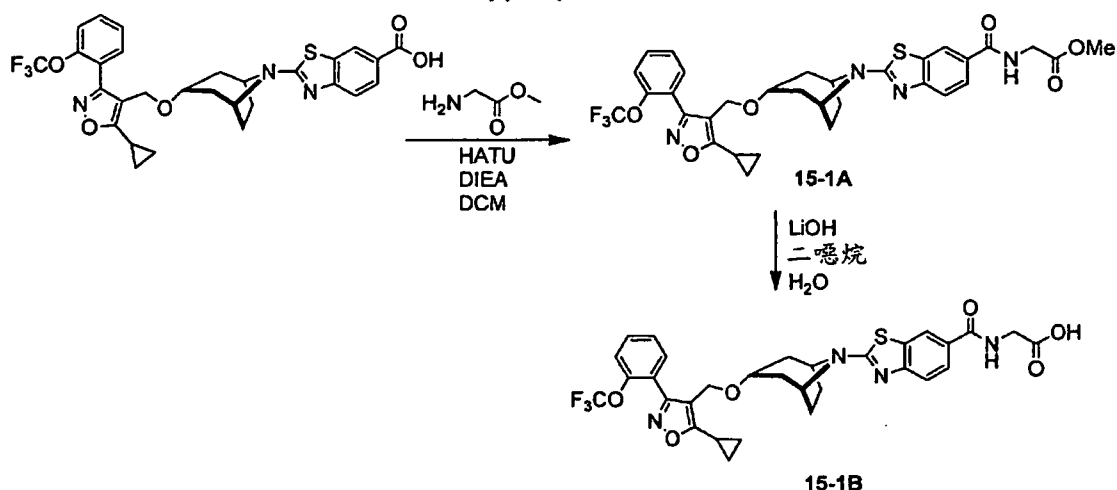
實例 14

遵循關於製備實例 13 所述類似之程序自 3-((5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-6-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]

辛烷-8-甲酸第三丁酯(I-15)及相應的苯并噁唑、吡啶基或嘧啶基衍生物製備以下實例。

		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
14		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.12 (s, 1H), 4.76-4.64 (bs, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 2H), 3.65 (bs 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35-2.33 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 9H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.25-1.24 (m, 3H), 1.12-1.10 (m, 2H), 1.04-1.00 (m, 4H), 0.34-0.23 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 493.2 (M+1).

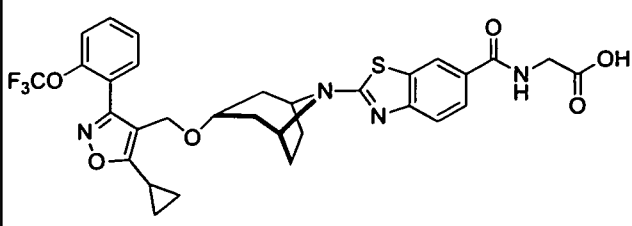
實例 15

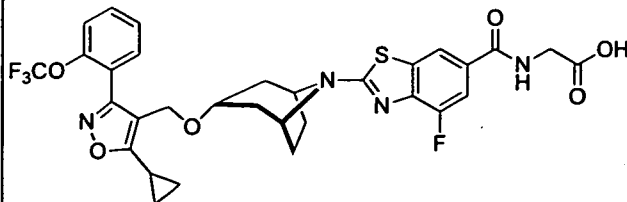
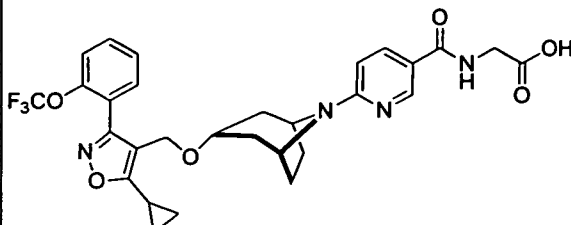
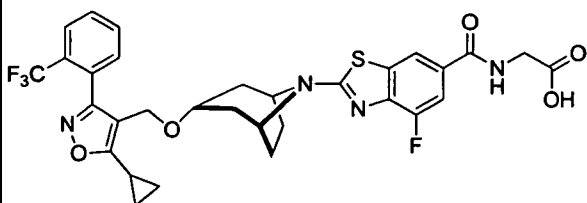


2-(2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噁唑-6-甲酰胺基)乙酸甲酯(15-1A)。將2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噁唑-6-甲酸(34 mg, 0.06 mmol)與甘氨酸甲酯鹽酸鹽(8 mg, 0.06 mmol)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲鎂(25 mg, 0.065 mmol)、二異丙基乙基乙酸酯(0.05 ml)及二氯甲烷(2 mL)組合。攪拌混合物1小

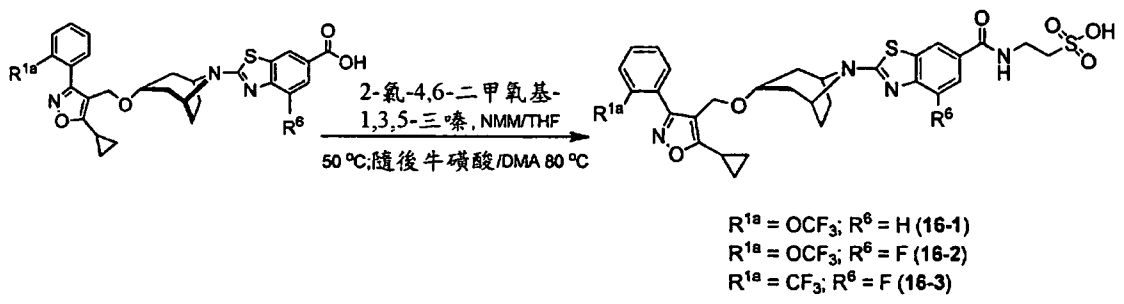
時，隨後在真空中移除溶劑。將殘餘物懸浮於乙酸乙酯 (15 mL) 中且用碳酸氫鈉溶液 (5 mL) 洗滌。合併有機物且乾燥 (MgSO₄)，隨後在真空中蒸發。藉由急驟二氧化矽層析 (利用 0-100% 乙酸乙酯之己烷溶液) 純化產物，且直接用於下一程序。

2-(2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲醯胺基)乙酸 (15-1B)。使 2-(2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲醯胺基)乙酸甲酯經受 4 N LiOH 於水 (2 mL) 及二噁烷 (2 mL) 中之溶液處理且攪拌 2 小時。在真空中縮減溶劑且用 5% 檸檬酸 (10 mL) 稀釋混合物並用乙酸乙酯 (2×8 mL) 萃取。合併有機物且乾燥 (MgSO₄)，隨後在真空中蒸發。藉由急驟二氧化矽層析 (利用 0-40% 梯度之甲醇/二氯甲烷) 純化產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。

實例		物理數據 MS (m/z), ¹ H NMR
15-1B		MS m/z 643.2 (M+1); ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.07 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.41 (app t, J=7.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.16 (bs, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.50 (t, J=4.4 Hz, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.00 (dt, J=14.8, 4 Hz, 2H), 1.91-1.81 (m, 4H), 1.72 (d, J=14.8 Hz, 2H), 1.09-1.05 (m, 4H).

15-2		MS m/z 661.2 (M+1)
15-3		MS m/z 587.2 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOH-d ₄ , 400 MHz) δ 8.35 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=9.6, 3.0 Hz, 1H), 7.64 (app dt, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (app dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.28 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.56 (br s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.61 (app t, J=4.4 Hz, 1H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 8H), 1.19-1.15 (m, 4H) .
15-4		MS m/z 645.1 (M+1) ;

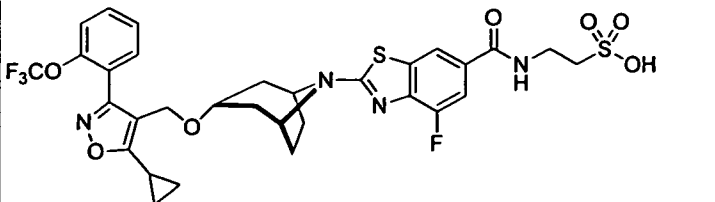
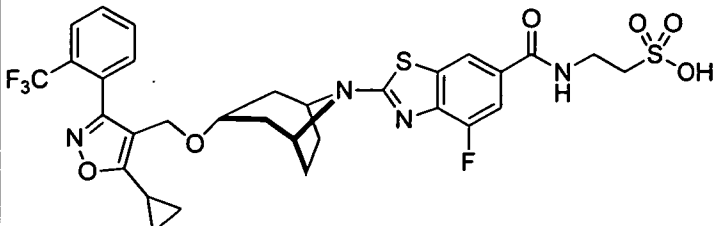
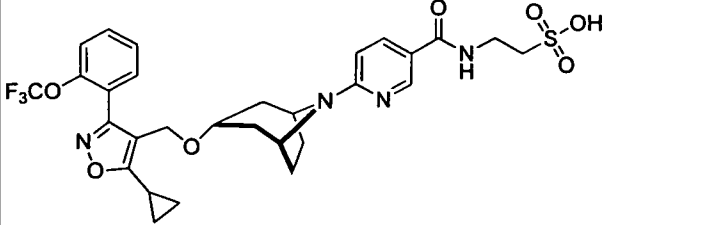
實例 16



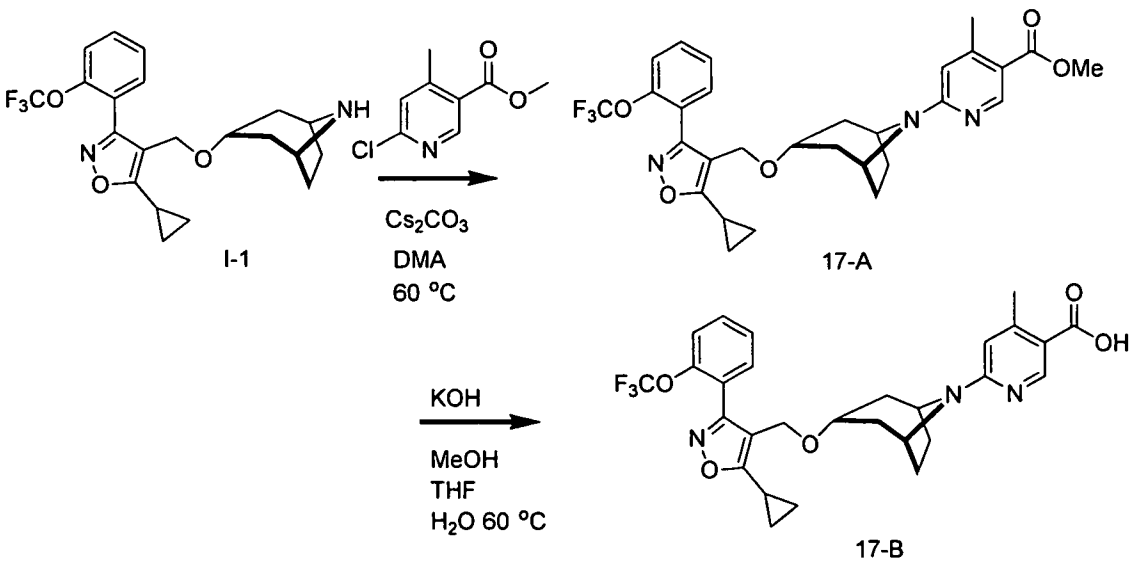
2-(2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲磺胺基)乙烷磺酸(16-1)。以相繼次序向可再密封且可耐受壓力之容器中添加以下物質：酸2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-

S

160520.doc

16-2		MS m/z 711.2 (M+1) ;
16-3		MS m/z 695.3 (M+1) ;
16-4		MS m/z 637.2 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 8.30 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 7.66 (app dt, <i>J</i> =7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (app dd, <i>J</i> =8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.25 (dd, <i>J</i> =9.4, 1.8 Hz, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.78 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 3.60 (app t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 3.07 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 8H), 1.21-1.16 (m, 4H) .

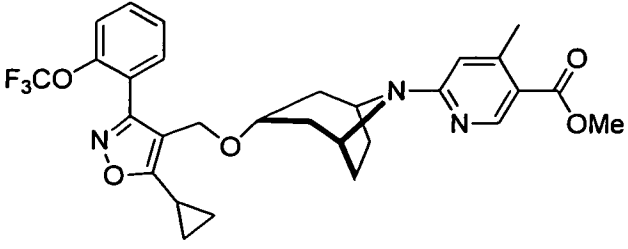
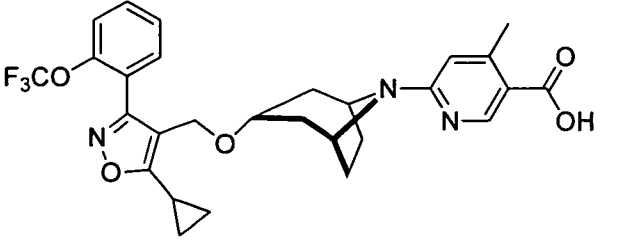
實例 17



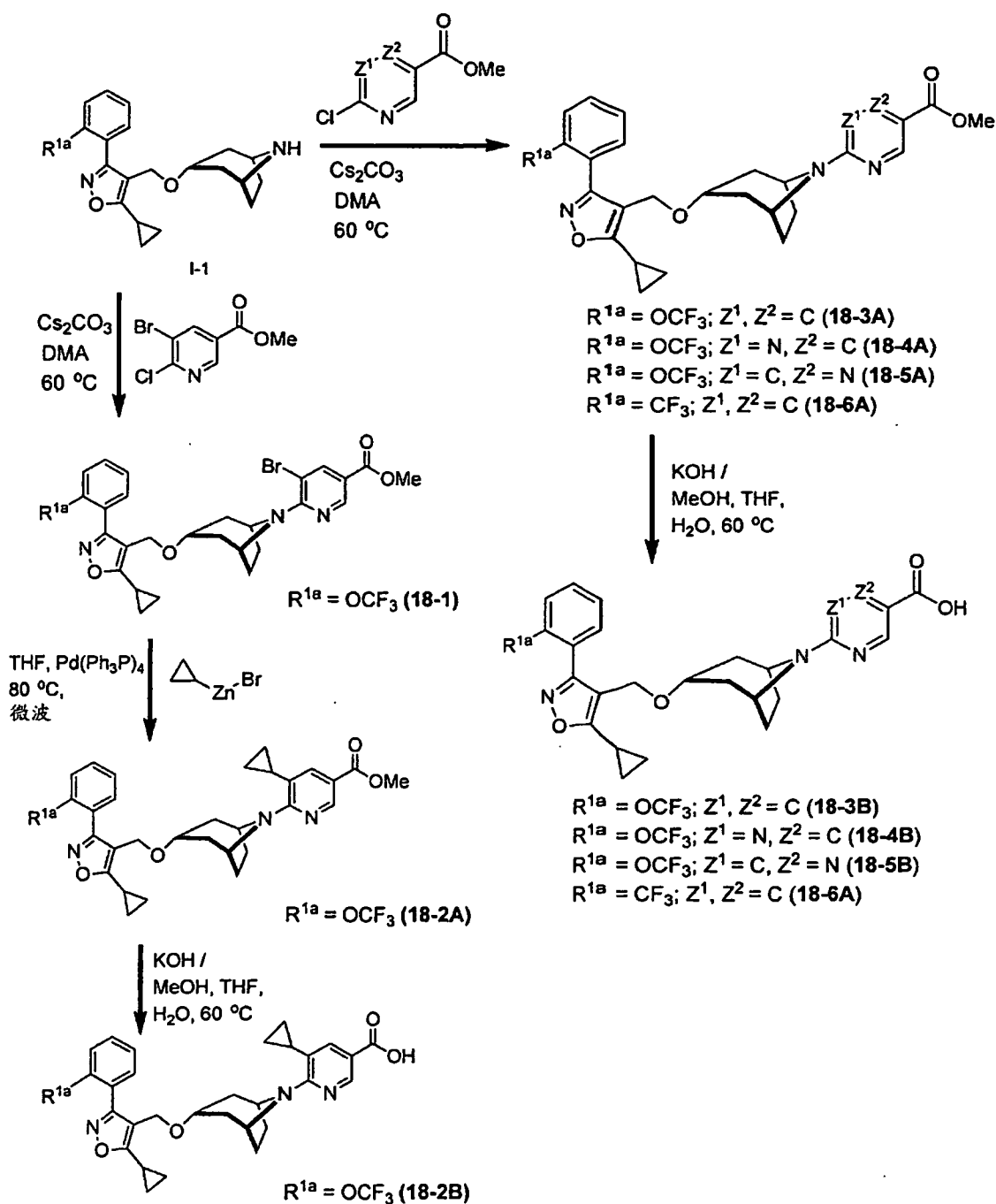
2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲

氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(17A)。將胺4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)-異噁唑(125 mg, 0.31 mmol)、二甲基乙醯胺(1.5 mL)、6-氟-4-甲基菸鹼酸甲酯(157 mg, 0.93 mmol)及碳酸鉍(303 mg, 0.93 mmol)依序組合且加熱至60°C持續2小時。用水稀釋混合物且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。將有機物乾燥(MgSO₄)，隨後在真空中蒸發。藉由急驟二氧化矽層析(利用0-100%乙酸乙酯/己烷之梯度)純化產物，得到呈透明油狀之所需化合物。

2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸(17B)。將前述酯2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯溶解於四氫呋喃(2 mL)及甲醇(2 mL)中且經受氫氧化鉀水溶液(1 N水溶液, 2 mL, 2.0 mmol)處理。將混合物加熱至60°C持續2小時，隨後在真空中縮減溶劑。用5%檸檬酸於水(8 mL)中之溶液稀釋混合物且用乙酸乙酯(2×8 mL)萃取。將有機物乾燥(MgSO₄)，隨後在真空中蒸發。使用二氧化矽急驟層析(利用0-100%乙酸乙酯/己烷之梯度)純化產物，得到呈白色固體狀之標題化合物。

實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
17A		MS <i>m/z</i> 558.2 (M+1); δ ¹ H NMR (DMSO D ₆ , 400 MHz) 8.55 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.75-7.52 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.41 (bs, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (t, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 6H), 1.60 (d, <i>J</i> =14.4 Hz, 2H), 1.19-1.03 (m, 4H) °
17B		MS <i>m/z</i> 544.1 (M+1) ° δ ¹ H NMR (DMSO D ₆ , 400 MHz) 12.24 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.41 (bs, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.47 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 6H), 1.60 (d, <i>J</i> =14.4 Hz, 2H), 1.15-1.06 (m, 4H) °

實例 18



5-溴-6-((1S,3R)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)菸鹼酸甲酯(18-1)。將胺4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑(83 mg, 0.20 mmol)、N,N-二甲基乙醯胺(0.6 mL)、5-溴-6-氯菸鹼酸甲酯(75 mg, 0.3 mmol)及碳酸鉍(108 mg, 0.33 mmol)依序組

合且加熱至60℃持續約3小時。用20 mL乙酸乙酯稀釋混合物且用水(2×3 mL)洗滌。有機物在真空下乾燥為殘餘物且進行急驟二氧化矽層析(利用0-100%乙酸乙酯/己烷之梯度)，得到呈透明濃稠油狀之標題化合物。MS m/z 622.2/624 ($M+1$, Br_{79}/Br_{81} 同位素型式)。

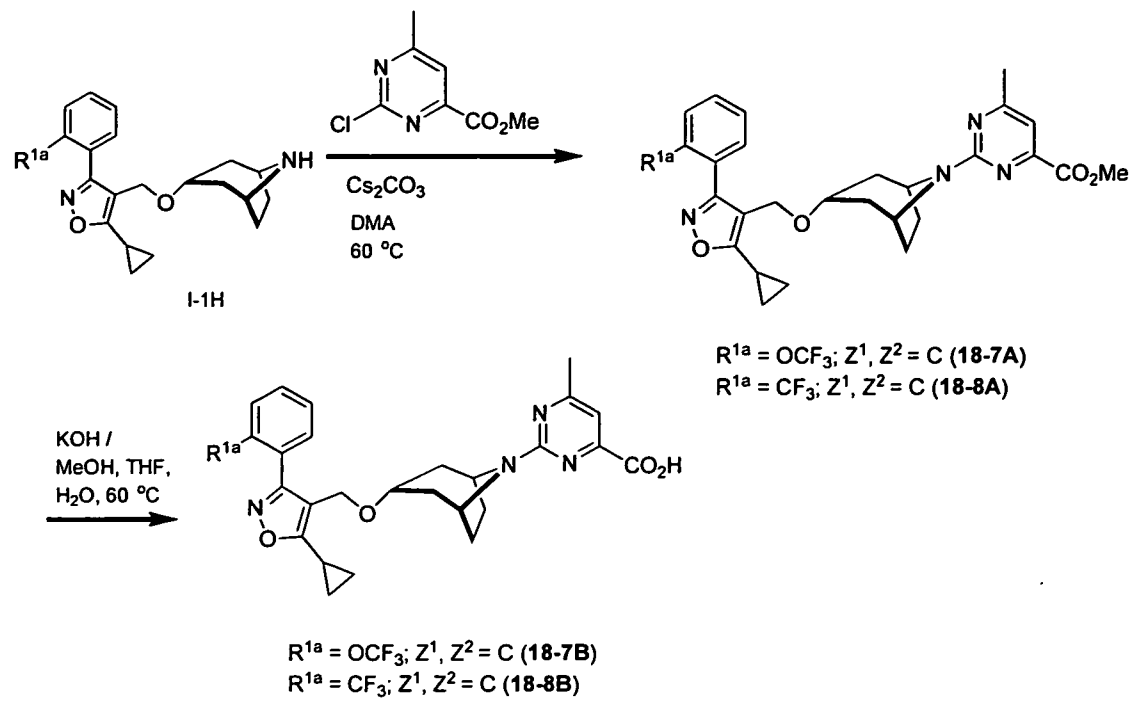
5-環丙基-6-((1S,3R)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)菸鹼酸甲酯(18-2A)。將上述酯5-溴-6-((1S,3R)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)菸鹼酸甲酯(80 mg, 0.13 mmol)饋入8 mL微波容器中且在Ar正壓力下溶解於無水四氫呋喃(0.5 mL)中，且用Pd(PPh₃)₄(45 mg, 0.039 mmol, Strem目錄號46-2150，批碼A2890118)處理。隨後用溴化環丙基鋅溶液(THF, 0.5 M, 4 mL, 2 mmol, Rieke Organozinc Reagents of Lincoln NE, 目錄號2259，批號JEB10-17)處理所得漿液。將所得漿液用Ar(流速約1 cc, 1分鐘淨化時間)脫氣。反應物隨後經受微波條件(35分鐘，於CEM Discover儀器系統中，10 W最大能量，在攪拌下)。微波事件完成且反應物冷卻後，將反應物濃縮至乾燥且再懸浮於乙酸乙酯(4 mL)中且裝載於正相二氧化矽層析(使用10-100%乙酸乙酯/己烷)上，得到呈透明黏性油狀之標題化合物。

5-環丙基-6-((1S,3R)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)菸鹼酸(18-2B)。將上述酯5-環丙基-6-((1S,3R)-3-((5-環丙基-3-

(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)菸鹼酸甲酯(60 mg, 0.103 mmol)溶解於四氫呋喃(0.5 mL)及甲醇(0.5 mL)中且經受氫氧化鉀水溶液(6 N水溶液, 0.5 mL, 3.0 mmol)處理。將混合物加熱至70°C持續2小時且隨後冷卻至室溫。使用AcOH水溶液(0.5 mL 6 M)將溶液之pH值調節至pH=6。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物, 萃取且用水(3×1 mL)洗滌。將有機物乾燥(MgSO₄), 隨後在真空中蒸發。在濃縮乙酸乙酯母液後產物結晶, 用少量冰冷乙酸乙酯/己烷(1:1)(0.5 mL)洗滌且將白色固體乾燥, 得到標題化合物。

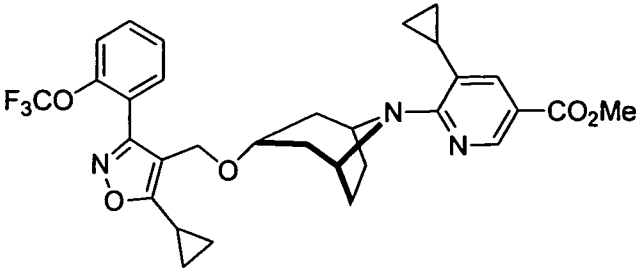
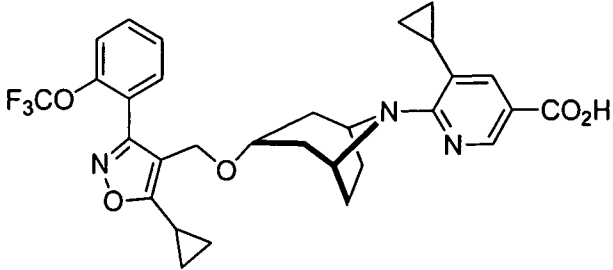
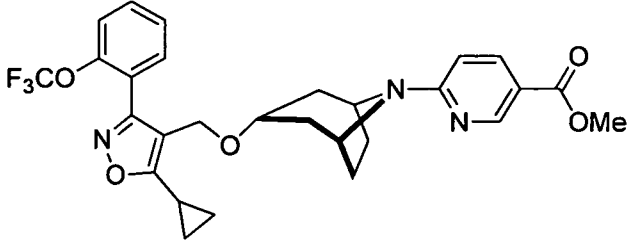
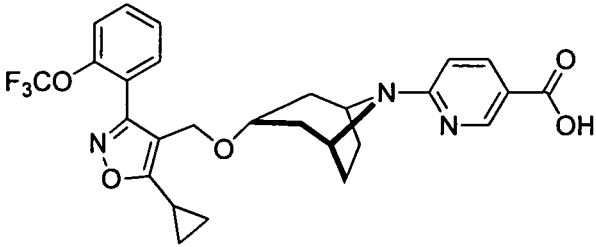
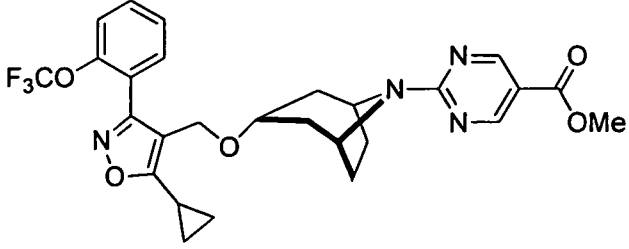
根據實例18-3A及18-6B, 自4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑(I-1)或4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑與相應的吡啶基衍生物之反應製備6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸(18-3B)及6-[(1R,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸(18-6B)。

根據以下相同程序, 自4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑(I-1)與相應的嘧啶基或吡嗪基衍生物之反應製備實例18-4A及18-5A及其相應的酸18-4B及18-6B。



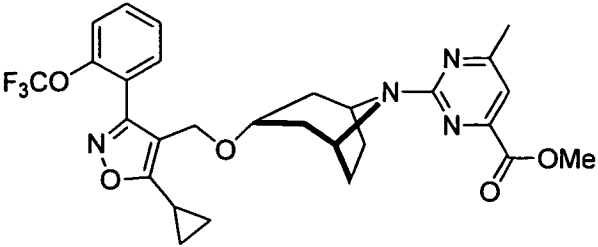
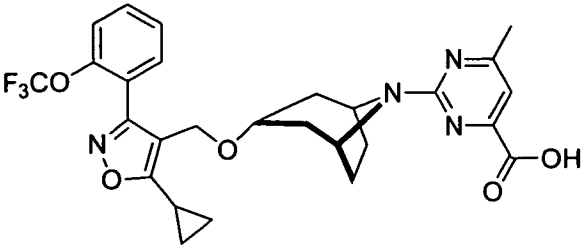
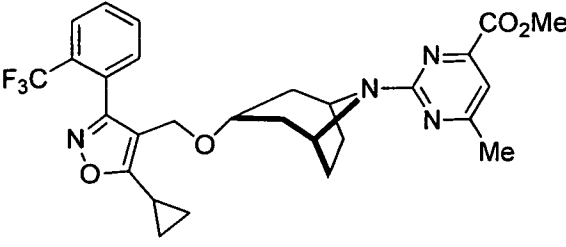
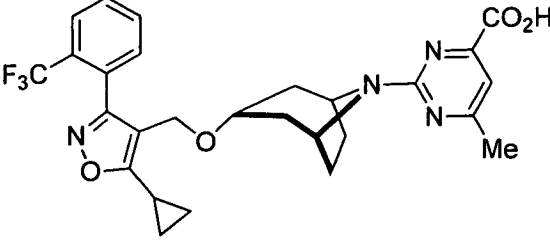
遵循相同程序，自4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑(I-1)或4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑與相應的嘧啶基衍生物之反應製備實例18-7A及18-8A及其相應的酸18-7B及18-8B。

實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
18-1		MS <i>m/z</i> 622.2/624 (M+1, Br ₇₉ /Br ₈₁ 同位素型式)

18-2A		MS m/z 584.2 (M+1) ◦
18-2B		MS m/z 570.2 (M+1) ; ¹ H NMR (D ₄ -MeOH, 400 MHz) δ 8.34 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.51 (app dt, J=8.2, 0.9 Hz, 2H), 4.81 (br s, 2H, 在D ₄ -MeOH中由水共振部分遮蔽), 4.40 (s, 2H), 3.60 (app t, J=4.9 Hz, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.10 (app t, J=4.0 Hz, 1H), 2.07 (app t, J=4.8 Hz, 1H), 2.08-1.80 (m, 7H), 1.21-1.14 (m, 4H), 1.07 (app q, J=6.5, 2H), 0.78 (app q, J=6.2, 2H) ◦
18-3A		MS m/z 544.2 (M+1)
18-3B		MS m/z 530.2 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.64 (d, J=2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 6.64 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.43 (bs, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.52 (t, J=4.4 Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 6H), 1.71 (d, J=14.4 Hz, 2H), 1.18-1.14 (m, 4H) ◦
18-4A		MS m/z 545.2 (M+1),



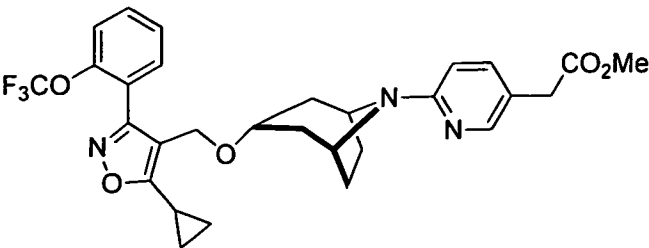
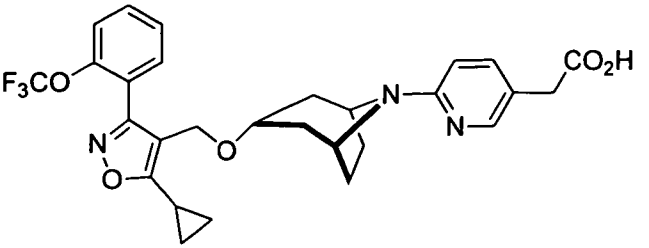
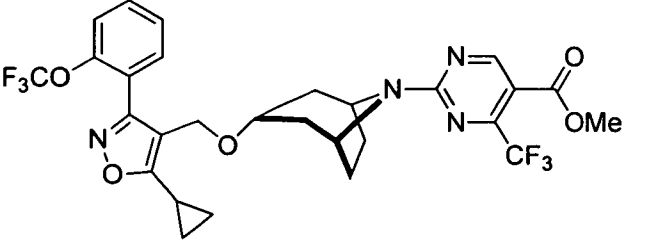
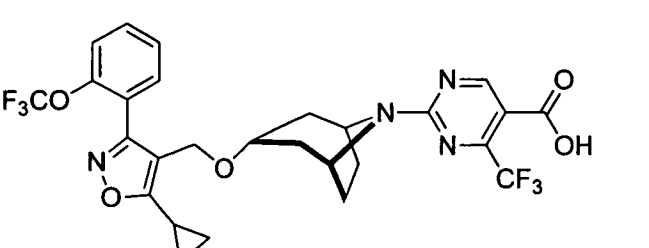
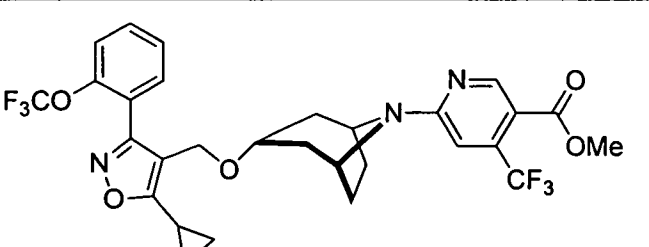
18-4B		MS m/z 531.1 (M+1),
18-5A		MS m/z 545.2 (M+1),
18-5B		MS m/z 531.2 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 4.41 (bs, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.40 (t, <i>J</i> =4 Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 6H), 1.57 (d, <i>J</i> =14.8 Hz, 2H), 1.09-0.97 (m, 4H) °
18-6A		MS m/z 528.2 (M+1)
18-6B		MS m/z 514.2 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.54 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.34 (bs, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 6H), 1.63 (d, <i>J</i> =14.8 Hz, 2H), 1.08-1.04 (m, 4H) °

18-7A		MS m/z 559.2 (M+1),
18-7B		MS m/z 545.2 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.52-7.48(m, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.66 (bs, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.52 (t, J=4.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 4H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.69 (d, J=14.4 Hz, 2H), 1.18-1.14 (m, 4H) .
18-8A		MS m/z 515.3 (M+1) ;
18-8B		MS m/z 529.3 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO D ₆ , 400 MHz) δ 7.92 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.60 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.50 (bs, 2H), 4.23 (bs, 2H), 3.47-3.40(m, 1H), 2.38-2.29 (m, 4H), 1.81-1.61 (m, 8H), 1.16-1.04 (m, 4H) .

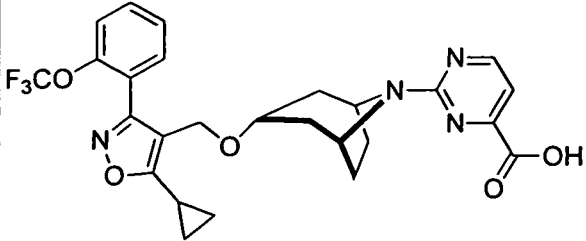
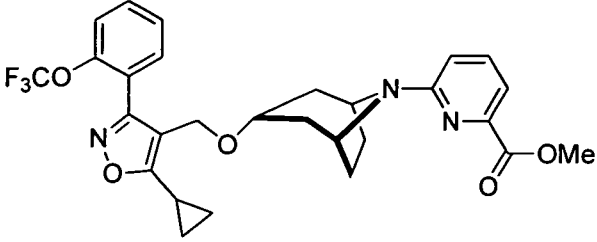
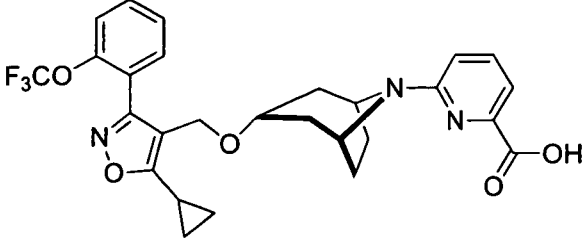
實例 19

根據關於製備實例 18 所述之程序自 4-((8-氮雜雙環 [3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑(I-1)及相應的吡啶基、嘧啶基或吡嗪基衍生物製備以下實例。

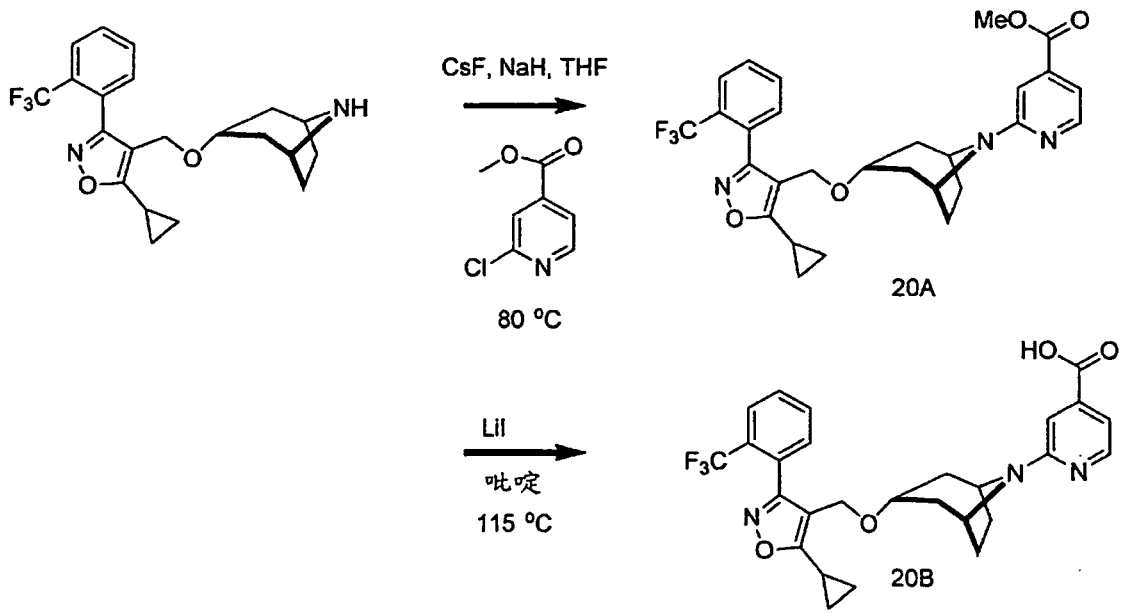


實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
19-1A		MS <i>m/z</i> 558.2 (M+1)
19-1B		MS <i>m/z</i> 544.2(M+1)
19-2A		MS <i>m/z</i> 613.2 (M+1),
19-2B		MS <i>m/z</i> 599.2 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.70 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 4.44 (bs, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> =4 Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 8H), 1.09-0.99 (m, 4H) .
19-3A		MS <i>m/z</i> 612.2 (M+1),

19-3B		MS m/z 598.2 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.53 (bs, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.50-3.47 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.65 (d, J=14.4 Hz, 2H), 1.15-1.05 (m, 4H) °
19-4A		MS m/z 558.2 (M+1), ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.55 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.75-7.52 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.41 (bs, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.46(t, J=4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 6H), 1.60 (d, J=14.4 Hz, 2H), 1.19-1.03 (m, 4H) °
19-4B		MS m/z 544.3 (M+1),
19-5A		MS m/z 545.3 (M+1),
19-5B		MS m/z 531.2 (M+1),
19-6A		MS m/z 545.2 (M+1),

19-6B		MS m/z 531.2 (M+1),
19-7A		MS m/z 544.2 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSOd ₆ , 400 MHz) δ 7.70-7.52 (m, 5H), 7.21 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.37 (bs, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 6H), 1.58 (d, 14.4 Hz, 2H), 1.17-1.04 (m, 4H) °
19-7B		MS m/z 530.2 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.56-7.58 (m, 3H), 7.50 (app t, J=8 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.49 (bs, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.50 (t, J=4.4 Hz, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 4H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.70 (d, J=14.4 Hz, 2H), 1.18-1.14 (m, 4H) °

實例 20

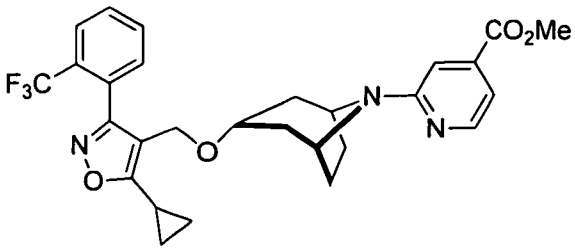
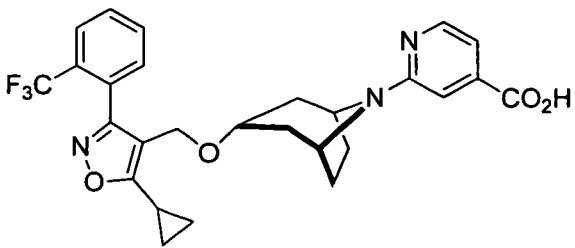


2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)異菸鹼酸甲酯(20A)。

將胺4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑(40 mg, 0.102 mmol)添加至10 mL可再密封之耐壓容器中且饋入0.6 mL無水THF，且在輕微加熱(40°C, 5分鐘)下使油狀物完全溶解。在溶液冷卻至室溫後，用75 mg 60% w/w NaH-礦物油(有效量45 mg, 1.9 mmol)處理溶液。觀測到顏色變為黃色且溶液急劇鼓泡。1分鐘後，再添加0.4 mL無水THF。將溶液加熱至50°C持續3分鐘，此時依序添加2-氯異菸鹼酸甲酯(60 mg, 0.35 mmol)及CsF(51 mg, 0.33 mmol)。反應物維持通風4分鐘直至大部分鼓泡停止。將反應物密封且在快速攪拌所得濃稠漿液之情況下加熱至80°C。3小時後，使反應物冷卻至室溫且通風。用3 mL MeOH稀釋所得漿液且使用C-18負載之逆相層析(使用配備有質量觸發收集裝置之儀器及30%至90%乙腈/水(其經0.05% TFA調節)之梯度)純化液體。將所得產物進行冷真空濃縮且使用SPE聚合物負載濾筒及MeOH(5 mL)移動溶劑(產品SPE PLHCO3 MP, 部件號PL3540-C603)得到游離鹼。將所有所得甲醇流出液濃縮，得到呈黏性油狀之游離鹼形式之中間物酯。

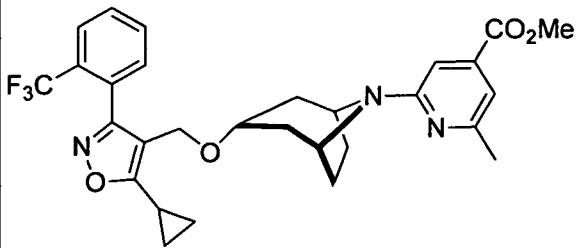
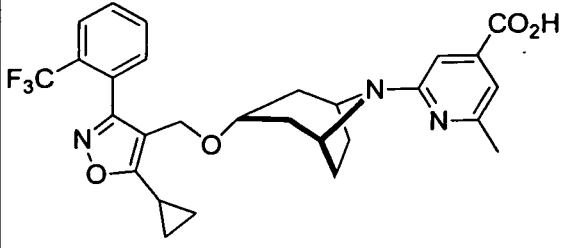
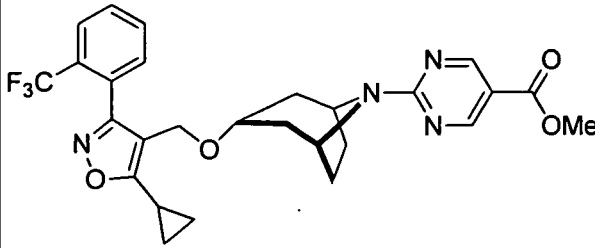
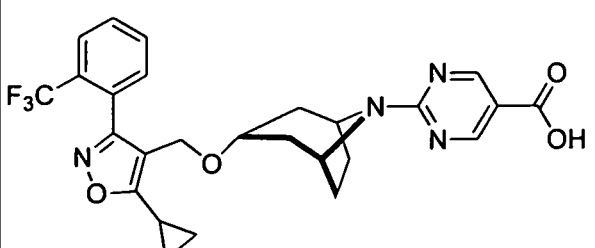
2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)異菸鹼酸(20B)。將上述酯2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)異菸鹼酸甲酯(10.5

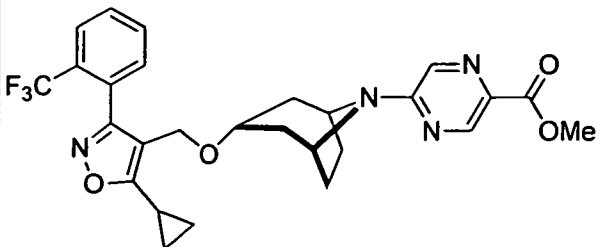
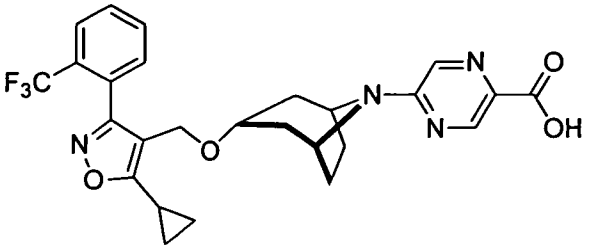
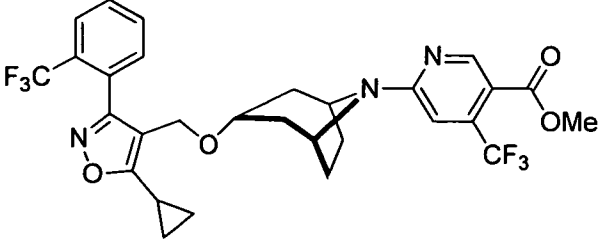
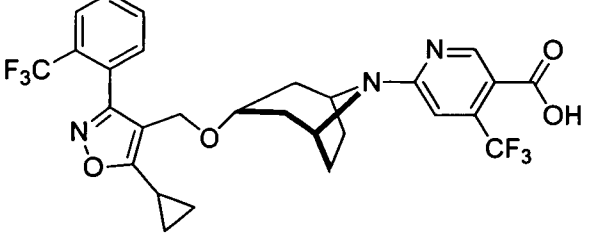
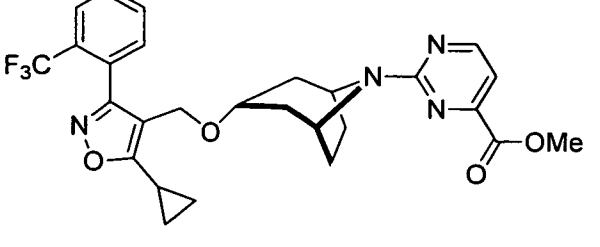
mg, 0.02 mmol) 溶解於無水吡啶 (2 mL) 中，且用 LiI (65 mg, 0.5 mmol) 處理。在室溫下攪拌懸浮液 10 分鐘且加熱至 115°C 持續 14 小時。冷卻反應物且用 0.3 mL AcOH 處理，用水 (1 mL) 稀釋，且用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。將所得有機萃取物濃縮至乾燥，用 MeOH (2 mL) 再稀釋，且使用質量引導逆相層析 (在 30% 至 90% 乙腈 / 水之梯度下，其經 0.05% 乙酸銨調節) 直接純化。將所有產物溶離份進行冷真空濃縮，得到呈白色固體狀之所需甲酸產物。

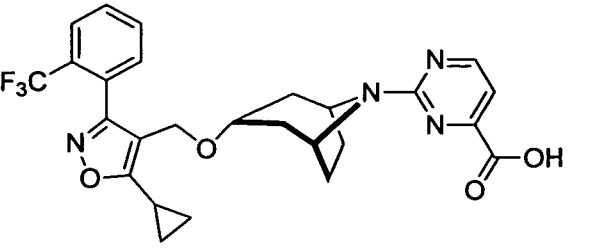
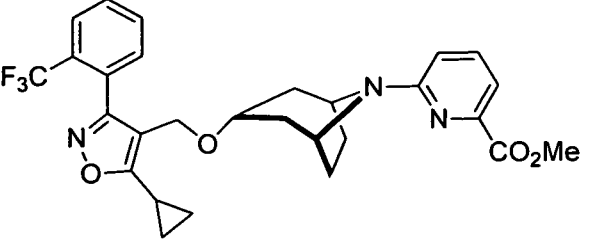
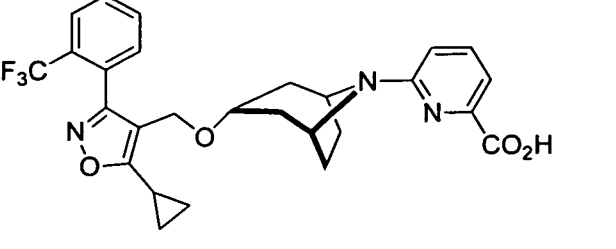
實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
20A		MS <i>m/z</i> 528.2 (<i>M</i> +1); ¹ H NMR (D ₄ -MeOH, 400 MHz) δ 8.26 (br dd, <i>J</i> =6.0, 0.8 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.76 (app dq, <i>J</i> =16.0, 7.2 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> =7.2, 0.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> =6.4, 1.8 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.25 (app q _{ab} , <i>J</i> =12.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.63 (app t, <i>J</i> =4.1 Hz, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.98-1.74 (m, 6H), 1.63 (br app d, <i>J</i> =14.7 Hz, 2H), 1.15-1.09 (m, 4H)。
20B		MS <i>m/z</i> 514.1 (<i>M</i> +1); ¹ H NMR (D ₄ -MeOH, 400 MHz) δ 7.82 (dd, <i>J</i> =8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (app dq, <i>J</i> =9.2, 4.5 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 6.55 (app dd, <i>J</i> =2.5, 1.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.7 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.24 (app dd, <i>J</i> =15.5, 11.2 Hz, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.59 (app t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.15-1.67 (m, 8H), 1.15-1.09 (m, 4H)。

實例 21

根據關於製備實例 18 所述之程序自 4-((8-氯雜雙環 [3.2.1] 辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑及相應的吡啶基、嘧啶基或吡嗪基衍生物製備以下實例。

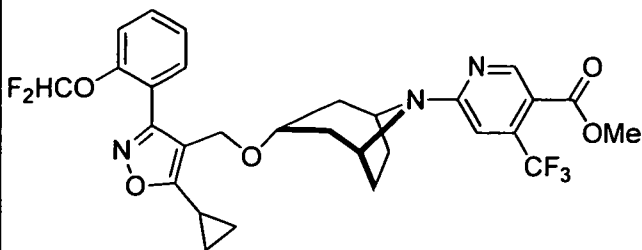
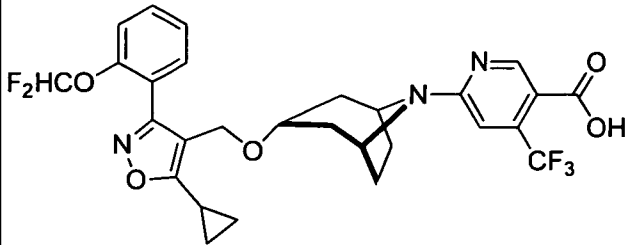
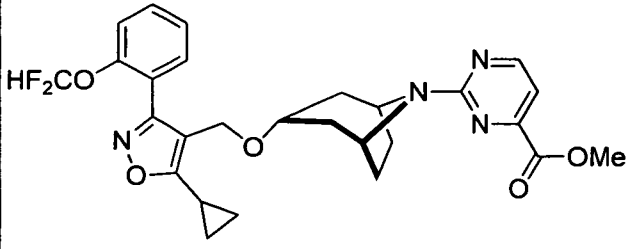
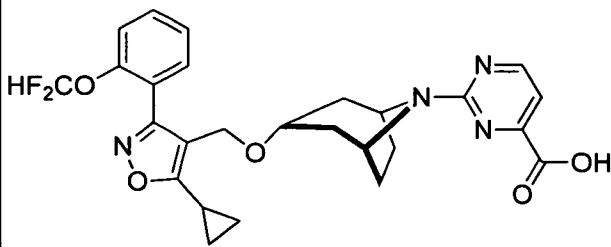
實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
21-1A		MS <i>m/z</i> 542.2 (M+1)
21-1B		MS <i>m/z</i> 528.2 (M+1)
21-2A		MS <i>m/z</i> 529.3 (M+1)
21-2B		MS <i>m/z</i> 515.2 (M+1); ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.68 (s, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.54 (bs, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.90-1.67 (m, 8H), 1.09-1.05 (m, 4H)。

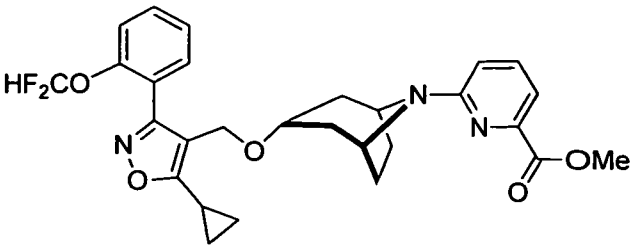
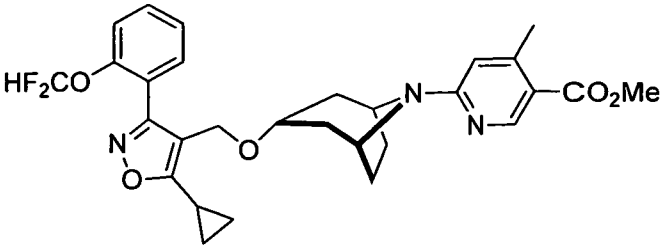
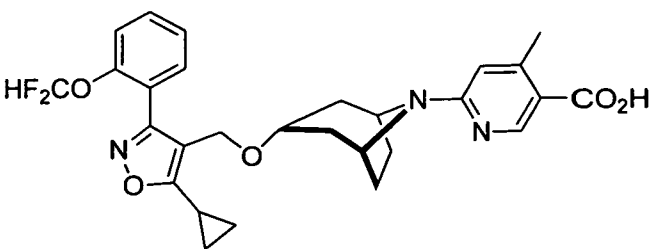
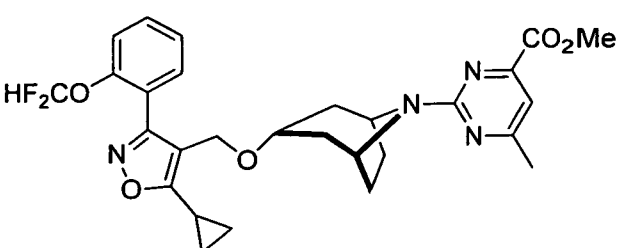
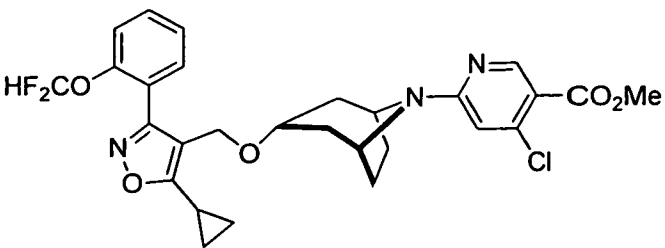
21-3A		MS m/z 529.2 (M+1)
21-3B		MS m/z 515.2 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.57 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (app d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.42 (bs, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.40-3.38 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 4H), 1.67 (d, <i>J</i> =14.8 Hz, 2H), 1.08-1.05 (m, 4H) °
21-4A		MS m/z 596.2 (M+1)
21-4B		MS m/z 582.2 (M+1)
21-5A		MS m/z 529.2 (M+1)

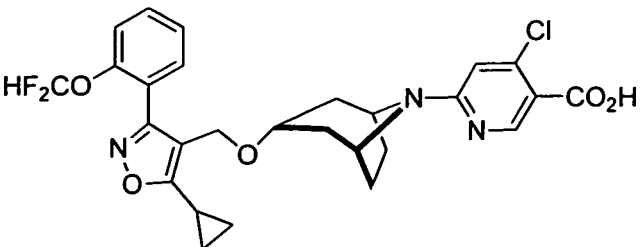
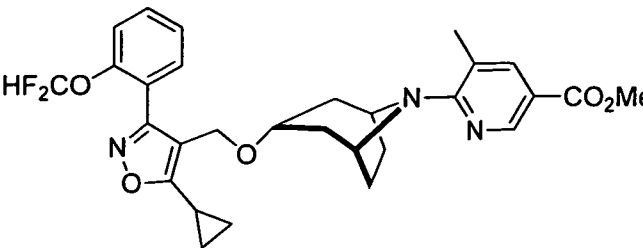
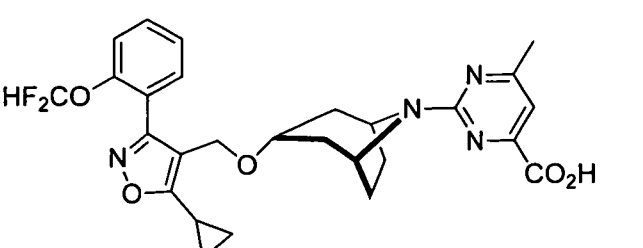
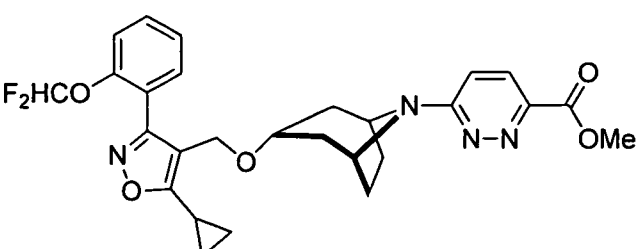
21-5B		<p>MS m/z 515.3 (M+1) ; ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.42 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.87 (app d, J=7.6 Hz, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.54 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.64 (bs, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 6H), 1.73 (d, J=14.8 Hz, 2H), 1.19-1.15 (m, 4H) °</p>
21-6A		<p>MS m/z 528.2 (M+1)</p>
21-6B		<p>MS m/z 514.2 (M+1)</p>

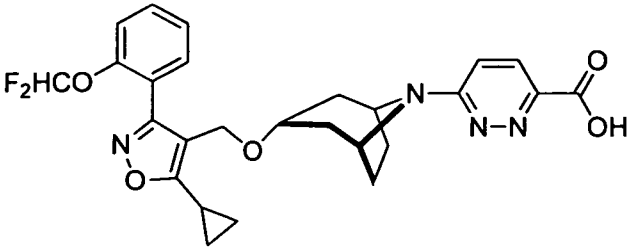
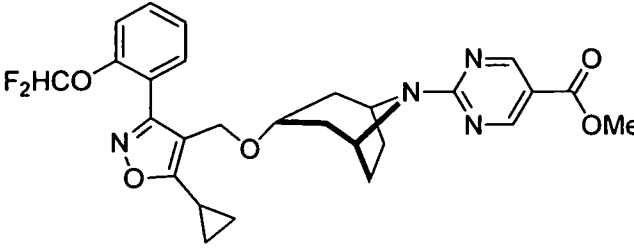
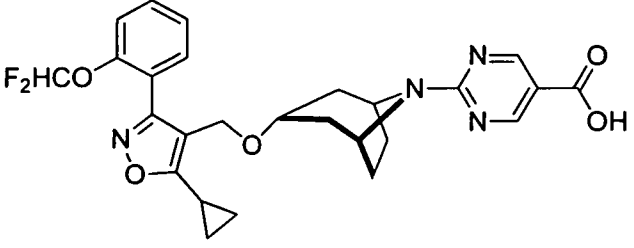
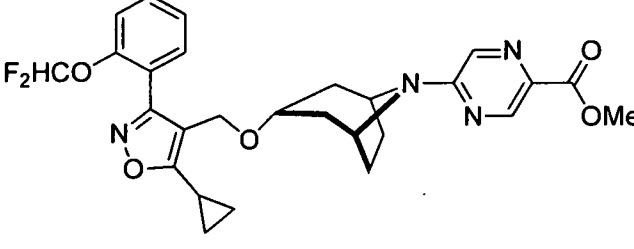
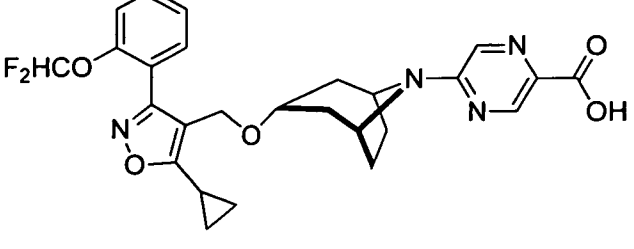
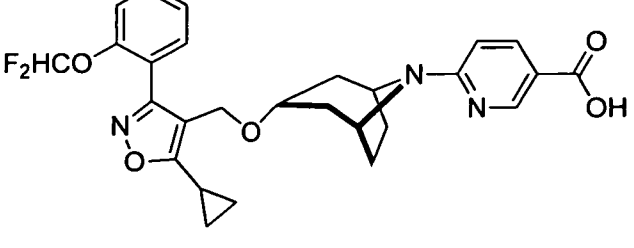
實例 22

根據關於製備實例 18 所述之程序自 4-((8-氮雜雙環 [3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(二氟甲氧基)苯基)異噁唑或 4-((8-氮雜雙環 [3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)及相應的吡啶基、嘧啶基或吡嗪基衍生物製備以下實例。

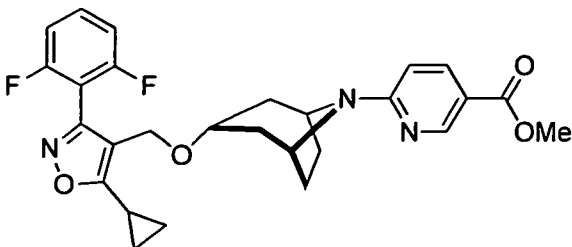
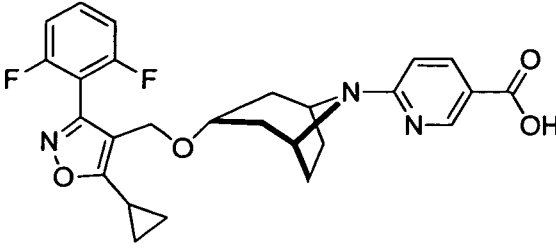
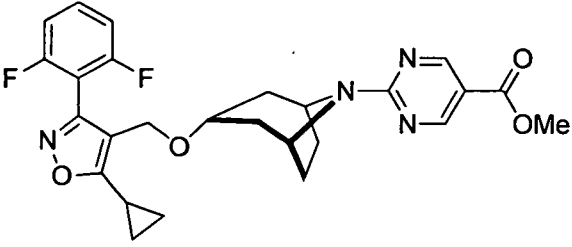
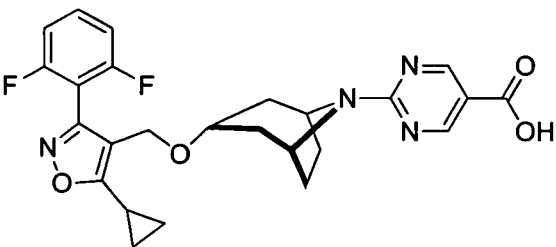
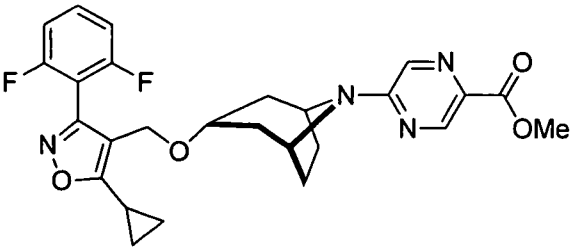
實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
22-1A		MS <i>m/z</i> 594.3 (M+1)
22-1B		MS <i>m/z</i> 580.1 (M+1),
22-2A		MS <i>m/z</i> 527.2 (M+1),
22-2B		MS <i>m/z</i> 513.2 (M+1); ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.38 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 6.83 (t, <i>J</i> =7.4, 1H), 4.63 (bs, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.52 (t, <i>J</i> =4.8 Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.71 (d, <i>J</i> =14.4 Hz, 2H), 1.18-1.14 (m, 4H).

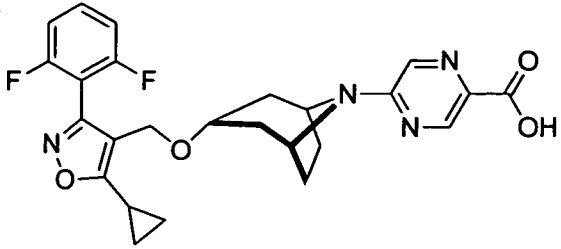
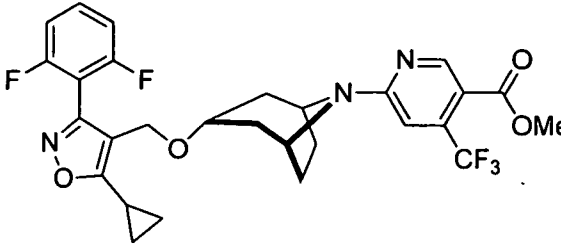
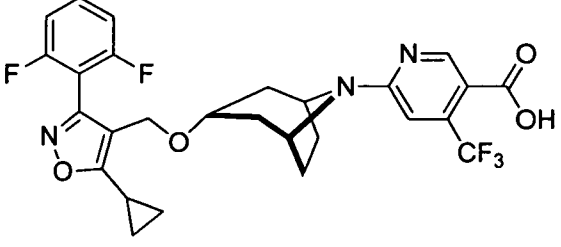
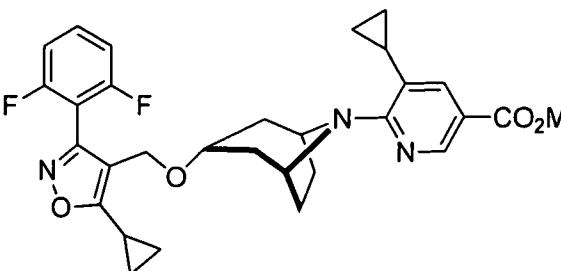
22-3		MS m/z 526.2 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7.64-7.57 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.43-7.05 (m, 4H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.36 (bs, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.43 (t, J=4.4 Hz, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 1.81-1.54 (m, 8H), 1.15-1.04 (m, 4H) .
22-4A		MS m/z 540.2 (M+1)
22-4B		MS m/z 526.2 (M+1) ; ¹ H NMR (D ₄ -MeOH, 400 MHz) δ 8.60 (s, 1H), 7.56 (dt, J=7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=10.5, 1.5 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 6.82 (t, J=76.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.41 (br s, 2H), 4.39 (bs, 2H), 3.51 (t, J=4.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 1H), 1.97-1.77 (m, 6H), 1.72 (app br d, J=14.5 Hz, 2H), 1.18-1.11 (m, 4H) .
22-5		MS m/z 541.2 (M+1)
22-6A		MS m/z 560.2/562.2 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ 同位素型式)

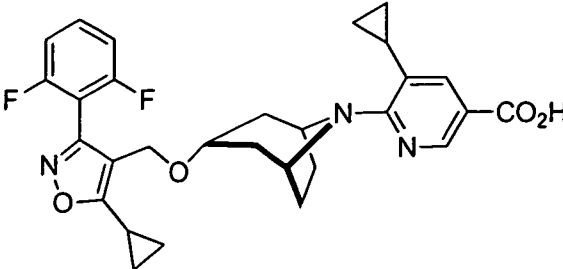
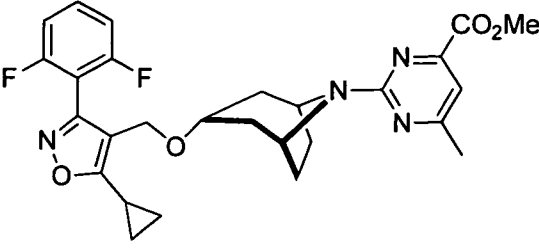
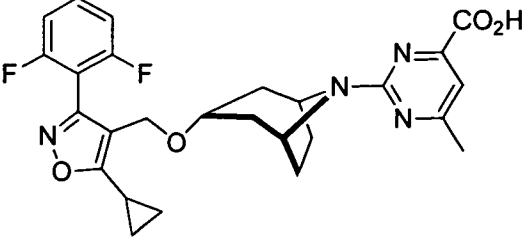
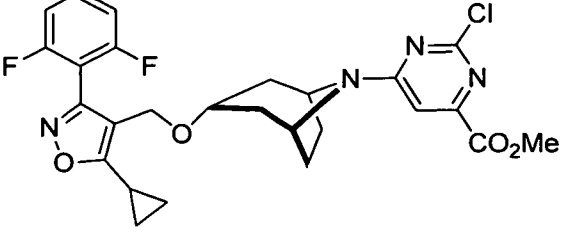
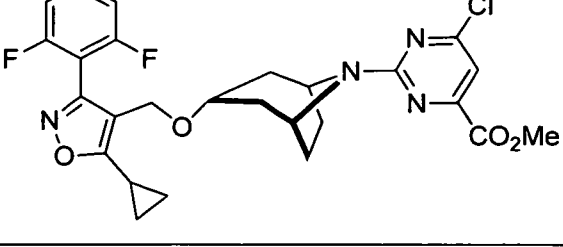
22-6B		MS m/z 547.1/549.1 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ 同位素型式)
22-7A		MS m/z 540.2 (M+1)
22-7B		MS m/z 526.2 (M+1) ; ¹ H NMR (D ₄ -MeOH, 400 MHz) δ 8.53 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.57 (dt, J=7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.51(dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H) ; 7.40-7.34 (m, 2H), 6.68 (t, J=72.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.38 (bs, 2H), 3.64 (t, J=4.6 Hz, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 4H), 1.18-1.13 (m, 4H) .
22-8		MS m/z 527.2 (M+1)
22-9A		MS m/z 527.2 (M+1),

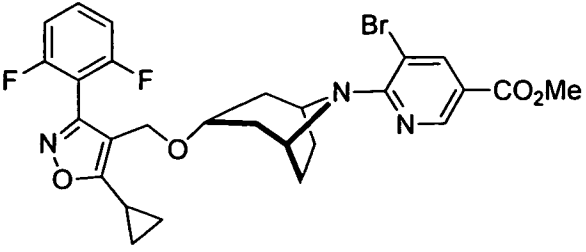
22-9B		MS m/z 513.2 (M+1),
22-10A		MS m/z 527.2 (M+1),
22-10B		MS m/z 513.2 (M+1),
22-11A		MS m/z 527.2 (M+1),
22-11B		MS m/z 513.2 (M+1),
22-12		MS m/z 512.2 (M+1),



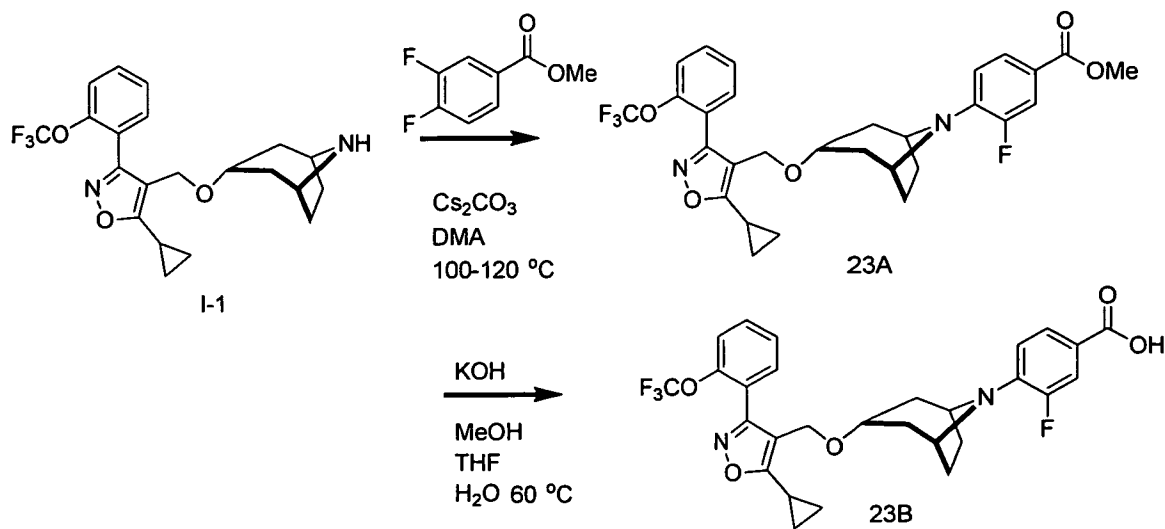
22-13A		MS m/z 496.2 (M+1),
22-13B		MS m/z 482.2 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.64 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 6.65 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.43 (bs, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.50 (t, J=4.8 Hz, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 6H), 1.70 (d, J=14.4 Hz, 2H), 1.19-1.15 (m, 4H) °
22-14A		MS m/z 497.2 (M+1),
22-14B		MS m/z 483.2 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.77 (s, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 4.60 (bs, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.53 (t, J=4.4 Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 6H), 1.73 (d, J=14.4 Hz, 2H), 1.19-1.16 (m, 4H) °
22-15A		MS m/z 497.2 (M+1),

22-15B		MS m/z 483.2 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.38 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.51 (bs, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.51 (t, J=4.4 Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.99-1.81 (m, 6H), 1.73 (d, J=14.4 Hz, 2H), 1.19-1.14 (m, 4H) .
22-16A		MS m/z 564.2 (M+1),
22-16B		MS m/z 550.2 (M+1),
22-17A		MS m/z 536.2 (M+1) ; ¹ H NMR (D ₄ -MeOH, 400 MHz) δ 8.42 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.61 (app dt, J=7.4, 6.2 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 4.72 (br s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (app t, J=4.9 Hz, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.07 (app t, J=3.5 Hz, 1H), 2.04 (app t, J=3.9 Hz, 1H), 1.96-1.74 (m, 7H), 1.23-1.20 (m, 4H), 1.07 -1.02 (m, 2H), 0.74-0.71 (m, 2H) .

22-17B		MS m/z 522.2 (M+1) ; ¹ H NMR (D ₄ -MeOH, 400 MHz) δ 8.56 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.63(app dt, <i>J</i> =7.2, 6.5 Hz, 1H), 7.21-7.05 (m, 2H), 4.68 (br s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.63 (app t, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.09 (app t, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 2.06 (app t, <i>J</i> =3.9 Hz, 1H), 1.96-1.74 (m, 7H), 1.25-1.20 (m, 4H), 1.06 -1.00 (m, 2H), 0.74-0.71 (m, 2H) °
22-18A		MS m/z 511.2 (M+1)
22-18B		MS m/z 497.2 (M+1)
22-19		MS m/z 531.2/533.2 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ 同位素型式)
22-20		MS m/z 531.2/533.2 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ 同位素型式)

22-21		<p>MS m/z 574.2/576.2 ($M+1$, Br_{79}/Br_{81}同位素型式)</p>
-------	---	--

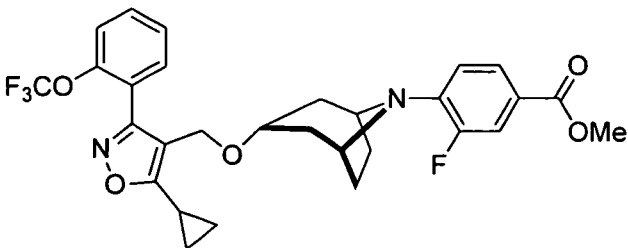
實例 23

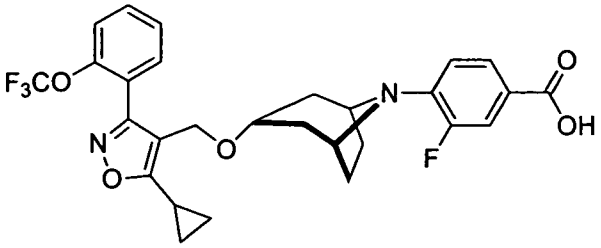


4-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-氟苯甲酸甲酯(23A)。將胺4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑(41.5 mg, 0.102 mmol)、二甲基乙醯胺(0.6 mL)、3,4二氟苯甲酸甲酯(510 mg, 3.0 mmol)及碳酸鉯(108 mg, 0.33 mmol)依序組合且加熱至100℃持續約20分鐘且隨後加熱至120℃持續約1小時。用20 mL乙酸乙酯稀釋混合物且用水(2×3 mL)洗滌。有機物在真空下乾燥為殘餘物，用3 mL MeOH稀釋所得殘餘物，且使用質量引導之逆相HPLC(在30%至90%乙腈/水

之梯度下，其經0.05% TFA調節)直接純化液體。將所得產物進行冷真空濃縮且使用SPE聚合物負載濾筒及MeOH(5 mL)移動溶劑(產品SPE PLHCO3 MP，部件號PL3540-C603)得到游離鹼。將所有所得甲醇流出液濃縮，得到呈濃稠油狀之游離鹼形式之中間物酯。

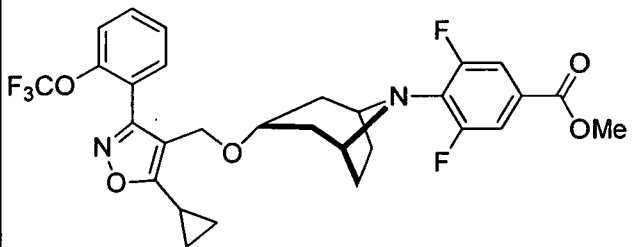
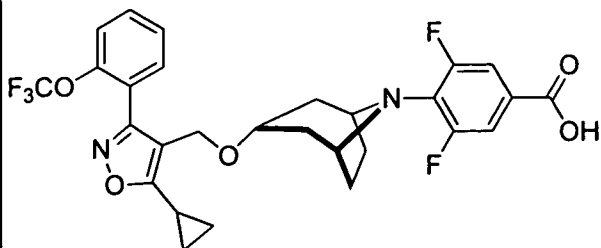
4-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-氟苯甲酸(23B)。將上述酯4-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-氟苯甲酸甲酯(24 mg, 0.043 mmol)溶解於四氫呋喃(0.5 mL)及甲醇(0.5 mL)中且經受氫氧化鉀水溶液(6 N水溶液, 0.5 mL, 3.0 mmol)處理。將混合物加熱至70°C持續2小時且隨後冷卻至室溫。使用HCl水溶液(0.5 mL 6 N)將溶液之pH值調節至6。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物，萃取且用水(3×1 mL)洗滌。將有機物乾燥(MgSO₄)，隨後在真空中蒸發。在濃縮乙酸乙酯母液後產物結晶，用少量冰冷乙酸乙酯(0.5 mL)洗滌，且將白色固體乾燥，得到標題化合物。

實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
23A		MS <i>m/z</i> 561.2 (M+1); ¹ H NMR (D ₄ -MeOH, 400 MHz) δ 7.69-7.46 (m, 6H), 6.91 (t, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 4.38 (br s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (app t, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.00-1.76 (m, 6H), 1.68 (br app d, <i>J</i> =13.9 Hz, 2H), 1.19-1.14 (m, 4H)。

23B		MS m/z 547.2 (M+1). ^1H NMR ($\text{D}_4\text{-MeOH}$, 400 MHz) δ 7.60-7.56 (m, 2H), 7.51 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.34 (app t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.67 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.18 (br s, 2H), 3.42 (app t, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.94-1.72 (m, 6H), 1.56 (br app d, $J=15.1$ Hz, 2H), 1.21-1.14 (m, 4H).
-----	---	---

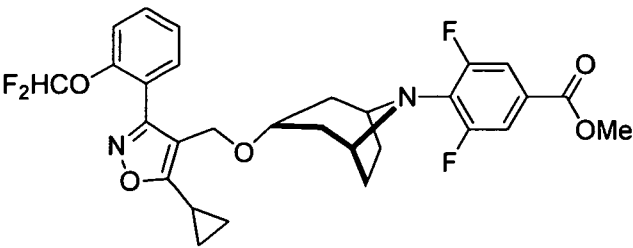
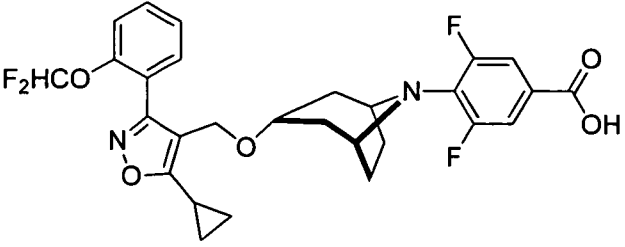
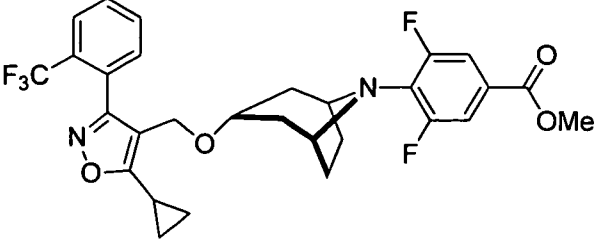
實例 24

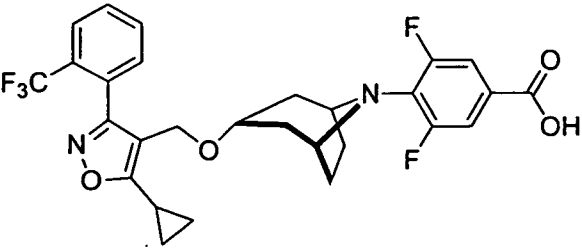
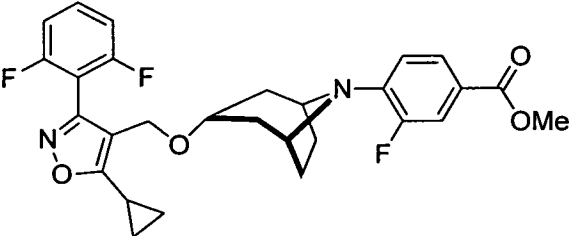
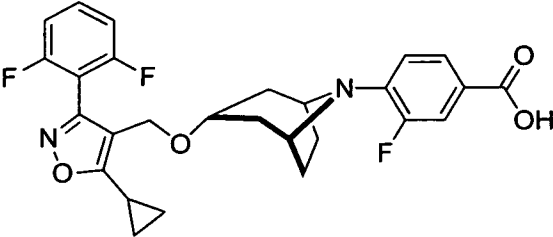
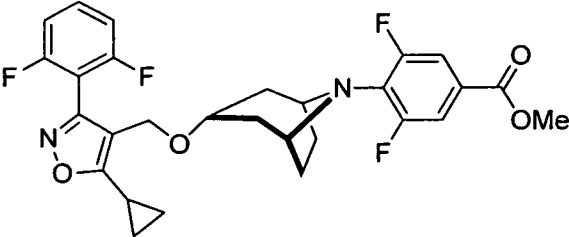
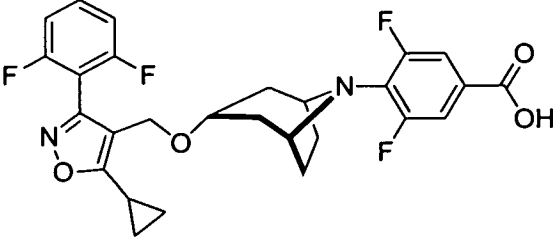
根據關於製備實例 23 所述之程序自 4-((8-氮雜雙環 [3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑 (I-1) 及相應的氟化甲基苯甲酸酯製備以下實例。

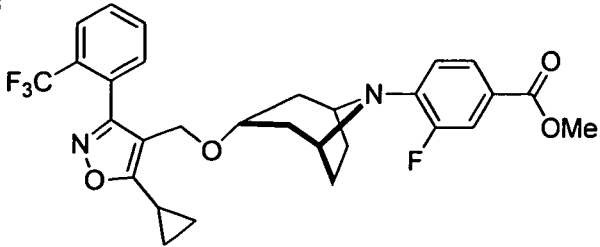
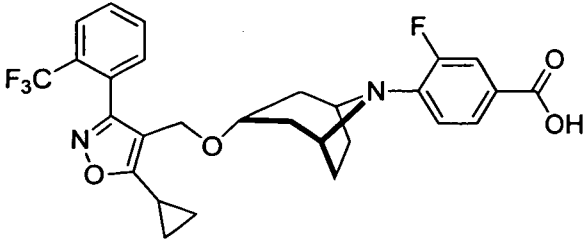
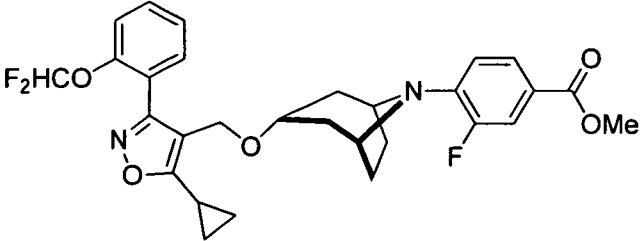
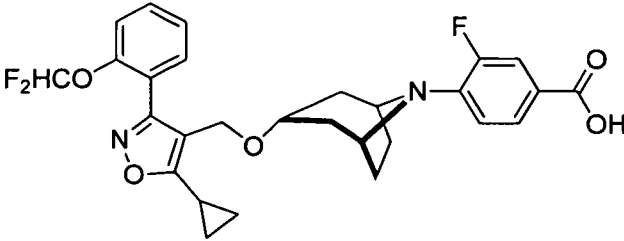
實例		物理數據 MS (m/z), ^1H NMR
24-1A		MS m/z 579.2 (M+1)
24-1B		MS m/z 565.3 (M+1); ^1H NMR ($\text{D}_4\text{-MeOH}$, 400 MHz) δ 7.70-7.60 (m, 2H), 7.51 (app dt, $J=7.6, 0.9$ Hz, 2H), 7.39 (app br d, $J=10.0$ Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.58 (app t, $J=5.1$ Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.06 (app t, $J=4.8$ Hz, 1H), 2.00 (app t, $J=4.8$ Hz, 1H), 1.92-1.68 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 4H).

實例 25

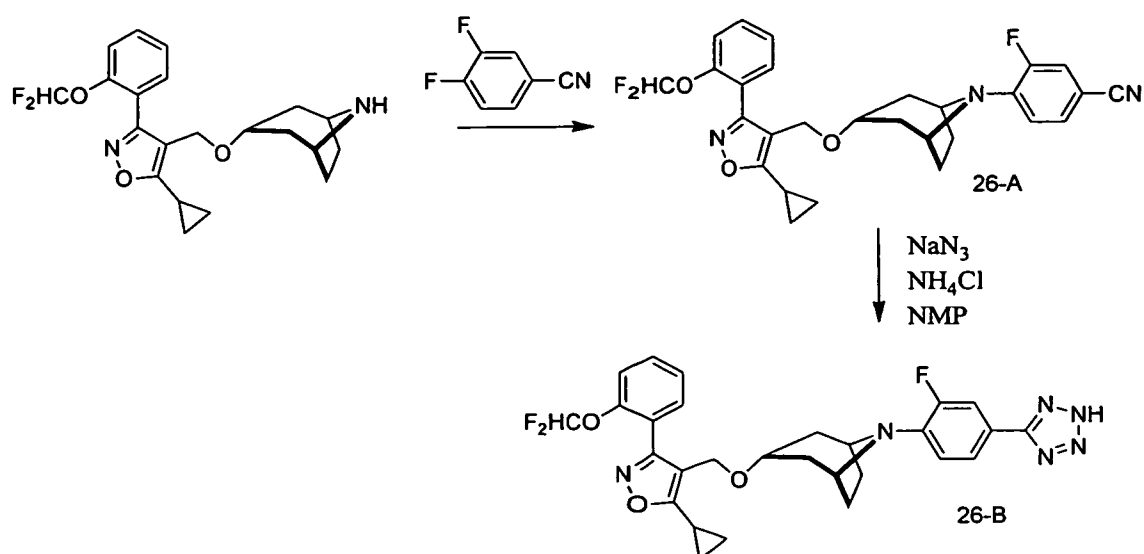
根據關於製備實例 23 所述之程序自 4-((8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(二氟甲氧基)苯基)異噁唑、4-((8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑及 4-((8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)異噁唑以及相應的氟化甲基苯甲酸酯製備以下實例。

實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
25-1A		MS <i>m/z</i> 561.2 (<i>M</i> +1),
25-1B		MS <i>m/z</i> 547.2 (<i>M</i> +1)
25-2A		MS <i>m/z</i> 563.2 (<i>M</i> +1)

25-2B		MS m/z 549.2 (M+1) ; ¹ H NMR (D ₄ -MeOH, 400 MHz) δ 7.87 (dd, <i>J</i> =8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (app dq, <i>J</i> =12.0, 7.5 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (br s, 2H), 3.54 (app t, <i>J</i> =4.8 Hz, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.03 (app t, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 1.99 (app t, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 1.93-1.72 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 4H) .
25-3A		MS m/z 513.2 (M+1),
25-3B		MS m/z 499.2 (M+1),
25-4A		MS m/z 531.2 (M+1),
25-4B		MS m/z 517.2 (M+1),

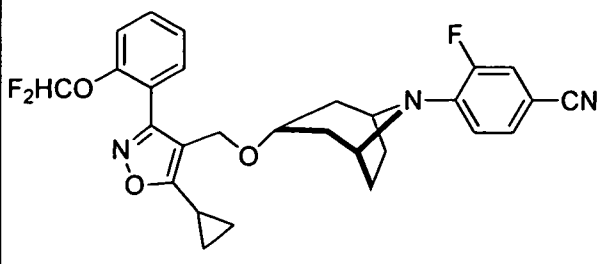
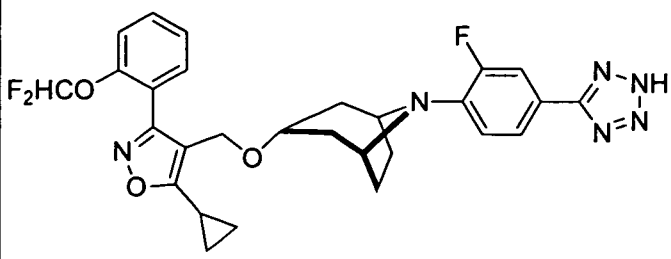
25-5A		MS m/z 545.2 (M+1) ; ¹ H NMR (D ₄ -MeOH, 400 MHz) δ 7.89 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.74 (app dq, J=11.3, 7.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.0, 1.9 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 6.90 (t, J=8.9, 1H), 4.29 (br s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (app t, J=4.1 Hz, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 6H), 1.67 (br app d, J=14.7 Hz, 2H), 1.21-1.15 (m, 4H) .
25-5B		MS m/z 531.2 (M+1)
25-6A		MS m/z 543.2 (M+1)
25-6B		MS m/z 529.2 (M+1)

實例 26



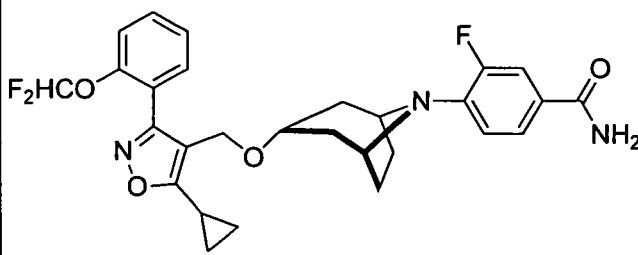
根據關於製備實例 23 所述之程序自 4-((8-氮雜雙環 [3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(二氟甲氧基)苯基)異噁唑及 3,4-二氟苯甲腈製備 4-(3-((5-環丙基-3-(2-(二氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛烷-8-基)-3-氟苯甲腈 (26-A)。

5-環丙基-3-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-(((8-(2-氟-4-(2H-四唑-5-基)苯基)-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛烷-3-基)氧基)甲基)異噁唑 (26-B)。將 4-(3-((5-環丙基-3-(2-(二氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛烷-8-基)-3-氟苯甲腈 (70 mg, 0.14 mmol) 溶解於 N,N-二甲基乙醯胺 (2 mL) 中，添加疊氮化鈉 (91 mg, 10 eq, 1.40 mmol) 及氯化銨 (75 mg, 10 eq, 1.40 mmol)，且在 120°C 下攪拌混合物隔夜。冷卻至室溫後，用乙酸乙酯 (30 mL) 稀釋反應混合物且用鹽水 (2×20 mL) 洗滌。分離經合併之有機物，乾燥 (MgSO_4) 且在真空中蒸發。藉由質量引導之逆相 HPLC 純化產物，得到白色固體。

實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
26A		MS <i>m/z</i> 510.2 (M+1)
26B		MS <i>m/z</i> 553.2 (M+1)

實例 27

根據先前關於製備實例 5 所述之程序自實例 25-6B 製備實例 27。

實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
27		MS <i>m/z</i> 528.2 (M+1)

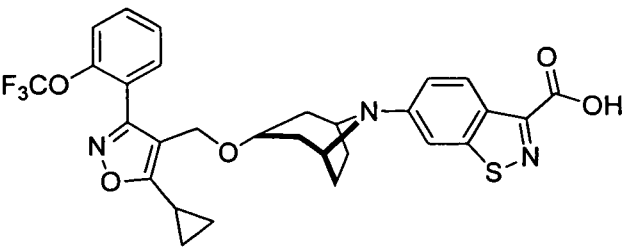
實例 28

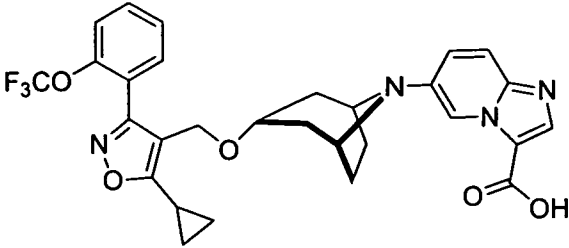
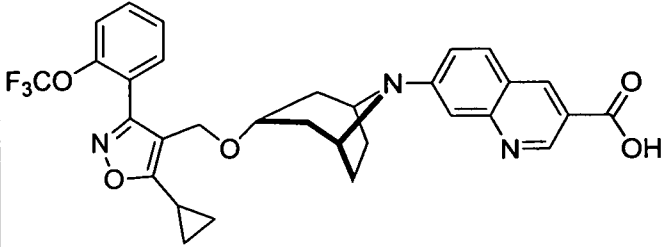
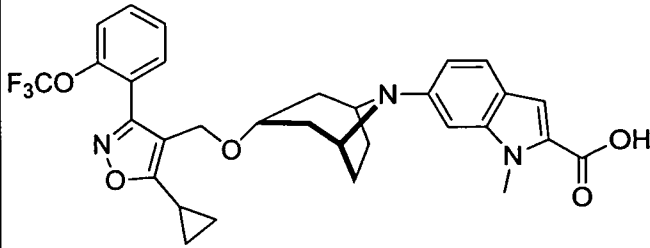
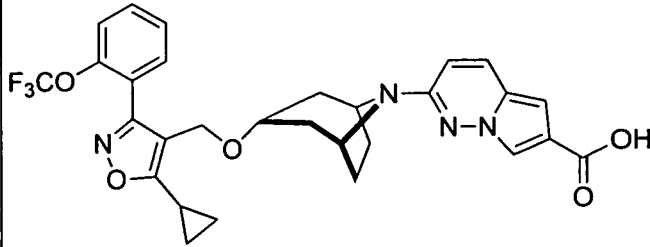
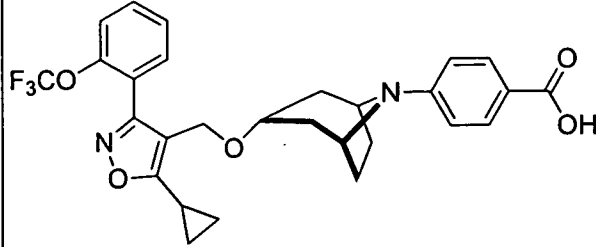


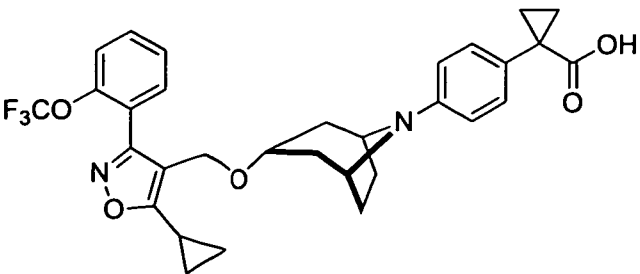
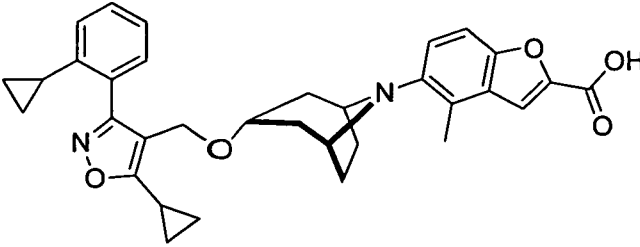
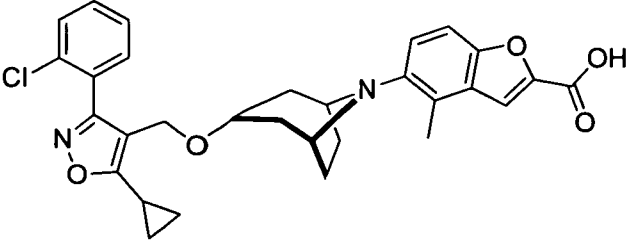
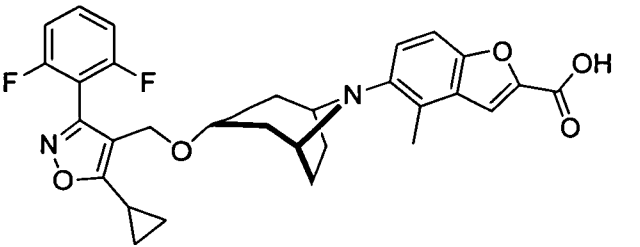
S

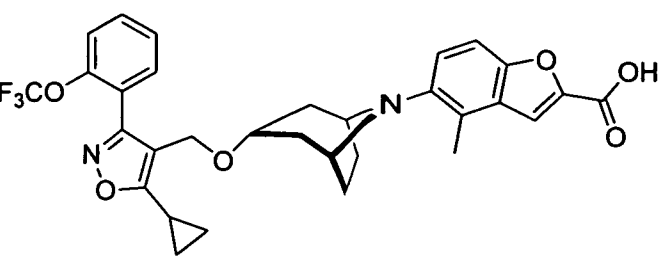
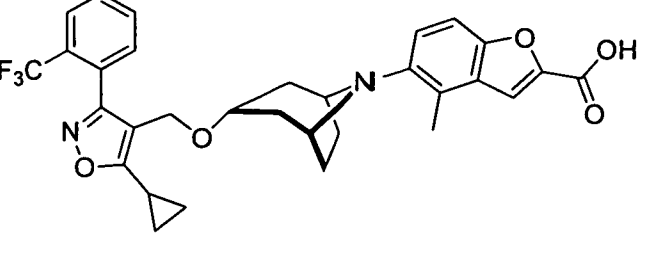
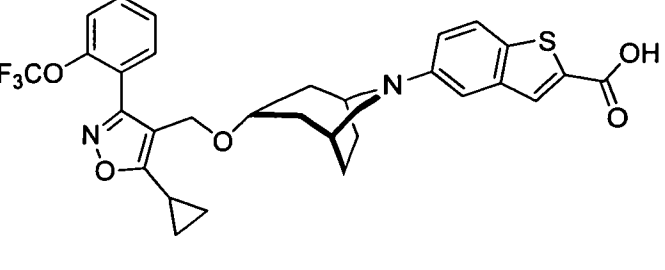
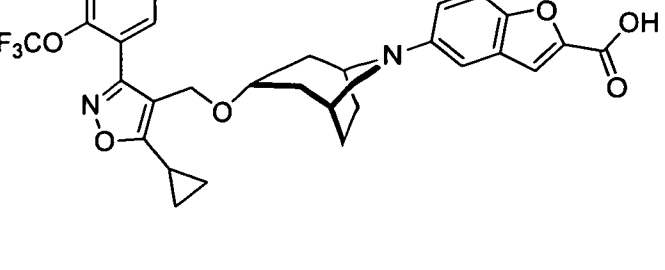
(28-1B)。在室溫下用 6 N LiOH 溶液 (85 μ L, 0.49 mmol) 處理於 3:2:1 THF-MeOH-H₂O 溶液 (1 mL) 中之 6-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]異噻唑-3-甲酸甲酯 (37 mg, 0.062 mg) 持續 12 小時。此後在真空中移除有機物且用水 (1 mL) 稀釋殘餘物並於冰中冷卻。逐滴添加 3 N NaOH 直至 pH 7。藉由過濾收集所分離之固體，再用水洗滌且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之 6-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]異噻唑-3-甲酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.18 (bs, 1H), 6.90 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.18 (bs, 2H), 3.42 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 4H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.15-1.03 (m, 5H)。MS m/z 586.2 (M+1)。

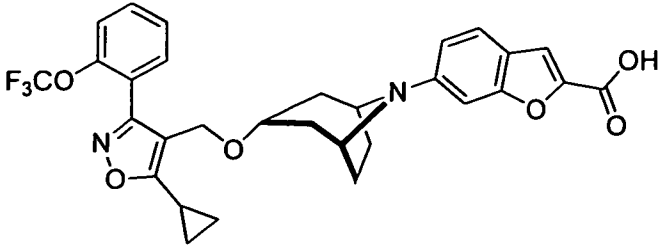
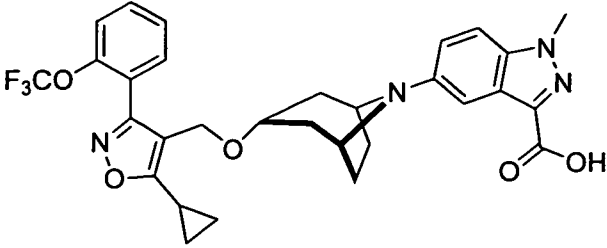
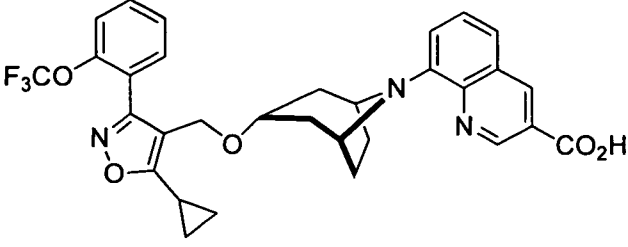
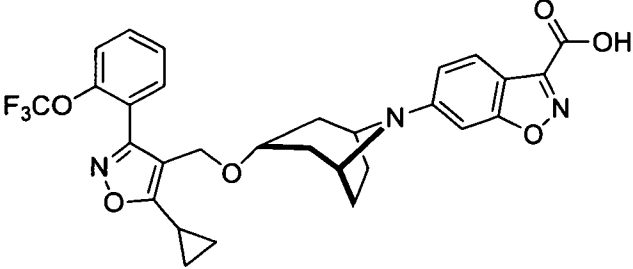
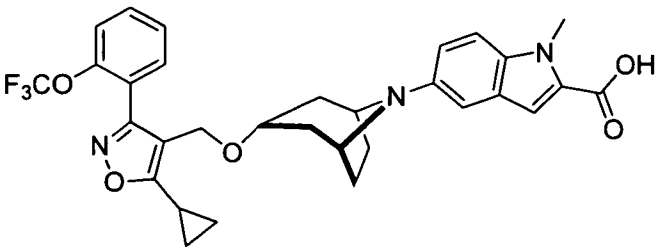
根據關於實例 28-1 所述之程序自相應的降托品中間物製備實例 28-2 至實例 28-26。

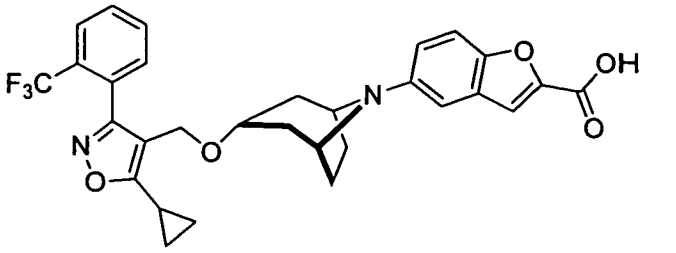
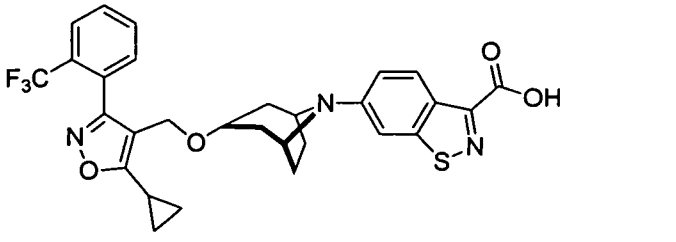
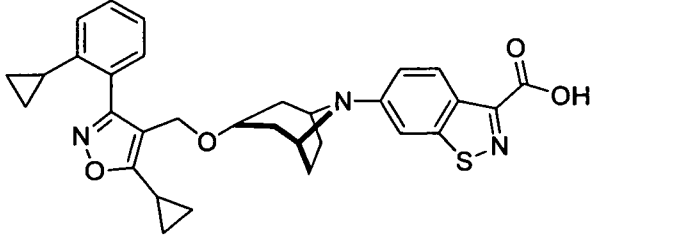
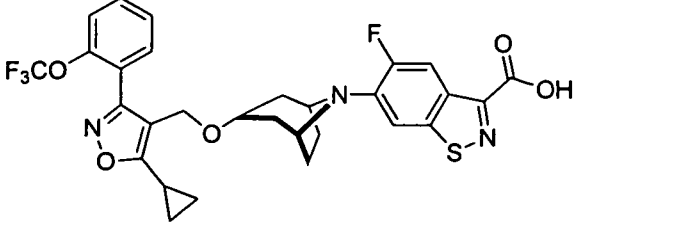
		物理數據 MS (m/z), ¹ H NMR
28-1B		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.18 (bs, 1H), 6.90 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.18 (bs, 2H), 3.42 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 4H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.15-1.03 (m, 5H)。MS m/z 586.2 (M+1)。

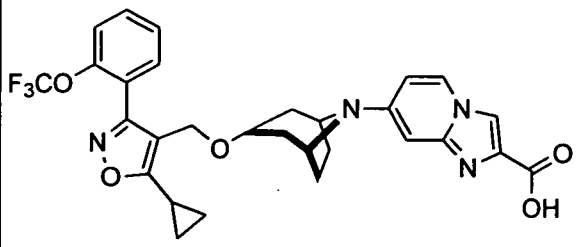
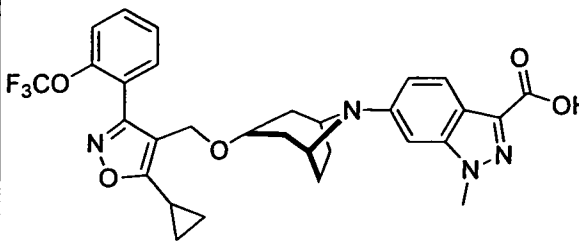
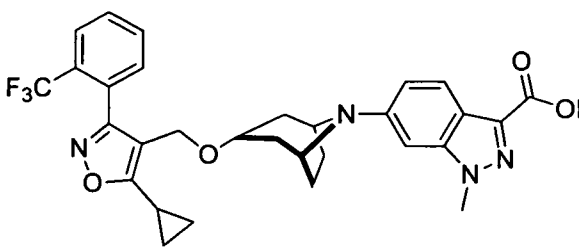
28-2		MS m/z 569.2 (M+1)
28-3		MS m/z 580.2 (M+1)
28-4		MS m/z 582.2 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 12.41 (s, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.72 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.18 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.41 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.49 (d, <i>J</i> =14.4 Hz, 2H), 1.16-1.06 (m, 4H) °
28-5		MS m/z 582.2 (M+1)
28-6		MS m/z 529.2 (M+1) ° ¹ H NMR (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 7.82 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 2H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.18 (bs, 2H), 3.46 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 6H), 1.62 (d, <i>J</i> =14.4 Hz, 2H), 1.17-1.13 (m, 4H) °

28-7		MS m/z 569.2 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 7.68 (app dt, <i>J</i> =7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (app dt, <i>J</i> =8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (app t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.19 (app d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.78 (app d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (br s, 2H), 3.38 (app t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.04 (app dt, <i>J</i> =11.6, 1.3 Hz, 2H), 1.98-1.84 (m, 4H), 1.55-1.48 (m, 4H), 1.10-1.04 (m, 6H) .
28-8		MS m/z 539.2 (M+1)
28-9		MS <i>m/z</i> 533.2/535.2 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ 同位素型式)
28-10		MS m/z 535.2 (M+1)

28-11		<p>元素分析 (C₃₁H₂₉F₃N₂O₆): C 63.91, H 5.02, N 4.81 ; 實驗值 : C 63.51, H 5.07, N 4.92 。 MS <i>m/z</i> 583.2 (M+1) ; ¹H NMR (MeOH-<i>d</i>₄, 400 MHz) δ 7.62 (app dt, <i>J</i>=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (app dt, <i>J</i>=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i>=1.6 Hz, 1H), 7.49 (app t, <i>J</i>=8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i>=9.2 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i>=9.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.67-3.62 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.08 (app dt, <i>J</i>=14.6, 1.8 Hz, 2H), 2.00-1.74 (m, 6H), 1.15-1.08 (m, 4H) 。</p>
28-12		<p>MS <i>m/z</i> 567.2 (M+1) ; ¹H NMR (MeOH-<i>d</i>₄, 400 MHz) δ 7.92 (dd, <i>J</i>=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i>=1.2 Hz, 1H), 7.72 (app dt, <i>J</i>=7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (app t, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 3H), 4.42 (bs, 4H), 3.78 (t, <i>J</i>=4.7 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.48 (app d, <i>J</i>=15.6 Hz, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 4H), 2.08 (app dd, <i>J</i>=10.4, 5.1 Hz, 2H), 1.22-1.16 (m, 4H) 。</p>
28-13		<p>MS <i>m/z</i> 585.2 (M+1) ; ¹H NMR (MeOH-<i>d</i>₄, 400 MHz) δ 8.00 (d, <i>J</i>=1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i>=9.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.45 (app t, <i>J</i>=8.5 Hz, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i>=8.8, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.38 (br s, 2H), 3.58 (t, <i>J</i>=4.4 Hz, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.08 (app dt, <i>J</i>=14.6, 1.8 Hz, 2H), 2.10-1.85 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 4H) 。</p>
28-14		<p>MS <i>m/z</i> 569.2 (M+1) ; ¹H NMR (MeOH-<i>d</i>₄, 400 MHz) δ 7.82 (br s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i>=8.9 Hz, 1H), 7.62-7.43 (m, 6H), 4.43-4.38 (br s, 4H), 3.68 (t, <i>J</i>=4.4 Hz, 1H), 2.38-2.29 (m, 3H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.08 (app d, <i>J</i>=13.6 Hz, 2H), 2.00 (app dd, <i>J</i>=10.2, 4.9 Hz, 2H), 1.19-1.14 (m, 4H) 。</p>

28-15		MS <i>m/z</i> 569.2 (M+1)
28-16		MS <i>m/z</i> 583.2 (M+1)
28-17		MS <i>m/z</i> 580.2 (M+1)
28-18		MS <i>m/z</i> 570.2 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 7.92 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.54 (app t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.78 (app d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.28 (br s, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.18-1.92 (m, 6H), 1.70 (app d, <i>J</i> =14.0 Hz, 2H), 1.20-1.13 (m, 4H) °
28-19		MS <i>m/z</i> 582.2 (M+1)

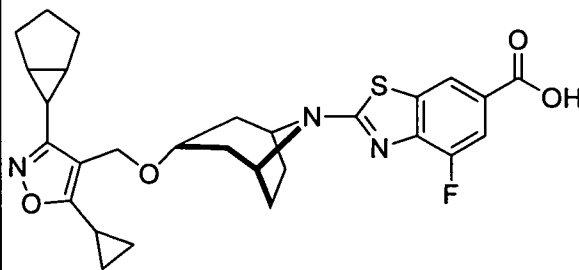
28-20		<p>MS m/z 553.2 (M+1) ; ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7.88-7.83 (m, 2H), 7.70-7.63 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (app d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.42 (app d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.52 (bs, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.62 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.38-2.30 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 4H), 1.97 (app dd, $J=10.0, 5.1$ Hz, 2H), 1.18-1.10 (m, 4H) .</p>
28-21		<p>^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.37 (bs, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 4H), 1.63 (bs, 1H), 1.60 (bs, 1H), 1.30-1.08 (m, 4H), 1.13-1.08 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 2H) . MS m/z 570.2 (M+1) .</p>
28-22		<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.38 (dt, $J=6.8$ 及 2.4 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 3H), 7.01 (bs, 1H), 6.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.22 (bs, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 7H), 1.57 (bs, 1H), 1.53 (bs, 1H), 1.14-1.06 (m, 5H), 0.88-0.84 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H) . MS m/z 542.2 (M+1) .</p>
28-23		<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (d, $J_{\text{H-F}}=14.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J_{\text{H-F}}=8.4$ Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.20 (bs, 2H), 3.49 (m, 1H), 2.34-2.32 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 5H), 1.66 (bs, 1H), 1.62 (bs, 1H), 1.14-1.11 (m, 2H), 1.08-1.07 (m, 2H) . MS m/z 604.2 (M+1) .</p>

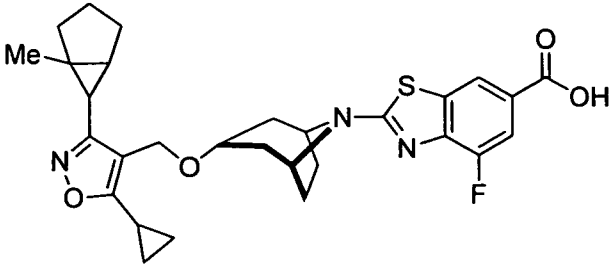
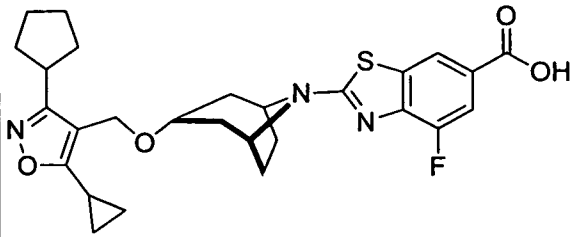
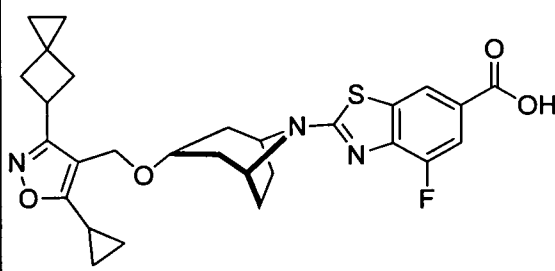
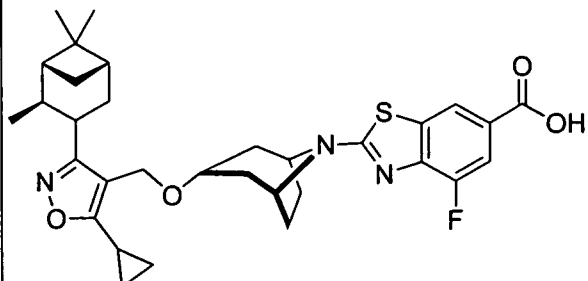
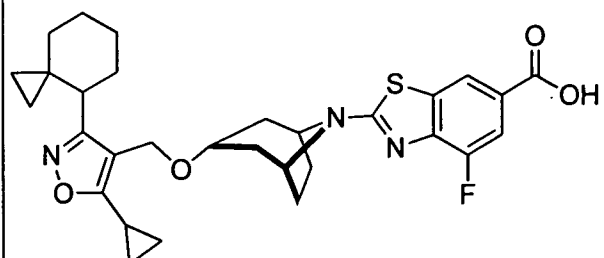
28-24		MS m/z 569.2 (M+1)
28-25		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 6.82 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.36 (bs, 1H), 4.24 (bs, 2H), 4.10 (bs, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 6H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.18-1.14 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H) • MS m/z 583.2 (M+1) •
28-26		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.45 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.17 (bs, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 2H) • MS m/z 567.2 (M+1) •

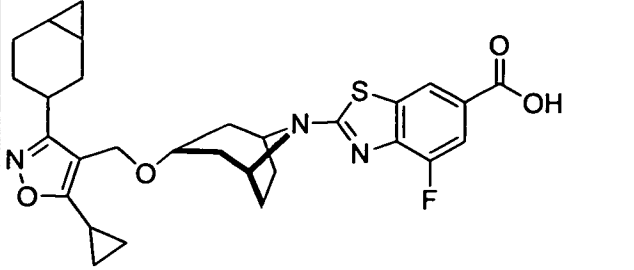
實例 29

遵循與實例 1 中所述類似之程序自相應的氮雜雙環[3.2.1]

辛烷中間物及相應的苯并噻唑衍生物製備以下實例。

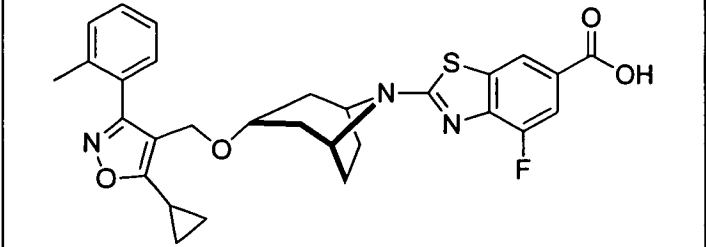
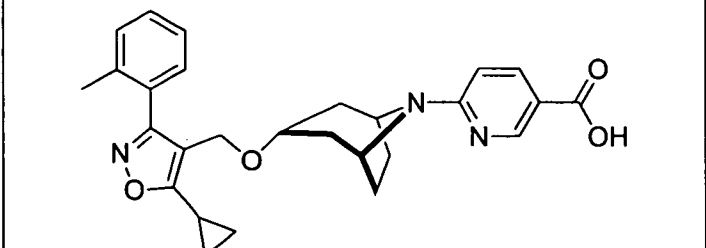
實例		物理數據 MS (m/z), ¹ H NMR
29-1		MS m/z 524.3 (M+1) ; ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.14 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=11.1, 1.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.38 (2H), 3.70 (m, 1H), 2.25 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 7H), 1.68 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 1.00 (m, 2H) ; MS m/z 524.3 (M+1)

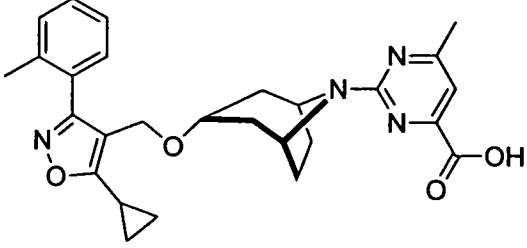
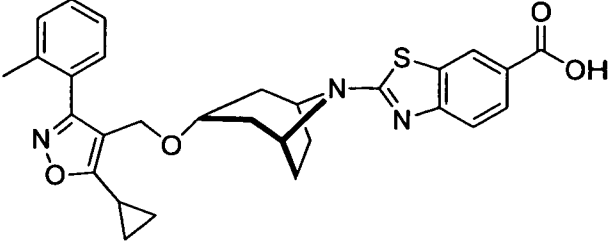
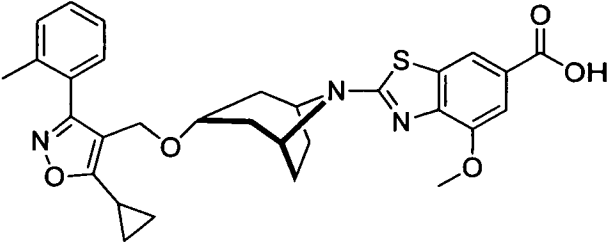
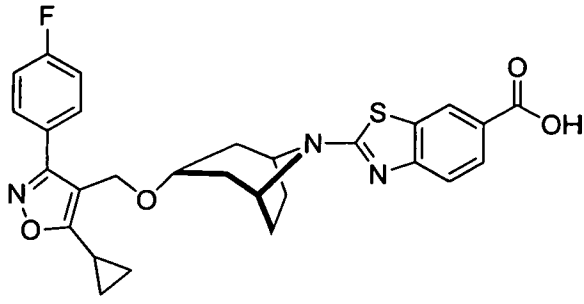
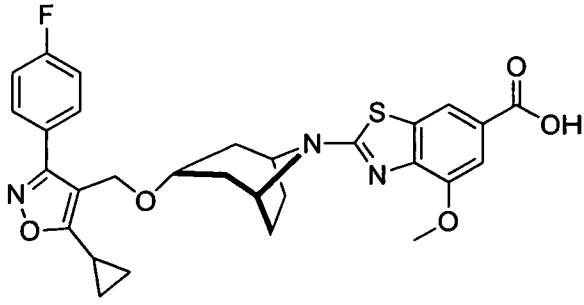
29-2		MS m/z 538.3 (M+1) ; $^1\text{H-NMR}$
29-3		MS m/z 512.3 (M+1) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=11.2, 1.3$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.24 (m, 4H), 2.10-1.93 (m, 7H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.11 (m, 2H), 1.02 (m, 2H) ; MS m/z 512.3 (M+1)
29-4		MS m/z 524.2 (M+1) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=11.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.69 (m, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.23 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 0.54 (m, 2H), 0.44 (m, 2H) ; MS m/z 524.2 (M+1)
29-5		MS m/z 580.3 (M+1) ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 7.75 (m, $J=11.1$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.24 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 7H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.13 (m, 5H), 1.04 (m, 5H) ; MS m/z 580.2 (M+1)
29-6		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=9.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.44 (bs 1H), 4.34-4.26 (m, 2H), 3.68 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 4H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 4H), 1.13-1.09 (m, 3H), 1.03-1.00 (m, 3), 0.49-0.47 (m, 1H), 0.28-0.12 (m, 2H) • MS m/z 552.2 (M+1)

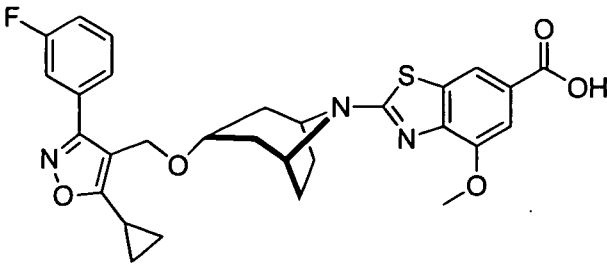
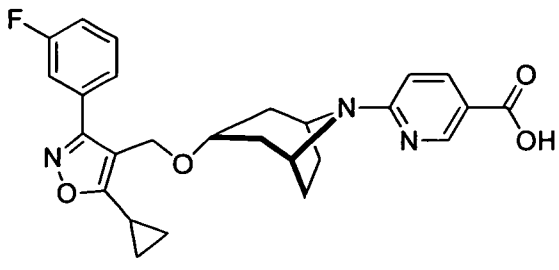
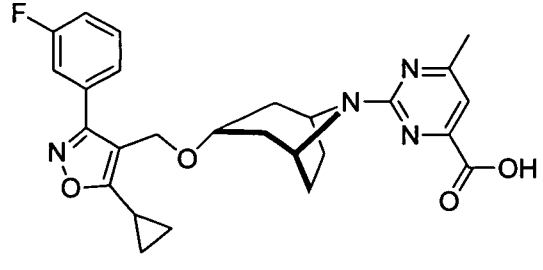
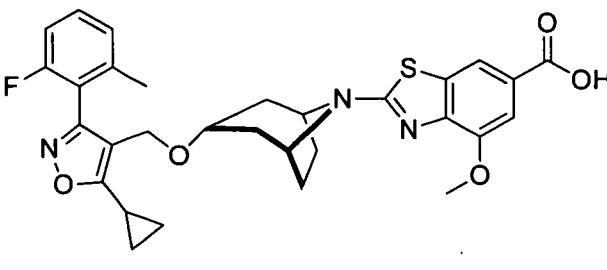
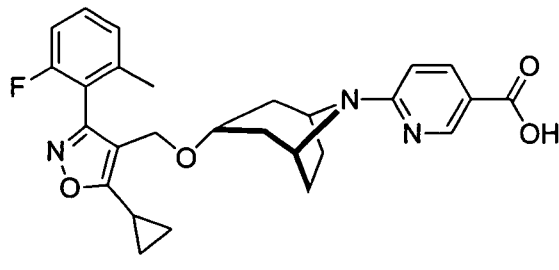
29-7		<p>MS m/z 538.2 (M+1) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=11.6, 1.2$ Hz, 1H), 4.38-4.35 (m, 4H), 3.72 (bs, 1H), 2.33-1.86 (m, 14H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 1H), 1.04-1.00 (m, 6H), 0.63-0.57 (m, 1H), 0.11-0.07 (m, 1H) . MS m/z 538.2 (M+1) .</p>
------	---	---

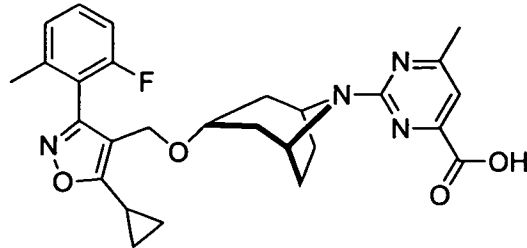
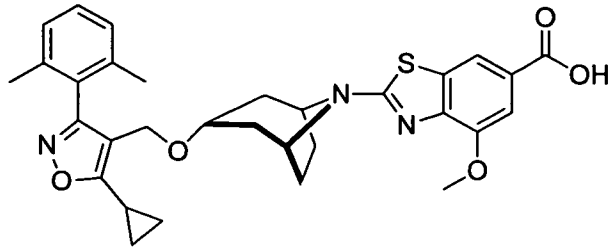
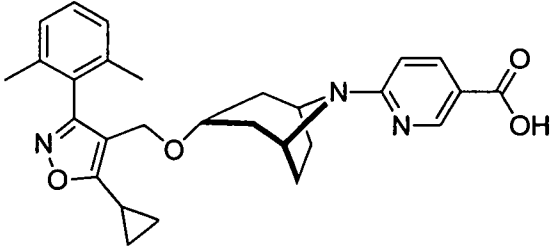
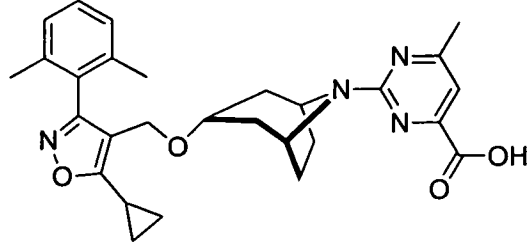
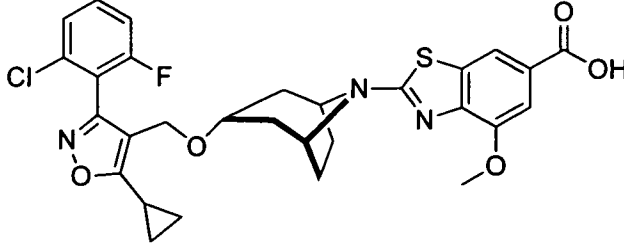
實例 30

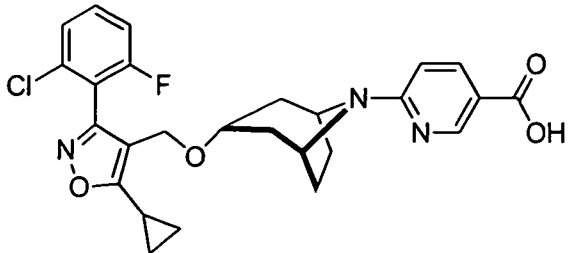
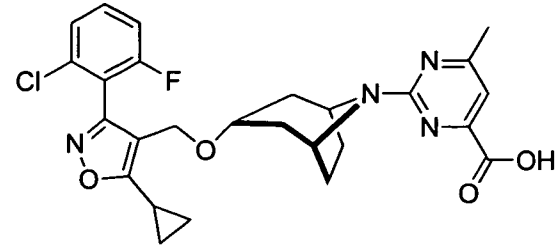
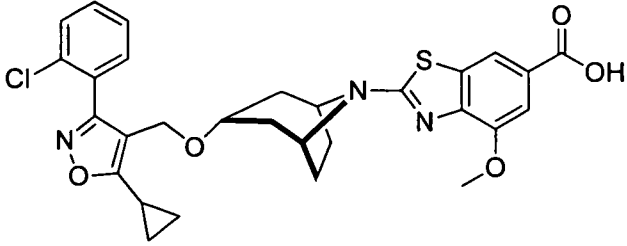
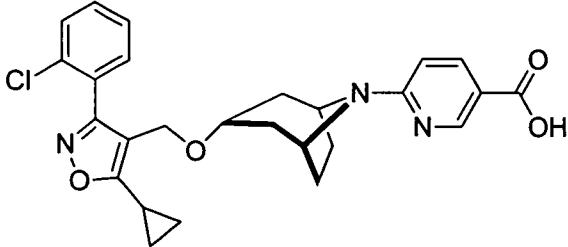
根據先前關於製備實例 1、實例 2 或實例 18 所述之程序自相應的降托品中間物製備以下化合物。

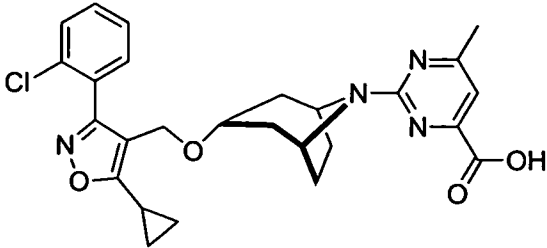
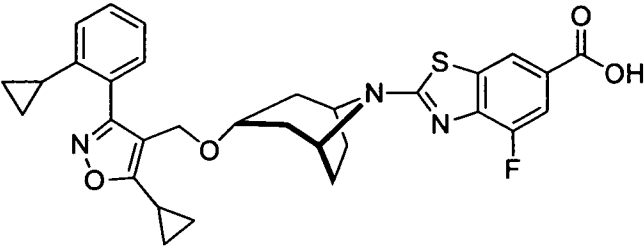
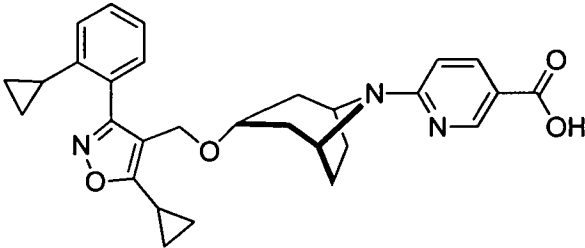
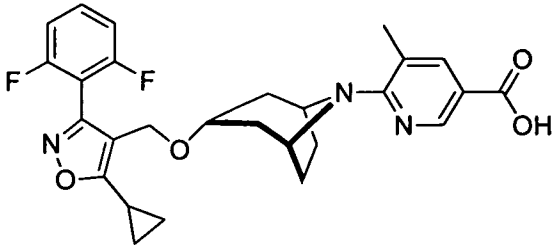
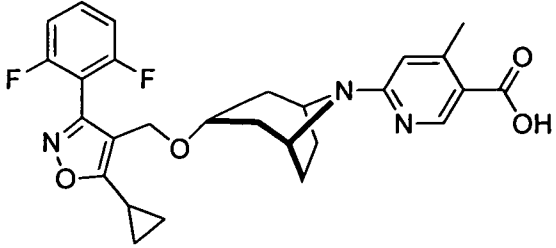
實例		物理數據 MS (m/z), ^1H NMR
30-1		<p>MS m/z 534.2 (M+1) ; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.21 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=11.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 4H), 4.37-4.23 (m, 4H), 3.56 (t, $J=4.2$ Hz, 1H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05-1.79 (m, 8H), 1.20-1.06 (m, 4H) .</p>
30-2		<p>MS m/z 460.3 (M+1) ; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12.45 (bs, 1H), 8.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 4H), 6.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.45 (bs, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.47 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.92-1.78 (m, 6H), 1.66 (d, $J=14.8$ Hz, 2H), 1.21-1.04 (m, 4H) .</p>

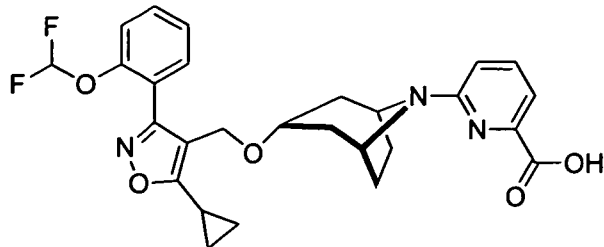
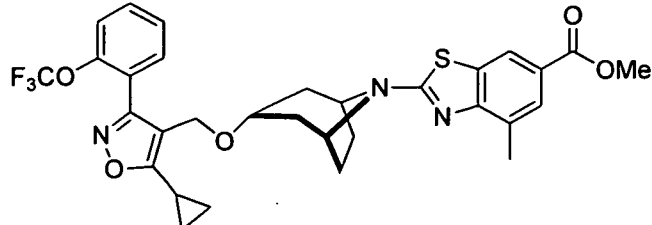
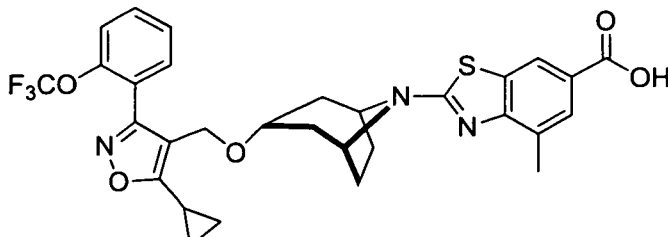
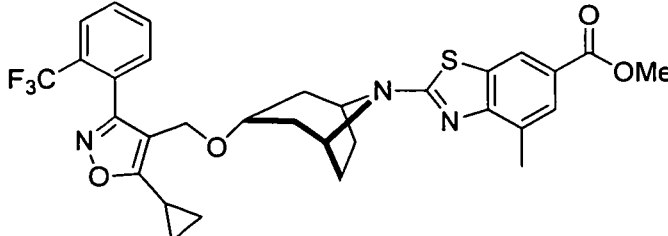
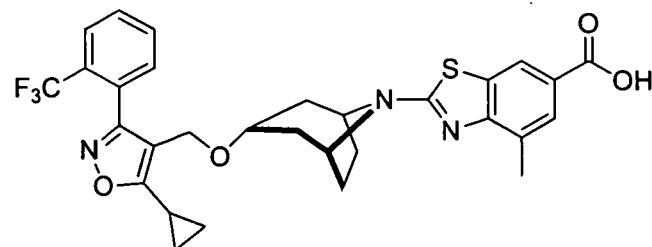
30-3		MS m/z 475.3 (M+1) ;
30-4		MS m/z 516.1 (M+1)
30-5		MS m/z 546.1 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 7.42-7.28 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 4.54 (bs, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.49 (t, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 2.38-2.28 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.88-1.68 (m, 8H), 1.24-1.05 (m, 4H) .
30-6		MS m/z 520.1 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 12.71 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 3H), 7.47 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.31 (bs, 2H), 3.73 (t, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.14-1.91 (m, 8H), 1.16-1.03 (m, 4H) .
30-7		MS m/z 550.1 (M+1)

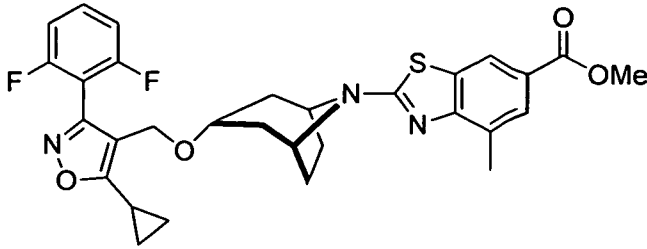
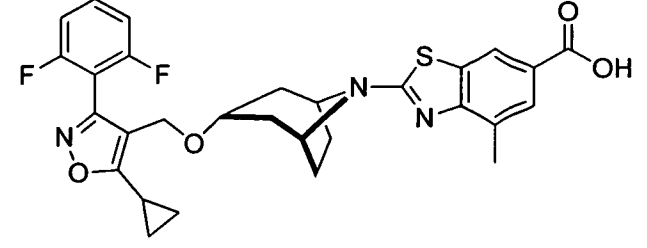
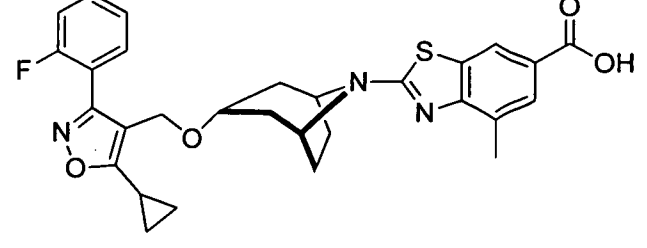
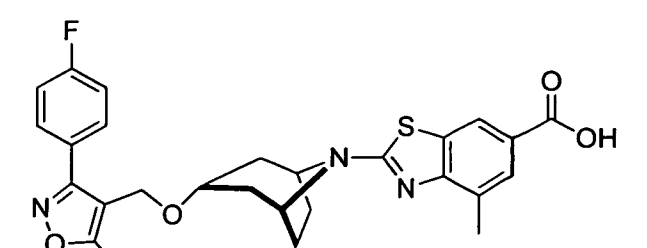
30-8		MS m/z 550.1 (M+1)
30-9		MS m/z 464.2 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 12.46 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> =8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.53 (bs, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.68-3.64 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.08-1.82 (m, 8H), 1.14-1.04 (m, 4H) °
30-10		MS m/z 479.1 (M+1)
30-11		MS m/z 564.1 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 12.76 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (bs, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (t, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 4H), 1.71 (d, <i>J</i> =14.4 Hz, 2H), 1.19-1.07 (m, 4H) °
30-12		MS m/z 478.1 (M+1)

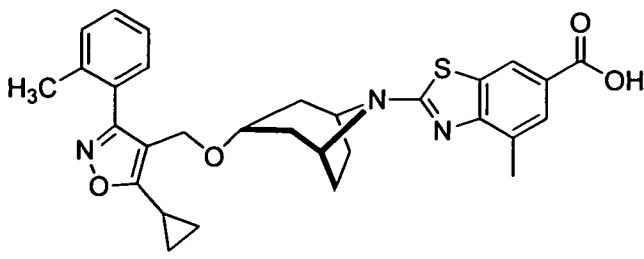
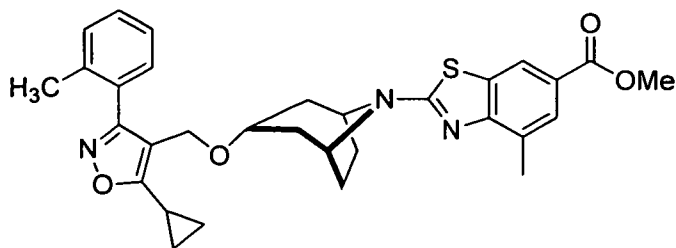
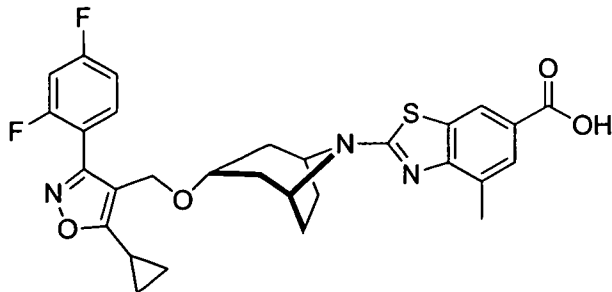
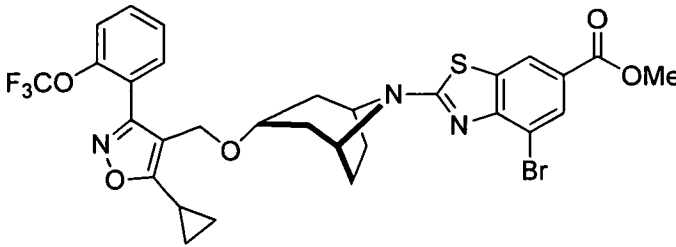
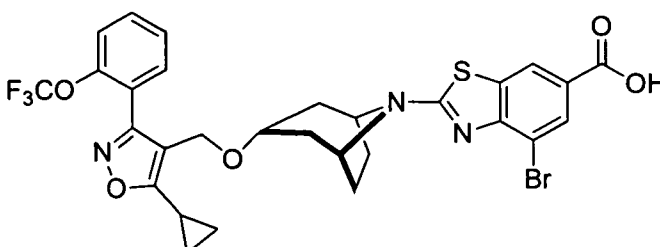
30-13		MS m/z 493.1 (M+1)
30-14		MS m/z 560.2 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 12.70 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 4.18 (bs, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.47 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 4H), 1.74 (d, <i>J</i> =14.4 Hz, 2H), 1.15-1.06 (m, 4H) °
30-15		MS m/z 474.2 (M+1)
30-16		MS m/z 489.2 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 7.27 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.52 (bs, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 2.36-2.29 (m, 4H), 2.04 (s, 6H), 1.83-1.65 (m, 8H), 1.16-1.06 (m, 4H) °
30-17		MS m/z 584.1, 586.1 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ 同位素型式)

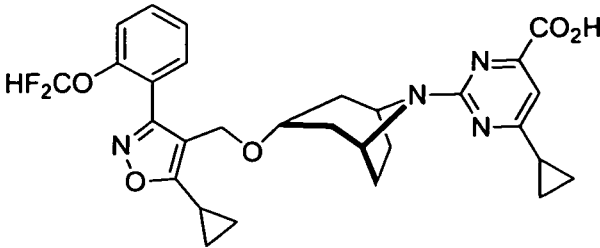
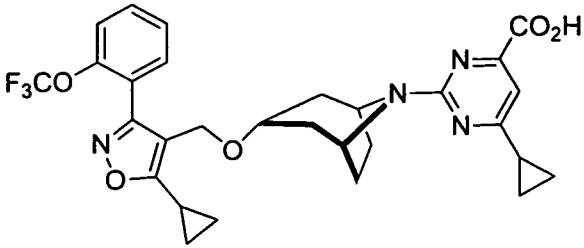
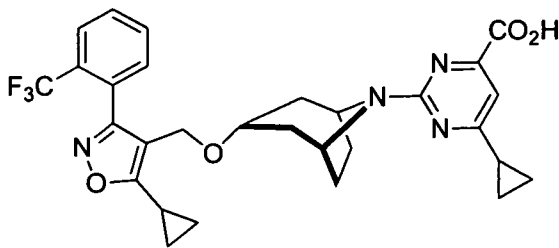
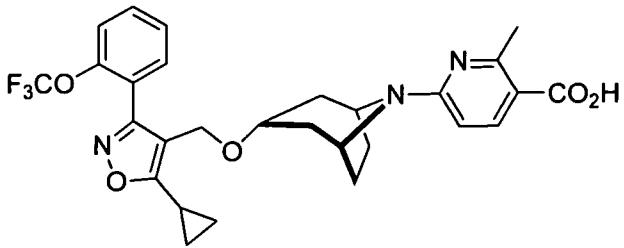
30-18		<p>MS m/z 498.1, 500.1 ($M+1$, Cl_{35}/Cl_{37} 同位素型式) ; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12.41 (s, 1H), 8.58 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.52 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.42 (bs, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 6H), 1.58 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 1.20-1.07 (m, 4H) .</p>
30-19		<p>MS m/z 513.2, 515.2 ($M+1$, Cl_{35}/Cl_{37} 同位素型式)</p>
30-20		<p>MS m/z 566.2, 568.1 ($M+1$, Cl_{35}/Cl_{37} 同位素型式) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12.68 (s, 1H), 7.98 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.37 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.18 (bs, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.52 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 6H), 1.70 (d, $J=14.8$ Hz, 2H), 1.17-1.06 (m, 4H) .</p>
30-21		<p>MS m/z 480.1, 482.1 ($M+1$, Cl_{35}/Cl_{37} 同位素型式)</p>

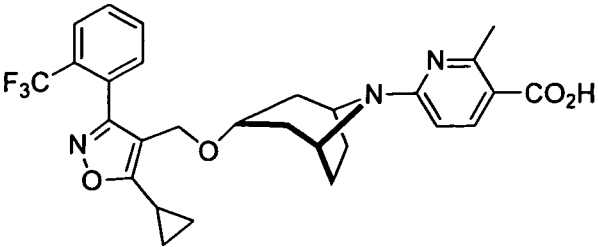
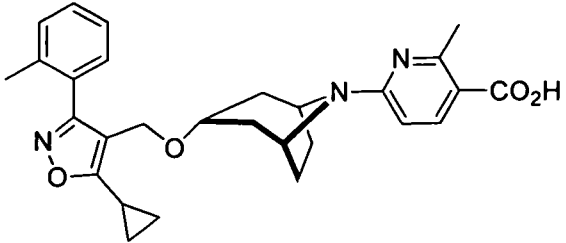
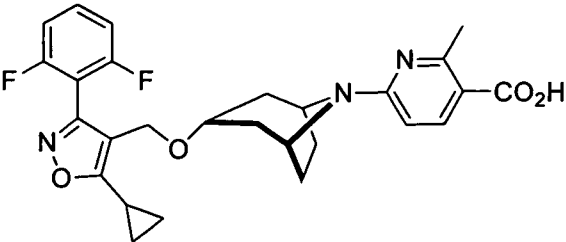
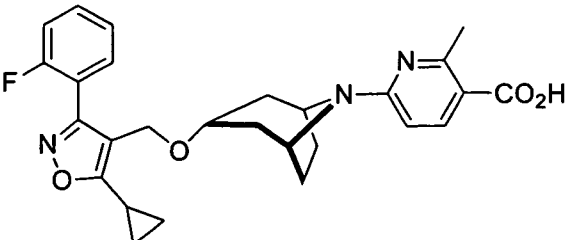
30-22		MS m/z 495.1, 497.1 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ 同位素型式)
30-23		MS m/z 560.2 (M+1)
30-24		MS m/z 486.2 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 12.44 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.43 (bs, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.46 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 7H), 1.63 (d, <i>J</i> =14.4 Hz, 2H), 1.16-1.06 (m, 4H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H) .
30-25		MS m/z 496.2 (M+1)
30-26		MS m/z 496.3 (M+1)

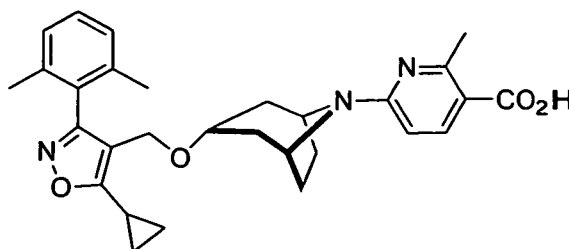
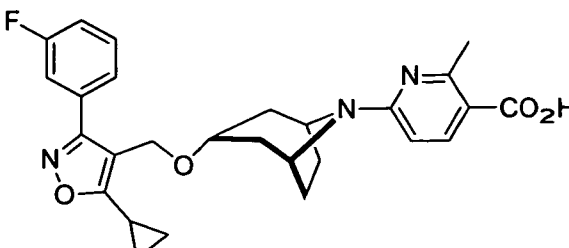
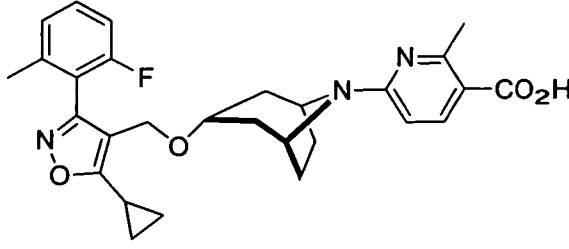
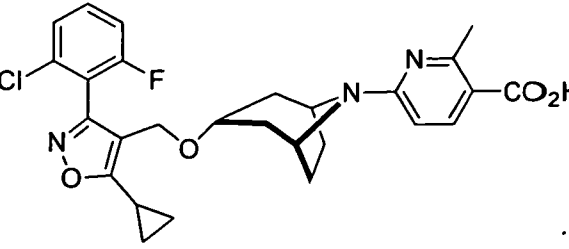
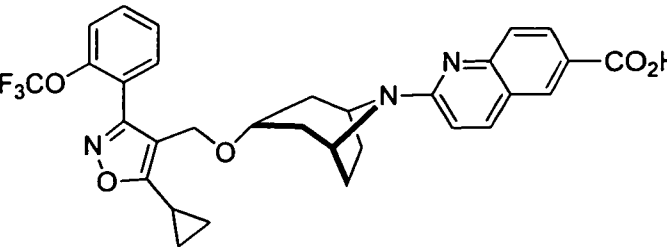
30-27		MS m/z 512.2 (M+1)
30-28		MS m/z 614.2 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8.21 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.56-7.52 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.26 (bs, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (t, <i>J</i> =4.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.04 (app dt, <i>J</i> =14.0, 4.1 Hz, 2H), 1.87-1.81 (m, 4H), 1.77 (app d, <i>J</i> =14.2 Hz, 2H), 1.18-1.12 (m, 4H) °
30-29		MS m/z 600.2 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8.08 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.46-7.42 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.18 (寬s, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> =4.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.95 (app dt, <i>J</i> =13.8, 4.0 Hz, 2H), 1.78-1.72 (m, 4H), 1.63 (d, <i>J</i> =14.2, 2H), 1.09-1.04 (m, 4H) °
30-30		MS m/z 598.1 (M+1)
30-31		MS m/z 584.2 (M+1)

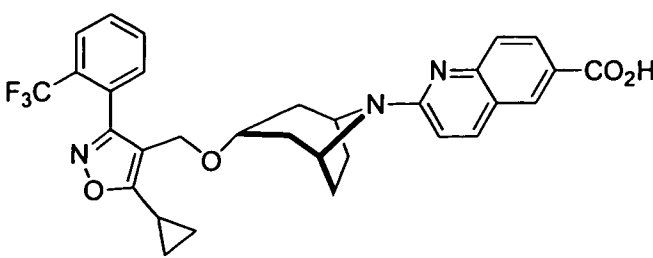
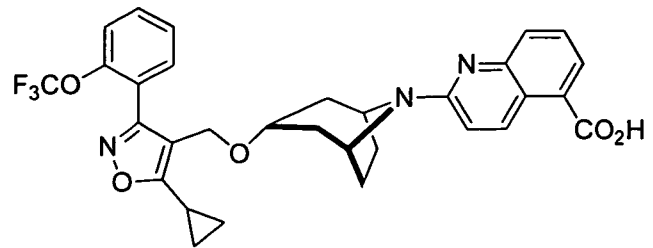
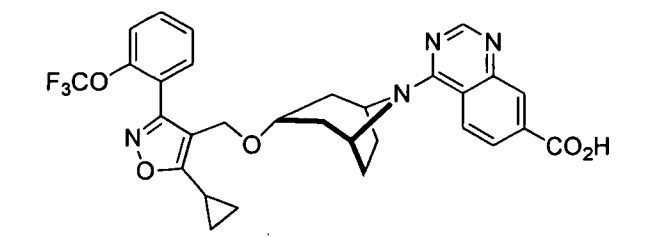
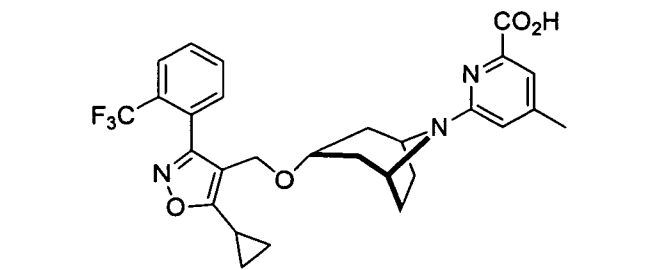
30-32		<p>MS m/z 566.1 (M+1) ; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.21 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.65 (app q, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.24 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38-2.36 (m, 1H), 1.97 (app dt, $J=14.2$, 4.0 Hz, 2H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.72 (app d, $J=14.6$, 2H), 1.08-1.05 (m, 4H) °</p>
30-33		<p>MS m/z 552.2 (M+1) ; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12.50 (br s, 1H, OH), 8.19 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.22 (br s, 2H), 3.48 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35-2.33 (m, 1H), 1.99 (app dt, $J=14.2$, 4.0 Hz, 2H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.74 (app d, $J=14.6$ Hz, 2H), 1.18-1.09 (m, 4H) °</p>
30-34		<p>MS m/z 534.2 (M+1)</p>
30-35		<p>MS m/z 534.2 (M+1) ; ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7.81-7.74 (m, 4H), 7.22 (app t, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.46 (br s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.75 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.29-1.98 (m, 7H), 1.95 (app d, $J=14.4$ Hz, 2H), 1.16-1.12 (m, 4H) °</p>

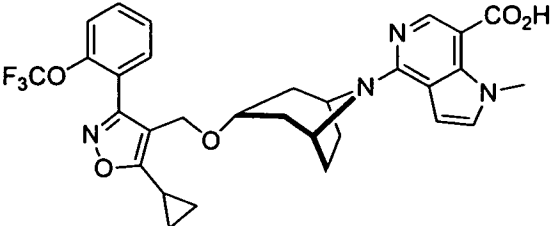
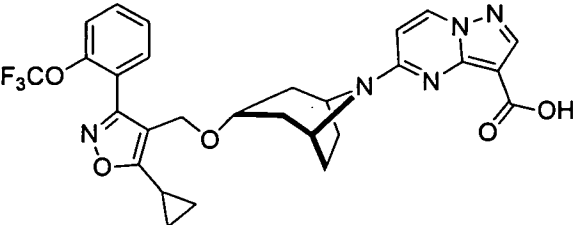
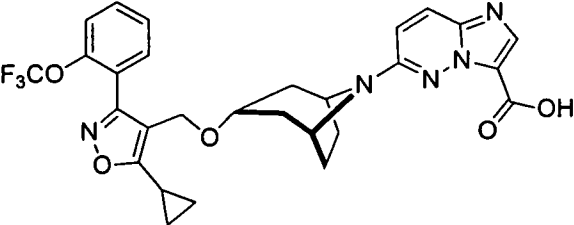
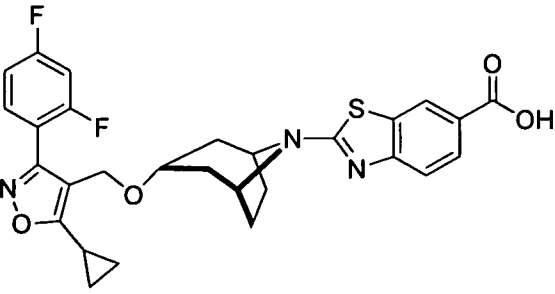
30-36		MS m/z 530.2 (M+1) ; ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.08 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 4H), 4.28 (br s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.58 (t, $J=3.8$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.01 (app dt, $J=14.2$, 4.0 Hz, 2H), 2.06-1.87 (m, 4H), 1.82 (app d, $J=14.2$ Hz, 2H), 1.09-1.07 (m, 4H) .
30-37		MS m/z 544.2 (M+1)
30-38		MS m/z 552.2 (M+1)
30-39		MS m/z 678.1/680.1 (M+1, Br ₇₉ /Br ₈₁ 同位素型式) .
30-40		MS m/z 664.1/666.1 (M+1, Br ₇₉ /Br ₈₁ 同位素型式) ; ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.23 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.19 (寬s, 2H), 3.54 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 1.99 (app dt, $J=14.0$, 4.0 Hz, 2H), 1.90-1.84 (m, 4H), 1.73 (d, $J=14.0$ Hz, 2H), 1.18-1.07 (m, 4H) .

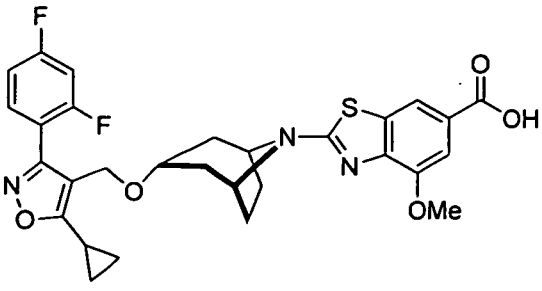
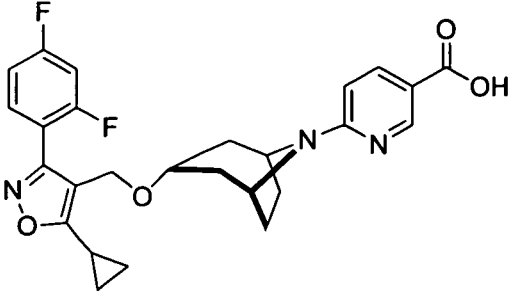
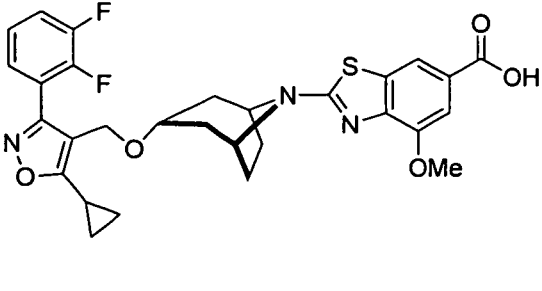
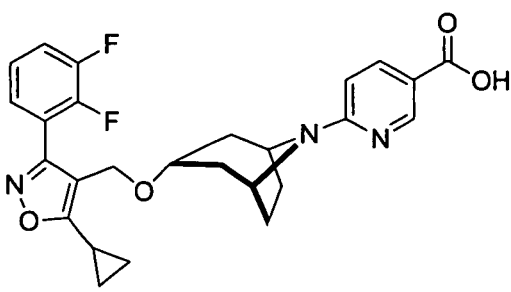
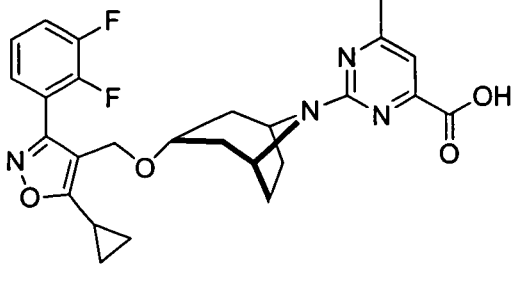
30-41		MS m/z 553.2 (M+1)
30-42		MS m/z 571.2 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOH-d ₄ , 400 MHz) δ 7.62 (dt, <i>J</i> =8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (app t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 6.91 (br s, 1H), 4.48 (bs, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.54 (t, <i>J</i> =4.2 Hz, 1H), 2.28-2.26 (m, 1H), 1.94-1.72 (m, 6H), 1.69 (d, <i>J</i> =14.0 Hz, 2H), 1.07-1.00 (m, 4H) °
30-43		MS m/z 555.2 (M+1)
30-44		MS m/z 544.2 (M+1) ; ¹ H NMR (MeOH-d ₄ , 400 MHz) δ 8.00 (d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 7.63 (app dt, <i>J</i> =8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (app t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 6.42 (d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 4.45 (bs, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 4H), 1.81 (app dd, <i>J</i> =8.8, 4.8 Hz, 2H), 1.70 (d, <i>J</i> =14.4 Hz, 2H), 1.18-1.13 (m, 4H) °

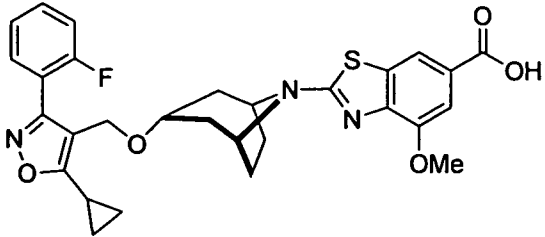
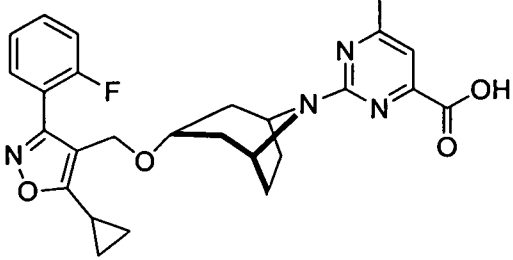
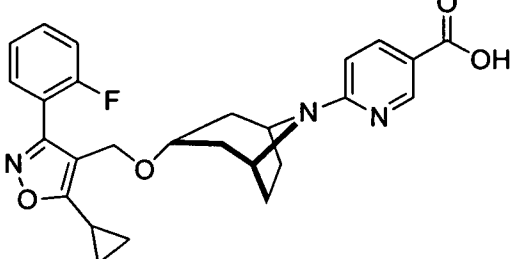
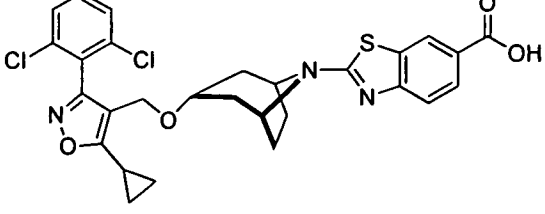
30-45		<p>MS m/z 528.2 (M+1) ; ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7.98 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.86 (app dd, $J=7.2$, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (app t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.72 (app t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.46 (bs, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.46 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.27-2.23 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 4H), 1.82 (app dd, $J=8.8$, 4.8 Hz, 2H), 1.70 (d, $J=14.4$ Hz, 2H), 1.18-1.14 (m, 4H) .</p>
30-46		<p>MS m/z 474.2 (M+1)</p>
30-47		<p>MS m/z 496.2 (M+1)</p>
30-48		<p>MS m/z 478.2 (M+1) ; ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8.00 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.33 (app dt, $J=7.6$, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (app dt, $J=8.2$, 1.2 Hz, 1H), 6.48 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.47 (bs, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.54 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 4H), 1.81 (app dd, $J=8.8$, 5.2 Hz, 2H), 1.72 (d, $J=14.4$ Hz, 2H), 1.18-1.10 (m, 4H) .</p>

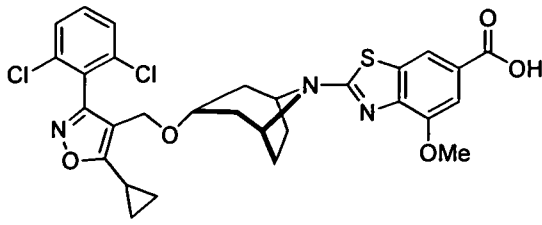
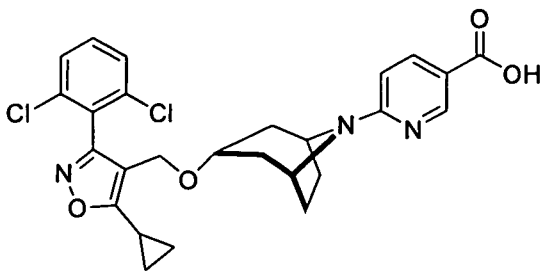
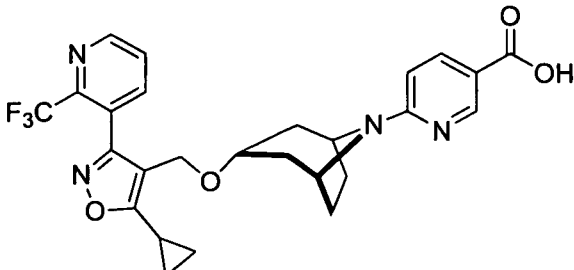
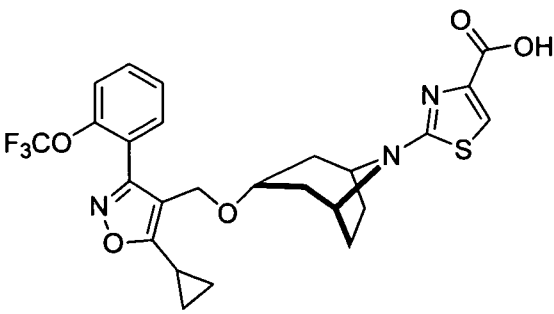
30-49		MS m/z 488.2 (M+1)
30-50		MS m/z 478.2 (M+1)
30-51		MS m/z 492.2 (M+1) ; ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ 7.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J=14.4$, 6.8, 6.0 Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.97 (app t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.36 (bs, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.36 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.87-1.71 (m, 6H), 1.61 (d, $J=14.4$ Hz, 2H), 1.09-1.04 (m, 4H) .
30-52		MS m/z 512.2/514.2 (M+1, $\text{Cl}_{35}/\text{Cl}_{37}$ 同位素型式)
30-53		MS m/z 580.2 (M+1) ; ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.42 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=8.0$, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.41 (app t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.78 (bs, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.62 (app t, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.16-1.93 (m, 8H), 1.16-1.11 (m, 4H) .

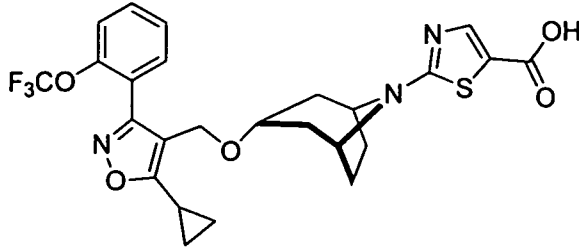
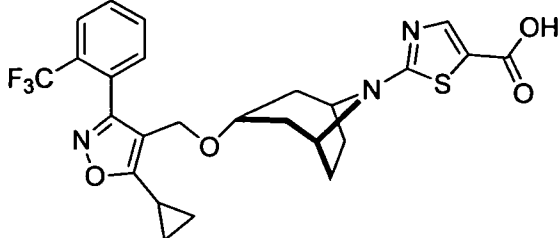
30-54		<p>MS m/z 564.2 (M+1) ; ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8.52 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.83 (app t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.78 (bs, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.59 (app t, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.19-1.94 (m, 8H), 1.18-1.12 (m, 4H) .</p>
30-55		<p>MS m/z 580.2 (M+1)</p>
30-56		<p>MS m/z 581.2 (M+1) ; ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 8.20-8.14 (m, 3H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.42 (app t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.72 (s, 2H, 在 MeOH-d_4 中由水部分遮蔽), 4.31 (s, 2H), 3.61 (app t, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.30-1.90 (m, 7H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 4H) .</p>
30-57		<p>MS m/z 528.2 (M+1) ; ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7.88 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.75 (app t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.72 (app t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.53 (app d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.58 (app t, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.08 (app d, $J=10.6$ Hz, 2H), 2.02-1.95 (m, 4H), 1.84 (app d, $J=14.2$ Hz, 2H), 1.18-1.13 (m, 4H) .</p>

30-58		<p>MS m/z 583.2 (M+1) ; ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7.64 (app dt, $J=7.6$, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=7.8$, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (app d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.52 (app t, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.78 (br s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.62 (app t, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.18-1.96 (m, 6H), 1.92 (app d, $J=14.2$ Hz, 2H), 1.18-1.14 (m, 4H) .</p>
30-59		<p>MS m/z 570.2 (M+1) ; ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8.10 (br s, 1H), 7.81 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.52 (app t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.42 (br s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.51 (app t, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.08 (app d, $J=10.4$ Hz, 2H), 2.06-1.94 (m, 4H), 1.78 (app d, $J=14.2$ Hz, 2H), 1.22-1.16 (m, 4H) .</p>
30-60		<p>MS m/z 570.2 (M+1)</p>
30-61		<p>^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J=8.8$ & 2.0 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.02-6.92 (m, 2H), 4.36 (d, $J=1.2$ 2H), 4.30 (bs, 1H), 3.59-3.57 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 3H), 2.02-1.98 (m, 4H), 1.85 (bs, 1H), 1.79 (bs, 1H), 1.25 (bs, 1H), 1.22-1.20 (m, 2H), 1.13-1.09 (m, 2H) . MS m/z 538.1 (M+1)</p>

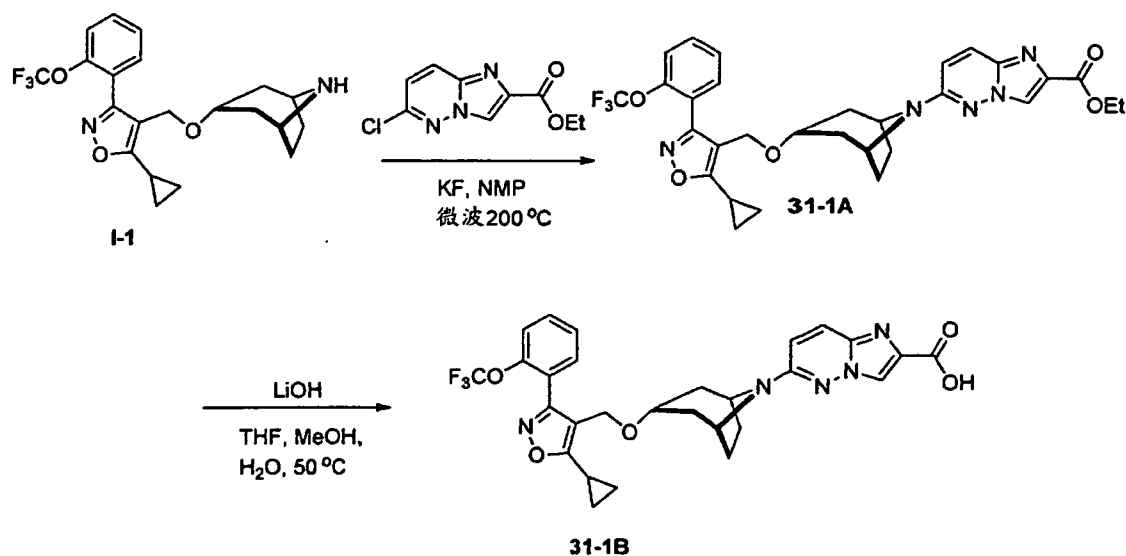
30-62		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.00 (bs, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 2H), 4.36 (bs, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 2.17-2.15 (m, 3H), 1.98-1.96 (m, 4H), 1.82 (bs, 1H), 1.78 (bs, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.21-1.20 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H) • MS m/z 538.1 (M+1) •
30-63		MS m/z 482.2 (M+1) •
30-64		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.01 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 1H), 4.38 (bs, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 3H), 1.98-1.92 (m, 4H), 1.81 (bs, 1H), 1.78 (bs, 1H), 1.24-1.20 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H) • MS m/z 568.2 (M+1) •
30-65		MS m/z 482.2 (M+1) •
30-66		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.67-7.60 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.41 (bs, 2H), 4.37 (bs, 2H), 3.51 (bs, 1H), 2.37-2.30 (m, 4H), 1.83-1.80 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 6H), 1.63 (bs, 1H), 1.59 (bs, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.09-1.05 (m, 2H) • MS m/z 497.2 (M+1) •

30-67		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.37 (bs, 2H), 4.34 (bs, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 3H), 1.98-1.90 (m, 5H), 1.80 (bs, 1H), 1.77 (bs, 1H), 1.24-1.20 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H) • MS m/z 550.2 (M+1) •
30-68		MS m/z 479.2 (M+1) •
30-69		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=9.2$ & 2.4 Hz, 1H), 7.53 (dt, $J=7.6$ & 2.0 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.23 (dd, $J=7.6$ & 1.2 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.43 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.36 (bs, 3H), 3.51 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 5H), 1.75 (bs, 1H), 1.71 (bs, 1H), 1.24-1.20 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H) • MS m/z 464.2 (M+1) •
30-70		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (bs, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 4.27 (bs, 4H), 3.52 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 3H), 1.99-1.94 (m, 5H), 1.80 (bs, 1H), 1.76 (bs, 1H), 1.27-1.24 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 2H) • MS m/z 570.1 & 572.1 (M+1) •

30-71		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.00 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 4.33 (bs, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 3H), 1.96-1.89 (m, 5H), 1.78 (bs, 1H), 1.75 (bs, 1H), 1.27-1.24 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 2H) • MS <i>m/z</i> 600.1 & 602.1 (M+1) •
30-72		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.82 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> =8.8 & 2.4 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 4.25 (bs, 3H), 3.48 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 5H), 1.73 (bs, 1H), 1.69 (bs, 1H), 1.27-1.24 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H) • MS <i>m/z</i> 514.2 & 516 (M+1) •
30-73		MS <i>m/z</i> 515.2 (M+1)
30-74		MS <i>m/z</i> 536.2 (M+1)

30-75		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.03 (bs, 1H), 3.44 (bs, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 8H), 1.63 (bs, 1H), 1.60 (bs, 1H), 1.24-1.18 (m, 2H), 1.11 (m, 2H) • MS m/z 536.1 (M+1)
30-76		MS m/z 520.1 (M+1)

實例 31



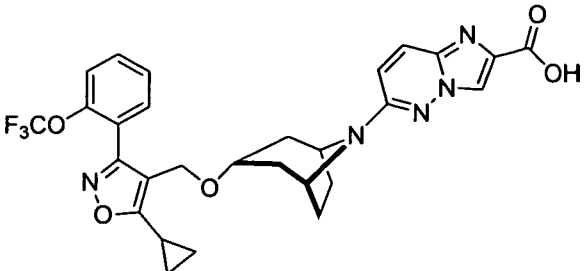
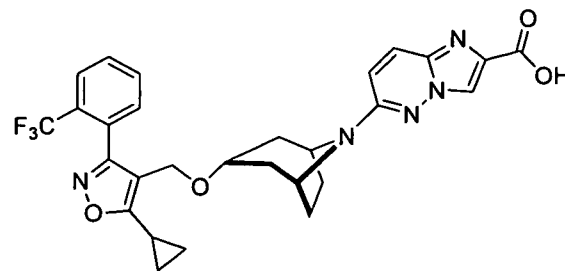
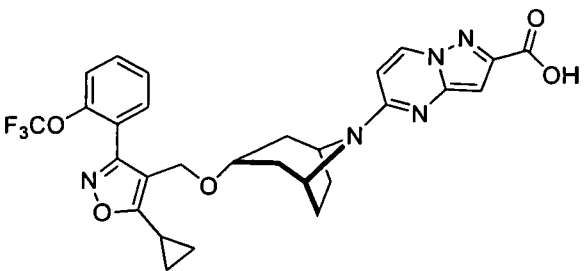
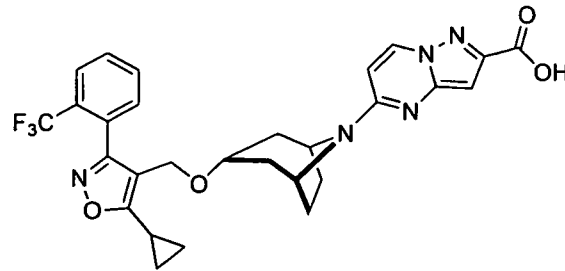
6-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸乙酯(31-1^a)。向市售6-氯咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸乙酯(II Farmaco, 1997, 52, 4, 213)(66 mg, 0.255 mmol)於

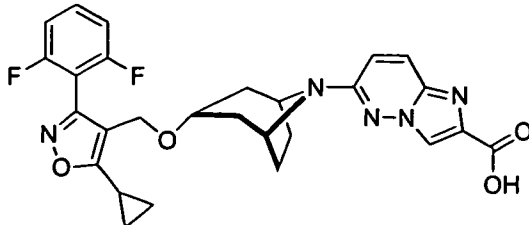
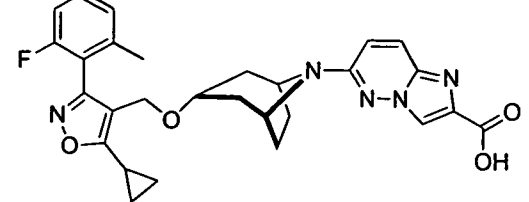
NMP(2.5 mL)中之懸浮液中添加4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑(I-1)(120 mg, 0.29 mmol)及氟化鉀(51 mg, 0.88 mmol)。將混合物在微波照射下在200°C下加熱30分鐘。將混合物傾入水中且用乙酸乙酯萃取兩次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。使用質量觸發之逆相HPLC(使用40%至60%乙腈/水之梯度，以0.05% TFA作為改質劑)純化粗產物，得到呈三氟乙酸鹽形式6-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸乙酯。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=7.6及2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=7.6及0.8 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.72 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.43 (q, *J*=7.2 Hz, 4H), 4.32 (bs, 2H), 4.28 (bs, 2H), 3.48 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 6H), 1.69 (bs, 1H), 1.65 (bs, 1H), 1.42 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H)。MS *m/z* 598.2 (M+1)。

使用與關於實例1B所述類似之程序自6-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸乙酯(31-A)製備6-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸(31-1B)。MS *m/z* 570.1 (M+1)。

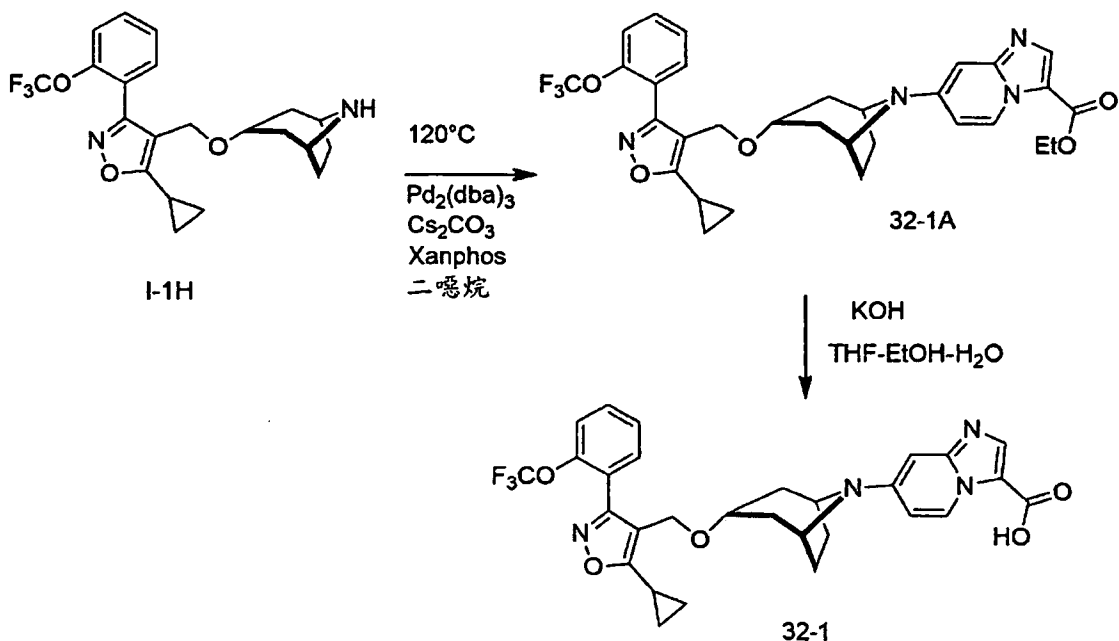
根據關於實例31-1所述之程序自相應的降托品中間物製

備實例 31-2 至 31-6。

實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
31-1		MS <i>m/z</i> 570.1 (M+1)。
31-2		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> =10.0 Hz, 1H), 4.31 (bs, 2H), 4.19 (bs, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 6H), 1.72 (bs, 1H), 1.69 (bs, 1H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H)。
31-3		MS <i>m/z</i> 570.2 (M+1)
31-4		MS <i>m/z</i> 554.2 (M+1)

31-5		<p>MS m/z 522.2 (M+1) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.80 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.11 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.30 (app bs, 4H), 3.46 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 4H), 1.56 (d, $J=14.4$ Hz, 2H), 1.15-1.05 (m, 4H) .</p>
31-6		<p>MS m/z 518.2 (M+1)</p>

實例 32

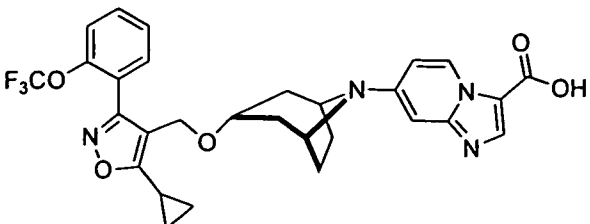
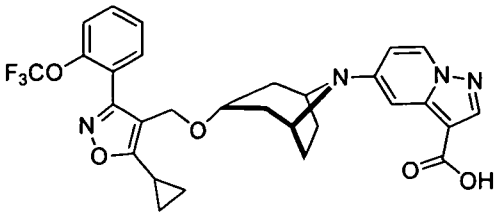


7-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸乙酯(32-1A)。向可密封之容器中饋入7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸乙酯(67 mg, 0.25 mmol)、4-((8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯

基)異噁唑(I-1H)、碳酸鉍(122 mg, 0.38 mmol)、1,4-二噁烷(2 mL)。將混合物脫氣(氬氣鼓泡, 10分鐘)且隨後添加參(二亞苄基丙酮)二鉍(0)(11 mg, 0.012 mmol)、4,5-雙(二苄基磷基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(14 mg, 0.025 mmol)。將反應燒瓶排空且回填氬氣連續三次, 且隨後加熱至120°C持續12小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用乙酸乙酯(8 mL)稀釋且經由矽藻土®墊過濾, 用水(7 mL)洗滌濾液, 經硫酸鎂乾燥, 濃縮且進行二氧化矽層析(使用線性梯度, 0-100%, EtOAc之己烷溶液), 得到呈蠟狀固體形式之所需產物。

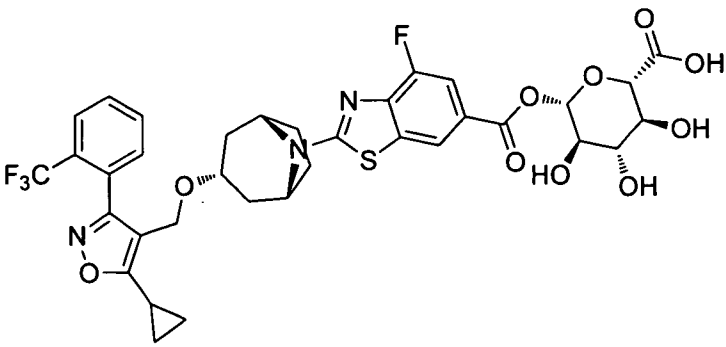
7-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苄基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(32-1)。將乙醚(32-A)溶解於THF(1 mL)、EtOH(1 mL)中且用KOH溶液(1 N, 0.6 mL, 0.6 mmol)處理, 且加熱至65°C持續1小時, 接著冷卻至室溫且用HCl(1 N, 0.6 mL, 0.6 mmol)調節pH值至PH 5。此時用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取反應混合物且將有機萃取物用硫酸鎂乾燥, 在真空中濃縮, 且藉由逆相層析(使用乙腈及水, 其經0.5% TFA改質)純化殘餘物, 得到呈其三氟乙酸鹽形式之所需固體。

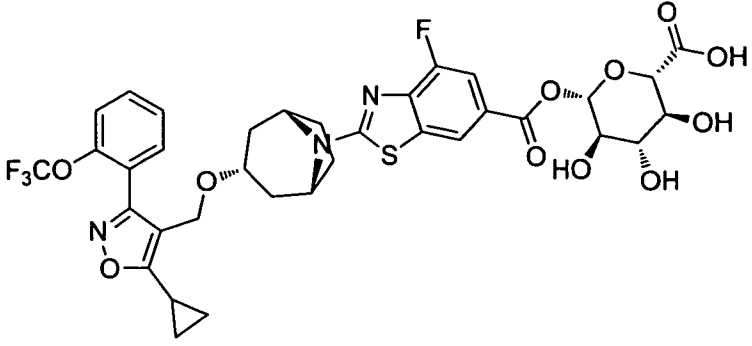
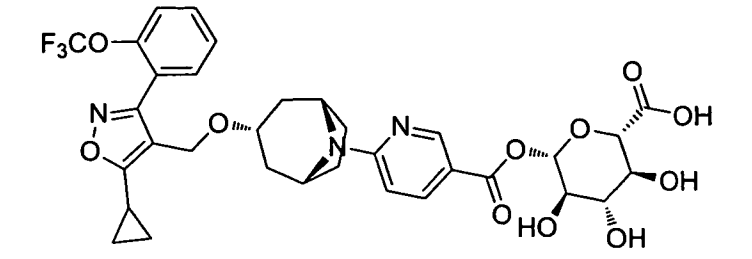
根據關於32-1所述之程序自相應的降托品中間物製備實例32-2。

實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
32-1		MS <i>m/z</i> 569.2 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 9.00 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.35 (app s, 4H), 3.54-3.39 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 6H), 1.68 (d, <i>J</i> =14.4 Hz, 2H), 1.19-1.04 (m, 4H) °
32-2		MS <i>m/z</i> 569.2 (M+1) ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 11.89 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 4H), 6.89 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> =7.6, 2.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.18 (bs, 2H), 3.46 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 6H), 1.62-1.58 (d, <i>J</i> =14.4 Hz, 2H), 1.16-1.05 (m, 4H) °

實例 33

根據 Kittelmann, M. 等人, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 825 -829 中所述之程序製備以下實例。

實例		物理數據 MS (<i>m/z</i>), ¹ H NMR
33-1		MS <i>m/z</i> 764.3 (M+1) ; ¹ H NMR (DMSO <i>d</i> ₆ , 600 MHz); δ 12.87 (br s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 7.91 (app t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.76 (app t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 5.58 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.83 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 3.52 (app t, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 3.43-3.31 (m, 4H), 2.36-2.32 (m, 1H), 1.96 (dt, <i>J</i> =14.0, 4.0 Hz, 2H), 1.85-1.73 (m, 6H), 1.18-1.04 (m, 4H) °

33-2		MS m/z 780.2 (M+1) ;
33-3		MS m/z 706.3 (M+1) ;

分析法描述

人類 GST-FXR LBD 共活化劑相互作用分析法。FXR HTRF 分析法為一種量測 FXR 與共活化劑蛋白 (SRC1) 之間的相互作用的生物化學分析法。配體誘導之與共活化劑蛋白之間的相互作用為 FXR 之轉錄活化中之關鍵步驟。因此，此為經設計以量測化合物之 FXR 促效劑活性的分析法。

與麩胱甘肽 S-轉移酶 (GST) 融合之重組人類法尼酯 X 受體 (FXR) 配體結合域 (胺基酸 193-472) 純化蛋白 (GST-FXR LBD) 係購得 (Invitrogen)。藉由螢光共振能量轉移 (Fluorescence Resonance Energy Transfer, FRET) 監測 GST-FXR LBD 與源自類固醇受體共活化劑-1 (SRC-1) 之肽之間的配體依賴性相互作用。將 GST-FXR LBD 與經生物素標記之 SRC-1 肽 (序列：生物素-CPSSHSSLTERHKILHRLQLQEG-SPS-CONH₂, American Peptide) 混合於分析緩衝液 (50 mM

Tris HCl，pH 7.4，50 mM NaCl，1 mM TCEP及0.2%牛血清白蛋白)中且接種於384黑色Proxi盤(Greiner Bio-One)中。將測試化合物(於DMSO溶液中)及偵測試劑(經抗GST-穴狀化合物標記之抗體及抗生蛋白鏈菌素-XL665結合物；CisBio)添加於含有50 mM KF之分析緩衝液中。在室溫下在黑暗中將盤培育2.5小時，隨後利用Envision(PerkinElmer)在665 nm及590 nm下讀取。根據665 nm/590 nm比值(比值 $= (A_{665nm}/A_{590nm}) \times 10^4$)計算HTRF分析結果且以 $\Delta F\% = (\text{放射性樣品} - \text{放射性陰性}) / \text{放射性陰性} \times 100$ 表示。

關於各分析法操作陰性對照(無抗生蛋白鏈菌素-XL665)且表示背景螢光。各實驗中包括參考FXR促效劑GW4064作為陽性對照。將各測試化合物之功效與GW4064之功效進行比較。在各濃度下，測試化合物之相對活性表示為反應 $\% = (R_{\text{樣品}} - R_{\text{DMSO}}) / (R_{\text{陽性}} - R_{\text{DMSO}})$ ，其中 $R_{\text{樣品}}$ 為測試化合物之HTRF反應(以 $\Delta F\%$ 表示)， $R_{\text{陽性}}$ 為GW4064在飽和濃度下之最大反應，且 R_{DMSO} 為DMSO對照之反應。使用GraphPad Prism(GraphPad軟體)使用非線性回歸曲線擬合(log(促效劑)對反應，可變斜率(四個參數))來計算 EC_{50} 值。

表1概述本發明化合物在人類GST-FXR LBD共活化劑相互作用分析法中之 EC_{50} 值。

實例	FXR共活化劑相互作用分析法 (EC_{50} , μM)	實例	FXR共活化劑相互作用分析法 (EC_{50} , μM)
1-1A	0.014	24-1B	0.008
1-1B	0.00019	25-1A	0.028

1-2A	0.028	25-1B	0.003
1-2B	0.00025	25-2A	0.42
2-1B	0.00017	25-2B	0.005
2-2B	0.003	25-3A	0.08
3A	0.020	25-3B	0.0009
3B	0.00074	25-4A	0.04
4	0.022	25-4B	0.002
5-1	0.0076	25-5A	0.28
5-2	0.0038	25-5B	0.001
5-3	0.020	25-6A	0.009
6-1A	0.063	25-6B	0.003
6-1B	0.00067	26B	0.0003
6-2A	0.051	27	0.002
6-2B	0.00036	28-1B	0.0006
6-3A	0.012	28-2	0.016
6-3B	0.00027	28-3	0.0008
6-4	0.00018	28-4	0.002
6-5A	0.0038	28-5	0.006
6-5B	0.0056	28-6	0.0017
6-6A	0.014	28-7	0.021
6-6B	0.0003	28-8	0.0104
6-7A	0.014	28-9	0.0003
6-7B	0.00058	28-10	0.0009
7B	0.016	28-11	0.0013
8-1	0.004	28-12	0.0028
8-2	0.0024	28-13	0.0074
8-3	0.018	28-14	0.0046
8-4	0.0089	28-15	0.0034
8-5B	0.11	28-16	0.063
8-6B	0.10	28-17	0.0098
8-7B	0.13	28-18	0.0082
9-1	0.005	28-19	0.0015
9-2	0.011	28-20	0.0012
10B	0.098	28-21	0.0022
11	0.030	28-22	0.0002
12-1	0.025	28-23	0.0005
12-2	0.040	28-24	0.024
12-3	0.04	28-25	0.0011
13-1B	0.0013	28-26	0.0012
13-2B	0.00053	29-1	0.014
13-3B	0.00067	29-2	0.008
14	0.035	29-3	0.011
15-1B	0.0006	29-4	0.011
15-2	0.0005	29-5	0.006
15-3	0.017	29-6	0.002
15-4	0.0008	29-7	0.005
16-1	0.0006	30-1	0.0003
16-2	0.0004	30-2	0.010
16-3	0.0012	30-3	0.015
16-4	0.009	30-4	0.0007

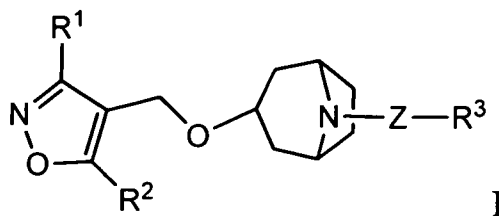
17A	0.032	30-5	0.0004
17B	0.005	30-6	0.042
18-1	0.009	30-7	0.018
18-2B	0.007	30-8	0.021
18-3A	0.008	30-9	0.34
18-3B	0.004	30-10	0.48
18-4A	0.02	30-11	0.0003
18-4B	0.01	30-12	0.005
18-5A	0.02	30-13	0.006
18-5B	0.003	30-14	0.0012
18-6A	0.05	30-15	0.009
18-6B	0.005	30-16	0.024
18-7A	0.018	30-17	0.0007
18-7B	0.002	30-18	0.006
18-8B	0.009	30-19	0.023
19-1A	0.18	30-20	0.00074
19-1B	0.04	30-21	0.003
19-2A	0.08	30-22	0.019
19-2B	0.02	30-23	0.0004
19-3A	0.09	30-24	0.004
19-3B	0.01	30-25	0.003
19-4A	0.07	30-26	0.007
19-4B	0.005	30-27	0.007
19-5A	0.20	30-28	0.012
19-5B	0.009	30-29	0.0005
19-6A	0.05	30-30	0.120
19-6B	0.007	30-31	0.007
19-7A	0.01	30-32	0.149
19-7B	0.003	30-33	0.0007
20A	0.17	30-34	0.0018
20B	0.33	30-35	0.046
21-1A	0.30	30-36	0.0011
21-1B	0.26	30-37	0.14
21-2A	0.12	30-38	0.0018
21-2B	0.01	30-39	0.036
21-3A	0.18	30-40	0.0007
21-3B	0.009	30-41	0.004
21-4A	0.25	30-42	0.003
21-4B	0.02	30-43	0.0046
21-5A	0.11	30-44	0.008
21-5B	0.01	30-45	0.018
21-6A	0.06	30-46	0.22
21-6B	0.016	30-47	0.12
22-1A	0.53	30-48	0.034
22-1B	0.02	30-49	0.14
22-2A	0.06	30-50	0.70
22-2B	0.009	30-51	0.052
22-3	0.01	30-52	0.026
22-4A	0.02	30-53	0.001
22-4B	0.009	30-54	0.016

22-5	0.027	30-55	0.001
22-6A	0.056	30-56	0.0057
22-6B	0.16	30-57	0.032
22-7A	0.01	30-58	0.21
22-7B	0.005	30-59	0.092
22-8	0.005	30-60	0.094
22-9A	1.03	30-61	0.002
22-9B	0.017	30-62	0.0006
22-10A	0.36	30-63	0.057
22-10B	0.008	30-64	0.007
22-11A	0.11	30-65	0.086
22-11B	0.01	30-66	0.22
22-12	0.004	30-67	0.0005
22-13A	0.08	30-68	0.013
22-13B	0.009	30-69	0.021
22-14A	0.07	30-70	0.0002
22-14B	0.013	30-71	0.0003
22-15A	0.13	30-72	0.0014
22-15B	0.028	30-73	0.074
22-16A	0.16	30-74	0.003
22-16B	0.01	30-75	0.017
22-17A	0.065	30-76	0.016
22-17B	0.003	31-1	0.012
22-18A	0.043	31-2	0.013
22-18B	0.018	31-3	0.002
22-19	0.057	31-4	0.004
22-20	0.025	31-5	0.010
22-21	0.029	31-6	0.009
23A	0.006	32-1	0.003
23B	0.004	32-2	0.004
24-1A	0.04		

應瞭解，本文所述之實例及實施例僅出於說明目的，且根據其之各種修改或改變應為熟習此項技術者所瞭解且應包括於本申請案及精神及範圍內以及隨附申請專利範圍之範疇內。本文引用之所有公開案、專利及專利申請案係出於所有目的以引用的方式併入本文中。

七、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其具有式 I：



或其立體異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸結合物；

Z為伸苯基、C₅₋₇伸環烷基或含有1-2個選自N、O及S之雜原子的5-10員單環或雙環雜芳基；其各自未經取代或經1-2個選自鹵素、C₁₋₆烷基、鹵基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵基C₁₋₆烷氧基或環丙基之R⁶基團取代；

R¹為苯基、吡啶基、雙環[3.1.0]己烷基、螺[2.3]己烷基、雙環[3.1.1]庚烷基、螺[2.5]辛烷基、雙環[4.1.0]庚烷基、雙環[3.1.0]己烷-6-基、螺[2.3]己烷-5-基、雙環[3.1.1]庚烷-3-基、螺[2.5]辛烷-4-基、雙環[4.1.0]庚烷-3-基、環己基或環戊基，其各自未經取代或經1-3個R^{1a}取代；或R¹為未經取代或經1-2個R^{1a}或苯基取代之環丙基；

R^{1a}為鹵素、C₁₋₆烷基、鹵基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵基C₁₋₆烷氧基或環丙基；

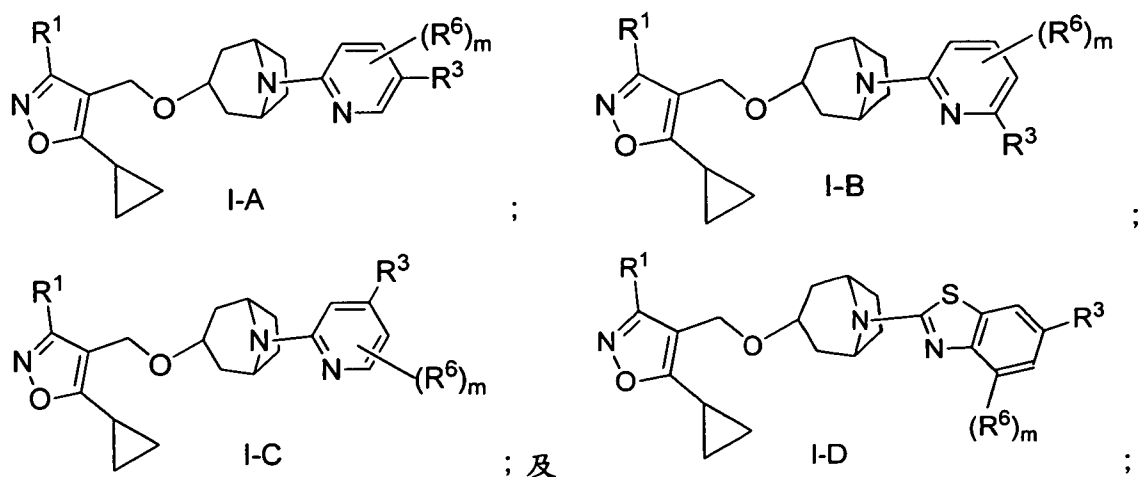
R²為C₁₋₃烷基、鹵基C₁₋₃烷基或未經取代或經C₁₋₃烷基或鹵基C₁₋₃烷基取代之環丙基；

R³為-X-CO₂R⁴、羥基C₁₋₆烷基、CONR⁴R⁵、CONR(CR₂)₁₋₄CO₂R⁴、CONR(CR₂)₁₋₄SO₃R⁵或四唑基；其

中X為一鍵、C₁₋₂伸烷基或環丙基；及

R、R⁴及R⁵獨立地為氫或C₁₋₆烷基。

2. 如請求項1之化合物，其中R²為環丙基。
3. 如請求項1或2之化合物，其中Z為伸苯基、伸吡啶基、伸嘧啶基、伸吡嗪基、伸噻嗪基、伸噻唑基、苯并噻唑基、苯并[d]異噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、1H-吡啶基、吡咯并[1,2-b]噻嗪基、苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吡唑基、苯并[d]異噁唑基、喹唑啉基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]噻嗪基、吡唑并[1,5-a]吡啶基；其各自未經取代或經1-2個選自鹵素、C₁₋₆烷基、鹵基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵基C₁₋₆烷氧基或環丙基之R⁶基團取代。
4. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：

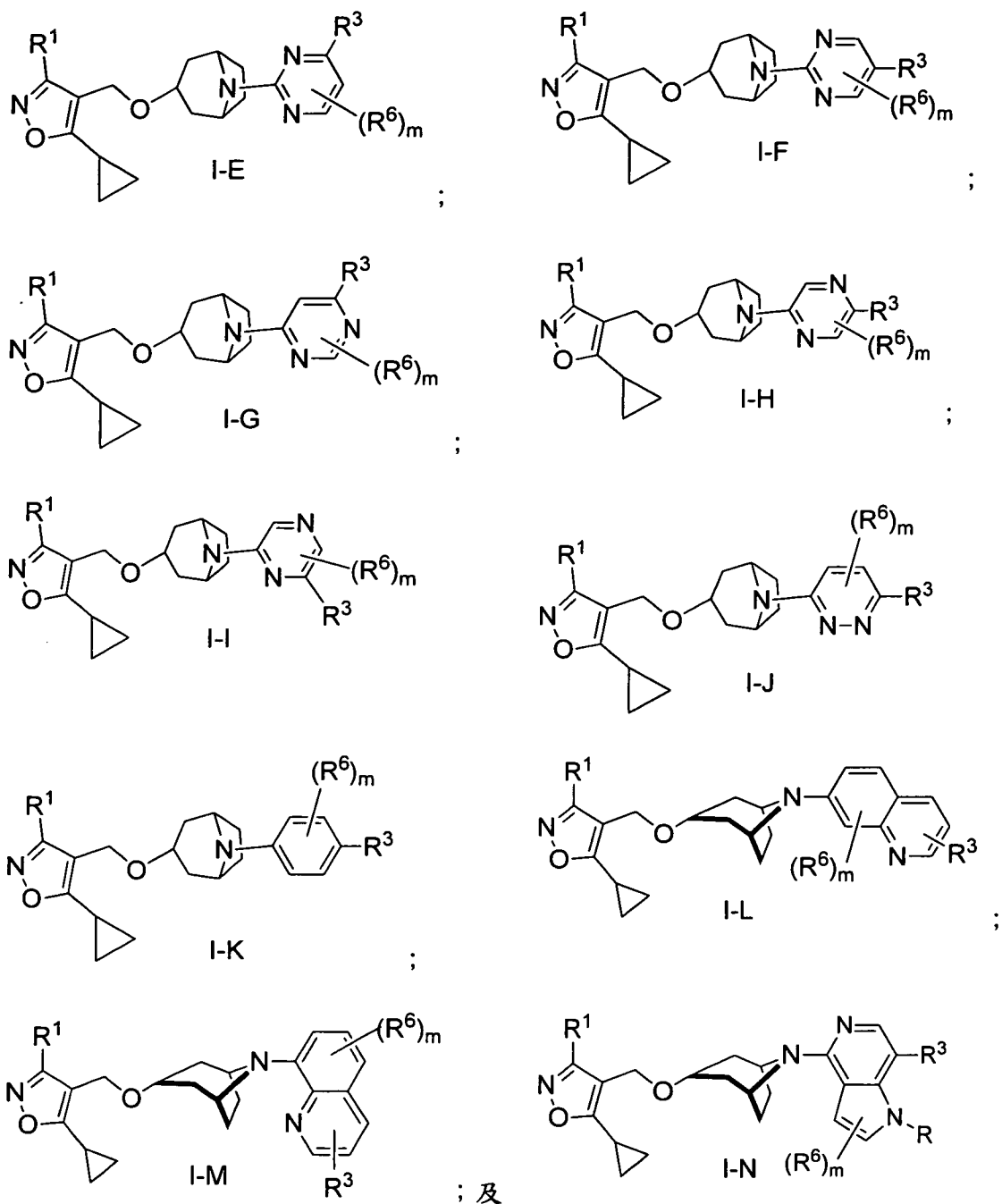


或其立體異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸結合物；及

m為0-1。

5. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物係選自由以下組

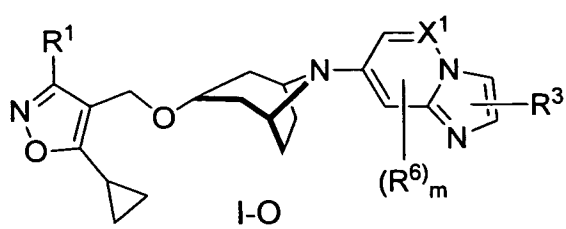
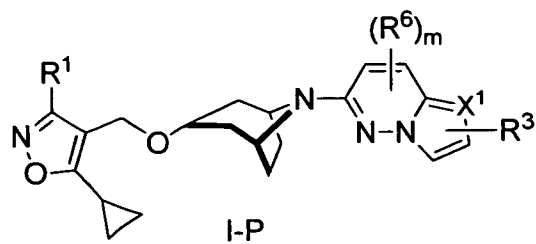
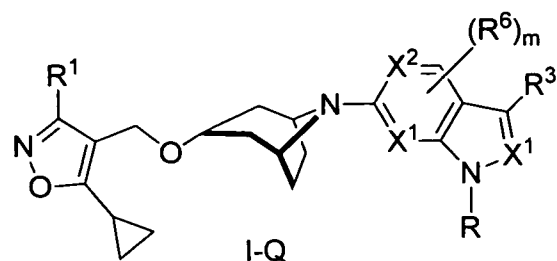
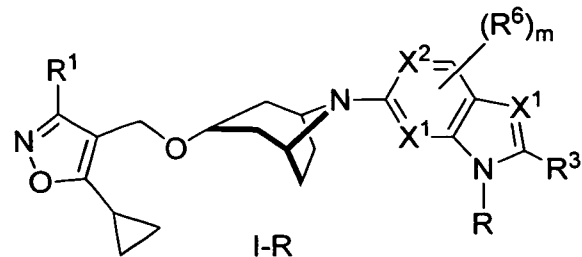
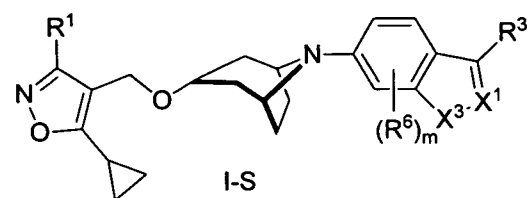
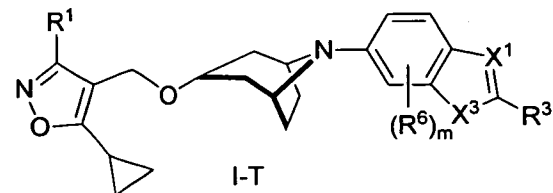
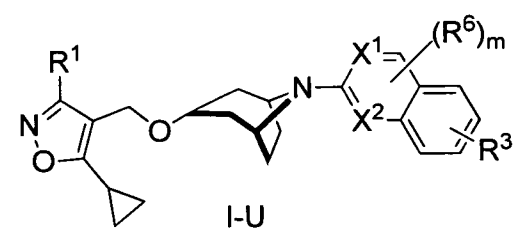
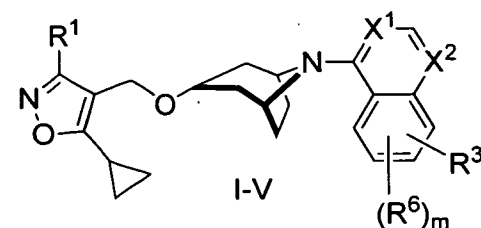
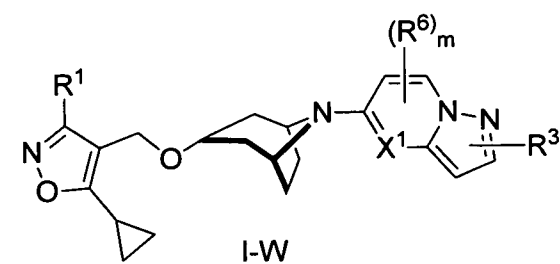
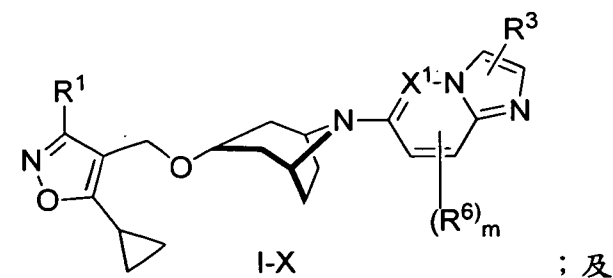
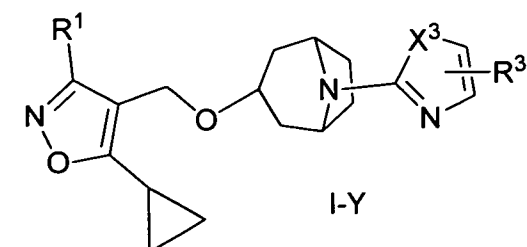
成之群：



或其立體異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸結合物；及

m為0-1。

6. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：



或其立體異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸結合物，其中：

X^1 及 X^2 獨立地為N、CH或 CR^6 ；

X^3 為O或S；

R^6 可連接至環中任何位置；及

m為0-1。

7. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 為經1-3個 R^{1a} 取代之苯基；及 R^{1a} 為鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基。
8. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 為 $-X-CO_2R^4$ ；X為一鍵且 R^4 為氫或 C_{1-6} 烷基。
9. 如請求項1或2之化合物，其中 R^6 為甲基、甲氧基、氟或三氟甲氧基。
10. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物係選自：

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-{2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}丙-2-醇；

2-{2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}丙-2-醇；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲醯胺；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲醯胺；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲醯胺；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲醯胺；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲醯胺；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲醯胺；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}

基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-((反)-2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-

4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)-1,2-

噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噁唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(4,4-二甲基環己基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-甲酸；

5-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[(1R,3r,5S)-(3-((5-環丙基-3-((1S,2S)-2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-(3-((5-環丙基-3-((1S,2S)-2-(三氟甲基)環己基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基))-4-甲基嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)環己基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-(3-((3-環己基-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-(3-((3-環己基-5-環丙基異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-[(3-環己基-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-[(3-環己基-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-[(3-環己基-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-[(3-環己基-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(2-苯基環丙基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-苯基環丙基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-苯基環丙基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)環丙基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-(三氟甲基)環丙基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-甲基環丙基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1S,2S)-2-甲基環丙基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-[(3,5-二環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-[(3,5-二環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-[(3,5-二環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-[(3,5-二環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]

基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-6-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯；

2-[3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-6-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(螺[2.5]辛烷-6-基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)

甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-6-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁

唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-

基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

2-({6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}甲醯胺基)乙烷-1-磺酸；

5-溴-6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

5-溴-6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

5-環丙基-6-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)菸鹼酸甲酯；

5-環丙基-6-((1R,3r,5S)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)菸鹼酸甲酯；

5-環丙基-6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-

1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

5-環丙基-6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-{6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}乙酸甲酯；

2-{6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}乙酸甲酯；

2-{6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}乙酸；

2-{6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-基}乙酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-

1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-4-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-4-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}

甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-4-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-4-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-4-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基吡啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基吡啶-4-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-

噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-
甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}
甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-
噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-
甲酸甲酯；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}
甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-
噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-
甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}
甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-
3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-
噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟
甲基)吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}
甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-
3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-
噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟
甲基)吡啶-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-

1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡

啖-2-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啖-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啖-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啖-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啖-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啖-4-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啖-4-甲酸甲酯；

4-氯-6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啖-3-甲酸甲酯；

4-氯-6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]

吡啶-3-甲酸甲酯；

4-氯-6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

4-氯-6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-

甲基嘧啶-4-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]噻嗪-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]噻嗪-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]噻嗪-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]噻嗪-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-

基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲

酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-5-甲酸；

5-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸；

5-環丙基-6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

5-環丙基-6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

5-環丙基-6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

5-環丙基-6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-氯-6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

2-氯-6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

6-氯-2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

6-氯-2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸甲酯；

5-溴-6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

5-溴-6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-

基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸甲酯；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸甲酯；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲

酸甲酯；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸甲酯；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸甲酯；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸甲酯；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

4-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁

唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

4-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸甲酯；

4-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸甲酯；

4-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3,5-二氟苯甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲酸；

4-(3-((5-環丙基-3-(2-(二氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-氟苯甲腈；

3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-[2-氟-4-(5H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；

(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-[2-氟-4-(5H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲醯

胺；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-氟苯甲醯胺；

6-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)苯并[d]異噻唑-3-甲酸甲酯；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑

并[1,2-a]吡啶-3-甲酸；

7-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-3-甲酸；

7-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡咯并[1,2-b]噻嗪-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡咯并[1,2-b]噻嗪-6-甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]苯甲酸；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]苯甲酸；

1-{4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-

4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]苯基}環丙烷-1-甲酸；

1-{4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]苯基}環丙烷-1-甲酸；

5-[3-{[5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-

基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并噻吩-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并噻吩-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并呋喃-2-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-

基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并呋喃-2-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸；

8-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-3-甲酸；

8-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噁唑-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噁唑-3-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡

哌-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡哌-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-苯并呋喃-2-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-1,2-苯并噻唑-3-甲酸；

7-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸；

7-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸；

2-[3-({3-[雙環[3.1.0]己烷-6-基]-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({3-[(1R,5S)-雙環[3.1.0]己烷-6-基]-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[1-甲基雙環[3.1.0]己烷-6-基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1R,5R,6S)-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-6-基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-[(3-環戊基-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-[(3-環戊基-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-[(5-環丙基-3-{螺[2.3]己烷-5-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-[(5-環丙基-3-{螺[2.3]己烷-5-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚烷-3-基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚烷-3-基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-4-基}-1,2-噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-[(5-環丙基-3-{螺[2.5]辛烷-4-基}-1,2-

噁唑-4-基)甲氧基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-甲酸;

2-[3-({3-[雙環[4.1.0]庚烷-3-基]-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-甲酸;

2-[(1R,3r,5S)-3-({3-[(1S,3S,6S)-雙環[4.1.0]庚烷-3-基]-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-甲酸;

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-甲酸;

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-6-甲酸;

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸;

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸;

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸;

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸;

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(4-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(4-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(4-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(4-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-

甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-{[3-(2-氟-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲

氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-氯苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-環丙基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}

基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(4-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(4-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

4-溴-2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

4-溴-2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

4-溴-2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

4-溴-2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-環丙基-2-[3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

6-環丙基-2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

6-環丙基-2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

6-環丙基-2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

6-環丙基-2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

6-環丙基-2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]嘧啶-4-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-

4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]

甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[3-{[3-(2-氟-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-氟-6-氟苯基)-5-環丙基-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-2-甲基吡啶-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-6-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-5-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-

1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-5-甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-7-甲酸；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]喹啉-7-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-2-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲基吡啶-2-甲酸；

4-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酸；

4-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-

1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,3-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,3-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,3-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,3-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,3-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,3-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2-噁唑-

4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-噻唑-4-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-噻唑-4-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-噻唑-5-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-噻唑-5-甲酸；

2-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-噻唑-5-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-1,3-噻唑-5-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻

嗟-2-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]嗟-2-甲酸；

6-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]嗟-2-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]嗟-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]嗟-2-甲

酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2,6-二氟苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸；

6-[3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-環丙基-3-(2-氟-6-甲基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲氧基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-甲酸；

7-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸；

7-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸；

5-[3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸；

6-((2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻

唑-6-羰基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((2-((1R,3S,5S)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羰基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；

6-((2-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羰基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；

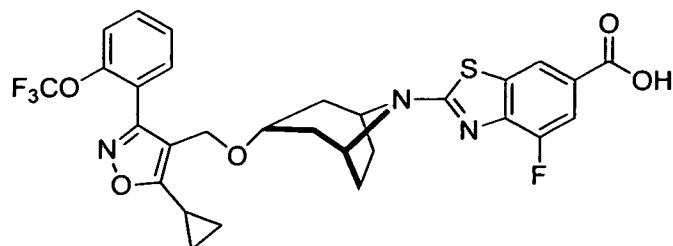
(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((2-((1R,3S,5S)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氟苯并[d]噻唑-6-羰基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；

6-((6-(3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)菸鹼鹽基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；及

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((6-((1R,3S,5S)-3-((5-環丙基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)菸鹼鹽基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸；或

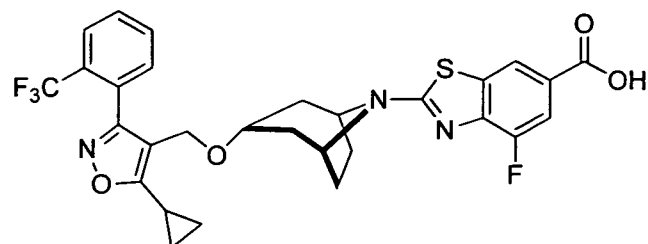
其立體異構體、醫藥學上可接受之鹽或酸結合物。

11. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



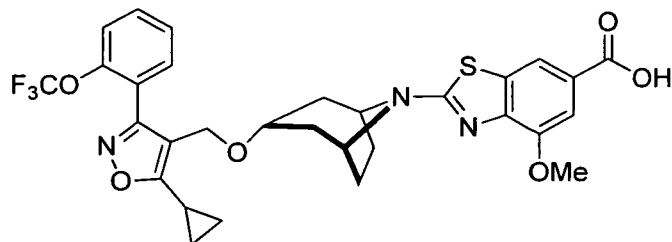
或其醫藥學上可接受之鹽。

12. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



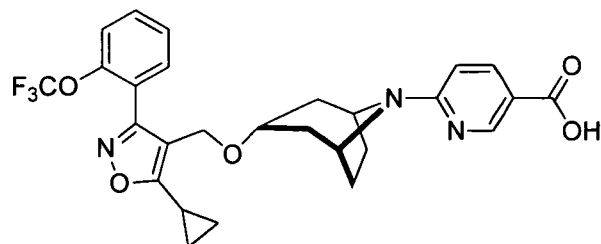
或其醫藥學上可接受之鹽。

13. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



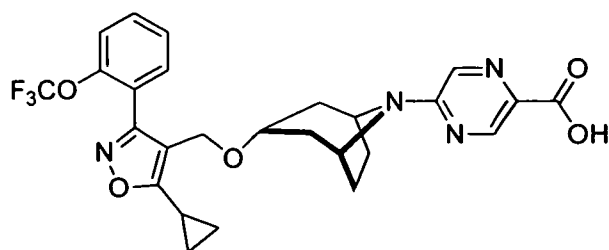
或其醫藥學上可接受之鹽。

14. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



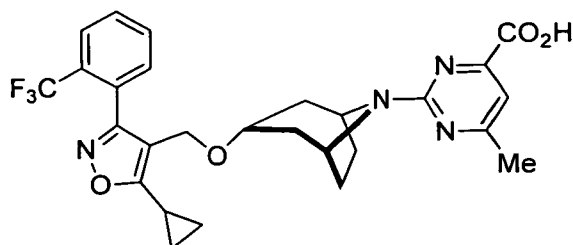
或其醫藥學上可接受之鹽。

15. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



或其醫藥學上可接受之鹽。

16. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



或其醫藥學上可接受之鹽。

17. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸甲酯；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-

1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-甲酸；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸甲酯；

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-3-甲酸；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]吡嗪-2-甲酸；及

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-環丙基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2-噁唑-4-基}甲氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

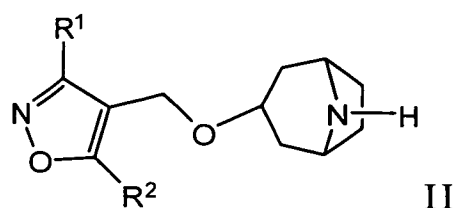
18. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物為該化合物之甘胺酸、牛磺酸或醯基葡萄糖苷酸結合物。
19. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至18中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
20. 一種組合，其包含治療有效量之如請求項1至18中任一項之化合物，及第二治療劑，其係用於治療膽汁鬱積、

肝內膽汁鬱積、雌激素誘發之膽汁鬱積、藥物誘發之膽汁鬱積、妊娠期膽汁鬱積、非經腸營養相關之膽汁鬱積、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、進行性家族性膽汁鬱積(PFIC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、藥物誘發之膽管損傷、膽結石、肝硬化、酒精誘發性肝硬化、囊腫性纖維化、膽管阻塞、膽結石病、肝纖維化、血脂異常、動脈粥樣硬化、糖尿病、糖尿病性腎病、結腸炎、新生兒黃疸，預防核黃疸、靜脈阻塞疾病、門靜脈高壓、代謝症候群、高膽固醇血症、腸道細菌過度生長或勃起障礙。

21. 一種如請求項20之組合之用途，其係用於製造供治療由法尼酯X受體介導之病狀的藥物。
22. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至18中任一項之化合物，其係用於治療由法尼酯X受體介導之病狀。
23. 一種如請求項1至18中任一項之化合物之用途，其係用於製備供治療個體中由法尼酯X受體介導之病狀的藥物，其中該藥物可與第二治療劑一起投予。
24. 如請求項23之用途，其中該病狀為膽汁鬱積、肝內膽汁鬱積、雌激素誘發之膽汁鬱積、藥物誘發之膽汁鬱積、妊娠期膽汁鬱積、非經腸營養相關之膽汁鬱積、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、進行性家族性膽汁鬱積(PFIC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、藥物誘發之

膽管損傷、膽結石、肝硬化、酒精誘發性肝硬化、囊腫性纖維化、膽管阻塞、膽結石病、肝纖維化、血脂異常、動脈粥樣硬化、糖尿病、糖尿病性腎病、結腸炎、新生兒黃疸，預防核黃疸、靜脈阻塞疾病、門靜脈高壓、代謝症候群、高膽固醇血症、腸道細菌過度生長或勃起障礙。

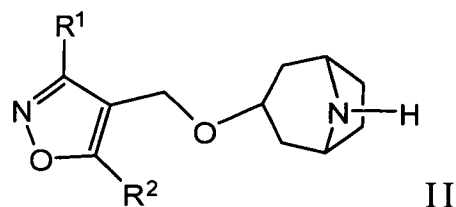
25. 一種化合物，其具有式II



其中 R^1 及 R^2 係如請求項1中所定義；或其醫藥學上可接受之鹽。

26. 如請求項25之化合物，其中 R^2 為環丙基。

27. 一種製備如請求項1之式I化合物之方法，其包括使式II化合物：



與 $Y-Z-R^3$ 之化合物反應；

其中 Y 為離去基；及

R^1 、 R^2 、 R^3 及 Z 係如請求項1中所定義；

及視情況使其中取代基具有如請求項1中所定義之含

義的式I化合物轉化為另一種如請求項1中所定義之式I化合物；及

回收呈游離形式或鹽形式之所得式I化合物；及視情況將所得游離形式之該式I化合物轉化為所需鹽，或將所得鹽轉化為該游離形式。

28. 如請求項27之方法，其中Y為氯或溴。