I465446

(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 I465446 B**

**(45)公告日： 中華民國 103 (2014) 年 12 月 21 日**

(21)申請案號：099112749 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 04 月 22 日

(51)Int. Cl.： ***C07D403/14 (2006.01)*** ***C07D417/14 (2006.01)***
***C07D401/14 (2006.01)*** ***A61K31/496 (2006.01)***
*A61P29/00 (2006.01)* *A61P25/06 (2006.01)*

(30)優先權：2009/04/22 美國 61/171,649
2009/04/22 美國 61/171,658

(71)申請人：健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
比利時

(72)發明人：卞 海燕 BIAN, HAIYAN (US)；齊凡萊爾 克里斯坦 CHEVALIER, KRISTEN M. (US)；克隆尼 彼得 CONNOLLY, PETER J. (US)；弗洛雷斯 克里斯多福 FLORES, CHRISTOPHER M (US)；林淑成 LIN, SHU-CHEN (CN)；劉 莉 LIU, LI (US)；馬布斯 約翰 MABUS, JOHN (US)；麥斯雷格 馬克 MACIELAG, MARK J. (US)；麥克唐納 馬克 MCDONNELL, MARK E. (US)；皮堤斯 菲力普 PITIS, PHILIP M. (US)；張速波 ZHANG, SUI-PO (US)；張月美 ZHANG, YUE-MEI (US)；朱斌 ZHU, BIN (US)；克萊門特 裘斯 CLEMENTE, JOSE (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

(56)參考文獻：

TW 201105655A FR 2915199A1
WO 2004/056800A1

審查人員：陳成寶

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 769 頁

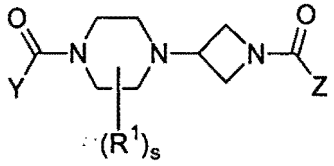
(54)名稱

作為單醯基甘油脂酶抑制劑之吖丁啶基二醯胺類（四）

AZETIDINYL DIAMIDES AS MONOACYLGLYCEROL LIPASE INHIBITORS

(57)摘要

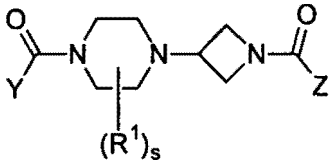
本發明係揭示用於治療包括疼痛的各種疾病、症候群、症狀及病症之化合物、組成物和方法。此等化合物係如下式(I)所示：



式(I)

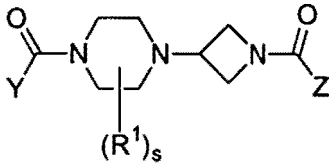
其中 Y、Z、$R^1$ 及 s 係如文中所定義。

Disclosed are compounds, compositions and methods for treating various diseases, syndromes, conditions and disorders, including pain. Such compounds are represented by Formula (I) as follows:



Formula (I)

其中 Y, Z, $R^1$ , and s are defined herein.



式(I)

## 六、發明說明：

### 相關申請案之交互參照

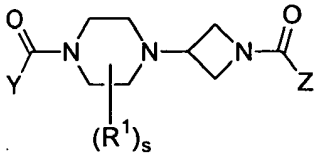
本申請案係申請各於2009年4月22日所申請之美國臨時專利申請案第61/171658號及第61/171649號之優先權，其全文係以引用的方式併入本文中。

### 聯邦政府贊助之研究和發展相關聲明

下列所述發明之研究及發展並非聯邦政府所贊助。

【發明所屬之技術領域】

本發明係揭示用於治療包括疼痛的各種疾病、症候群、症狀及病症之化合物、組成物和方法。此等化合物係如下式(I)所示：



式(I)

其中Y、Z、$R^1$及s係如文中所定義。

【先前技術】

大麻(*Cannabis sativa*)用於治療疼痛已有多年。$\Delta^9$-四氫大麻酚為大麻中主要的活性成份，且為大麻受體之促進劑(Pertwee, *Brit J Pharmacol*, 2008, 153, 199-215)。已選殖出二種大麻G蛋白偶合受體，大麻受體第1型($CB_1$ Matsuda等人, *Nature*, 1990, 346, 561-4)及大麻受體第2型($CB_2$ Munro等人, *Nature*, 1993, 365, 61-5)。$CB_1$係表現在中央上腦部區域，例如下視丘和阿肯伯氏核(nucleus accumbens)以及周圍的肝臟、胃腸道、胰臟、脂肪組織及骨骼肌(Di Marzo等人, *Curr*

*Opin Lipidol*, 2007, 18, 129-140)。$CB_2$主要係表現在免疫細胞，例如單核細胞(Pacher 等人, *Amer J Physiol*, 2008, 294, H1133-H1134)，及在特定的情況下，亦表現在腦部(Benito 等人, *Brit J Pharmacol*, 2008, 153, 277-285)及骨骼(Cavuoto 等人, *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 364, 105-110)和心臟(Hajrasouliha 等人, *Eur J Pharmacol*, 2008, 579, 246-252)肌肉中。充足的藥理、解剖和電生理數據(使用合成的促進劑)指出，使用合成的促進劑，經由$CB_1/CB_2$增加大麻素訊號傳遞，而提高了急性痛覺試驗中的鎮痛性及抑制慢性神經病變和發炎疼痛模型中的痛覺過敏。(Cravatt 等人, *J Neurobiol*, 2004, 61, 149-60; Guindon 等人, *Brit J Pharmacol*, 2008, 153, 319-334)。

合成的大麻受體促進劑之效力已有案可稽。再者，使用大麻受體拮抗劑及基因體剔除小鼠之研究亦顯示內生性大麻系統為重要的痛覺調節劑。大麻酯(Anandamide)(AEA)(Devane 等人, *Science*, 1992, 258, 1946-9)及 2-花生四烯醯基甘油(2-AG)(Mechoulam 等人, *Biochem Pharmacol*, 1995, 50, 83-90; Sugiura 等人, *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 215, 89-97)為 2 種主要的內生性大麻素。AEA 可被脂肪酸醯胺水解酶(FAAH)水解，而 2-AG 可被單醯基甘油脂解酶(MGL)水解(Piomelli, *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4, 873-884)。在急性和發炎性疼痛模型中，基因切除 FAAH 提高了內生性 AEA 並產生 $CB_1$-依賴之鎮痛(Lichtman 等人, *Pain*, 2004, 109, 319-27)，其顯示內生性大麻系統天生具有抑制疼痛之功能

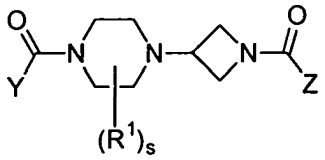
(Cravatt 等人, *J Neurobiol*, 2004, 61, 149-60)。與使用 FAAH 基因剔除小鼠之內生性大麻素量建構性增加不同，使用專一性 FAAH 抑制劑過渡上提高了 AEA 的量並於活體中產生抗痛作用(Kathuria 等人, *Nat Med*, 2003, 9, 76-81)。內生性大麻素媒介的抗痛作用之進一步的證據係藉由在周圍傷害性刺激後，於大腦導水管周圍灰質中形成 AEA 而得到驗證(Walker 等人, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96, 12198-203)及，反之，藉由脊髓中反義 RNA-媒介的 $CB_1$ 抑制作用之後引發痛覺過敏而加以證明(Dogrul 等人, Pain, 2002, 100, 203-9)。

關於 2-AG，在閃尾試驗(Mechoulam 等人, *Biochem Pharmacol*, 1995, 50, 83-90)及熱盤(Lichtman 等人, *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302, 73-9)分析中，靜脈內遞送 2-AG 產生了鎮痛作用。相反的，在熱盤分析中已證明，單獨給予 2-AG 並無鎮痛性，但當與其他的 2-單醯基甘油(亦即 2-亞麻油醯甘油及 2-棕櫚醯甘油)組合時則得到顯著的鎮痛作用(一種稱為「隨從效應（entourage effect）」之現象)(Ben-Shabat 等人, *Eur J Pharmacol*, 1998, 353, 23-31)。這些「隨從」2-單醯基甘油為與 2-AG 共同釋出之內生性脂質，且部分藉由抑制 2-AG 裂解，很可能係藉由競爭 MGL 上之活性位置，進行潛在的內生性大麻訊號傳遞。此顯示合成的 MGL 抑制劑將具有類似的效用。事實上，URB602 一種相當弱的合成 MGL，在急性發炎的小鼠模型中顯示了抗痛效用(Comelli 等人, *Brit J Pharmacol*, 2007, 152, 787-794)。

雖然使用合成的大麻素促進劑已確實證明增加的大麻訊號傳遞產生鎮痛和抗發炎效用，但很難將這些有利的效用與這些化合物的不欲副作用分開。另一種替代的方法係藉由提高最富含內生性大麻素之中樞神經系統(CNS)及胃腸道中2-AG的量(其可藉由抑制MGL來達成)而增加大麻系統之訊號傳遞。因此，MGL抑制劑可潛在地用於治療疼痛、發炎和CNS病症(Di Marzo 等人, *Curr Pharm Des*, 2000, 6, 1361-80; Jhaveri 等人, *Brit J Pharmacol*, 2007, 152, 624-632; McCarberg Bill 等人, *Amer J Ther*, 2007, 14, 475-83)，以及青光眼和因眼壓升高所引起的疾病(Njie, Ya Fatou；He, Fang；Qiao, Zhuanhong；Song, Zhao-Hui, *Exp. Eye Res.*, 2008, *87*(2):106-14)。

【發明內容】

本發明係關於式(I)化合物



式(I)

其中

Y和Z係獨立地選自a)或b)使得Y和Z之一係選自a)基團而另一係選自b)基團；

a)基團為

i)經取代$C_{6-10}$芳基，

ii)$C_{3-8}$環烷基，視需要經一至二個氟取代基取代，

iii)三氟甲基，或

iv)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、吡咯基、嘧啶基、異噁唑基、苯并噻吩基、噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基、吡唑基、三唑基、四唑基及[1,2,3]噻二唑基；

其中$C_{6-10}$芳基係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代及雜芳基視需要係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：氟、氯、溴、$C_{1-4}$烷基、氰基、$C_{1-4}$烷基羰基胺基及三氟甲基；

b)基團為

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻唑基、吡啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、1 呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基、喹啉基、喹唑啉基、呋喃基、[1,2,3]三唑基、噻吩基、噁唑基、[1,3,4]噁二唑-2-基、吡咯基、吡唑基及苯并咪唑基；

iii)2,3-二氫-1*H*-吲哚基；

iv)2,3 聯苯-吲哚基；

v)聯苯-咪唑基；

vi)1-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-3-基；

vii)3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基；

viii)1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基；或

ix)聯苯-1H-吡唑-3-基；其中各苯基視需要獨立地經一至二個氯取代基取代；其中該吡唑基視需要經一個甲基取代基取代；

其中 b)基團之 $C_{6-10}$ 芳基、2,3-二氫-1H-吲哚基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：溴、氯、氟、碘、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 烷氧基及三氟甲基；並經另一個由下列組成之群中選出之取代基取代：

i)$C_{6-10}$ 芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基、苯并咪唑基、吡咯基、呋喃基、嘧啶基及吡唑基；或

iii)5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基；

其中該雜芳基及 5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基視需要經一個苯基取代基取代，且該苯基視需要經一至二個氯取代基或三氟甲基取代；

且其中 $C_{6-10}$ 芳基之苯基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：$C_{1-4}$ 烷氧基羰基胺基；$C_{1-4}$ 烷基；氰基甲基；$C_{1-4}$ 烷氧基；一至三個氟或氯取代基；三氟甲基；三氟甲氧基；三氟甲基硫基；$C_{1-4}$ 烷基羰基；$C_{1-4}$ 烷氧基羰基；$C_{1-4}$ 烷氧基羰基$(C_{2-4})$烯基；氰基$(C_{2-4})$烯基；(2-氰基)乙基胺基羰基；氰基；羧基；胺基羰基；$C_{1-4}$ 烷基胺基羰基；二($C_{1-4}$ 烷基)胺基羰基；甲醯基；硝基；溴；羥基；二($C_{1-4}$ 烷基)胺基磺醯基；$C_{1-4}$ 烷基磺醯基；二($C_{1-4}$ 烷基)胺基磺醯基；嗎啉-4-基磺醯基；與相鄰的碳原子相連

接之-$OCH_2O$-；及 $NR^cR^d$；其中 $R^c$ 為氫或 $C_{1-6}$ 烷基及其中 $R^d$ 為氫、$C_{1-6}$ 烷基、氰基($C_{1-4}$)烷基、$C_{3-8}$ 環烷基、$C_{1-6}$ 烷基羰基、$C_{1-6}$ 烷氧基羰基、$C_{3-8}$ 環烷基羰基、$C_{3-8}$ 環烷基($C_{1-4}$)烷基、胺基羰基、二($C_{1-4}$ 烷基)胺基羰基、$C_{6-10}$ 芳基羰基；二($C_{1-4}$ 烷基)胺基磺醯基及 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基；

s 為 0、1 或 2；其限制條件為當 s 為 2 時，$R^1$ 獨立地係由下列組成之群中選出：苯基、$C_{1-3}$ 烷基及 $C_{6-10}$ 芳基($C_{1-3}$)烷基；

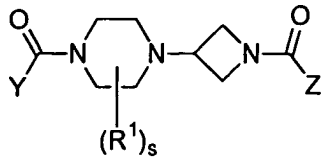
$R^1$ 為 $C_{6-10}$ 芳基、$C_{1-3}$ 烷基、苯甲基氧基甲基、羥基($C_{1-3}$)烷基、胺基羰基、羧基、三氟甲基、螺稠合環丙基、3-酮基或芳基($C_{1-3}$)烷基；或，當 s 為 2 且 $R^1$ 為 $C_{1-3}$ 烷基時，此 $C_{1-3}$ 烷基取代基與哌啡基環形成一 3,8-二吖-雙環[3.2.1]辛烷基或 2,5-二吖-雙環[2.2.2]辛烷基環系；

其限制條件為式(I)化合物不為

其中 Y 為 3-氯苯并噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為 3-氯噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為 2-氰基苯基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為 5-甲基-異噁唑-3-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-氯苯基)噁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-苯基-1H-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(2-氟吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-苯基-5-三氟甲基-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為嘧啶-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y

為噻唑-4-基，Z 為 4-聯苯，s 為 1 及 $R^1$ 為 3-苯基之化合物；及其鏡像異構物、非對映異構物、溶劑化物和醫藥上可接受之鹽類。

本發明進一步係關於式(I)化合物



式(I)

其中

Y 和 Z 係獨立地選自 a)或 b)使得 Y 和 Z 之一係選自 a)基團而另一係選自 b)基團；

a)基團為

i)經取代 $C_{6-10}$ 芳基，

ii)$C_{3-8}$ 環烷基，視需要經一至二個氟取代基取代，

iii)三氟甲基，或

iv)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、吡咯基、異噁唑基、苯并噻吩基、噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基、三唑基及[1,2,3]噻二唑基；

其中 $C_{6-10}$ 芳基係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代及雜芳基視需要係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：氟、氯、溴、$C_{1-4}$ 烷基、氰基及三氟甲基；

b)基團為

i)$C_{6-10}$ 芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻唑基、吡啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、

苯并噻吩基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基、喹唑啉基、呋喃基、[1,2,3]三唑基、噻吩基、噁唑基、[1,3,4]噁二唑-2-基、吡咯基、吡唑基及苯并咪唑基；

iii)2,3-二氫-1*H*-吲哚基；

iv)2,3 聯苯-吲哚基；

v)聯苯-咪唑基；

vi)1-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-3-基；

vii)3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基；

viii)1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基；或

ix)聯苯-1H-吡唑-3-基；其中各苯基視需要獨立地經一至二個氯取代基取代；其中該吡唑基視需要經一個甲基取代基取代；

其中 b)基團之 $C_{6-10}$ 芳基、2,3-二氫-1H-吲哚基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：氯、氟、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 烷氧基及三氟甲基；並經另一個由下列組成之群中選出之取代基取代：

i)$C_{6-10}$ 芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基、苯并咪唑基、吡咯基、呋喃基、嘧啶基及吡唑基；或

iii)5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基；

其中該雜芳基及 5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基視需要經

一個苯基取代基取代，且該苯基取代基視需要經一至二個氯取代基或三氟甲基取代；

且其中 $C_{6-10}$ 芳基之苯基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：$C_{1-4}$ 烷氧基羰基胺基；$C_{1-4}$ 烷基；氰基甲基；$C_{1-4}$ 烷氧基；一至三個氟或氯取代基；三氟甲基；三氟甲氧基；$C_{1-4}$ 烷基羰基；$C_{1-4}$ 烷氧基羰基$(C_{2-4})$烯基；氰基$(C_{2-4})$烯基；(2-氰基)乙基胺基羰基；氰基；羧基；胺基羰基；甲醯基；硝基；溴；羥基；二($C_{1-4}$ 烷基)胺基磺醯基；$C_{1-4}$ 烷基磺醯基；與相鄰的碳原子相連接之-$OCH_2O$-；及 $NR^cR^d$；其中 $R^c$ 為氫或 $C_{1-6}$ 烷基及其中 $R^d$ 為氫、$C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷基羰基、$C_{1-6}$ 烷氧基羰基及 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基；

s 為 0 或 1；

$R^1$ 為 $C_{6-10}$ 芳基、$C_{1-3}$ 烷基或芳基$(C_{1-3})$烷基；

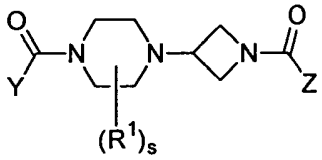
其限制條件為式(I)化合物不為

其中 Y 為 3-氯苯并噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為 3-氯噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為 2-氰基苯基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為 5-甲基-異噁唑-3-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-氯苯基)噁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-苯基-1H-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(2-氟吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-苯基-5-三氟甲基-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為嘧啶-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-聯苯，s 為 1 及 $R^1$ 為 3-苯基之化合物；

及其鏡像異構物、非對映異構物、溶劑化物和醫藥上可接受之鹽類。

本發明亦關於式(I)化合物



式(I)

其中

Y 和 Z 係獨立地選自 a)或 b)使得 Y 和 Z 之一係選自 a)基團而另一係選自 b)基團；

a)基團為

i)經取代 $C_{6-10}$ 芳基，

ii)$C_{3-8}$ 環烷基，視需要經一至二個氟取代基取代，

iii)三氟甲基，或

iv)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、吡咯基、異噁唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基及[1,2,3]噻二唑基；

其中 $C_{6-10}$ 芳基係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代及雜芳基視需要係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：氟、氯、溴、$C_{1-4}$ 烷基及三氟甲基；

b)基團為

i)$C_{6-10}$ 芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻唑基、吡啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基、喹唑啉基、呋喃基、[1,2,3]三唑基、噻吩基、噁唑基、[1,3,4]噁二唑-2-基、吡唑基及苯并咪唑基；

iii)2,3-二氫-1*H*-吲哚基；

iv)2,3 聯苯-吲哚基；

v)聯苯-咪唑基；

vi)3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基；或

vii)聯苯-1H-吡唑-3-基；其中各苯基視需要獨立地經一至二個氯取代基取代；其中該吡唑基視需要經一個甲基取代基取代；

其中 b)基團之 $C_{6-10}$ 芳基、2,3-二氫-1H-吲哚基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：氯、氟、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 烷氧基及三氟甲基；並經另一個由下列組成之群中選出之取代基取代：

i)$C_{6-10}$ 芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、喹啉基、吡啶基、異噁唑基、苯并咪唑基、呋喃基、嘧啶基及吡唑基；或

iii)5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基；

其中該雜芳基及 5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基視需要經

一個苯基取代基取代，且該苯基取代基視需要經一至二個氯取代基或三氟甲基取代；

且其中 $C_{6-10}$ 芳基之苯基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：$C_{1-4}$ 烷基；氰基甲基；$C_{1-4}$ 烷氧基；一至三個氟或氯取代基；三氟甲基；三氟甲氧基；$C_{1-4}$ 烷基羰基；$C_{1-4}$ 烷氧基羰基$(C_{2-4})$烯基；氰基$(C_{2-4})$烯基；(2-氰基)乙基胺基羰基；氰基；胺基羰基；甲醯基；硝基；溴；羥基；二($C_{1-4}$ 烷基)胺基磺醯基；$C_{1-4}$ 烷基磺醯基；與相鄰的碳原子相連接之-$OCH_2O$-；及 $NR^cR^d$；其中 $R^c$ 為氫或 $C_{1-6}$ 烷基及其中 $R^d$ 為氫、$C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷基羰基、$C_{1-6}$ 烷氧基羰基及 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基；

s 為 0 或 1；

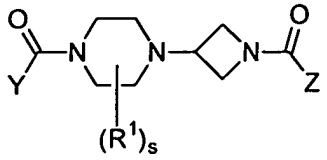
$R^1$ 為苯基或 $C_{1-3}$ 烷基；

其限制條件為式(I)化合物不為

其中 Y 為 3-氯苯并噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為 3-氯噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為 2-氰基苯基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為 5-甲基-異噁唑-3-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-氯苯基)噁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-苯基-1H-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(2-氟吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-苯基-5-三氟甲基-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為嘧啶-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y

為噻唑-4-基，Z 為 4-聯苯，s 為 1 及 $R^1$ 為 3-苯基之化合物；及其鏡像異構物、非對映異構物、溶劑化物和醫藥上可接受之鹽類。

本發明係關於式(I)化合物



式(I)

其中

Y 和 Z 係獨立地選自 a)或 b)使得 Y 和 Z 之一係選自 a)基團而另一係選自 b)基團；

a)基團為

i)環丙基，視需要經一至二個氟取代基取代，

ii)三氟甲基，或

iii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、吡咯基及異噁唑基；

其中 $C_{6-10}$ 芳基係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代及雜芳基視需要係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：氟、氯、溴及三氟甲基；

b)基團為

i)$C_{6-10}$ 芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻唑基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-

基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、喹唑啉基、呋喃基、噻吩基、[1,3,4]噁二唑-2-基及苯并咪唑基；

iii)2,3-二氫-1*H*-吲哚基；

iv)2,3 聯苯-吲哚基；

v)聯苯-咪唑基；

vi)3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基；或

vii)聯苯-1H-吡唑-3-基；其中各苯基視需要獨立地經一至二個氯取代基取代；

其中 b)基團之 $C_{6-10}$ 芳基、2,3-二氫-1H-吲哚基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：氯、氟、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 烷氧基及三氟甲基；並經另一個由下列組成之群中選出之取代基取代：

i)$C_{6-10}$ 芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吡啶基、嘧啶基及吡唑基；或

iii)5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基；

其中該雜芳基及 5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基視需要經一個苯基取代基取代，且該苯基取代基視需要經一至二個氯取代基或三氟甲基取代；

且其中 $C_{6-10}$ 芳基之苯基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：$C_{1-4}$ 烷基；氰基甲基；$C_{1-4}$ 烷氧基；一至三個氟或氯取代基；三氟甲基；三氟甲氧基；$C_{1-4}$ 烷基羰基；$C_{1-4}$ 烷氧基羰基$(C_{2-4})$烯基；氰基$(C_{2-4})$烯基；氰基；甲醯基；硝基；溴；羥基；二($C_{1-4}$ 烷基)

胺基磺醯基；$C_{1-4}$ 烷基磺醯基；與相鄰的碳原子相連接之 $-OCH_2O-$；及 $NR^cR^d$；其中 $R^c$ 為氫或 $C_{1-6}$ 烷基及其中 $R^d$ 為氫、$C_{1-6}$ 烷氧基羰基及 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基；

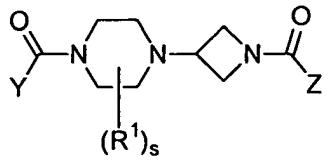
s 為 0 或 1；

$R^1$ 為苯基；

其限制條件為式(I)化合物不為

其中 Y 為 3-氯噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為 5-甲基-異噁唑-3-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-氯苯基)噁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-苯基-1H-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(2-氟吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-苯基-5-三氟甲基-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-聯苯，s 為 1 及 $R^1$ 為 3-苯基之化合物；及其鏡像異構物、非對映異構物、溶劑化物和醫藥上可接受之鹽類。

本發明另一實施例係關於(I)化合物



式(I)

係由下列組成之群中選出：

其中 Y 為呋喃-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-5-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 2-甲基噻唑-4-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1-甲基-1*H*-吡咯-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 5-溴呋喃-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 5-甲基噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 5-溴噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 5-氯噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 3-溴噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 4-溴噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻吩并[3,2-*b*]噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為苯并噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 3-甲氧基噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 4-聯苯，Z 為噻唑-2-基，s 為 1 及 $R^1$ 為 3-苯基之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-聯苯，s 為 1 及 $R^1$ 為 2-甲基之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-聯苯，s 為 1 及 $R^1$ 為 2-苯基之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-聯苯，s 為 1 及 $R^1$ 為 3-甲基之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-聯苯，s 為 1 及 $R^1$ 為 3-甲基之

化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-苯基-4-甲基噻吩-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(噻吩-2-基)-4-甲基噻吩-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(4-甲基苯基)-4-甲基噻吩-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(4-三氟甲基苯基)-4-甲基噻吩-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(噻吩-2-基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(噻吩-2-基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(吡啶-2-基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(吡啶-3-基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(吡啶-4-基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(吡啶-3-基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(嘧啶-5-基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(嘧啶-5-基)苯基及 s 為 0 之化合

物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(嘧啶-2-基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(嘧啶-2-基)苯基，

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(2-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(2-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(4-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(6-溴吡啶-2-基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(5-硝基吡啶-2-基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(5-硝基吡啶-2-基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-氟苯基)吡啶-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(4-氟苯基)-噻唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(3-氟苯基)-噻唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(2,4-二氯苯基)-噻唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(3,5-二氯苯基)-噻唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(4-甲氧基苯基)-噻唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-苯基-噻唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-氰基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-氯苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-氯苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3,5-二氯苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-苯基-吡啶-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-氟-4-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-氰基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-溴苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 5-苯基-吡啶-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-氟-4-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-(4-氰基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-(4-溴苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-氟苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3,4-二氯苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-氟-6-甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-氯-4-氟苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(2,4-二氟苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-甲氧基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(苯并[1,3]二草醯-5-基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(萘-2-基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-硝基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-喹啉-5-基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-羧基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-氰基甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-甲基磺醯基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-甲基羰基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-甲醯基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-羥基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-二甲基胺基磺醯基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-硝基苯基)苯基及 s 為 0 之化

合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-甲醯基-4-甲氧基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-胺基羰基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-羥基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-甲基磺醯基胺基-苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-第三丁氧基羰基胺基-苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-異丁基氧基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-(2-氰基乙基)胺基羰基-苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-(2-氰基乙烯基)苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-(2-甲氧基羰基乙烯基)苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-(4-氟苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-(2,4-二氟苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-(3-氯-4-氟苯基)苯基及 s 為 0 之

化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-(3,4-二氯苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-胺基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-甲基羰基胺基-苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-(3-甲基羰基胺基-苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-(3-甲磺醯基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-氟-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s

為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-氟-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-甲氧基-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-甲氧基-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-氯-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-氯-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-甲基-4-(3-氯-4-氟苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-甲基-4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-甲基-4-(3-氯-4-氟苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-甲基-4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-甲氧基-4-(3-氯-4-氟苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-甲氧基-4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-氯-4-(3-氯-4-氟苯基)苯基及 s

為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-氯-4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 5-(4-甲基苯基)-1H-吡咯-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 4-氟苯基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 2-氟苯基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻吩-3-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1*H*-吡咯-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為環丙基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 3-氟苯基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噁唑-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為[1,2,3]噻二唑-4-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為異噁唑-5-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為呋喃-3-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 4-氰基噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為異噻唑-5-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為吡咯-3-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 5-氯呋喃-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(4-三氟甲基苯基)-苯并噁唑-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-苯基-苯并噁唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-苯基-苯并噁唑-6-基及 s 為 0 之

化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-苯基-萘-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-氯-6-苯基-苯并噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-氯-6-苯基-苯并噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 2-甲基羰基胺基-噻唑-4-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(3-三氟甲基苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及 s 為 0 之化合物；0 之化合物

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-甲基-4-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(4-氯苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(3-氯苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-苯基-3-甲基-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(3,4,5-三氟-苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為環丙基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-甲基-5-苯基-苯并噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-氟苯基)-5-甲基-噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-甲基-7-(3-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吡咯-2-基，Z 為 1-(2,4-二氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吡咯-2-基，Z 為 1-(6-三氟甲基吡啶-3-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-氟-6-(4-三氟甲基苯基)-苯并噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-三氟甲基苯基)-1H-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-甲基-5-(3-氟苯基)-噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-甲基-7-(3-氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基，Z 為噻唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3-三氟甲氧基苯基)-3-甲基-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-6-氟-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-氟-4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-(5-三氟甲基噻吩-2-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(5-甲基吡啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為(2-甲基-4-苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-甲基-5-(4-氟苯基)-1H-吲哚-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-7-甲基-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(3,4-二氟苯基)-苯并噁唑-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 5-氯-呋喃-2-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為三氟甲基，Z 為 1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-三氟甲基苯基)-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-氟苯基)-噻唑-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-氯苯基)-1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-甲基-3-(3-三氟甲基苯基)-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噁唑-2-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-三氟甲基-苯基)-喹唑啉-7-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 4-溴噻吩-2-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-3-甲基-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1-(4-氟苯基)-3-甲基-吲哚-5-基，Z 為噻唑-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(4-甲氧基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-氟-5-(4-三氟甲基苯基)-苯并噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噁唑-4-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-三氟甲基-6-苯基-苯并噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-氟苯基)-5-甲基-噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為異噻唑-5-基，Z 為 1-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-三氟甲基-6-苯基-苯并噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吡咯-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-甲基-3-(3-三氟甲基苯基)-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-甲基-7-(4-氟苯基)-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-氯-4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-苯基-5-氟-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(6-甲基-吡啶-3-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3,4-二氟苯基)-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-氟-4-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(2-氰基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3-氟苯基)-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-7-氟-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 2,2-二氟-環丙基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3-氰基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為異噻唑-5-基，Z 為 3-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3-甲氧基-4-氰基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(2,4-二氟苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為異噁唑-5-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2,3-聯苯-1H-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吡咯-2-基，Z 為 1-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(5-氟吡啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-苯基-噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3,5-二氟苯基)-吡唑-1-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(3-氟苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-苯基-苯并噻唑-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(6-甲基-吡啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(吡啶-4-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-甲基-吡啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(3,4-二氟苯基)-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-苯基-喹唑啉-7-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(3-氟苯基)-苯并噻唑-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-甲基-3-苯基-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-氰基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1-(3,4-二氟苯基)-3-甲基-吲哚-5-基，Z 為噻唑-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(吡啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 4-(5-三氟甲基噻吩-2-基)-苯基，Z 為噻唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-甲基-3-苯基-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吡咯-2-基，Z 為 4-(5-三氟甲基噻吩-2-基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(2,4-二氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為呋喃-3-基，Z 為聯苯-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-苯基-苯并噁唑-6-基及 s 為 0 之

化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-甲基-3-(3-氟苯基)-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 5-氯-噻吩-2-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-苯基-5-三氟甲基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為異噁唑-3-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3-三氟甲基苯基)-3-甲基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(5-氟嘧啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-甲基-3-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-甲基-5-(2-氟吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-甲基-(2-(4-氟苯基)-噻唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(3-三氟甲基苯基)-苯并噁唑-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-苯基-3-甲基-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡

啶-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-苯基-苯并㗁唑-7-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-甲基-3-苯基-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(5-(4-甲基苯基)-[1,3,4]㗁二唑-2-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-氟苯基)-噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(3-三氟甲基苯基)-苯并㗁唑-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氰基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-氟苯基)-噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 4-(5-三氟甲基噻吩-2-基)-苯基，Z 為噻唑-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 4-(5-三氟甲基噻吩-2-基)-苯基，Z 為 1H-吡咯-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-苯基-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1,5-聯苯-吡唑-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(吡啶-2-基)-苯并噻唑-6-基及 s

為 0 之化合物；

其中 Y 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基，Z 為 1H-吡咯-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-苯基-4-甲氧基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噁唑-5-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-甲基-3-(3-氟苯基)-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-胺基羰基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-氟-3-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(2-氯苯基)-苯并噁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(嘧啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-甲基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吡咯-2-基，Z 為 1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3-胺基羰基苯基)-吲哚-5-基及 s

為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(3,4-二氟苯基)-苯并噁唑-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4,5-聯苯-1H-咪唑-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(5-氯吡啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吡咯-2-基，Z 為 1-(6-甲基吡啶-3-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(2-氰基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 7-(3-氟苯基)-1H-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為三氟甲基，Z 為 1-(5-甲基吡啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-(2-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3,4-二氟苯基)-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-苯基-苯并噻唑-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吡咯-2-基，Z 為 1-(吡啶-2-基)-吲哚-5-基及 s

為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-苯基-苯并㗁唑-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(3-氯苯基)-苯并㗁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(吡啶-3-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(2-氟苯基)-苯并㗁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-苯基-1H-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-甲基-3-(4-氟苯基)-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 6-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-甲基-吡啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為三氟甲基，Z 為 1-(4-甲基-吡啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-氯-5-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(嘧啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0

之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(2-氟苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 6-(4-氟苯基)-1H-吲哚-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1H-吲哚-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-苯基-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-氟-5-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-苯基-呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(噻唑-2-基)-苯并噻唑-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 6-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-1H-吲哚-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 2-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)-苯基，Z 為噻唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-氟苯基)-呋喃并[2,3-b]吡啶-2-

基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-甲基-2-(4-甲基苯基)-2H-[1,2,3]三唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(2-甲基嘧啶-4-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 2-甲基-噻唑-4-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-甲基-2-(4-氯苯基)-2H-[1,2,3]三唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1-(3,4-二氟苯基)-3-甲基-吲哚-5-基，Z 為 1H-吡咯-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(4-氯苯基)-苯并噁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-氯-4-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噁唑-4-基，Z 為聯苯-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(苯并咪唑-1-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-吲哚-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3,4-二氯苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3-氟苯基)-吲哚-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-2-甲基-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-(3-氟苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-苯基-2-甲基-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-3-甲基-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-三氟甲基苯基)-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為環丁基，Z 為聯苯-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 2-苯基-苯并噁唑-6-基，Z 為噻唑-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-甲基-3-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為異噻唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為噻唑-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-苯基-苯并噁唑-7-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(3-氯苯基)-苯并噁唑-7-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-(2,4-二氟苯基)-苯基及 s 為 0 之

化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-氟-3-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1H-吲哚-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為 3-氟苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基，Z 為 1H-吡咯-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 6-(2-氟吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(5-(4-甲基苯基)-[1,2,3]三唑-1-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為噻唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吡咯-2-基，Z 為 1-(吡啶-3-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(5-氟嘧啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-三氟甲基吡唑-1-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-(4-甲氧基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(吡啶-3-基)-苯并噁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(呋喃-2-基)-3H-苯并咪唑-4-基及

s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-甲氧基-4-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(3-氟苯基)-苯并噁唑-7-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-苯基-3H-苯并咪唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 2,2-二氟-環丙基，Z 為聯苯-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(4-氟苯基)-苯并噁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基，Z 為噁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-苯基-5-三氟甲基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 2-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)-苯基，Z 為噻唑-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1,5-聯苯-1H-吡唑-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為異噁唑-3-基，Z 為聯苯-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-嘧啶-5-基-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-甲氧基-3-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為噻唑-2-基，s 為 1 及 $R^1$ 為 3-苯基甲基；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-5-基，Z 為 4-(5-三氟甲基嘧吩-2-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-[1,2,3]三唑-4-基，Z 為聯苯-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(3,4-二氟苯基)-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 2-苯基-1H-苯并咪唑-5-基，Z 為噻唑-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(吡啶-4-基)-4-甲基-噻唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-氟-5-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 2-苯基-苯并噁唑-6-基，Z 為噻唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為[1,2,3]噻二唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-(4-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(3-氟苯基)-吲哚-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-氟-5-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-苯基-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(4-氟苯基)-苯并噁唑-7-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為噁唑-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為噻唑-4-基，s 為 1 及 $R^1$ 為 3-苯基甲基；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-甲基-3-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為噻唑-4-基，s 為 1 及 $R^1$ 為 2-螺稠合環丙基；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(2-氟苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-氯-5-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-苯并

咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(4-氯苯基)-1H-苯并咪唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-2-甲基-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為 1H-吡咯-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-苯并咪唑-1-基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-氟苯基)-1H-苯并咪唑-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-吲哚-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-苯基-2-甲基-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1,5-聯苯-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 4-苯并咪唑-1-基-苯基，Z 為噻唑-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-苯基-1H-苯并咪唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-苯基-[1,2,3]三唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-(3-三氟甲基吡唑-1-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-三氟甲氧基苯基)-1H- 苯并咪唑-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 4-苯并咪唑-1-基-苯基，Z 為噻唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為聯苯-4-基，s 為 1 及 $R^1$ 為 2(R,S)-三氟甲基之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吲哚-3-基，Z 為聯苯-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吡咯-2-基，Z 為 1-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吡唑-4-基，Z 為聯苯-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為三氟甲基，Z 為 1-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(6-三氟甲基吡啶-3-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(5-氯吡啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-氟-5-苯基-苯并噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-苯基-1H-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(4-氟苯基)-1H-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-甲基-3-(4-氟苯基)-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(3-氟苯基)-1H-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-吲哚-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)-噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-甲基-4-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-氯-4-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吡咯-3-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吡咯-2-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-苯基-噻唑-2-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-(2-氯苯基)-噻唑-2-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-(2,4-二氯苯基)-噻唑-2-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-(3-三氟甲基苯基)-5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-(3,4-二氯苯基)-噻唑-2-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-(3-三氟甲基苯基)-噻唑-2-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-苯基-1H-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(4-(4-氯苯基)-吡唑-1-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 5-溴呋喃-2-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 5-氟-噻吩-2-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基，Z 為噻唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基，Z 為噻唑-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基，Z 為 1H-吡咯-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(4-三氟甲基苯基)-1H-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-苯基-苯并呋喃-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(3-三氟甲基苯基)-苯并呋喃-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-(4-三氟甲基苯基)-1H-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-甲基-5-苯基-苯并噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-甲基-3-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-6-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-4-氟-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-6-氟-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-7-氟-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-三氟甲基苯基)-5-甲基-噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-三氟甲基苯基)-4-甲基-噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-氟苯基)-4-甲基-噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(3-三氟甲基苯基)-4-甲基-噻吩-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-7-甲基-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-苯基-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(5-三氟甲基噻吩-2-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3,4-二氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(3,4-二氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(2,4-二氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-3-氯-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吡咯-2-基，Z 為 1-(3,4-二氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3,4,5-三氟-苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3-氟苯基)-3-甲基-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-三氟甲氧基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-三氟甲氧基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3,5-二氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3-氟-4-氯苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(2,5-二氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3-三氟甲氧基苯基)-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氰基-3-甲基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(3-三氟甲氧基苯基)-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-甲氧基-4-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-甲基-5-苯基-呋喃-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-三氟甲基-5-苯基-呋喃-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(4-氯苯基)-苯并噁唑-7-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(3-氯苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-苯基-苯并噁唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為 1H-吡咯-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(4-氯苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-苯基-5-三氟甲基-噁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(4-氟苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(吡啶-4-基)-3H-苯并咪唑-4-基及

s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(2-氟苯基)-1H-苯并咪唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(3-氟苯基)-3H-苯并咪唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-苯基-3H-苯并咪唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-苯基-5-三氟甲基-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(4-氟苯基)-1H-苯并咪唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(2-氯苯基)-1H-苯并咪唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(3,5-二氯苯基)-噻唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-甲基-5-苯基-呋喃-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 5-苯基-2-三氟甲基-呋喃-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為環戊基，Z 為聯苯-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-呋喃-2-基-3H-苯并咪唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為嘧啶-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為噻唑-2-基，s 為 1 及 $R^1$ 為 2-苯基；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為噻唑-4-基，s 為 1 及 $R^1$ 為 2-苯基；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-苯基-5-三氟甲基-㗁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為聯苯-4-基，s 為 1 及 $R^1$ 為 3-苯基之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-氟-4-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-甲基-4-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(3-三氟甲基苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(3-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為三氟甲基，Z 為 1-(5-氯吡啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(2-甲基吡啶-4-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(1-苯基乙基)-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(5-(4-氟苯基)-吡唑-1-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-甲基吲哚-1-基)-苯基及 s 為 0

之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-4-氯-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-6-甲基-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-6-氯-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3-氰基-4-氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3-胺基羰基-4-氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 1-(3-三氟甲基苯基)-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 2-(3-三氟甲基苯基)-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(4-氰基-3-甲基苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(3-三氟甲氧基苯基)-吲唑-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 5-氯-噻吩-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 3-氟苯基，Z 為 1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 5-氯-呋喃-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及 s

為 0 之化合物；

其中 Y 為噁唑-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 5-氟-噻吩-2-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噁唑-4-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噁唑-5-基，Z 為 1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

或其醫藥上可接受之鹽形式。

本發明亦提供，尤其是，基本上包含、包括及/或含有醫藥上可接受載劑、醫藥上可接受賦形劑及/或醫藥上可接受稀釋劑和式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽形式之醫藥組成物。

亦提供製造基本上包含、包括及/或含有混合式(I)化合物和醫藥上可接受載劑、醫藥上可接受賦形劑及/或醫藥上可接受稀釋劑之醫藥組成物之方法。

本發明進一步係提供，尤其是，使用式(I)化合物於一對象中(包括人類或其他哺乳動物)治療或改善 MGL 調節病症之方法，其中此疾病、症候群或症狀係受調節 MGL 酵素所影響，例如疼痛及導致此疼痛之疾病、發炎和 CNS 病症。

本發明亦提供，尤其是，製造本發明化合物及其醫藥組成物和醫藥品之方法。

關於取代基，術語「獨立地」係指當可能有一個以上的取代基之情況時，此等取代基彼此可相同或不同。

術語「烷基」無論單獨使用或為取代基基團之部分，係指具有 1 至 8 個碳原子之直鏈和支鏈碳鏈。因此，所分派之碳原子數目(例如 $C_{1-8}$)獨立地係指在烷基基團或較大的含烷基的取代基之烷基部份中碳原子數目。在含多個烷基基團之取代基基團中，例如$(C_{1-6}$烷基$)_2$胺基，此二烷基胺基之 $C_{1-6}$ 烷基基團可相同或不同。

術語「烷氧基」係指-O-烷基基團，其中術語「烷基」係如上所定義。

術語「烯基」和「炔基」係指具有 2 個或更多碳原子之直鏈和支鏈碳鏈，其中烯基鏈含有至少一個雙鍵而炔基鏈含有至少一個叁鍵。

術語「環烷基」係指 3 至 14 個碳原子之飽和或部分飽和的單環或多環烴環。此等環之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基和金剛烷基。

術語「苯并-稠合環烷基」係指與苯環稠合之 5-至 8-員單環環烷基環。形成環烷基環之碳原子環成員可為完全飽和或部分飽和。

術語「雜環基」係指具有 3 至 10 個環成員之非芳香單環或雙環環系，且其含有碳原子和 1 至 4 個獨立地由 N、O 和 S 組成之群中選出的雜原子。包含在術語雜環基中的有 5 至 7 員的非芳香環，其中 1 至 2 個成員為氮，或 5 至 7 員的非芳香環，其中 0、1 或 2 個成員為氮及至高 2 個成員為氧或硫且至少一個成員必須為氮、氧或硫；其中，視需要，此環含有 0 至 1 個不飽和鍵，且視需要，當此環為 6 或 7 員環

時，其含有至高 2 個不飽和鍵。形成雜環之碳原子環成員可為完全飽和或部分飽和。術語「雜環基」亦包括橋聯形成雙環之二個 5 員單環環烷基基團。此等基團不可視為完全芳香性或不可指為雜芳基基團。當雜環為雙環時，雜環的二個環為非芳香性且至少其中一個環含有雜原子環成員。雜環基團之實例包括(且不限於)吡咯啉基(包括 2*H*-吡咯基、2-吡咯啉基或 3-吡咯啉基)、吡咯啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、哌啶基、嗎啉基、噻嗎啉基及哌吩基。除非另有說明，否則此雜環係與其側基於任何雜原子或碳原子相連產生一安定的結構。

術語「苯并-稠合雜環基」係指與苯環稠合之 5 至 7 員單環雜環。雜環含有碳原子及 1 至 4 個獨立地由 N、O 和 S 組成之群中選出的雜原子。形成雜環之碳原子環成員可為完全飽和或部分飽和。除非另有說明，否則苯并-稠合雜環係與其側基於苯環的碳原子相連接。

術語「芳基」係指 6 至 10 個碳原子之不飽和、芳香單環或雙環。芳基環之實例包括苯基和萘基。

術語「雜芳基」係指具有 5 至 10 個環成員之芳香單環或雙環芳香環系，且其含有碳原子及 1 至 4 個獨立地由 N、O 和 S 組成之群中選出的雜原子。包含在術語雜芳基中的有 5 或 6 員的芳香環，其中該環包含碳原子及具有至少 1 個雜原子成員。適合的雜原子包括氮、氧和硫。就 5 員環之情況，此雜芳基環較佳地係含有一個氮、氧或硫成員，及此外，至高 3 個另外的氮。就 6 員環之情況，此雜芳基環較佳地係含

有1至3個氮原子。就其中6員環含有3個氮之情況，最多有2個氮原子為相鄰。當雜芳基為雙環時，在各環中至少有一個雜原子存在。雜芳基基團之實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基及吡吡基。除非另有說明，否則雜芳基係與其側基於任何雜原子或碳原子相連產生一安定的結構。

除非另有說明，否則術語「苯并稠合雜芳基」係指與苯環稠合之5至6員單環雜芳基環。雜芳基環含有碳原子及1至4個獨立地由N、O和S組成之群中選出的雜原子。帶有視需要稠合苯環之雜芳基基團的實例包括吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、喹啉基、異喹啉基及喹唑啉基。除非另有說明，否則此苯并-稠合雜芳基係與其側基於任何雜原子或碳原子相連產生一安定的結構。

術語「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴和碘。

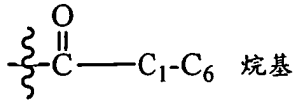
術語「甲醯基」係指–C(=O)H基團。

術語「酮基」係指(=O)基團。

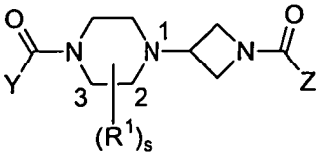
無論何時術語「烷基」或「芳基」或其字首字根出現在取代基的名稱中時(例如芳基烷基、烷基胺基)，此名稱應解釋為包括該等上述對「烷基」和「芳基」所給予之限制。所分派之碳原子數目(例如$C_{1-6}$)獨立地係指在烷基基團、芳基基團或較大的取代基(其中烷基出現在其字首字根)之烷基部

份的碳原子數目。就烷基和烷氧基取代基，所分派之碳原子數目包括所有包含在所給予的特定範圍內的獨立數目。例如$C_{1-6}$烷基個別地可包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基及己基以及其次組合(例如$C_{1-2}$、$C_{1-3}$、$C_{1-4}$、$C_{1-5}$、$C_{2-6}$、$C_{3-6}$、$C_{4-6}$、$C_{5-6}$、$C_{2-5}$等)。

一般而言，在用於整個揭示文之標準命名法下，所指的側鏈之末端部分先描述，接著往與連結點相連的功能基。因此，例如「$C_1$-$C_6$烷基羰基」係指下式之基團：




下列所示的編號系統係用來描述$R^1$取代基在式(I)的哌咔基環中的位置：




術語「R」在立體中心中係指此立體中心為純粹如本項技藝中所定義之*R*-構形；同樣的，術語「S」係指此立體中心為純粹*S*-構形。如文中所用，術語「*R」或「*S」在立體中心中係指此立體中心為純的但構形未知。如文中所用，術語「RS」係指以*R*-和*S*-構形混合物存在之立體中心。同樣地，術語「*RS」或「*SR」係指以*R*-和*S*-構形混合物存在之立體中心，且相對於分子中的另一立體中心其構形未知。

含有一個未畫出立體鍵標示的立體中心之化合物為2種鏡像異構物之混合物。含有二個未畫出立體鍵標示的立體中心之化合物為4種非對映異構物之混合物。含有二個以「RS」

標示並以立體鍵標示畫出的立體中心之化合物為帶有如所畫的相對立體化學之2-組份混合物。含有二個以「*RS」標示並以立體鍵標示畫出的立體中心之化合物為帶有未知相對立體化學之2-組份混合物。未以立體鍵標示畫出之未標示的立體中心為*R*-和*S*-構型之混合物。對於以立體鍵標示畫出之未標示的立體中心，其絕對立體化學係如所述。

除非另有說明，否則希望在分子中特定位置之任何取代基或變數之定義與其他處的該分子之定義無關。請了解，如文中所定義的式(I)化合物上之取代基和取代模式可由本項技術之一般技術者選擇，以提供化學上安定並可容易地以本項技術已知的技術及文中所述的方法合成之化合物。

術語「對象」係指動物，較佳地哺乳動物，最佳地人類，其已作為治療、觀察或實驗之目標。

術語「治療上有效量」係指研究人員、獸醫師、醫師或其他臨床醫師所尋求之活性化合物或醫藥劑(包括本發明化合物)之量，在組織系統、動物或人類中可引起生物或醫療反應，其包括減輕或部分減輕所欲治療之疾病癥狀、症候群、症狀或病症。

術語「組成物」係指包括治療上有效量之特定成份之產品，以及任何由特定量之特定成份組合所產生(直接或間接)的產品。

術語「**MGL 抑制劑**」係希望涵蓋與MGL作用以實質上減少或消除其催化活性，由此增加其基質濃度之化合物。術語「**MGL-調節**」係指因調節MGL酵素而受影響之症狀(包

括因抑制 MGL 酵素而受影響之症狀)，例如疼痛和導致此疼痛之疾病、發炎和 CNS 病症。

如文中所用，除非另有說明，否則術語「影響」(當指受 MGL 抑制作用所影響之疾病、症候群、症狀或病症時)應包括降低該疾病、症候群、症狀或病症之一或多種癥狀或表現之頻率及/或嚴重度；及/或包括預防該疾病、症候群、症狀或病症之一或多種癥狀或表現之發展，或疾病、症狀、症候群或病症之發展。

式(I)化合物可用於供治療、改善及/或預防受 MGL 抑制作用所影響之疾病、症候群、症狀或病症之方法中。此等方法基本上包含、包括及/或含有投予一對象(包括需要此治療、改善及/或預防之動物、哺乳動物和人類)一治療上有效量之如文中所定義的式(I)化合物或其鏡像異構、非對映異構物、溶劑化物或醫藥上可接受鹽。特言之，如文中所定義的式(I)化合物可用於治療、改善及/或預防疼痛；造成此疼痛之疾病、症候群、症狀或病症；發炎及/或 CNS 病症。更特而言之，如文中所定義的式(I)化合物可用於治療、改善及/或預防發炎性疼痛、發炎性過敏症狀及/或神經病變疼痛，其包括投予有此需要之對象一治療上有效量之如文中所定義的式(I)化合物。

發炎性疼痛之實例包括因疾病、症狀、症候群、病症之疼痛，或包括發炎性腸疾病、內臟疼痛、偏頭痛、術後疼痛、骨性關節炎、類風濕性關節炎、背痛、下背痛、關節痛、腹痛、胸痛、分娩、肌肉骨骼疾病、皮膚疾病、牙痛、發熱、

燒傷、曬傷、蛇咬、毒蛇咬、蜘蛛咬、昆蟲叮、神經源性膀胱、間質性膀胱炎、尿道感染、鼻炎、接觸性皮膚炎/過敏症、癢、濕疹、咽頭炎、黏膜炎、腸炎、急躁性腸症候群、膽囊炎、胰臟炎、乳房切除後疼痛症候群、痛經、子宮內膜異位症、身體創傷之疼痛、頭痛、額竇性頭痛、緊張性頭痛或蛛網膜炎之疼痛現象。

其中一類發炎性疼痛為**發炎性疼痛過敏/過敏症**。**發炎性疼痛過敏**之實例包括疾病、症候群、症狀、病症，或包含發炎、骨性關節炎、類風濕性關節炎、背痛、關節痛、腹痛、肌肉骨骼疾病、皮膚疾病、術後疼痛、頭痛、牙痛、燒傷、曬傷、昆蟲叮、神經源性膀胱、尿失禁、間質性膀胱炎、尿道感染、咳嗽、氣喘、慢性阻塞性肺疾病、鼻炎、接觸性皮膚炎/過敏症、癢、濕疹、咽頭炎、腸炎、急躁性腸症候群、發炎性腸疾病包括克隆氏症、潰瘍性結腸炎、尿失禁、良性攝護腺肥大、咳嗽、氣喘、鼻炎、鼻子過敏、癢、接觸性皮膚炎及/或皮膚過敏及慢性阻塞性肺疾病之疼痛現象。

在一實施例中，本發明係關於治療、改善及/或預防其中存有升高的內臟激躁之發炎性內臟疼痛過敏的方法，其基本上包含、包括及/或含有投予需要此項治療之對象一治療上有效量之如文中所定義的式(I)化合物、鹽或溶劑化物之步驟。在另一實施例中，本發明係關於治療其中存有對熱、機械及/或化學刺激敏感之發炎性肌體痛覺過敏之方法，其包括投予需要此項治療之哺乳動物一治療上有效量之式(I)化合物或其鏡像異構物、非對映異構物、溶劑化物或醫藥上可接受鹽。

本發明另一實施例係關於治療、改善及/或預防神經病變疼痛之方法。神經病變疼痛之實例包括因疾病、症候群、症狀、病症之疼痛，或包括癌症、神經源性疾病、脊髓和周圍神經手術、腦腫瘤、創傷性腦損傷(TBI)、脊髓創傷、慢性疼痛症候群、纖維肌痛、慢性疲勞症候群、狼瘡、類肉瘤、周圍神經病變、雙邊周圍神經病變、糖尿病神經病變、中樞性疼痛、與脊髓損傷有關的神經病變、中風、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、帕金森氏症、多發性硬化症、坐骨神經炎、下頜關節神經痛、周圍神經炎、多發性神經炎、殘肢痛、幻肢痛、骨折、口腔神經病變疼痛、夏科氏(Charcot's)疼痛、複合性區域疼痛症候群第 I 和 II 型(CRPS I/II)、神經根病變、基蘭巴瑞症候群(Guillain-Barre syndrome)、麻痛性股痛、灼口症、視神經炎、發熱後神經炎、游走性神經炎、節段性神經炎、南博氏(Gombault's)神經炎、神經元炎、頸臂神經痛、腦神經痛、膝狀神經節痛、舌咽神經痛、偏頭疼性神經痛、自發性神經痛、肋間神經痛、乳房神經痛、摩頓氏(Morton's)神經痛、鼻睫神經痛、枕部神經痛、帶狀皰疹後神經痛、灼痛、發紅神經痛、斯路德氏(Sluder's)神經痛、蝶齶節神經痛、眶上神經痛、三叉神經痛、外陰疼痛或翼管神經痛之疼痛現象。

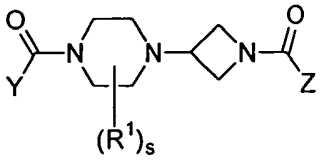
其中一類神經病變疼痛為神經病變性冷觸痛，其特徵為存有神經病變有關的觸痛現象，其中該觸痛係對冷刺激出現敏感。神經病變性冷觸痛之實例包括因疾病、症候群、症狀、病症之觸痛，或包含神經病變性疼痛(神經痛)、由脊髓和周

圍神經手術或創傷引起的疼痛、創傷性腦損傷(TBI)、三叉神經痛、帶狀皰疹後神經痛、灼痛、周圍神經病變、糖尿病神經病變、中樞疼痛、中風、周圍神經炎、多發性神經炎、複合性區域疼痛症候群第 I 和 II 型(CRPS I/II)及神經根病變之疼痛現象。

在另一實施例中，本發明係關於治療、改善及/或預防其中對冷刺激出現過敏之神經病變性冷觸痛之方法，其基本上包含、包括及/或含有投予需要此項治療之對象一治療上有效量之如文中所定義的式(I)化合物或其鏡像異構物、非對映異構物、溶劑化物或醫藥上可接受鹽之步驟。

在另一實施例中，本發明係關於治療、改善及/或預防 CNS 病症之方法。CNS 病症之實例包括焦慮症，例如社交焦慮症、創傷後壓力心理障礙症、恐懼症、社交恐懼症、特定對象恐懼症、疼痛性病症、強迫症、急性壓力障礙、分離焦慮症及廣泛性焦慮症，以及憂鬱症例如重症憂鬱症、躁鬱症(bipolar disorder)、季節性情感障礙、產後憂鬱症、躁狂憂鬱症(manic depression)及躁鬱症(bipolar depression)。

本發明包括含式(I)化合物之醫藥組成物，其中：



式(I)

其中

a) a)基團為

i)經取代 $C_{6-10}$ 芳基，

ii)$C_{3-8}$環烷基，視需要經一至二個氟取代基取代，

iii)三氟甲基，或

iv)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、吡咯基、異噁唑基、苯并噻吩、噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基、三唑基及[1,2,3]噻二唑基；

其中 $C_{6-10}$芳基係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代及雜芳基視需要係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：氟、氯、溴、$C_{1-4}$烷基、氰基及三氟甲基；

b) a)基團為

i)經取代 $C_{6-10}$芳基，

ii)$C_{3-8}$環烷基，視需要經一至二個氟取代基取代，

iii)三氟甲基，或

iv)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、吡咯基、異噁唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基及[1,2,3]噻二唑基；

其中 $C_{6-10}$芳基係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代及雜芳基視需要係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：氟、氯、溴、$C_{1-4}$烷基及三氟甲基；

c) a)基團為

i)環丙基，視需要經一至二個氟取代基取代，

ii)三氟甲基，或

iii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、吡咯基及異噁唑基；

其中 $C_{6-10}$芳基係經；及雜芳基視需要係經一個由下列

組成之群中選出之取代基取代：氟、氯、溴及三氟甲基；

d) b)基團為

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻唑基、吡啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基、喹唑啉基、呋喃基、[1,2,3]三唑基、噻吩基、噁唑基、[1,3,4]噁二唑-2-基、吡咯基、吡唑基及苯并咪唑基；

iii)2,3-二氫-1*H*-吲哚基；

iv)2,3 聯苯-吲哚基；

v)聯苯-咪唑基；

vi)1-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-3-基；

vii)3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基；

viii)1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基；或

ix)聯苯-1H-吡唑-3-基；其中各苯基視需要獨立地經一至二個氯取代基取代；其中該吡唑基視需要經一個甲基取代基取代；

其中 b)基團之$C_{6-10}$芳基、2,3-二氫-1H-吲哚基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：氯、氟、$C_{1-4}$烷基、$C_{1-4}$烷氧基及三氟甲基；並經另一個由下列組成之群中選出之取代基取代：

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基、苯并咪唑基、吡咯基、呋喃基、嘧啶基及吡唑基；或

iii)5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基；

其中該雜芳基及5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基視需要經一個苯基取代基取代，且該苯基取代基視需要經一至二個氯取代基或三氟甲基取代；

且其中$C_{6-10}$芳基之苯基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：$C_{1-4}$烷氧基羰基胺基；$C_{1-4}$烷基；氰基甲基；$C_{1-4}$烷氧基；一至三個氟或氯取代基；三氟甲基；三氟甲氧基；$C_{1-4}$烷基羰基；$C_{1-4}$烷氧基羰基$(C_{2-4})$烯基；氰基$(C_{2-4})$烯基；(2-氰基)乙基胺基羰基；氰基；羧基；胺基羰基；甲醯基；硝基；溴；羥基；二($C_{1-4}$烷基)胺基磺醯基；$C_{1-4}$烷基磺醯基；與相鄰的碳原子相連接之$-OCH_2O-$；及$NR^cR^d$；其中$R^c$為氫或$C_{1-6}$烷基及其中$R^d$為氫、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷基羰基、$C_{1-6}$烷氧基羰基及$C_{1-4}$烷基磺醯基；

e) b)基團為

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻唑基、吡啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基、喹唑啉基、

呋喃基、[1,2,3]三唑基、噻吩基、噁唑基、[1,3,4]噁二唑-2-基、吡唑基及苯并咪唑基；

iii)2,3-二氫-1H-吲哚基；

iv)2,3 聯苯-吲哚基；

v)聯苯-咪唑基；

vi)3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基；或

vii)聯苯-1H-吡唑-3-基；其中各苯基視需要獨立地經一至二個氯取代基取代；其中該吡唑基視需要經一個甲基取代基取代；

其中 b)基團之 $C_{6-10}$ 芳基、2,3-二氫-1H-吲哚基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：氯、氟、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 烷氧基及三氟甲基；並經另一個由下列組成之群中選出之取代基取代：

i)$C_{6-10}$ 芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、喹啉基、吡啶基、異噁唑基、苯并咪唑基、呋喃基、嘧啶基及吡唑基；或

iii)5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基；

其中該雜芳基及 5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基視需要經一個苯基取代基取代，且該苯基取代基視需要經一至二個氯取代基或三氟甲基取代；

且其中 $C_{6-10}$ 芳基及雜芳基之苯基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：$C_{1-4}$ 烷基；氰基甲基；$C_{1-4}$ 烷氧基；一至三個氟或氯取代基；三氟甲基；三

氟甲氧基；$C_{1-4}$烷基羰基；$C_{1-4}$烷氧基羰基$(C_{2-4})$烯基；氰基$(C_{2-4})$烯基；(2-氰基)乙基胺基羰基；氰基；胺基羰基；甲醯基；硝基；溴；羥基；二($C_{1-4}$烷基)胺基磺醯基；$C_{1-4}$烷基磺醯基；與相鄰的碳原子相連接之$-OCH_2O-$；及$NR^cR^d$；其中$R^c$為氫或$C_{1-6}$烷基及其中$R^d$為氫、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷基羰基、$C_{1-6}$烷氧基羰基及$C_{1-4}$烷基磺醯基；

f) b)基團為

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻唑基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、喹唑啉基、呋喃基、噻吩基、[1,3,4]噁二唑-2-基及苯并咪唑基；

iii)2,3-二氫-1*H*-吲哚基；

iv)2,3 聯苯-吲哚基；

v)聯苯-咪唑基；

vi)3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基；或

vii)聯苯-1H-吡唑-3-基；其中各苯基視需要獨立地經一至二個氯取代基取代；

其中 b)基團之$C_{6-10}$芳基、2,3-二氫-1H-吲哚基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：氯、氟、$C_{1-4}$烷基、$C_{1-4}$烷氧基及三氟甲基；並經另一個由下列組成之群中選出之取代基取代：

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吡啶基、嘧啶基及吡唑基；或

iii)5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基；

其中該雜芳基及5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基視需要經一個苯基取代基取代，且該苯基取代基視需要經一至二個氯取代基或三氟甲基取代；

且其中$C_{6-10}$芳基之苯基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：$C_{1-4}$烷基；氰基甲基；$C_{1-4}$烷氧基；一至三個氟或氯取代基；三氟甲基；三氟甲氧基；$C_{1-4}$烷基羰基；$C_{1-4}$烷氧基羰基$(C_{2-4})$烯基；氰基$(C_{2-4})$烯基；氰基；甲醯基；硝基；溴；羥基；二($C_{1-4}$烷基)胺基磺醯基；$C_{1-4}$烷基磺醯基；與相鄰的碳原子相連接之$-OCH_2O-$；及$NR^cR^d$；其中$R^c$為氫或$C_{1-6}$烷基及其中$R^d$為氫、$C_{1-6}$烷氧基羰基及$C_{1-4}$烷基磺醯基；

g)s為0或1；

h)s為0；

i)$R^1$為$C_{6-10}$芳基、$C_{1-3}$烷基或芳基$(C_{1-3})$烷基；

j)$R^1$為苯基或$C_{1-3}$烷基；

k)$R^1$為苯基；

及任何上述a)至k)實施例之組合，其條件為，請了解其中相同取代基之不同實施例可組合之組成應排除；

其限制條件為式(I)化合物不為

其中Y為3-氯苯并噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為3-氯噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中 Y 為 2-氰基苯基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為 5-甲基-異噁唑-3-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-氯苯基)噁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-苯基-1H-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(2-氟吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-苯基-5-三氟甲基-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為嘧啶-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-聯苯，s 為 1 及 $R^1$ 為 3-苯基之化合物；及其鏡像異構物、非對映異構物、溶劑化物和醫藥上可接受之鹽類。

就醫療上使用，如文中所定義之式(I)化合物鹽類係指無毒的「醫藥上可接受鹽類」。然而其他鹽類可用於製備如文中所定義之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽類。如文中所定義之式(I)化合物之適合的醫藥上可接受鹽類包括酸加成鹽，其可例如藉由將化合物之溶液與醫藥上可接受酸例如鹽酸、硫酸、延胡索酸、馬來酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸之溶液混合來形成。再者，當如文中所定義之式(I)化合物帶有酸性基團時，其適合的醫藥上可接受鹽類可包括鹼金屬鹽類，例如鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽類，例如鈣鹽或鎂鹽；及與適合的有機配體所形成的鹽類，例如四級銨鹽類。因此，代表性的醫藥上可接受鹽類包括：乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、依地酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳

酸鹽、氯化物、克拉維酸鹽(clavulanate)、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、依地酸鹽(edentate)、乙二磺酸鹽(edisylate)、依托酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、延胡索酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、對羥乙醯胺基苯胂酸鹽(glycollylarsanilate)、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、哈胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、異硫磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡萄糖胺銨鹽、油酸鹽、帕莫酸鹽(pamoate)[恩波酸鹽(embonate)]、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、氯茶鹼鹽(teoclate)、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物(triethiodide)及戊酸鹽。

可用於製備醫藥上可接受鹽類之代表性酸和鹼包括：酸類，包括乙酸、2,2-二氯乙酸、醯化胺基酸、脂肪酸、海藻酸、抗壞血酸、L-天門冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、(+)-樟腦酸、樟腦磺酸、(+)-(1S)-樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環己基胺磺酸(cyclamic acid)、十二烷基硫酸、乙-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羥基-乙磺酸、甲酸、延胡索酸、半乳酸、龍膽酸(gentisic acid)、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-麩胺酸、α-酮基-戊二酸、甘油酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、馬來酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、(±)-DL-扁

桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、帕莫酸、磷酸、L-焦麩胺酸、水楊酸、4-胺基-水楊酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、單寧酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、對-甲苯磺酸及十一烯酸；和鹼類，包括氨、L-精胺酸、苯乙苄胺(benethamine)、苄星(benzathine)、氫氧化鈣、膽鹼、丹醇(deanol)、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基胺基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡萄糖胺、哈胺、1H-咪唑、L-離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥基乙基)-嗎啉、哌哄、氫氧化鉀、1-(2-羥基乙基)-吡咯啶、二級胺、氫氧化鈉、三乙醇胺、胺基丁三醇(tromethamine)及氫氧化鋅。

本發明之實施例包括如文中所定義之式(I)化合物之前藥。一般而言，此等前藥應為化合物之功能性衍生物，其在活體中可快速轉變為所需之化合物。因此，在本發明之治療或預防的實施例之方法中，術語「投予」係涵蓋以特定揭示之化合物或以未特定揭示之化合物但其在投予病患後於活體中轉變為特定化合物，來治療或預防所述之各種疾病、症狀、症候群和病症。選擇及製備適合的前藥衍生物之習用製程係描述於，例如"Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中。

當本發明實施例之化合物具有至少一個對掌中心時，其據此可以鏡像異構物存在。當化合物具有二或更多個對掌中心時，其可另外以非對映異構物存在。應了解，所有此等異構物和其混合物係涵蓋在本發明之範圍內。再者，化合物之

某些晶型可以多晶型存在且該等形式係希望包括在本發明中。此外，某些化合物可與水(亦即水合物)或常見的有機溶劑形成溶劑化物，且該等溶劑化物亦希望涵蓋在本發明範圍內。熟習技術者應了解，文中所用的術語化合物係指包括溶劑化之式I化合物。

當製備本發明特定實施例之化合物之方法產生立體異構物時，這些異構物可以習用的技術例如製備式層析來分離。化合物可製備成外消旋形式，或以鏡像專一性合成或以解析來製備個別的鏡像異構物。化合物，例如，可以標準的技術，例如以光學活性的酸(例如(-)-二-對-甲苯醯基-d-酒石酸及/或(+)-二-對-甲苯醯基-d-酒石酸)形成鹽而形成非對映異構物對來解析成其組成的鏡像異構物，接著部分結晶並產生其游離鹼。化合物亦可藉由形成非對映異構物酯類或醯胺來解析，接著層析分離並移除對掌性的輔劑。另一種選擇，化合物可使用對掌性HPLC管柱來解析。

本發明一實施例係關於包括醫藥組成物之組成物，其基本上包含、包括及/或含有如文中所定義之式(I)化合物之(+)-鏡像異構物，其中該組成物實質上不含該化合物之(-)-異構物。在本發明內文中，實質上不含係指經計算低於約25%，較佳地低於約10%，更佳地低於約5%，甚佳地低於約2%及甚佳地低於約1%的(-)-異構物。

$$\%(+)\text{-鏡像異構物} = \frac{(+)\text{-鏡像異構物量} \times 100}{[(+)\text{-鏡像異構物量}) + (-)\text{-鏡像異構物量}]}$$

本發明另一實施例為包括醫藥組成物之組成物，其基本上包含、包括及/或含有如文中所定義之式(I)化合物之(-)-鏡像異構物，其中該組成物實質上不含該化合物之(+)-異構物。在本發明內文中，實質上不含係指經計算低於約 25 %，較佳地低於約 10 %，更佳地低於約 5 %，甚佳地低於約 2 %及甚佳地低於約 1%的(+)-異構物。

$$\%(-)\text{-鏡像異構物} = \frac{(-)\text{-鏡像異構物量} \times 100}{[(+)\text{-鏡像異構物量}) + (-)\text{-鏡像異構物量}]}$$

在製備本發明各種實施例之化合物的任何過程中，可能必須及/或希望保護任何有關分子上之敏感或反應性基團。此可藉由習用的保護基團來達成，例如該等描述於 *Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition*, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973；T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991；及 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition,* John Wiley & Sons, 1999 中者。保護基團可在方便的後續階段，使用本項技術中已知之方法來移除。

即使本發明實施例之化合物(包括其醫藥上可接受鹽類和醫藥上可接受溶劑化合物)可單獨給藥，其一般而言係與就相關希望的給藥路徑及標準的醫藥或獸醫施行所選擇的

醫藥上可接受載劑、醫藥上可接受賦形劑及/或醫藥上可接受稀釋劑混合。因此，本發明之特定的實施例係關於包含如文中所定義之式(I)化合物及至少一種醫藥上可接受載劑、醫藥上可接受賦形劑及/或醫藥上可接受稀釋劑之醫藥和獸藥組成物。

舉例而言，在本發明實施例之醫藥組成物中，如文中所定義之式(I)化合物可與任何適合的結著劑、潤滑劑、懸浮劑、塗覆劑、助溶劑及其組合物混合。

含有本發明化合物之固體口服劑型，例如錠劑或膠囊(若需要)可以至少一種劑型同時給藥。其亦可以持續釋放的調配物來投予化合物。

可投予本發明化合物之另外的口服形式，包括酏劑、溶液、糖漿及懸浮液；其各視需要含有調味劑和調色劑。

另外，如文中所定義之式(I)化合物可藉由吸入(氣管內或鼻內)或以栓劑或子宮托之形式來給藥，或其可以乳液、溶液、乳霜、軟膏或粉塵之形式局部施予。例如其可併入基本上包含、包括及/或含有聚乙二醇或液體石臘的水性乳液之乳霜中。例如其可(以介於乳霜重量之1%至約10%比的濃度)併入基本上包含、包括及/或含有白臘或白色軟石臘基底與(若需要)任何安定劑及防腐劑的水性乳液之軟膏中。一替代性的給藥方法包括使用皮膚或透皮貼布經皮給藥。

本發明之醫藥組成物(以及本發明化合物單獨)亦可非經腸注射，例如海綿體腔內、靜脈內、肌肉內、皮下、皮膚內、

髓鞘內注射。在此情況下，組成物亦應包括至少一種適合的載劑、適合的賦形劑及適合的稀釋劑。

就非經腸給藥，本發明之醫藥組成物最好係以無菌水溶液形式來使用(溶液可含有其他物質，例如足夠的鹽類和單醣類以便使溶液與血液等張)。

就頰內或舌下給藥，本發明之醫藥組成物可以錠劑或口含錠(可以習用的方法調配)之形式給藥。

舉另例而言，含有至少一種如文中所定義之式(I)化合物作為活性成份之醫藥組成物，可藉由將化合物與醫藥上可接受載劑、醫藥上可接受稀釋劑及/或醫藥上可接受賦形劑根據習用的醫藥化合技術混合來製備。此載劑、賦形劑和稀釋劑依照所欲的給藥路徑(例如口服、非經腸等)可具廣泛不同的形式。因此就液體口服製備物，例如懸浮液、糖漿、酏劑和溶液，適合的載劑、賦形劑和稀釋劑包括水、甘油、油、醇類、調味劑、防腐劑、安定劑、調色劑及其類似物；就固體口服製備物，例如散劑、膠囊和錠劑，適合的載劑、賦形劑和稀釋劑包括澱粉、糖、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、結著劑、崩解劑及其類似物。固體口服製備物亦可視需要以例如糖之物質塗覆或以腸衣塗覆用以調整吸收和崩解之主要位置。就非經腸給藥，載劑、賦形劑和稀釋劑通常包括無菌水及其他可經添加增加組成物之溶解度和保存性之成份。可注射懸浮液或溶液亦可利用水性載劑和適當的添加劑(例如助溶劑和防腐劑)來製備。

雖然，熟習本項技術者明瞭如文中所定義之式(I)化合物之治療上有效量將隨所欲治療之疾病、症候群、症狀及病症而變，但對於平均(70 公斤)的人每天約 1 至 4 次的療法，如文中所定義之式(I)化合物或其醫藥組合物之治療上有效量包括從約 0.1 毫克至約 3000 毫克之劑量範圍，或任何其中之特定量或範圍，特而言之，從約 1 毫克至約 1000 毫克，或任何其中之特定量或範圍，或更特而言之，從約 10 毫克至約 500 毫克，或任何其中之特定量或範圍之活性成份。

就口服給藥，醫藥組成物較佳地係以含約 0.01、約 10、約 50、約 100、約 150、約 200、約 250 及約 500 毫克的如文中所定義之式(I)化合物之錠劑形式來提供。

有利地，如文中所定義之式(I)化合物係以單一每日劑量來給藥，或每日總劑量可以每天二、三或四次之分開的劑量來給藥。

所投予之如文中所定義的式(I)化合物之最適劑量可容易地決定，並將依所用之特定化合物、給藥模式、製備物之效力及疾病、症候群、症狀或病症之進程而不同。此外，與所欲治療之特定對象有關的因素包括對象的性別、年齡、體重、飲食和給藥時間將需調整以達到適當的治療程度及所欲的治療效果。因此上述劑量為平均狀況之示例。當然，可能會有較高或較低劑量範圍之個別的情況，且此等係在本發明之範圍內。

無論何時當有此需求之對象需要使用如文中所定義之式(I)化合物時，如文中所定義之式(I)化合物可以任何前述組

成物和劑量療法或藉由本項技術中所建立的該等組成物和劑量療法來給藥。

作為 MGL 抑制劑，如文中所定義之式(I)化合物可用於治療和預防一對象(包括動物、哺乳動物和人類)之疾病、症候群、症狀及病症之方法中，其中該疾病、症候群、症狀及病症係受 MGL 酵素調節作用所影響。此等方法基本上包含、包括及/或含有投予需要此治療或預防之對象(包括動物、哺乳動物和人類)一治療上有效量之如文中所定義的式(I)化合物、鹽或溶劑化物。特言之，如文中所定義之式(I)化合物可用於預防或治療疼痛，或造成此疼痛之疾病、症候群、症狀及病症，或用於治療發炎和 CNS 病症。

發炎性疼痛之實例包括因疾病、症狀、症候群、病症之疼痛，或包括發炎性腸疾病、內臟疼痛、偏頭痛、術後疼痛、骨性關節炎、類風濕性關節炎、背痛、下背痛、關節痛、腹痛、胸痛、分娩痛、肌肉骨骼疾病、皮膚疾病、牙痛、發熱、燒傷、曬傷、蛇咬、毒蛇咬、蜘蛛咬、昆蟲叮、神經源性膀胱、間質性膀胱炎、尿道感染、鼻炎、接觸性皮膚炎/過敏症、癢、濕疹、咽頭炎、黏膜炎、腸炎、急躁性腸症候群、膽囊炎、胰臟炎、乳房切除後疼痛症候群、痛經、子宮內膜異位症、身體創傷之疼痛、頭痛、額竇性頭痛、緊張性頭痛或蛛網膜炎之疼痛現象。

CNS 病症之實例包括焦慮症，例如社交焦慮症、創傷後壓力障礙、恐懼症、社交恐懼症、特定對象恐懼症、疼痛性病症、強迫症、急性壓力障礙、分離焦慮症及廣泛性焦慮症，

以及憂鬱症例如重症憂鬱症、躁鬱症(bipolar disorder)、季節性情感障礙、產後憂鬱症、躁狂憂鬱症(manic depression)及躁鬱症(bipolar depression)。

【實施方式】

通用合成方法

本發明之代表性化合物可依照下列所述及流程和隨後實例中所說明之通用合成方法來合成。因為流程為說明，所以本發明不應視為僅限制於流程中所述的化學反應和條件。用於流程和實例中之各種起始物質可從市面上購得或可以熟習本項技術者之技術中適當之方法來製備。變數係如文中所定義。

用於本說明書中，特別是流程和實例中之縮寫係如下：

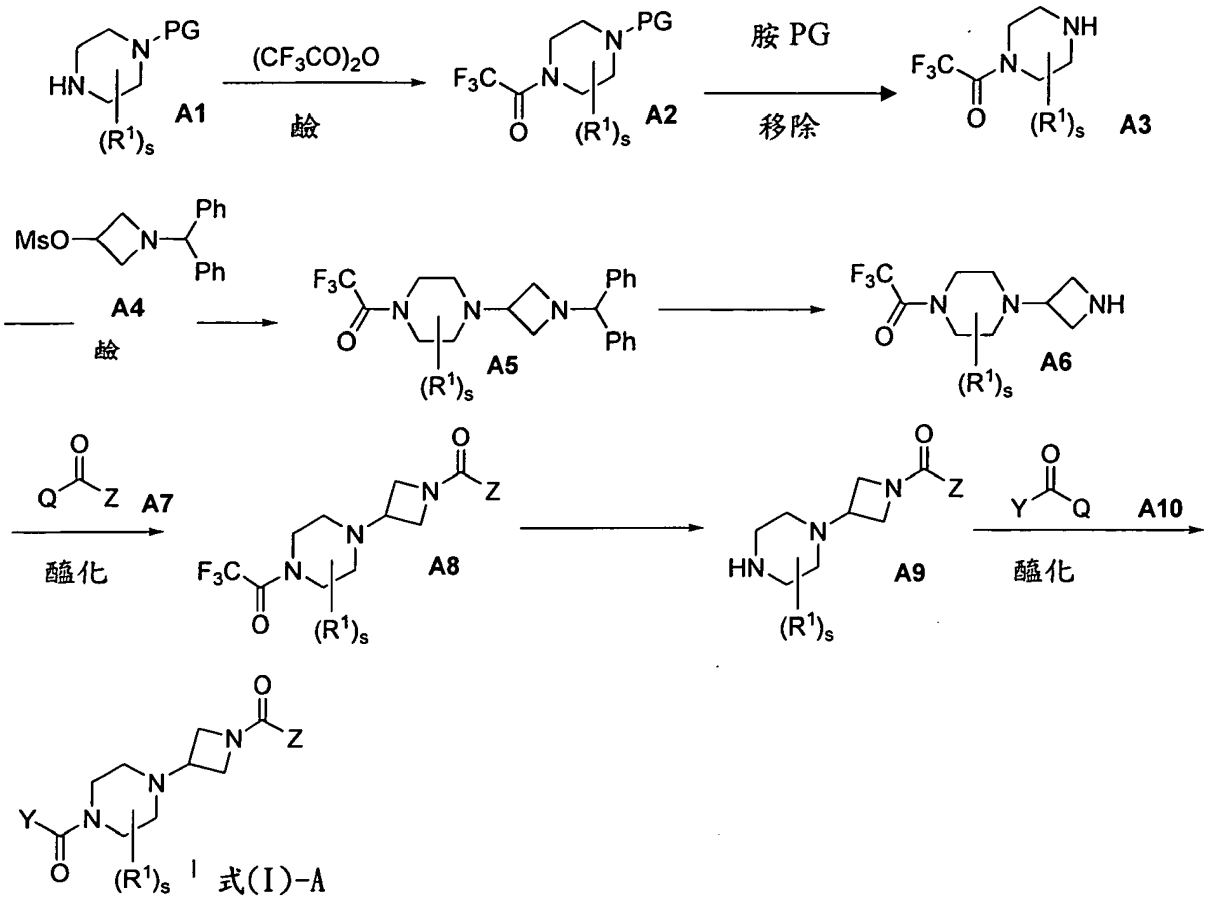
| | |
|---|---|
| AcCl | 乙醯氯 |
| AcOH | 冰乙酸 |
| aq. | 水溶液 |
| Bn 或 Bzl | 苯甲基 |
| CAN | 硝酸銨鈰 |
| conc. | 濃 |
| DBU | 1,8-二吖雙環[5.4.0]十一-7-醯 |
| DCC | *N,N'*-二環己基-碳二亞胺 |
| DCE | 1,2-二氯乙烷 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| DIAD | 偶氮二甲酸二異丙酯 |

| | |
|---|---|
| DIPEA | 二異丙基-乙基胺 |
| DMF | *N,N*-二甲基甲醯胺 |
| DMSO | 二甲基亞碸 |
| DPPA | 二苯基磷醯疊氮 |
| EDC | *N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 |
| ESI | 電噴灑游離 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| EtOH | 乙醇 |
| H | 小時 |
| HATU | *O*-(1*H*-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓六氟磷酸酯 |
| HBTU | *O*-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓六氟磷酸酯 |
| HEK | 人類胚胎腎 |
| HPLC | 高效液體層析 |
| mCPBA | *間*-氯過氧苯甲酸 |
| MeCN | 乙腈 |
| MeOH | 甲醇 |
| MeOTf | 三氟甲磺酸甲酯 |
| MHz | 兆赫 |
| min | 分鐘 |
| MS | 質譜 |
| NBS | *N*-溴琥珀醯亞胺 |

| | |
|---|---|
| NMR | 核磁共振 |
| PyBrOP | 溴-叁-吡咯烷基溴化鏻六氟鏻酸鹽 |
| RP | 逆相 |
| $R_t$ | 滯留時間 |
| TEA 或 $Et_3N$ | 三乙胺 |
| TFA | 三氟乙酸 |
| THF | 四氫呋喃 |
| TLC | 薄層層析 |
| TMS | 四甲基矽烷 |

流程 A 係說明合成式(I)-A 化合物之路徑，其中 $R^1$、s、Y 及 Z 係如文中所定義。

**流程 A**

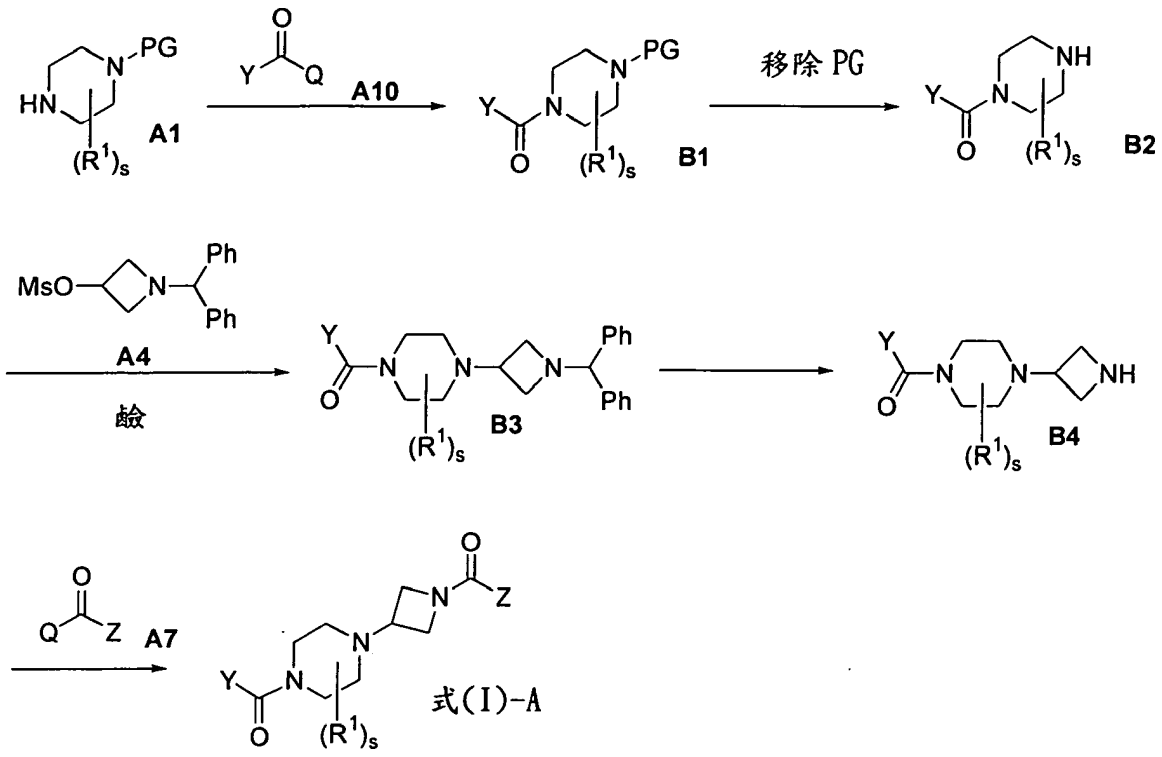



式 **A1** 化合物，其中 PG 為習用的胺基保護基團，例如 Boc、Fmoc、Cbz 及其類似物，係從市面上購得或可由科學文獻所述之已知方法來製備。式 **A1** 化合物，在非親核鹼(例如吡啶)之存在下可以三氟乙酸酐處理，得到式 **A2** 化合物。以習用的方法移除保護基團(PG)，得到式 **A3** 化合物。式 **A3** 化合物在受阻胺鹼(例如 DIPEA)之存在下，可經式 **A4** 化合物處理得到式 **A5** 化合物。將式 **A5** 化合物以氯甲酸 1-氯乙酯處理接著以甲醇分解，得到式 **A6** 之對應的胺。同樣地，當式 **A5** 化合物之 $R^1$ 取代基為羥基($C_{1-3}$)烷基時，二苯甲基基團可在鈀催化劑之存在下以氫化作用移除，得到式 **A6** 之胺。式 **A6** 化合物可與式 **A7** 之羧酸(其中 Q 為羥基)偶合，在適當的偶合劑(例如 HATU、DCC、EDC、HBTU、PyBrOP

及其類似物)之存在下；視需要在鹼(例如 DIPEA)之存在下，得到式 **A8** 之醯胺。同樣地，式 **A7** 之氯酸(其中 Q 為氯)可用來進行式 **A6** 化合物之醯化作用。在此案例中可加入非親核鹼(例如吡啶)而得到式 **A8** 之醯胺。移除式 **A8** 化合物之三氟乙醯基基團可藉由碳酸鉀或 TEA 之作用，在醇溶劑(例如甲醇)之存在下進行，得到式 **A9** 化合物。式 **A9** 化合物可分別以式 **A10** 之羧酸或氯酸(其中 Q 為羥基或氯)醯化。當使用式 **A10** 化合物(其中 Q 為 OH)時，適當的偶合條件包括偶合劑(例如 HATU、DCC、EDC、HBTU、PyBrOP 及其類似物)；及鹼(例如 DIPEA)，得到式**(I)-A** 化合物。當醯化作用係以添加對應的氯酸來進行時，則添加非親核鹼(例如吡啶)而得到式**(I)-A** 化合物。

流程 B 係說明合成式(I)-A 化合物之替代路徑，其中 $R^1$、s、Y 及 Z 係如文中所定義。

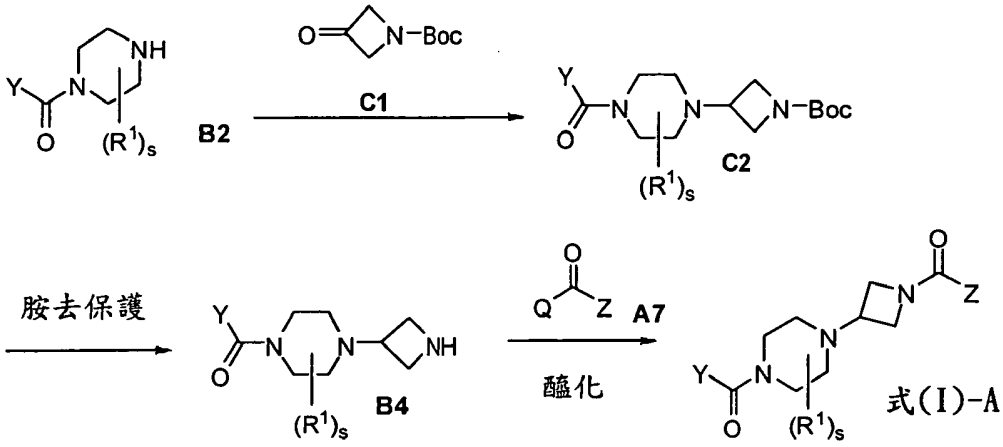
**流程 B**




式 **A1** 化合物，其中 PG 為習用的胺基保護基團，例如 Boc、Fmoc、Cbz 及其類似物，係從市面上購得或可由科學文獻所述之已知方法來製備。式 **A1** 化合物可以式 **A10** 化合物使用前面流程 A 中所述之方法和試劑來醯化，得到式 **B1** 化合物。一旦保護基團 PG 經習用法移除後，式 **B2** 化合物可經式 **A4** 化合物處理，在受阻胺鹼(例如 DIPEA)之存在下，使用流程 A 中所述之方法得到式 **B3** 化合物。將式 **B3** 化合物以氯甲酸 1-氯乙酯處理接著以甲醇分解，得到式 **B4** 之對應的胺。同樣地，當式 **B3** 化合物之 $R^1$ 取代基為羥基($C_{1-3}$)烷基時，二苯甲基基團可藉由氫化作用在鈀催化劑之存在下移除，得到式 **B4** 之胺。使用流程 A 中所述之方法以式 **A7** 化合物進行醯化反應，得到對應的式**(I)-A** 化合物。

流程 C 係說明合成式(I)-A 化合物之替代路徑，其中 $R^1$、s、Y 及 Z 係如文中所定義。

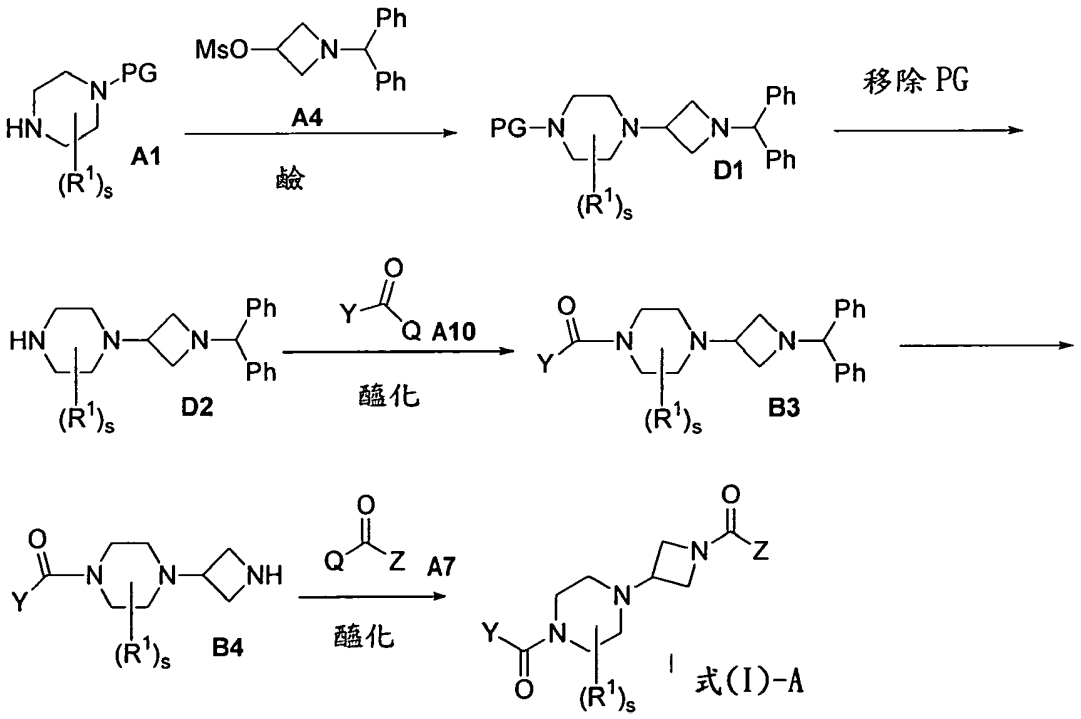
**流程 C**




式 **B2** 化合物可以式 **C1** 之酮，在癸硼烷或還原劑(例如三乙醯氧基硼氫化鈉)之存在下處理，得到式 **C2** 化合物。使用習用的試劑及方法移除 Boc-胺基保護基團，得到式 **B4** 化合物。以如文中所述之式 **A7** 化合物偶合，得到式**(I)-A** 化合物。

流程 D 係說明合成式(I)-A 化合物之路徑，其中 $R^1$、s、Y 及 Z 係如文中所定義。

**流程 D**

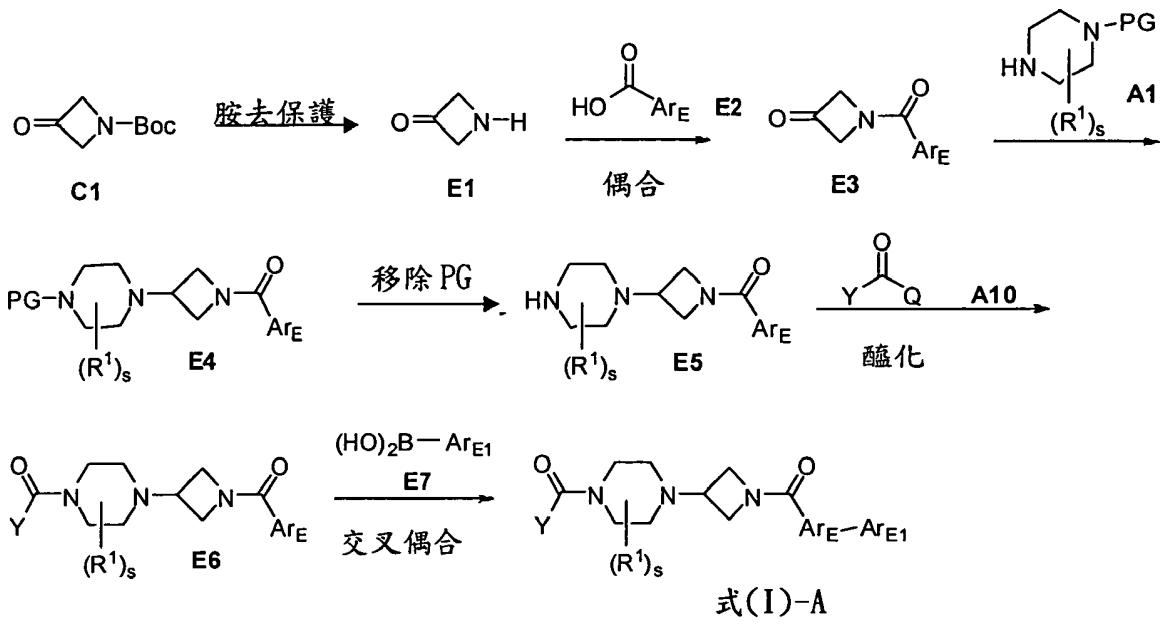


式 **A1** 化合物，其中 PG 為習用的胺基保護基團，例如 Boc、Fmoc、Cbz 及其類似物，係從市面上購得或可由科學文獻所述之已知方法來製備。式 **A1** 化合物可經式 **A4** 化合物處理得到式 **D1** 化合物。一旦保護基團 PG 經習用法移除後，式 **D2** 化合物可與式 **A10** 化合物(其中 Q 為 OH)在偶合劑(例如 HATU、DCC、EDC、HBTU、PyBrOP 及其類似物)之存在下；視需要在鹼(例如 DIPEA)之存在下偶合，得到式 **B3** 化合物。當醯化作用係以添加對應的氯酸來進行時，則添加非親核鹼(例如吡啶)而得到式 **B3** 化合物。如文中所述移除二苯甲基基團，接著以式 **A7** 化合物醯化，得到式**(I)-A** 化合物。

熟習本項技術者應了解，流程 A、B、C 和 D 之合成順序可改變而使得在移除二甲苯基基團之前以式 **A7** 化合物醯化處理，然後接著將其以式 **A10** 化合物醯化，因而顛倒導入 Y 和 Z 基團之順序。

流程 E 係說明合成式(I)-E 化合物之路徑，其中 $R^1$、s 及 Y 係如文中所定義，而 Z，如文中所定義，為 $C_{6-10}$ 芳基環或雜芳基基團經視需要經取代的 $C_{6-10}$ 芳基或雜芳基基團取代。

**流程 E**

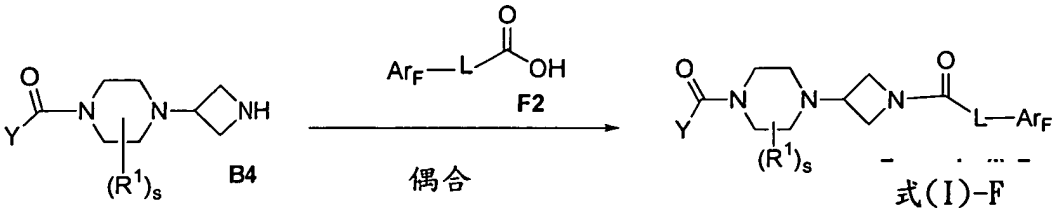



式 **C1** 化合物可使用習用的方法去保護，得到式 **E1** 之對應的游離胺。以式 **E2** 之羧酸(其中 $Ar_E$ 為 $C_{6-10}$ 芳基或雜芳基基團，且該 $Ar_E$ 係經溴、氯或碘取代基取代)在偶合劑(例如 HATU、DCC、EDC、HBTU、PyBrOP 及其類似物)之存在下；視需要在鹼(例如 DIPEA)之存在下偶合，得到式 **E3** 化合物。式 **E3** 之酮可以式 **A1** 化合物，在癸硼烷、三乙醯氧基硼氫化鈉及其類似物之存在下進行還原性胺化作用，得到式 **E4** 化合物。一旦保護基團 PG 經習用法移除後，式 **E5** 之游離胺可以如文中所述之式 **A10** 化合物醯化，得到式 **E6** 化合物。式 **E6** 之經取代的 $Ar_E$ 取代基可以適合的經取代 $Ar_{E1}$-硼酸或酯(**E7**)，或適當的經取代三烷基錫試劑、三烷基矽烷及其類似物(其中 $Ar_{E1}$，如文中所述，為視需要經取代的 $C_{6-10}$ 芳基或雜芳基)，使用熟習本項技術者熟知的各種偶合反應之一(例如鈴木(Suzuki)、史提爾(Stille)和檜山(Hiyama)反應)；在適合的催化劑之存在下；在鹼(例如碳酸銫、碳酸

氫鈉、氟化鉀及其類似物)之存在下處理，得到式**(I)-E** 化合物。

流程 F 係說明合成式(I)-F 化合物之路徑，其中 $R^1$、s 及 Y 係如文中所定義，而 Z 為視需要經取代的 $C_{6-10}$ 芳基($C_{1-6}$)烷基或 $C_{6-10}$ 芳基($C_{2-6}$)烯基基團，其中 L 分別為($C_{1-6}$)烷基或($C_{2-6}$)烯基。

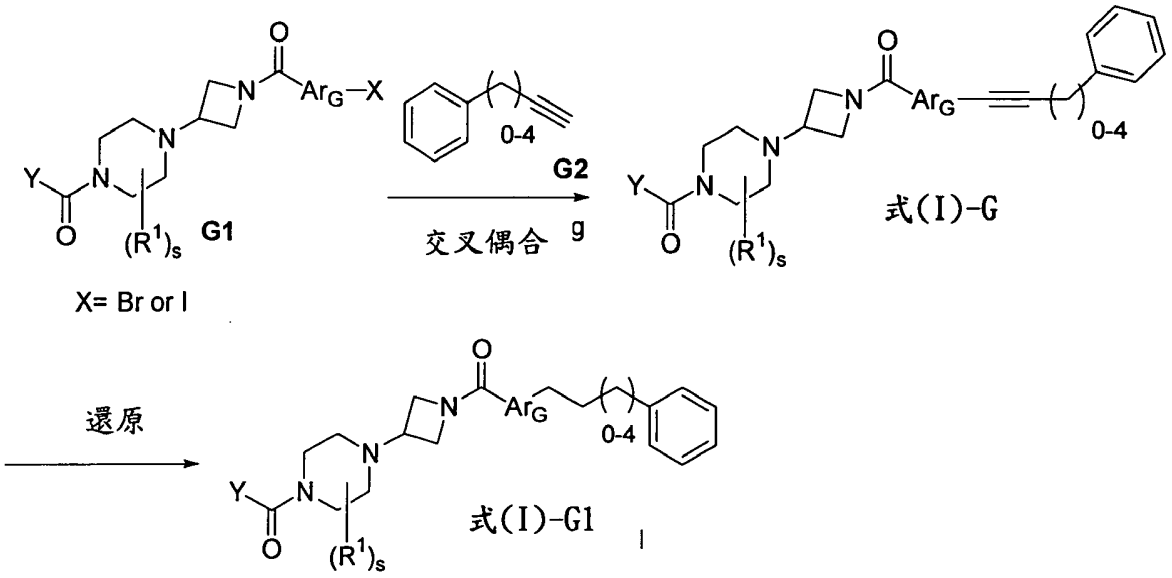
**流程 F**




式 **B4** 化合物可與市售的式 **F2** 化合物(其中 $Ar_F$ 為如文中所定義之視需要經取代的 $C_{6-10}$ 芳基取代基)在偶合劑(例如 HATU、DCC、EDC、HBTU、PyBrOP 及其類似物)之存在下；視需要在鹼(例如 DIPEA)之存在下偶合，得到式**(I)-F** 化合物。

流程 G 係說明合成式(I)-G 和式(I)-G1 化合物之路徑，其中 $R^1$、s 及 Y 係如文中所定義，而 Z 為經苯基($C_{2-6}$)炔基(式(I)-G)取代之視需要經取代 $C_{6-10}$ 芳基($Ar_G$)，或經苯基($C_{1-6}$)烷基取代之視需要經取代 $C_{6-10}$ 芳基。

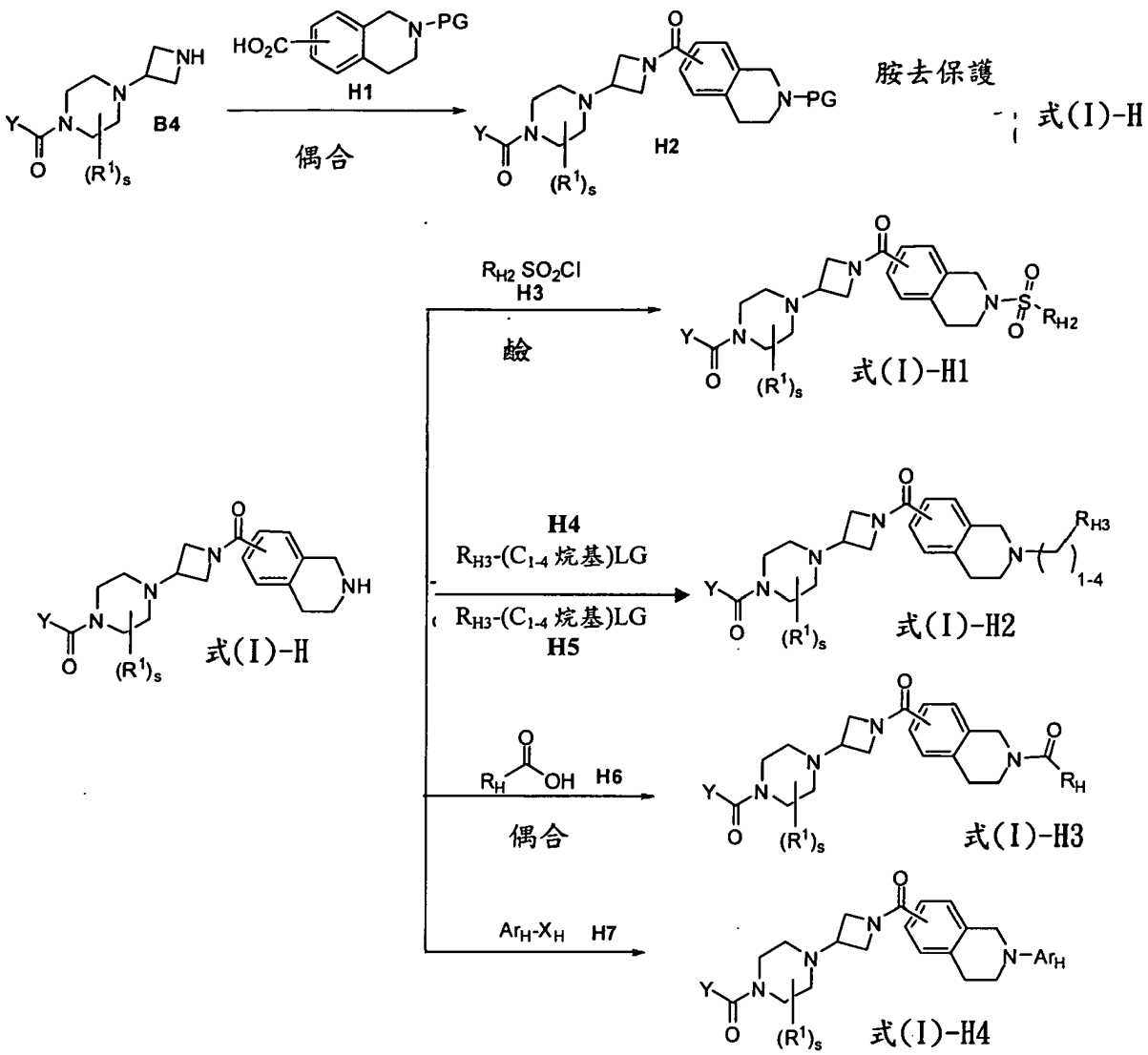
**流程 G**




式 **G1** 化合物可根據文中所述之方法來製備，其中 $Ar_G$ 為 $C_{6-10}$ 芳基而 X 為選自溴或碘之取代基。經 X-取代之 $Ar_G$ 環可以式 **G2** 化合物在鈀催化劑、碘化銅及鹼(例如三乙胺)之存在下交叉偶合，得到式**(I)-G** 化合物。式**(I)-G** 化合物之炔基功能基可以過渡金屬催化的氫化作用，使用過渡金屬(例如鈀碳、氫氧化鈀(II)或鉑)，於氫氣壓下還原成對應的烷基基團，而得到式**(I)-G1** 化合物。

流程 H 係說明合成式(I)-H、H1、H2 和 H3 化合物之路徑，其中 $R^1$、s 及 Y 係如文中所定義，而 Z 為經由苯基環連結之苯并稠合雜環基，其中雜環基部份含有氮原子，且其中此氮原子係視需要經取代。僅就說明之目的，選擇 1,2,3,4-四氫異喹啉基團代表本發明之含氮的苯并稠合雜環基。

**流程 H**

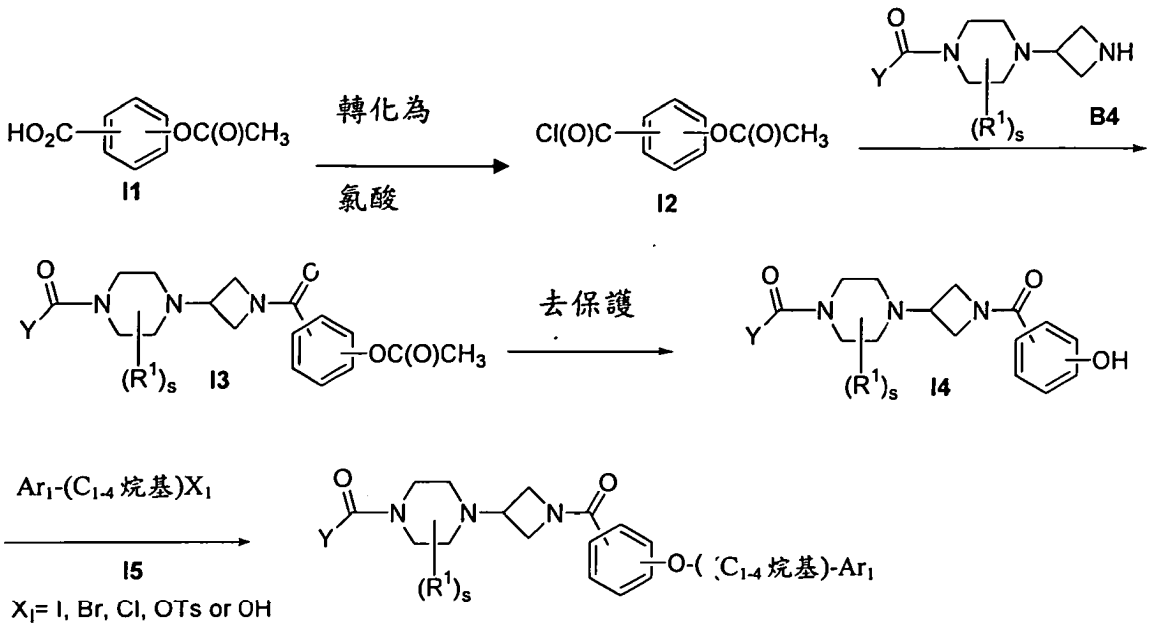



式 **B4** 化合物可式 **H1** 之經羧酸取代的苯并稠合雜環基(其中 PG 為習用的胺基保護基團)偶合，得到式 **H2** 化合物。將式 **H2** 化合物之胺基功能基去保護，得到式**(I)-H** 之對應的胺，其可使用各種合成方法衍生，形成另外的本發明化合物。例如，式**(I)-H** 化合物可以式 **H3** 之適當經取代的磺醯氯，在有機鹼之存在下得到式**(I)-H1** 化合物(其中 $R_{H2}$ 為苯基或 $C_{1-6}$烷基)。另外，式**(I)-H2** 化合物可藉由將式**(I)-H** 化合物之胺基功能基以式 **H4** 之烷化劑(其中 $R_{H3}$ 為苯基或 $C_{1-6}$烷基羰基)，在鹼之存在下烷化來製備。式 **H4** 化合物之 LG 為常

見的離去基團，例如溴、碘、甲苯磺酸、甲磺酸及其類似。式**(I)-H2**化合物亦可以式**H5**化合物藉由還原性胺化作用，在還原劑(例如三乙醯氧基硼氫化鈉)之存在下來製備。式**(I)-H3**化合物可經由式**(I)-H**化合物及式**H6**之適當經取代的羧酸(其中$R_H$為如文中所定義之視需要經取代環己基、$C_{1-6}$烷基或苯基)間之肽偶合反應，在適合的偶合劑之存在下來製備。最後，本發明之式**(I)-H4**化合物，其中$Ar_H$為嘧啶或適當經取代苯基基團，可藉由將式**(I)-H**化合物以式**H7**化合物(其中$X_H$為例如氯、溴或碘之基團且$Ar_H$係如文中所定義)在過渡金屬催化劑(例如乙酸鈀)、適合的膦配體(例如 BINAP)及鹼(例如第三丁醇鉀)之存在下處理來製備。

流程 I 係說明合成式(I)-I 化合物之路徑，其中$R^1$、s 及 Y 係如文中所定義，而 Z 為如文中所定義之經$C_{6-10}$芳基($C_{1-4}$)烷氧基取代之$C_{6-10}$芳基。僅就說明性目的，Z-$C_{6-10}$芳基環係以苯基基團來敘述。

**流程 I**

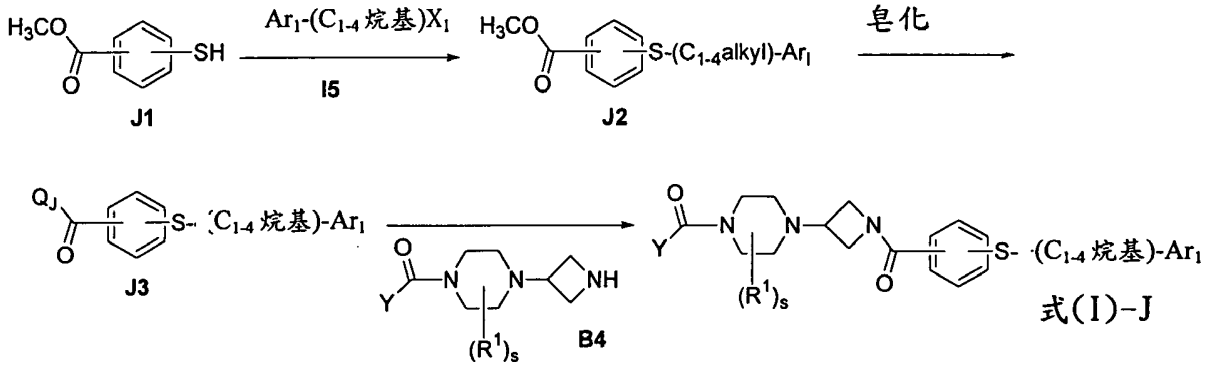



式(1)-I

市售的式 **I1** 化合物可藉由氯化劑(例如草醯氯、亞硫醯氯及其類似物)之作用轉變為式 **I2** 化合物。式 **B4** 化合物可以式 **I2** 化合物醯化，得到式 **I3** 化合物。藉由水解在親核鹼(如氫氧化鋰)之存在下移除式 **I3** 化合物之乙醯基功能基，得到對應的式 **I4** 化合物。以式 **I5** 化合物(其中 $Ar_I$ 為視需要經取代 $C_{6-10}$ 芳基基團且 $X_I$ 為 I、Br、Cl 或甲苯磺酸基)烷基化，得到式(I)-**I** 化合物。同樣地，式 **I6** 化合物(其中 $X_I$ 為羥基)之三信(Mitsunobu)化學可用來製備式(**I**)-**I** 化合物。

流程 J 係說明合成式(I)-J 化合物之路徑，其中 $R^1$、s 及 Y 係如文中所定義，而 Z 如文中所定義，為經 $C_{6-10}$ 芳基($C_{1-4}$)烷基硫基取代之 $C_{6-10}$ 芳基。僅就說明性目的，Z-$C_{6-10}$ 芳基環係以苯基基團來敘述。僅就說明性目的，Z-$C_{6-10}$ 芳基環係以苯基基團來敘述。

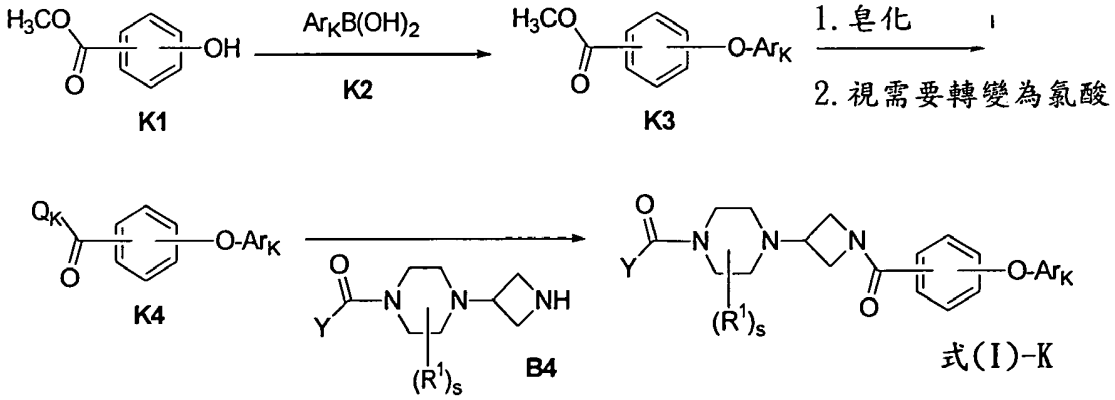
**流程 J**




式 **J1** 化合物係從市面上購得或可由科學文獻所述之已知方法來製備。式 **J1** 化合物可以式 **I5** 化合物(其中 $X_I$ 為 I、Br、Cl 或甲苯磺酸基)烷化，得到式 **J2** 化合物。將式 **J2** 化合物皂化，得到式 **J3** 化合物(其中 $Q_J$ 為羥基)，其可與式 **B4** 化合物偶合；或羧酸可先轉變為其對應的式 **J3** 之氯酸(其中 $Q_J$ 為氯)，接著將式 **B4** 化合物醯化；得到式 **(I)-J** 化合物。

流程 K 係說明合成式(I)-K 化合物之路徑，其中 $R^1$、s 及 Y 係如文中所定義，而 Z 如文中所定義為視需要經取代的 $C_{6-10}$ 芳基，進一步經苯基氧基取代，且其中苯基氧基視需要經 $C_{1-4}$ 烷基、三氟甲基或一至二個氯取代基取代。僅就說明性目的，Z $C_{6-10}$ 芳基環係以苯基基團來敘述。

**流程 K**

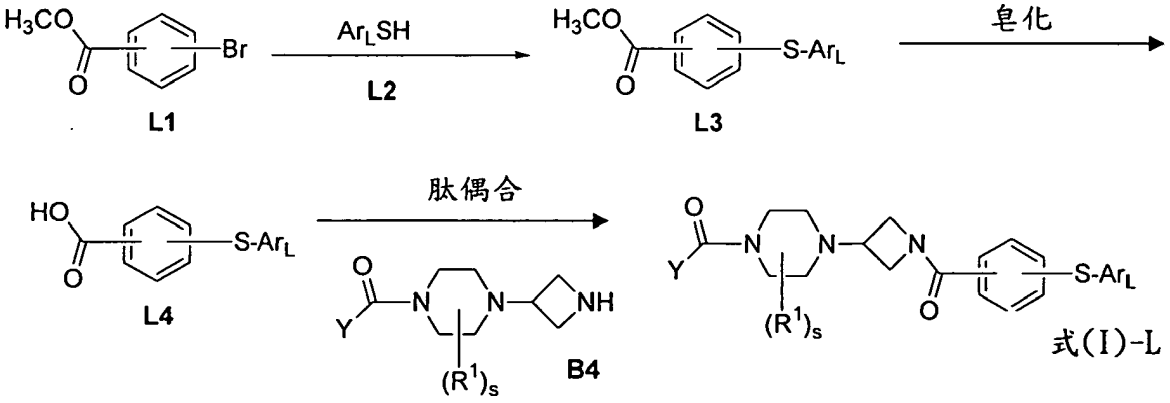



式 **K1** 化合物係從市面上購得或可由科學文獻所述之已知方法來製備。式 **K1** 化合物或其視需要經取代之衍生物，

可以式 **K2** 之芳基硼酸(其中 $Ar_K$ 為苯基，視需要經 $C_{1-4}$ 烷基，三氟甲基或一至二個氯取代基取代)，在銅催化劑(例如碘化銅或乙酸銅(II))、適當的配體(例如吡啶、1,10-啡啉、乙二胺及其類似物)及有機鹼(例如三乙胺)之存在下偶合，得到式 **K3** 化合物。另一種選擇，式 **K3** 化合物可藉由以 $Ar_K$-OH，其中 $Ar_K$ 係如前述之定義，在鹼之存在下，進行適當經取代的鹵基苯甲酸甲酯衍生物之親核芳香系置換作用來製備，其中較佳的鹵素取代基為氟。皂化，接著視需要以適當的氯化劑處理，得到式 **K4** 化合物，其中 $Q_K$ 為羥基或氯。以式 **K4** 化合物將式 **B4** 化合物醯化，得到式 **(I)-K** 化合物。

流程 L 係說明合成式(I)-L 化合物之路徑，其中 $R^1$、s 及 Y 係如文中所定義，而 Z 如文中所定義為經苯基硫基取代之視需要經取代的 $C_{6-10}$ 芳基，其中苯基硫基視需要經 $C_{1-4}$ 烷基、三氟甲基或一至二個氯取代基取代。僅就說明性目的，Z $C_{6-10}$ 芳基環係以苯基基團來敘述。

**流程 L**

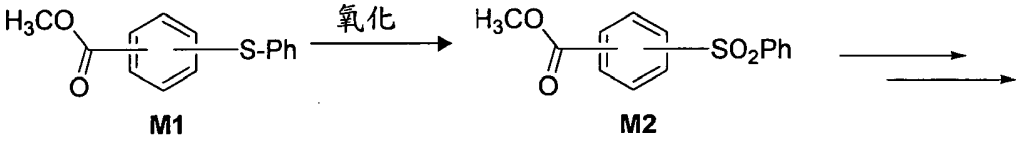



式 **K1** 化合物係從市面上購得或可由科學文獻所述之已知方法來製備。式 **L1** 之芳基溴或其視需要經取代之衍生物可以式 **L2** 化合物(其中 $Ar_L$ 為苯基，視需要經 $C_{1-4}$ 烷基、三

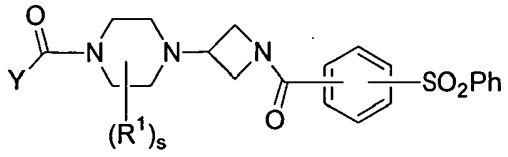
氟甲基或一至二個氯取代基取代)，在鈀催化劑(例如肆(三苯基膦)、適當的配體(例如三苯基膦)及鹼(例如第三丁醇鉀)之存在下交叉偶合，得到式 **L3** 化合物。將甲酯皂化得到式 **L4** 化合物。式 **B4** 化合物可與式 **L4** 化合物在適當的肽偶合劑(例如 DCC、EDC、HBTU、PyBrOP 及其類似物)之存在下偶合，得到式 **(I)-L** 化合物。

流程 M 係說明合成式(I)-M 化合物之路徑，其中 $R^1$、s 及 Y 係如文中所定義，而 Z 為經苯基磺醯基取代之 $C_{6-10}$ 芳基。僅就說明性目的，Z $C_{6-10}$ 芳基環係以苯基基團來敘述。

**流程 M**




**M1** **M2**

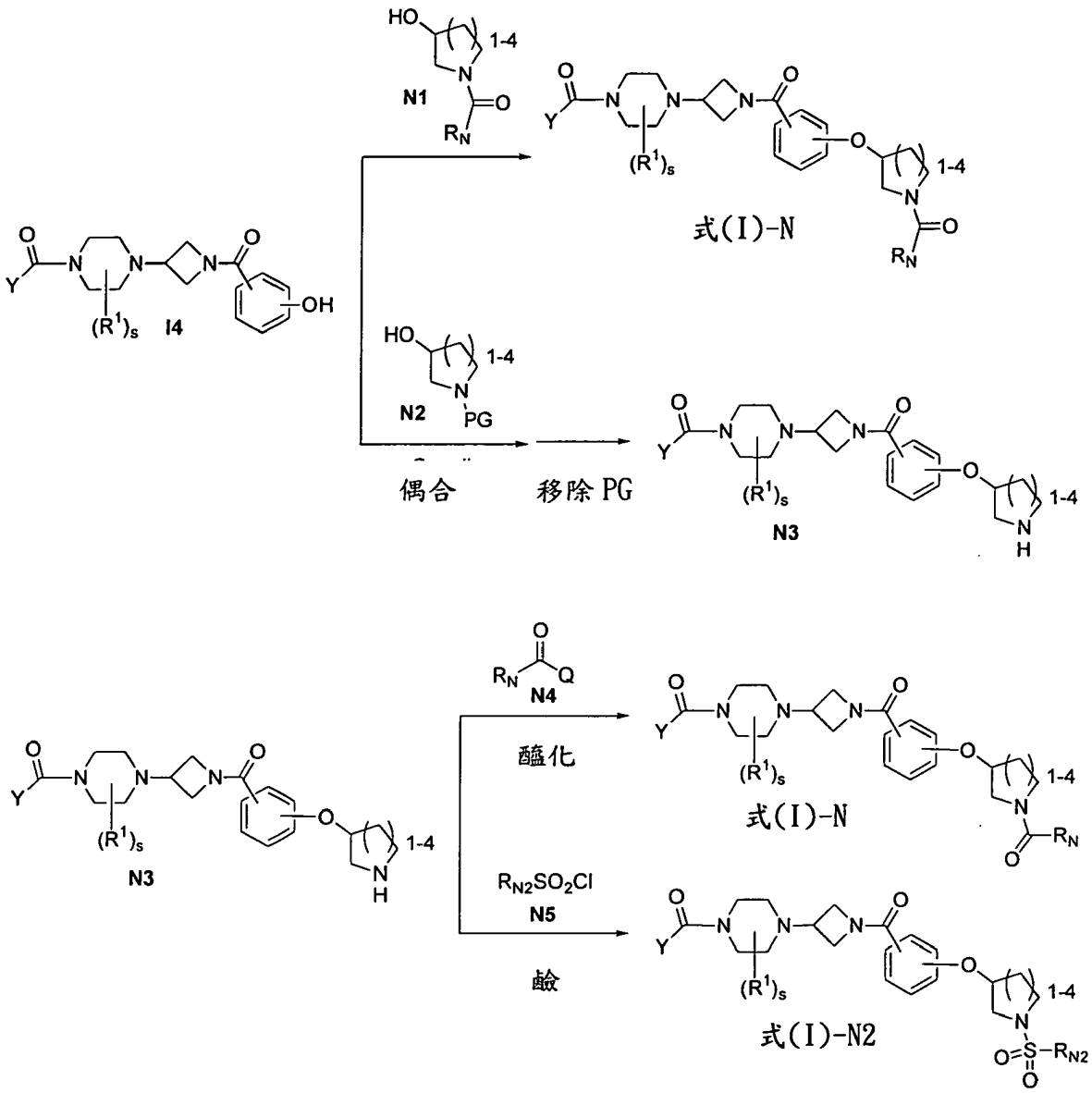



式(I)-M

式 **M1** 化合物可根據流程 L 中所述之方法來製備。硫醚功能基之氧化可藉由適當的氧化劑(例如 mCPBA、過氧化氫及其類似物)之作用來完成，而得到式 **M2** 化合物。經皂化後，及隨後與式 **B4** 化合物偶合，可製備出式 **(I)-M** 化合物。

流程 N 係說明合成式(I)-N 化合物之路徑，其中 $R^1$、s 及 Y 係如文中所定義，而 Z 為 $C_{6-10}$ 芳基，其係經視需要在氮原子上經苯基羰基、$C_{1-4}$ 烷基羰基或 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基取代之 5 至 8 員雜環基氧基取代。僅就說明性目的，Z $C_{6-10}$ 芳基環係以苯基基團來敘述。

流程 N

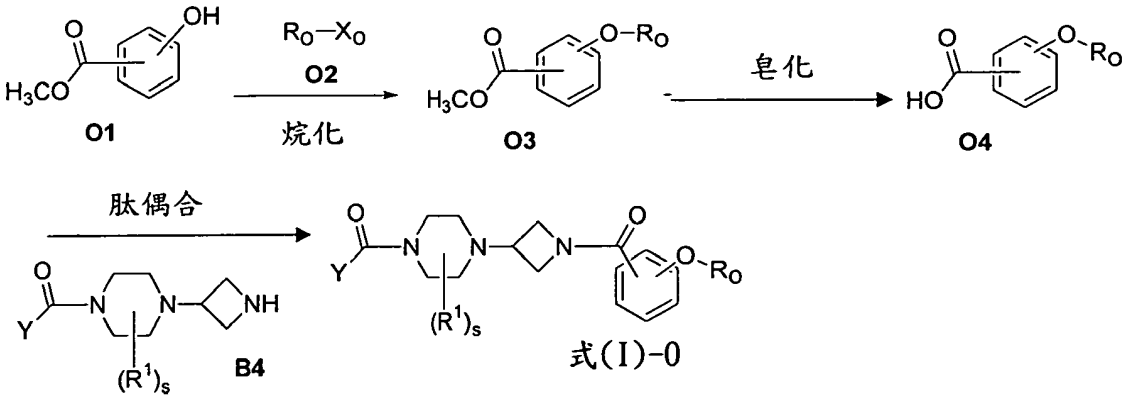



式 **I4** 化合物可與式 **N1** 化合物(其中 $R_N$ 為苯基、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 烷氧基、$C_{1-4}$ 烷基胺基、$C_{1-4}$ 二烷基胺基或經由氮原子相連結之含 N 雜環基)在三信(Mitsunobu)條件下於非質子性有機溶劑(例如 THF)中偶合，得到式(I)-**N** 化合物。三信偶合亦可於 **I4** 及式 **N2** 化合物間進行，其中 PG 為習用的胺基保護基團，例如 Boc、Fmoc、Cbz 及其類似物。隨後以習用的方法移除保護基團(PG)得到式 **N3** 化合物，其可使用各種

合成方法衍生而形成另外的本發明化合物。例如，式 **N3** 化合物可與如文中所述之式 **N4** 羧酸(Q 為羥基，$R_N$ 為苯基或 $C_{1-4}$ 烷基)、氯酸(Q 為氯，$R_N$ 為苯基或 $C_{1-4}$ 烷基)、氯甲酸酯(Q 為氯，$R_N$ 為 $C_{1-4}$ 烷氧基)或胺甲醯氯(Q 為氯，$R_N$ 為 $C_{1-4}$ 烷基胺基、$C_{1-4}$ 二烷基胺基或經由氮原子相連結之含 N 雜環基)偶合，得到式**(I)-N** 化合物。另外，式 **N3** 化合物可與式 **N5** 之胺磺醯氯(其中 $R_{N2}$ 為 $C_{1-4}$ 烷基胺基、$C_{1-4}$ 二烷基胺基或經由氮原子相連結之含 N 雜環基)反應，得到式**(I)-N2** 化合物。

流程 O 係說明合成式(I)-O 化合物之路徑，其中 $R^1$、s 及 Y 係如文中所定義，而 Z 為視需要經取代之 $C_{6-10}$ 芳基，其進一步經 $R_O$ 取代，其中 $R_O$ 為(1-$R^2$)-吡咯啶-3-基氧基、$C_{1-4}$ 烷基或 $C_{6-10}$ 芳基($C_{1-4}$)烷基。僅就說明性目的，Z $C_{6-10}$ 芳基環係以苯基基團來敘述。

**流程 O**

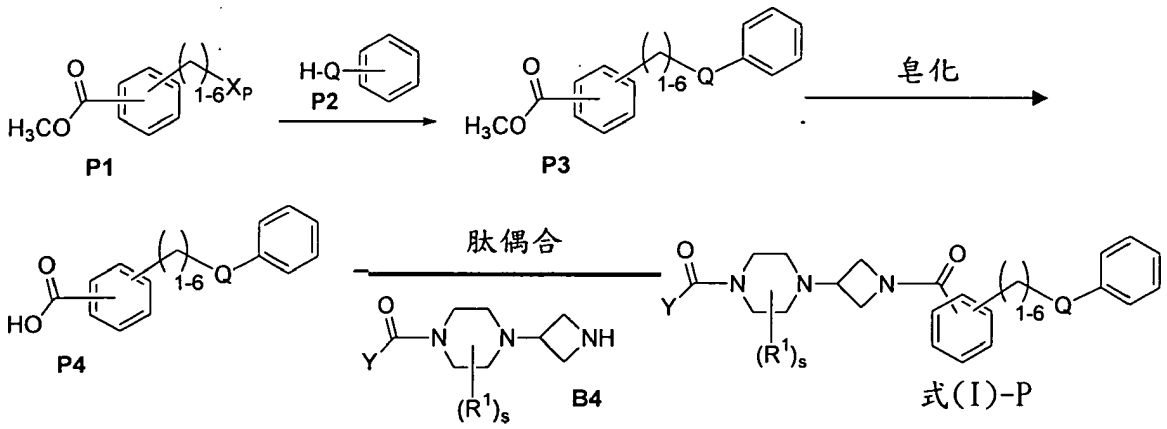



式 **O1** 化合物可與式 **O2** 化合物(其中 $X_O$ 為羥基)於三信條件下偶合，得到式 **O3** 化合物。烷基化亦可經由與式 **O2** 化合物(其中 $X_O$ 為 I、Br、Cl 或甲苯磺酸基)之親核性取代反應，在鹼之存在下進行，得到式 **O3** 化合物。將式 **O3** 化合

物之甲酯皂化，得到對應的式 **O4** 之羧酸。式 **O4** 化合物可與如文中所述之式 **B4** 化合物偶合，得到式**(I)-O** 化合物。再者，式 **O3** 化合物，其中 $R_O$ 為(1-$R^2$)-吡咯啶-3-基氧基而 $R^2$ 為習用的胺基保護基團，可去保護及另外於如文中所述之吡咯啶氮上衍生，轉變為式 **O4** 化合物及隨後與式 **B4** 化合物偶合，得到式**(I)-O** 化合物。

流程 P 係說明合成式**(I)-P** 化合物之路徑，其中 $R^1$、s 及 Y 係如文中所定義，而 Z 為經苯基-(Q)-$C_{1-6}$烷基取代之 $C_{6-10}$芳基，其中 Q 為 O、S 或 NH；而苯基-(Q)-$C_{1-6}$烷基之苯基係視需要獨立地經一至二個選自溴、氯、氟、碘、$C_{1-4}$烷基、$C_{1-4}$烷氧基及三氟甲基之取代基取代。

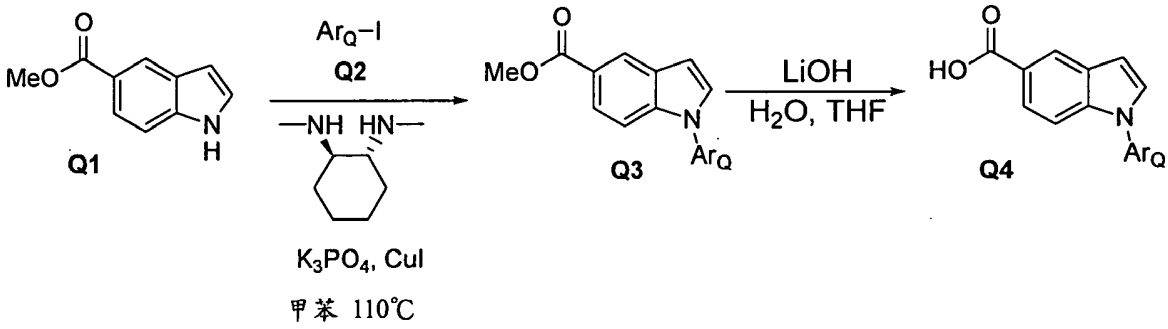
**流程 P**




式 **P1** 化合物(其中 $X_P$ 為羥基、氯或溴)係從市面上購得或可由科學文獻所述之已知方法來製備。式 **P1** 化合物可經由三信反應或親核性取代化學與式 **P2** 化合物進行烷化，得到式 **P3** 化合物。將式 **P3** 化合物之甲酯皂化，得到對應的式 **P4** 之羧酸。式 **P4** 化合物可與如文中所述之式 **B4** 化合物偶合，得到式**(I)-P** 化合物。

流程 Q 係說明特定有用的式 A7(Q 為羥基)中間物之製備，其中 Z 為雜芳基，經視需要經取代之芳基基團($Ar_Q$)取代。僅就說明性目的，雜芳基環係以吲哚代表。

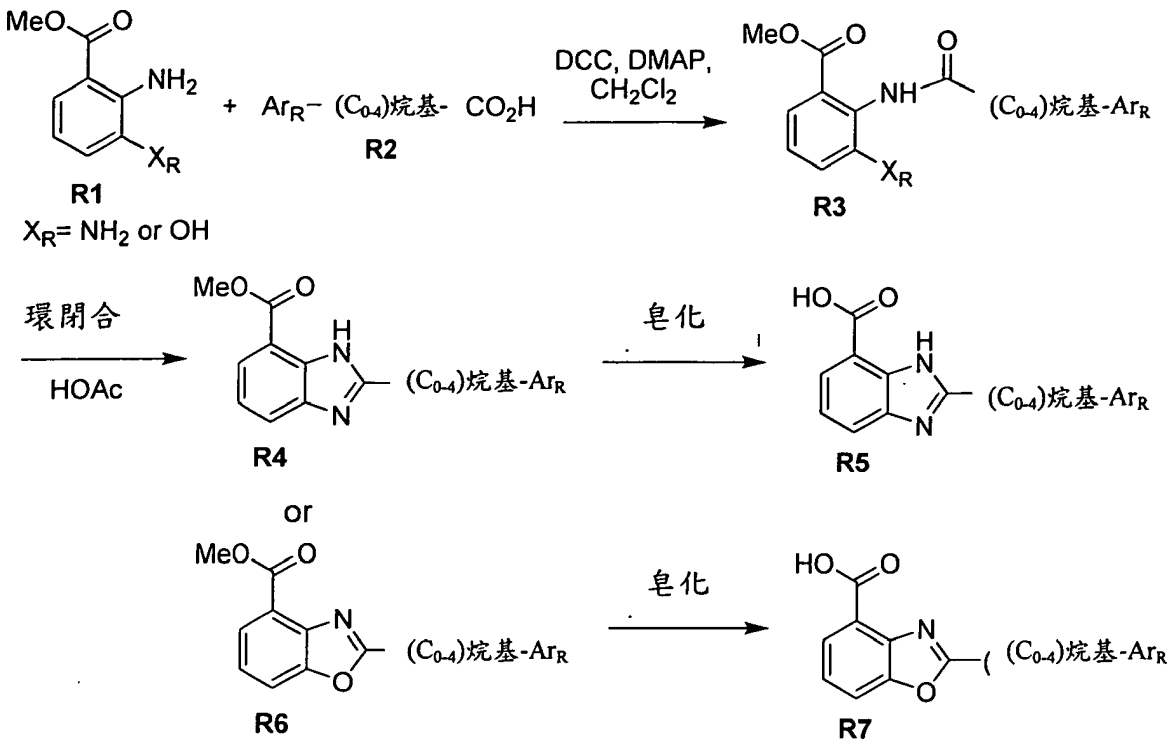
**流程 Q**




式 **Q1** 化合物係從市面上購得或可由科學文獻所述之已知方法來製備。式 **Q1** 化合物可以式 **Q2** 之芳基碘，在碘化銅、反式-N,N'-二甲基環己-1,2-二胺及磷酸鉀之存在下處理，得到式 **Q3** 化合物。隨後皂化得到有用的式 **Q4** 之羧酸中間物。

流程 R 係說明特定有用的式 A7(Q 為羥基)中間物之製備，其中 Z 為苯并咪唑基或苯并噁唑基，且 Z 係經視需要經取代之芳基或雜芳基基團($Ar_R$)取代或經 $Ar_R(C_{1-4})$烷基取代。

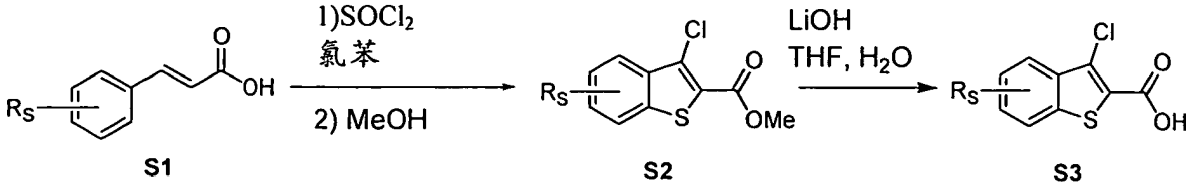
**流程 R**




式 **R1** 化合物係從市面上購得或可由科學文獻所述之已知方法來製備。化合物 **R1** 可以式 **R2** 之經芳基或雜芳基取代的羧酸，在偶合劑(例如 DCC)及受阻胺(例如 DMAP)之存在下，於非質子有機溶劑中處理，得到式 **R3** 化合物。進行式 **R3** 化合物之酸催化的環閉合，分別得到式 **R4** 或 **R6** 之經取代的苯并咪唑或苯并噁唑。隨後皂化得到有用的式 **R5** 或 **R7** 之羧酸中間物。

流程 S 係說明特定有用的式 **A7**(Q 為羥基)中間物之製備，其中 Z 為視需要經取代的苯并噻吩基基團，而 $R_S$ 代表如式(I)所定義之適當的取代基。

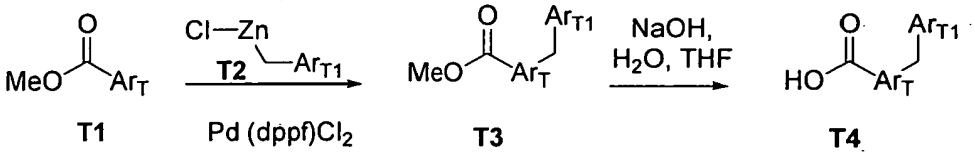
**流程 S**



式 S1 化合物係從市面上購得或可由科學文獻所述之已知方法來製備。式 S1 化合物可以亞硫醯氯於非質子有機溶劑中處理，接著以甲醇處理，得到式 S2 化合物。隨後皂化得到有用的式 S3 之羧酸中間物。熟習本項技術者應了解，式 S1 之非對稱經取代化合物因與亞硫醯氯環化可能產生位置異構物之混合物。然後此等異構物可使用熟習本項技術者已知之習用的層析分開及分離。

流程 T 係說明特定有用的式 A7(Q 為羥基)中間物之製備，其中 Z 為經視需要經取代之 $C_{6-10}$ 芳基甲基基團取代之 $C_{6-10}$ 芳基($Ar_T$)。

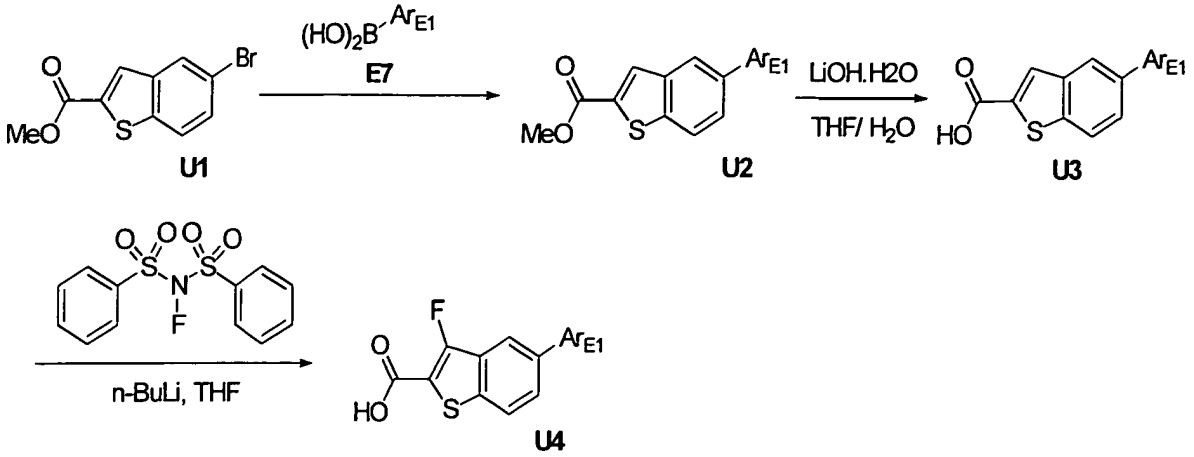
**流程 T**




式 T1 化合物係從市面上購得或可由科學文獻所述之已知方法來製備。式 T1 化合物可以適當經取代之有機金屬試劑(例如式 T2 之 $Ar_{T1}$-氯化甲基鋅)，在鈀催化劑之存在下處理，得到式 T3 化合物。隨後皂化得到有用的式 T4 之羧酸中間物。

流程 U 係說明特定有用的式 A7(Q 為羥基)中間物之製備，其中 Z 為經氟取代基及視需要經取代之 $C_{6-10}$ 芳基或雜芳基基團($Ar_{E1}$)取代之苯并噻吩基。

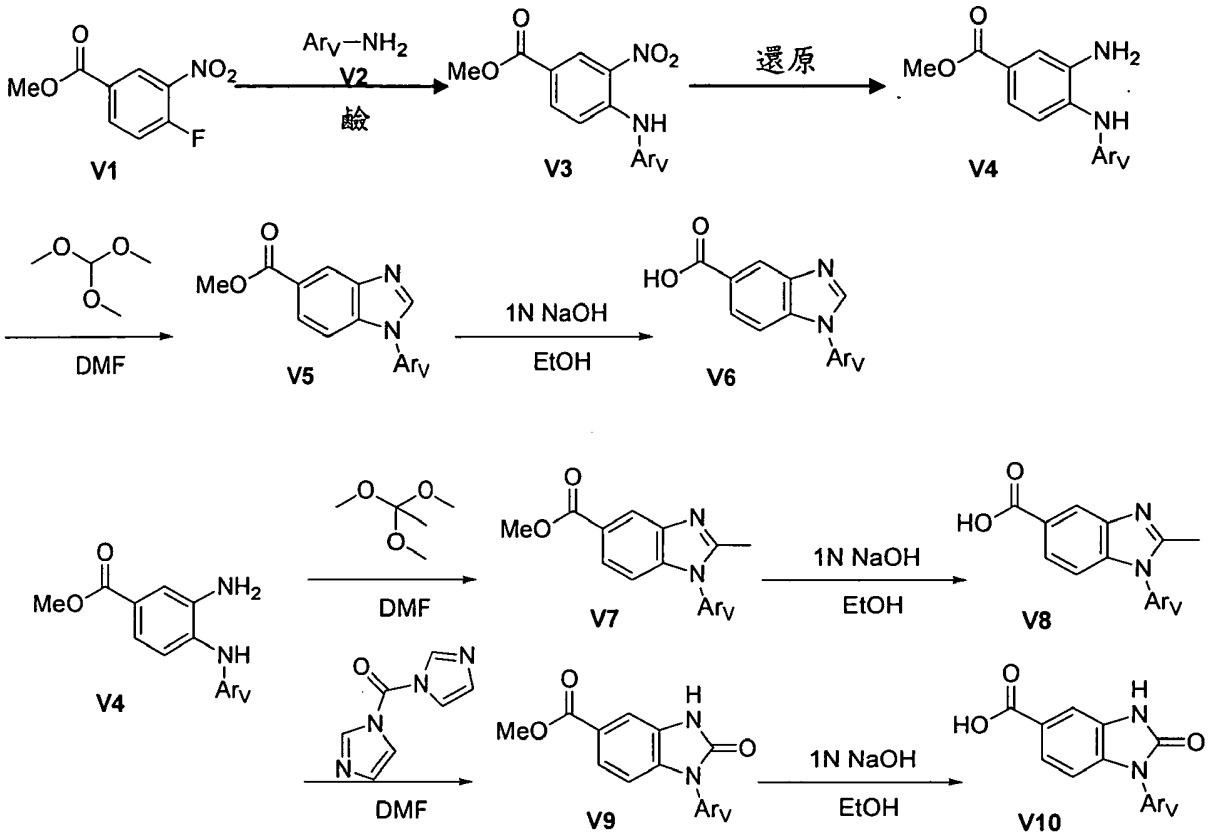
**流程 U**




式 **U1** 化合物係從市面上購得或可由科學文獻所述之已知方法來製備。式 **U1** 化合物可與硼酸或酯(**E7**)在鈀催化劑之存在下；及在適合的鹼(例如碳酸鉀)之存在下偶合，得到式 **U2** 化合物。皂化後得到對應的式 **U3** 之羧酸，其可以 *N*-氟苯磺醯亞胺在有機金屬鹼(例如正丁基鋰)之存在下處理，得到式 **U4** 之氟化化合物。

流程 V 係說明特定有用的式 **V6**、**V8** 和 **V10**(Q 為羥基)中間物之製備，其中 Z 為經 $Ar_V$ 基團(其中 $Ar_V$ 為如式(I)中所定義之視需要經取代的芳基或雜芳基取代基)取代及視需要在 2-位置經甲基或酮基取代之苯并咪唑基基團。

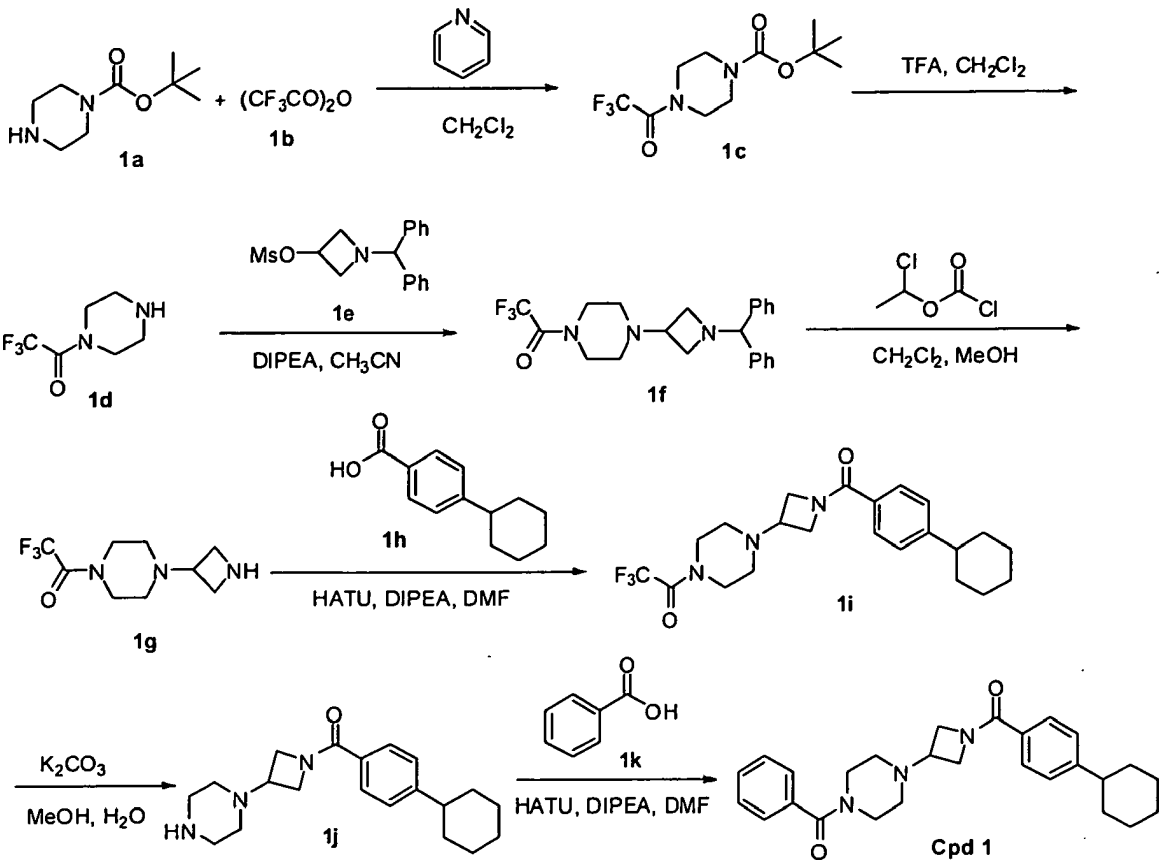
**流程 V**




式 **V1** 化合物係從市面上購得或可由科學文獻所述之已知方法來製備。式 **V1** 化合物可以式 **V2** 化合物處理得到式 **V3** 化合物。胺基基團可在醇溶液中藉由氯化錫之作用，或藉由鈀催化的氫化作用還原，得到式 **V4** 之二胺。以原甲酸三甲酯處理，得到式 **V5** 之苯并咪唑，其可經皂化得到式 **V6** 化合物。

式 **V4** 化合物可以原乙酸三甲酯處理，接著皂化，得到對應的 **V8** 之經 2-甲基取代的苯并咪唑。同樣地，式 **V4** 化合物可以 1,1'-羰基二咪唑於 DMF 中處理，接著皂化，得到 **V10** 之對應的經 2-酮基取代之苯并咪唑。

實例 1




A.**4-(2,2,2-三氟-乙醯基)-哌啡-1-羧酸第三丁酯, 1c.** 於哌啡-1-羧酸第三丁酯(**1a**, 10 克, 53.69 毫莫耳)及吡啶(8.7 毫升, 107.57 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (100 毫升)溶液中於 0°C 逐滴加入 **1b** (10.5 毫升, 75.54 毫莫耳)。將混合物於 0°C 攪拌 2 h。將 2N HCl (60 毫升)加到混合物中。將有機層以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及然後濃縮。將粗化合物 **1c** 用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* ($MH^+$-Boc) 183.1, ($MH^+$-$C_4H_9$) 227.1；$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.45-3.7 (m, 8H), 1.5 (s, 9H).

B.**2,2,2-三氟-1-哌啡-1-基-乙酮, 1d.** 於化合物 **1c** (15.15 克, 53.69 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$(60 毫升)溶液中在室溫下加入三氟乙酸(18 毫升)。將混合物於室溫攪拌 18 h。蒸發移除溶劑。將乙醚(100 毫升)加到殘餘物中。過濾收集白色固體，以乙

醚清洗並於真空下乾燥。將粗化合物 **1d** 用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 183.1.

C.**1-[4-(1-二苯甲基-吖丁啶-3-基)-哌啡-1-基]-2,2,2-三氟-乙酮, 1f.** 於化合物 **1d** (6 克, 32.94 毫莫耳)及化合物 **1e**(12.5 克, 39.38 毫莫耳)之 $CH_3CN$ (60 毫升)溶液中，於室溫加入 DIPEA (12 毫升, 68.89 毫莫耳)。將混合物回流 2 h。蒸發移除溶劑並將殘餘物置於 $CH_2Cl_2$ 和 aq $NaHCO_3$ 間分溶。將有機層以 aq $NaHCO_3$ (2x)清洗及然後以 1N HCl (2x)萃取。將水層冷卻及然後以 1N NaOH 調整 pH 直到為鹼性(pH=10)。將混合物以 $CH_2Cl_2$ (2x)萃取。將有機層以 $MgSO_4$ 乾燥並濃縮。將化合物 **1f** 以逆相層析純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 404.2.

D.**1-(4-吖丁啶-3-基-哌啡-1-基)-2,2,2-三氟-乙酮, 1g.** 於化合物 **1f** (2.11 克, 5.23 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (60 毫升)溶液中於 0°C 及 $N_2$ 下加入氯甲酸 1-氯乙酯(2.0 毫升, 18.35 毫莫耳)。將混合物於 0°C 攪拌 90 min 及然後加入 MeOH(4 毫升)。將混合物回流 1 h。一旦冷卻後，於混合物中加入 $Et_2O$(50 毫升)。將生成的固體以過濾收集並乾燥。將粗化合物 **1g** 用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 238.1.

E.**1-{4-[1-(4-環己基-苯甲醯基)-吖丁啶-3-基]-哌啡-1-基}-2,2,2-三氟-乙酮, 1i.** 於化合物 **1g**(2.5 克, 10.54 毫莫耳)及 HATU(4 克, 10.52 毫莫耳)之 DMF(25 毫升)溶液中加入 DIPEA (5 毫升, 28.70 毫莫耳)。將混合物於室溫攪拌 30 min，及然後將化合物 **1h** (2 克, 9.79 毫莫耳)加到混合物中。將反應於室溫攪拌 18 h。於反應中加入水(40 毫升)。以 EtOAc(2 x

20 毫升)萃取混合物。將有機層以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。將粗化合物 **1i** 以逆相層析純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 424.2.

F.**(4-環己基-苯基)-(3-哌啡-1-基-吖丁啶-1-基)-甲酮, 1j.** 於化合物 **1i**(0.95 克, 2.24 毫莫耳)之 $CH_3OH$(16 毫升)和 $H_2O$(4 毫升)的溶液中加入 $K_2CO_3$ (0.8 克, 5.79 毫莫耳)。將混合物於室溫攪拌 1 h。過濾後，以蒸發移除溶劑。將粗化合物 **1j** 用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 328.2.

G.**1-{1-[(4-環己基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡, 化合物 1.** 於化合物 **1j** (0.08 克, 0.24 毫莫耳)及 HATU (0.093 克, 0.24 毫莫耳)之 DMF (3 毫升)溶液中加入 DIPEA(0.1 毫升)。將混合物於室溫攪拌 30 min，及然後將化合物 **1k** (0.03 克, 0.25 毫莫耳)加到混合物中。將反應混合物於室溫攪拌 18。於反應中加入水(6 毫升)。以 EtOAc (2 x 6 毫升)萃取混合物。將有機層以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。將粗化合物 **1** 以逆相層析純化。$^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.58 (d, 2H), 7.44-7.53 (m, 5H), 7.34 (d, 2H), 4.6 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.85 (m, 5H), 3.05 (m, 4H), 2.57 (m, 1H), 1.85 (m, 5H), 1.45 (m, 5H). MS *m/z* ($M+H^+$) 432.3.

依照上述實例 1 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 2 | 1-{1-[(4-環己基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(呋喃-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.05 (m, 4H), 3.98(m, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 1.84 (m, 5H), 1.24-1.52 (m, 5H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 422.2 |
| 3 | 1-{1-[(4-環己基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)羰基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 436.2 |
| 4 | 1-{1-[(4-環己基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(吡啶-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 433.2 |
| 5 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.65 (m, 4H), 7.56 (d, 2H), 7.25-7.46 (m, 8H), 4.58 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.09 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 426.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 6 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(呋喃-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.66 (m, 4H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 3.01 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 416.2 |
| 7 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 8.97 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.56 (d, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.30 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.08 (m, 4H), 3.95 (m, 1H), 3.14 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 433.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 8 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-5-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.08 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.56 (d, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.30 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.73 (m, 1H), 2.92 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 433.2 |
| 9 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.88 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.57 (d, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.30 (m, 1H), 4.62 (m, 3H), 4.48 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.91 (m, 3H), 3.13 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 433.2 |
| 10 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)羰基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 447.1 |
| 11 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 429.3 |

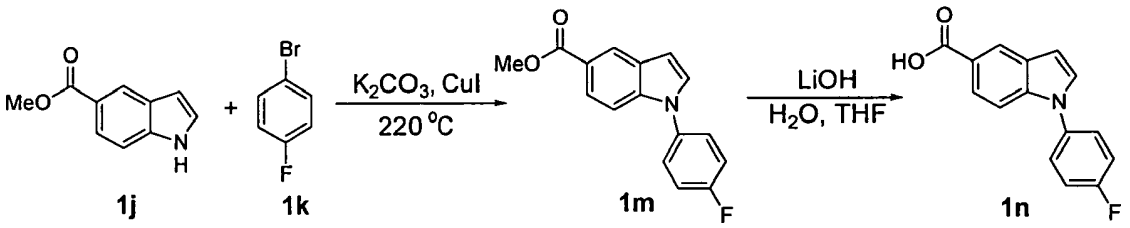
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 12 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-[(5-溴呋喃-2-基)羰基]哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.76 (m, 4H), 7.66 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.91-4.10 (m, 5H), 3.17 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 494.1/496.0 |
| 13 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(噻吩-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.75 (m, 4H), 7.61-7.72 (m, 3H), 7.34-7.52 (m, 4H), 7.14 (t, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.90 (m, 1H), 3.07 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 432.1 ($C_{25}H_{25}N_3O_2S$ 理論值, 431.56) |
| 14 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-[(5-甲基噻吩-2-基)羰基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 446.1 |
| 15 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-[(5-溴噻吩-2-基)羰基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 510.1/512.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 16 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-[(5-氯噻吩-2-基)羰基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 466.1/467.1 |
| 17 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-[(3-溴噻吩-2-基)羰基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 510.0/512.1 |
| 18 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-[(4-溴噻吩-2-基)羰基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 510.0/512.1 |
| 19 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 488.1 |
| 20 | 1-(1-苯并噻吩-2-基羰基)-4-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 482.1 |
| 21 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-[(3-甲氧基噻吩-2-基)羰基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 462.1 |
| 22 | 1-{1-[(4-溴-2-甲基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 442.22/444.19 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 23 | 1-{1-[(4-溴-3-甲氧基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465.0/467.1 |
| 24 | 1-{1-[(4-溴-3-甲氧基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 458.1/460.0 |
| 25 | 1-{1-[(4-溴-2-氯苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 469.04/471.04 |
| 26 | 1-{1-[(4-溴-2-氯苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 462.11/464.11 |
| 581 | 1-(苯基羰基)-4-[1-({4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 500 |
| 1382 | 2-苯基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474 |
| 1071 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-[1-({4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1361 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-[1-({4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507 |

實例 1a



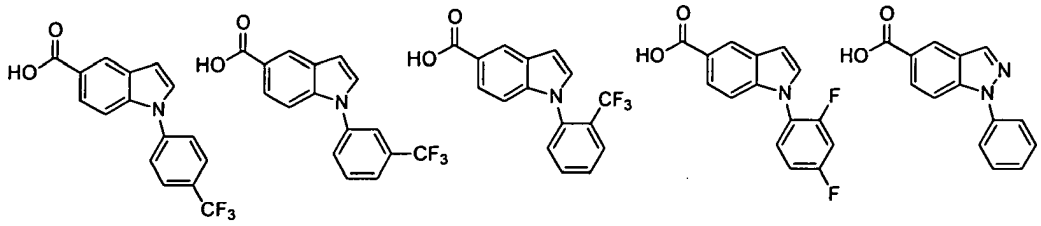

H.**1-(4-氟苯基)-吲哚-5-羧酸甲酯, 1m.**將吲哚-5-羧酸甲酯 **1j** (0.5 克, 2.85 毫莫耳)、1-溴-4-氟-苯 **1k** (2 毫升, 18.21 毫莫耳)、CuI(0.544 克, 2.85 毫莫耳)及 $K_2CO_3$(0.591 克, 4.28 毫莫耳)之混合物於 220°C 微波下加熱 2.5 小時。將反應混合物以 $CH_2Cl_2$ 稀釋並過濾。將溶液濃縮並將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 15% EtOAc/庚烷)得到 **1m** (0.58 克)。

I.**1-(4-氟苯基)-吲哚-5-羧酸甲酯, 1n.** 將 1-(4-氟苯基)-吲哚-5-羧酸甲酯 **1m** (0.58 克, 2.15 毫莫耳)及 $LiOH{\cdot}H_2O$ (0.36 克, 8.6 毫莫耳)於 THF(15 毫升)和 $H_2O$(10 毫升)中之混合物於室溫攪拌 5 天。將 10% HCl 水溶液加到反應混合物中調整 pH = 3 ~ 4。將生成的混合物以 EtOAc (2x)萃取。將有機溶液以 aq. NaCl 清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥並濃縮，得到 **1n** (0.5 克)。

J.**1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚, 化合物 487.** 標題化合物，化合物 **487** 係根據實例 1 使用來自實例 1a 之中間物 **1n** 及實例 1

之中間物 **1g** 作為起始物所製備。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.34 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.27–7.21 (m, 2H), 6.74 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.52 (bs, 1H), 4.43–4.20 (m, 4H), 4.14 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 490.

依照上述實例 1a 步驟 H 和 I 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：



依照上述實例 1a 步驟 J 製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

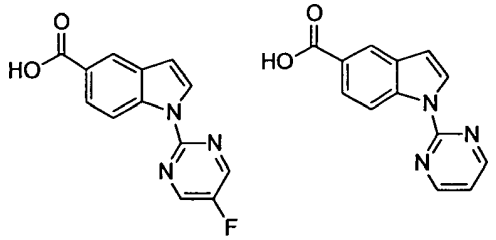
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 567 | 1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): d 7.99 (s, 1H), 7.55-7.21 (m, 12H), 6.73 (s, 1H), 4.37 (bs, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.10 (bs, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.75 (bs, 1H), 3.48 (bs, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 483 |

| | |
|---|---|
| 587 | 1-苯基-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 466 |
| 579 | 1-(2,4-二氟苯基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501 |
| 1356 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚.<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 540 |
| 1408 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 540 |
| 1357 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): d 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J =8.6 Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.54 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.53 (bs, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.14 (bs, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.50 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 540 |

| | |
|---|---|
| 1358 | 1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490 |
| 1359 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 540 |
| 1163 | 1-苯基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473 |
| 1360 | 1-苯基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): d 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.53 (bs, 1H), 4.44-4.28 (m, 4H), 4.15 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.50 (m, 4H).<br>MS *m/z* 490 ($M+H^+$)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473 |
| 1364 | 1-(2,4-二氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508 |

| | |
|---|---|
| 1139 | 1-(2,4-二氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$ ,400MHz): d = 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.93-8.09 (m, 2 H), 7.39-7.64 (m, 2 H), 7.18-7.34 (m, 2 H), 6.98-7.16 (m, 2 H), 6.76 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 4.20-4.51 (m, 3 H), 4.13 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 3.92 (br. s., 3 H), 3.67-3.84 (m, 1 H), 3.18-3.32 (m, 1 H), 2.49 (br. s., 4 H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508 |
| 1061 | 1-(2,4-二氟苯基)-5-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490 |

依照上述實例 1a 步驟 H 和 I 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：

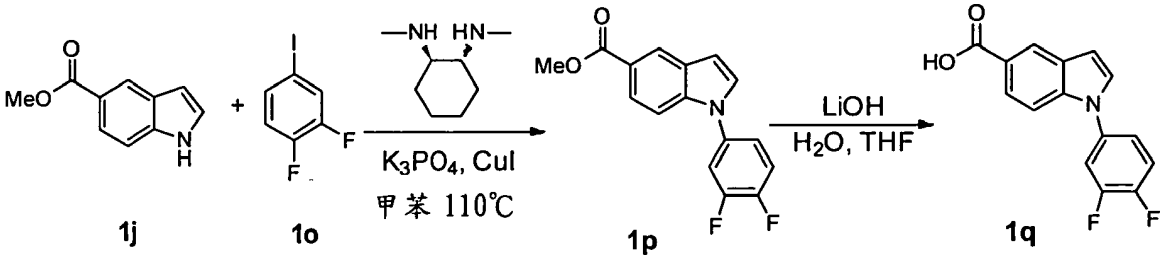


依照上述實例 1a 步驟 J 製程，但在步驟 A 中使用二噁烷作為溶劑，並以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 595 | 5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-嘧啶-2-基-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 467 |
| 598 | 1-(5-氟嘧啶-2-基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 485 |
| 1174 | 1-嘧啶-2-基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1H$ NMR ($CDCl_3$ ,400MHz): d = 8.83 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 4.7 Hz, 2 H), 8.33 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.80-8.02 (m, 2 H), 7.64 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 7.10 (t, J = 4.9 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.03-4.72 (m, 6 H), 3.86 (m, 2 H), 3.08-3.37 (m, 1 H), 2.31-2.68 (m, 3 H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474 |
| 1201 | 1-嘧啶-2-基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474 |
| 1248 | 1-(5-氟嘧啶-2-基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 492 |

| | |
|---|---|
| 1147 | 1-(5-氟嘧啶-2-基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 492 |

實例 1b



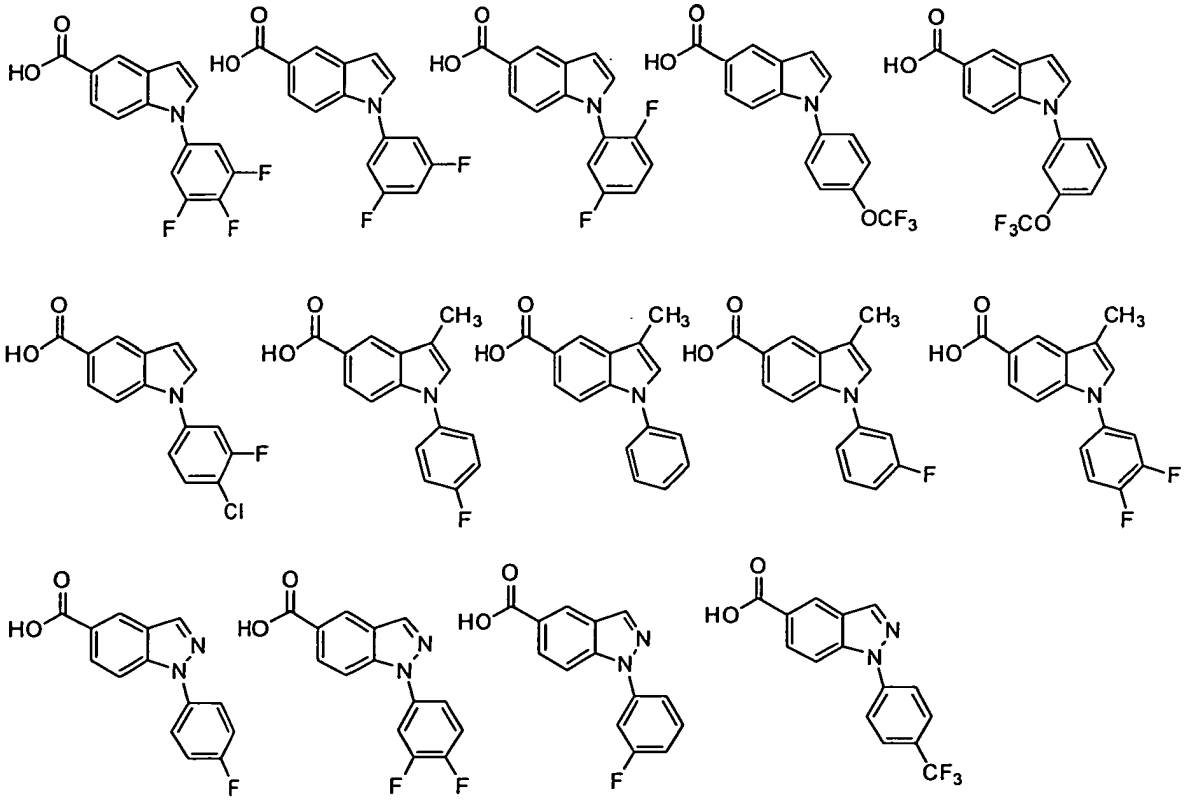

K.**1-(3,4-二氟苯基)-吲哚-5-羧酸甲酯, 1p.** 將吲哚-5-羧酸甲酯 **1j**(2 克, 11.4 毫莫耳)、1-碘-3,4-二氟-苯 **1o** (1.5 毫升, 12.5 毫莫耳)、CuI(0.22 克, 1.14 毫莫耳)、*反式*-N, N'-二甲基環己-1,2-二胺(0.54 毫升, 3.43 毫莫耳)及 $K_3PO_4$(6.06 克, 28.5 毫莫耳)於甲苯(12 毫升)中之混合物於 110°C 加熱 7 小時。將反應混合物以 $CH_2Cl_2$ 稀釋並過濾。將溶液濃縮並將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 20% EtOAc/庚烷)得到 **1p** (3.0 克)。

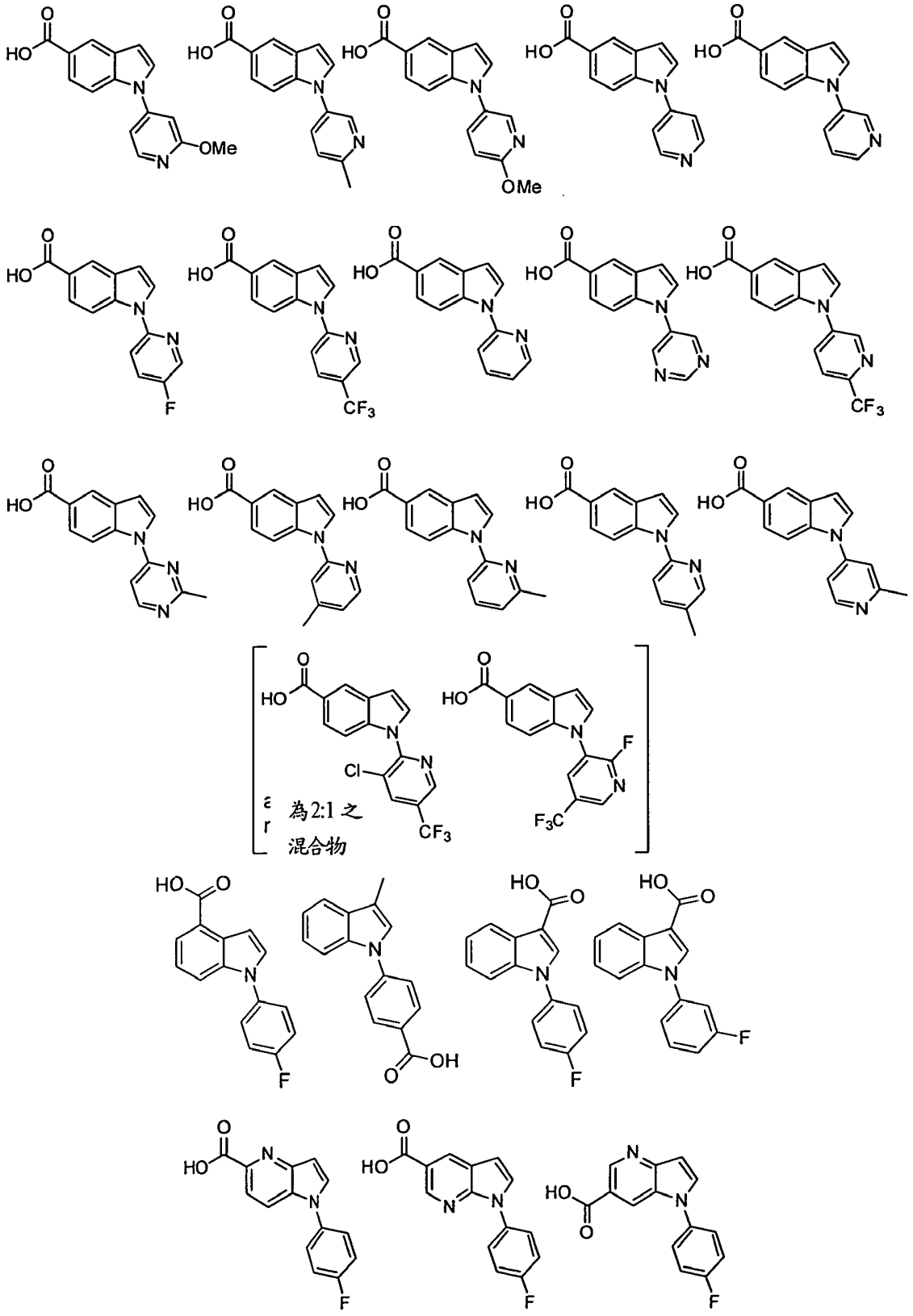
L.**1-(3,4-二氟苯基)-吲哚-5-羧酸, 1q.** 將 1-(3,4-二氟苯基)-吲哚-5-羧酸甲酯 **1p**(3.0 克, 10.4 毫莫耳)及 LiOH (1.0 克, 41.8 毫莫耳)於 THF (120 毫升)和 $H_2O$ (60 毫升)中之混合物於室溫攪拌 5 天。將 10% HCl 水溶液加到反應混合物中調整 pH = 3~4。將生成的混合物以 EtOAc (2x)萃取。將有機溶液以 aq. NaCl 清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥並濃縮，得到 **1q** (2.85 克)。

M.**1-(3,4-二氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚, 化合物 1362.** 標題化

合物，化合物 **1362** 係根據實例 1 使用來自實例 1b 之中間物 **1q** 及實例 1 之中間物 **1g** 作為起始物所製備。$^1$H NMR ($CDCl_3$ ,400MHz): d = 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 7.44-7.64 (m, 3 H), 7.18-7.44 (m, 4 H), 6.75 (d, 1 H), 4.47-4.63 (m, 1 H), 4.19-4.47 (m, 4 H), 4.07-4.19 (m, 1 H), 3.89 (br. s., 2 H), 3.18-3.33 (m, 1 H), 2.50 (t, J = 5.1 Hz, 4 H). MS *m/z* ($M+H^+$) 508.

依照上述實例 1b 步驟 K 和 L 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：






依照上述實例 1b 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合

物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1363 | 1-(3,4-二氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$ ,400MHz): d = 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 11.5, 1.8 Hz, 2 H), 7.44-7.65 (m, 2 H), 7.18-7.42 (m, 4 H), 6.75 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.20-4.46 (m, 3 H), 4.13 (br. s., 1 H), 3.93 (br. s., 3 H), 3.67-3.85 (m, 1 H), 3.17-3.36 (m, 1 H), 2.49 (br. s., 4 H)<br>MS *m/z* 508 ($M+H^+$) |
| 1366 | 1-(3,4-二氟苯基)-5-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$ ,400MHz): d = 9.42-9.61 (m, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.54-7.64 (m, 1 H), 7.45-7.54 (m, 1 H), 7.15-7.43 (m, 4 H), 6.93 (s, 1 H), 6.75 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.52 (br. s., 1 H), 6.18-6.31 (m, 1 H), 4.19-4.42 (m, 3 H), 4.08-4.19 (m, 1 H), 3.90 (br. s., 4 H), 3.24 (s, 1 H), 2.34-2.56 (m, 4 H)<br>MS *m/z* 490 ($M+H^+$) |
| 603 | 5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-吡啶-4-基-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 466.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 630 | 1-(2-甲基吡啶-4-基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 480.1 |
| 1192 | 1-吡啶-3-基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.2 |
| 1247 | 1-吡啶-3-基-5-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 456.3 |
| 1127 | 1-吡啶-4-基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.0 |
| 1072 | 1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 503.2 |
| 1176 | 1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 485.4 |
| 1105 | 1-(6-甲基吡啶-3-基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 487.3 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1181 | 1-(6-甲基吡啶-3-基)-5-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 469.3 |
| 1062 | 5-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 523.2 |
| 1312 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 541.3 |
| 1107 | 1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 503.0 |
| 1263 | 1-嘧啶-5-基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474.1 |
| 1410 | 1-(2-甲基吡啶-4-基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 487.0 |
| 586 | 5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 534.1 |

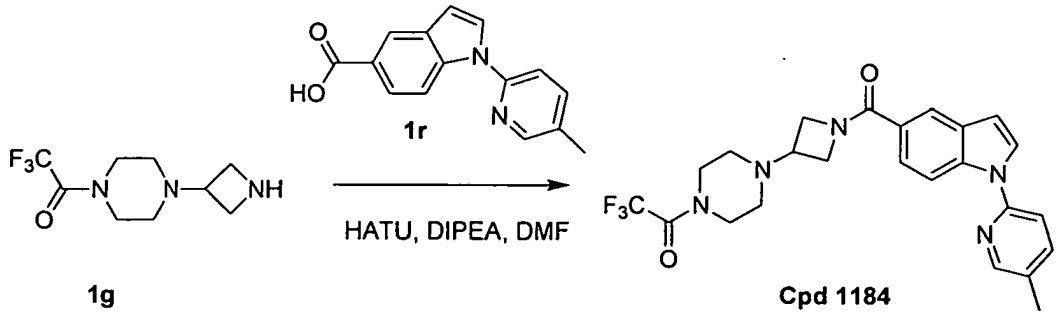
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 596 | 1-(5-氟吡啶-2-基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 484.0 |
| 1135 | 1-吡啶-2-基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.2 |
| 1189 | 1-吡啶-2-基-5-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 455.2 |
| 1073 | 1-(5-甲基吡啶-2-基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.0 |
| 1126 | 1-(6-甲基吡啶-2-基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 487.3 |
| 1128 | 1-(4-甲基吡啶-2-基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 487.2 |
| 1216 | 1-(2-甲基嘧啶-4-基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 488.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1314 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 541.0 |
| 1121 | 1-(5-氟吡啶-2-基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.0 |
| 1197 | 1-(4-甲基吡啶-2-基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 487.1 |
| 1337 | 5-({4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.06 (s, 1H)；8.4 (s, 1H)；7.9-7.68 (m, 8H)；7.4 (ar, 1H)；4.97 (m, 2H)；4.45 (m, 2H)；4.16 (bs, 1H)；<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508.0 |
| 1338 | 5-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (m, 1H)；7.81 (m, 4H)；7.70 (m, 2H)；7.60 (m, 2H)；7.30 (m, 1H)；6.75 (m, 1H)；5.01-4.84 (m, 2H)；4.37 (m, 2H)；4.09 (bm, 1H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 540.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1339 | 5-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 522.2 |
| 1097 | 5-({3-[4-(異噻唑-5-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.44 (s, 1H)；7.94 (s, 1H)；7.80 (m, 2H)；7.69 (m , 2H)；7.59 (m , 2H)；7.49 (m, 2H)；6.77 (m,1H)；4.65-4.15 (bm, 3H)；3.81 (bm, 4H)；3.0 (bm, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 540.2 |
| 1230 | 1-(4-氟苯基)-3-甲基-5-({4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 504.1 |
| 1089 | 1-(4-氟苯基)-3-甲基-5-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, 1H)；7.78 (d, 1H)；7.69 (m, 1H)；7.42 (m, 3H)；7.21 (m, 6H)；4.94 (m, 1H)；4.40 (dd , 1H)；4.25 (dd, 1H)；4.0 (bm, 1H)；3.85 (bm, 3H)；3.15 (bm, 3H)；2.3 (s, 3H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 504.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1120 | 5-({4-[1-(1H-吡咯-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 522.1 |
| 1134 | 1-(3,4-二氟苯基)-3-甲基-5-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.0 (s, 1H)；7.86 (s, 1H)；7.80 (s, 1H)；7.62-7.42 (m, 3H)；7.36 (m, 3H)；5.05 (m, 1H)；4.5 (m, 1H)；4.35 (m, 1H)；4.08 (bm, 1H)；3.94 (bm, 4H)；3.24 (m, 3H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 522.2 |
| 1219 | 1-(3,4-二氟苯基)-3-甲基-5-({4-[1-(1H-吡咯-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465.1 |

實例 1c

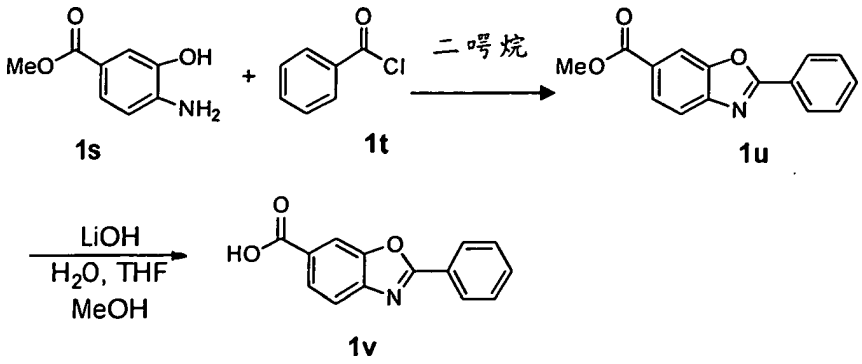



**N.1-(5-甲基吡啶-2-基)-5-({3-[4-(三氟乙醯基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚；化合物 1184.** 標題化合物，化合物 **1184** 係根據實例 1 使用來自實例 1b 之中間物 **1r** 及實例 1 之中間物 **1g** 作為起始物所製備。MS *m/z* ($M+H^+$) 472.1

依照上述實例 1c 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 | 鹽形式 |
|---|---|---|
| 1409 | 1-(5-氯吡啶-2-基)-5-({3-[4-(三氟乙醯基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 492.1 | N-TFA |
| 1199 | 1-(4-甲基吡啶-2-基)-5-({3-[4-(三氟乙醯基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 472.1 | N-TFA |
| 656 | 1-(1-{[3-氯-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(三氟乙醯基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 500.1 | N-TFA |
| 1079 | 1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(三氟乙醯基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 475.2 | N-TFA |

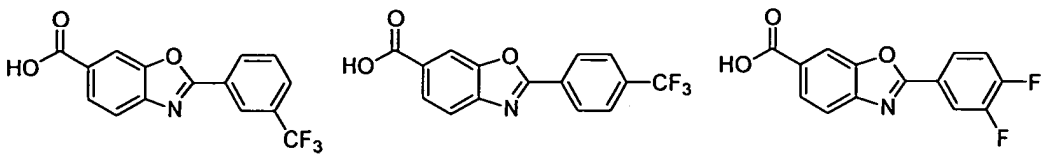
實例 1d




O.**2-苯基-苯并噁唑-6-羧酸甲酯, 1u.** 將 4-胺基-3-羥基-苯甲酸甲酯 **1s** (0.3 克, 1.8 毫莫耳)及苯甲醯氯 **1t** (0.23 毫升, 2.0 毫莫耳)於二噁烷(2.5 毫升)中之混合物於 210°C 微波下加熱 15 min。將反應混合物以 $CH_2Cl_2$ 稀釋並以 $NaHCO_3$ 清洗。將溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥、濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 20% EtOAc/庚烷)得到 **1u** (0.39 克)。

P.**2-苯基-苯并噁唑-6-羧酸, 1v.** 將 2-苯基-苯并噁唑-6-羧酸甲酯 **1u**(0.37 克, 1.46 毫莫耳)及 LiOH(0.10 克, 4.2 毫莫耳)於 THF(4 毫升)、MeOH (4 毫升)及 $H_2O$(4 毫升)中之混合物於室溫攪拌 6 h。將 1N HCl 水溶液加到反應混合物中調整 pH 至 3～4。將生成的混合物以 EtOAc(2x)萃取。將有機溶液以 aq. NaCl 清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥並濃縮，得到 **1t** (0.34 克)。

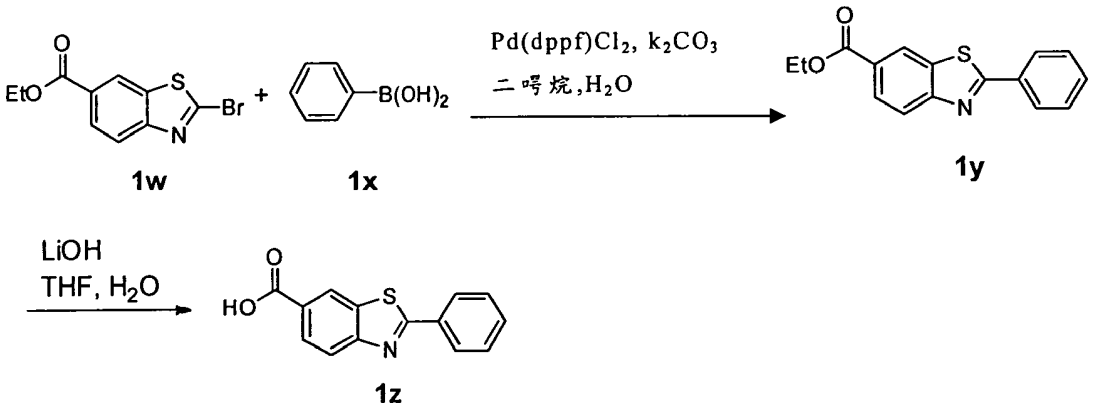
依照上述實例 1d 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：



依照上述實例 1 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1141 | 2-苯基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474 |
| 1151 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 542 |
| 1158 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 542 |

實例 1e

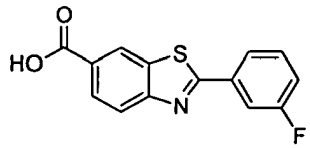



Q.**2-苯基-苯并噻唑-6-羧酸乙酯，1y**.將 2-溴-苯并噻唑-6-羧酸乙酯 **1w** (300 毫克, 1.05 毫莫耳)、苯基硼酸 **1x** (192 毫克, 1.57 毫莫耳)、$K_2CO_3$ (188 毫克, 1.36 毫莫耳)及

$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(43 毫克, 0.05 毫莫耳)於二噁烷 (2 毫升)和 $H_2O$ (0.4 毫升)中之混合物於 120°C 微波下加熱 25 min。將反應混合物以 $CH_2Cl_2$ 稀釋，以 $H_2O$ 清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥並濃縮。以快速管柱層析純化(矽膠, 15% EtOAc/庚烷)得到 **1y** (220 毫克)。

R.**2-苯基-苯并噻唑-6-羧酸, 1z**.將 2-苯基-苯并噻唑-6-羧酸乙酯 **1y**(220 毫克, 0.78 毫莫耳)與 LiOH (74 毫克, 3.1 毫莫耳)於 THF(4 毫升)和 H2O(4 毫升)中攪拌 16 h。將 1N HCl 水溶液加到反應混合物中調整 pH 至 3~4。將生成的混合物以 EtOAc(2x)萃取。將有機溶液以 aq. NaCl 清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥並濃縮，得到 **1z**(200 毫克)。

依照上述實例 1e 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：

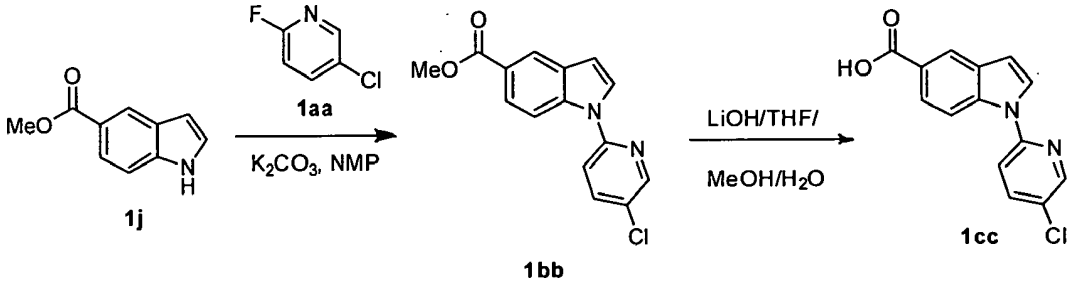



依照上述實例 1 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 592 | 2-苯基-6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噻唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 483 |

| | |
|---|---|
| 1125 | 2-苯基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噻唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): d 8.25 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 3H), 7.88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.74 (d, J =8 Hz, 1H), 7.53 (m, 4H), 4.53 (bs, 1H), 4.4-4.26 (m, 4H), 4.15 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.50 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490 |
| 1187 | 2-苯基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噻唑<br>MS *m/z* 490 ($M+H^+$) |

實例 1f




Q.**1-(5-氯吡啶-2-基)-1H-吲哚-5-羧酸甲酯, 1bb**. 將**1j** (1.14毫莫耳, 200毫克)、**1aa** (1.14毫莫耳, 150毫克)、$K_2CO_3$ (2.28毫莫耳, 315毫克)及NMP (1.5毫升)之混合物於200°C微波下加熱2 h。將混合物倒入水中(50毫升)並以EtOAc萃取。將有機層以水清洗，以$Na_2SO_4$乾燥並於真空下濃縮。以快速管柱層析進行純化(矽膠, 15% EtOAc/庚烷)得到290毫克的**1bb**(290毫克)。

R.**(5-氯吡啶-2-基)-1H-吲哚-5-羧酸, 1cc**. 將**1bb** (0.942

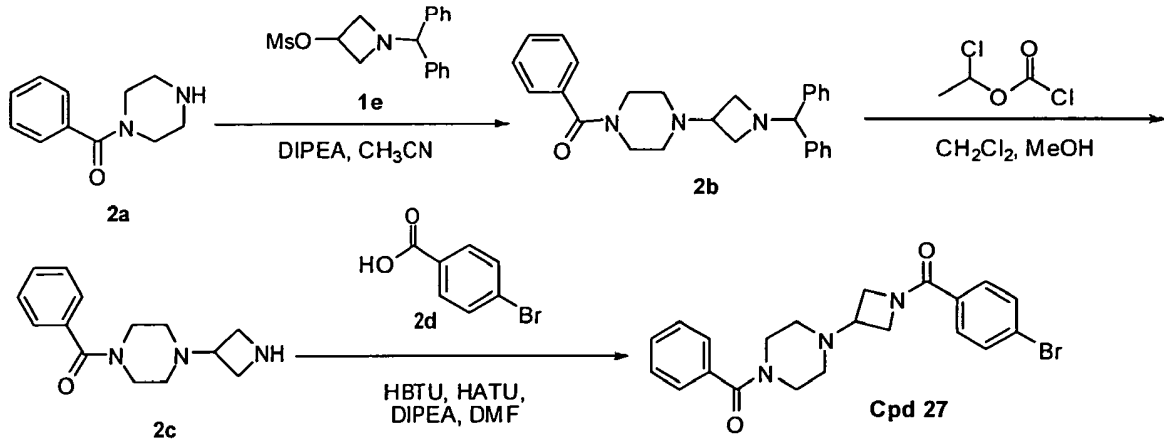
毫莫耳, 270毫克)、LiOH (3.77毫莫耳, 90毫克)、THF (3毫升)、MeOH (3毫升)及$H_2O$(3毫升)之混合物於室溫攪拌至隔夜。以1N HCl水溶液酸化反應混合物至pH = 5。將固體沉澱濾出，以EtOAc清洗並於真空下乾燥，得到202克的**1cc**。

依照上述實例 1 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1313 | 1-(5-氯吡啶-2-基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$) d: 8.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.51 (br. s., 1H), 4.19-4.47 (m, 4H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74-3.95 (m, 2H), 3.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.49 (br. s., 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508.0 |
| 629 | 1-(5-氯吡啶-2-基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1180 | 1-(5-氯吡啶-2-基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$) d: 8.79 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.31-4.47 (m, 1H), 4.16-4.31 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.84-4.04 (m, 3H), 3.80 (br. s., 1H), 3.18-3.31 (m, 1H), 2.47 (br. s., 3H), 2.40 (br. s., 1H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.0 |

實例 2




A.**[4-(1-二苯甲基-吖丁啶-3-基)-哌啡-1-基]-苯基-甲酮, 2b.** 標題化合物 **2b** 係使實例 1 所述之方法，在製程 C 中以化合物 **2a** 取代化合物 **1d** 所製備。將粗化合物 **2b** 以快速管柱層析純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 412.2.



(S)

B.**(4-吖丁啶-3-基-哌啡-1-基)-苯基-甲酮, 2c.** 標題化合物 **2c** 使實例 1 所述之方法，在製程 D 以化合物 **2b** 代化合物 **1f** 製備。將粗化合物 **2c** 用於下個反應無需進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 246.1.

C.**1-{1-[(4-溴苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡, 化合物 27。**標題化合物 **27** 係使實例 1 所述之方法，在製程 E 中以化合物 **2c** 取代化合物 **1g** 及以化合物 **2d** 取代化合物 **1h** 所製備。將粗化合物 **27** 以逆相層析純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 428.1/430.0.

依照上述實例 2 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 28 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[4-(1H-吡咯-1-基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 415.2 |
| 29 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-吡咯啶-1-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 419.2 |
| 30 | N,N-二乙基-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 421.2 |
| 31 | N,N-二甲基-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 393.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 32 | 1-{1-[(4-苯氧基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 442.2 |
| 33 | 1-{1-[(4'-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 444.1 |
| 34 | 1-{1-[(4'-甲氧基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 456.1 |
| 35 | 1-(1-{[4-(苯甲基氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS (*m/z*) ($M+H^+$) 456.1 |
| 36 | 1-{1-[(2'-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 460.2 |
| 37 | 1-環己基-2-甲基-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 486.3 |
| 38 | 1-(1-甲基乙基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 500.3 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 39 | 1-{1-[(3',4'-二氯聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.73 (d, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.50 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 5H), 4.55 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.17 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M^+H^+$) 494.1 ($C_{27}H_{25}Cl_2N_3O_2$ 理論值, 494.43) |
| 40 | N-甲基-N-苯基-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.45-7.56 (m, 7H), 7.41 (t, 2H), 7.22 (m, 3H), 6.80 (d, 2H), 4.27-4.75 (m, 4H), 4.07 (m, 1H), 3.88 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.25 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 455.3 ($C_{28}H_{30}N_4O_2$ 理論值, 454.58) |
| 41 | 1-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]氮咔<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.45-7.57 (m, 7H), 6.73 (d, 2H), 4.28-4.73 (m, 4H), 4.12 (m, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.30 (m, 8H), 1.80 (m, 4H), 1.54 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 447.3 ($C_{27}H_{34}N_4O_2$ 理論值, 446.6) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 42 | 5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-丙基-1H-吲哚<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 431.1 |
| 43 | 1-(聯苯-4-基羰基)-2-苯基-4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>$^1H$ NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.86-7.95 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 4H), 7.21-7.33 (m, 2H), 5.67 (br. s., 1H), 4.51-4.62 (m, 2H), 4.19-4.38 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.54-3.67 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.98-3.12 (m, 2H), 2.79-2.90 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H)；<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.2 ($C_{30}H_{28}N_4O_2S$ 理論值, 508.65) |



(S)

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 44 | 1-(聯苯-4-基羰基)-2-苯基-4-[1-(苯基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>$^1$H NMR (400MHz, MeOD): δ 7.67-7.75 (m, 2H), 7.59-7.67 (m, 4H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 9H), 7.31-7.40 (m, 2 H), 5.73 (br. s., 1 H), 4.34-4.57 (m, 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 4.02-4.18 (m, 2H), 3.69-3.88 (m, 1H), 3.55-3.68 (m, 1H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 1H), 2.43-2.63 (m, 1H)；<br>MS *m/z* ($M^+$) 502.2 ($C_{33}H_{31}N_3O_2$ 理論值, 502.23) |
| 45 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-2-甲基-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 447.29 ($C_{25}H_{26}N_4O_2S$ 理論值, 446.58) |
| 46 | 2-甲基-1-{1-[(4-苯氧基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.2 ($C_{25}H_{26}N_4O_3S$ 理論值, 462.57) |
| 47 | 1-{1-[(4-苯甲基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-2-甲基-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 461.0 ($C_{26}H_{28}N_4O_2S$ 理論值, 460.60) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 48 | 1-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 466.3 ($C_{28}H_{27}N_5O_2$理論值, 465.56) |
| 49 | 1-{1-[(4-氟苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 368.2 ($C_{21}H_{22}FN_3O_2$理論值, 367.43) |
| 50 | N-苯甲基-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-噻唑-2-胺 MS *m/z* ($M+H^+$) 462.2 ($C_{25}H_{27}N_5O_2S$理論值, 461.59) |
| 51 | 9-甲基-3-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-9H-咔唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 453.3 ($C_{28}H_{28}N_4O_2$理論值, 452.56) |
| 52 | N-苯甲基-2-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 455.3 ($C_{28}H_{30}N_4O_2$理論值, 454.58) |
| 53 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-哌啶-1-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 433.3 ($C_{26}H_{32}N_4O_2$理論值, 432.57) |



(S)

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 54 | N-丁基-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 421.2 ($C_{25}H_{32}N_4O_2$理論值, 420.56) |
| 55 | 6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2,3,4,9-四氫-1H-咔唑<br>MS (*m/z*) ($M+H^+$) 443.3 ($C_{27}H_{30}N_4O_2$理論值, 442.57) |
| 56 | 2-[3-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 467.2 ($C_{29}H_{30}N_4O_2$理論值, 466.59) |
| 57 | 2-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.1 ($C_{28}H_{27}F_3N_4O_2$理論值, 508.55) |
| 58 | N-苯基-2-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 441.2 ($C_{27}H_{28}N_4O_2$理論值, 440.55) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 59 | N-(3-氟苯基)-2-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 459.2 ($C_{27}H_{27}FN_4O_2$理論值, 458.54) |
| 60 | 2,3-二甲基-N-[2-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 469.2 ($C_{29}H_{32}N_4O_2$理論值, 468.60) |
| 461 | 1-(1-{[2-(苯甲基氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 456.221 |
| 462 | 1-{1-[(3-苯氧基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 442.3 |
| 463 | 1-{1-[(2-苯氧基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 442.3 |
| 464 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 434.161 |
| 465 | 1-{1-[(3-溴-4-甲氧基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 458.1 |

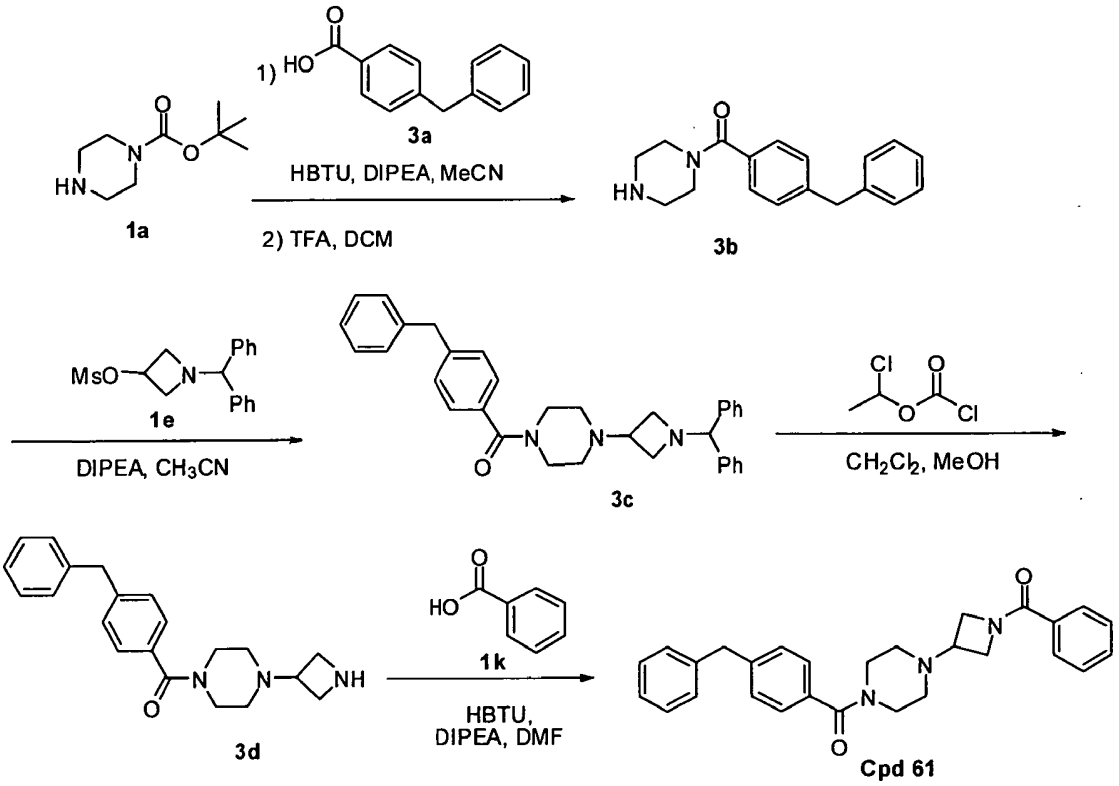
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 466 | 1-{1-[(3-氯-4-甲氧基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 414.151 |
| 467 | 1-{1-[(4-乙氧基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 394.205 |
| 468 | 1-{1-[(3-碘-4-甲氧基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 506.086 |
| 469 | 1-(1-{[4-(1-甲基乙氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 408.221 |
| 470 | 1-(1-{[4-(甲基硫基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 396.167 |
| 471 | 4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基乙酸酯<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 415.136 |
| 472 | 1-(1-{[4-(甲基磺醯基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 428.157 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 539 | N-[3-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]環己甲醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 475.2 |
| 622 | 1-(苯基羰基)-4-[1-({4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 484.0 |
| 531 | N-苯甲基-3-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 455.1 |
| 565 | 1-苯甲基-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)吡啶-2(1H)-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 457.1 |
| 562 | 1-(3-氯苯甲基)-3-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)吡啶-2(1H)-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.1 |
| 627 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[3-(1H-吡咯-1-基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 415.2 |
| 541 | 4-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]嗎啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 435.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1485 | 4-[5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)吡啶-2-基]嗎啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 436.0 |
| 559 | 4-{1-[(4-苯甲基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-2-苯基-1-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 516.1 |
| 628 | 4-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-2-苯基-1-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 502.0 |
| 1404 | 4-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-2-苯基-1-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.1 |
| 1464 | 4-{1-[(4-苯甲基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-2-苯基-1-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 523.1 |
| 1266 | 2-苯甲基-1-(聯苯-4-基羰基)-4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 523.3 |
| 1284 | 2-苯甲基-1-(聯苯-4-基羰基)-4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 523.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 954 | (2R,6S)-2,6-二甲基-1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{[6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.0 |

實例 3




A.**(4-苯甲基-苯基)-哌啡-1-基-甲酮, 3b.** 於化合物 **1a**(1 克, 5.36 毫莫耳)、化合物 **3a** (1.14 克, 5.36 毫莫耳)及 DIPEA(1.38 克, 10.7 毫莫耳)之乙腈(20 毫升)溶液中加入 HBTU(2.64 克, 7.0 毫莫耳)。將反應攪拌 18 h，於該時間中將溶劑於減壓下移除並將粗產物以逆相 HPLC 純化。經凍乾後，將剩餘的固體溶於 DCM (20 毫升)並緩慢加入三氟乙酸(15 毫升)。移除溶劑並將殘餘物置於 1N NaOH 水溶液及

$CHCl_3$ 間分溶。將有機層分離，乾燥($MgSO_4$)，過濾及然後濃縮，得到化合物 **3b** (1.21 克)。

B.**[4-(1-二苯甲基-吖丁啶-3-基)-哌啡-1-基]-4-苯甲基-苯基-甲酮, 3c.** 標題化合物 **3c** 係使用實例 1 所述之方法，在製程 C 中以化合物 **3b** 取代化合物 **1d** 所製備。

C.**(4-吖丁啶-3-基-哌啡-1-基)-4-苯甲基-苯基-甲酮, 3d.** 標題化合物 **3d** 係使用實例 1 所述之方法，在製程 D 中以化合物 **3c** 取代化合物 **1f** 所製備。

D.**1-[(4-苯甲基苯基)羰基]-4-[1-(苯基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡, 化合物 61.** 使用實例 2 所述之方法，在製程 D 中以化合物 **3d** 取代化合物 **2c**，以苯甲酸(化合物 **1k**)取代化合物 **2d**，及以 HBTU 取代 HATU，將化合物 3d 轉變為標題化合物 61。$^1$H NMR (400MHz, MeOD): δ 7.64 (d, $J$ = 1.7 Hz, 2 H), 7.51-7.58 (m, 1 H), 7.48 (br. s., 2 H), 7.38 (s, 2 H), 7.33 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2 H), 7.25 (br. s., 2 H), 7.20 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3 H), 4.51-4.64 (m, 1 H), 4.33-4.51 (m, 2 H), 4.20-4.33 (m, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.86-3.96 (m, 2 H), 3.69-3.86 (m, 3 H), 3.07 (br. s., 4 H)；MS $m/z$ ($M+H^+$) 440.2 ($C_{28}H_{29}N_3O_2$ 理論值, 439.56)

依照上述實例 3 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

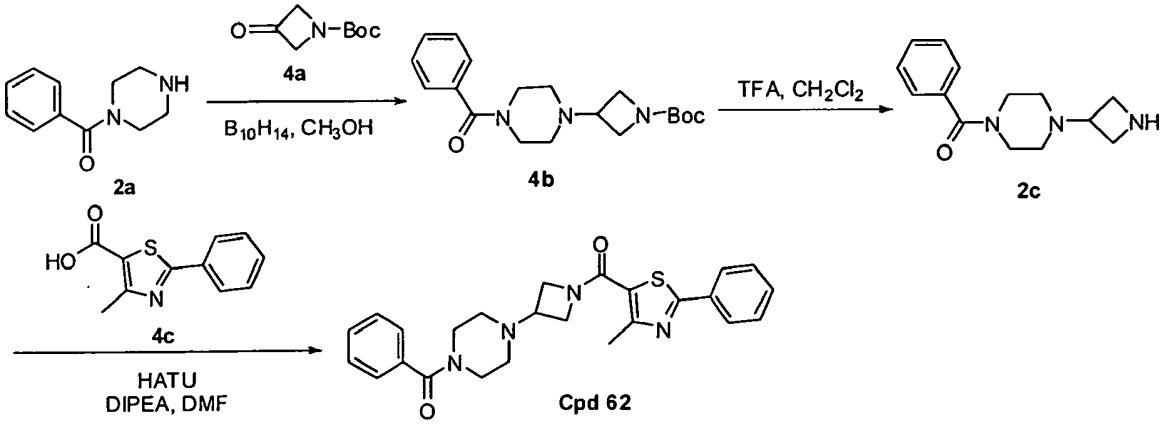
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1246 | 1-(聯苯-4-基羰基)-4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS $m/z$ ($M+H^+$) 433.1 |

| | |
|---|---|
| 1235 | 1-(聯苯-4-基羰基)-4-[1-(異噻唑-5-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 433.2 |
| 1242 | 1-(聯苯-4-基羰基)-4-{1-[(3-氟苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 444.1 |
| 1236 | 1-(聯苯-4-基羰基)-4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 433.2 |
| 1383 | 1-(聯苯-4-基羰基)-4-[1-(1H-吡咯-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 414.0 |
| 1276 | 1-(聯苯-4-基羰基)-4-[1-(1,2,3-噻二唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 434.0 |
| 1292 | 1-(聯苯-4-基羰基)-4-[1-(1H-吡咯-3-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 413.0 |
| 1400 | 2-({3-[4-(聯苯-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)嘧啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 428.1 |
| 1283 | 1-(聯苯-4-基羰基)-4-[1-(1,3-噁唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 417.0 |

| | |
|---|---|
| 676 | 1-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-{[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 481.1 |
| 722 | 1-[1-(1H-吡咯-2-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-{[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 462.1 |
| 741 | 1-[1-(1H-吡咯-3-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-{[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 461.0 |
| 716 | 1-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-{[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 481.0 |
| 703 | 1-[1-(異噻唑-5-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-{[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 481.0 |
| 921 | 1-[1-(1,2,5-噁二唑-3-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-{[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 466.1 |
| 753 | 1-[1-(1,2,3-噻二唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-{[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 482.2 |

| | |
|---|---|
| 1067 | 1-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501.0 |
| 1243 | 1-[1-(1H-吡咯-3-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 483.0 |
| 1166 | 1-[1-(1H-吡咯-2-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 483.0 |
| 1402 | 4-(聯苯-4-基羰基)-2-苯基-1-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.0 |
| 1401 | 4-(聯苯-4-基羰基)-2-苯基-1-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.0 |

實例 4




**A.3-(4-苯甲醯基-哌啡-1-基)-吖丁啶-1-羧酸第三丁酯，**

**4b.** 於 1-Boc-吖丁啶-3-酮(化合物 **4a**)和化合物 **2a** 之 $CH_3OH$

溶液中於室溫下加入癸硼烷。將反應混合物於室溫攪拌 18 h。於減壓下移除溶劑，並將粗化合物 **4b** 用於後續的反應無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 346.2.

B.**(4-吖丁啶-3-基-哌啡-1-基)-苯基-甲酮, 2c.** 標題化合物 **2c** 係使用實例 1 所述之方法，在製程 B 中以化合物 **4b** 取代化合物 **1c** 所製備。將粗化合物 **2c** 用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 246.1.

C.**1-{1-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡, 化合物 62.** 標題化合物 **62** 係使用實例 1 所述之方法，在製程 E 中以化合物 **2c** 取代化合物 **1g** 及以化合物 **4c** 取代化合物 **1h** 所製備。將粗化合物 **62** 以逆相層析純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 447.1.

依照上述實例 4 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 63 | 1-{1-[(4-甲基-2-噻吩-2-基-1,3-噻唑-5-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 453.1 |
| 64 | 1-(1-{[4-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 461.2 |
| 65 | 1-[1-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 515.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 66 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(3-噻吩-2-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 432.1 |
| 67 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-噻吩-2-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 432.1 |
| 68 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(3-吡啶-2-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 427.2 |
| 69 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(3-吡啶-3-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 427.2 |
| 70 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(3-吡啶-4-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 427.2 |
| 71 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-吡啶-3-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 427.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 72 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.81 (d, 1H), 7.64-7.77 (m, 3H), 7.59 (t, 1H), 7.42-7.54 (m, 7H), 7.36 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.19 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 494.2 ($C_{28}H_{26}F_3N_3O_2$ 理論值, 493.53) |
| 73 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[2'-(三氟甲基)聯苯-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 494.2 |
| 74 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[4'-(三氟甲基)聯苯-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 494.2 |
| 75 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[4'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.74-7.89 (m, 8H), 7.46-7.54 (m, 5H), 4.68 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.88 (m, 4H), 3.23 (m, 4H))；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 494.2 ($C_{28}H_{26}F_3N_3O_2$ 理論值, 493.53) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 76 | 4'-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-甲腈<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 451.0 |
| 77 | 1-{1-[(3'-氯聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.77-7.86 (m, 3H), 7.68-7.76 (m, 3H), 7.43-7.58 (m, 7H), 4.60 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.29-3.94 (m, 6H), 3.06 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 460.0 ($C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ 理論值, 459.98) |
| 78 | 1-{1-[(4'-氯聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 460.0 |
| 79 | 1-{1-[(3',5'-二氯聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.87 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.67 (t, 1H), 7.48 (m, 5H), 4.67 (m, 1H), 4.58 (t, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.25-3.93 (m, 6H), 3.06 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 494.1 ($C_{27}H_{25}Cl_2N_3O_2$ 理論值, 494.43) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 80 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(5-苯基吡啶-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 427.2 |
| 81 | 1-{1-[(2-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 444.1 |
| 82 | 4'-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-4-甲腈<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 451.2 |
| 83 | 1-{1-[(4'-溴聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.25-7.74 (m, 13H), 4.08-4.59 (m, 4H), 3.43-3.97 (m, 5H), 2.92 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 504.0/506.1 ($C_{27}H_{26}BrN_3O_2$ 理論值, 504.43) |
| 474 | 1-(1-{[2-(4-氯苯氧基)吡啶-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 477.2 |
| 473 | 1-{1-[3-(4-甲基苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 392.3 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 84 | 1-{1-[3-(4-氯苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 412.21 ($C_{23}H_{26}ClN_3O_2$ 理論值, 411.92) |
| 85 | 1-{1-[3-(4-溴苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 456.15 ($C_{23}H_{26}BrN_3O_2$ 理論值, 456.38) |
| 86 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{3-[4-(三氟甲基)苯基]丙醯基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 446.23 ($C_{24}H_{26}F_3N_3O_2$ 理論值, 445.48) |
| 87 | 1-{1-[3-(3-氯苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 412.18 ($C_{23}H_{26}ClN_3O_2$ 理論值, 411.92) |
| 88 | 1-{1-[3-(2-氯苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 412.21 ($C_{23}H_{26}ClN_3O_2$ 理論值, 411.92) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 89 | 1-{1-[3-(2,6-二氯苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 446.16 ($C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_2$ 理論值, 446.37) |
| 90 | 1-{1-[3-(1,3-苯并二噁唑-5-基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 422.2 ($C_{24}H_{27}N_3O_4$ 理論值, 421.49) |
| 91 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(2E)-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}丙-2-烯醯基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 476.20 ($C_{24}H_{24}F_3N_3O_2S$ 理論值, 475.54 |
| 92 | 1-(1-{3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]丙醯基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 514.18 ($C_{25}H_{25}F_6N_3O_2$ 理論值, 514.18) |
| 93 | 1-[1-(3-萘-1-基丙醯基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 428.27 ($C_{27}H_{29}N_3O_2$ 理論值, 427.54) |
| 94 | 1-{1-[3-(3,4-二氯苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡. LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 448.16 ($C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_2$ 理論值, 446.38) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 95 | 1-{1-[3-(4-苯氧基苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 470.29 ($C_{29}H_{31}N_3O_3$ 理論值, 469.59) |
| 96 | 1-{1-[(4-氯苯氧基)乙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 414.21 ($C_{22}H_{24}ClN_3O_3$ 理論值, 413.91) |
| 97 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[3-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)丙醯基]吖丁啶-3-基}哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 488.32 ($C_{31}H_{41}N_3O_2$ 理論值, 487.69) |
| 98 | 1-{1-[3-(2-溴苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 458.18 ($C_{23}H_{26}BrN_3O_2$ 理論值, 456.39 |
| 99 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙醯基}吖丁啶-3-基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 464.26 ($C_{23}H_{24}F_3N_3O_4$ 理論值, 475.54 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 100 | N-環丙基-4-(3-酮基-3-{3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}丙基)苯磺醯胺.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 497.23 ($C_{26}H_{32}N_4O_4S$ 理論值, 496.21 |
| 101 | N-(環己基甲基)-N-甲基-4-(3-酮基-3-{3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}丙基)苯胺.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 503.37 ($C_{31}H_{42}N_4O_2$ 理論值, 502.71 |
| 102 | 1-[1-(1-苯并噻吩-2-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 406.2 ($C_{23}H_{23}N_3O_2S$ 理論值, 405.52 |
| 103 | 1-{1-[(2E)-3-(2-氯苯基)丙-2-烯醯基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 410.29 ($C_{23}H_{24}ClN_3O_2$ 理論值, 409.92 |
| 104 | 1-{1-[(2E)-3-(2-溴苯基)丙-2-烯醯基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 456.16 ($C_{23}H_{24}BrN_3O_2$ 理論值, 454.37 |

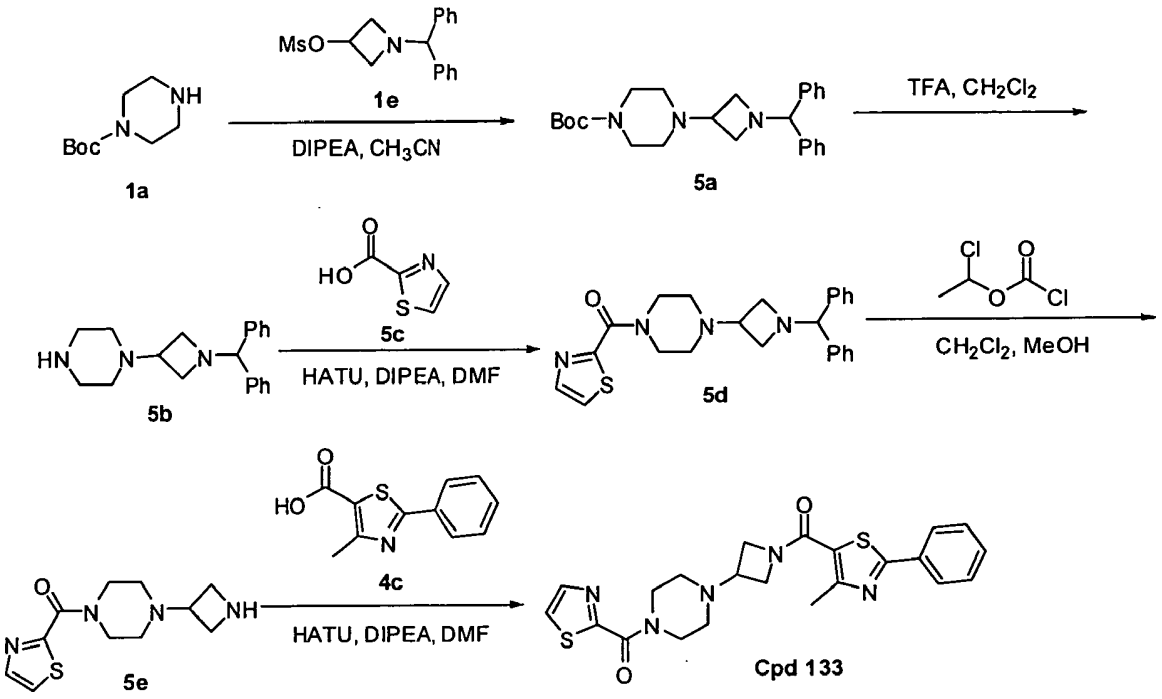
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 105 | 1-{1-[(2E)-3-萘-2-基丙-2-烯醯基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 426.32 ($C_{27}H_{27}N_3O_2$ 理論值, 425.54 |
| 106 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-苯基環己基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 432.38 ($C_{27}H_{33}N_3O_2$ 理論值, 431.58 |
| 107 | 3-甲基-2-苯基-8-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-4H-吮唏-4-酮.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 508.31 ($C_{31}H_{29}N_3O_4$ 理論值, 507.59 |
| 108 | 苯基[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)環己基]甲酮.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 460.35 ($C_{28}H_{33}N_3O_3$ 理論值, 459.59) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 109 | 4-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]哌啶-1-羧酸第三-丁酯<br>$^1$H NMR (300 MHz, MeOD): δ 7.55 (Ar, 2H), 7.4 (m, 5H). 7.25 (ar, 2H), 4.5 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.1 (m, 3H), 3.7 (bm, 4H), 3.0 (bm, 4H), 2.7 (m, 4H), 1.7 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.4 (s, 9H).<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 533.33 ($C_{31}H_{40}N_4O_4$ 理論值, 532.69 |
| 110 | 1-{1-[(2-苯氧基吡啶-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡. LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 443.28 ($C_{26}H_{26}N_4O_3$ 理論值, 442.52 |
| 111 | 3-[2-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]吡咯啶-1-羧酸第三丁酯<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 519.35 ($C_{30}H_{38}N_4O_4$ 理論值, 518.66) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 496 | [4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]胺甲酸第三丁酯<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 4.25 - 4.34 (m, 1H), 4.17 - 4.26 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.97 - 4.08 (m, 1H), 3.81 - 3.95 (m, 1H), 3.68 - 3.80 (m, 1H), 3.32 - 3.61 (m, 2H), 3.15 - 3.27 (m, 1H), 2.16 - 2.59 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)<br>MS (*m/z*) ($M+H^+$) 465.2 |
| 619 | 1-(1-{[2-(4-氯苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 481.0 |
| 618 | 1-[1-({4-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515.1 |
| 620 | 1-(1-{[2-(3-氯苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 481.0 |
| 621 | 1-(1-{[2-(4-氟苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 625 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[2-苯基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 485.1 |
| 623 | 1-{1-[(2-甲基-5-苯基呋喃-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 430.2 |
| 624 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[5-苯基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 484.0 |
| 558 | 1-[1-({2-[(4-氯苯氧基)甲基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 511.1 |
| 626 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 484.2 |

實例 5




A.**4-(1-二苯甲基-吖丁啶-3-基)-哌啡-1-羧酸*第三丁酯*, 5a.** 標題化合物 **5a** 係使用實例 1 所述之方法，在製程 C 中以化合物 **1a** 取代化合物 **1d** 所製備。將粗化合物 **5a** 用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 408.1.

B.**1-(1-二苯甲基-吖丁啶-3-基)-哌啡, 5b.** 標題化合物 5b 係使用實例 1 所述之方法，在製程 B 中以化合物 **5a** 取代化合物 **1c** 所製備。將粗化合物 **5b** 用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 208.1.

C.**[4-(1-二苯甲基-吖丁啶-3-基)-哌啡-1-基]-噻唑-2-基-甲酮, 5d.** 標題化合物 **5d** 係使用實例 1 所述之方法，在製程 E 中以化合物 **5b** 取代化合物 **1g** 及以化合物 **5c** 取代化合物 **1h** 所製備。將粗化合物 **5d** 以快速管柱層析純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 419.2.

D.**(4-吖丁啶-3-基-哌啡-1-基)-噻唑-2-基-甲酮, 5e.** 標題化合物 5e 係使用實例 1 所述之方法，在製程 D 中以化合物

**5d** 取代化合物 **1f** 所製備。將粗化合物 **5e** 用於下個反應無需進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 253.2.

E.**1-{1-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡，化合物 133**. 標題化合物 **133** 係使用實例 1 所述之方法，在製程 E 中以化合物 **5e** 取代化合物 **1g** 及以化合物 **4c** 取代化合物 **1h** 所製備。將粗化合物 **133** 以逆相層析純化。$^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.98 (m, 3H), 7.89 (d, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 4.80 (m, 1H), 4.41-4.69 (m, 4H), 4.09 (m, 3H), 3.35 (m, 5H), 2.68 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 454.2 ($C_{22}H_{23}N_5O_2S_2$ 理論值, 453.59).

依照上述實例 5 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 134 | 1-{1-[(4-甲基-2-噻吩-2-基-1,3-噻唑-5-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡 $^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.35-4.69 (m, 4H), 4.07 (m, 3H), 3.33 (m, 5H), 2.62 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 460.0 ($C_{20}H_{21}N_5O_2S_3$ 理論值, 459.61) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 135 | 1-(1-{[4-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.98 (d, 1H), 7.82-7.91 (m, 3H), 7.32 (d, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.40-4.66 (m, 4H), 4.08 (m, 3H), 3.34 (m, 5H), 2.66 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 468.1 ($C_{23}H_{25}N_5O_2S_2$ 理論值, 467.62) |
| 136 | 1-[1-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 8.19 (d, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 4.25-4.76 (m, 5H), 3.95 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.99 (m, 3H), 2.69 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 522.2 ($C_{23}H_{22}F_3N_5O_2S_2$ 理論值, 521.59) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 137 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-{1-[(3-噻吩-2-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.83 (dt, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.47 (dd, 2H), 7.13 (dd, 1H), 4.30-4.79 (m, 5H), 4.02 (m, 3H), 3.24 (m, 5H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 439.0 ($C_{22}H_{22}N_4O_2S_2$ 理論值, 438.57) |
| 138 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-{1-[(4-噻吩-2-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.51 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 4.28-4.82 (m, 5H), 4.02 (m, 3H), 3.25 (m, 5H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 439.1 ($C_{22}H_{22}N_4O_2S_2$ 理論值, 438.57) |
| 139 | 1-{1-[(3-吡啶-2-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 434.0 |
| 140 | 1-{1-[(3-吡啶-3-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 434.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 141 | 1-{1-[(3-吡啶-4-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 434.0 |
| 142 | 1-{1-[(4-吡啶-3-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 434.0 |
| 143 | 5-[3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]嘧啶<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 435.0 |
| 144 | 5-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]嘧啶<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 435.0 |
| 145 | 2-[3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]嘧啶<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 435.0 |
| 146 | 2-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]嘧啶<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 435.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 147 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{[2'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 4.33-4.82 (m, 5H), 4.04 (m, 3H), 3.27 (m, 5H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 501.0 ($C_{25}H_{23}F_3N_4O_2S$ 理論值, 500.55) |
| 148 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{[2'-(三氟甲基)聯苯-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.73 (dt, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.49-7.64 (m, 4H), 7.39 (d, 1H), 4.30-4.81 (m, 5H), 4.03 (m, 3H), 3.25 (m, 5H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 501.0 ($C_{25}H_{23}F_3N_4O_2S$ 理論值, 500.55) |
| 149 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{[4'-(三氟甲基)聯苯-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 501.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 150 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{[4'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.76-7.89 (m, 9H), 4.62-4.77 (m, 5H), 3.97 (m, 3H), 3.13(m, 5H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 501.0 ($C_{25}H_{23}F_3N_4O_2S$ 理論值, 500.55) |
| 151 | 1-(1-{[3-(6-溴吡啶-2-基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 8.34 (t, 1H), 8.21 (dt, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72-7.82 (m, 2H), 7.54-7.67 (m, 2H), 4.26-4.68 (m, 6H), 3.84-4.06 (m, 3H), 3.13 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 512.0/513.9 ($C_{23}H_{22}BrN_5O_2S$ 理論值, 512.43) |
| 152 | 1-(1-{[3-(5-硝基吡啶-2-基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 479.0 |
| 153 | 1-(1-{[4-(5-硝基吡啶-2-基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 479.0 |
| 154 | 1-(1-{[5-(4-氟苯基)吡啶-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 452.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 155 | 1-(1-{[2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 458.0 |
| 156 | 1-(1-{[2-(3-氟苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 458.0 |
| 157 | 1-(1-{[2-(2,4-二氯苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 507.9 |
| 158 | 1-(1-{[2-(3,5-二氯苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 8.31 (s, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.93 (m, 3H), 3.17 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 507.9 ($C_{21}H_{19}Cl_2N_5O_2S_2$ 理論值, 508.45) |
| 159 | 1-(1-{[2-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 470.0 |
| 160 | 1-{1-[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 440.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 161 | 4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-甲腈<br>$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.10 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.78-7.86 (m, 3H), 7.68-7.77 (m, 3H), 7.46-7.58 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.27-3.87 (m, 6H), 3.12 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 458.1 ($C_{25}H_{23}N_5O_2S$ 理論值, 457.56) |
| 162 | 1-{1-[(3'-氯聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.10 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.78-7.86 (m, 3H), 7.68-7.77 (m, 3H), 7.46-7.58 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.30-3.84 (m, 6H), 3.08 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 467.1 ($C_{24}H_{23}ClN_4O_2S$ 理論值, 466.99) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 163 | 1-{1-[(4'-氯聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.98 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.66 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 4.71 (m, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.02 (m, 3H), 3.23 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 467.1 ($C_{24}H_{23}ClN_4O_2S$ 理論值, 466.99) |
| 164 | 1-{1-[(3',5'-二氯聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.88 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.55 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 4.57 (m, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.03 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 501.0 ($C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_2S$ 理論值, 501.44) |
| 165 | 1-{1-[(5-苯基吡啶-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 434.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 166 | 1-{1-[(2-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.37-7.67 (m, 8H), 4.66 (m, 3H), 4.53 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.07 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 451.0 ($C_{24}H_{23}FN_4O_2S$ 理論值, 450.54) |
| 167 | 4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-4-甲腈<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.98 (d, 1H), 7.77-7.92 (m, 9 H), 4.63-4.79 (m, 3H), 4.57 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.90- 4.13 (m, 3 H), 3.19 (m, 4 H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 458.1 ($C_{25}H_{23}N_5O_2S$ 理論值, 457.56) |
| 168 | 1-{1-[(4'-溴聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.62 (dd, 4H), 4.67 (m, 3H), 4.51 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.10 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 511.0/513.0 ($C_{24}H_{23}BrN_4O_2S$ 理論值, 511.44) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 169 | 1-{1-[(5-苯基吡啶-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 434.1 |
| 170 | 1-{1-[(2-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.37-7.67 (m, 8H), 4.70 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.99 (m, 1H), 3.17 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 451.0 ($C_{24}H_{23}FN_4O_2S$ 理論值, 450.54) |
| 171 | 4'-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-4-甲腈<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 458.1 |
| 172 | 1-{1-[(4'-溴聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.61 (dd, 4H), 4.68 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.15 (m, 4H), 4.04 (m, 1H), 3.22 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 511.0/513.0 ($C_{24}H_{23}BrN_4O_2S$ 理論值, 511.44) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 475 | 1-{1-[(4-苯基環己基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 439.2 |
| 476 | 3-甲基-2-苯基-8-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-4H-吃唏-4-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515.2 |
| 477 | 1-[1-(3-苯基丙-2-炔醯基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 381.1 |
| 478 | 苯基-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)環己基]甲酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 467.2 |
| 479 | 1-[1-({2-[(4-甲基苯基)硫基]吡啶-3-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 480.1 |
| 298 | 1-(1-{[5-(4-甲基苯基)-1H-吡咯-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 436.2 |
| 112 | 2-甲基-4-{1-[(4-苯氧基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-1-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.2 ($C_{25}H_{26}N_4O_3S$ 理論值, 462.57) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 113 | 2-甲基-4-{1-[(3-苯氧基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-1-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.2 ($C_{25}H_{26}N_4O_3S$ 理論值, 462.57) |
| 114 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-2-苯基-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.0 ($C_{30}H_{28}N_4O_2S$ 理論值, 508.65) |
| 115 | 4-{1-[(4-苯甲基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-2-甲基-1-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 461.0 ($C_{26}H_{28}N_4O_2S$ 理論值, 460.60) |
| 116 | 4-[1-(聯苯-3-基羰基)吖丁啶-3-基]-2-甲基-1-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 446.9 ($C_{25}H_{26}N_4O_2S$ 理論值, 446.58) |
| 117 | 4-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-2-甲基-1-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* (M+H+) 447.3 ($C_{25}H_{26}N_4O_2S$ 理論值, 446.58) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 489 | 1-(1-{[2-(4-氯苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.81-8.02 (m, 4H), 7.52 (d, 2H), 4.30-4.64 (m, 6H) 3.84-4.09 (m, 3H), 3.10-3.29 (m, 4H), 2.67 (s, 3H)；<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 488.1 ($C_{22}H_{22}ClN_5O_2S_2$ 理論值, 488.03) |
| 490 | 1-(1-{[2-(3-氯苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.95-8.05 (m, 2H), 7.84-7.94 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 2H), 4.32-4.84 (m, 6H) 3.92-4.09 (m, 3H), 3.15-3.27 (m, 4H), 2.68(s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 488.1 ($C_{22}H_{22}ClN_5O_2S_2$理論值, 488.03) |
| 485 | 1-[1-({4-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 1H), 8.16-8.36 (m, 3H), 7.79-7.89 (m, 1H), 7.66-7.78 (m, 1H), 4.23-4.76(m, 4H) 3.84-4.22 (m, 5H), 3.04-3.22 (m, 4H), 2.70(s, 3H)；<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 522.2 ($C_{23}H_{22}F_2N_5O_2S_2$ 理論值, 521.59) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 744 | 2,3-二甲基-N-[2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 476.1 |
| 1297 | 1-{1-[(1,5-聯苯-1H-吡唑-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 499.1 |
| 768 | 2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 516.2 |
| 781 | N-苯基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 448.0 |
| 1460 | N-(3-溴苯基)-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯甲醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 552.0/554.0 |
| 1214 | 1-(1-{[5-甲基-2-(4-甲基苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 452.1 |
| 754 | N-(3-氟苯基)-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 466.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1103 | 1-(1-{[5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 615.0 |
| 886 | 1-[1-(啡噁噻-2-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 479.1 |
| 1301 | 1-(1-{[1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 469.1 |
| 1164 | 1-{1-[(1,5-聯苯-1H-吡唑-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 499.1 |
| 1218 | 1-(1-{[2-(4-氯苯基)-5-甲基-2H-1,2,3-三azol-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 472.1 |
| 843 | 4-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]硫嗎啉 1,1-二氧化物<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 815 | 4-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]嗎啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 442.0 |
| 1249 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-[1-({4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.1 |
| 1300 | 1-{1-[(2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 424.0 |
| 646 | 4-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)哌啶-1-基]苯甲腈<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465.1 |
| 763 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2,3,4,9-四氫-1H-咔唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 450.1 |
| 750 | 9-甲基-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-9H-咔唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 460.2 |
| 795 | N-苯甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-噻唑-2-胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 469.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1225 | 1-(1-{[1-(3,4-二氯苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 519.0 |
| 636 | 1-(1-十六醯基吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.4 |
| 687 | 1-丙基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 438.3 |
| 776 | 1-{1-[(3,5-二-第三丁基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 469.4 |
| 637 | 1-(1-{[4-(4-氯苯基)環己基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.2 |
| 672 | 1-{1-[(4-第三-丁基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 413.3 |
| 669 | 1-{1-[(4-吡咯啶-1-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 426.3 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 887 | 1-(1-{[4-(1,1-二甲基丙基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 427.2 |
| 1434 | 1-[1-(4-苯基丁醯基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 399.3 |
| 888 | 1-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]氮啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 454.4 |
| 889 | 1-{1-[(4-環己基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 439.2 |
| 890 | 1-{1-[(1-氯萘并[2,1-b]噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 497.1 |
| 891 | 1-(1-{[4-(2-甲基丙基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 413.3 |
| 892 | 1-{1-[(4-庚基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 455.3 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 893 | 1-{1-[(4-戊基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 427.2 |
| 655 | 1-{1-[(4-丙基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 399.1 |
| 894 | 1-{1-[(4-丁基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 413.3 |
| 849 | 1-{1-[(5-第三丁基-2-甲氧基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 443.2 |
| 639 | 1-{1-[(5Z,8Z,11Z,14Z)-二十碳-5,8,11,14-四烯醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 539.4 |
| 641 | 1-{1-[(9Z)-十八-9-烯醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 517.3 |
| 638 | 1-{1-[(9Z,12Z)-十八-9,12-二烯醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515.4 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1017 | 苯基[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]甲酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 461.1 |
| 1082 | 1-[1-({4-[4-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 534.2 |
| 1245 | 1-[1-({4-[5-(4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 500.1 |
| 1326 | 1-(1-{[4-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 516.2 |
| 1327 | 3-(4-氯苯基)-2-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 587.3 |
| 1179 | 1-(1-{[4-(4,5-聯苯-1H-咪唑-2-基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 575.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 693 | 1-(1-{[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 475.0 |
| 667 | 4-(3-氯苯基)-8-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-3a,4,5,9b-四氫-3H-環戊[c]喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 560.2 |
| 1328 | 1-[1-({4-[4-(2-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 550.0 |
| 1329 | 1-[1-({4-[4-(2,4-二氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 584.1 |
| 640 | 1-(1-二十醯基吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 547.3 |
| 1156 | 1-[1-({4-[5-(4-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1330 | 2-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-2,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 607.3 |
| 826 | 7-氯-2-甲基-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 456.1 |
| 797 | 6-氯-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 442.2 |
| 787 | 7-氯-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 442.2 |
| 835 | 6-氯-2-甲基-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 456.1 |
| 743 | 6,7-二氯-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 476.1 |
| 1331 | 1-[1-({4-[4-(3,4-二氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 584.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 727 | 1-{1-[(4-溴-3-甲基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 447.1/449.1 |
| 786 | 1-{1-[(4-溴-2-甲基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 447.1/449.1 |
| 766 | 1-{1-[(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 427.2 |
| 658 | N,N-二丙基-4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯磺醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 520.2 |
| 816 | N-乙基-2-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]乙醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 458.3 |
| 874 | 苯基[5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吡咯-3-基]甲酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 450.1 |
| 1332 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-{1-[(4-{4-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 584.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1333 | 2-苯基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 472.2 |
| 1083 | 1-(1-{[5-(4-氯苯基)-1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 601.0 |
| 788 | 1-(1-{[2,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 456.1 |
| 702 | 2-氯-5-氟-N-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]苯甲醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 529.0 |
| 770 | 1-[1-(3,4-二氫-2H-1,5-苯并二氧環庚烯-7-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 429.1 |
| 783 | 2-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噻唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 428.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 694 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-[1-({4-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 469.2 |
| 836 | N-{2-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]乙基}乙醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 458.3 |
| 730 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 455.1 |
| 1334 | 1-[1-({4-[4-(4-氯苯基)-1H-吡唑-1-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533.1 |
| 1203 | 1-(4-氟苯基)-3-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 506.2 |
| 1146 | 3-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 561.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1272 | 1-{1-[(4-甲基-2-吡啶-4-基-1,3-噻唑-5-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 455.1 |
| 1119 | 2,3-聯苯-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 548.2 |
| 824 | 3-甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-7,8-二氫吡咯并[1,2-a]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(6H)-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 485.1 |
| 710 | 3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-9H-吖9-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 475.1 |
| 823 | 5,7-二氯-2-甲基-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490.0 |
| 782 | 1-(1-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 431.3 |
| 698 | 2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-9H-芴-9-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 459.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1123 | 1-[1-({4-[4-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 535.2 |
| 791 | 5-氯-2,8-二甲基-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 470.1 |
| 845 | 7-甲氧基-2-甲基-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 452.2 |
| 1412 | 1-[1-({4-[5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 518.1 |
| 946 | N-甲基-N-苯基-4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯磺醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 526.0 |
| 1041 | 2-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 574.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1042 | 4-{[2,5-二甲基-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吡咯-1-基]甲基}苯磺醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 544.0 |
| 947 | 1-(1-{[4-(哌啶-1-基磺醯基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 504.1 |
| 1053 | 1-(4-氯苯甲基)-3-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 542.2 |
| 952 | 1-{1-[(9,9-二甲基-9H-芴-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.0 |
| 1407 | 1-[1-({4-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$): d 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 4.35-4.81 (m, 6H), 3.92-4.13 (m, 3H), 3.19-3.27 (m, 4H), 2.71 (s, 3H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 522.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1384 | 1-(1-{[2-(4-氯苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 488.1 |
| 1381 | 1-(1-{[2-(3-氯苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 488.1 |
| 1150 | 1-(1-{[2-(4-氟苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 472.0 |
| 1386 | 1-(1-{[2-(4-氟苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 472.0 |
| 1385 | 1-(1-{[2-苯基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 492.1 |
| 1378 | 1-{1-[(2-甲基-5-苯基呋喃-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 437.1 |
| 1379 | 1-(1-{[5-苯基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 965 | 1-[1-({2-[(4-氯苯氧基)甲基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 518.1 |
| 1392 | 1-(1-{[1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.1 |
| 1403 | 1-(1-{[2-苯基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 492.1 |
| 1396 | 1-{1-[(2-甲基-5-苯基呋喃-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 437.1 |
| 1397 | 1-(1-{[5-苯基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.1 |
| 966 | 1-[1-({2-[(4-氯苯氧基)甲基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 518.1 |
| 1477 | 1-(1-{[1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1395 | 1-(1-{[2-(3,5-二氯苯基)-1,3-噻唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.9/508.8 |
| 923 | 1-(1-{[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 503/505 |
| 910 | 1-(1-{[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 503/505 |
| 915 | 1-{1-[(5-溴-2-氟苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 453/455 |
| 912 | 1-{1-[(3-溴-5-氟苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 453/455 |
| 925 | 1-{1-[(5-溴-2-氟苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 453/455 |
| 926 | 1-{1-[(3-溴-5-氟苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 453/455 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1202 | 1-(1-{[2-(2-氟苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 472.2 |
| 1287 | 1-(1-{[2-(2-氟苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 472.2 |
| 831 | 1-(1-甲基乙基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.1 |
| 740 | 1-(1-甲基乙基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.1 |
| 1432 | 2-(2-酮基-2-{3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}乙基)-1,2-苯并異噻唑-3(2H)-酮 1,1-二氧化物<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 476.1 |
| 517 | 2-苯基-4-[1-(苯基羰基)吖丁啶-3-基]-1-{[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 550.03 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1489 | 3-甲基-2-苯基-8-({2-苯基-4-[1-(苯基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-4H-吃烯-4-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 584.34 |
| 1490 | 1-{1-[(5-氟-3-甲基-1-苯并呋喃-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 422.06 |
| 526 | 7-甲氧基-3-甲基-2-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 433.2 |
| 610 | 1-[4-({4-[1-(苯基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)苯基]-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 466.2 |
| 523 | 1-環己基-2-甲基-5-({4-[1-(苯基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 486.3 |
| 1491 | 1-{1-[(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 424 |
| 611 | 2-苯基-5-({4-[1-(苯基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 466.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 524 | 1-[(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)羰基]-4-[1-(苯基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 432.9 |
| 502 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[4-(三氟甲基)環己基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 424 |
| 503 | 1-(1-{[4-(4-氯苯基)環己基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 466 |
| 648 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-{1-[(2E)-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}丙-2-烯醯基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 483.3 |
| 644 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-(1-{[4-(三氟甲基)環己基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 431.29 |
| 643 | 1-(1-{[4-(4-氯苯基)環己基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.27 |
| 1481 | 4-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-2-苯基-1-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.28 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 804 | 2-苯基-4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]-1-{[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 557.14 |
| 905 | 2-苯基-4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-1-{[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}哌啡<br>$^1H$ NMR ($CDCl_3$): δ 9.02 (d, 1H)；8.31 (s, 1H)；8.22 (s, 1H)；8.12 (m, 1H)；7.77 (s, 1H)；7.69 (m, 1H)；7.50 (m, 5H)；7.35 (m, 1H)；5.91 (bm, 1H)；4.83 (m, 1H)；4.64 (m, 1H)；4.48-4.46 (m, 2H)；4.14 (m, 1H)；3.86 (m, 1H)；3.87 (m, 1H)；3.51 (m, 1H)；3.12 (t, 1H)；2.97 (m, 1H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 557.18 |
| 1436 | 3-甲基-2-苯基-8-({2-苯基-4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-4H-吃唏-4-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 591.26 |
| 854 | 3-甲基-2-苯基-8-({2-苯基-4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-4H-吃唏-4-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 591.24 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1307 | 1-(1-{[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 256 |
| 1122 | 1-{1-[(5-苯基噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR ($CDCl_3$): δ 7.99 (d, 1H), 7.88 (d, 1H)；7.71 9m, 2H)；7.52-7.32 (m, 4H)；4.75 (b, 4H)；4.0 (bm, 3H)；3.22 (bm, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 439.16 |
| 1473 | 1-(1-{[5-(4-氯苯基)-1,3-噁唑-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 458.13 |
| 838 | 1-甲基-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 410.12 |
| 796 | 1,2-二甲基-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 424.21 |
| 1475 | 1-{1-[(3-苯基-1H-吡唑-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 323.13 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 993 | 1-苯甲基-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 486 |
| 850 | 1-{1-[(6-甲氧基-3-甲基-1-苯并呋喃-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 441.1 |
| 721 | 1-{1-[(6-甲氧基-3-甲基-1-苯并呋喃-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 441.1 |
| 862 | 1-{1-[(5-氟-3-甲基-1-苯并呋喃-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 429.1 |
| 751 | 1-{1-[(5-氟-3-甲基-1-苯并呋喃-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 429.1 |
| 840 | 7-甲氧基-3-甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 440.1 |
| 760 | 7-甲氧基-3-甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 440.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1442 | 6-氟-2-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 415 |
| 846 | 7-甲氧基-3-甲基-2-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 439.7/ 440.3 |
| 871 | 1-{1-[(7-氟-3-甲基-1-苯并呋喃-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 428.8 |
| 857 | 7-甲氧基-3-甲基-2-({4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 440.1 |
| 755 | 5-氯-3-甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 444.1 |
| 1443 | 5-氟-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 415.2 |
| 794 | 1-{1-[(7-氟-3-甲基-1-苯并呋喃-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 428.8 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 688 | 5-氯-3-甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1H)；7.78 (d, 1H)；7.5 (m, 1H)；7.27 (m, 1H)；7.12 (m, 1H)；4.16 (bm, 1H)；4.32 (bm, 2H)；3.16 (m, 3H)；2.36 (s, 3H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 443.1 |
| 1293 | 1-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 472.83 |
| 1223 | 1-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.1 |
| 1305 | 1-[4-({4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)苯基]-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.1 |
| 1298 | 1-[4-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)苯基]-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.1 |
| 732 | 1-環己基-2-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 493.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 793 | 1-環己基-2-甲基-5-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 493.2 |
| 814 | 1-{[3-甲基-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}-4-(1-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 563.1 |
| 800 | 2-環己基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 479.1 |
| 735 | 2-環己基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 479.1 |
| 827 | 2-環己基-5-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 479.1 |
| 853 | 2-環己基-5-({4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 479.1 |
| 1299 | 2-苯基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1194 | 2-苯基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.1 |
| 1271 | 2-苯基-5-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.1 |
| 1444 | 1-{1-[(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 431 |
| 818 | 1-{1-[(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 431 |
| 785 | 1-[(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)羰基]-4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 430.86 |
| 809 | 1-[(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)羰基]-4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 430.93 |
| 1000 | 2-(2-苯基乙基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1001 | 2-苯甲基-6-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 486.9 |
| 855 | 5-氯-2-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噻唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 447.6 |
| 1002 | 2-(2-苯基乙基)-6-({4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501.1 |
| 728 | 5-氯-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噻唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 448 |
| 764 | 5-氯-2-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1,3-苯并噻唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 448 |
| 1003 | 2-苯甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 487 |
| 1004 | 2-苯甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 487 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 821 | 5-氯-2-({4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1,3-苯并噻唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 448.1 |
| 779 | 4-氯-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-(三氟甲基)喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 5.1 |
| 848 | 4-氯-6-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-(三氟甲基)喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.72 |
| 859 | 4-氯-6-({4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-2-(三氟甲基)喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 510 |
| 842 | 4-氯-6-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-2-(三氟甲基)喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 510 |
| 756 | 2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.81 |
| 828 | 2-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.81 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1445 | 2-({3-[4-(異噻唑-5-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.81 |
| 747 | 2-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 464.1 |
| 772 | 2-({4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 464.1 |
| 726 | 1-{[3-甲基-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}-4-[1-(1,3-噻唑-5-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 494.97 |
| 731 | 1-{[3-甲基-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}-4-[1-(1H-吡咯-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 477.02 |
| 748 | 1-{[3-甲基-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}-4-[1-(1H-吡咯-3-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 477.02 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 844 | 2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 466.1 |
| 808 | 2-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465.98 |
| 1446 | 2-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 448.2 |
| 860 | 2-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 466 |
| 678 | 1-[1-(啡噁噻-2-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR ($CDCl_3$): δ 7.38 (m, 2H)；7.19-6.84 (m, 5H)；6.88 (m, 1H)；6.56 (m, 1H)；6.13 (m, 1H)；4.67-4.21 (m, 3H)；4.12-3.90 (bd, 4H)；3.25 (bm, 3H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 461.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 799 | 2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465.2 |
| 865 | 2-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465.1 |
| 1447 | 2-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 447.1 |
| 1448 | 5-溴-2-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)呋喃并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 477.1 |
| 864 | 5-溴-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)呋喃并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 477.1 |
| 1449 | 5-溴-2-({4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)呋喃并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 477.1 |

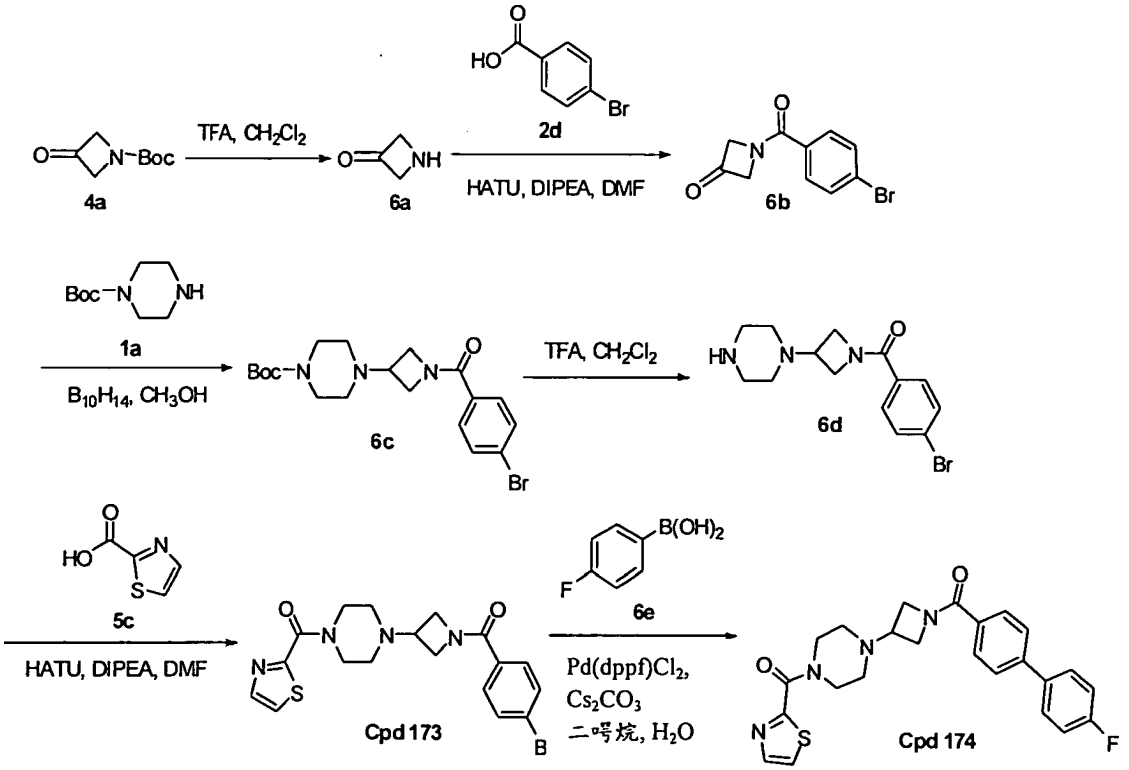
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 696 | 5-氯-1,3-二甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 458.2 |
| 758 | 5-氯-1,3-二甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 458.1 |
| 762 | 5-氯-1,3-二甲基-2-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 485.1 |
| 839 | 5-氯-1,3-二甲基-2-({4-[1-(1H-吡咯-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 440.2 |
| 774 | 3-溴-2-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 543.1 |
| 733 | 5-氯-1,3-二甲基-2-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 440.2 |
| 675 | 3-溴-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 543.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 739 | 3-溴-2-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 525.2 |
| 746 | 3-溴-2-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 543 |
| 863 | 2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465.1 |
| 830 | 2-({4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465.1 |
| 1450 | 2-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465.1 |
| 719 | 5-氟-3-甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 428.3 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 852 | 6-溴-7-甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)咪唑并[1,2-a]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 495.1 |
| 1451 | 6-溴-7-甲基-2-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)咪唑并[1,2-a]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 472.8 |
| 1452 | 8-溴-6-氯-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)咪唑并[1,2-a]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 472.8 |
| 1453 | 2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465.1 |
| 682 | 5-溴-3-甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 488.1 |
| 868 | 6-溴-3-甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)咪唑并[1,2-a]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490.1 |
| 873 | 6-溴-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)咪唑并[1,2-a]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 475 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 825 | 6-溴-3-甲基-2-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)咪唑并[1,2-a]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 471.1 |
| 792 | 6-溴-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 476.1 |
| 953 | (2R,6S)-2,6-二甲基-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)-1-(1-{[6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.0 |

實例 6



**A.吖丁啶-3-酮, 6a.** 標題化合物 6a 係使用實例 1 所述之方法，在製程 B 中以化合物 4a 取代化合物 1c 所製備。將粗化合物 6a 用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* $(M+H^+ + CF_3CO_2H)$ 186.1.

**B.1-(4-溴-苯甲醯基)-吖丁啶-3-酮, 6b.** 標題化合物 **6b** 係使用實例 1 所述之方法，在製程 E 中以化合物 **6a** 取代化合物 **1g** 以化合物 **2d** 取代化合物 **1h** 所製備。將粗化合物 **6b** 用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* $(M+H^+)$ 419.2.

**C.4-[1-(4-溴-苯甲醯基)-吖丁啶-3-基]-哌啡-1-羧酸第三丁酯, 6c.** 標題化合物 **6c** 係使用實例 1 所述之方法，在製程 A 中以化合物 **6b** 取代化合物 **4a** 以化合物 **1a** 取代化合物 **2a** 所製備。將粗產物 **6c** 以快速管柱層析純化。MS *m/z* $(M+H^+)$ 424.0/426.1.

**D.(4-溴-苯基)-(3-哌啡-1-基-吖丁啶-1-基)-甲酮, 6d.** 標題化合物 **6d** 係使用實例 1 所述之方法，在製程 B 中以化合物 **6c** 取代化合物 **1c** 所製備。將粗化合物 **6d** 用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* $(M+H^+)$324.08/326.08.

**E.1-{1-[(4-溴苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡, 化合物 173.** 標題化合物，化合物 **173** 係使用實例 1 所述之方法，在製程 E 中以化合物 **6d** 取代化合物 **1g** 以化合物 **5c** 取代化合物 **1h** 所製備。將粗產物，化合物 **173** 用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* $(M+H^+)$ 435.0/437.0.

**F.1-{1-[(4'-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡, 化合物 174.** 於化合物 **173**(0.05 克, 0.115

毫莫耳)、化合物 **6e**(0.0193 克, 0.14 毫莫耳)及 $Cs_2CO_3$ (0.094 克, 0.288 毫莫耳)之二㗁烷(3 毫升)和 EtOH (1 毫升)之懸浮液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$(0.0084 克, 0.0115 毫莫耳)。將反應混合物於 80°C 攪拌 3 h。冷卻後，過濾移除固體並以 $CH_3OH$ 清洗。將濾液濃縮。將粗化合物 **174** 以逆相層析純化。$^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.65-7.79 (m, 6H), 7.21 (t, 2H), 4.67 (m, 3H), 4.52 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.11 (m, 4H)；MS *m/z* ($M+H^+$) 451.2 ($C_{24}H_{23}FN_4O_2S$ 理論值, 450.54).

依照上述實例 6 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 175 | 1-{1-[(3',4'-二氯聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.98 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.77 (m, 4H), 7.62 (m, 2H), 4.54-4.81 (m, 4H) 4.46 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.04 (m, 3H), 3.25 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 501.0/503.1 ($C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_2$ 理論值, 501.44) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 176 | 1-{1-[(3'-甲基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.68 (m, 3H), 4.53 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.87-4.05 (m, 3H), 3.15 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 447.1 ($C_{25}H_{26}N_4O_2S$ 理論值, 446.58) |
| 177 | 1-{1-[(5'-氟-2'-甲基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.02 (td, 1H), 6.94 (dd, 1H), 4.68 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.14 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 465.1 ($C_{25}H_{25}FN_4O_2S$ 理論值, 464.57) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 178 | 1-{1-[(3'-氯-4'-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.64 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 4.68 (m, 3H), 4.52 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.89-4.06 (m, 3H), 3.16 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 485.1 ($C_{24}H_{22}ClFN_4O_2S$ 理論值, 484.98) |
| 179 | 1-{1-[(2',4'-二氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 4.65 (m, 3H), 4.50 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.07 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 469.0 ($C_{24}H_{22}F_2N_4O_2S$ 理論值, 468.53) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 180 | 1-{1-[(3'-甲氧基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.39 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.97 (dd, 1H), 4.67 (m, 3H), 4.51 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.15 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 463.2 ($C_{25}H_{26}N_4O_3S$ 理論值, 462.57) |
| 181 | 1-(1-{[4-(1,3-苯并二噁唑-5-基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.98 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.69 (m, 3H), 4.54 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.33(m, 1H), 3.97 (m, 3H), 3.17 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 477.1 ($C_{25}H_{24}N_4O_4S$ 理論值, 476.56) |
| 182 | 1-{1-[(4-萘-2-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.79-8.01 (m, 11H), 7.50-7.56 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.08 (m, 4H), 3.95 (m, 1H), 3.14 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 483.1 ($C_{28}H_{26}N_4O_2S$ 理論值, 482.61) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 183 | 1-{1-[(3'-硝基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 8.53 (t, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.82-7.90 (m, 5H), 7.75 (t, 1H), 4.69 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.88-4.07 (m, 3H), 3.15 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 478.2 ($C_{24}H_{23}N_5O_4S$ 理論值, 477.55) |
| 184 | 5-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]喹啉<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.14 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (m, 5H), 7.68 (m, 2H), 4.70 (m, 3H), 4.60 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.12 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 484.2 ($C_{27}H_{25}N_5O_2S$ 理論值, 483.6) |
| 185 | 1-{1-[(2',4'-二甲氧基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 486.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 186 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.94 (m, 2H), 7.80 (m, 4H), 7.70 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 5H), 4.66 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.10 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 494.1 ($C_{28}H_{26}F_3N_3O_2$ 理論值, 493.53) |
| 187 | 1-{1-[(2'-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 444.1 |
| 188 | 1-(1-{[3'-(1-甲基乙氧基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.73 (m, 4H), 7.48 (m, 5H), 7.36 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 4.19-4.82 (m, 5H), 3.83 (m, 5H), 2.98 (m, 4H), 1.34 (d, 6H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 484.2 ($C_{30}H_{33}N_3O_3$ 理論值, 483.62) |
| 189 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[4'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 510.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 190 | 1-(1-{[4-(2-氟吡啶-4-基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 445.2 |
| 191 | 1-{1-[(3'-氟-4'-甲氧基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 474.1 |
| 192 | 4'-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-4-羧酸甲酯<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 484.2 |
| 193 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(3',4',5'-三氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 480.1 |
| 194 | N,N-二乙基-4'-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-甲醯胺<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 525.3 |
| 195 | 1-{1-[(3'-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.76 (m, 4H), 7.38-7.54 (m, 8H), 7.13 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.11 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 444.1 ($C_{27}H_{26}FN_3O_2$ 理論值, 443.53) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 196 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[2'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.77(d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.39-7.55 (m, 9H), 4.68 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.13 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 510.1 ($C_{28}H_{26}F_3N_3O_3$ 理論值, 509.53) |
| 197 | 1-{1-[(4'-甲基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 440.2 |
| 198 | 1-(1-{[2'-(1-甲基乙氧基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 484.2 |
| 199 | 4'-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-2-羧酸甲酯<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 484.2 |
| 200 | 1-{1-[(4'-氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 474.3 |
| 201 | 1-{1-[(2',3'-二甲氧基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 486.3 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 202 | 1-{1-[(2',5'-二氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 462.1 |
| 203 | 1-{1-[(2'-氟-6'-甲氧基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 474.3 |
| 204 | 1-{1-[(2',3'-二氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 462.1 |
| 205 | N,N-二甲基-N'-[4'-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-基]磺醯胺<br>$^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.73 (dd, 4H), 7.33-7.54 (m, 8H), 7.23 (dt, 1H), 4.18-4.72 (m, 4H), 3.83 (m, 5H), 3.01 (m, 4H), 2.80 (s, 6H)；<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 548.3 ($C_{29}H_{33}N_5O_4S$ 理論值, 547.68) |
| 206 | 4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-羧酸<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 477.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 207 | [4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-基]乙腈<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 (m, 4H), 7.65 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.25-4.76 (m, 6H), 4.00 (s, 2H), 3.86-4.03 (m, 3H), 3.13 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 472.2 ($C_{26}H_{25}N_5O_2S$ 理論值, 471.59) |
| 208 | 1-(1-{[3'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 8.22 (m, 1H), 7.95-8.07 (m, 3H), 7.71-7.90 (m, 6H), 4.31-4.81 (m, 6H), 4.03 (m, 3H), 3.21-3.36 (m, 4H), 3.19 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 511.2 ($C_{25}H_{26}N_4O_4S_2$ 理論值, 510.64) |
| 209 | 1-[4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-4-基]乙酮<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 8.11 (d, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.76-7.91 (m, 7H), 4.70 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.98 (m, 3H), 3.16 (m, 4H), 2.65 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 475.2 ($C_{26}H_{26}N_4O_3S$ 理論值, 474.59) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 210 | 4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-甲醛<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.72 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 4.69 (m, 3H), 4.53 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.15 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 461.2 ($C_{25}H_{24}N_4O_3S$ 理論值, 460.56) |
| 211 | 4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-4-醇<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.52 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.66 (m, 3H), 4.51 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.09 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 449.2 ($C_{24}H_{24}N_4O_3S$ 理論值, 448.55) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 212 | 1-(1-{[4'-氯-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 8.03 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.73 (d, 1H), 4.62 (m, 3H), 4.45 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.03 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 535.0 ($C_{25}H_{22}ClF_3N_4O_2S$ 理論值, 534.99) |
| 213 | N,N-二甲基-4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-4-磺醯胺<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.78-7.95 (m, 9H), 4.70 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 3.17 (m, 4H), 2.72 (s, 6H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 540.2 ($C_{26}H_{29}N_5O_4S_2$ 理論值, 539.68) |
| 214 | 1-{1-[(4',5'-二氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.70 (m, 3H), 4.56 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.99 (m, 3H), 3.20 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 499.2 ($C_{25}H_{24}F_2N_4O_3S$ 理論值, 498.56) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 215 | 1-{1-[(4'-硝基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 8.36 (d, 2H), 7.78-7.99 (m, 8H), 4.67 (m, 3H), 4.52 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.12 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 478.2 ($C_{24}H_{23}N_5O_4S$ 理論值, 477.55) |
| 216 | 4-甲氧基-4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-carbaldehyde<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3CN$): δ 10.38 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.84-7.91 (m, 2H), 7.59-7.69 (m, 5H), 7.19 (d, 1H), 4.33-4.64 (m, 4H), 4.23 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.02 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 491.2 ($C_{26}H_{26}N_4O_4S$ 理論值, 490.59) |
| 217 | 4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-甲醯胺<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 476.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 218 | 4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-醇<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (m, 4H), 7.28 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.82 (dd, 1H), 4.64 (m, 3H), 4.49 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.03 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 449.2 ($C_{24}H_{24}N_4O_3S$ 理論值, 448.55) |
| 219 | N-[4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-基]甲磺醯胺<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.98 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.55 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 4.73 (m, 3H), 4.60 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.03 (m, 3H), 3.26 (m, 4H), 3.00 (s, 1H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 526.2 ($C_{25}H_{27}N_5O_4S_2$ 理論值, 525.65) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 220 | [4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-基]胺甲酸第三丁酯<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 4.69 (m, 3H), 4.52 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.85-4.07 (m, 3H), 3.13 (m, 4H), 1.53 (s, 9H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 548.3 ($C_{29}H_{33}N_5O_4S$ 理論值, 547.68) |
| 221 | 1-(1-{[3'-(2-甲基丙氧基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.96 (dd, 1H), 4.67 (m, 3H), 4.52 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.76-4.04 (m, 5H), 3.10 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.06 (d, 6H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 505.2 ($C_{28}H_{32}N_4O_3S$ 理論值, 504.66) |
| 222 | N-(2-氰基乙基)-4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-甲醯胺<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 529.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 223 | 3-[4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-基]丙-2-烯腈<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.79 (m, 4H), 7.76 (m, 1H), 7.50-7.69 (m, 2H), 6.36 (d, 1H), 4.62 (m, 3H), 4.48 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.00 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 484.2 ($C_{27}H_{25}N_5O_2S$ 理論值, 483.6) |
| 224 | 3-[4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-4-基]丙-2-烯酸甲酯<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (m, 4H), 7.74 (m, 5H), 6.60 (d, 1H), 4.66 (m, 3H), 4.53 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.11 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 517.2 ($C_{28}H_{28}N_4O_4S$ 理論值, 516.62) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 225 | 1-{1-[(4'-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.69 (dd, 2H), 7.21 (t, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.94-4.22 (m, 5H), 3.18 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 451.2 ($C_{24}H_{23}FN_4O_2S$ 理論值, 450.54) |
| 226 | 1-{1-[(2',4'-二氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.94-4.22 (m, 5H), 3.20 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 469.1 ($C_{24}H_{22}F_2N_4O_2S$ 理論值, 468.53) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 227 | 1-{1-[(3'-氯-4'-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95-4.23 (m, 5H), 3.21 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 485.1 ($C_{24}H_{22}ClFN_4O_2S$ 理論值, 484.98) |
| 228 | 1-{1-[(3',4'-二氯聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 8.96 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.52 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.88-4.15 (m, 5H), 3.13 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 501.1 ($C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_2S$ 理論值, 501.44) |
| 229 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.80 (m, 4H), 7.70 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.01-4.29 (m, 5H), 3.30 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 501.1 ($C_{25}H_{23}F_3N_4O_2S$ 理論值, 500.55) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 230 | 4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-胺<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (m, 4H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 4.52-4.80 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.89-4.10 (m, 3H), 3.17 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 448.0 ($C_{24}H_{25}N_5O_2S$ 理論值, 447.56) |
| 231 | 1-(1-{[3'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 504.0 |
| 232 | 1-(1-{[4'-氯-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.79 (m, 3H), 7.48 (m, 4H), 4.62 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.06 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 528.0 ($C_{28}H_{25}ClF_3N_3O_2$ 理論值, 527.98) |
| 233 | N-[4'-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-基]乙醯胺<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 483.3 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 234 | N-[4'-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-基]乙醯胺<br>$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.10 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.57 (dt, 1H), 7.34-7.46 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.35-3.82 (m, 6H), 3.09 (m, 2H), 2.07 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 490.2 ($C_{26}H_{27}N_5O_3S$ 理論值, 489.6) |
| 235 | N-[4'-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)聯苯-3-基]乙醯胺<br>LC/MS *m/z* (MH+) 490.2 |
| 236 | 1-(1-{[3'-(甲基磺醯基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 511.2 |
| 237 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.01-8.14 (m, 4H), 7.88 (d, 2H), 7.67-7.83 (m, 4H), 4.60 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.22-3.85 (m, 5H), 3.10 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 501.1 ($C_{25}H_{23}F_3N_4O_2S$ 理論值, 500.55) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 238 | 1-(1-{[3-甲基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.85-7.94 (m, 2H), 7.40-7.73 (m, 10H), 4.42 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.61-3.96 (m, 5H), 2.99 (m, 4H), 2.47 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 508.2 ($C_{29}H_{28}F_3N_3O_2$理論值, 507.56) |
| 239 | 1-(1-{[3-甲基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.85-8.01 (m, 4H), 7.54-7.72 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.49 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 515.1 ($C_{26}H_{25}F_3N_4O_2S$理論值, 514.57) |
| 240 | 1-(1-{[3-甲基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.04 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.51-7.72 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 3.87-4.54 (m, 9H) 3.14 (m, 4H), 2.48 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 515.1 ($C_{26}H_{25}F_3N_4O_2S$理論值, 514.57) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 241 | 1-(1-{[2-甲基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.98 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.54-7.77 (m, 6H), 7.36 (d, 1H), 4.64-4.80 (m, 3H), 4.59 (m, H), 4.48 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.92-4.12 (m, 3H), 3.27 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 515.1 ($C_{26}H_{25}F_3N_4O_2S$理論值, 514.57) |
| 242 | 1-(1-{[2-甲基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.07 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.49-7.78 (m, 6H), 7.34 (d, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.39-4.58 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.87-4.20 (m, 5H), 3.14 (m, 4H), 2.31 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 515.1 ($C_{26}H_{25}F_3N_4O_2S$理論值, 514.57) |
| 243 | 1-(1-{[2-甲基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.44-7.75 (m, 11H), 7.34 (d, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.34-4.55 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.66–3.97(m, 5H), 3.03 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 508.2 ($C_{29}H_{28}F_3N_3O_2$理論值, 507.56) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 244 | 1-(1-{[3-氟-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.91-8.05 (m, 3H), 7.87 (d, 1H), 7.56-7.80 (m, 5H), 4.60-4.77 (m, 2H), 4.38-4.51 (m, 2H), 4.24-4.38 (m, 2H), 3.84-4.09 (m, 3H), 3.10 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 519.2 ($C_{25}H_{22}F_4N_4O_2S$ 理論值, 518.54) |
| 245 | 1-(1-{[3-氟-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.55-7.80 (m, 5H), 4.38-4.51 (m, 2H), 4.25-4.38 (m, 2H), 3.86-4.19 (m, 5H), 3.08 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 519.2 ($C_{25}H_{22}F_4N_4O_2S$ 理論值, 518.54) |
| 246 | 1-(1-{[3-氟-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.90-8.01 (m, 2H), 7.56-7.80 (m, 5H), 7.42-7.56 (m, 5H), 4.35-4.50 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 2H), 3.66-3.98 (m, 5H), 3.00 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 512.1 ($C_{28}H_{25}F_4N_3O_2$ 理論值, 511.52) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 247 | 1-(1-{[2-甲氧基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.79 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.71 - 7.82 (m, 2H), 7.56 - 7.69 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.61 - 4.78 (m, 3H), 4.57 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.87 - 4.06 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.17 (m, 4 H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 531.2 ($C_{26}H_{25}F_3N_4O_3S$ 理論值, 530.57) |
| 248 | 1-(1-{[2-甲氧基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71-7.81 (m, 2H), 7.55-7.69 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (dd, 3H), 4.70 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.94-4.25 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.21 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 531.2 ($C_{26}H_{25}F_3N_4O_3S$ 理論值, 530.57) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 249 | 1-(1-{[2-甲氧基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.72-7.84 (m, 2H), 7.56-7.71 (m, 2H), 7.27-7.56 (m, 8H), 4.66 (m, 1H), 4.37-4.59 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.66-4.03 (m, 8H), 3.08 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 524.3 ($C_{29}H_{28}F_3N_3O_3$ 理論值, 523.56) |
| 250 | 1-(1-{[3-氯-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.90-8.03 (m, 3H), 7.82-7.90 (m, 2H), 7.62-7.79 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 4.62-4.78 (m, 2H), 4.41-4.54 (m, 1H), 4.20-4.40 (m, 3H), 3.90-4.10 (m, 3H), 3.02-3.24 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 535.0 ($C_{25}H_{22}ClF_3N_4O_2S$ 理論值, 534.99) |
| 251 | 1-(1-{[3-氯-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.05 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90-8.02 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.63-7.81 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 4.40-4.54 (m, 1H), 4.17-4.38 (m, 3H), 3.85-4.17 (m, 5H), 2.98-3.15 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 535.0 ($C_{25}H_{22}ClF_3N_4O_2S$ 理論值, 534.99) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 252 | 1-(1-{[3-氯-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.87-7.97 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.64-7.79 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.41-7.52 (m, 5H), 4.41 (dd, 1H), 4.21-4.34 (m, 2H), 4.17 (dd, 1H), 3.65-3.99 (m, 5H), 2.94 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 528.2 ($C_{28}H_{25}ClF_3N_3O_2$ 理論值, 527.98) |
| 253 | 1-{1-[(3'-氯-4'-氟-3-甲基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.05 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.51 (dd, 1 H), 7.27-7.45 (m, 2H), 4.42 (dd, 1H), 4.21-4.34 (m, 2H), 3.95-4.21 (m, 5H), 3.88 (m, 1H), 2.94-3.15 (m, 4H), 2.46 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 499.0 ($C_{25}H_{24}ClFN_4O_2S$ 理論值, 499.01) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 254 | 1-(1-{[4'-氯-3-甲基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.05 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 (dd, 1 H), 7.45 (d, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 3.85-4.23 (m, 6H), 2.96-3.19 (m, 4H), 2.48 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 549.2 ($C_{26}H_{24}ClF_3N_4O_2S$ 理論值, 549.02) |
| 255 | 1-{1-[(3'-氯-4'-氟-3-甲基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.75 (dd, 1H), 7.28-7.65 (m, 10H), 4.38 (dd, 1H), 4.16-4.29 (m, 2H), 4.10(m, 1H), 3.60-3.95 (m, 5H), 2.91 (m, 4H), 2.45 (s, 3 H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 492.1 ($C_{28}H_{27}ClFN_3O_2$ 理論值, 492.00) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 256 | 1-(1-{[4'-氯-3-甲基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 6H), 4.39 (dd, 1H), 4.16-4.28 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.63-3.93 (m, 5H), 2.91 (m, 4H), 2.47 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 542.1 ($C_{29}H_{27}ClF_3N_3O_2$ 理論值, 542.01) |
| 257 | 1-{1-[(3'-氯-4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.49-7.67 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.20-7.37 (m, 3H), 4.63 (m, 1H), 4.37-4.56 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.84-4.19 (m, 5H), 3.12 (m, 4H), 2.30(s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 499.0 ($C_{25}H_{24}ClFN_4O_2S$ 理論值, 499.01) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 258 | 1-(1-{[4'-氯-2-甲基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66-7.76 (m, 2H), 7.51-7.65 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.37-4.56 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.84-4.21 (m, 5H), 3.09 (m, 4H), 2.30(s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 549.2 ($C_{26}H_{24}ClF_3N_4O_2S$ 理論值, 549.02) |
| 259 | 1-{1-[(3'-氯-4'-氟-2-甲基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.59 (m, 1H), 7.40-7.57 (m, 7H), 7.23-7.39 (m, 3H), 4.65 (m, 1H), 4.37-4.58 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.67-4.05 (m, 5H), 3.11 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 492.1 ($C_{28}H_{27}ClFN_3O_2$ 理論值, 492.00) |
| 260 | 1-(1-{[4'-氯-2-甲基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.70-7.80 (m, 3H), 7.42-7.68 (m, 7H), 7.35 (d, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.34-4.55 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.67-3.98 (m, 5H), 3.02 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 542.1 ($C_{29}H_{27}ClF_3N_3O_2$ 理論值, 542.01) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 261 | 1-{1-[(3'-氯-4'-氟-2-甲氧基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H), 4.67 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.90-4.25 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.11 (m, 4H)；<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 515.1 ($C_{25}H_{24}ClFN_4O_3S$ 理論值, 515.01) |
| 262 | 1-(1-{[4'-氯-2-甲氧基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.33-4.56 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.89-4.12 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 2.97 (m, 4H)；<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 565.0 ($C_{26}H_{24}ClF_3N_4O_3S$ 理論值, 565.02) |

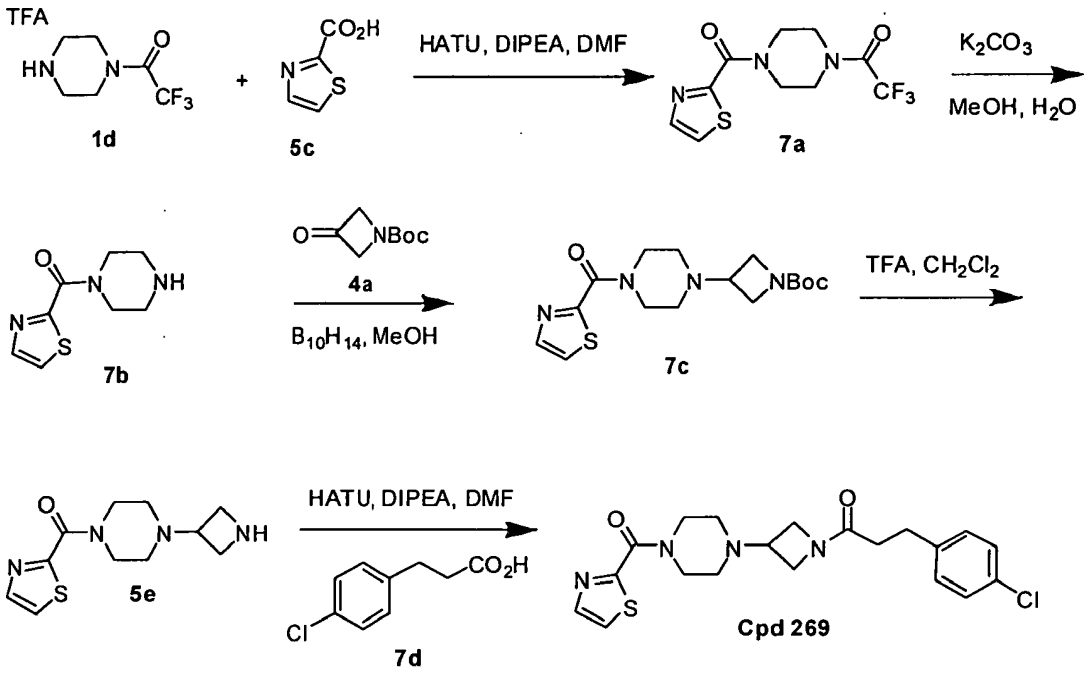
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 263 | 1-{1-[(3'-氯-4'-氟-2-甲氧基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.61 (dd, 1H), 7.38-7.57 (m, 7H), 7.35 (d, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 4.65 (m, 1H) 4.36-4.57 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.67-3.97 (m, 5H), 3.05 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 508.0 ($C_{28}H_{27}ClFN_3O_3$ 理論值, 508.00) |
| 264 | 1-(1-{[4'-氯-2-甲氧基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.88 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.66 (d, 1 H), 7.42-7.57 (m, 6H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.58-4.69 (m, 1H), 4.36-4.58 (m, 2H), 4.20- 4.33 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.60-4.04 (m, 5H), 3.03 (m, 4 H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 558.2 ($C_{29}H_{27}ClF_3N_3O_3$ 理論值, 558.01) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 265 | 1-{1-[(3,3'-二氯-4'-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.05 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.58-7.67 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.22- 4.35 (m, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.80-4.13 (m, 5H), 2.90-3.11 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 519.0 ($C_{24}H_{21}Cl_2FN_4O_2S$ 理論值, 519.43) |
| 266 | 1-(1-{[3,4'-二氯-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.05 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.81-7.98 (m, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 4.36-4.49 (dd, 1H), 4.22- 4.35 (m, 2H), 4.19 (dd, 1H), 3.80-4.13 (m, 5H), 2.90-3.11 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 569.0 ($C_{25}H_{21}Cl_2F_3N_4O_2S$ 理論值, 569.44) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 267 | 1-{1-[(3,3'-二氯-4'-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.77-7.84 (m, 2H), 7.58-7.71 (m, 2H), 7.42-7.57 (m, 6H), 7.36 (t, 1H), 4.42 (dd, 1H) 4.13-4.34 (m, 3H), 3.62-4.01 (m, 5H), 2.98 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 512.1 ($C_{27}H_{24}Cl_2FN_3O_2$ 理論值, 512.42) |
| 268 | 1-(1-{[3,4'-二氯-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 8.01 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.41-7.53 (m, 5H), 4.43 (dd, 1H), 4.14-4.35 (m, 3H), 3.63-4.04 (m, 5H), 2.99 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 562.0 ($C_{28}H_{24}Cl_2F_3N_3O_2$ 理論值, 562.42) |
| 488 | 1-{1-[(3-甲基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.30-7.71 (m, 8H), 3.92-4.57 (m, 9H) 3.11-3.29 (m, 4H), 2.46(s, 3H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 447.1 ($C_{25}H_{26}N_4O_2S$ 理論值, 446.58) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1070 | 1-(1-{[2-氟-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 518.9 |
| 1102 | 1-(1-{[2-氯-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 434.9 |

實例 7




**A.2,2,2-三氟-1-[4-(噻唑-2-羰基)-哌啡-1-基]-乙酮, 7a.** 於化合物 **1d** (5 克, 0.027 莫耳)之 DMF (50 毫升)和 DIPEA (19.5 毫升, 0.11 莫耳)溶液中加入化合物 **5c**(3.3 克, 0.0255 莫耳)及 HATU (12.6 克, 0.033 莫耳)。將反應攪拌 4h 然後倒入水中並以 EtOAc 萃取。將有機部份以水和鹽水清洗，及以 $MgSO_4$ 乾燥。於真空下蒸發溶劑。將殘餘物通過矽膠管柱

(30-10%: EtOAc-庚烷)得到化合物 **7a** (3.8 克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 294.1.

B.**哌啡-1-基-噻唑-2-基-甲酮, 7b.** 將化合物 **7a** (3.8 克, 0.013 莫耳)及 $K_2CO_3$ (3.5 克, 0.026 莫耳)之 MeOH (40 毫升)和水(10 毫升)溶液攪拌 4 h。以過濾收集固體並於真空下蒸發溶劑，得到化合物 **7b** (6.12 克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 198.1.

C.**3-[4-(噻唑-2-羰基)-哌啡-1-基]-吖丁啶 e-1-羧酸第三丁酯, 7c.** 將化合物 **7b** (6.1 克, 0.031 莫耳)及(5.1 克, 0.03 莫耳)化合物 **4a** 之 MeOH (30 毫升)溶液攪拌 15 min。加入癸硼烷(1 克, 0.008 莫耳)並將反應攪拌 18 h。於真空下蒸發溶劑。將此殘餘物用於下個步驟無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 353.1.

D.**(4-吖丁啶-3-基-哌啡-1-基)-噻唑-2-基-甲酮, 5e.** 於化合物 **7c** 之 $CH_2Cl_2$ (100 毫升)溶液中加入 TFA(30 毫升)。將反應攪拌 3.5 h 及於真空下蒸發溶劑。將殘餘物以逆相製備式 HPLC 純化，得到化合物 **5e** (5.15 克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 253.1.

E.**1-{1-[3-(4-氯苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡, 化合物 269.** 於化合物 **5e** (150 毫克, 0.52 毫莫耳)之 DMF(5 毫升)和 DIPEA (0.40 毫升, 2.2 毫莫耳)溶液中加入化合物 **7d** (125 毫克, 0.067 毫莫耳)及 HATU (0.25 克, 0.067 毫莫耳)。將反應攪拌 4 h，然後倒入水中並以 EtOAc 萃取。將組合的萃取液於真空下濃縮。將生成的殘餘物以逆相 HPLC 純化，得到化合物 **269** (20.2 毫克)。LC/MS *m/z*

($M+H^+$) 419.15 ($C_{20}H_{23}ClN_4O_2S$ 理論值, 418.95)。

依照上述實例 7 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 270 | 1-{1-[3-(4-溴苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+2H^+$) 465.05 ($C_{20}H_{23}BrN_4O_2S$ 理論值, 463.40) |
| 271 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{3-[4-(三氟甲基)苯基]丙醯基}吖丁啶-3-基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 453.15 ($C_{21}H_{23}F_3N_4O_2S$ 理論值, 452.50) |
| 272 | 1-{1-[3-(3-氯苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 419.17 ($C_{20}H_{23}ClN_4O_2S$ 理論值, 418.95) |
| 273 | 1-{1-[3-(2-氯苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>$^1H$ NMR (300 MHz, MeOD): δ 8.0 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 4.7 (bm, 2H), 4.4 (m, 2H), 4.3-4.1 (m, 2H), 4.0 (bm, 2H), 3.25 (m, 5H), 3.0 (m, 2H), 2.5 (m, 2H)<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 419.16 ($C_{20}H_{23}ClN_4O_2S$ 理論值, 418.95) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 274 | 1-{1-[3-(2,6-二氯苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>$^1$H NMR (300 MHz, MeOD): δ 8 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.4 (ar, 2H), 7.2 (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.5-4.1 (m, 5H), 4.0 (m, 3H), 3.2 (m, 5H), 2.4 (m, 3H)<br>LC/MS *m/z* ($M+2H^+$) 455.10 ($C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_2S$ 理論值, 453.39) |
| 275 | 1-{1-[3-(3,4-二氟苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 421.19 ($C_{20}H_{22}F_2N_4O_2S$ 理論值, 420.48) |
| 276 | 1-{1-[3-(4-甲基苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 399.23 ($C_{21}H_{26}N_4O_2S$ 理論值, 398.53) |
| 277 | 1-{1-[3-(4-甲氧基苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡3<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 415.23 ($C_{21}H_{26}N_4O_3S$ 理論值, 414.53) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 278 | 1-(1-{3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]丙醯基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 521.14 ($C_{22}H_{22}F_6N_4O_2S$ 理論值, 520.50) |
| 279 | 1-[1-(3-萘-1-基丙醯基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 435.22 ($C_{24}H_{26}N_4O_2S$ 理論值, 434.56) |
| 280 | 1-{1-[3-(4-苯氧基苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 477.20 ($C_{26}H_{28}N_4O_3S$ 理論值, 476.60) |
| 281 | 1-{1-[3-(3,4-二氯苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>$^1H$ NMR (300 MHz, MeOD) d 8.0 (ar, 1H), 7.9 (ar, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 4.4 (dd, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.0 (bs, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.5 (m, 2H)<br>LC/MS *m/z* ($M+2H^+$) 455.10 ($C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_2S$ 理論值, 453.39) |

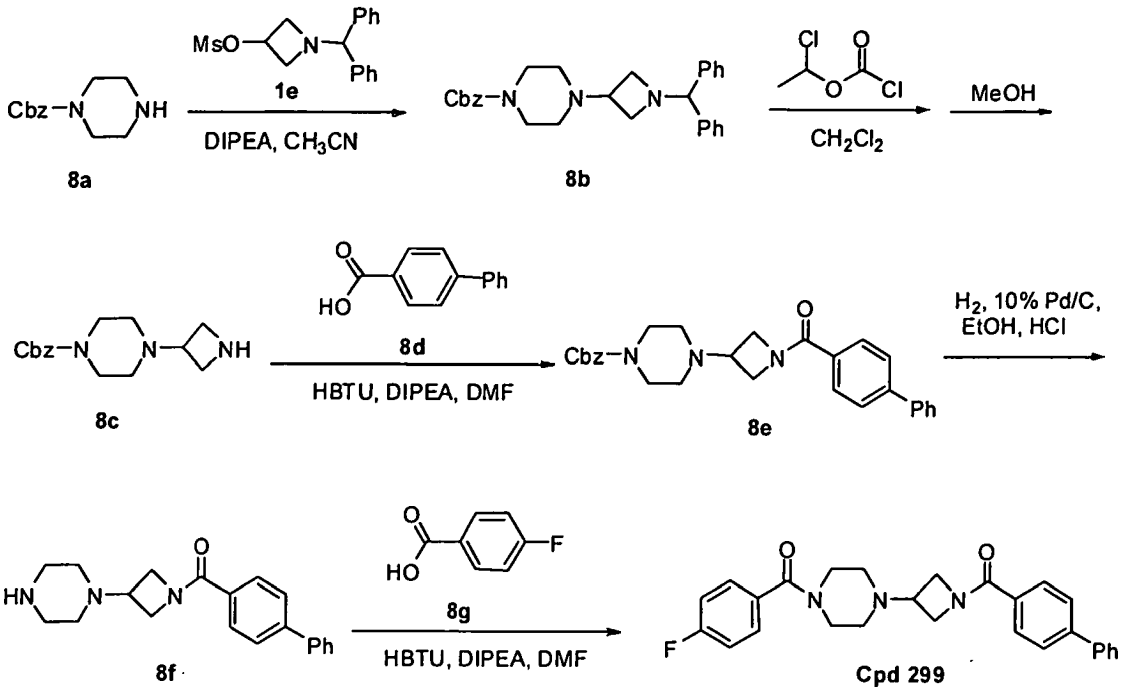
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 282 | 1-{1-[3-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>$^1$H NMR (300 MHz, MeOD): δ 7.9 (ar, 1H), 7.7 (ar, 1H), 7.13 (ar, 1H), 7.0 (ar, 1H), 6.9 (ar, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.9, (bs, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.7 (t, 2H), 2.3 (t, 2H), 1.5 (s, 4H), 1.1 (dd, 12H).<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 495.24 ($C_{28}H_{38}N_4O_2S$ 理論值, 494.70) |
| 283 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-{1-[(2E)-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}丙-2-烯醯基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 483.18 ($C_{21}H_{21}F_3N_4O_2S_2$ 理論值, 482.55) |
| 284 | 1-{1-[(3-氯苯氧基)乙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 421.12 ($C_{19}H_{21}ClN_4O_3S$ 理論值, 420.92) |
| 285 | 1-{1-[(2-氯苯氧基)乙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 421.12 ($C_{19}H_{21}ClN_4O_3S$ 理論值, 420.92) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 286 | 1-{1-[3-(2-溴苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+2H^+$) 465.07 ($C_{20}H_{23}BrN_4O_2S$ 理論值, 463.40) |
| 287 | 1-(1-{3-[4-(3,4-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]丙醯基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 479.29 ($C_{25}H_{30}N_6O_2S$ 理論值, 478.62) |
| 288 | 1-{1-[(2,4-二氯苯氧基)乙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+2H^+$) 457.13 ($C_{19}H_{20}Cl_2N_4O_3S$ 理論值, 455.37) |
| 289 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙醯基}吖丁啶-3-基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 471.16 ($C_{20}H_{21}F_3N_4O_4S$ 理論值, 470.47) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 290 | N-環丙基-4-(3-酮基-3-{3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}丙基)苯磺醯胺.<br>$^1$H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.0 (d, 1H)；7.9 (d, 1H)；7.4 (m, 4H)；4.7 (bs, 2H), 4.4-4.1 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 3H), 3.8 (m, 1H), 3.1 (m, 3H), 3.0 (t, 2H), 2.5 (t, 2H), 2.1 m, 1H), 0.5 (m, 4H)<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 504.20 ($C_{23}H_{29}N_5O_4S_2$ 理論值, 503.65) |
| 291 | N-(環己基甲基)-N-甲基-4-(3-酮基-3-{3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}丙基)苯胺<br>$^1$H NMR (300 MHz, MeOD): δ 8.0 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.5 (m, 4H), 4.4 (bm, 2H), 4.25-4.0 (m, 4H), 3.8 (m, 1H), 3.4 (d, 2H), 3.2 (s, m, 3H), 3.1 (bs, 3H), 3.0 (t, 2H), 2.5 (t, 2H), 1.7 (m, 5H), 1.1 (m, 5H)<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 510.32 ($C_{28}H_{39}N_5O_2S$ 理論值, 509.72) |
| 292 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-[1-({[4-(三氟甲基)苯基]硫基}乙醯基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 471.18 ($C_{20}H_{21}F_3N_4O_2S_2$ 理論值, 470.54) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 293 | 1-[1-(1-苯并噻吩-2-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 413.20 ($C_{20}H_{20}N_4O_2S_2$ 理論值, 412.54) |
| 294 | 1-{1-[3-(4-乙氧基苯基)丙醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 429.27 ($C_{22}H_{28}N_4O_3S$ 理論值, 428.56) |
| 295 | 1-{1-[(2E)-3-(2-氯苯基)丙-2-烯醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 417.0 ($C_{20}H_{21}ClN_4O_2S$ 理論值, 416.93) |
| 296 | 1-{1-[(2E)-3-(2-溴苯基)丙-2-烯醯基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡.<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 462.9 ($C_{20}H_{21}BrN_4O_2S$ 理論值, 461.38) |
| 297 | 3-萘-2-基-1-{3-[4-(噻唑-2-羰基)-哌啡-1-基]-吖丁啶-1-基}-丙烯酮<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 433.29 ($C_{24}H_{24}N_4O_2S$ 理論值, 432.55) |

實例 8




A.**4-(1-二苯甲基-吖丁啶-3-基)-哌啡-1-羧酸苯甲酯, 8b.** 於化合物 **8a**(1.4 克, 6.3 毫莫耳)及化合物 **1e**(2 克, 6.3 毫莫耳)之 $CH_3CN$ (30 毫升)溶液中於室溫加入 DIPEA (1.5 毫升, 8.1 毫莫耳)。將混合物回流 18 h。於減壓下移除溶劑並將殘餘物置於 $CHCl_3$ 和水間分溶。將有機層以 $K_2CO_3$ 乾燥，過濾及濃縮，得到粗化合物 **8b** (2.65 克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 442.

B.**4-吖丁啶-3-基-哌啡-1-羧酸苯甲酯, 8c.** 於化合物 **8b** (3.4 克, 7.7 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ 溶液中於 0°C 及 $N_2$ 氣壓加入氯甲酸 1-氯乙酯(2.5 毫升, 23.1 毫莫耳)。移除冰浴並將反應攪拌 2 h。將有機層於減壓下濃縮並將 MeOH 加到所生成的殘餘物中。將反應回流 2 h，在此時於減壓下移除溶劑。將殘餘物置於氯仿和 HCl (1N)水溶液間分溶。將水層分離，以 NaOH (3N)水溶液使其呈鹼性，及以氯仿萃取。將有機層乾燥($K_2CO_3$)，過濾及濃縮，得到化合物 **8c** (2.65 克)。MS *m/z*

($M+H^+$) 276.

C.**4-[1-(聯苯-4-羰基)-吖丁啶-3-基]-哌啡-1-羧酸苯甲酯, 8e.** 於化合物 **8c** (2.6 克, 9.4 毫莫耳)、化合物 **8d** (1.87 克, 9.4 毫莫耳)及 DIPEA (2.43 克, 18.9 毫莫耳)之乙腈溶液中加入 HBTU (4.6 克, 12.3 毫莫耳)。將反應攪拌 18 h 在此時於減壓下移除溶劑並將粗產物以逆相 HPLC 純化。凍乾後，得到化合物 **8e** (1.74 克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 456.2.

D.**聯苯-4-基-(3-哌啡-1-基-吖丁啶-1-基)-甲酮, 8f.** 將化合物 **8e** (1.7 克, 2.9 毫莫耳)及 10%鈀碳(300 毫克)使用 Parr 裝置氫化(50 psi 氫氣壓) 18 h。過濾移除催化劑並於減壓下濃縮溶劑，得到粗化合物 **8f** (1.5 克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 322.

E.**1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-[(4-氟苯基)-羰基]哌啡, 化合物 299.** 於化合物 **8f** (100 毫克, 0.3 毫莫耳)，化合物 **8g** (44 毫克, 0.31 毫莫耳)及 DIPEA (80 毫克, 0.6 毫莫耳)之二甲基甲醯胺溶液中加入 HBTU (141 毫克, 0.37 毫莫耳)。攪拌 18 h 後，將反應以製備式逆相 HPLC 純化，得到化合物 **299**。$^1$H NMR (400MHz, MeOD): δ 7.93-8.03 (m, 1H), 7.61-7.71 (m, 4H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.07-7.20 (m, 2H), 4.55-4.67 (m, 1H), 4.43-4.53 (m, 1H), 4.32-4.43 (m, 1H), 4.19-4.32 (m, 1H), 3.89-4.00 (m, 1H), 3.66-3.89 (m, 4H), 3.08 (br. s., 4H)；MS *m/z* ($M+H^+$) 444.2 ($C_{27}H_{26}FN_3O_2$ 理論值, 443.53).

依照上述實例 8 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習

本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 300 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-[(2-氟苯基)羰基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 444.2 ($C_{27}H_{26}FN_3O_2$理論值，443.53) |
| 301 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(噻吩-3-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 432.1 ($C_{25}H_{25}N_3O_2S$理論值，431.56) |
| 302 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+2H^+$) 416.2 ($C_{25}H_{26}N_4O_2$理論值，414.51) |
| 303 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(環丙基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 390.23 ($C_{24}H_{27}N_3O_2$理論值，389.5) |
| 304 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-[(3-氟苯基)羰基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 444.2 ($C_{27}H_{26}FN_3O_2$理論值，443.53) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 305 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噁唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 417.2 ($C_{24}H_{24}N_4O_3$理論值, 416.48) |
| 306 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,2,3-噻二唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 434.1 ($C_{23}H_{23}N_5O_2S$理論值, 433.54) |
| 307 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(is噁唑-5-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 417.2 ($C_{24}H_{24}N_4O_3$理論值, 416.48) |
| 308 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,2,5-噁二唑-3-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 418.2 ($C_{23}H_{23}N_5O_3$理論值, 417.47) |
| 309 | 5-({4-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)噻吩e-3-甲腈<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 457.2 ($C_{26}H_{24}N_4O_2S$理論值, 456.57) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 310 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(異噻唑-5-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.44 (s, 1H), 7.65 (s, 4H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 1.71 Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 4.49-4.60 (m, 1H), 4.37-4.49 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 1H), 4.15-4.27 (m, 1H), 3.72-3.88 (m, 5H), 2.92-3.02 (m, 4H)；<br>MS *m/z* (M+H$^+$) 433.2 ($C_{24}H_{24}N_4O_2S$理論值, 432.55) |
| 311 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1H-吡咯-3-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.66 (s, 4H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 6.64-6.75 (m, 1H), 6.24-6.31 (m, 1H), 4.54-4.64 (m, 1H), 4.43-4.51 (m, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 3.85-3.97 (m, 5H), 3.06 (br. s., 4H)；<br>MS *m/z* (M+H$^+$) 415.2 ($C_{25}H_{26}N_4O_2$理論值, 414.51) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 312 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-[(5-氯呋喃-2-基)羰基]哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.66 (s, 4H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.67 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 3.42 Hz, 1H), 4.50-4.63 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.28-4.39 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 3.87-3.97 (m, 4H), 3.78-3.87 (m, 1H), 2.97-3.07 (m, 4H)；<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 450.1 ($C_{25}H_{24}ClN_3O_3$理論值, 449.94) |
| 480 | N-[4-({4-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1,3-噻唑-2-基]乙醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490.2 |
| 1478 | 2-({4-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)嘧啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 428.0 |
| 1398 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(環戊基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 418.2 |
| 1465 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-[(5-甲基異噁唑-3-基)羰基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 431.3 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1258 | 1-[1-(1,3-噁唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 485.0 |
| 1262 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(is噁唑-3-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 417.1 |
| 1222 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噁唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 417.0 |
| 1269 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 417.0 |
| 1256 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-[(2,2-二氟環丙基)羰基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 426.0 |
| 1310 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1H-吡唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 416.2 |
| 1140 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(呋喃-3-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 416.2 |

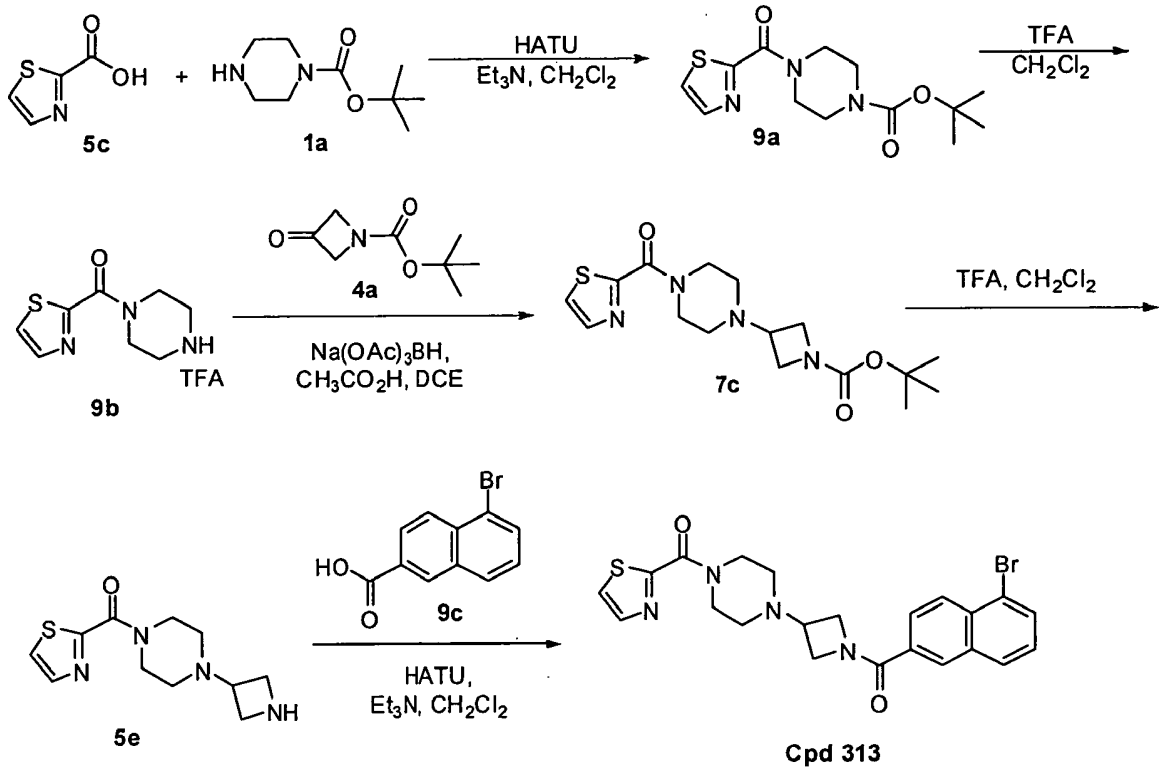
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1232 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(環丁基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 404.2 |
| 1308 | 3-({4-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465.3 |
| 1324 | 1-(1H-吡咯-3-基羰基)-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 481.0 |
| 1325 | 1-(1H-吡咯-2-基羰基)-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 483.1 |
| 186-A | 1-[($D_5$)苯基羰基]-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 499.4 |
| 1169 | 1-(1,3-噁唑-5-基羰基)-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 485.0 |
| 1335 | 1-[(5-溴呋喃-2-基)羰基]-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 560.0/562.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1087 | 1-[(4-溴噻吩-2-基)羰基]-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 576.0/578.0 |
| 1078 | 1-[(5-氯呋喃-2-基)羰基]-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 518.2 |
| 1118 | 1-(Is噁唑-5-基羰基)-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 485.1 |
| 1336 | 1-[(5-氟噻吩-2-基)羰基]-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 519.2 |
| 1145 | 1-(Is噁唑-3-基羰基)-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 485.2 |
| 1143 | 1-[(5-氯噻吩-2-基)羰基]-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 535.2 |
| 1085 | 1-(1,3-噁唑-2-基羰基)-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 485.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1112 | 1-[(2,2-二氟環丙基)羰基]-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 494.2 |
| 1094 | 1-(1,3-噁唑-4-基羰基)-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡 MS *m/z* ($M+H^+$) 485.2 |
| 1057 | 1-(環丙基羰基)-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 458.3 |
| 1217 | 1-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)羰基]-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 516.3 |
| 1423 | 5-[(3-{4-[(5-氯噻吩-2-基)羰基]哌啡-1-基}吖丁啶-1-基)羰基]-1-(4-氟苯基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 523.2 |
| 1424 | 1-(4-氟苯基)-5-[(3-{4-[(3-氟苯基)羰基]哌啡-1-基}吖丁啶-1-基)羰基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501.2 |
| 1425 | 5-[(3-{4-[(5-氯呋喃-2-基)羰基]哌啡-1-基}吖丁啶-1-基)羰基]-1-(4-氟苯基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1426 | 1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噁唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474.1 |
| 567-A | 1-(4-氟苯基)-5-[(3-{4-[(~2~H_5_)苯基羰基]哌啡-1-基}吖丁啶-1-基)羰基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 488.1 |
| 1427 | 1-(4-氟苯基)-5-[(3-{4-[(5-氟噻吩-2-基)羰基]哌啡-1-基}吖丁啶-1-基)羰基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.1 |
| 1428 | 1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噁唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474.1 |
| 1429 | 1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噁唑-5-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474.1 |

實例 9




A.**4-(噻唑-2-羰基)-哌啡-1-羧酸第三丁酯, 9a.** 於化合物 **5c** (2.0 克, 15.50 毫莫耳)、化合物 **1a** (3.2 克, 17.20 毫莫耳)及 $Et_3N$ (8.6 毫升, 61.2 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$(100 毫升)溶液中加入 HATU(6.5 克, 17.1 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌 18 h。然後將混合物以 $CH_2Cl_2$ 稀釋並以 aq. $NaHCO_3$ 清洗。將有機層以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾及濃縮。以快速管柱層析純化(矽膠, 30% EtOAc/庚烷)，得到化合物 **9a**(4.0 克)。

B.**哌啡-1-基-噻唑-2-基-甲酮三氟乙酸鹽, 9b.** 於化合物 **9a**(3.5 克, 11.78 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$(40 毫升)溶液中加入 TFA (10 毫升)。將反應混合物於室溫攪拌 2 h。然後濃縮得到化合物 **9b**，將其用於下個反應無進一步純化。

C.**3-[4-(噻唑-2-羰基)-哌啡-1-基]-吖丁啶-1-羧酸第三丁酯, 7c.** 於化合物 **9b** (11.78 毫莫耳)及化合物 **4a** (2.2 克, 12.87

毫莫耳)之 1,2-DCE (35 毫升)和乙酸(2 毫升)溶液中加入 $Na(OAc)_3BH$(2.75 克, 12.97 毫莫耳)。將反應於室溫攪拌 5 h。於反應混合物中加入 aq. $NaHCO_3$，並將所生成的混合物以 $CH_2Cl_2$ 萃取。將有機層以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。以快速管柱層析純化(矽膠, 80% EtOAc/庚烷)，得到化合物 **7c** (3.78 克)。

D.**(4-吖丁啶-3-基-哌啡-1-基)-噻唑-2-基-甲酮, 5e.** 於化合物 **7c** (1.2 克, 3.41 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (12 毫升)溶液中加入 TFA (3 毫升)。將反應混合物於室溫攪拌 4.5 h，濃縮及於所生成的殘餘物中加入 $NaHCO_3$。以 2% MeOH/$CH_2Cl_2$ (3x)萃取混合物。將有機層以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮，得到化合物 **5e**，將其用於下個反應無需進一步純化。

E.**1-{1-[(5-溴萘-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡, 化合物.** 於化合物 **5e** (63 毫克, 0.25 毫莫耳)、化合物 **9c** (95 毫克, 0.38 毫莫耳)及 $Et_3N$(0.14 毫升, 1.01 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (3 毫升)溶液中加入 HATU (143 毫克, 0.38 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌 18 h，然後以乙醚稀釋並以 aq. $NaHCO_3$ 和 aq. NaCl 清洗。將有機層以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。以快速管柱層析純化(矽膠, 3% MeOH/$CH_2Cl_2$)，得到化合物 **313**。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.28 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 3H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.53 (bs, 1H), 4.45 (bs, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 485/487.

依照上述實例9之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 314 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噁唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 542 |
| 315 | 6-溴-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 475/477 |
| 316 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ8.13 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.62-4.40 (m, 4H), 4.31 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 481 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 317 | 2-苯基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.26 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 4H), 4.60-4.40 (m, 2H), 4.38 (m,1H), 4.28 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.50 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474 |
| 318 | 2-苯基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.28 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.60 – 4.20 (m, 5H), 4.15 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.50 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 319 | 6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁酯,<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.44-7.39 (m, 7H), 7.13 (d, J = 0.02, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)<br>MS *m/z* 405.0 (M-Boc), 449.0 (M-Bu-t), 527 (M+Na), 1009.2 (2M+H) |
| 320 | 1-{1-[(4,5-二溴噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 511.8, 513.8, 514.8 |
| 321 | 1-{1-[(5-苯甲基噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡,<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.42-7.38 (m, 5H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 6.78 (d, J = 0.01, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.92-3.74 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 446.6 |
| 322 | 1-{1-[(5-溴噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 432.4, 434.4 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 832 | 1-環己基-2-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 493.0 |
| 1198 | 1-(1-{[5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 615.0 |
| 647 | 4-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)哌啶-1-基]苯甲腈<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465.1 |
| 1302 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-[1-({4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.1 |
| 1261 | 1-{1-[(1,5-聯苯-1H-吡唑-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 499.2 |
| 654 | 1-[1-(啡噁噻-2-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 479.1 |
| 767 | 9-甲基-3-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-9H-咔唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 460.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 822 | 1-(1-{[4-(苯基磺醯基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 497.1 |
| 817 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2,3,4,9-四氫-1H-咔唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 450.1 |
| 775 | N-苯甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 462.3 |
| 713 | N-苯甲基-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 462.3 |
| 1413 | 3-甲基-1-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 486.1 |
| 918 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 412.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 829 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2,3-二氫-1H-吲哚<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7.99 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.28-4.90 (m, 6H), 4.01-4.22 (m, 3H), 3.73 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.37 (br. s., 4H), 3.19 (t, J = 8.2 Hz, 2H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 398.1 |
| 1320 | 1-(4-氟苯基)-4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 6.99 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.05-4.63 (m, 6H), 3.75-3.99 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 1H), 2.37-2.62 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490.1 |
| 806 | 1-{1-[(4-溴噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M^+$) 440.0, ($M+2^+$) 442.0 |
| 718 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑<br>MS *m/z* 482 ($M+H^+$) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1088 | 1-(4-氟苯基)-3-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$ ,400MHz): δ 7.98 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 7.47-7.58 (m, 2 H), 7.38-7.47 (m, 3 H), 7.16-7.26 (m, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 4.47-4.64 (m, 1 H), 4.38 (br. s., 4 H), 4.07-4.19 (m, 1 H), 3.74-3.97 (m, 2 H), 3.17-3.33 (m, 1 H), 2.50 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 2.39 (s, 3 H).<br>MS *m/z* 504 ($M+H^+$) |
| 1131 | 2-(3-氟苯基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噻唑<br>MS *m/z* 508 ($M+H^+$) |
| 1054 | 3-甲基-1-苯基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* 486 ($M+H^+$) |
| 1152 | 3-甲基-1-苯基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* 486 ($M+H^+$) |
| 1367 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(3,4,5-三氟苯基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* 526 ($M+H^+$) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1106 | 1-(3,4-二氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$ ,400 MHz): δ 8.27 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.88 (br. s., 1 H), 7.67-7.85 (m, 2 H), 7.42-7.67 (m, 3 H), 7.36 (q, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.49-4.62 (m, 1 H), 4.20-4.48 (m, 4 H), 4.05-4.20 (m, 1 H), 3.84 (br. s., 2 H), 3.20-3.38 (m, 1 H), 2.51 (m, 4 H).<br>MS *m/z* 509 ($M+H^+$) |
| 1129 | 1-(3,4-二氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑<br>MS *m/z* 509 ($M+H^+$) |
| 1055 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(3,4,5-三氟苯基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* 526 ($M+H^+$) |
| 1077 | 2-(3,4-二氟苯基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* 510 ($M+H^+$) |
| 1178 | 2-(3,4-二氟苯基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* 510 ($M+H^+$) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1368 | 1-(3-氟苯基)-3-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* 504 ($M+H^+$) |
| 1369 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* 556 ($M+H^+$) |
| 1370 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* 556 ($M+H^+$) |
| 1371 | 1-(3,5-二氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* 508 ($M+H^+$) |
| 1068 | 3-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* 570 ($M+H^+$) |
| 1110 | 1-(3-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑<br>MS *m/z* 491 ($M+H^+$) |
| 1372 | 1-(4-氯-3-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* 523 ($M+H^+$) |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1373 | 1-(2,5-二氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* 508 ($M+H^+$) |
| 1090 | 1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑<br>MS *m/z* 491 ($M+H^+$) |
| 1492 | 1-{1-[(5-溴-1-苯并呋喃-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 455, 457 |
| 812 | 1-{1-[(5-溴-1-苯并呋喃-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$)468, 470 |
| 681 | 7-溴-1-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 488, 490 |
| 723 | 1-{1-[(5-溴-4-甲基噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 455, 457 |
| 745 | 1-{1-[(4-溴-5-甲基噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 475, 477 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1224 | 1-(4-氟苯基)-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS m/z ($M+H^+$) 490 |
| 1226 | 1-(3-氟苯基)-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS m/z ($M+H^+$) 490 |
| 1279 | 1-(3-氟苯基)-3-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS m/z ($M+H^+$) 490 |
| 1295 | 1-(4-氟苯基)-3-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS m/z ($M+H^+$) 490 |
| 1275 | 2-苯基-6-({4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474.1 |
| 606 | 7-(聯苯-4-基羰基)-4-[1-(苯基羰基)吖丁啶-3-基]-4,7-二吖螺[2.5]辛烷<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 452.4 |
| 1286 | 7-(聯苯-4-基羰基)-4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4,7-二吖螺[2.5]辛烷<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 459.3 |

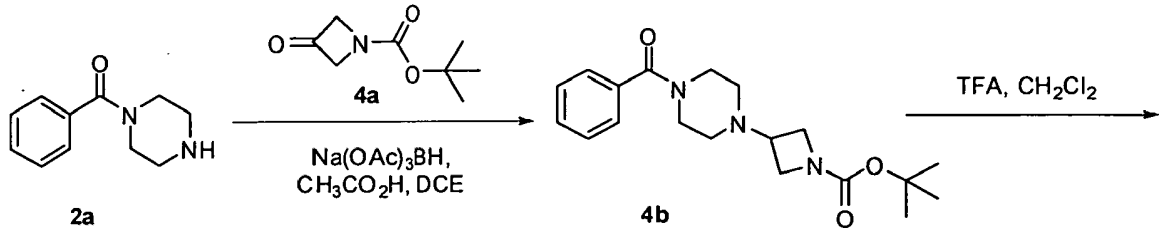
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1499 | 4-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-7-(苯基羰基)-4,7-二吖螺[2.5]辛烷<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 272 |
| 820 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.34-3.48 (m, 1 H), 3.89 (br. s., 3 H), 4.08-4.66 (m, 8 H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.09 (s, 2 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 397.2 |
| 1277 | 1-(4-氟苯基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.92-3.16 (m, 4 H), 3.76 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.06 (br. s., 2 H), 4.39 (br. s., 1 H), 4.49-4.93 (m, 5 H), 7.23 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.30-7.38 (m, 2 H), 7.44-7.54 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.2 |

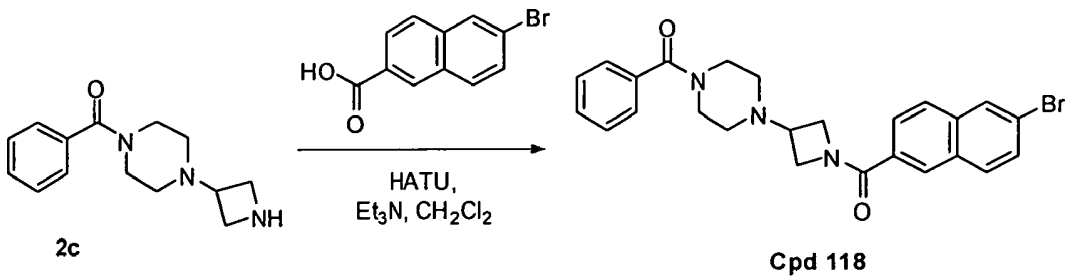
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1056 | 1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啉-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.75 (s, 1 H), 4.11 (br. s., 2 H), 4.32-5.02 (m, 10 H), 6.75 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.65 (m, J = 9.0, 4.7 Hz, 2 H), 7.89 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.2 |
| 1153 | 1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啉-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.83-4.34 (m, 9 H), 4.41-4.70 (m, 2 H), 5.14 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 6.90 (br. s., 1 H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.38-7.51 (m, 2 H), 7.62 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1306 | 1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)-2-(三氟甲基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.14 (dd, J = 22.7, 10.5 Hz, 1 H), 2.43 (dd, J = 41.6, 11.7 Hz, 1 H), 2.87-3.18 (m, 1 H), 3.18-3.44 (m, 1.5 H), 3.58-3.81 (m, 0.5 H), 3.95-4.17 (m, 1 H), 4.18-4.40 (m, 2 H), 4.49 (m, 1.5 H), 5.43 (d, J = 26.4 Hz, 1 H), 6.95 (br. s., 0.5 H), 7.33-7.43 (m, 1 H), 7.43-7.51 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.70-7.80 (m, 4 H), 7.88 (br. s., 1 H), 7.93-8.03 (m, 1 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501.1 |
| 856 | 5-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 378 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1116 | 2 種組份之 2:1 混合物：<br>主要：1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 575.1<br>次要：1-[2-氟-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 559.0 |
| 1233 | 2-苯基-6-({4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) ) 474.1 |

實例 9b




**1-{1-[(6-溴萘-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡，化合物118**：標題化合物係以類似製備實例9化合物313

之方法，但使用市售的N-苯甲醯基哌啡作為起始物，取代中間物**9b**所製備。MS 478/480 ($M+H^+$).

依照上述實例 9b 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 119 | 7-溴-3-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 479/481 |
| 120 | 1-{1-[(5-氯-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7.74 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 6H), 4.28 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 2H), 4.00-3.70 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.50-2.20 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 454 |
| 121 | 2-苯基-6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 467 |
| 122 | 2-甲基-6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噻唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 421 |

| | |
|---|---|
| 123 | 2-(4-甲氧基苯基)-6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 497 |
| 124 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474 |
| 125 | 1-{1-[(6-溴-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 484/486 |
| 126 | 5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.40 (m, 6H), 6.78 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533 |
| 127 | 2-(4-氯苯基)-6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 500 |

| | |
|---|---|
| 128 | 1-苯基-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7.98 (s, 1H), 7.56-7.37 (m, 13H), 6.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 4.10 (bs, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.74 (bs, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465 |
| 129 | 1-[3-(三氟甲基)苯基]-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 3H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.41 (m, 6 H), 6.78 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.91 (bs, 1H), 3.75 (bs, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.55-2.20 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533 |
| 130 | 5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 529 |

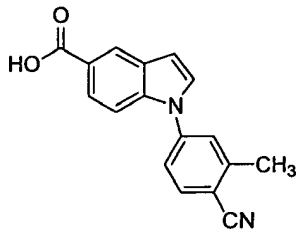
| | |
|---|---|
| 131 | 6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噁唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.41 (m, 5H), 4.38 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.76 (bs, 1H), 3.50 (bs, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 535 |
| 132 | 2-苯基-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 467 |
| 617 | 1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑<br>MS *m/z* 484 ($M+H^+$) |
| 571 | 1-(3,4-二氟苯基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$ ,400MHz): δ 7.99 (s, 1 H), 7.53-7.63 (m, 1 H), 7.45-7.53 (m, 1 H), 7.16-7.45 (m, 9 H), 6.74 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 4.37 (br. s., 1 H), 4.16-4.32 (m, 2 H), 4.11 (br. s., 1 H), 3.83-4.00 (m, 1 H), 3.65-3.83 (m, 1 H), 3.48 (br. s., 2 H), 3.17-3.31 (m, 1 H), 2.44 (br. s., 4 H)<br>MS *m/z* 501 ($M+H^+$) |

| | |
|---|---|
| 584 | 1-(4-氟苯基)-3-甲基-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* 497 ($M+H^+$) |
| 599 | 2-(3-氟苯基)-6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噻唑<br>MS *m/z* 501 ($M+H^+$) |
| 583 | 1-(3-氟苯基)-3-甲基-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* 497 ($M+H^+$) |
| 577 | 3-甲基-1-苯基-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* 479 ($M+H^+$) |
| 569 | 5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(3,4,5-三氟苯基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* 519 ($M+H^+$) |
| 573 | 5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* 549 ($M+H^+$) |
| 580 | 1-(3,5-二氟苯基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* 501 ($M+H^+$) |
| 568 | 1-(4-氯-3-氟苯基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* 517 ($M+H^+$) |

| | |
|---|---|
| 578 | 1-(2,5-二氟苯基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* 501 ($M+H^+$) |
| 590 | 1-(3,4-二氟苯基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑<br>MS *m/z* 502 ($M+H^+$) |

實例 9c

依照上述實例 1b 之製程，但是在步驟 K 中使用 1,10-啡啉取代反式-N,N'-二甲基環己-1,2-二胺作為配體及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：

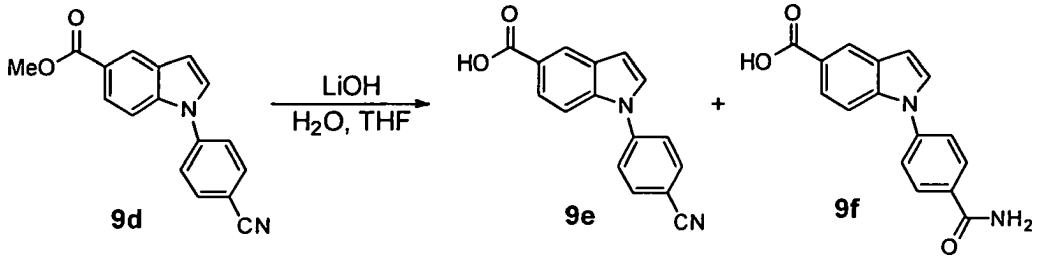



依照上述實例 9 步驟 D 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1375 | 2-甲基-4-[5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲腈<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 511 |
| 1421 | 2-甲基-4-[5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲腈 |

| | |
|---|---|
| | MS *m/z* ($M+H^+$) 511 |
| 566 | 2-甲基-4-[5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲腈<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 504 |

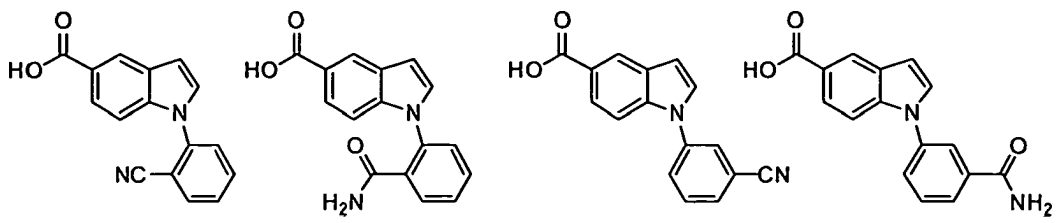
實例 9d




E.**1-(4-氰基苯基)-吲哚-5-羧酸甲酯, 9d** 係根據實例 1a 步驟 H 所製備。

F.**1-(4-氰基苯基)-吲哚-5-羧酸, 9e** 及 **1-(4-胺甲醯基-苯基)-吲哚-5-羧酸, 9f.** 將 1-(4-氰基苯基)-吲哚-5-羧酸甲酯, **9d** (156 毫克, 0.57 毫莫耳)及 LiOH (54 毫克, 2.26 毫莫耳)於 THF (4 毫升)和 $H_2O$ (2 毫升)中之混合物於室溫攪拌 4 天。將 10% HCl 水溶液加到反應混合物中調整 pH = 3~4。將生成的混合物以 EtOAc (2x)萃取。將有機溶液以 aq. NaCl 清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥並濃縮。以快速管柱層析純化(矽膠, 4-8% $MeOH/CH_2Cl_2$)得到 **9e**(75 毫克)，接著得到 **9f** (27 毫克)。

依照上述實例 9d 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：



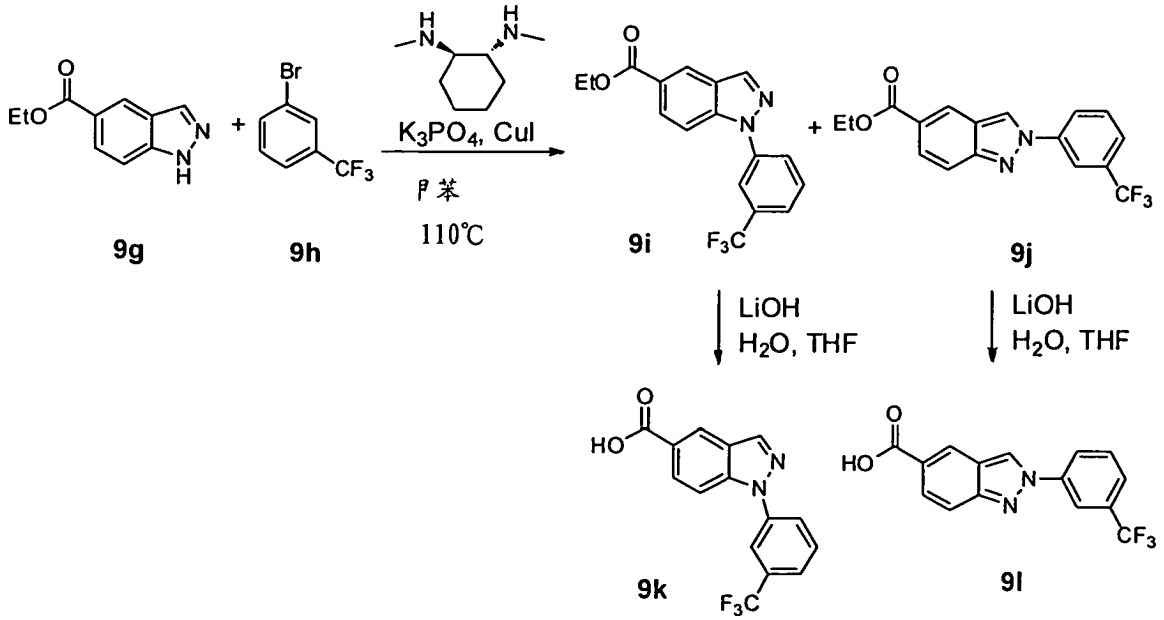
依照上述實例9之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1159 | 4-[5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲腈<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 497 |
| 1171 | 4-[5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515 |
| 1133 | 4-[5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲腈<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 497 |
| 1109 | 2-[5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲腈<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 497 |
| 1182 | 2-[5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲腈<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 497 |
| 1113 | 3-[5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲腈<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 497 |
| 1177 | 3-[5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515 |

依照上述實例 9b 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 582 | 4-[5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲腈<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490 |
| 588 | 2-[5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲腈<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490 |
| 594 | 3-[5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508 |

實例 9e

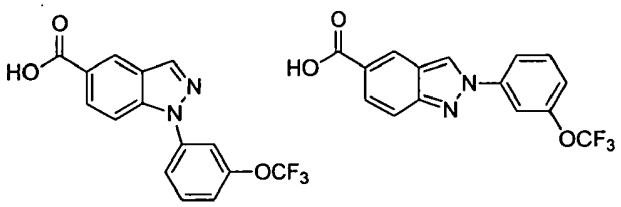



**G.1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吲唑-5-羧酸乙酯，9i 及 1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吲唑-5-羧酸乙酯，9j.** 將 1H-吲唑-5-羧

酸乙酯 **9g** (150 毫克, 0.79 毫莫耳)、1-溴-3-三氟甲基苯 **9h** (0.13 毫升, 0.95 毫莫耳)、CuI (22.5 毫克, 0.12 毫莫耳)、反式-N,N'-二甲基環己-1,2-二胺(0.056 毫升, 0.36 毫莫耳)及 $K_3PO_4$(0.37 克, 1.74 毫莫耳)於甲苯(1.5 毫升)中之混合物於 110°C 加熱 16 小時。將反應混合物以 $CH_2Cl_2$ 稀釋並過濾。將溶液濃縮並將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 10% EtOAc/庚烷)得到 **9i** (190 毫克)，接著得到 **9j** (37 毫克)。

**H.1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吲唑-5-羧酸, 9k 及 1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吲唑-5-羧酸, 9l. 9k** 和 **9l** 係根據實例 1b 步驟 L，分別由 **9i** 和 **9j** 所製備。

依照上述實例 9e 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：



依照上述實例 9 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

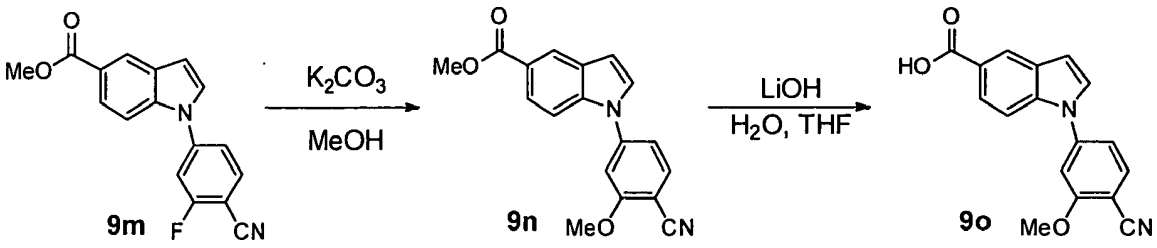
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1080 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 541 |
| 1374 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吲唑 |

| | |
|---|---|
| | MS *m/z* ($M+H^+$) 557 |
| 1376 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]-2H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 557 |
| 1419 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 541 |
| 1420 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 541 |
| 1422 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]-2H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 557 |

依照上述實例 9b 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 575 | 5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 534 |
| 576 | 5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 550 |

實例 9f




I.**1-(4-氰基-3-氟苯基)-吲哚-5-羧酸甲酯, 9m** 係根據實例 9e 步驟 H 所製備。

J.**1-(4-氰基-3-甲氧基苯基)-吲哚-5-羧酸甲酯, 9n.** 將 95 毫克(0.32 毫莫耳)的化合物 **9m** 溶液與 120 毫克(0.87 毫莫耳)的 $K_2CO_3$ 之 8 毫升 MeOH 溶液混合並於 75°C 加熱 5 h。將混合物冷卻，以水稀釋及以 $CH_2Cl_2$ 萃取。將有機溶液濃縮得到 100 毫克(100%)的 **9n** 為白色固體。。

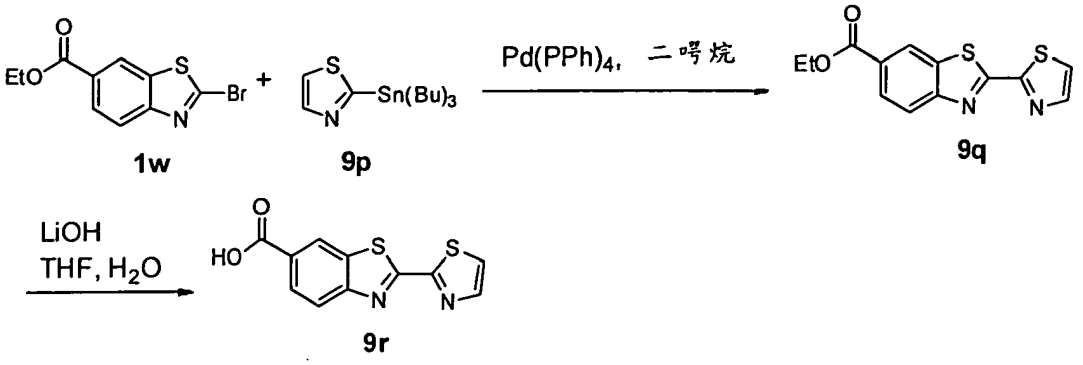
K.**1-(4-氰基-3-甲氧基苯基)-吲哚-5-羧酸, 93 和 1-(4-胺甲醯基-苯基)-吲哚-5-羧酸, 9o.** 將 100 毫克(0.33 毫莫耳)的化合物 **9m** 和 LiOH (31 毫克, 1.3 毫莫耳)於 THF(4 毫升)和 $H_2O$(2 毫升)之混合物於室溫攪拌 3 天。將 10% HCl 水溶液加到反應混合物中調整 pH = 3~4。將生成的混合物以 EtOAc (2x)萃取。將有機溶液以 aq. NaCl 清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥並濃縮，得到 90 毫克(94%)的化合物 **9o** 為白色固體。

依照上述實例 9 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1115 | 2-甲氧基-4-[5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲腈<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 527 |

| | |
|---|---|
| 633 | 2-甲氧基-4-[5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲腈<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 520 |

實例 9g

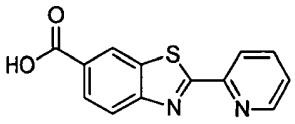



L.**2-(噻唑-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸乙酯, 9q**. 將 2-溴-苯并噻唑-6-羧酸乙酯 **1w** (150 毫克, 0.53 毫莫耳)、2-三丁基錫烷基噻唑 **9p**(0.25 毫升, 0.79 毫莫耳)及 $Pd(PPh_3)_4$ (30 毫克, 0.03 毫莫耳)於二噁烷(2 毫升)中之混合物於 130°C 微波下加熱 30 min。將反應混合物以 $CH_2Cl_2$ 稀釋，以 aq. $NaHCO_3$ 清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥並濃縮。以快速管柱層析純化(矽膠, 10% EtOAc/庚烷)得到 **9q** (130 毫克)。

M.**2-(噻唑-2-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸, 9r**. 將 2-苯基-苯并噻唑-6-羧酸乙酯 **9q**(130 毫克, 0.45 毫莫耳)與 LiOH (43 毫克, 1.8 毫莫耳)於 THF(4 毫升)和 $H_2O$(2 毫升)中攪拌 6 h。將 1N HCl 水溶液加到反應混合物中調整 pH 至 3~4。將生成的混合物以 EtOAc(2x)萃取。將有機溶液以 aq. NaCl 清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥並濃縮，得到 **9r** (110 毫克)。

依照上述實例 9g 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合

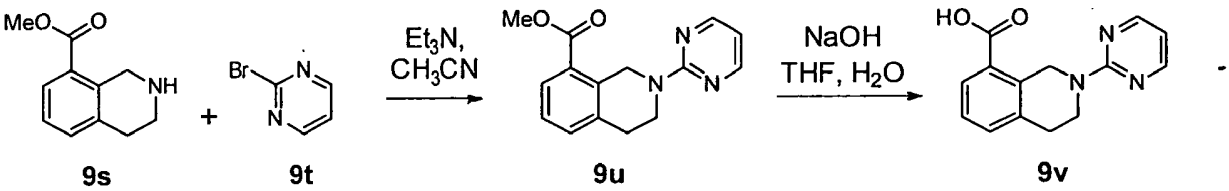
物：



依照上述實例 9 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1210 | 2-(1,3-噻唑-2-基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噻唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 497 |
| 1165 | 2-吡啶-2-基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噻唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491 |

實例 9h




9s　　9t　　9u　　9v

**N.2-(嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯, 9u.** 將 1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸甲酯 **9s** (100 毫克, 0.44 毫莫耳)、2-溴嘧啶 **9t** (77 mn, 0.48 毫莫耳)及 $Et_3N$ (0.13 毫升, 0.92 毫莫耳)於乙腈(5 毫升)中之混合物於室溫攪拌至隔夜。將反應混合物進行後續處理，得到粗 **9v** (187 毫克)。

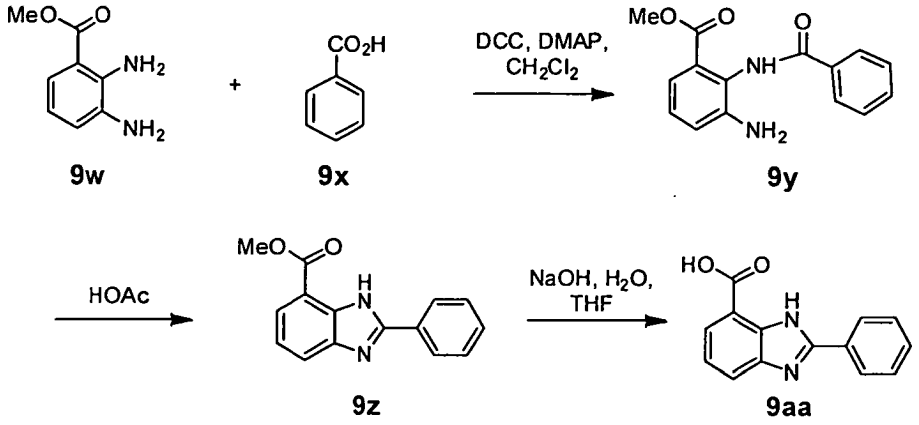
**M.2-(嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸, 9v.** 將化合物 **9u** (187 毫克, 0.44 毫莫耳)與 3N NaOH 水溶液(0.25 毫升毫克, 0.75 毫莫耳)於 THF(6 毫升)中回流至隔夜。將濃 HCl

溶液加到混合物中調整 pH 至 3~4。將生成的混合物濃縮，得到 **9v** (350 毫克)為 tris-HCl 鹽。

依照上述實例 9 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| | 2-嘧啶-2-基-8-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490.1 |

實例 9i

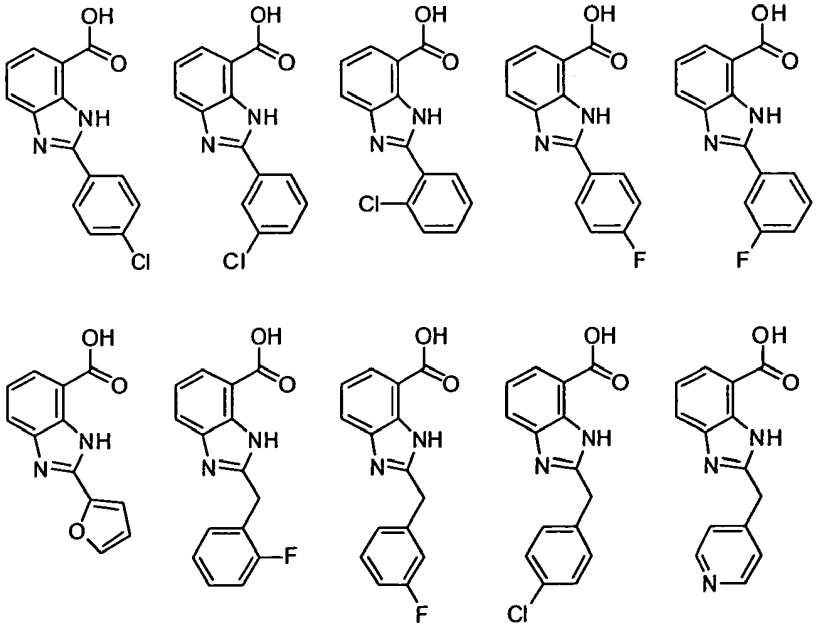



**N.3-胺基-2-苯甲醯基胺基-苯甲酸甲酯, 9y:** 於 500 毫克(3.0 毫莫耳)的 2,3-二胺基苯甲酸甲酯 **9w** 和 730 毫克(6.0 毫莫耳)的苯甲酸 **9x** 8 毫升的 $CH_2Cl_2$ 溶液中加入 620 毫克(3.0 毫莫耳)的二環己基碳二亞胺(DCC)及 4 毫克(0.033 毫莫耳)的 DMAP。將反應攪拌至隔夜並將固體濾出。以快速管柱層析純化固體(矽膠, 10-30%EtOAc 於庚烷中之梯度)得到 220 毫克(27%)的 3-胺基-2-苯甲醯基胺基-苯甲酸甲酯, **9y**. MS *m/z* ($M+H^+$) 271.2

O.**2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯, 9z**. 將 810 毫克(3.0 毫莫耳)的 3-胺基-2-苯甲醯基胺基-苯甲酸甲酯 **9y** 之 15 毫升乙酸溶液以 125°C 加熱 1.5 h。將反應冷卻並倒入冰/水中。以 $NaHCO_3$ 使水層變成鹼性並以 $CH_2Cl_2$ 萃取。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥及蒸發，得到 540 毫克(71%)的 2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯, **9z**。MS *m/z* ($M+H^+$) 253.2

P.**苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸, 9aa**. 將 540 毫克(2.1 毫莫耳)的 2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯 **9z** 及 3 毫升(9 毫莫耳)的 3N NaOH 水溶液之混合物於 8 毫升的 THF 中回流至隔夜。冷卻後，將混合物倒入冰水中並以濃 HCl 酸化。將生成的固體過濾及乾燥，得到 440 毫克(86%)的苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸, **9aa**。MS *m/z* ($M+H^+$) 238.9.

依照上述實例 9i 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：



依照上述實例 9 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習

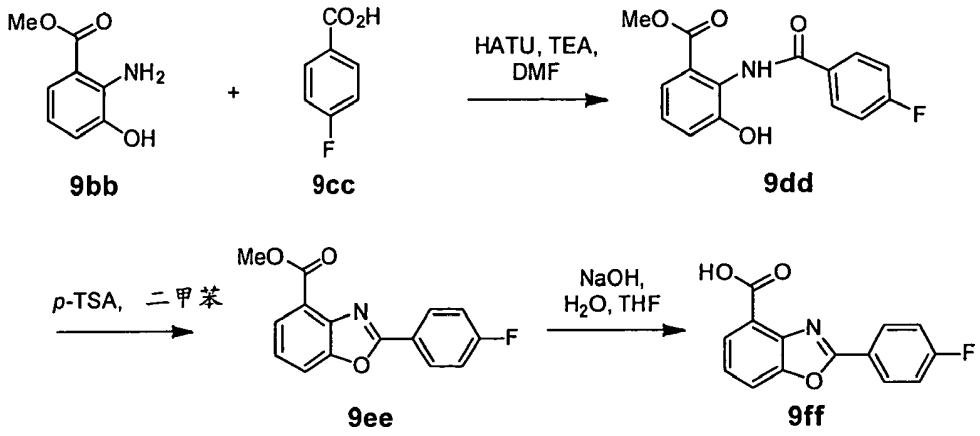
本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 608 | 2-(2-氯苯基)-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 500.3 |
| 609 | 2-(3-氟苯基)-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 484.3 |
| 602 | 2-(4-氟苯基)-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 484.3 |
| 607 | 2-(4-氯苯基)-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 500.3 |
| 601 | 2-苯基-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 466.3 |
| 1389 | 2-(3-氯苯基)-7-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.2 |
| 1399 | 2-呋喃-2-基-7-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.2 |

| | |
|---|---|
| 1390 | 2-苯基-7-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.2 |
| 1387 | 2-吡啶-4-基-7-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474.3 |
| 1252 | 2-呋喃-2-基-7-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.3 |
| 1255 | 2-苯基-7-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.3 |
| 1388 | 2-(2-氟苯基)-4-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.2 |
| 1391 | 2-(3-氟苯基)-4-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.2 |
| 1393 | 2-(4-氟苯基)-4-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.2 |
| 1394 | 2-(2-氯苯基)-4-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.2 |

| | |
|---|---|
| 1290 | 2-(4-氯苯基)-4-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.2 |
| 980 | 2-苯甲基-4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 487 |
| 989 | 2-(2-氟苯甲基)-7-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 505.2 |
| 990 | 2-(3-氟苯甲基)-7-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 505.2 |
| 991 | 2-(4-氯苯甲基)-7-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 521.2 |
| 1461 | 2-(吡啶-4-基甲基)-7-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 488.2 |

實例 9j



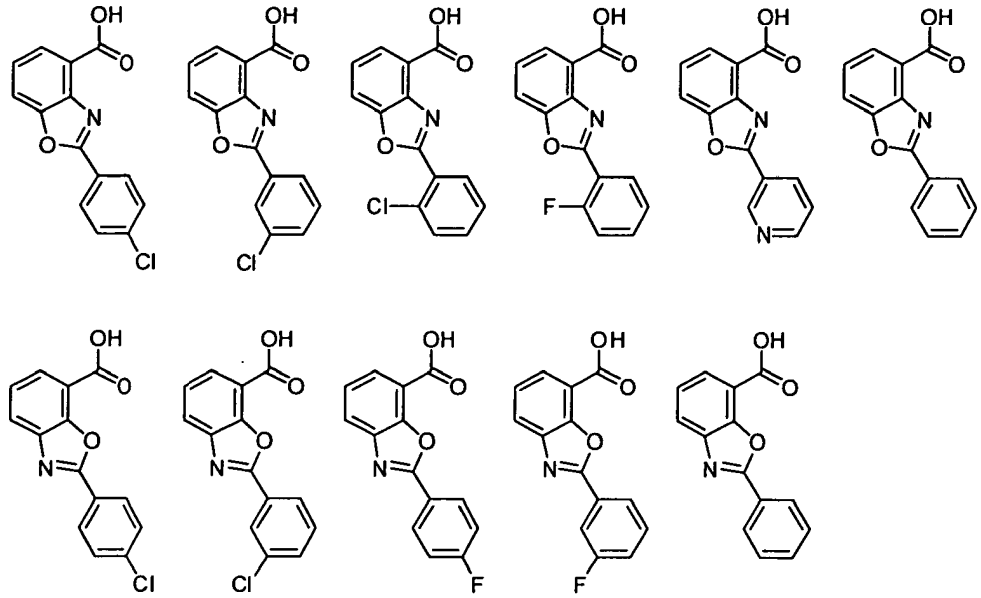

Q.**2-(4-氟-苯甲醯基胺基)-3-羥基-苯甲酸甲酯, 9dd.** 將 1.0 克(4.9 毫莫耳)的 2-胺基-3-羥基苯甲酸甲酯 **9bb**、1.03 克(7.4 毫莫耳)的 4-氟苯甲酸 **9cc**、10 毫升 DMF 及 2.9 毫升(20.6 毫莫耳)之 TEA 溶液置入燒瓶中並攪拌 10 min。加入 HATU (7.4 毫莫耳, 2.8 克)並將反應攪拌至隔夜。將反應混合物倒入水中並以 EtOAc (2x)萃取。將有機液以水和鹽水清洗，及蒸發溶劑得到粗產物 2-(4-氟-苯甲醯基胺基)-3-羥基-苯甲酸甲酯, **9dd**，其使用時無純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 290.1.

R.**2-(4-氟苯基)苯并[d]噁唑-4-羧酸甲酯, 9ee.**將 2-(4-氟-苯甲醯基胺基)-3-羥基-苯甲酸甲酯 **9dd** (7.4 毫莫耳, 1.2 克粗物質)及 1.3 克(7.5 毫莫耳)的對甲苯磺酸於 10 毫升的二甲苯中回流至隔夜。冷卻後加入飽和的 $NaHCO_3$ 並將生成的混合物以 EtOAc 萃取。蒸發有機溶劑，得到 1.1 克(55%)的 2-(4-氟苯基)苯并[d]噁唑-4-羧酸甲酯, **9ee**。MS *m/z* ($M+H^+$) 272.0.

S.**2-(4-氟苯基)-苯并[d]噁唑-4-羧酸, 9ff.**將 1.1 克(4.0 毫莫耳)2-(4-氟苯基)苯并[d]噁唑-4-羧酸甲酯 **9ee** 及 3.7 毫升的 3N NaOH 水溶液於 10 毫升 THF 中之混合物回流至隔夜。冷卻後，將反應混合物倒入水中並以濃 HCl 酸化。將生成的固

體過濾及乾燥，得到 830 毫克(79%)的 2-(4-氟苯基)-苯并[d]噁唑-4-羧酸，**9ff**。MS *m/z* ($M+H^+$) 258.1.

依照上述實例 9j 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：



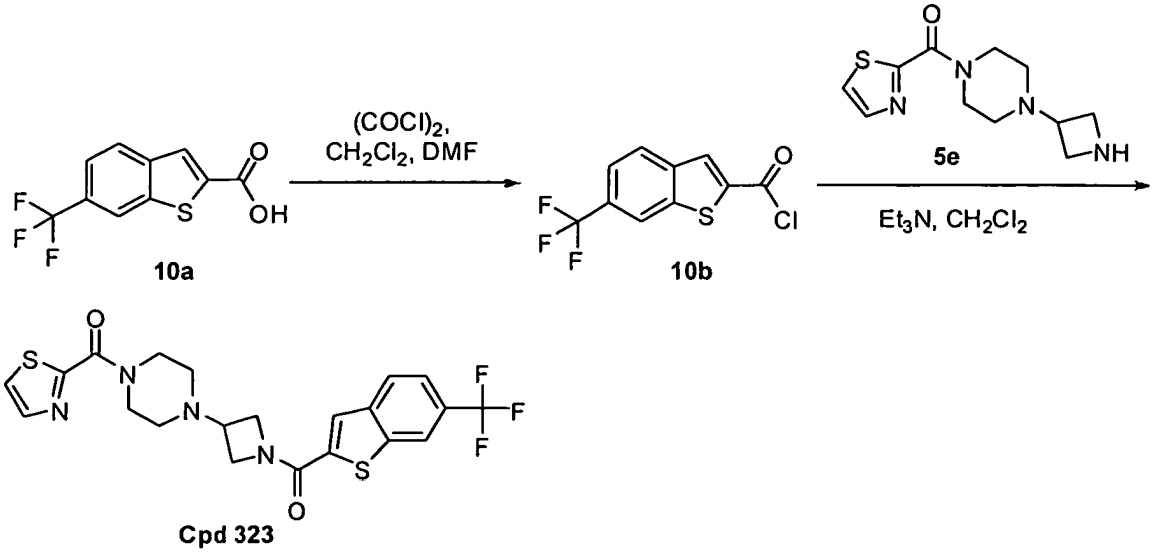
依照上述實例 9 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1154 | 2-苯基-7-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (m, 2H)；7.95 (m, 2H)；7.85 (m, 1H)；7.71-7.49 (m, 5H)；4.85-4.44 (bm, 3H)；4.15-3.91 (bm, 3H)；3.23 (bm, 3H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474.2 |
| 1254 | 2-(3-氟苯基)-7-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑 |

| | |
|---|---|
| | MS *m/z* ($M+H^+$) 492.1 |
| 1282 | 2-(4-氟苯基)-7-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 492.1 |
| 1238 | 2-(3-氯苯基)-7-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.9 |
| 1380 | 2-(4-氯苯基)-7-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (bs, 1H)；8.3 (d, 2H)； 8.2 (m, 1H)；7.95 (d, 1H)；7.66 (t, 3H)；7.44 (t, 1H)；4.69-4.52 (m, 1H)；4.44 (m , 2H)；4.10 (bm, 2H)；3.20 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.9 |
| 1190 | 2-苯基-4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474 |
| 1193 | 2-(2-氟苯基)-4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 492.2 |
| 1257 | 2-(4-氟苯基)-4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 492.2 |
| 1173 | 2-(2-氯苯基)-4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌 |

| | |
|---|---|
| | 咔-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508.2 |
| 1191 | 2-(3-氯苯基)-4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌咔-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508.2 |
| 1220 | 2-(4-氯苯基)-4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌咔-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508.9 |
| 1237 | 2-苯基-7-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌咔-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474.2 |
| 1251 | 2-吡啶-3-基-4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌咔-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噁唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 475.1 |

實例10



**A.6-三氟甲基-苯并[b]噻吩-2-羰基氯, 10b.** 於化合物**10a** (0.13克, 0.53毫莫耳)之$CH_2Cl_2$(5毫升)溶液中於室溫加入$(COCl)_2$(0.051毫升, 0.58毫莫耳)，接著加入2滴DMF。將反應混合物於室溫攪拌18 h。然後將反應混合物濃縮，得到化合物**10b**，將其用於下個反應無進一步純化。

**B.1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{[6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡.** 於化合物**5e** (60毫克, 0.24毫莫耳)及$Et_3N$(0.08毫升, 0.58毫莫耳)之$CH_2Cl_2$ (3毫升)溶液中於0°C加入化合物10b(0.53毫莫耳)之$CH_2Cl_2$ (1毫升)溶液。於4.5 h內將反應緩慢地升至室溫，以$CH_2Cl_2$稀釋，以aq. $NaHCO_3$清洗。將有機層以$Na_2SO_4$乾燥並濃縮。以快速管柱層析純化(矽膠, 3% MeOH/$CH_2Cl_2$)得到**化合物323**。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.55 (bs, 4H). MS m/z ($M+H^+$) 481.

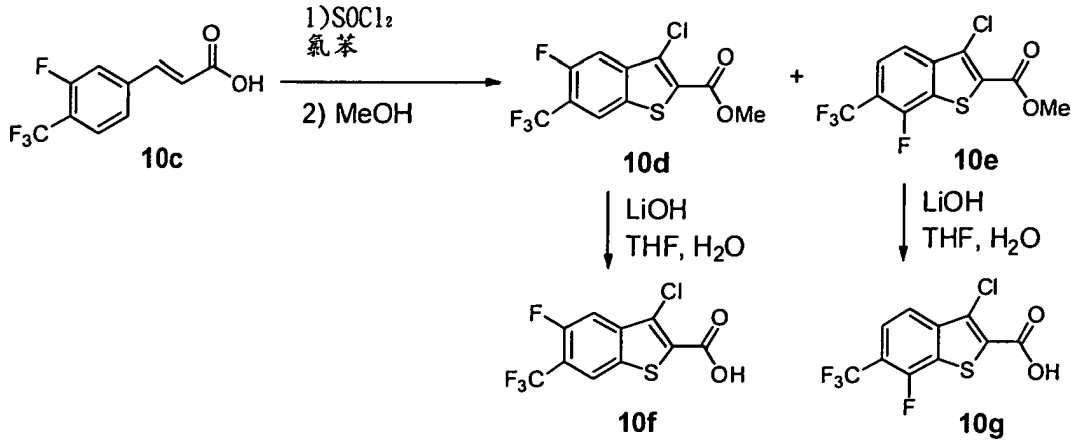
依照上述實例10之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 324 | 1-(1-{[3-氯-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.13 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.53 (bs, 1H), 4.46 (bs, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515 |
| 325 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 5H), 4.58 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.93 (bs, 1H), 3.77 (bs, 1H), 3.51 (bs, 2H), 3.34 (m, 1H), 2.60-2.30 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474 |
| 686 | 3-甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 496 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 749 | 3-甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-(三氟甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 496 |
| 801 | 1-(1-{[3-氯-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)-2-(三氟甲基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 583.0 |
| 833 | 4-(1-{[3-氯-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-2-(三氟甲基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 583.0 |
| 778 | 1-(1-{[3-氯-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)-2-(三氟甲基)哌啡<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.13 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 2.41 (d, J = 47.2 Hz, 1 H), 2.8-3.3 (m, 2.5 H), 3.69 (d, J = 13.7 Hz, 0.5 H), 3.98-4.42 (m, 4 H), 4.51 (t, J = 13.4 Hz, 0.5 H), 5.27-5.54 (m, 1 H), 6.93 (br. s., 0.5 H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.88 (br. s., 1 H), 7.97 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 583.0 |

實例10a




**C.3-氯-5-氟-6-三氟甲基-苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯, 10d 及 3-氯-6-三氟甲基-7-氟-苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯, 10e.** 將 3-氟-4-(三氟甲基)-肉桂酸 **10c**(1.5 克, 6.4 毫莫耳)、$SOCl_2$(2.33 毫升, 32 毫莫耳)、DMF(0.05 毫升, 0.64 毫莫耳)及吡啶(0.05 毫升, 0.64 毫莫耳)於氯苯(5 毫升)之混合物加熱回流 24 h。將反應混合物冷卻至室溫及濃縮。將生成的殘餘物溶於 MeOH(50 毫升)並於室溫攪拌 16 h。將溶液濃縮，以 $CH_2Cl_2$ 稀釋及以 $H_2O$ 清洗。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥並濃縮。以庚烷再結晶，接著進行快速管柱層析(矽膠, 2% EtOAc/庚烷)得到 **10d** (580 毫克)和 **10e** (380 毫克)。

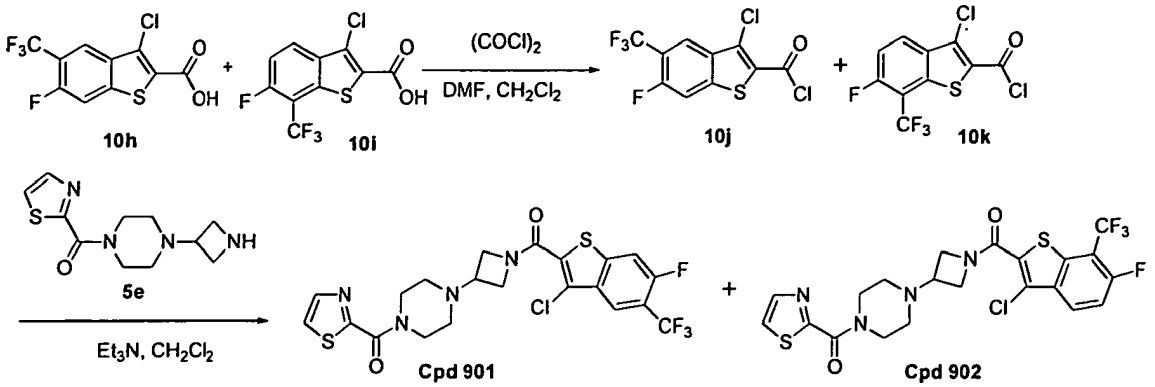
**D.3-氯-5-氟-6-三氟甲基-苯并[b]噻吩-2-羧酸, 10f.** 將 3-氯-5-氟-6-三氟甲基-苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯 **10d**(180 毫克, 0.58 毫莫耳)與 LiOH (55 毫克, 2.3 毫莫耳)於 THF (5 毫升)和 $H_2O$ (2.5 毫升)中攪拌 4 h。將 1N HCl 水溶液加到混合物中調整 pH 至 3~4。將生成的混合物以 EtOAc (2x)萃取。將有機溶液以 aq. NaCl 清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥並濃縮，得到 **10f**( 150 毫克)。

**E.3-氯-6-三氟甲基-7-氟-苯并[b]噻吩-2-羧酸, 10g.** 化合物 **10g** 係由 **10e** 依照上列步驟 D 描述之製程所製備。

依照上述實例 10 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 666 | 1-(1-{[3-氯-5-氟-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533 |
| 900 | 1-(1-{[3-氯-5-氟-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533 |
| 670 | 1-(1-{[3-氯-7-氟-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533 |
| 650 | 1-(1-{[3-氯-7-氟-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533 |

實例 10b




F.**3-氯-5-三氟甲基-6-氟-苯并[b]噻吩-2-羧酸, 10h** 及 **3-氯-6-氟-7-三氟甲基-苯并[b]噻吩-2-羧酸, 10i.** 化合物 **10h** 和 **10i** 係根據實例 10a，使用 4-氟-3-(三氟甲基)-肉桂酸取代 **10c** 所製備，並得到~2:1 之混合物。

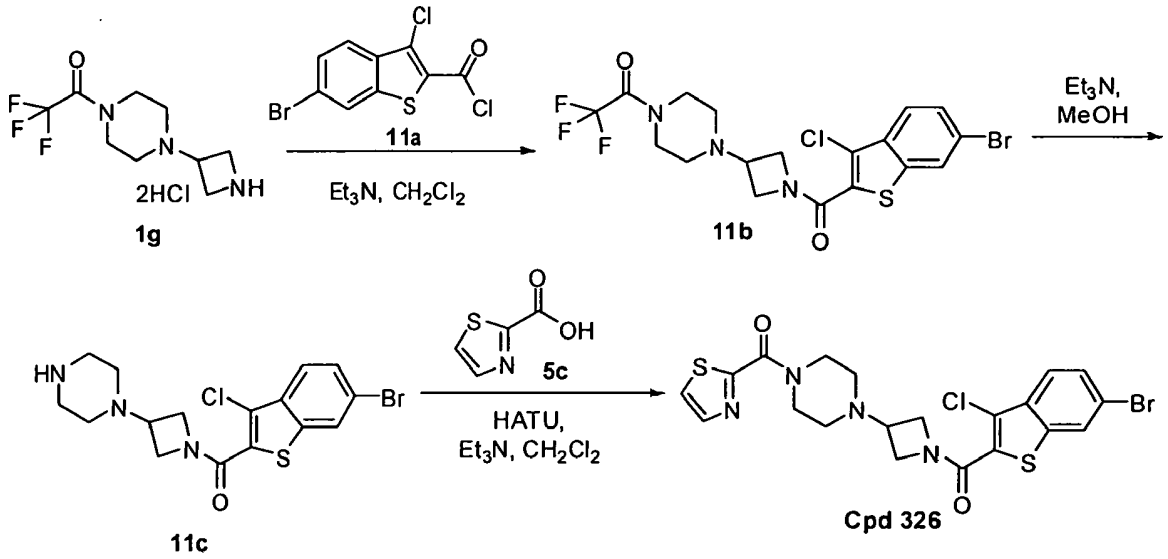
G.**3-氯-5-三氟甲基-6-氟-苯并[b]噻吩-2-羰基氯, 10j** 及 **3-氯-6-氟-7-三氟甲基-苯并[b]噻吩-2-羰氯, 10k.** 化合物 **10j** 和 **10k** 係根據實例 10a，由 **10h** 和 **10i** 所製備，並得到~2:1 之混合物。

H.**1-(1-{[3-氯-6-氟-5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡, 化合物 901**，及 **1-(1-{[3-氯-6-氟-7-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡, 化合物 902.** 化合物 **901** 和 **902** 係根據實例 10，由 **5e** bis HCl 鹽(0.31 毫莫耳, 150 毫克)、**10j** 和 **10k** 之混合物(0.24 毫莫耳, 76 毫克)及 $Et_3N$ (1.44 mol, 0.2 毫升)於 7 毫升的 $CH_2Cl_2$ 中所製備。進行後續處理及以快速管柱層析純化(矽膠, 2% MeOH/$CH_2Cl_2$)得到 50 毫克(39%)的化合物 **901**，接著得到 18 毫克(14%)的化合物 **902**。**化合物 901**：MS *m/z* ($M+H^+$) 533. **化合物 902**：MS *m/z* ($M+H^+$) 533.

依照上述實例 10b 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 659 | 1-(1-{[3-氯-6-氟-5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533 |
| 697 | 1-(1-{[3-氯-6-氟-7-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533 |

實例11




**A.1-{4-[1-(6-溴-3-氯-苯并[b]噻吩-2-羰基)-吖丁啶-3-基]-哌啡-1-基}-2,2,2-三氟-乙酮, 11b.** 於化合物**1g**(0.19克, 0.61毫莫耳)和$Et_3N$ (0.51毫升, 3.67毫莫耳)之$CH_2Cl_2$ (4毫升)

溶液中於0°C加入化合物**11a**(以類似實例10之化合物**10b**之方法所製備)(0.69毫莫耳)之$CH_2Cl_2$ (2毫升)溶液。於18 h內將反應混合物緩慢地升至室溫。將反應混合物以$CH_2Cl_2$稀釋及以aq. $NaHCO_3$清洗。將有機層以$Na_2SO_4$乾燥並濃縮。以快速管柱層析純化(矽膠, 3% MeOH/$CH_2Cl_2$)得到化合物**11b** (0.3克)。

**B.(6-溴-3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-(3-哌啡-1-基-吖丁啶-1-基)-甲酮, 11c.** 將化合物**11b** (0.3克, 0.59毫莫耳)於$Et_3N$(1毫升)和MeOH(9毫升)中之溶液於室溫攪拌3天。然後濃縮得到化合物**11c**，將其用於下個反應無進一步純化。

**C.1-{1-[(6-溴-3-氯-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡, 化合物 326.** 於化合物 **11c** (0.2 毫莫耳)、化合物 **5c** (31 毫克, 0.24 毫莫耳)及 $Et_3N$(0.08 毫升, 0.58 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$(3 毫升)溶液中於室溫加入 HATU(91 毫克, 0.24 毫莫耳)。將反應混合物以乙醚稀釋，以 aq. $NaHCO_3$ 及 aq. NaCl 清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。以快速管柱層析純化(矽膠, 3% MeOH/$CH_2Cl_2$)得到化合物 **326** (57 毫克)。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.53 (bs, 1H), 4.44 (bs, 1H), 4.30 (bs, 2H), 4.21(bs, 1H), 4.13 (bs,1H), 3.89 (bs, 1H), 3.84 (bs, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 525/527/529.

依照上述實例 11 之製程及以適當的試劑、起始物和熟

習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 327 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{[4-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.56 (bs, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 481 |
| 328 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{[7-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 481 |
| 329 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[7-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (m, 5H), 4.60 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.94 (bs, 1H), 3.76 (bs, 1H), 3.51 (bs, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.60-2.30 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 330 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[4-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1S), 7.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.42 (m, 5H), 4.59 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.92 (bs, 1H), 3.79 (bs, 1H), 3.51 (bs, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.60-2.30 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474 |
| 331 | 1-{1-[(6-溴-3-氯-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 518/520/522 |
| 332 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-(1-{[7-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.80 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.02 (bs, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.82 (bs, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 481 |

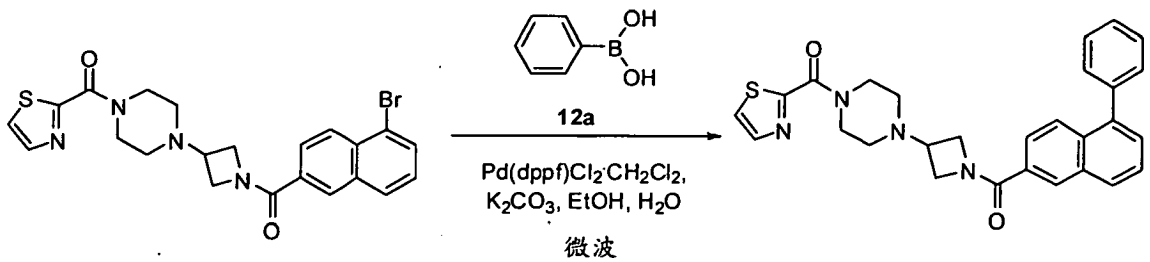
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 333 | 1-{1-[(6-溴-3-氯-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.80 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4,21 (bs, 1H), 4.12 (bs, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.81 (bs, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.50- 2.30 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 525/527/529 |
| 334 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-(1-{[4-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.80 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 4H), 3.36 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 481 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 335 | 1-(1-{[3-氯-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.80 (d, J = 2Hz, 1H), 8.13 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 1.2 Hz, 8.6 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.33 (m, 1J), 2.55 – 2.40 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515 |
| 336 | 1-(1-{[3-氯-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508 |
| 337 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-(1-{[6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 481 |
| 504 | 1-(1-{[3-甲基-5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 488 |
| 543 | 1-{1-[(3-氯-6-氟-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 458 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 516 | 1-{1-[(6-氟-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 438 |
| 908 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-(1-{[5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 481 |
| 897 | 1-(1-{[3-甲基-5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 495 |
| 898 | 1-(1-{[3-甲基-5-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 495 |
| 929 | 1-{1-[(3-氯-6-氟-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465 |
| 930 | 1-{1-[(3-氯-6-氟-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 465 |
| 810 | 1-{1-[(3-氯-6-氟-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(吡啶-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 459 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 742 | 1-{1-[(6-氟-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 445 |
| 684 | 1-{1-[(6-氟-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 445 |

實例12



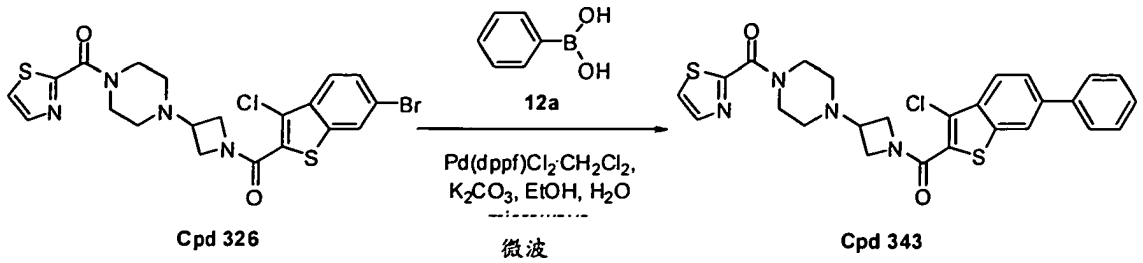

Cpd 313　　Cpd 338

**1-{1-[(5-苯基萘-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡，化合物338.** 將化合物**313** (48毫克, 0.1毫莫耳)、化合物**12a** (24毫克, 0.2毫莫耳)、$K_2CO_3$(27毫克, 0.2毫莫耳)及$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (4毫克, 0.005毫莫耳)於EtOH(1毫升)和$H_2O$(0.2毫升)中之混合物於130°C微波反應器中加熱30 min。將反應混合物冷卻至室溫，以$CH_2Cl_2$稀釋及以$H_2O$清洗。將有機層以$Na_2SO_4$乾燥並濃縮。以快速管柱層析純化(矽膠, 3% MeOH/$CH_2Cl_2$)得到化合物**338** (28毫克)。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.66-7.43 (m, 9H), 4.52 (bs, 1H), 4.50-4.20 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.88 (bs, 1H), 3.83 (bs, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 4H). MS m/z ($M+H^+$) 483.

依照上述實例 12 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 339 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(6-苯基萘-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 476 |
| 340 | 7-苯基-3-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 477 |
| 341 | 1-(苯基羰基)-4-[1-({6-[4-(三氟甲基)苯基]-1-苯并噻吩-2-基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 550 |
| 342 | 1-{1-[(6-苯基-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 3H), 7.49-7.36 (m, 8H), 4.58 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.92 (bs, 1H), 3.76 (bs, 1H), 3.49 (bs, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.60-2.25 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 482 |

實例 13




Cpd 326　　Cpd 343

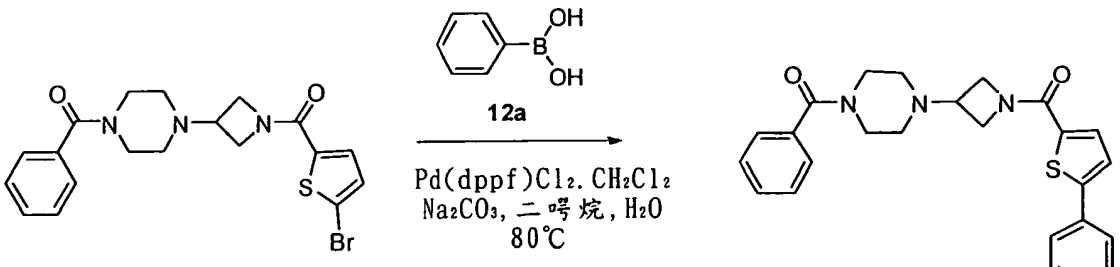
**1-{1-[(3-氯-6-苯基-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡，化合物343.** 標題化合物係以類似實例12之化合物**338**的方法，使用1當量的化合物**12a**及以化合物**326**取代化合物**313**所製備。將反應於120°C微波反應器中加熱20 min。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 3Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.46 (bs, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.84 (bs, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.50 (m, 4H). MS m/z ($M+H^+$) 523.

依照上述實例 13 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 344 | 1-{1-[(3-氯-6-苯基-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 516 ($M+H^+$). |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 345 | 1-{1-[(3-氯-6-苯基-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 523 |
| 591 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[3-苯基-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 550 |
| 515 | 1-(1-{[3-環丙基-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 514 |
| 511 | 1-(1-{[3-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 528 |

實例14




Cpd 322　　Cpd 346

**1-(苯基羰基)-4-{1-[(5-苯基噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡，化合物 346**．將化合物 **322**(40 毫克)、化合物 **12a** (16 毫克)、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (8 毫克)及 $Na_2CO_3$(19 毫克)於二㗁烷(0.8 毫升)/水(0.2 毫升)中之混合物，置於加蓋的小瓶中並於 80°C 加熱 4 h。然後將反應混合物以 EtOAc 和水稀釋。

將有機層於減壓下濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 5%MeOH/EtOAc)得到化合物 **346**(17 毫克)。MS m/z ($M+H^+$) 432.6.

依照上述實例 14 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 347 | 1-(苯基羰基)-4-[1-({5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 500.0 |
| 924 | 1-乙醯基-6-苯基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 530.0 |
| 917 | 1-乙醯基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 598.0 |
| 919 | 1-乙醯基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 598.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 920 | 1-乙醯基-6-(5-氯噻吩-2-基)-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 570.1 |
| 1157 | 1-(1-{[4-(4-氟苯基)噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 457.0 |
| 1160 | 1-(1-{[4-(3-氟苯基)噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 457.0 |
| 1321 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-[1-({4-[3-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.0 |
| 605 | 1-{1-[(5-苯基-1-苯并呋喃-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 466 |
| 600 | 7-(3-氟苯基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 483 |
| 1342 | 1-{1-[(5-苯基-1-苯并呋喃-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1343 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-[1-({5-[3-(三氟甲基)苯基]-1-苯并呋喃-2-基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 541 |
| 1059 | 1-(1-{[4-(3-氟苯基)-5-甲基噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 471 |
| 1351 | 1-[1-({5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 521 |
| 1066 | 7-(3-氟苯基)-1-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 504 |
| 1101 | 7-(4-氟苯基)-1-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 504 |
| 1060 | 1-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-7-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 554 |
| 1352 | 1-[1-({4-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 521 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1353 | 1-(1-{[5-(4-氟苯基)-4-甲基噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡 |
| 1065 | 1-(1-{[5-(3-氟苯基)-4-甲基噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 471 |
| 1354 | 1-[1-({4-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 521 |
| 1183 | 7-(3-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490 |
| 1096 | 1-(1-{[4-(4-氟苯基)-5-甲基噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 471 |

**實例 14a**

依照上述實例 14 之製程，以實例 5 之**化合物 682** 取代**化合物 322** 及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| | |
|---|---|
| 1075 | 5-(4-氟苯基)-3-甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (ar, 1H)；7.82 (ar, 1H)；7.76 (ar, 1H)；7.64 (m, 2H)；7.46 (m, 2H)；7.15 (m, 2H)；4.47-4.0 (bm, 6H)；3.82 (b, 2H)；2.5 (s, 3H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 504.1 |
| 1149 | 5-(2-氟吡啶-3-基)-3-甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09-7.97 9m, 2H)；7.88 (ar, 1H)；7.82-7.72 (m, 2H)；7.42 (ar, 2H)；7.31 (m, 1H)；7.62 (bm, 1H)；4.48 (bm, 1H)；4.35 (bm, 2H)；3.96 (bm, 2H)；3.14 (m, 4H)；2.44 (s, 3H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 505.2 |
| 1175 | 5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 517.2 |
| 1205 | 3-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490.2 |

實例 14b

依照上述實例 14 之製程，以實例 5 之**化合物 792** 取代**化合物 322** 及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1204 | 6-(4-氟苯基)-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.1 |
| 1241 | 6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 477.3 |
| 1244 | 6-(2-氟吡啶-3-基)-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.2 |
| 1211 | 6-(3,5-二甲基 is噁唑-4-基)-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.1 |
| 1196 | 6-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 503.1 |

實例 14c

依照上述實例 14 之製程，以實例 5 之**化合物 864** 取代**化合物 322** 及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1213 | 5-(4-氟苯基)-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)呋喃并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 492.1 |
| 1209 | 5-苯基-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)呋喃并[2,3-b]吡啶<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474.1 |

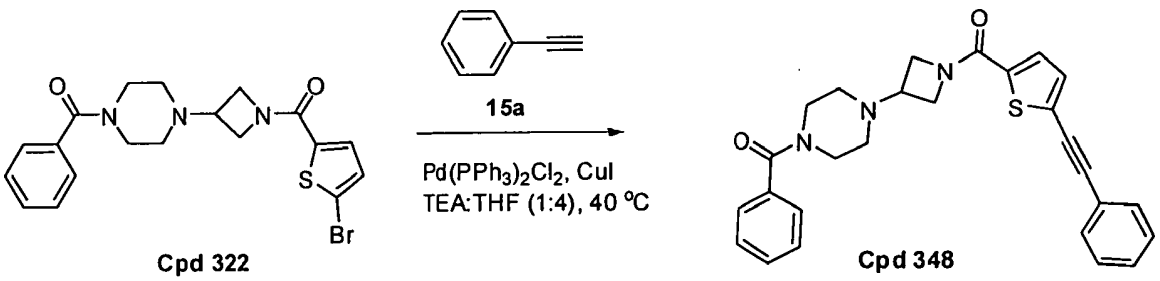
實例 14d

依照上述實例 9 之製程，以實例 5 之**化合物 315** 取代**化合物 322** 及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1443 | 5-氟-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 415.2 |
| 1476 | 5-(2-氟吡啶-3-基)-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 492.1 |

| | |
|---|---|
| 1303 | 2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 494.97 |
| 1294 | 5-(4-氟苯基)-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑；<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.1 |

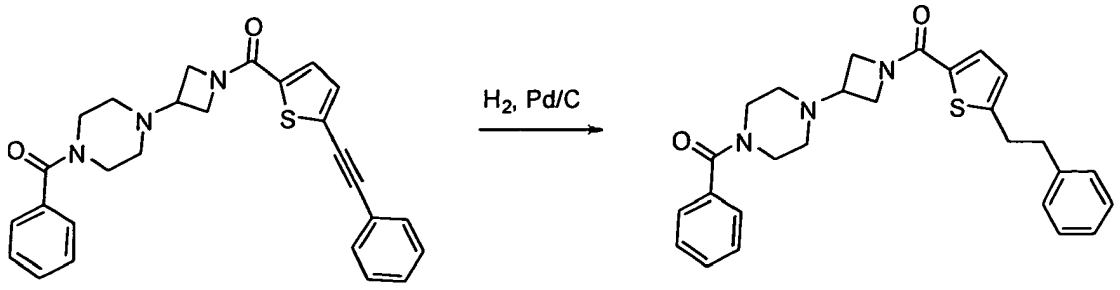
實例 15




Cpd 322　　Cpd 348

**1-(苯基羰基)-4-(1-{[5-(苯基乙炔基)噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡，化合物 348.** 於化合物 **322**(100 毫克)、化合物 **15a** (0.46 毫莫耳, 0.05 毫升)、CuI(4.4 毫克)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (16 毫克)之 THF(1 毫升)溶液中加入 TEA (0.25 毫升)並將混合物於 40°C 加熱 1 h。將反應以 EtOAc 和水稀釋。將有機層濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 5% MeOH/EtOAc)得到化合物 **348**(75 毫克)。MS m/z ($M+H^+$) 456.6.

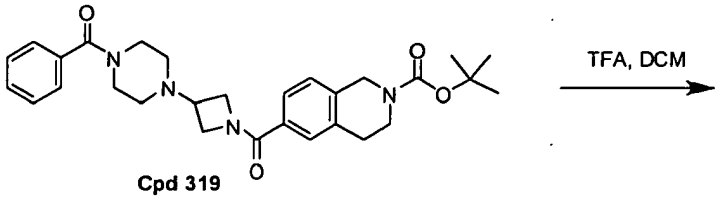
實例 16



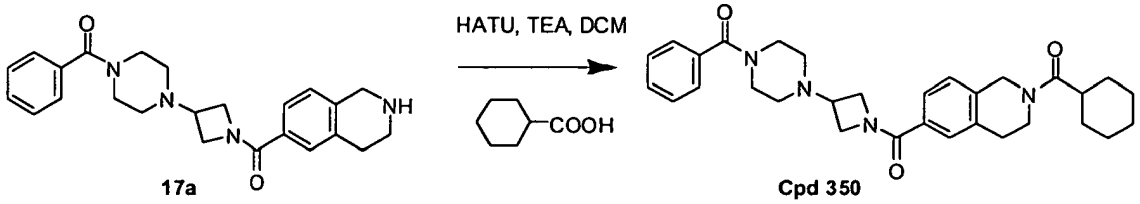

Cpd 348　　Cpd 349

**1-(苯基羰基)-4-(1-{[5-(2-苯基乙基)噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡，化合物 349**．於化合物 **348** (30 毫克)之 EtOH (20 毫升)溶液中加入 10% Pd/C(10 毫克)並將混合物氫化(45 psi $H_2$)1.5 h。將反應混合物過濾並將濾液於減壓下濃縮，得到化合物 **349** (30 毫克)。MS m/z ($M+H^+$) 460.6.

實例 17




Cpd 319




17a　　Cpd 350

**A.6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉, 17a.** 於化合物 **319** (500 毫克)之 $CH_2Cl_2$ (6 毫升)溶液中於室溫加入 TFA (4 毫升)。將反應攪拌 1.5 h 並於減壓下濃縮。將殘餘物以 $CH_2Cl_2$ 稀釋及以 2N NaOH 溶液使其變成鹼性。將有機層以水和鹽水清洗，無水 $K_2CO_3$ 乾燥，過濾並濃縮，得到化合物 **17a**，其使用時無進一步純化。

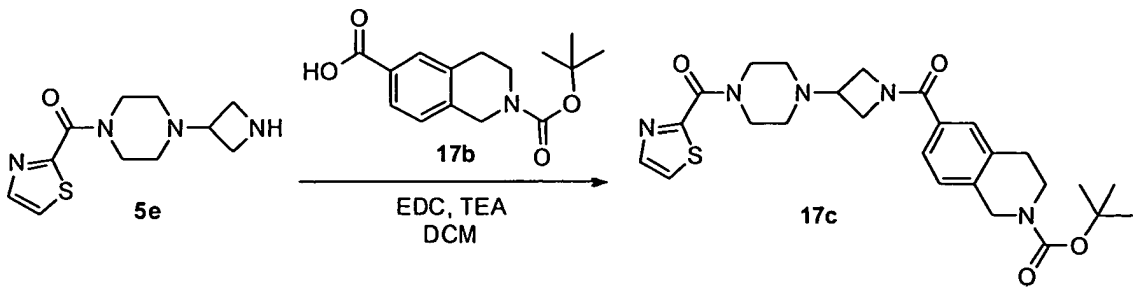
**B.2-(環己基羰基)-6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉，化合物 350.** 將化合物 **17a** (31 毫克, 0.03 毫升)、HATU (100 毫克)及 TEA (0.11 毫升)於 DCM (1 毫升)中之混合物於室溫攪拌 5 h。將反應以 DCM 和水稀釋。將有機層濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 8% MeOH/EtOAc)得到化合物 **350** (65 毫克)。$^1$H NMR($CDCl_3$): δ 7.47-7.39 (m, 7H), 7.17 (d, J = 0.02, 1H), 4.74 (s, 1.2 H), 4.48 (s, 0.8 H), 4.25 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.92-3.71 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.93 (m, 1.2 H), 2.86 (m, 0.8 H), 2.55 (m, 1H), 2.42-2.24 (m, 4H), 1.83-1.57 (m, 8H), 1.26 (m, 2H). MS *m/z* ($M+H^+$) 515.7.

依照上述實例 17 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 351 | 2-(3,3-二基丁醯基)-6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 503.7 |
| 352 | 2-(3,3-二甲基丁醯基)-6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.6 |

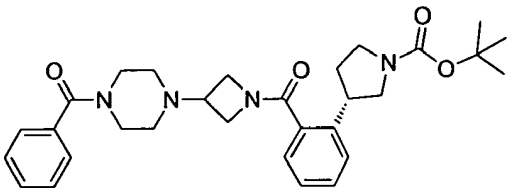
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 353 | 2-[(4,4-二氟環己基)羰基]-6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.6 |
| 354 | 6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-{[4-(三氟甲基)環己基]羰基}-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 583.7 |
| 546 | 1-(1-{[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 475.2 |
| 1486 | 1-[1-({2-[(3S)-1-乙醯基吡咯啶-3-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 461.2 |
| 1437 | 2-(苯基羰基)-8-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 516.2 |

實例 17a



**D.6-{3-[4-(噻唑-2-羰基)-哌啡-1-基]-吖丁啶-1-羰基}-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三丁酯, 17c.** 於化合物 **5e** (651 毫克, 2 毫莫耳)、3,4-二氫-1H-異喹啉-2,6-二羧酸 2-第三丁酯 **17b** (555 毫克, 2 毫莫耳)及 EDC (466 毫克, 3 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (20 毫升)溶液中加入 $Et_3N$ (0.84 毫升, 6 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌至隔夜。將混合物以 $CH_2Cl_2$ 萃取及將水層以 1N HCl 水溶液酸化至 pH~6 後，以 $H_2O$ 萃取。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥並濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 2% MeOH/EtOAc)得到 **17c** (826 毫克)。MS m/z ($M+H^+$) 512.1.

依照上述實例 17a 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：

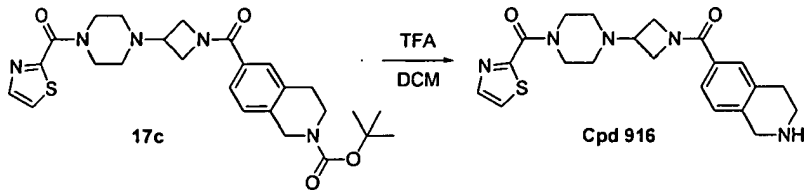


依照上述實例 17a 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 538 | 4-[3-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]哌啶-1-羧酸第三丁酯<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533.4 |

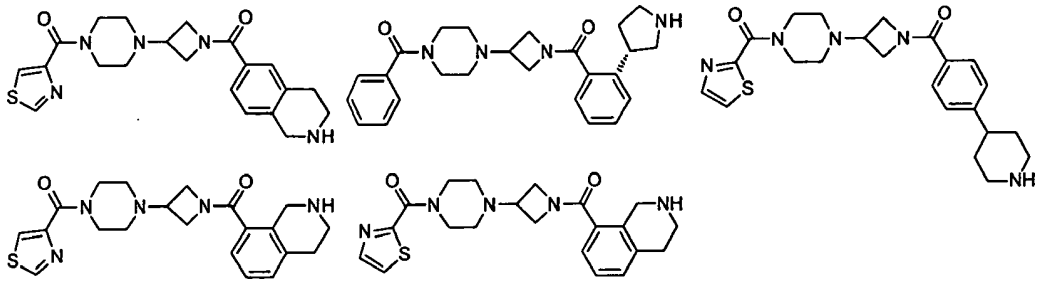
| | |
|---|---|
| 903 | 4-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]哌啶-1-羧酸第三丁酯<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 540.1 |
| 861 | 8-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁酯<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 512.2 |

化合物 17b

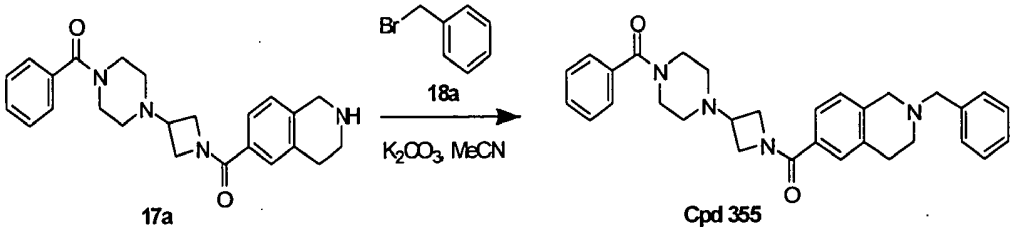



E.**6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉，化合物 916**. 於化合物 **17c** (826 毫克, 1.61 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (5 毫升)溶液中於室溫加入三氟乙酸(1 毫升)。將反應混合物於室溫攪拌 18 h。將混合物以 $CH_2Cl_2$ 萃取及將水層以 1N NaOH 水溶液鹼化至 pH~8 後以 $H_2O$ 萃取。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥並濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 2% MeOH/EtOAc)得到化合物 **916**(675 毫克)。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.3 Hz , 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.54 (br. s., 1H), 4.44 (br. s., 1H), 4.01-4.35 (m, 6H), 3.75-3.95 (m, 2H), 3.12-3.31 (m, 2H), 2.85 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.49 (br. s., 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 412.0.

依照上述實例 17b 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：

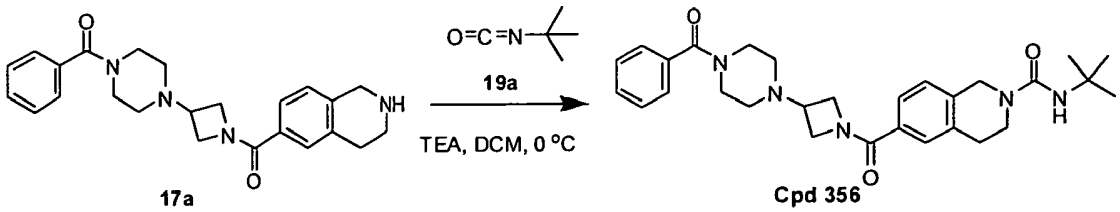


實例 18




**2-苯甲基-6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉，化合物 355.** 於化合物 **17a** (100 毫克)和 $K_2CO_3$ (69 毫克)於 MeCN 中之懸浮液加入化合物 **18a** (0.0353 毫升)並將反應混合物於室溫攪拌 30 min。將反應濃縮並將殘餘物以 EtOAc 和水稀釋。將有機液濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 8% MeOH/EtOAc)得到化合物 **355** (85 毫克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 495.6.

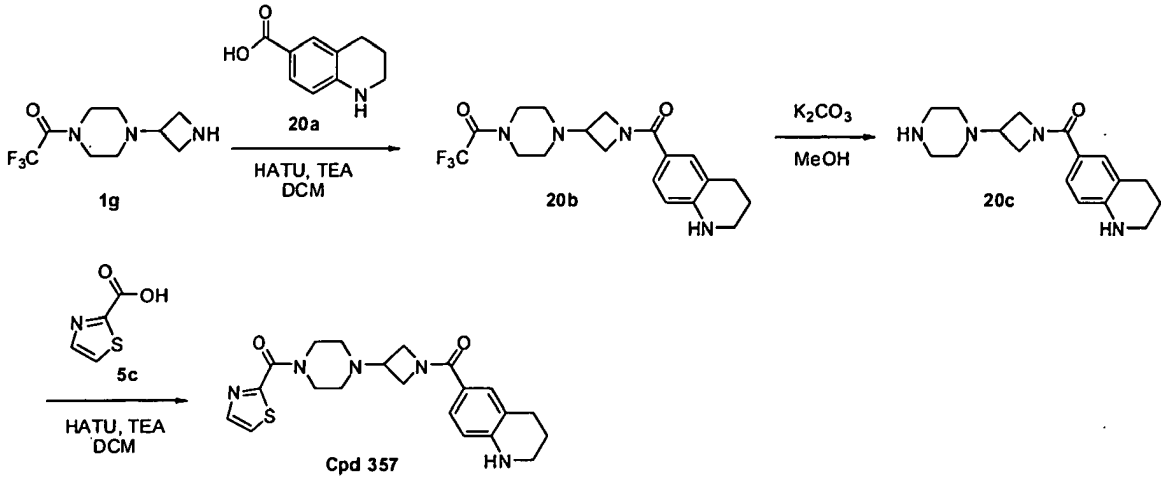
實例 19




**N-第三-丁基-6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}**

羰基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺，化合物 **356**. 於化合物 **17a** (75 毫克)之 DCM (1 毫升)溶液中於 0°C 加入化合物 **19a** (0.026 毫升)。30 min 後，將反應混合物以 DCM 和水於 0°C 進行驟冷。將有機層濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 5% MeOH/EtOAc)得到化合物 **356** (60 毫克)。MS m/z ($M+H^+$) 504.7.

實例 20



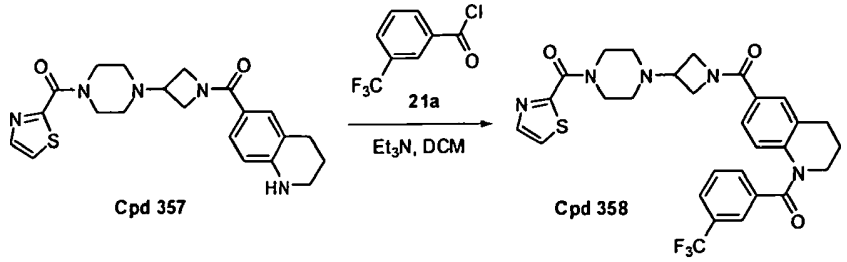

A.**6-({3-[4-(三氟乙醯基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉, 20b**. 於化合物 **1g** (308 毫克, 1 毫莫耳)、化合物 **20a** (177 毫克, 1 毫莫耳)和 $Et_3N$ (0.42 毫升, 3 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (10 毫升)溶液中加入 HATU (570 毫克, 1.5 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌 18 h。將生成的混合物以 $CH_2Cl_2$ 稀釋及以 aq. $NaHCO_3$ 清洗。將有機層以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。以快速管柱層析純化(矽膠, 2% MeOH/EtOAc + 0.5% $Et_3N$)得到化合物 **20b** (279 毫克)。LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 397.0.

B.**6-([3-哌啡-1-基]-吖丁啶-1-基)羰基-1,2,3,4-四氫喹啉,**

**20c**. 於化合物 **20b** (529 毫克, 1.33 毫莫耳)之 MeOH (10 毫升)溶液中加入 $K_2CO_3$ (368 毫克, 2.66 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌 30 min。將生成的混合物過濾，於減壓下濃縮並將生成的殘餘物置於 $CH_2Cl_2$ 和 $H_2O$ 間分溶。將有機相以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到化合物 **20c** (370 毫克)。LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 301.0.

C.**6-(3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]-吖丁啶-1-基)羰基-1,2,3,4-四氫喹啉，化合物 357**. 於化合物 **20c** (370 毫克, 1.23 毫莫耳) 化合物 **5c** (160 毫克, 1.24 毫莫耳)及 $Et_3N$ (0.51 毫升, 3.69 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (10 毫升)溶液中加入 HATU (703 毫克, 1.85 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌 18 h。將反應混合物以 $CH_2Cl_2$ 稀釋及以 aq. $NaHCO_3$ 清洗。將有機層以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 2% MeOH/EtOAc + 0.5% $Et_3N$)得到化合物 **357** (483 毫克)。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 6.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.97 - 4.66 (m, 6H), 3.86 (d, J = 18.4 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.16 - 3.26 (m, 1H), 2.77 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.59 (m, 4H), 1.94 (dt, J = 11.8, 6.1 Hz, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 412.0.

實例 21



**6-(3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]-吖丁啶-1-基)羰基-[3-(三氟甲基)苯基]羰基-1,2,3,4-四氫喹啉，化合物 358.** 於化合物 **357** (30 毫克, 0.073 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)溶液中於 0°C 加入化合物 **1f** (0.013 毫升, 0.088 毫莫耳)，然後加入 $Et_3N$ (0.03 毫升, 0.22 毫莫耳)。將反應混合物於 0°C 攪拌 2 h。將生成的混合物置於 $CH_2Cl_2$ 和 $H_2O$ 間分溶。將有機相以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 2% MeOH/EtOAc + 0.5% $Et_3N$)得到化合物 **358** (42 毫克)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.35-4.59 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 2H), 4.01-4.16 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 4H), 3.17-3.26 (m, 1H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.37-2.57 (m, 4H), 2.02-2.12 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 584.0.

依照上述實例 21 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 359 | 1-(環丙基羰基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉 $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 4.05-4.62 (m, 6H), 3.75 - 3.97 (m, 4H), 3.21 - 3.31 (m, 1H), 2.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.38-2.59 (m, 4H), 1.90-2.03 (m, 3H), 1.13-1.21 (m, 2H), 0.80-0.86 (m, 2H)；LC/MS *m/z* (M+H$^+$) 480.0. |
| 360 | 1-(環己基羰基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉 $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 4.04-4.62 (m, 6H), 3.73-3.96 (m, 4H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 3H), 2.40-2.59 (m, 4H), 1.98 (quin, J = 6.6 Hz, 2H), 1.71-1.83 (m, 4H), 1.49-1.70 (m, 2H), 1.10-1.36 (m, 4H)；LC/MS *m/z* (M+H$^+$) 522.2. |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 361 | 1-(甲基磺醯基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉 $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.03-4.61 (m, 6H), 3.78-3.96 (m, 4H), 3.21-3.29 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.40-2.59 (m, 4H), 1.97-2.08 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 490.0. |
| 362 | 1-(甲基磺醯基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉 $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 3.72-4.37 (m, 10H), 3.19-3.30 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.87 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.33-2.56 (m, 4H), 1.96-2.04 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 490.0. |

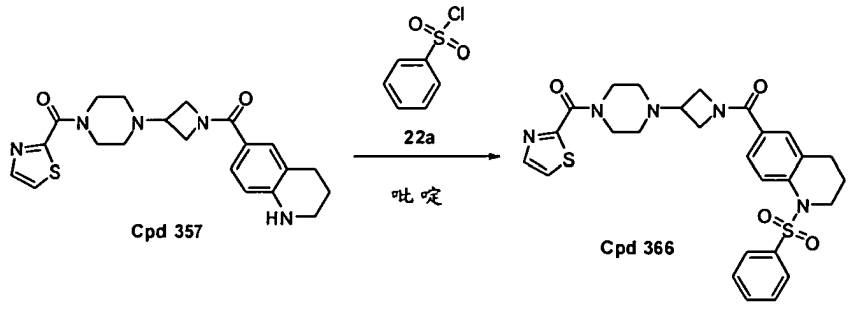
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 363 | 1-(甲基磺醯基)-6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 6H), 4.00-4.36 (m, 4H), 3.64-3.97 (m, 4H), 3.48 (br. s., 2H), 3.18-3.27 (m, 1H), 2.91-2.97 (m, 3H), 2.87 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.19-2.56 (m, 4H), 1.97-2.04 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 483.0. |
| 364 | 1-(環丁基羰基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 4.01-4.63 (m, 6H), 3.78-3.97 (m, 2H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.48 (quin, J = 8.4 Hz, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 2.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.34-2.60 (m, 6H), 2.08 (m, 2H), 1.83-2.02 (m, 4H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 494.0. |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 365 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(4-三氟甲基苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.52-7.61 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H), 6.75-6.85 (m, 1H), 4.00-4.60 (m, 6H), 3.76-3.95 (m, 4H), 3.18-3.27 (m, 1H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.37-2.57 (m, 4H), 2.02-2.12 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 584.0. |
| 729 | 2-[(4,4-二氟環己基)羰基]-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 558.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 679 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-{[3-(三氟甲基)苯基]羰基}-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (br. s., 1H), 7.26 (s, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.48-4.66 (m, 2H), 4.44 (br. s., 1H), 3.97-4.36 (m, 5H), 3.75-3.96 (m, 2H), 3.65 (br. s., 1H), 3.19-3.33 (m, 1H), 2.85-3.12 (m, 2H), 2.37-2.62 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 584.0 |
| 907 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]羰基}-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.48-4.65 (m, 2H), 4.43 (br. s., 1H), 3.95-4.36 (m, 5H), 3.73-3.95 (m, 2H), 3.62 (br. s., 1H), 3.19-3.32 (m, 1H), 2.85-3.10 (m, 2H), 2.38-2.59 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 584.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 685 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-{[4-(三氟甲基)環己基]羰基}-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 590.0 |
| 736 | 2-(苯基羰基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 516.0 |
| 665 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-(噻吩-2-基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 522.0 |
| 690 | 2-(1H-吡咯-2-基羰基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 505 |

實例 22




**1-(苯基磺醯基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉，化合物 366.** 於化合物 **357** (60 毫克, 0.015 毫莫耳)之吡啶 (1 毫升)溶液中加入化合物 **22a** (0.023 毫升, 0.017 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌

2 h。將生成的混合物於減壓下濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 2% MeOH/EtOAc + 0.5% $Et_3N$)得到化合物 **366** (66 毫克)。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.36-7.47 (m, 4H), 4.03-4.61 (m, 6H), 3.78-3.93 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 1H), 2.41-2.58 (m, 6H), 1.63-1.71 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 552.0.

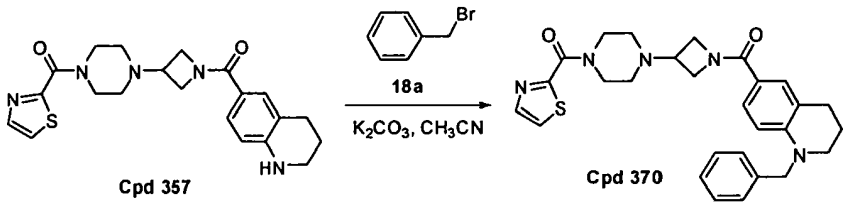
依照上述實例 22 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 367 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-{[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,2,3,4-四氫喹啉<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87-7.91 (m, 2H), 7.78-7.86 (m, 3H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 4.07-4.61 (m, 6H), 3.77-3.95 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 1H), 2.41-2.59 (m, 6H), 1.70 (quin, J = 6.3 Hz, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 620.0. |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 368 | 1-[(3-氟苯基)磺醯基]-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.38-7.47 (m, 4H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 1H), 4.02-4.61 (m, 6H), 3.77-3.96 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 6H), 1.65-1.77 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 570.0. |
| 369 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[(4-三氟甲基苯基)磺醯基]-1,2,3,4-四氫喹啉<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 4.02-4.61 (m, 6H), 3.77-3.95 (m, 4H), 3.21-3.29 (m, 1H), 2.39-2.59 (m, 6H), 1.65-1.73 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 620.0 |
| 927 | 2-(苯基磺醯基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 552.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 928 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 619.8 |
| 906 | 2-(環己基磺醯基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 558.0 |

實例 23




**1-苯甲基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉，化合物 370.** 於化合物 **357** (30 毫克, 0.0073 毫莫耳)之 $CH_3CN$ (1 毫升)溶液中加入化合物 **18a** (0.01 毫升, 0.0088 毫莫耳)，接著加入 $K_2CO_3$(20 毫克, 0.015 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌 18 h。將生成的混合物置於 $CH_2Cl_2$ 和 $H_2O$ 間分溶。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。以快速管柱層析純化(矽膠, 1% MeOH/EtOAc + 0.5% $Et_3N$)得到化合物 **370** (14 毫克)。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.19 - 7.30 (m, 4H), 6.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.97-4.52 (m, 6H), 3.77-3.96 (m, 2H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.15-3.24 (m,

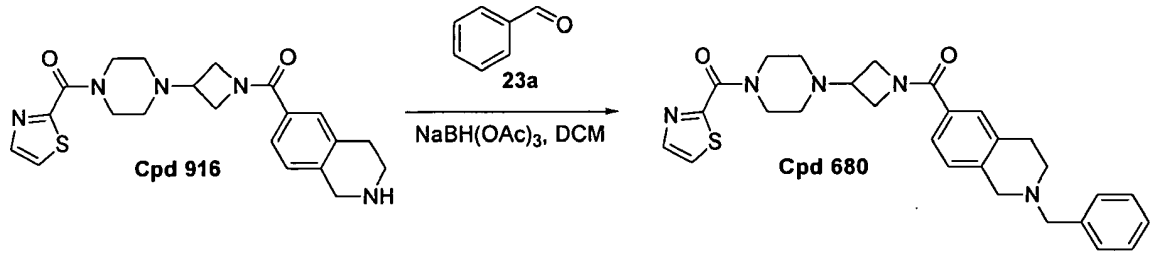
1H), 2.83 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.38-2.59 (m, 4H), 1.98-2.05 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 502.2.

依照上述實例23之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 371 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(4-三氟甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 6.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.97-4.54 (m, 6H), 3.74-3.97 (m, 2H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.15-3.26 (m, 1H), 2.85 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.38-2.59 (m, 4H), 1.99-2.10 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 570.0. |
| 879 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 570.0. |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 880 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-[4-(三氟甲基)苯甲基]-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 570.0. |

實例 23a

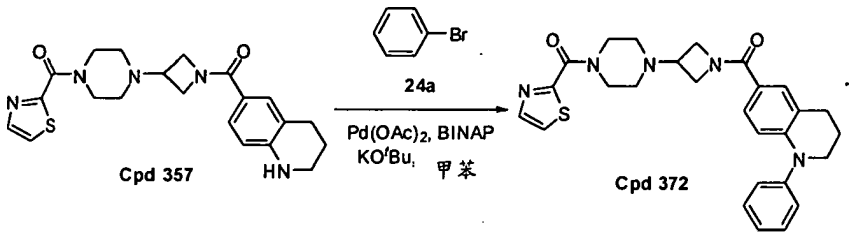



**2-苯甲基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉，化合物 680**：將化合物 **916** (50 毫克, 0.121 毫莫耳)及苯甲醛 **23a** (0.014 毫升, 0.134 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (2 毫升)溶液於室溫攪拌 30 min。加入三乙醯氧基硼氫化鈉(38.6 毫克, 0.182 毫莫耳)並將混合物攪拌至隔夜。將生成的混合物與 $CH_2Cl_2$ 和 $H_2O$ 混合，並以 1N NaOH 調整水層之 pH 至 pH~8。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 並濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 2% MeOH/EtOAc)得到**化合物 680** (38.6 毫克)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 6H), 7.3 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.33-4.63 (m, 2H), 3.99-4.34 (m, 4H), 3.75-3.98 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.16-3.30 (m, 1H), 2.93 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.37-2.60 (m, 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 502.0.

依照上述實例 23a 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1458 | 2-苯甲基-8-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 502.3 |

實例 24




**1-苯基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉，化合物 372.** 於乾燥的施藍克試管(Schlenk tube)中加入化合物 **I1** (30 毫克；0.0073 毫莫耳)、乙酸鈀(II)(1 毫克；0.00037 毫莫耳)、BINAP (3 毫克；0.00044 毫莫耳)及 $KO^tBu$ (12 毫克；0.01 毫莫耳)之混合物。將裝有鐵氟龍內襯隔膜之試管排空並充入氬氣。將溴苯(14 毫克；0.0088 毫莫耳)及甲苯(0.8 毫升)經由注射器加到反應混合物中。將反應混合物於 110°C 攪拌 21 h。將生成的混合物以 $CH_2Cl_2$ 稀釋及隨後以飽和的 $NH_4Cl_{(aq)}$和 $H_2O$ 清洗。將有機相以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物以製備式 TLC 純化(矽膠, 2% MeOH/EtOAc + 0.5% $Et_3N$)得到化合物 **372** (1.3 毫克)。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz,

1H), 7.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 3H), 7.14-7.26 (m, 4H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.98-4.64 (m, 6H), 3.74-3.96 (m, 2H), 3.61-3.72 (m, 2H), 3.16-3.27 (m, 1H), 2.88 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.37-2.61 (m, 4H), 2.05-2.13 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 488.0.

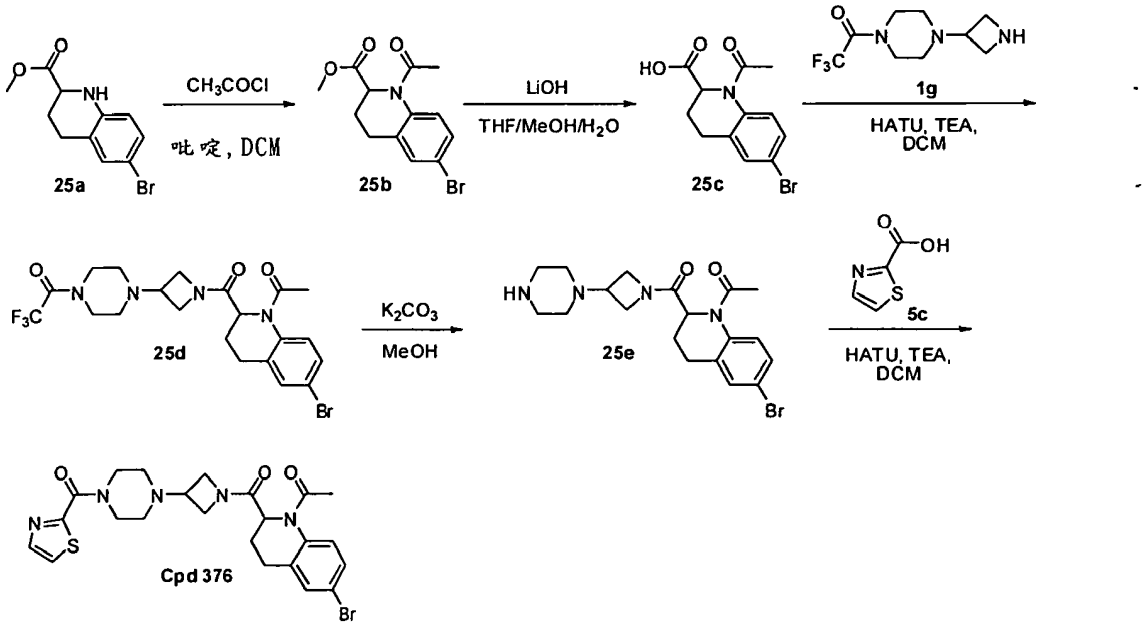
依照上述實例 24 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 373 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫喹啉<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.01-4.62 (m, 6H), 3.75-3.98 (m, 2H), 3.64-3.73 (m, 2H), 3.18-3.30 (m, 1H), 2.87 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.36-2.62 (m, 4H), 2.02-2.12 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 556.0. |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 374 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫喹啉<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.37-7.52 (m, 5H), 7.22 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.03-4.59 (m, 6H), 3.74-3.96 (m, 2H), 3.61-3.72 (m, 2H), 3.18-3.27 (m, 1H), 2.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.37-2.60 (m, 4H), 2.03-2.14 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 556.0. |
| 375 | 1-嘧啶-2-基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.06-4.61 (m, 6H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.77-3.96 (m, 2H), 3.18-3.29 (m, 1H), 2.83 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.39-2.59 (m, 4H), 1.99-2.07 (m, 2H)；LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 490.0. |
| 883 | 2-苯基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 488.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 668 | 2-嘧啶-2-基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490.0 |
| 661 | 2-吡啶-2-基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 489.0 |
| 805 | 2-苯基-8-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490.1 |

實例 25




**A.1-乙醯基-6-溴-1,2,3,4-四氫-喹啉-2-羧酸甲酯, 25b.** 於化合物 **25a** (100 毫克, 0.37 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$(5 毫升)溶液中加乙醯氯(0.1 毫升)及吡啶(0.1 毫升)。將反應混合物於室溫攪拌 2 h。將生成的混合物置於 $CH_2Cl_2$ 和 $H_2O$ 間分溶。將

有機相以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並濃縮得到粗化合物 **25b** (116 毫克)，將其用於下個步驟無進一步純化。LC/MS *m/z* 312.0 ($M+H^+$), 314.0 ($M+2H^+$).

B.**1-乙醯基-6-溴-1,2,3,4-四氫-喹啉-2-羧酸, 25c**. 於化合物 **25b** (116 毫克, 0.37 毫莫耳)之 THF/MeOH/$H_2O$ (2/2/2 毫升)溶液中加入 LiOH (62 毫克, 1.48 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌 3 h。將生成的混合物於減壓下濃縮，置於 $CH_2Cl_2$ 和 $H_2O$ 間分溶並加入 2N HCl (aq)使水相達到 pH 5。將有機相以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到化合物 **25c**，將其用於下個步驟無進一步純化。LC/MS *m/z* 298.0 ($M+H^+$), 300.0 ($M+2H^+$).

C.**1-乙醯基-6-溴-2-({3-[4-(三氟乙醯基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉, 25d.** 於化合物 **1g** (228 毫克, 0.74 毫莫耳)、化合物 **25c** (22 毫克, 0.74 毫莫耳)及 $Et_3N$ (0.3 毫升, 2.22 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (7 毫升)溶液中加入 HATU (338 毫克, 0.89 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌 18 h。將生成的混合物以 $CH_2Cl_2$ 稀釋及以 $NaHCO_3$ 水溶液清洗。將有機相以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 2% MeOH/EtOAc + 0.5% $Et_3N$)得到化合物 **25d** (265 毫克)。LC/MS *m/z* ($M+H^+$), 517.0 ($M+2H^+$), 519.0.

D.**1-乙醯基-6-溴-2-({3-[哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉, 25e.** 於化合物 **25d** (261 毫克, 0.505 毫莫耳)之 MeOH (3 毫升)溶液中加入 $K_2CO_3$ (140 毫克, 1.01 毫

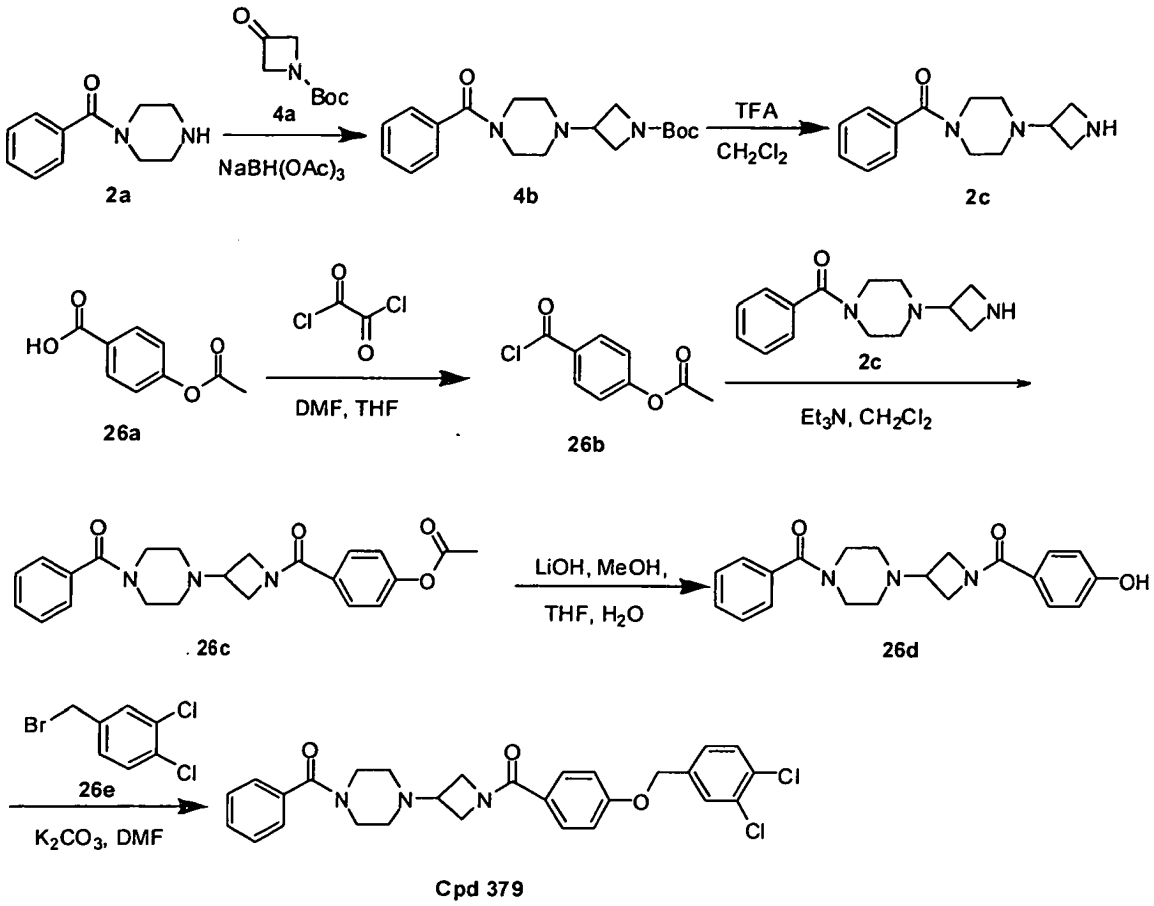
莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌 30 min。將生成的混合物過濾，將濾液於減壓下濃縮並將生成的殘餘物置於 $CH_2Cl_2$ 和 $H_2O$ 間分溶。將有機相以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮，得到化合物 **25e** (158 毫克)。LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 421.0, ($M+2H^+$) 423.0.

**E.1-乙醯基-6-溴-2-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉，化合物 376.** 標題化合物係以類似化合物 **357** 之方法以化合物 **25e** 取代化合物 **20c** 所製備。LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 532.0, ($M+2H^+$) 534.0.

依照上述實例 25 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 377 | 1-乙醯基-6-溴-2-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 532.0, ($M+2H^+$) 534.0. |
| 378 | 1-乙醯基-6-溴-2-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,2,3,4-四氫喹啉<br>LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 525.0, ($M+2H^+$) 527.0 . |

實例 26




A. **3-(4-苯甲醯基-哌啡-1-基)-吖丁啶-1-羧酸第三丁酯, 4b.** 於化合物 **2a** (5 克)及化合物 **4a** (6.75 克)之 1,2 二氯乙烷(50 毫升)溶液中加入 AcOH(1.0 毫升)及 4Å 分子篩。將生成的混合物攪拌 2 h，於此時分三次加入 $NaBH(OAc)_3$(11 克)。將混合物攪拌 18 h，倒入 2N KOH (aq.,50 毫升)及然後以 EtOAc (3X)萃取。將組合的有機萃取液以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化 (5%MeOH/$CH_2Cl_2$)得到化合物 **4b** (11.6 克)。

B. **3-(4-苯甲醯基-哌啡-1-基)-吖丁啶, HCl 鹽 2c.** 於化合物 **4b** (5.1 克)之 $CH_2Cl_2$ (20 毫升)溶液中加入 TFA (10 毫升)。將生成的混合物於室溫攪拌 4 h。於減壓下移除溶劑。將生成的殘餘物溶於 $CH_2Cl_2$(5 毫升)，並於其中加入 4M HCl 之

二噁烷溶液(3.67 毫升)。過濾收集所生成的固體，以乙醚清洗並於減壓下乾燥，得到化合物 **2c** 為其鹽酸鹽(4.0 克)。

C. **4-乙醯氧基苯甲醯氯, 26b.** 於化合物 **26a** (200 毫克, 1.11 毫莫耳)之 THF (5 毫升)溶液中於 0°C 逐滴加入草醯氯(97 μL, 1.11 毫莫耳)，接著加入 2 滴 DMF。將生成的混合物於 0°C 攪拌 3 h，然後升至室溫歷時 18 h。以 $CH_2Cl_2$ 稀釋及以 aq. $NaHCO_3$ 清洗。將有機層以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。以快速管柱層析純化。於減壓下移除溶劑並將粗殘餘物-化合物 **26b** 於減壓下乾燥 2 h，並用於下個步驟無進一步純化。

D. **4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基乙酸酯(26c).** 於化合物 **2c** (373 毫克, 1.33 毫莫耳)的 HCl 鹽、$Et_3N$ (0.5 毫升)及 $CH_2Cl_2$(5 毫升)之混合物中加入化合物 **26b** 之 $CH_2Cl_2$(1 毫升)溶液。將生成的混合物於室溫攪拌 4 h。於減壓下移除溶劑。將生成的殘餘物溶於 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)，及然後以快速管柱層析純化(矽膠, 5%MeOH/$CH_2Cl_2$)得到化合物 **26c** (442 毫克)。

E. **4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)酚, 26d.** 將化合物 **26c** (420 毫克, 1.03 毫莫耳)及 LiOH (100 毫克, 4.0 毫莫耳)於溶劑混合物 THF/MeOH/H2O(2/2/2 毫升)中之混合物於室溫攪拌 4 h，於此時加入 2N HCl (aq)使其達到 pH 5。以 EtOAc (3X)萃取混合物。將組合的有機萃取液以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將生成的粗殘餘物(粗化合物 **26d**)於減壓下乾燥 18 h 並用於下個步驟無進一步純化。

F. **1-[1-({4-[(3,4-二氯苯甲基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡，化合物 379.** 將化合物 **26d** (70 毫克, 0.191 毫莫耳)、$K_2CO_3$ (53 毫克, 0.382 毫莫耳)、化合物 **26e** (68 毫克, 0.287 毫莫耳)及 DMF (3 毫升)混合物於室溫攪拌 18 h。將水加到反應混合物中並以 EtOAc (3X)萃取。將組合的有機萃取液以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將生成的殘餘物以快速管柱層析純化，以 5%MeOH/$CH_2Cl_2$ 溶離，得到化合物 **379** (83 毫克)。$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.59-7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.455 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 5H), 7.23-7.28 (m, 2H), 6.955 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.31 (br. s., 1H), 4.11-4.27 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 1H), 3.91 (br. s., 1H), 3.64-3.82 (m, 1H), 3.48 (br. s., 2H), 3.18-3.27 (m, 1H), 2.42 (br. s., 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 524.0.

依照上述實例 26 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

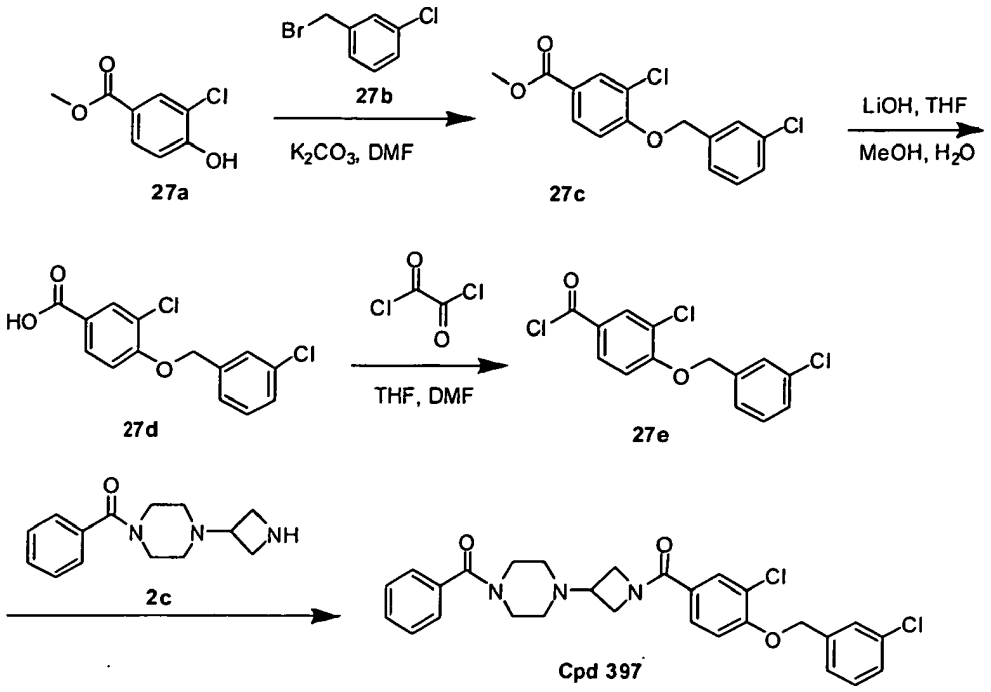
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 380 | 1-(1-{[4-(萘-2-基甲氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.80-7.88 (m, 4H), 7.59-7.64 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.36-7.43 (m, 5H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.24-4.32 (m, 1H), 4.08-4.24 (m, 2H), 4.03 (br. s., 1H), 3.60-3.79 (m, 1H), 3.31-3.52 (m, 2H), 3.10-3.22 (m, 1H), 2.38 (br. s., 4H).<br>MS m/z ($M+H^+$) 506.2 |
| 381 | 1-[1-({4-[(2,3-二氯苯甲基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.625 (d, J= 8.4Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 2H), 7.37-7.41 (m, 5H), 7.23 (t, J = 8.1, 1H), 6.97(d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.26-4.36 (m, 1H), 4.12-4.26 (m, 2H), 4.07 (br. s, 1H), 3.88 (br. s., 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.47 (br. s., 2H), 3.14-3.27 (m, 1H), 2.41 (br. s., 3H), 2.22 (s, 1H).<br>MS m/z ($M+H^+$) 524.0 |
| 382 | 1-[1-({4-[(4-氟苯甲基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 474.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 383 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-{[4-(三氟甲基)苯甲基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 524.2 |
| 384 | 1-[1-({4-[(4-氯苯甲基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 490.2 |
| 385 | 1-[1-({4-[(2,4-二氯苯甲基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 524.1 |
| 386 | 4-{[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]甲基}苯甲腈<br>MS m/z ($M+H^+$) 481.2 |
| 387 | 1-[1-({4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 504.2 |
| 388 | 1-[1-({4-[2-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 488.2 |
| 389 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[4-({4-[(三氟甲基)硫基]苯甲基}氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 556.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 390 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-{[4-(三氟甲氧基)苯甲基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 540.2 |
| 391 | 1-[1-({4-[(3-氯苯甲基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 490.2 |
| 392 | 1-[1-({4-[(3-氯-4-氟苯甲基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 508.2 |
| 393 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-{[3-(三氟甲氧基)苯甲基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 540.2 |
| 394 | 4-[(4-{[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]甲基}苯基)磺醯基]嗎啉<br>MS m/z ($M+H^+$) 605.2 |
| 395 | 1-{1-[(4-{[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 542.2 |
| 396 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[4-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 457.2 |

實例 27




A.**4-(3-氯苯甲基氧基)-3-氯苯甲酸甲酯, 27c.** 將化合物 **27a** (500 毫克, 2.7 毫莫耳)、化合物 **27b** (0.53 毫升, 4.03 毫莫耳)及 $K_2CO_3$ (745 毫克, 5.4 毫莫耳)於 DMF 中之混合物於室溫攪拌 18 h。將水加到反應混合物中並以 EtOAc (3X)萃取。將組合的有機萃取液以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將生成的殘餘物以快速管柱層析純化，以 30%EtOAc/己烷溶離，得到化合物 **27c** (662 毫克)。

B.**4-(3-氯苯甲基氧基)-3-氯苯甲酸, 27d.** 將化合物 **27c** (662 毫克, 2.0 毫莫耳)及 LiOH (192 毫克, 8 毫莫耳)於溶劑混合物 THF/MeOH/$H_2O$ (3/3/3 毫升)中之混合物在室溫攪拌 4 h，然後以 15%檸檬酸水溶液酸化。以 EtOAc (3X)萃取混合物及隨後將組成的萃取液以水和鹽水清洗。將生成的粗化合物 **3b** 於減壓下乾燥 18 h 並用於下個反應無進一步純化。

C.**4-(3-氯苯甲基氧基)-3-氯苯甲醯氯, 27e.** 於化合物 **27d** (67 毫克, 0.33 毫莫耳)之 THF (2 毫升)溶液中於 0°C 逐滴

加入草醯氯(43 μL, 0.50 毫莫耳)，接著加入 2 滴的 DMF。將生成的混合物於 0°C 攪拌 3 h，然後於 18 h 內升至室溫。將生成的粗化合物 **27e** 於減壓下乾燥 2 h 並用於下個步驟無進一步純化。

D.**1-[1-({3-氯-4-[(3-氯苯甲基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡，化合物 397.** 於化合物 **2c** (84 毫克, 0.30 毫莫耳)、$Et_3N$ (0.5 毫升)及 $CH_2Cl_2$ (2.5 毫升)之混合物中加入化合物 **27e** 之 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)溶液。將生成的混合物於室溫攪拌 4 h。於減壓下移除溶劑。將生成的殘餘物溶於 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)，載入矽膠管柱並以快速管柱層析純化，以 5% MeOH/$CH_2Cl_2$ 溶離，得到化合物 **397** (32 毫克)。$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.695 (d, 1H, J= 2.0Hz), 7.515 (dd, 1H, J1= 2.0Hz, J2= 8.6Hz), 7.44 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 5H), 7.30-7.35 (m, 3H), 6.91-6.97 (d, 1H, J= 8.6Hz), 5.15 (s, 2H), 4.26-4.37 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 2H), 3.84-3.98 (m, 1H), 3.68-3.82 (m, 1H), 3.48 (br. s., 2H), 3.18-3.29 (m, 1H), 2.56-2.16 (m, 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 524.0.

依照上述實例 27 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 398 | 1-(1-{[3-氯-4-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 8.64 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.2(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J1 = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 7H), 6.88-6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.27-4.37 (m, 1H), 4.11-4.27 (m, 2H), 3.99-4.08 (m, 1H), 3.81-3.96 (m, 1H), 3.73 (br. s, 1H), 3.48 (br. s., 2H), 3.17-3.30 (m, 1H), 2.41 (br. s., 4H).MS *m/z* ($M+H^+$) 498.0 |
| 399 | 1-[1-({3-氯-4-[(3,4-二氯苯甲基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 5H), 7.28-7.32 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 4.12-4.27 (m, 2H), 4.05 (br. s., 1H), 3.91 (br. s., 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.49 (br. s., 2H), 3.16-3.27 (m, 1H), 2.42 (br. s., 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 558.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 400 | 1-[1-({4-[(3,4-二氯苯甲基)氧基]-3 氟苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.52 (br. d., J = 33.8 Hz, 1H), 4.37-4.47 (m, 1H), 4.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.15-4.28 (m, 2H), 4.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 2.48 (t, J = 4.8 Hz, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 549.0. |
| 401 | 1-[1-({3-氯-4-[(3-氯苯甲基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.43 (br. s., 1H), 4.28-4.38 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 3.85 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 3.19 - 3.29 (m, 1H), 2.48 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 531.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 402 | 1-(1-{[3-氯-4-(吡啶-3-基甲氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 8.71 (s, 1H), 8.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.0 Hz), 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.52 (br. S, 1H), 4.43 (br. S, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.16-4.29 (m, 2H), 4.03-4.16 (m, 1H), 3.76-3.95 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 1H), 2.57-2.36 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 498.0. |
| 403 | 1-(1-{[4-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 8.63 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.52 (br. s, 1H), 4.43 (br. s, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.16-4.29 (m, 2H), 4.04-4.16 (m, 1H), 3.75-3.93 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 1H), 2.37-2.58 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 464.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 404 | 1-[1-({3-氯-4-[(3,4-二氯苯甲基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.52 (br. s., 1H), 4.37 (br. s., 1H), 4.29-4.37 (m, 1H), 4.22 (br. s., 2H), 4.01-4.14 (m, 1H), 3.88 (br. s., 2H), 3.19-3.32 (m, 1H), 2.40-2.55 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 564.6, 566.8 |
| 405 | 1-[1-({4-[(2,3-二氯苯甲基)氧基]-3-氟苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.49 (d, J = 33.2 Hz, 2H), 4.31-4.39 (m, 1H), 4.22 (br. s., 2H), 4.03-4.16 (m, 1H), 3.88 (br. s., 2H), 3.19-3.31 (m, 1H), 2.40-2.58 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 549.0 |

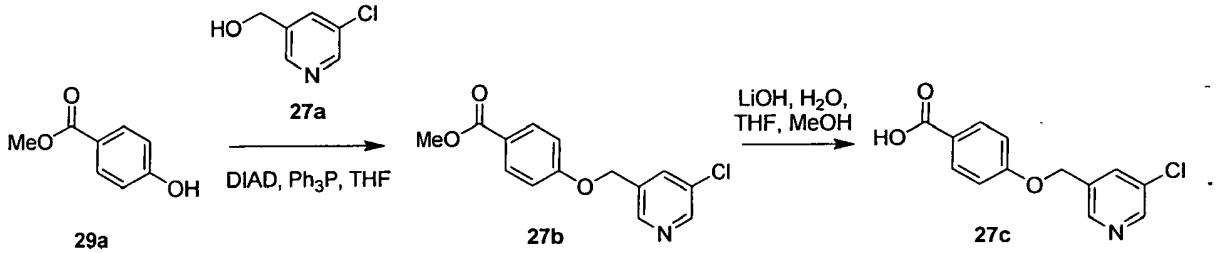
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 406 | 1-(1-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 8.59 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 5H), 7.25 (dd, J = 6.9, 5.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.28-5.35 (m, 2H), 4.27-4.37 (m, 1H), 4.12-4.27 (m, 2H), 3.99-4.12 (m, 1H), 3.89 (br. s., 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.47 (br. s., 2H), 3.17-3.27 (m, 1H), 2.42 (br. s., 3H), 2.27 (br. s., 1H). |
| 407 | 1-(1-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 8.54 (br. s, 1H), 8.49 (br. s, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37-7.44 (m, 5H), 7.29 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.17-4.32 (m, 2H), 4.09-4.17 (m, 3H), 4.00- 4.08 (m, 1H), 3.89 (br. s., 1H), 3.74 (br. s, 1H), 3.47 (br. s, 2H), 3.15-3.28 (m, 1H), 2.41 (br. s., 3H), 2.17 (br. s, 1H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 498.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 408 | 1-(1-{[3-氯-4-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.2 |
| 409 | 1-(1-{[3-氯-4-(吡啶-3-基甲氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.2 |
| 481 | 1-[1-({4-[(4-氯苯甲基)氧基]-3-氟苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508.2 |
| 482 | 1-[1-({4-[(3,4-二氯苯甲基)氧基]-3-氟苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 542.1 |
| 483 | 1-[1-({4-[(2,3-二氯苯甲基)氧基]-3-氟苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 542.1 |
| 484 | 1-[1-({4-[(4-氯苯甲基)氧基]-3-碘苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 616.1 |
| 972 | 1-[1-({4-[(5-氯噻吩-2-基)甲氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 496.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 560 | 2-{[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]甲基}喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.0 |
| 552 | 1-[1-({4-[(6-溴吡啶-2-基)甲氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 535.0 |
| 957 | 1-[1-({4-[(3-氯苯甲基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 497.0 |
| 962 | 1-[1-({4-[(5-氯噻吩-2-基)甲氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 503.0 |
| 967 | 2-{[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]甲基}喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 514.0 |
| 983 | 1-[1-({4-[(6-溴吡啶-2-基)甲氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 543.8 |
| 960 | 1-[1-({4-[(3-氯苯甲基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 497.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 963 | 1-[1-({4-[(5-氯噻吩-2-基)甲氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 503.0 |
| 970 | 2-{[4-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]甲基}喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 514.0 |
| 987 | 1-[1-({4-[(6-溴吡啶-2-基)甲氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 542.0 |

實例 27a




E.**4-((5-氯吡啶-3-基)甲氧基)苯甲酸甲酯, 27b**. 將 DIAD (2.35 毫莫耳, 0.45 毫升)加到冰冷的 4-羥基苯己酸甲酯 **29a** (2.35 毫莫耳, 358 毫克)、(5-氯吡啶-3-基)甲醇 **27a** (1.57 毫莫耳, 225 毫克)及 $Ph_3P$ (2.35 毫莫耳, 616 毫克)之 8 毫升 THF 溶液中。將混合物於 0°C 攪拌 1 h 及於室溫攪拌至隔夜。加入水並將產物以快速管柱層析純化(矽膠, 20% EtOAc/己烷)得到 300 毫克(68%)的 **27b**。

F.**4-((5-氯吡啶-3-基)甲氧基)苯甲酸, 27c**. 將化合物 **27b** (1.22 毫莫耳, 340 毫克)與 LiOH (4.9 毫莫耳, 118 毫克)於 3

毫升的 THF、3 毫升的 MeOH 及 3 毫升的水中混合。將混合物於室溫攪拌 4 h 及然後與 15%檸檬酸水溶液混合及以 EtOAc 萃取。將萃取液以水和鹽水清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥並於減壓下濃縮得到 288 克的 **27c**。

依照上述實例 1 或實例 27 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 554 | 1-[1-({4-[(5-氯吡啶-3-基)甲氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.0 |
| 978 | 1-[1-({4-[(5-氯吡啶-3-基)甲氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 498.0 |
| 981 | 1-[1-({4-[(5-氯吡啶-3-基)甲氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 498.0 |

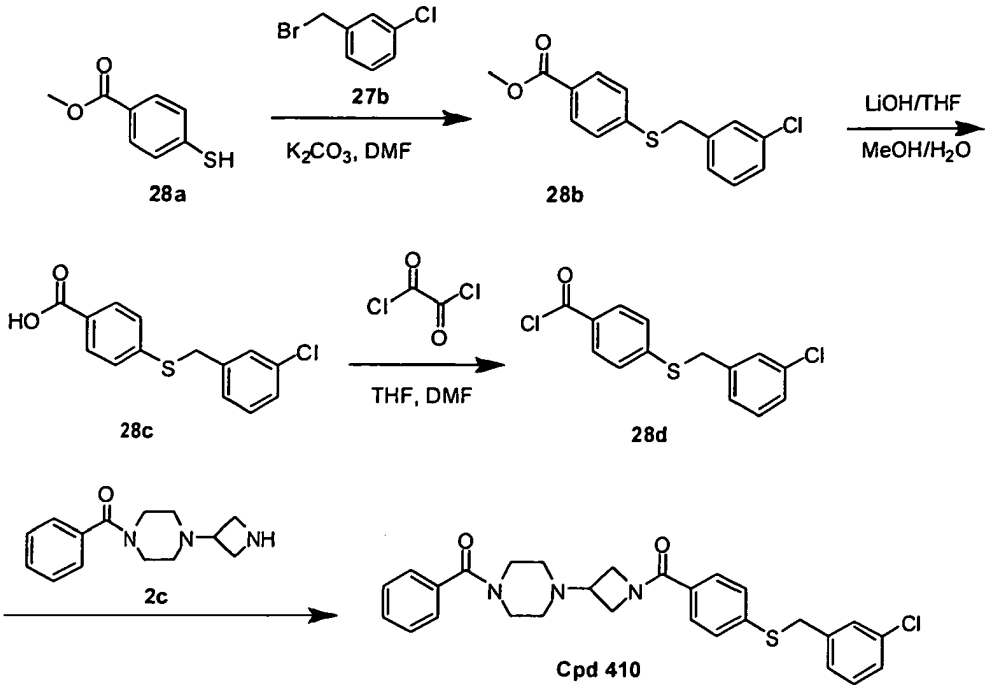
實例 27b

依照上述實例 1c 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 | 鹽形式 |
|---|---|---|

| 化合物 | 化合物名稱及數據 | 鹽形式 |
|---|---|---|
| 958 | 1-[1-({4-[(3-氯苯甲基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(三氟乙醯基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 482.0 | N-TFA |
| 961 | 1-[1-({4-[(5-氯噻吩-2-基)甲氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(三氟乙醯基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 488.0 | N-TFA |
| 968 | 2-{[4-({3-[4-(三氟乙醯基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]甲基}喹啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 499.0 | N-TFA |
| 979 | 1-[1-({4-[(5-氯吡啶-3-基)甲氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(三氟乙醯基)哌啡 | N-TFA |
| 984 | 1-[1-({4-[(6-溴吡啶-2-基)甲氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(三氟乙醯基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 535.0 | N-TFA |

實例 28




A.**4-(3-氯苯甲基硫基)苯甲酸甲酯, 28b**. 標題化合物 **28b** 係使用實例 27 所述之方法，於製程 A 中以化合物 **28a** 取代化合物 **27a** 所製備。

B.**4-(3-氯苯甲基硫基)苯甲酸, 28c**. 標題化合物 **28c** 係使用實例 27 所述之方法，於製程 B 中以化合物 **28b** 取代化合物 **27c** 所製備。

C.**4-(3-氯苯甲基硫基)苯甲醯氯, 28d**. 標題化合物 **28d** 係使用實例 27 所述之方法，於製程 C 中以化合物 **28c** 取代化合物 **27d** 所製備。

D.**1-[1-({4-[(3-氯苯甲基)硫基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌呾, 化合物 410**. 標題化合物 **410** 係使用實例 27 所述之方法，於製程 D 中以化合物 **28d** 取代化合物 **27e** 所製備。$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37-7.44 (m, 5H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 3H), 4.18-4.33 (m, 2H), 4.09-4.17 (m, 3H), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.92

(br. S, 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.35-3.63 (m, 2H), 3.17-3.29 (m, 1H), 2.20-2.50 (m, 4H)；MS *m/z* ($M+H^+$) 506.0.

依照上述實例28之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 411 | 1-[1-({4-[(2,3-二氯苯甲基)硫基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR ($CDCl_3$): δ 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 5H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.24-4.38 (m, 4H), 4.22 (br. s., 1H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 3.91 (br. s., 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.47 (s, 2H), 3.15-3.29 (m, 1H), 2.44 (br. s., 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 540.0 |
| 412 | 1-[1-({4-[(3-氯苯甲基)硫基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.18-7.25 (m, 3H), 4.51 (br. s., 2H), 4.21-4.34 (m, 2H), 4.03-4.21 (m, 4H), 3.72-3.94 (m, 2H), 3.18- 3.29 (m, 1H), 2.35-2.59 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 513.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 413 | 1-[1-({4-[(2,3-二氯苯甲基)硫基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.44 (br. d., J = 32.6 Hz, 2H), 4.22-4.35 (m, 4H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.04-4.15 (m, 1H), 3.85 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 3.19-3.29 (m, 1H), 2.37-2.56 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 547.0. |
| 414 | 1-[1-({4-[(3,4-二氯苯甲基)硫基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.13-7.17 (m, 1H), 4.48-4.59 (m, 1H), 4.35-4.48 (m, 1H), 4.20-4.34 (m, 2H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.01-4.13 (m, 4H), 3.79-3.94 (m, 2H), 3.19-3.29 (m, 1H), 2.37-2.57 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 547.0. |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 415 | 1-[1-({4-[(4-氯苯甲基)硫基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.87 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 4H), 4.51 (br. s., 1H), 4.35-4.47 (m, 1H), 4.20-4.33 (m, 2H), 4.02-4.20 (m, 4H), 3.76-3.93 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 1H), 2.38-2.54 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 513.0 |
| 416 | 1-[1-({4-[(吡啶-3-基甲基)硫基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 8.55(s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.82-7.93 (m, 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.47-7.60 (m, 3H), 7.18-7.36 (m, 3H), 4.44 (d, J = 33.9 Hz, 2H), 4.03-4.32 (m, 5H), 3.86 (br. s., 2H), 3.23 (br. s., 1H), 2.47 (br. s., 4H) |
| 417 | 1-[1-({4-[(3,4-二氯苯甲基)硫基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 540.1 |
| 418 | 1-[1-({4-[(4-氯苯甲基)硫基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 506.2 |

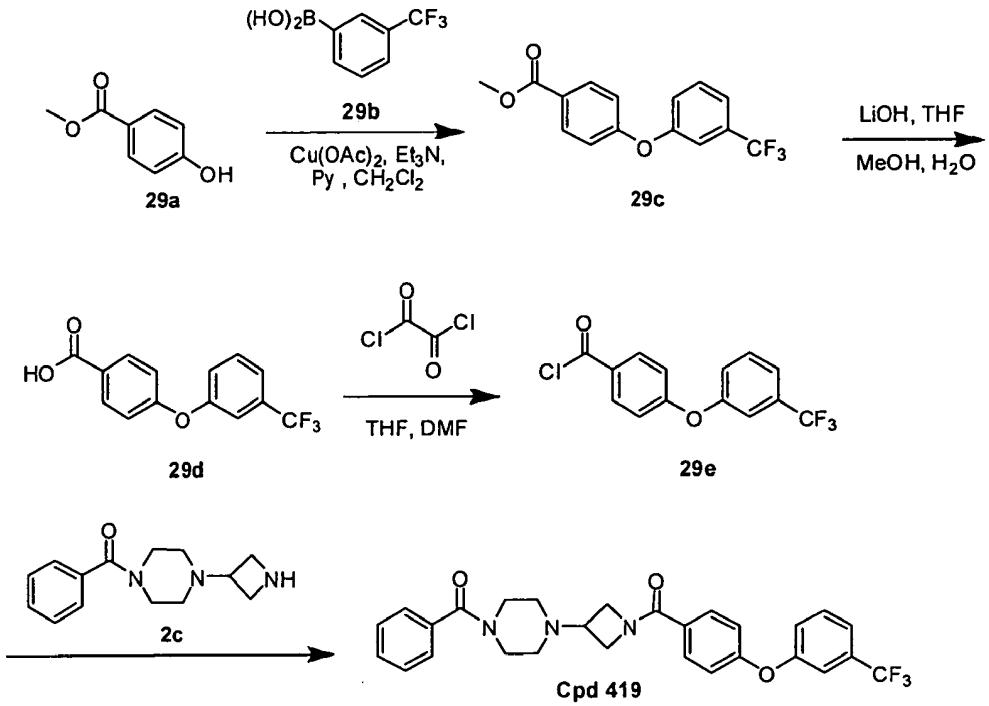
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 555 | 1-(苯基羰基)-4-[1-({4-[(吡啶-3-基甲基)硫基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.0 |
| 550 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-{[3-(三氟甲基)苯甲基]硫基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 540.0 |
| 973 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-{1-[(4-{[3-(三氟甲基)苯甲基]硫基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 547.0 |
| 975 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-{1-[(4-{[3-(三氟甲基)苯甲基]硫基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 531.8 |

實例 28a

依照上述實例 1c 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 | 鹽形式 |
|---|---|---|
| 974 | 1-(三氟乙醯基)-4-{1-[(4-{[3-(三氟甲基)苯甲基]硫基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 532.0 | N-TFA |

實例 29




A.**4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酸甲酯, 29c.** 於化合物 **29a** (400 毫克, 2.63 毫莫耳)及化合物 **29b** (1.0 克, 5.26 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (24 毫升)溶液中加入 $Cu(OAc)_2$(714 毫克, 3.94 毫莫耳)、4Å 分子篩 (400 毫克, 粉末, 經活化)、吡啶 (2 毫升)及 $Et_3N$ (2 毫升)。將生成的反應混合物於室溫攪拌 2 天。將水加到反應混合物中並將混合物過濾。以 EtOAc (3X)萃取濾液，將組合的有機萃取液以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將生成的殘餘物以矽膠快速管柱層析純化，以 20% EtOAc/己烷溶離，得到化合物 **29c**(470 毫克)。

B.**4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酸(29d).** 將化合物 **29c** (577 毫克, 1.95 毫莫耳)及 LiOH (187 毫克, 7.80 毫莫耳)於 THF/MeOH/$H_2O$ (4/4/4 毫升)中之混合物攪拌 4 h。加入 15% 檸檬酸水溶液(20 毫升)並以 EtOAc (3X)萃取混合物。將組成的萃取液以水和鹽水清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物，化合物 **29d** 於減壓下乾燥 18 h 並使用無

純化。

C.**4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲醯氯, 29e.** 於化合物 **29d** (100 毫克, 0.35 毫莫耳)之 THF (2 毫升)溶液中於 0°C 逐滴加入草醯氯(46 μL, 0.53 毫莫耳)，接著加入 2 滴 DMF。將生成的混合物於 0°C 攪拌 3 h，然後升至室溫至隔夜。於減壓下移除溶劑並將粗殘餘物化合物 **29e** 於減壓下乾燥 2 h，並用於下個步驟無進一步純化。

D.**1-(苯基羰基)-4-[1-({4-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡, 化合物 419.** 於化合物 **2c** (80 毫克, 0.32 毫莫耳)、$Et_3N$ (0.5 毫升)及 $CH_2Cl_2$ (2.5 毫升)之混合物中加入化合物 **29e** 之 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)溶液。將生成的混合物於室溫攪拌 4 h。於減壓下移除溶劑。將生成的殘餘物溶於 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)，直接載入矽膠管柱並以 5%MeOH/$CH_2Cl_2$ 藉由矽膠快速管柱層析純化，得到化合物 **419** (53 毫克)。$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.65 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.41 (br. s., 6H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.17-4.38 (m, 3H), 4.11 (br. s., 1H), 3.92 (br. s., 1H), 3.78 (br. s., 1H), 3.49 (br. s, 2H), 3.19-3.32 (m, 1H), 2.45 (br. s., 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 510.0.

依照上述實例 29 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 420 | 1-(1-{[4-(4-氯苯氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 4.52 (br. s., 1H), 4.38-4.48 (br. S, 1H), 4.15-4.37 (m, 3H), 4.10 (br. s., 1H), 3.88 (br. s., 1H), 3.82 (br. s., 1H), 3.19-3.31 (m, 1H), 2.35-2.60 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 483.1 |
| 421 | 1-(1-{[4-(3-氯苯氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.65 (tt, J1= 2 Hz, J2= 8.8 Hz, 2H), 7.545 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.14 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 3H), 6.93-6.95 (m, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 4.56 (br.s, 1H), 4.43 (br. s., 1H), 4.17-4.38 (m, 3H), 4.04-4.16 (m, 1H), 3.75-3.96 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 1H), 2.39-2.60 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 483.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 422 | 1-(1-{[4-(3,4-二氯苯氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡.<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37-7.46 (m, 6H), 7.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.16-4.37 (m, 3H), 4.10 (br. s., 1H), 3.92 (br. s., 1H), 3.68-3.84 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.19-3.30 (m, 1H), 2.44 (br. s., 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 510.0 |
| 423 | 1-(1-{[4-(3,4-二氯苯氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.42 (d J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.0(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.53 (br. s., 1H), 4.44 (br. S, 1H), 4.17-4.38 (m, 3H), 4.11 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 3.88 (br. s., 1H), 3.83 (br. s., 1H), 3.20-3.32 (m, 1H), 2.50 (t, J = 4.7 Hz, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 517.0 |

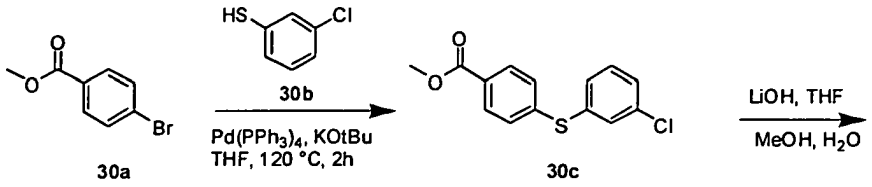
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 424 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-[1-({4-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.53 (br. s., 1H), 4.44 (br. s, 1H), 4.17-4.38 (m, 3H), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.86 (d, J = 19.2 Hz, 2H), 3.20-3.33 (m, 1H), 2.37 - 2.60 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 517.0 |
| 425 | 1-(1-{[4-(4-氯苯氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 476.2 |
| 426 | 1-(1-{[4-(3-氯苯氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 476.2 |
| 662 | 1-(1-{[4-(3-氯苯氧基)-3-氟苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 500.8 |

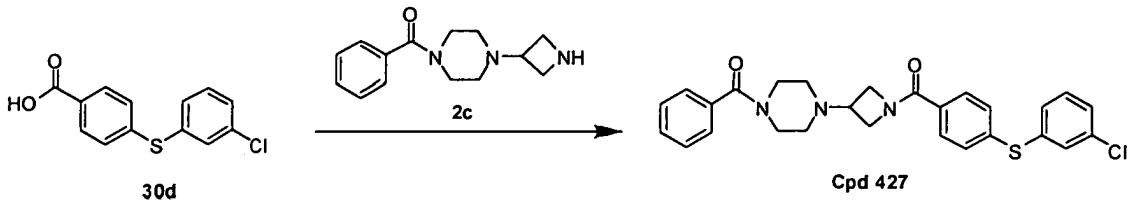
實例 29a

依照上述實例 1c 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 | 鹽形式 |
|---|---|---|
| 931 | 1-(1-{[4-(3-氯苯氧基)-3-氟苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(三氟乙醯基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 485.8 | N-TFA |

實例 30




A.**4-(3-氯-苯基硫基)-苯甲酸甲酯(30c).** 將化合物 **30a** (400 毫克, 1.86 毫莫耳)、化合物 **30b** (321 毫克, 2.23 毫莫耳)、$Pd(PPh_3)_4$ (215 毫克, 0.186 毫莫耳)、KOtBu (2.23 毫升, 2.23 毫莫耳, 1M 之 THF 溶液)及 THF (3.5 毫升)之混合物於 130°C 攪拌 2 h，然後倒入水中(50 毫升)。以 EtOAc (3X)萃取混合物。將組合的有機萃取液以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠快速管柱層析純化，以 5% EtOAc/己烷溶離，得到 **30c** (220 毫克)。

B.**4-(3-氯-苯基硫基)苯甲酸(30d).** 將化合物 **30c** (320 毫克, 1.15 毫莫耳)、LiOH (110 毫克, 4.59 毫莫耳)於 THF/MeOH/$H_2O$ (3/3/3 毫升)中之混合物攪拌 4 h。加入 15% 檸檬酸水溶液(10 毫升)。然後以 EtOAc (3X)萃取混合物。將

組合的萃取液以鹽水清洗，過濾，以 $Na_2SO_4$ 乾燥並於減壓下濃縮。將生成的殘餘物(化合物 **30d**, 290 毫克)於減壓下乾燥 18 h 並使用無進一步純化。

**C.4-(1-{[4-(3-氯-苯基硫基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-1-(苯基羰基)-哌呾, 化合物 427.** 將化合物 **30d** (60 毫克, 0.23 毫莫耳)、化合物 **2c** (83 毫克, 0.29 毫莫耳)及 HATU (129 毫克, 0.34 毫莫耳)於 $Et_3N$ 和 DMF (1mL/3 毫升)中之混合物攪拌 18 h，及然後倒入水(10 毫升)。以 EtOAc (3X)萃取混合物。將組合的有機萃取液以鹽水(2X)清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將生成的殘餘物於矽膠上以快速管柱層析純化，以 5%MeOH/$CH_2Cl_2$ 溶離，得到化合物 **427** (33 毫克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 492.1.

依照上述實例 30 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 428 | 1-[1-({4-[(3-氯苯基)硫基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌呾<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 499.1 |
| 429 | 1-[1-({4-[(3-氯苯基)硫基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌呾<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 499.1 |

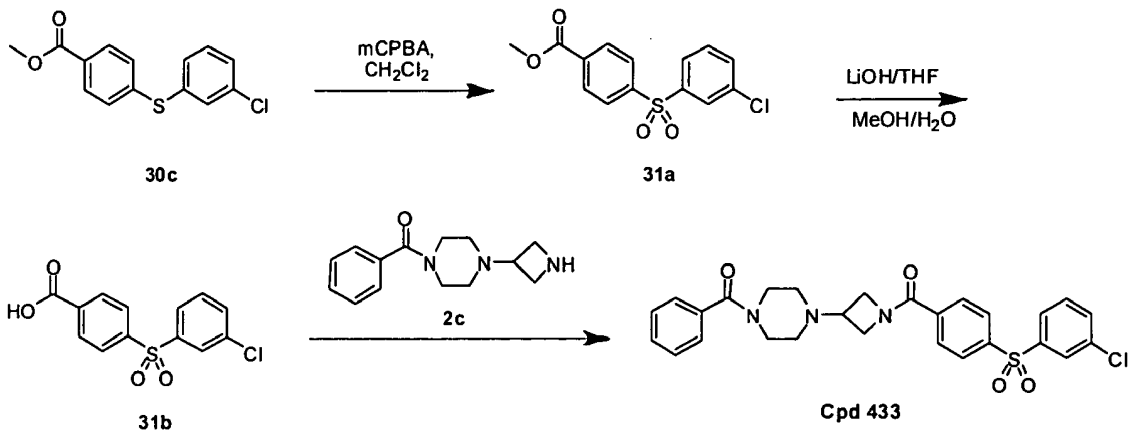
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 430 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-{[3-(三氟甲基)苯基]硫基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 526.2 |
| 431 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-{1-[(4-{[3-(三氟甲基)苯基]硫基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533.1 |
| 432 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-{1-[(4-{[3-(三氟甲基)苯基]硫基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533.1 |

實例 30a

依照上述實例 1c 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 | 鹽形式 |
|---|---|---|
| 677 | 1-[1-({4-[(3-氯苯基)硫基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(三氟乙醯基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 483.8 | N-TFA |
| 790 | 1-(三氟乙醯基)-4-{1-[(4-{[3-(三氟甲基)苯基]硫基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 517.9 | N-TFA |

實例 31




A.**4-(3-氯-苯磺醯基)-苯甲酸甲酯(31a).** 於化合物 **30c** (200 毫克, 0.72 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (5 毫升)溶液中於 0°C 加入 mCPBA (320 毫克, 1.43 毫莫耳)。2 h 後，將反應混合物倒入 2N KOH 溶液(20 毫升)中並以 EtOAc (3X)萃取。將組合的有機萃取液以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物於矽膠上以快速管柱層析純化，以 5% EtOAc/己烷溶離，得到化合物 **31a** (138 毫克)。

B.**4-(3-氯-苯磺醯基)-苯甲酸(31b).** 將化合物 **31a** (138 毫克, 0.44 毫莫耳)及 LiOH (42 毫克, 1.77 毫莫耳)於 THF/MeOH/$H_2O$ (2/2/2 毫升)中之混合物攪拌 4 h。加入 15% 檸檬酸水溶液(10 毫升)。然後以 EtOAc (3X)萃取混合物。將組成的有機萃取液以鹽水清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將生成的殘餘物，化合物 **31b**(130 毫克)於減壓下乾燥 18 h 並使用無進一步純化。

C.**1-[1-({4-[(3-氯苯基)磺醯基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡, 化合物 433.** 將化合物 **31b** (40 毫克, 0.14 毫莫耳)、化合物 **2c** (49 毫克, 0.18 毫莫耳)及 HATU (80 毫克, 0.20 毫莫耳)於 $Et_3N$ (1 毫升)和 DMF (2 毫升)中之混合

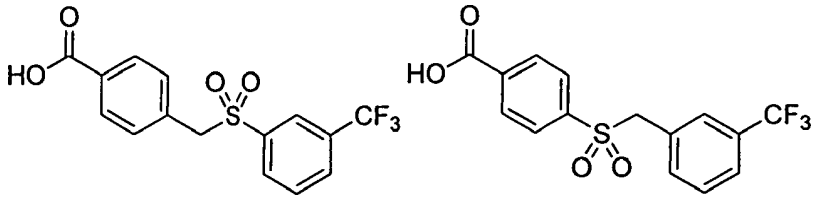
物攪拌 18 h，然後倒入水中(10 毫升)。然後以 EtOAc (3X) 萃取混合物。將組合的有機萃取液以鹽水清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物於矽膠上以快速管柱層析純化，以 5%MeOH/$CH_2Cl_2$ 溶離，得到化合物 **428** (29 毫克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 524.1.

依照上述實例 31 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 508 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-{[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 558.0 |
| 876 | 1-[1-({4-[(3-氯苯基)磺醯基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 530.8 |
| 651 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-{1-[(4-{[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 564.8 |
| 1507 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-{1-[(4-{[3-(三氟甲基)苯甲基]磺醯基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 578.8 |
| 738 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-{1-[(4-{[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 564.6 |

實例 31a

依照上述實例 31 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：

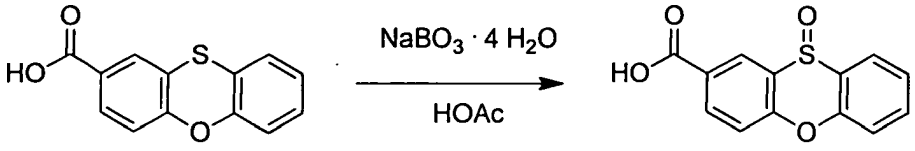


依照上述實例 31 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 976 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{[4-({[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}甲基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.80-7.97 (m, 4H), 7.63-7.73 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.34-4.60 (m, 3H), 4.20-4.33 (m, 2H), 4.03-4.20 (m, 2H), 3.86 (br. s., 2H), 3.15-3.32 (m, 1H), 2.37-2.60 (m, 4H),<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 578.8 |
| 564 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[4-({[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}甲基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 572.0 |

| | |
|---|---|
| 971 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-{1-[(4-{[3-(三氟甲基)苯甲基]磺醯基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.65-7.77 (m, 4H), 7.52-7.65 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.39 (s, 4H), 4.17-4.33 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (br. s., 2H), 3.19-3.34 (m, 1H), 2.38-2.59 (m, 4H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 578.8 |
| 977 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-(1-{[4-({[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}甲基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 578.6 |

實例 31b




**31c** **31d**

D.**10-氧化啡噁噻-2-羧酸，31d**. 將啡噁噻-2-羧酸 **31c** (0.41 毫莫耳, 100 毫克)及過硼酸鈉四水合物(0.82 毫莫耳, 126 毫克)於 3 毫升 HOAc 中之混合物在室溫攪拌 6 天。TLC 顯示 90%轉化為 **31d**。加入水並將生成的沉澱過濾及乾燥，得到 65 克的 **31d**, 90%純度。

依照上述實例 9 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

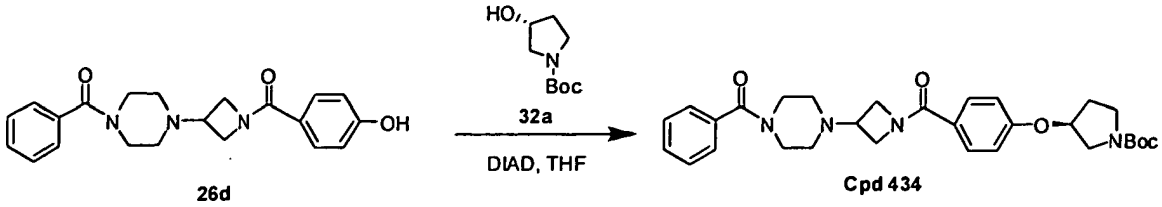
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 807 | 1-{1-[(10-氧化啡噁噻-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 495.1 |

實例 31c

依照上述實例 1c 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 | 鹽形式 |
|---|---|---|
| 914 | 1-[1-({4-[(3-氯苯基)磺醯基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(三氟乙醯基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 516.8 | N-TFA |
| 1493 | 1-(三氟乙醯基)-4-{1-[(4-{[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 550.5 | N-TFA |
| 1498 | 1-(三氟乙醯基)-4-(1-{[4-({[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}甲基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 563.8 | N-TFA |

實例 32




26d　　Cpd 434

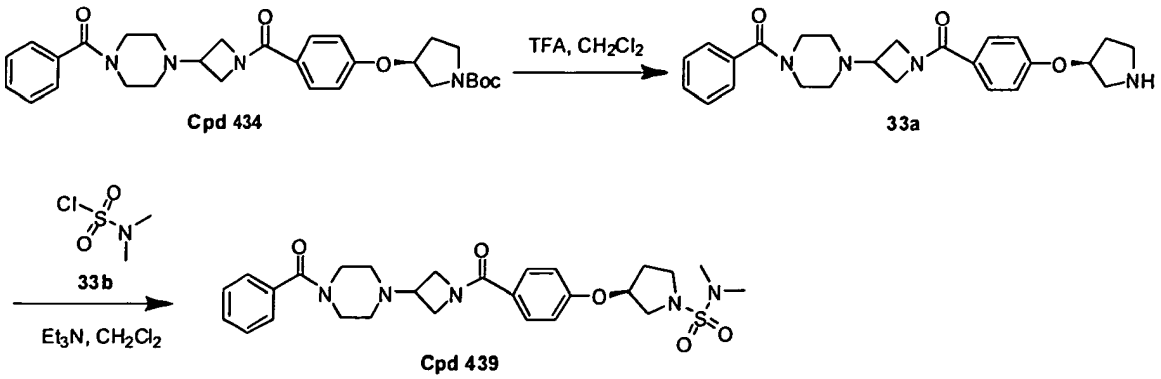
**(*3S*)-3-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，化合物 434.** 於化合物 **26d** (100 毫克, 0.273 毫莫耳)及(*R*)-N-Boc-3-羥基脯胺酸之 THF 溶液中於 0°C 加入 DIAD。將生成的反應混合物攪拌 18 h。以水稀釋及以 EtOAc (3X)萃取後，將組合的有機萃取液以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將生成的殘餘物於矽膠上以快速管柱層析純化，使用 5%MeOH/$CH_2Cl_2$ 溶離，得到化合物 **434** (95 毫克)。$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37-7.44 (m, 5H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 3H), 4.18-4.33 (m, 2H), 4.09-4.17 (m, 3H), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.92 (br. S, 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.35-3.63 (m, 2H), 3.17-3.29 (m, 1H), 2.20-2.50 (m, 4H)；MS *m/z* ($M+H^+$) 506.0.

依照上述實例 32 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 435 | 1-(1-{[4-(環己基氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7.36-7.44 (m, 5H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.26-4.38 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 4.07 (br. s, 1H), 3.82-3.99 (m, 1H), 3.48 (br. s., 2H), 3.15-3.26 (m, 1H), 2.17-2.54 (m, 4H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.75-1.89 (m, 2H), 1.46-1.63 (m, 2H), 1.31-1.46 (m, 3H), 1.21-1.31 (m, 2H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 448.0 |
| 436 | 1-(1-{[4-(環戊基氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 434.2 |
| 437 | 4-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]哌啶-1-羧酸第三丁酯<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 549.3 |
| 438 | (*3R*)-3-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]吡咯啶-1-羧酸第三丁酯<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 535.3 |

實例 33




A.**(*3S*)-3-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]吡咯啶 e, 33a.** 於化合物 **434** (87.7 毫克, 0.164 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)溶液中加入 TFA (0.5 毫升)。將生成的混合物於室溫攪拌 4 h。將反應混合物於減壓下濃縮，得到化合物 **33a**，其使用時無進一步純化。

B.**(3S)-N,N-二甲基-3-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]吡咯啶-1-磺醯胺, 化合物 439.** 將化合物 **33a** (0.164 毫莫耳)及 $Et_3N$ (0.5 毫升)之 $CH_2Cl_2$ (2 毫升)溶液於室溫以 N,N-二甲基胺磺醯氯(26 uL, 0.246 毫莫耳)處理。將生成的混合物攪拌 3 h，然後於減壓下移除溶劑。將生成的殘餘物直接載入矽膠管柱並以矽膠快速管柱層析純化，以 5% MeOH/$CH_2Cl_2$ 溶離，得到化合物 **439** (51.5 毫克)。$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.61 (d, J = 8.21 Hz, 2H), 7.36-7.46 (m, 5H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.31 (br. s., 1H), 4.11-4.26 (m, 2H), 4.05 (br. s., 1H), 3.87-3.96 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 3.39-3.58 (m, 4H), 3.21-3.26 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.42 (br. s., 4H), 2.19-2.29 (m, 2H)；MS *m/z* ($M+H^+$) 542.0.

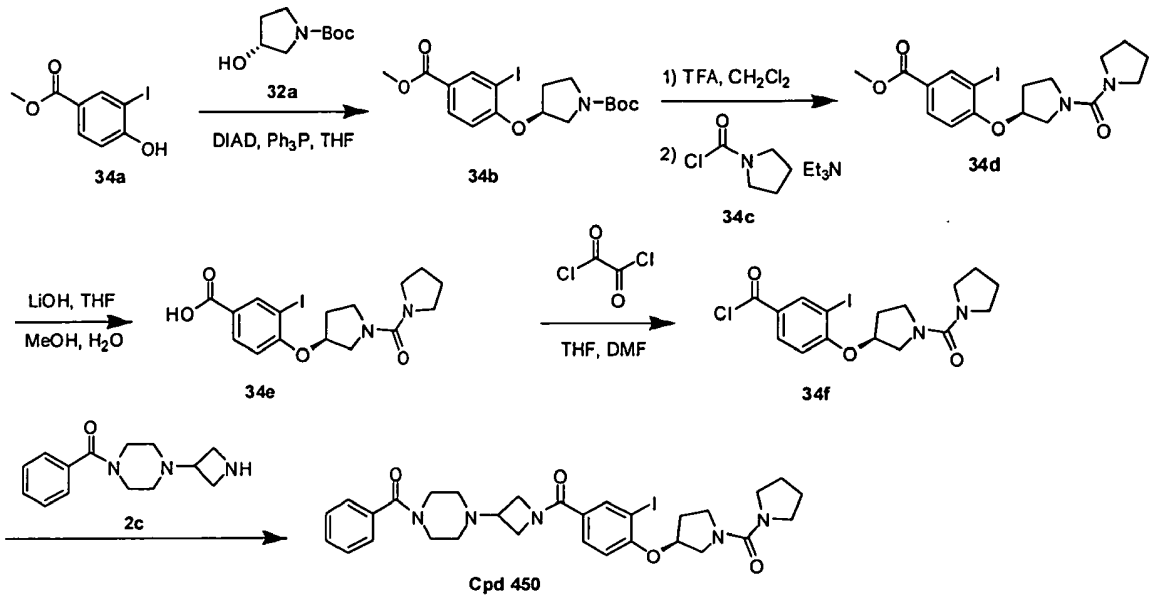
依照上述實例 33 之製程及以適當的試劑、起始物和熟

習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 440 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-{[1-(苯基羰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 553.3 |
| 441 | 1-[1-({4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.3 |
| 442 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-{[(3S)-1-(苯基羰基)吡咯啶-3-基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 539.3 |
| 443 | 1-{1-[(4-{[(3R)-1-(環己基羰基)吡咯啶-3-基]oxy}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 545.3 |
| 444 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-{[(3R)-1-(苯基羰基)吡咯啶-3-基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 539.3 |
| 445 | 1-{1-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二甲基丙醯基)吡咯啶-3-基]oxy}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 519.3 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 446 | (3S)-N,N-二甲基-3-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]吡咯啶 e-1-甲醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 506.3 |
| 447 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-{[(3S)-1-(吡咯啶-1-基磺醯基)吡咯啶-3-基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 568.3 |
| 448 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-{[(3S)-1-(吡咯啶-1-基羰基)吡咯啶-3-基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 532.3 |
| 449 | 4-({(3S)-3-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]吡咯啶-1-基}羰基)嗎啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 548.3 |

實例 34




A.**3-(2-碘-4-甲氧基羰基-苯氧基)-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯, 34b.** 於化合物 **34a** (500 毫克, 1.8 毫莫耳)、化合物 **32a** (504 毫克, 2.7 毫莫耳)及 $PPh_3$ (707 毫克, 2.7 毫莫耳)之 THF (10 毫升)溶液中於 0°C 加入 DIAD (0.52 毫升, 2.7 毫莫耳)。將生成的混合物於 0°C 攪拌 1 h，然後升至室溫並攪拌 18 h。將混合物倒入水中並以 EtOAc (3X)萃取。將組合的有機萃取液以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化，以 50% EtOAc/己烷溶離，得到化合物 **34b** (704 毫克).

B.**3-碘-4-[1-(吡咯啶-1-羰基)-吡咯啶-3-基氧基]-苯甲酸甲酯, 34d.** 於化合物 **34b** (210 毫克, 0.47 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (3 毫升)溶液中於室溫加入 TFA (1.5 毫升)。將生成的混合物於室溫攪拌 4 h。於減壓下移除溶劑。將生成的殘餘物於減壓下乾燥 2 h。於殘餘物中加入 $CH_2Cl_2$ (3 毫升)及 $Et_3N$ (1 毫升)，接著加入化合物 **34c** (77 μL, 0.7 毫莫耳)。將生成的混合物攪拌 2 h，然後倒入水(50 毫升)中並以 EtOAc (3X)萃取。

將組合的有機萃取液以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠快速管柱層析純化，以 80% EtOAc/己烷溶離，得到化合物 **34d** (180 毫克)。

C.**3-碘-4-[1-(吡咯啶-1-羰基)-吡咯啶-3-基氧基]-苯甲酸, 34e**. 將化合物 **34d** (180 毫克, 0.41 毫莫耳)、LiOH (39 毫克, 1.62 毫莫耳)、THF (3 毫升)、MeOH (3 毫升)及 $H_2O$ (3 毫升)之混合物於室溫攪拌 4 h。將混合物以 15%檸檬酸酸化並以 EtOAc (3X)萃取。將組合的有機萃取液以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將生成的殘餘物於減壓下乾燥 2 h，得到化合物 **34e** (166 毫克)。

D.**3-碘-4-[1-(吡咯啶-1-羰基)-吡咯啶-3-基氧基]-苯甲醯氯, 34f**. 於化合物 **34e** (166 毫克, 0.39 毫莫耳)之 THF (4 毫升)溶液中逐滴於 0°C 加入草醯氯(43 μL, 0.50 毫莫耳)，接著加入 2 滴的 DMF。將生成的混合物於 0°C 攪拌 3 h，升至室溫並攪拌 18 h。於減壓下移除溶劑。將生成的殘餘物化合物 **34f** 於減壓下乾燥 2 h 並用於下個步驟無進一步純化。

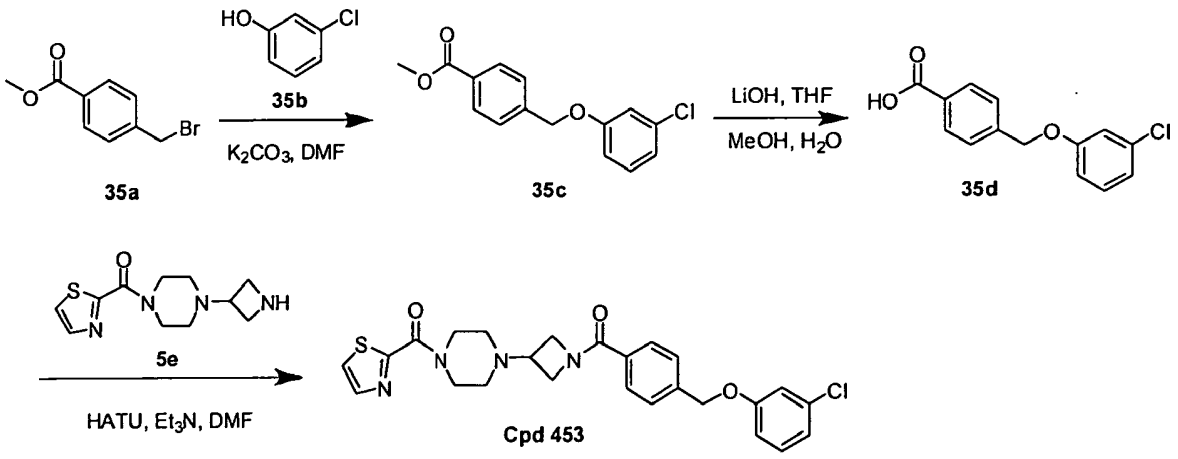
E.**1-{1-[(3-碘-4-{[(3S)-1-(吡咯啶-1-基羰基)吡咯啶-3-基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡, 化合物 450**. 於化合物 **2c** (61 毫克, 0.25 毫莫耳)、$Et_3N$ (0.5 毫升)及 $CH_2Cl_2$ (2.5 毫升)之混合物中加入化合物 **34f** 之 $CH_2Cl_2$(1 毫升)溶液。將生成的混合物於室溫攪拌 2 h。於減壓下移除溶劑。將殘餘物溶於 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)，直接載入矽膠管柱並以矽膠快速管柱層析純化，以 5% MeOH/$CH_2Cl_2$ 溶離，得到化合物 **451** (56 毫克)。$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 8.06 (d, J = 2.3 Hz,

1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.34-7.48 (m, 5H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.01 (br. s., 1H), 3.66-4.36 (m, 8H), 3.28-3.64 (m, 8H), 3.12-3.27 (m, 1H), 2.05-2.56 (m, 6H), 1.55-1.97 (m, 4H).

依照上述實例 34 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 451 | (3S)-3-[2-碘-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯氧基]-N,N-二甲基吡咯啶-1-甲醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 632.2 |
| 452 | 1-{1-[(3-碘-4-{[(3S)-1-(吡咯啶-1-基羰基)吡咯啶-3-基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 665.2 |

實例 35



**A.4-[(3-氯苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯, 35c.** 於化合物 **35a** (300 毫克, 1.31 毫莫耳)及 $K_2CO_3$ (400 毫克, 2.88 毫莫耳)在 DMF (1 毫升)中之混合物加入化合物 **35b** (251 毫克, 2.0 毫莫耳)。將生成的混合物於室溫攪拌 6 h。將混合物倒入水中(50 毫升)並以 EtOAc (3X)萃取。將組合的有機萃取液以鹽水清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將生成的殘餘物以矽膠矽膠快速管柱層析純化，以 20% EtOAc/己烷溶離，得到化合物 **35c** (340 毫克)。

**B.4-[(3-氯苯氧基)甲基]苯甲酸, 35d.** 將化合物 **35c** (340 毫克, 1.18 毫莫耳)及 LiOH (114 毫克, 4.74 毫莫耳)於 THF/MeOH/$H_2O$ (3/3/3 毫升)中之混合物於室溫攪拌 4 h。加入 15%檸檬酸(10 毫升)溶液。然後以 EtOAc (3X)萃取混合物。將組合的有機萃取液以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將生成的殘餘物化合物 **35d** (230 毫克)於減壓下乾燥 18 h 並使用無進一步純化。

**C.1-[1-({4-[(3-氯苯氧基)甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡, 化合物 453.** 將化合物 **35d** (77 毫克, 0.29 毫莫耳)、化合物 **5e** (108 毫克, 0.38 毫莫耳)及 HATU (165 毫克, 0.44 毫莫耳)於 $Et_3N$ (1 毫升)和 DMF (3 毫升)中之混合物攪拌 18 h，然後倒入水中(10 毫升)。然後以 EtOAc (3X)萃取混合物。將組合的有機萃取液以鹽水(2X)清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將生成的殘餘物以快速管柱層析純化，以 5%MeOH/$CH_2Cl_2$ 溶離，得到化合物 **453** (67 毫克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 497.1. $^1$H NMR

($CD_3OD$): δ 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.8(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.32-4.45 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 1H), 3.70-3.82 (br. s, 2H), 2.47 (br. s., 4H).

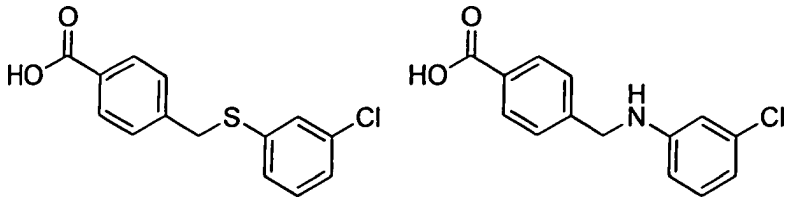
依照上述實例 35 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 454 | 1-{1-[(4-{[(3-氯苯基)硫基]甲基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 513.1 |
| 455 | 3-氯-N-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯甲基]苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 496.1 |
| 548 | 1-[1-({4-[(3-氯苯氧基)甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490.0 |
| 959 | 1-[1-({4-[(3-氯苯氧基)甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 497.0 |

實例 35a

依照上述實例 35 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合

物：



依照上述實例 35 或實例 1 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

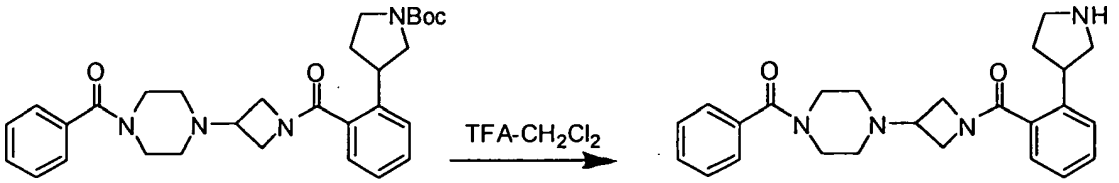
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 551 | 1-{1-[(4-{[(3-氯苯基)硫基]甲基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 506.0 |
| 549 | 3-氯-N-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯甲基]苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 489.0 |
| 956 | 1-{1-[(4-{[(3-氯苯基)硫基]甲基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基) 哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 513.0 |
| 969 | 3-氯-N-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯甲基]苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 496.0 |

實例 35b

依照上述實例 1c 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 | 鹽形式 |
|---|---|---|
| 955 | 1-{1-[(4-{[(3-氯苯基)硫基]甲基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(三氟乙醯基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 498.0 | N-TFA |
| 964 | 3-氯-N-[4-({3-[4-(三氟乙醯基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯甲基]苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 481.0 | N-TFA |

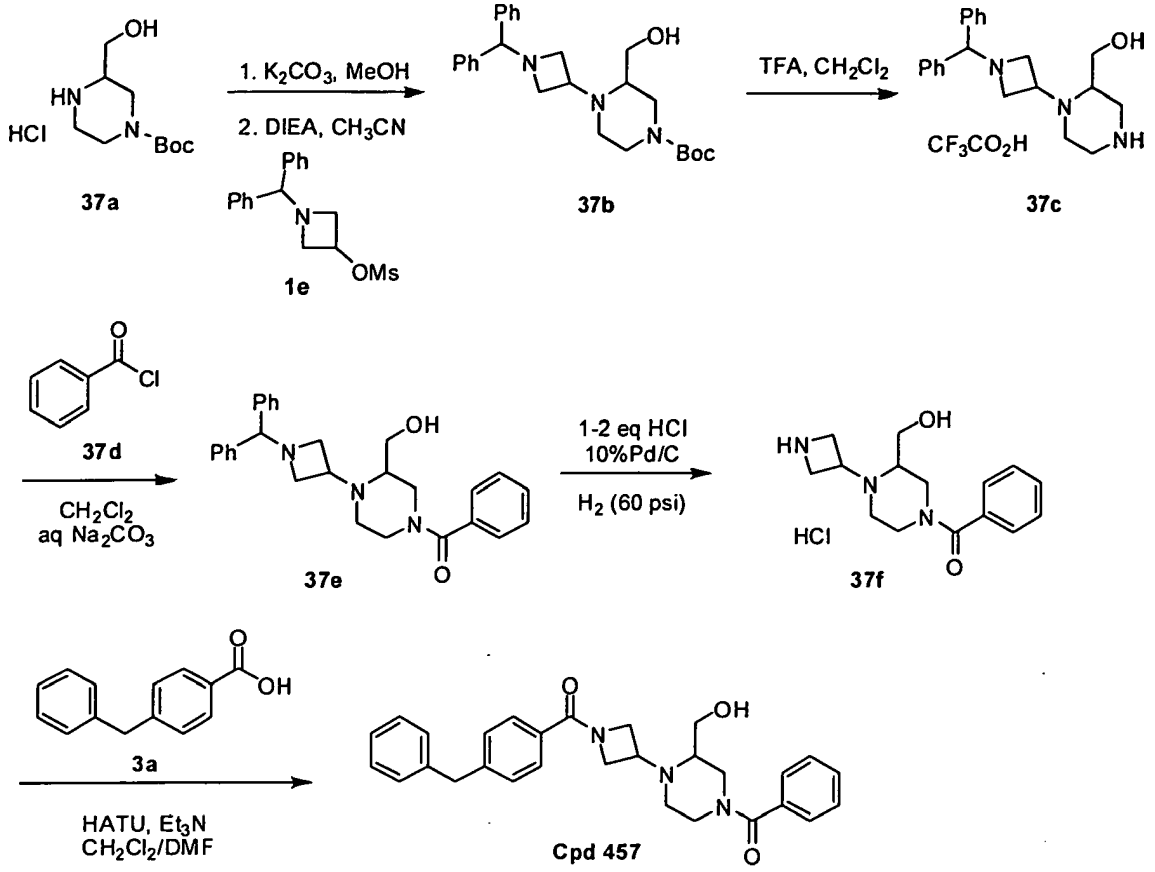
實例 36




Cpd 111　　Cpd 456

**1-(苯基羰基)-4-{1-[(2-吡咯啶-3-基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡，化合物 456.** 於化合物 **111** (300 毫克, 0.58 毫莫耳)之 1,4-二噁烷 (10 毫升)溶液中加入 6N HCl (3 毫升)。攪拌 4 h 後，真空蒸發溶劑。將殘餘物置於 EtOAc 和 3N NaOH 間分溶，並將有機相分離及以 $MgSO_4$ 乾燥。將混合物過濾及將濾液於減壓下濃縮，並將殘餘物以逆相 HPLC 純化，得到化合物 **456** (52.3 毫克)。LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 419.36 ($C_{25}H_{30}N_4O_4$, 418.54).

實例 37




A.**4-[1-(聯苯甲基)吖丁啶-3-基]-3-(羥基甲基)哌啡-1-羧酸第三丁酯, 37b.** 將化合物 **37a** (811 毫克, 3.21 毫莫耳)一次加到攪拌中的無水 $K_2CO_3$ (1.07 克, 7.9 毫莫耳)之 MeOH (4 毫升)懸浮液中。將混合物於室溫攪拌 1.5 h，及然後於減壓下移除 MeOH 至近乎乾。將生成的白色漿液以 $CH_2Cl_2$ (40 毫升)濕磨並經由中孔玻璃多孔漏斗過濾。以另外的 $CH_2Cl_2$ 清洗固體並將組合的濾液濃縮及於減壓下乾燥，得到化合物 **37a** (733 毫克)為白色固體，**37a** 之 HCl 鹽的游離鹼。

將此物質與化合物 **1e**(1.07 克, 3.37 毫莫耳)懸浮於 $CH_3CN$(8 毫升)。加入二異丙基乙基胺(1.23 毫升, 7.06 毫莫耳)並將混合物於 60°C 加熱 14 h。加入 EtOAc (100 毫升)並將有機相以水(20 毫升)和鹽水(20 毫升)清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾

燥，過濾及於減壓下濃縮，得到粗殘餘物(1.42 克)為淡橙色泡沫。將此物質以中壓液相層析(MPLC)使用 ISCO CombiFlash 系統(矽膠, 10-50% EtOAc/己烷)純化，得到化合物 **37b** (979 毫克)為白色泡沫。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.14-7.23 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.28-3.58 (m, 8H), 2.76-2.95 (m, 2H), 2.26-2.75 (m, 4H), 2.20 (dt, J = 12.3, 4.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H)；LCMS *m/z* ($M+H^+$) 438.5, ($M+Na^+$) 460.5.

B.**{1-[1-(聯苯甲基)吖丁啶-3-基]-哌咔-2-基}甲醇, 37c.** 將化合物 **37b** (450 毫克, 1.03 毫莫耳)溶於 $CH_2Cl_2$ (6 毫升)及 TFA (3 毫升)並於 20°C 攪拌 2.5 h。將反應混合物於減壓下濃縮至乾，得到化合物 **37c** 之 TFA 鹽為橙色泡沫。將化合物 **37c** 用於下個步驟無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 338.2.

C.**{1-[1-(聯苯甲基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌咔-2-基}甲醇, 37e.** 將化合物 **37c** (1.03 毫莫耳)溶於 $CH_2Cl_2$ (5 毫升)並於冰水浴中冷卻至 0°C。加入 10% $Na_2CO_3$ 水溶液(5 毫升)及逐滴加入溶於 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)之化合物 **37d** (143 μL, 1.23 毫莫耳)溶液。讓生成的混合物升至 20°C，然後快速攪拌 62 h。將 $CH_2Cl_2$ (10 毫升)加到反應混合物中並以 $CH_2Cl_2$ (2 x 20 毫升)萃取水層。將組合的有機萃取液以鹽水清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾及濃縮，得到化合物 **37e** (465 毫克)為灰白色泡沫。將化合物 **37e** 用於下個步驟無進一步純化。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 (m, 9H), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.14-7.23 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.07 (br. s, 1H), 3.30-3.71 (複合, 8H),

2.2-3.0 (複合, 6H)；LCMS *m/z* ($M+H^+$) 442.2.

D.**[1-吖丁啶-3-基-4-(苯基羰基)哌啡-2-基]甲醇, 37f.** 將化合物 **37e** (450 毫克, 1.02 毫莫耳)加到 500 毫升-Parr 氫化瓶中並溶於無水的 EtOH (6 毫升)。加入 12N conc. HCl 溶液(95 μL, 1.14 毫莫耳)並於瓶中通入 $N_2$。加入 10% Pd/C (264 毫克)並將混合物於 60 psi 的 $H_2$ 下震盪 14 h。加入另量的 10% Pd/C (430 毫克)並讓混合物回到 60 psi 的 $H_2$ 中及再震盪 5 h。將混合物以矽藻土墊過濾，並以 MeOH 完全的清洗固體。將濾液於減壓下濃縮至乾，得到粗化合物 **37f** 為黏稠油狀物(428 毫克)將其用於下個步驟無進一步純化。LC/MS *m/z* ($M+H^+$) 276.3.

E.**[1-{1-[(4-苯甲基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡-2-基]甲醇, 化合物 457.** 將化合物 **3a** (142 毫克, 0.67 毫莫耳)及 HATU (256 毫克, 0.67 毫莫耳)懸浮於 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)和 DMF (0.2 毫升)中。加入 $Et_3N$ (195 μL, 1.4 毫莫耳)並將溶液於 20°C 攪拌 15 min。將粗化合物 **37f** (214 毫克, 大約 0.56 毫莫耳)溶於 1:1 $CH_2Cl_2$/DMF (3 毫升)中及分次加至化合物 **3a** 的溶液中，並將混合物攪拌 64 h。將有機溶液以 EtOAc (50 毫升)稀釋，隨後以水(3 x 10 毫升)和鹽水(10 毫升)清洗。將有機相以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾及將濾液於減壓下濃縮，得到黃色油狀物(310 毫克)。將粗油狀物以 MPLC 純化(4 克 Silicycle $SiO_2$ 濾心, 15-80%丙酮/己烷)得到化合物 **457** 為白色泡沫(104 毫克)。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.42 (br. s, 5H), 7.11-7.37 (m, 7H), 4.26 (m, 5H),

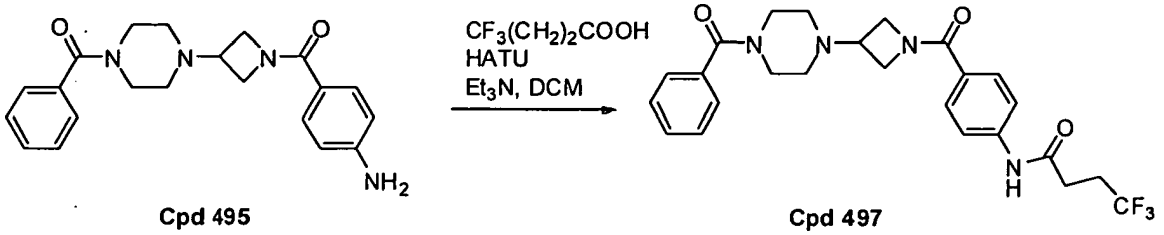
4.00 (s, 2H), 3.71-3.89 (m, 1H), 3.54-3.71 (m, 3H), 3.25-3.54 (m, 3H), 2.92 (br. s., 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.41 (br. s., 1H)；LCMS *m/z* ($M+H^+$) 470.5.

依照上述實例37之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 458 | {1-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡-2-基}甲醇<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65-7.73 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 4H), 7.33-7.50 (m, 10H), 3.96-4.49 (m, 5H), 3.76-3.91 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.32-3.53 (m, 1H), 2.95 (br. s., 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.45 (br. s., 1H)<br>LCMS *m/z* ($M+H^+$) 456.5 |
| 459 | [4-{1-[(4-苯甲基苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-1-(苯基羰基)哌啡-2-基]甲醇<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35-7.46 (m, 5H), 7.10-7.34 (m, 7H), 4.82 (br. s., 1H), 4.01 (s, 2H), 3.72-4.40 (m, 5H), 3.52 (br. s., 1H), 3.16 (br. s., 1H), 2.54-3.04 (m, 2H), 1.93-2.30 (m, 4H)<br>LCMS *m/z* ($M+H^+$) 470.5 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 460 | {4-[1-(聯苯-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-1-(苯基羰基)哌啡-2-基}甲醇<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67-7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55-7.67 (m, 4H), 7.34-7.52 (m, 8H), 3.39-4.96 (m, 9H), 3.20 (quin, 1H), 2.51-3.05 (m, 3H), 2.22 (br. s., 1H), 2.04 (br. s., 1H)<br>LCMS *m/z* ($M+H^+$) 456.5 |

實例 38

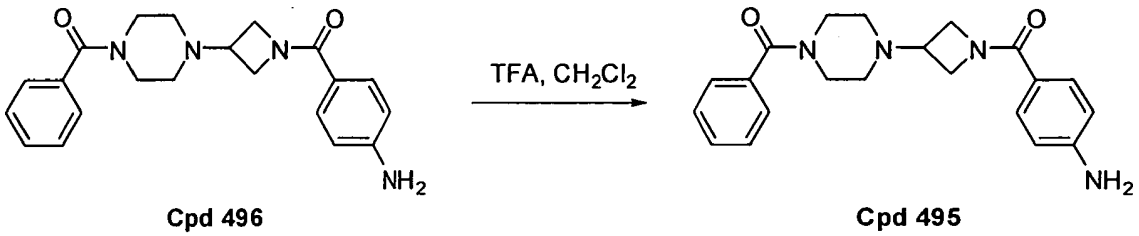


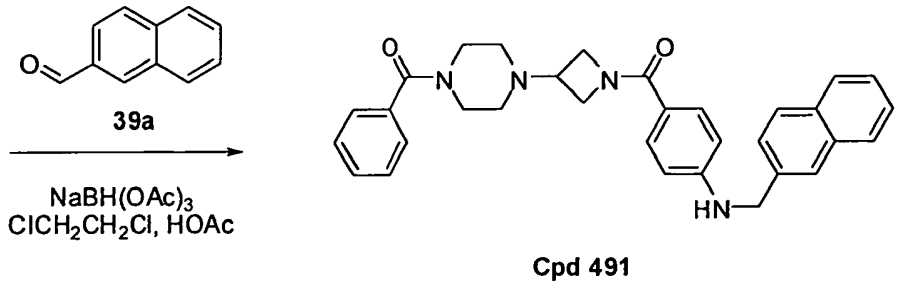

**4,4,4-三氟-N-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]丁醯胺，化合物 497.** 將化合物 **495** (65 毫克，根據實例 9 所製備)、4,4,4-三氟丁酸(30 毫克)、HATU (116 毫克)及 TEA (0.12 毫升)於 DCM 1.5 毫升)中之混合物於室溫攪拌 5 hr。將反應混合物以 DCM 和水稀釋。進行一般的後續處理接著層析，得到化合物 **497** (71 毫克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 489.5.

依照上述實例 38 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 498 | 2-苯基-N-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]乙醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 483.6 |
| 499 | N-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]環己甲醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 475.6 |
| 500 | 2-乙基-N-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]丁醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.6$^+$ |
| 501 | N-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]苯甲醯胺<br>MS*m/z* ($M+H^+$) 469.2 |

實例 39




A.N-(萘-2-基甲基)-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺，化合物 **495**. 將化合物 **496** 溶於 $CH_2Cl_2$

和 TFA 中並於 20°C 攪拌。將反應混合物於減壓下濃縮至乾，得到**化合物 495**，將其用於下個步驟無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 365.

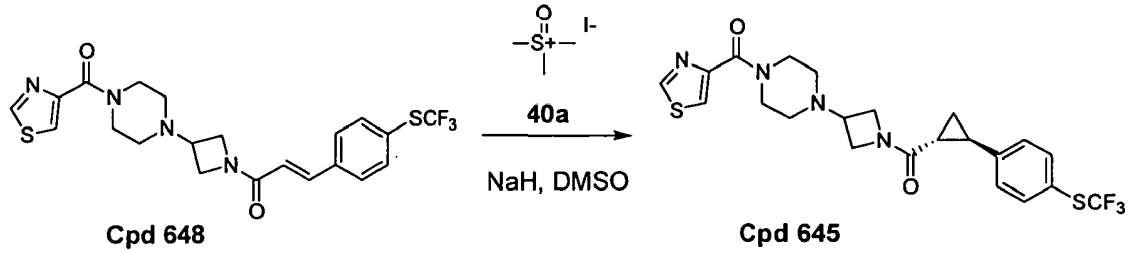
**B.N-(萘-2-基甲基)-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺，化合物 491.** 將**化合物 495** (100 毫克, 0.27 毫莫耳)、**化合物 39a** (75 毫克, 0.48 毫莫耳)及 AcOH (0.5 毫升)於 1,2 二氯乙烷(3 毫升)中之混合物攪拌 1 h，然後加入 $NaBH(OAc)_3$(136 毫克, 0.64 毫莫耳)。將生成的混合物攪拌至隔夜，然後倒入 2N KOH 水溶液(20 毫升)中並以 EtOAc 萃取。將組合的萃取液以 $Na_2SO_4$ 乾燥及於減壓下濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化，以 5% $MeOH/CH_2Cl_2$ 溶離，得到 33.2 克的**化合物 491**。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 - 7.85 (m, 4H), 7.43 - 7.53 (m, 5H), 7.35 - 7.42 (m, 5H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.64 (br. s., 1H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (br. s., 1H), 4.08-4.35 (m, 3H), 4.02 (s,1H), 3.89 (s, 1H), 3.71 (br. s., 1H), 3.34 - 3.55 (m, 2H), 3.10 - 3.22 (m, 1H), 2.13-2.49 (m, 3H)；MS *m/z* (M+H+) 505.3.

依照上述實例 39 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 492 | N-(2-氯苯甲基)-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS (*m/z*) ($M+H^+$) 489.2 |

| | |
|---|---|
| 493 | N-(3,4-二氯苯甲基)-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS (*m/z*) ($M+H^+$) 523.2 |
| 494 | N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS (*m/z*) ($M+H^+$) 541.2 |

實例 40




**1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-(1-{[(1RS,2RS)-2-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}環丙基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡，化合物 645 (外消旋，反式).** 將三甲基碘化亞碸**40a** (1.15 毫莫耳, 253 毫克)及氫化鈉(60%之礦物油懸浮液, 1.1 毫莫耳, 44 毫克)於 3 毫升的無水 DMSO 中混合並於室溫攪拌 20 min。加入實例 5 中所製備的**化合物 648** 及將混合物於室溫攪拌 15 min，然後於 50°C 加熱至隔夜。冷卻後，將混合物置於 EtOAc 和水間分溶。將有機層分離及濃縮，得到粗產物將其以製備式逆相層析純化，得到 9.1 毫克(2%)的**化合物 645o** 為單-TFA 鹽。MS *m/z* ($M+H^+$) 497.2.

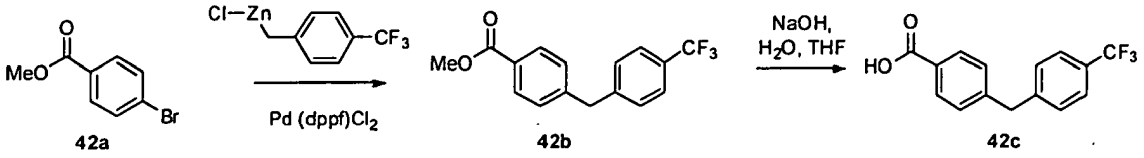
依照上述實例 40 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 642 | 1-(1-{[(1RS,2RS)-2-(2-氯苯基)環丙基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 431.1 |

實例 41

(刻意保留空白)

實例 42

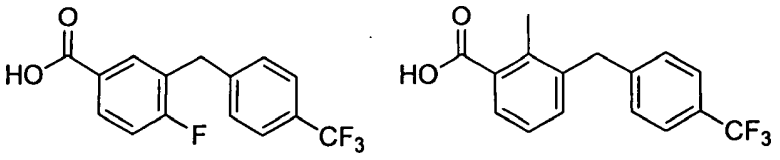



A.**4-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯甲酸甲酯, 42b**. 將氬氣通入 4-溴苯甲酸甲酯 **42a** (9.3 毫莫耳, 2.0 克)、2 毫升的 THF 及 4-三氟甲基苯甲基氯化鋅(0.5 M 之 THF 溶液, 46.5 毫莫耳, 93 毫升)混合物中 5 min。加入 $Pd(dffp)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(0.5 莫耳, 409 毫克)並將反應試管加蓋及於 70°C 加熱 16 h。將混合物冷卻並經由矽藻土過濾。將水加到濾液中並將生成的固體濾出。將有機溶液以 $MgSO_4$ 乾燥及濃縮。將粗產物以快速層析純化(矽膠, 0-10% EtOAc 之庚烷溶液)得到 1.5 克(55%)的 4-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯甲酸甲酯, **42b**。

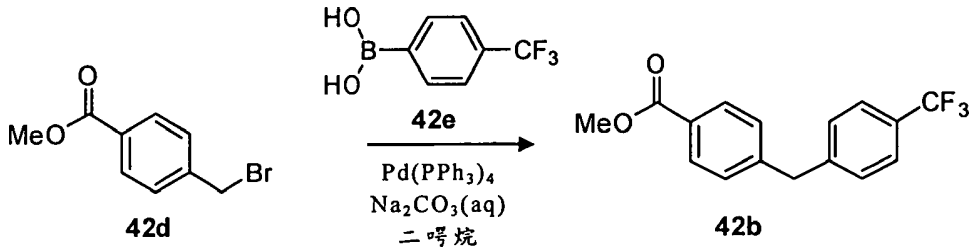
B.**4-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯甲酸, 42c**. 依照實例 9i 步驟 P 所描述之製程，將 4-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯甲酸甲酯 **42b** (1.5 克, 5.1 毫莫耳)轉變為 1.31 克(92%)的 4-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯甲酸, **42c**。MS *m/z* ($M+H^+$) 279.1.

依照上述實例 42 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合

物：



中間物化合物係視需要以替代的製程來製備：




C.**4-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯甲酸甲酯, 42b**. 將 4-溴甲基-苯甲酸甲酯 **42d** (1.0 克, 4.37 毫莫耳)、4-三氟苯基硼酸 **42e** (0.995 克, 5.24 毫莫耳)及 $Pd(PPh_3)_4$ (50 毫克, 0.044 毫莫耳)於二㗁烷 (15 毫升)中之混合物於室溫攪拌 1 min。下一步，加入 4 毫升 2 M 的 $Na_2CO_3$ 水溶液。將生成的溶液於 90°C 加熱 5 h 及然後冷卻至 rt。將 EtOAc 和水加到反應混合物中。將有機液濃縮並以快速層析純化(矽膠, 5% EtOAc/己烷)得到 4-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯甲酸甲酯, **42b**。

依照上述實例 2 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 96 | 1-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-({4-[4-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.23 (s, 1H)；8.44 (s, 1H)；8.0-7.8 (m, 2H)；7.76-7.63 (m, 2H)；7.5 (d, 1H)；7.44-7.32 (m, 3H)；4.9-4.7 (m, 3H)；4.3-4.2 (m, 2H)；4.19-4.04 (m, 3H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515.1 |
| 97 | 1-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-({4-[4-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (m, 2H)；7.68 (m, 2H)；7.5 (m, 2H)；7.4 (m, 4H)；4.85 (bs, 2H)；4.47-4.26 (bm, 3H)；3.52 (bs, 4H)；3.02 (bs, 2H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 495.1 |
| 006 | 1-({4-氟-3-[4-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)-4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533.1 |
| 016 | 1-({2-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)-4-[1-(1,3-噻唑-5-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 529.2 |

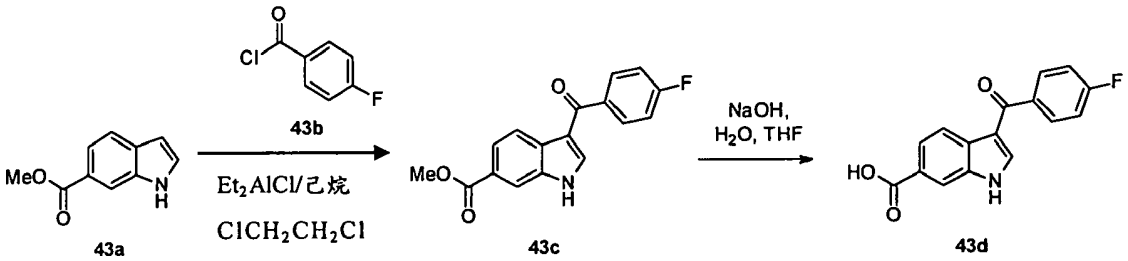
依照上述實例9之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 563 | 1-[1-({4-氟-3-[4-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 526.1 |
| 1007 | 1-[1-({4-氟-3-[4-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H)；7.78 (s, 1H)；7.50 (m, 5H)；7.82 (m, 2H)；7.12 (t, 1H)；4.69 (bm, 2H)；4.48 (bm, 2H)；4.32 (bm, 2H)；4.0 (s, bm, 5H)；3.5 (bm, s 2H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533.1 |
| 1008 | 1-[1-({2-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 529.2 |
| 1009 | 1-[1-({2-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 529.2 |
| 1013 | 1-[1-({2-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 511.2 |
| 1014 | 1-(異噻唑-5-基羰基)-4-[1-({2-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 529.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1015 | 1-[1-({2-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-5-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 529.2 |
| 995 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-[1-({4-[3-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* 515 ($M+H^+$) |
| 985 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-[1-({4-[4-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515 |
| 998 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-[1-({4-[3-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515 |
| 999 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-[1-({4-[4-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515 |
| 771 | 1-(苯基羰基)-4-[1-({4-[4-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508 |
| 547 | 1-(苯基羰基)-4-[1-({4-[3-(三氟甲基)苯甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508 |

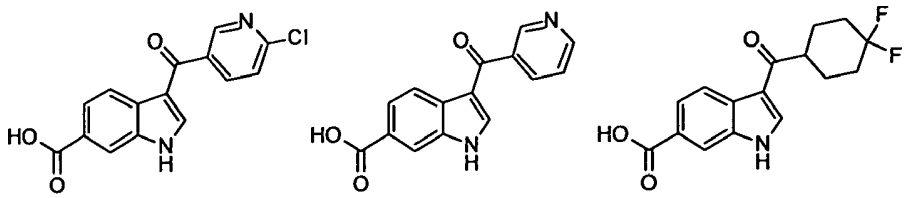
實例 43




A.**3-(4-氟苯甲醯基)-1H-吲哚-6-羧酸甲酯, 43c**. 將 4-氟苯甲醯氯 **43b** (2 毫莫耳, 0.24 毫升)之 8 毫升 DCE 溶液逐滴加入冰冷的 1H-吲哚-6-羧酸甲酯 **43a** (1.43 毫莫耳, 250 毫克)和二乙基氯化銨(1 M 之己烷溶液, 1.86 毫莫耳, 1.86 毫升)之 8 毫升 DCE 溶液中。於 0°C 2 h 後，將混合物升至室溫並攪拌至隔夜。於混合物中加入 pH 7 的緩衝液；將生成的固體過濾並以 $CH_2Cl_2$ 清洗，得到 162 毫克(38%)的 3-(4-氟苯甲醯基)-1H-吲哚-6-羧酸甲酯 **43c**。MS *m/z* ($M+H^+$) 298.0.

B.**3-(4-氟苯甲醯基)-1H-吲哚-6-羧酸, 43d**. 依照實例 9i 步驟 P 所描述之製程，得到 110 毫克(72%)的 3-(4-氟苯甲醯基)-1H-吲哚-6-羧酸。

依照上述實例 43 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：

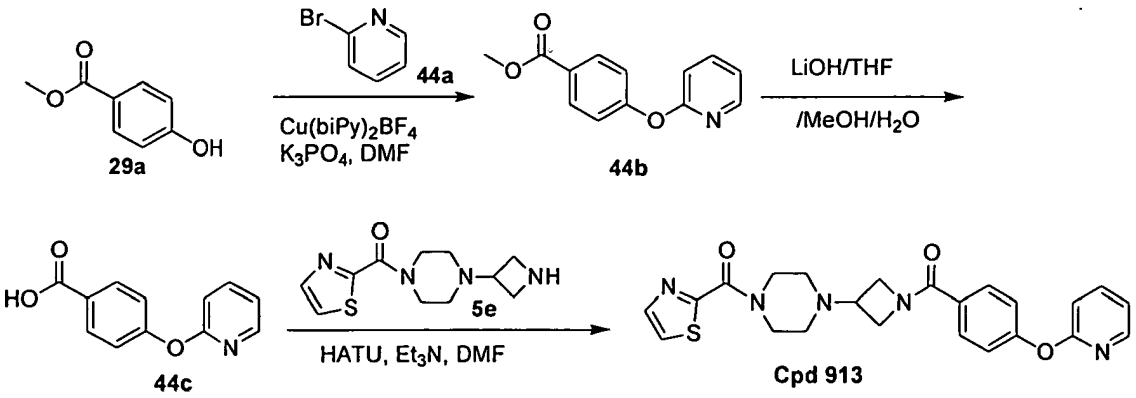


依照上述實例 9 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| | |
|---|---|
| 1025 | (4-氟苯基)[6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-3-基]甲酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 518.2 |
| 802 | ((4,4-二氟環己基)[6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-3-基]甲酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 542.1 |
| 949 | (6-氯吡啶-3-基)[6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-3-基]甲酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 535.0 |
| 950 | 吡啶-3-基[6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-3-基]甲酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501.0 |

實例 44



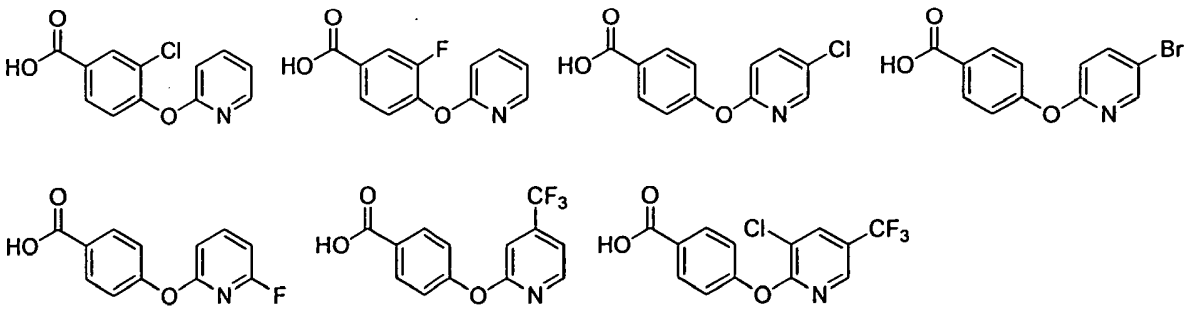

**A.4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲酸甲酯, 44b.** 將 **29a** (433 毫克, 2.85 毫莫耳)、**44a** (300 毫克, 1.90 毫莫耳)、$Cu(biPy)_2BF_4$ (88 毫克, 0.19 毫莫耳)、$K_3PO_4$ (805 毫克, 3.80 毫莫耳)及 DMF (1.5 毫升)之混合物於 140°C 加熱 1 h。0.5 h 後，將混合物倒入水中(60 毫升)並以 EtOAc (3X)萃取。將組合的萃取液以鹽

水清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。將粗產物以快速管柱層析純化(矽膠, 20% EtOAc/己烷)得到 298 克的 **44b**。

B.**4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲酸, 44c.** 將**44b** (430毫克, 1.87毫莫耳)、LiOH (180毫克, 7.5毫莫耳)、THF (3毫升)、MeOH (3毫升)及$H_2O$ (3毫升)之混合物於室溫攪拌4 h。然後將反應混合物以15%檸檬酸(10毫升)酸化。以EtOAc (3X)萃取混合物。將有機層以鹽水清洗，以$Na_2SO_4$乾燥及濃縮，得到**44c** (350毫克)。

C.**1-(1-{[4-(吡啶-2-基氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡, 化合物 913.** 將 **44c** (60 毫克, 0.28 毫莫耳)、**5e** (105 毫克, 0.36 毫莫耳)、HATU (159 毫克, 0.42 毫莫耳)、$Et_3N$ (1 毫升)及 DMF (3 毫升)之混合物於室溫攪拌至隔夜，然後倒入水(10 毫升)中。以 EtOAc (3X)萃取混合物。將萃取液以鹽水清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 7% MeOH/$CH_2Cl_2$)得到 98 克的**化合物 913**。MS *m/z* ($M+H^+$) 450.0.

依照上述實例 44 步驟 A 和 B 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物。



依照上述實例 44 步驟 C 之製程及以適當的試劑、起始

物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物。

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 527 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[4-(吡啶-3-基氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 443.0 |
| 507 | 1-{1-[(4-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 545.0 |
| 533 | 1-[1-({4-[(5-甲氧基吡啶-3-基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 497.0 |
| 1484 | 1-(苯基羰基)-4-(1-{[4-(吡啶-2-基氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 443.0 |
| 875 | 1-(1-{[4-(3-氯苯氧基)-3-氟苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 500.8 |
| 663 | 1-{1-[(4-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 551.8 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 734 | 1-(1-{[4-(吡啶-3-基氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 450.0 |
| 904 | 1-[1-({4-[(5-甲氧基吡啶-3-基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 480.0 |
| 532 | 1-[1-({4-[(5-溴吡啶-2-基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 522.8 |
| 537 | 1-(1-{[3-氟-4-(吡啶-2-基氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 461.0 |
| 520 | 1-[1-({4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 477.0 |
| 525 | 1-(1-{[3-氯-4-(吡啶-2-基氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 477.0 |
| 522 | 1-[1-({4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 504.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 518 | 1-(苯基羰基)-4-{1-[(4-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 511.0 |
| 877 | 1-[1-({4-[(5-溴吡啶-2-基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 529.8 |
| 765 | 1-[1-({4-[(5-溴吡啶-2-基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 529.8 |
| 909 | 1-(1-{[3-氟-4-(吡啶-2-基氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 468.0 |
| 717 | 1-[1-({4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 484.0 |
| 752 | 1-(1-{[3-氯-4-(吡啶-2-基氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 484.0 |
| 715 | 1-[1-({4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 468.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 652 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-{1-[(4-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 518.0 |

實例 44a

依照上述實例 1c 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

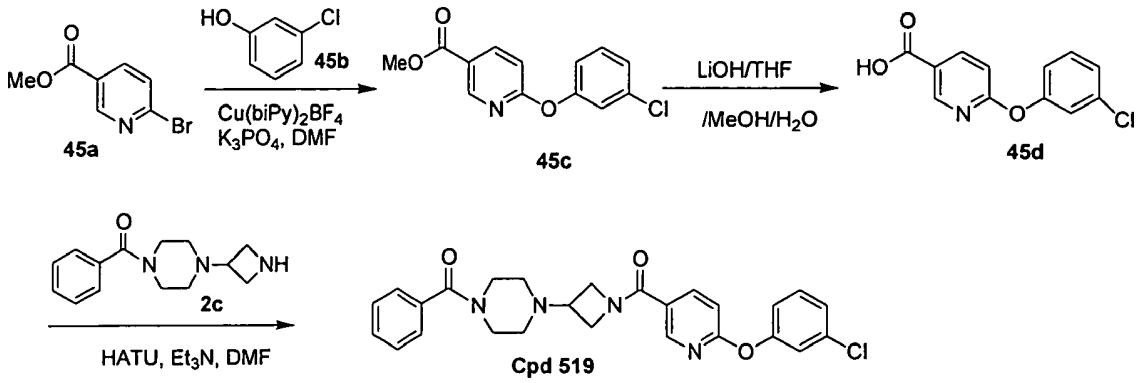
| 化合物 | 化合物名稱及數據 | 鹽形式 |
|---|---|---|
| 837 | 1-(三氟乙醯基)-4-{1-[(4-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 503.0 | N-TFA |
| 869 | 1-(1-{[4-(吡啶-2-基氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(三氟乙醯基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 435.0 | N-TFA |
| 872 | 1-[1-({4-[(5-溴吡啶-2-基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(三氟乙醯基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 512.8 | N-TFA |
| 802 | 1-{1-[(4-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(三氟乙醯基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 536.8 | N-TFA |

實例 44b

依照上述實例 1 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物。

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 922 | 1-(1-{[4-(吡啶-2-基氧基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 450.0 |
| 757 | 1-[1-({4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 484.0 |
| 784 | 1-[1-({4-[(6-氟吡啶-2-基)氧基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 468.0 |
| 769 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-{1-[(4-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 518.0 |
| 720 | 1-{1-[(4-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 551.8 |

實例 45



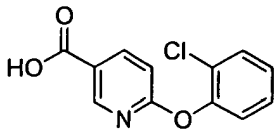

A.**6-(3-氯-苯氧基)-菸鹼酸甲酯, 5c.** 將 **45a** (200 毫克, 0.926 毫莫耳)、**45b** (178 毫克, 1.39 毫莫耳)、$Cu(biPy)_2BF_4$ (43 毫克, 0.09 毫莫耳)、$K_3PO_4$ (392 毫克, 1.85 毫莫耳)及 DMF (1.0 毫升)之混合物於 140°C 攪拌 1 h。將反應混合物倒入水(30 毫升)中並以 EtOAc (3X)萃取。將萃取液以鹽水清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。將粗產物以快速管柱層析純化(矽膠, 20% EtOAc/己烷)得到 202 克的 **45c**。

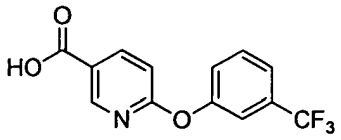
B.**6-(3-氯-苯氧基)-菸鹼酸, 5d.** 將**45c** (202毫克, 0.766毫莫耳)、LiOH (74毫克, 3.06毫莫耳)、THF (2毫升), MeOH (2毫升)及$H_2O$ (2毫升)之混合物於室溫攪拌4 h。將反應混合物以15%檸檬酸(10毫升)酸化並以EtOAc萃取。將取液以鹽水清洗，以$Na_2SO_4$乾燥及濃縮，得到177克的**45d**。

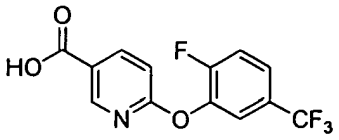
C.**1-(1-{[6-(3-氯苯氧基)吡啶-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡, 化合物 519.** 將 **45d** (60 毫克, 0.24 毫莫耳)、**2c** (101 毫克, 0.36 毫莫耳)、HATU (137 毫克, 0.36 毫莫耳)、$Et_3N$ (0.5 毫升)及 DMF (3 毫升)之混合物於室溫攪拌至隔夜。將混合物倒入水(30 毫升)中並以 EtOAc 萃取。將萃取液以鹽水清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 5%MeOH/$CH_2Cl_2$)得到 50 克的化合物

**519**。$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 8.35-8.49 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.32-7.49 (m, 6H), 7.14-7.27 (m, 2H), 6.94-7.11 (m, 2H), 4.24 (br. s., 1H), 4.15 (br. s., 2H), 4.00-4.14 (m, 2H), 3.65-3.94 (m, 2H), 3.37-3.60 (m, 2H), 3.16-3.33 (m, 1H), 2.44 (br. s., 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 477.0.

依照上述實例 45 步驟 A 和 B 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：








依照上述實例 45 步驟 C 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 514 | 1-(苯基羰基)-4-[1-({6-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-3-基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 511.0 |
| 521 | 1-(1-{[6-(2-氯苯氧基)吡啶-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 477.0 |
| 683 | 1-(1-{[6-(3-氯苯氧基)吡啶-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 484.0 |
| 660 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-[1-({6-[3-(三氟甲基)苯 |

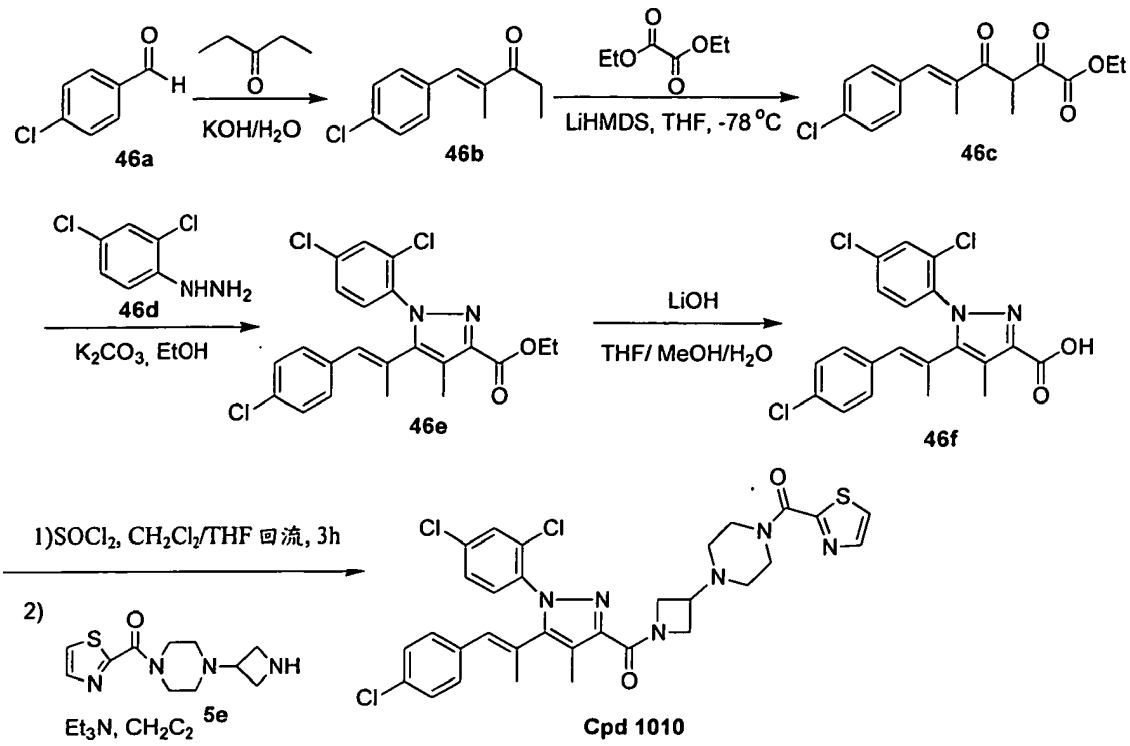
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| | 氧基]吡啶-3-基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 518.0 |
| 708 | 1-(1-{[6-(2-氯苯氧基)吡啶-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 484.0 |
| 878 | 1-[1-({6-[2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-3-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 536.0 |

實例 45a

依照上述實例 1 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物。

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 803 | 1-(1-{[6-(3-氯苯氧基)吡啶-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 504.0 |
| 689 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-[1-({6-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-3-基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 518.0 |
| 811 | 1-(1-{[6-(2-氯苯氧基)吡啶-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 484.0 |

實例 46




A.**1-(4-氯-苯基)-2-甲基-戊-1-烯-3-酮, 46b.** 於 4-氯苯甲醛 **46a** (99.6 毫莫耳, 14 克)之水(44 毫升)溶液中加入 KOH (44.6 毫莫耳, 2.5 克)。將混合物於 65°C 加熱並於 10 min 內逐滴加入 3-戊酮(99.6 毫莫耳, 8.58 克)。回流 8 h 後，將反應混合物冷卻至室溫並攪拌至隔夜。加入 260 毫升 1N HCl 水溶液後，以 EtOAc 萃取。將有機層以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。將粗產物以快速管柱層析純化(矽膠, 5% EtOAc/庚烷)得到 8.59 克的 **46b**。

B.**6-(4-氯-苯基)-3,5-二甲基-2,4-二酮基-己-5-烯酸乙酯, 46c.** 於LiHMDS (1N之THF溶液, 5.48毫莫耳, 5.17毫升)之THF(16毫升)溶液中於-78°C逐滴加入**46b** (4.98毫莫耳, 1.04克)之THF (2.5毫升)溶液。於-78°C攪拌1h後，將混合物以草酸二乙酯(4.98毫莫耳, 0.73g)於THF (2.5毫升)中處理。於-78°C攪拌1h後，然後讓混合物升溫至室溫並攪拌至隔夜。蒸

發溶劑並將粗產物置於EtOAc中處理，以1N HCl和鹽水清洗。將有機層以$Na_2SO_4$乾燥及濃縮得到1.5克的**46c**。

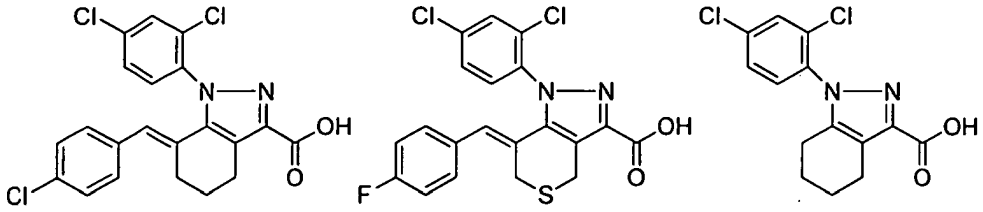
C.**5-[2-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙烯基]-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羧酸酯, 46e.** 將**46c** (15.6毫莫耳, 4.82克)、2,4-二氯苯基肼**46d** (17.2毫莫耳, 3.67克)、$K_2CO_3$ (17.2毫莫耳, 2.37克)及EtOH (137毫升)之混合物於70°C攪拌至隔夜。將固體濾出並以EtOH清洗。將濾液濃縮及以快速管柱層析純化(矽膠, 5% EtOAc/庚烷)得到2.25克的**46e**。

D.**5-[2-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙烯基]-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羧酸, 46f.** 將**46e** (3.34毫莫耳, 1.5克)、LiOH (13.3毫莫耳, 319毫克)、THF (7毫升)、MeOH (7毫升)及$H_2O$ (37毫升)之混合物於室溫攪拌4 h。將混合物以1N HCl酸化至pH = 5及以EtOAc萃取。將有機層以$Na_2SO_4$乾燥及濃縮得到**46f** (202毫克)。

E. **5-[2-(4-氯苯基)-1-甲基-乙烯基]-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羧酸, 化合物 1010.** 於 **46f** (0.138 毫莫耳, 60 毫克)之 $CH_2Cl_2$和 THF 溶液中加入 $SOCl_2$ (2 N 的 THF 溶液, 0.414 毫莫耳, 0.212 毫升,)。回流 4 h 後，將混合物濃縮並真空乾燥 1 h。在另一燒瓶中加入 **5e** (0.18 毫莫耳, 52 毫克)、$CH_2Cl_2$ (3 毫升)及 DIPEA (0.69 毫莫耳, 0.12 毫升)。於此溶液中加入溶於 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)、來自 $SOCl_2$ 反應的粗產物。於室溫攪拌 1h 後，將混合物以 $CH_2Cl_2$ (15 毫升)稀釋，以 3N NaOH 水溶液(30 毫升)和鹽水(30 毫升)清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。將粗產物以快速管柱層析純化(矽膠, 4%

MeOH/$CH_2Cl_2$)得到 74 克的化合物 **1010**。$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.87 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.49-4.62 (m, 2H), 4.41 (dd, J = 10.4, 5.3 Hz, 2H), 4.22 (dd, J = 10.0, 7.2 Hz, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.87 (br. s., 1H), 3.82 (br. s., 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 2.41-2.58 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.88 (s, 3H). MS *m/z* ($M+H^+$) 657.0.

依照上述實例 46 步驟 A–D 或 B–D 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物。




依照上述實例 46 步驟 E 或實例 1 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物。

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1011 | 1-[1-({5-[(E)-2-(4-氯苯基)-1-甲基乙烯基]-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 639.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1018 | (7E)-7-[(4-氯苯基)亞甲基]-1-(2,4-二氯苯基)-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 669.0 |
| 1019 | (7E)-7-[(4-氯苯基)亞甲基]-1-(2,4-二氯苯基)-3-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 651.2 |
| 1021 | (7Z)-1-(2,4-二氯苯基)-7-[(4-氟苯基)亞甲基]-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,4,6,7-四氫噻吩并[4,3-c]吡唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 671.0 |
| 1024 | (7Z)-1-(2,4-二氯苯基)-7-[(4-氟苯基)亞甲基]-3-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,4,6,7-四氫噻吩并[4,3-c]吡唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 651.2 |
| 1267 | 1-(2,4-二氯苯基)-3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 645.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1309 | 1-(2,4-二氯苯基)-3-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 627.2 |
| 1023 | (7E)-7-[(4-氯苯基)亞甲基]-1-(2,4-二氯苯基)-3-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 669.1 |
| 1304 | 1-(2,4-二氯苯基)-3-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 545.2 |

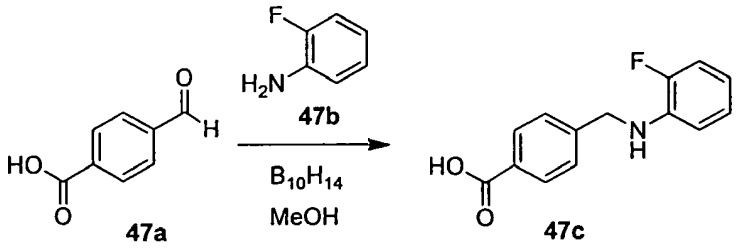
實例 46a

依照上述實例 1c 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 | 鹽形式 |
|---|---|---|
| 1012 | 1-[1-({5-[(E)-2-(4-氯苯基)-1-甲基乙烯基]-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(三氟乙醯基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 642.9 | N-TFA |

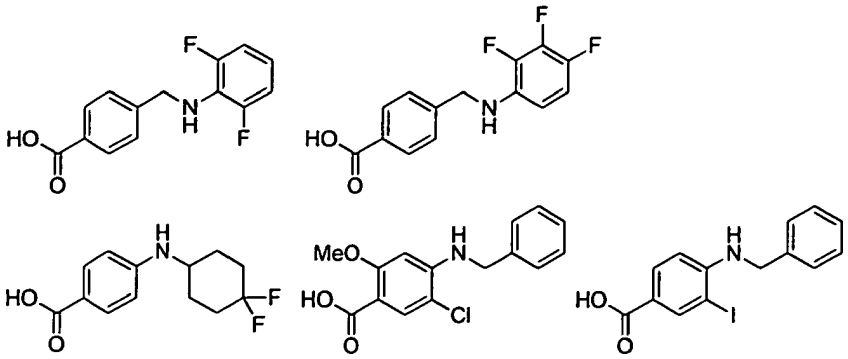
| | | |
|---|---|---|
| 1020 | (7E)-7-[(4-氯苯基)亞甲基]-1-(2,4-二氯苯基)-3-({3-[4-(三氟乙醯基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 654.0 | N-TFA |
| 1022 | (7Z)-1-(2,4-二氯苯基)-7-[(4-氟苯基)亞甲基]-3-({3-[4-(三氟乙醯基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,4,6,7-四氫噻吩并[4,3-c]吡唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 654.1 | N-TFA |
| 1311 | 1-(2,4-二氯苯基)-3-({3-[4-(三氟乙醯基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 530.2 | N-TFA |

實例 47




**4-(((2-氟苯基)胺基)甲基)苯甲酸, 47c**. 將 4-甲醯基苯甲酸 **47a** (3.33 毫莫耳, 500 毫克)、2-氟苯胺 **47b** (3.33 毫莫耳, 370 毫克)及癸硼烷(1 毫莫耳, 122 毫克)於 8 毫升 MeOH 中之混合物於室溫攪拌 15 min。將混合物濃縮並以製備式逆相層析純化，得到 0.81 克(99%)的 **47c**。

依照上述實例47之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物。

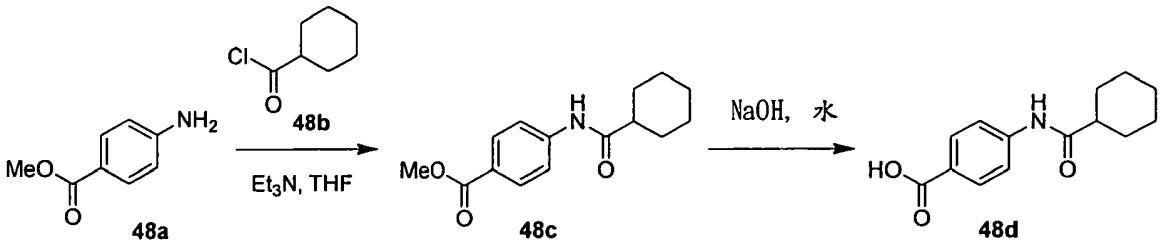


依照上述實例1或實例9之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物。

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 553 | 2-氟-N-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯甲基]苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.1 |
| 529 | N-苯甲基-2-氟-5-甲氧基-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 520.2 |
| 530 | N-(4,4-二氟環己基)-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 483.2 |
| 561 | 2-氟-N-[3-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯甲基]苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.1 |

| | |
|---|---|
| 556 | 2,6-二氟-N-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯甲基]苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.0 |
| 542 | N-苯甲基-2-碘-4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 581.0 |
| 557 | 2,3,4-三氟-N-[4-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯甲基]苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.2 |
| 1005 | 2-氟-N-[3-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯甲基]苯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 480.3 |

實例 48



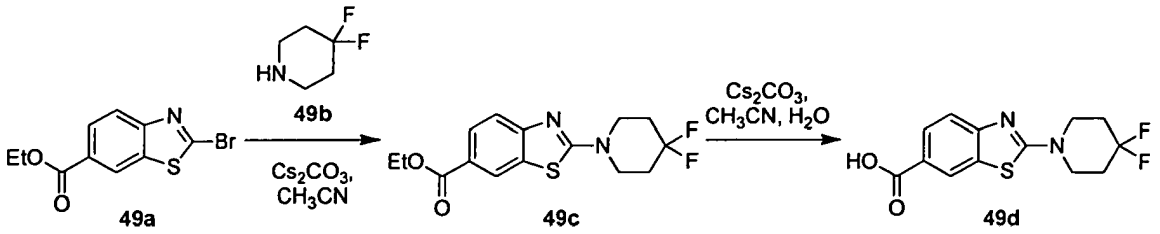

**4-(環己甲醯胺基)苯甲酸, 48d**. 將 4-胺基苯甲酸 **48a** (1.98 毫莫耳, 300 毫克)、環己羰基氯 **48b** (1.98 毫莫耳, 291 毫克)及 $Et_3N$ (2.52 毫莫耳, 0.43 毫升)於 6 毫升 THF 中之混合物於室溫攪拌至隔夜。將 1N NaOH 水溶液(7.9 毫莫耳, 7.9 毫升)加到混合物中(含 4-(環己甲醯胺基)苯甲酸甲酯 **48c**)並將反應混合物於室溫攪拌 5 h。以旋轉蒸發移除 THF 並加入 1N HCl 水溶液以沉澱產物，將其過濾，得到 480 毫克(92%)

的 **48d**。

依照上述實例 9 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物。

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 709 | N-[4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)苯基]環己甲醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 482.1 |

實例 49

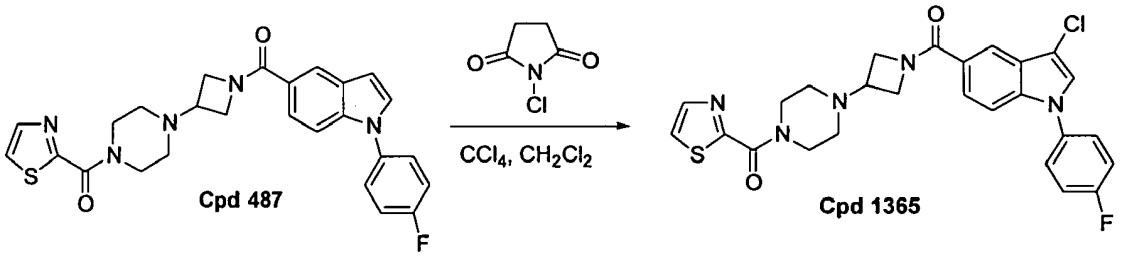



**2-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸, 49d**. 將 2-溴-苯并[d]噻唑-6-羧酸乙酯 **49a**(1.75 毫莫耳, 500 毫克)、4,4-二氟哌啶 **49b** (1.92 毫莫耳, 303 毫克)及 $Cs_2CO_3$ (5.24 毫莫耳, 1.71 克)於 15 毫升 $CH_3CN$ 中之混合物回流至隔夜。將懸浮液冷卻至室溫並將 15 毫升的水加到混合物中(含 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯并[d]噻唑-6-羧酸乙酯 **49c**)。將反應混合物 60°C 加熱 18 h。冷卻後，將混合物使用 3N HCl 水溶液酸化並將生成的沉澱過濾，得到 575 毫克(99%)的 **49d**。MS *m/z* ($M+H^+$) 299.1.

依照上述實例 9 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物。

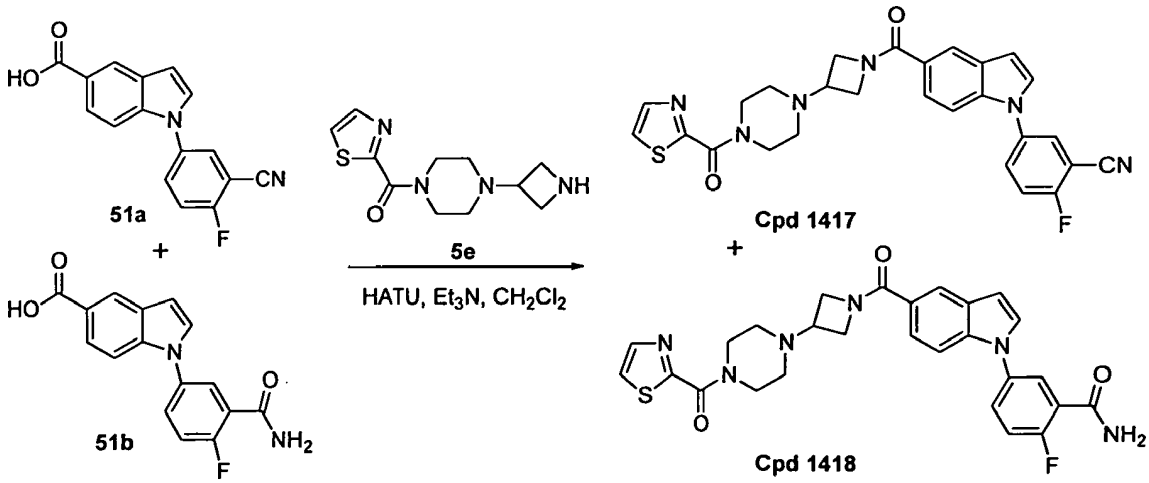
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 671 | 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-苯并噻唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533.2 |

實例 50




**3-氯-1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚，化合物 1365**. 於化合物 **487** (0.2 毫莫耳, 100 毫克)之 $CCl_4$ (4 毫升)和 $CH_2Cl_2$ (4 毫升)溶液中加入 NCS (0.25 毫莫耳, 33 毫克)。將反應混合物於室溫攪拌 4 h。然後以 $CH_2Cl_2$ 稀釋及以 1N NaOH 和 $H_2O$ 清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。以快速管柱層析純化(矽膠, 3% $MeOH/CH_2Cl_2$)得到 51 克的化合物 **1365**。MS *m/z* ($M+H^+$) 524.

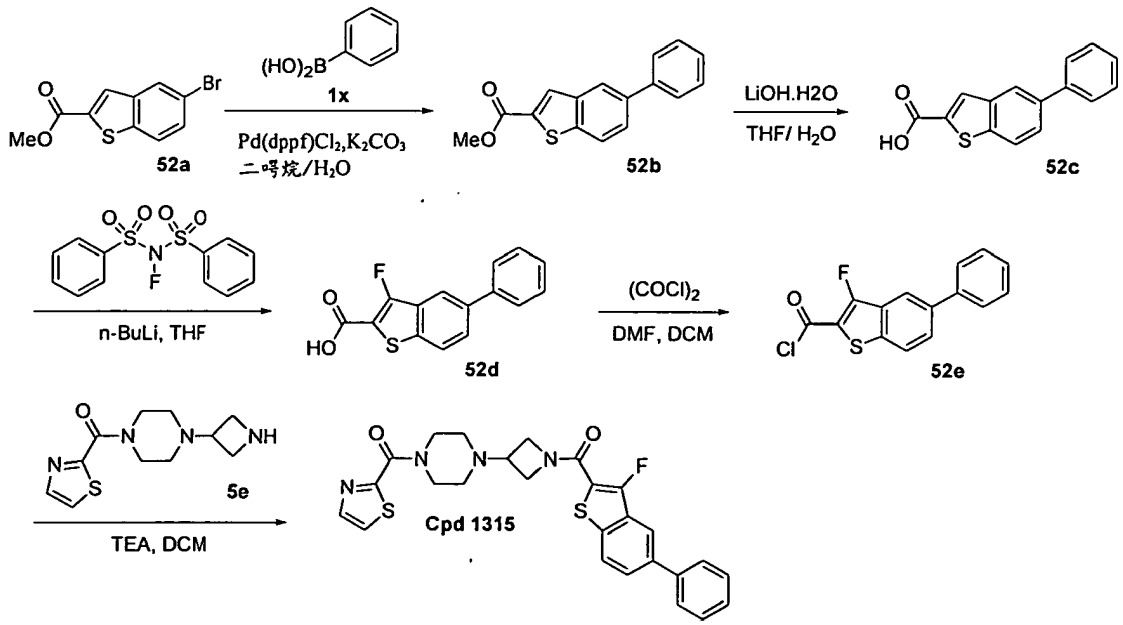
實例 51



A.1-(3-氰基-4-氟-苯基)-吲哚-5-羧酸, 51a 及 1-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-吲哚-5-羧酸, 51b. 中間物 51a 和 51b 係根據實例 9e 所製備並得到~1:1 混合物。

B.2-氟-5-[5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲腈, 化合物 1417 及 2-氟-5-[5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]苯甲醯胺, 化合物 1418. 化合物 1417 及化合物 1418 係根據實例 9 由 5a bis HCl 鹽(0.22 毫莫耳, 72 毫克)、~1:1 的 51a 和 51b 混合物(0.19 毫莫耳, 54 毫克)、HATU (0.22 毫莫耳, 85 毫克)及 $Et_3N$ (1.11 毫莫耳, 0.15 毫升)於 4 毫升 $CH_2Cl_2$ 中之混合物所製備。後續處理後，以快速管柱層析純化(矽膠, 3-4% MeOH/$CH_2Cl_2$)得到 28 毫克(59%)的化合物 1417，接著 15 毫克(31%)的化合物 1418。化合物 1417：MS *m/z* ($M+H^+$) 515. 化合物 1418：MS *m/z* ($M+H^+$) 533.

實例 52




A.5-苯基-苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯, 52b. 將化合物 52a

(542.3 毫克, 2 毫莫耳)、苯基硼酸 **1x** (268.2 毫克, 2.2 毫莫耳)、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (98 毫克, 0.12 毫莫耳)及 $K_2CO_3$ (414.6 毫克, 3 毫莫耳)於二噁烷(4 毫升)/水(1 毫升)混合物中之混合物，置於加蓋的瓶中並於 80°C 加熱至隔夜。然後將反應混合物以 EtOAc 和水稀釋。將有機層於減壓下濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 2-10% EtOAc/庚烷)得到化合物 **52b** (510 毫克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 269.1.

B.**5-苯基-苯并[b]噻吩-2-羧酸, 52c.** 將化合物 **52b** (510 毫克, 1.9 毫莫耳)及 $LiOH.H_2O$ (319 毫克, 7.6 毫莫耳)之 $THF/H_2O$ (10/10 毫升)溶液於室溫攪拌至隔夜。將生成的混合物濃縮並以水稀釋。將水層以 1N HCl 水溶液酸化至 pH~4 並以 $CH_2Cl_2$ 萃取。將有機層以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮得到 **52c** (479 毫克)，將其用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 255.0.

C.**3-氟-5-苯基-苯并[b]噻吩-2-羧酸, 52d.** 於化合物 **52c** (507 毫克, 1.99 毫莫耳)之 THF (8 毫升)溶液中於-70°C 加入 *n*-BuLi (1.6 M 之己烷溶液, 2.62 毫升, 4.19 毫莫耳)。將混合物於-70°C 攪拌 1h；然後緩慢地加入 *N*-氟苯磺醯亞胺(817.3 毫克, 2.59 毫莫耳)之 THF (2 毫升)溶液。讓反應混合物回到室溫並攪拌至隔夜。將生成的混合物置於稀 HCl 水溶液和 EtOAc 間分溶。將有機溶液以水和鹽水清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。將殘餘物以 $CH_2Cl_2$ 濕磨，過濾及將固體乾燥得到化合物 **52d** (391.9 毫克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 273.0.

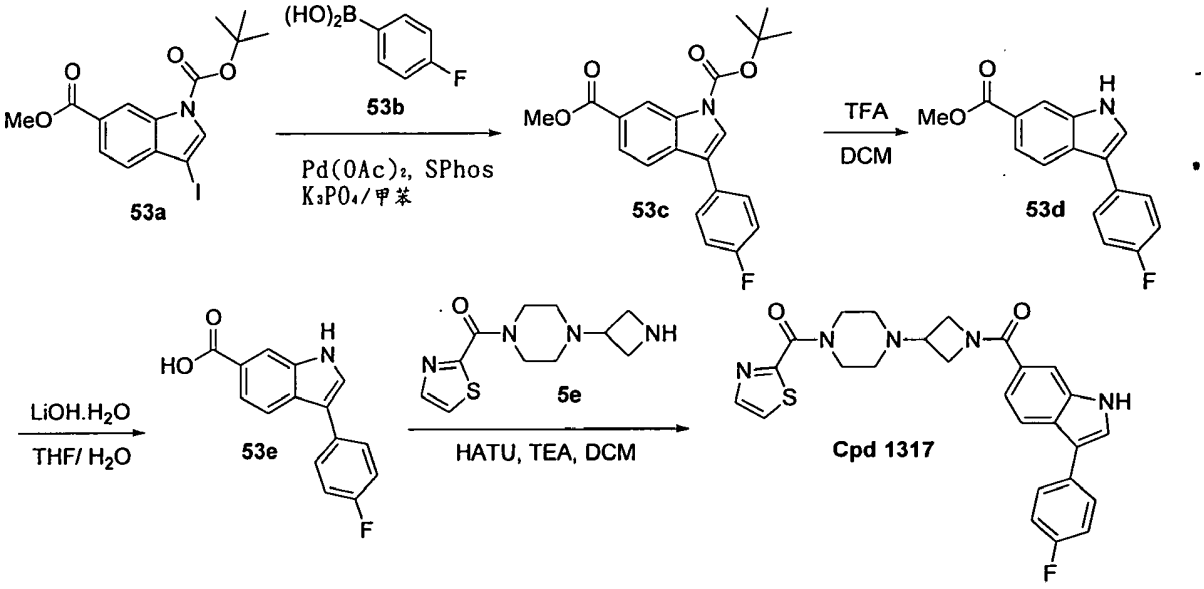
D.**3-氟-5-苯基-苯并[b]噻吩-2-羰基氯, 52e.** 於化合物 **52d** (136.2毫克, 0.5毫莫耳)之$CH_2Cl_2$ (5毫升)溶液中於室溫加入$(COCl)_2$(0.064毫升, 0.75毫莫耳)，接著加入DMF (0.01毫升, 0.125毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌18 h。然後將反應混合物濃縮，得到化合物**52e**(淡粉紅色粉末)，將其用於下個反應無進一步純化。

E.**1-{1-[(3-氟-5-苯基-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡, 化合物 1315.** 於化合物 **5e** (42.7 毫克, 0.131 毫莫耳)於 $Et_3N$ (0.07 毫升, 0.5 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (2 毫升)溶液中於 0°C 緩慢地加入化合物 **52e** (36.3 毫克, 0.125 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$(1 毫升)溶液。將反應於 0°C 攪拌 2 h，以 $CH_2Cl_2$ 稀釋及以 $NaHCO_3$ 清洗。將有機層以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 2% MeOH/EtOAc)得到化合物化合物 **1315** (16.7 毫克)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 1H), 4.22-4.67 (m, 5H), 4.05-4.20 (m, 1H), 3.77-4.01 (m, 2H), 3.25-3.37 (m, 1H), 2.42-2.68 (m, 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 507.0.

依照上述實例 52 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1092 | 1-[1-({3-氟-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1-苯并噻吩-2-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 575.1. |
| 1063 | 1-[1-({3-氟-6-[4-(三氟甲基)苯基]-1-苯并噻吩-2-基}羰基)吖丁啶-3-基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 575.1. |

實例 53




**A.6-甲基 3-(4-氟苯基)-1H-吲哚-1,6-二羧基 1-第三-丁酯, 53c.** 將化合物 **53a** (1.00 克, 2.49 毫莫耳)、4-氟苯基硼酸 **53b** (523 毫克, 3.74 毫莫耳)、$Pd(OAc)_2$ (44.8 毫克, 0.2 毫莫耳)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(SPhos, 204.7 毫克, 0.5 毫莫耳)及 $K_3PO_4$ (1.06 克, 4.99 毫莫耳)於甲苯(5 毫升)中

之混合物置於加蓋的小瓶中並於 90°C 及 $N_2$ 下加熱 3 h。然後將反應混合物以 EtOAc 和水稀釋。將有機層以鹽水清洗，於減壓下濃縮及以快速管柱層析純化(矽膠, 2-10% EtOAc/庚烷)得到化合物 **53c** 為淡黃色固體，將其進一步以庚烷再結晶得到白色固體(707 毫克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 370.2.

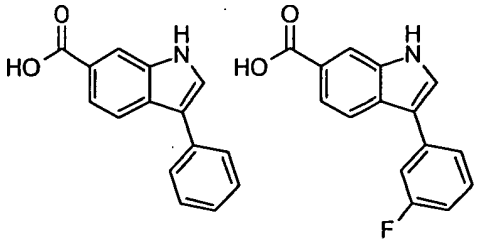
B.**3-(4-氟苯基)-1H-吲哚-6-羧酸甲酯, 53d.** 於化合物 **53c** (705 毫克, 1.91 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (4 毫升)溶液中於室溫加入三氟乙酸(1.5 毫升)。將混合物於室溫攪拌 2 h。將生成的混合物濃縮，得到化合物 **53d** (603.3 毫克)為白色固體。MS *m/z* ($M+H^+$) 270.1.

C.**3-(4-氟-苯基)-1H-吲哚-6-羧酸, 53e.** 將化合物 **53d** (303 毫克, 0.79 毫莫耳)及 $LiOH.H_2O$ (132.7 毫克, 3.16 毫莫耳)之 THF/$H_2O$ (10 毫升/10 毫升)溶液於 45°C 攪拌 5 h。將生成的混合物濃縮並以水稀釋。將水層以 1N HCl 水溶液酸化至 pH~4 並以 $CH_2Cl_2$ 萃取。將有機層以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮得到 **53e** (249 毫克)，將其用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 256.0.

D.**3-(4-氟苯基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚, 化合物 1317.** 於化合物 **5e** (42.9 毫克, 0.132 毫莫耳)、化合物 **53e** (30.6 毫克, 0.12 毫莫耳)及 $Et_3N$ (0.084 毫升, 0.6 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)溶液中於室溫加入 HATU (70 毫克, 0.168 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌至隔夜。將混合物以 $CH_2Cl_2$ 和 $H_2O$ 稀釋，以 aq. $NaHCO_3$ 和鹽水清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘

物以快速管柱層析純化(矽膠, 2-4% MeOH/EtOAc)得到化合物 **1317** (45.4 毫克)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (br. s., 1H), 7.83-7.94 (m, 3H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 4.07-4.66 (m, 6H), 3.76-4.01 (m, 2H), 3.21-3.36 (m, 1H), 2.38-2.64 (m, 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 490.2.

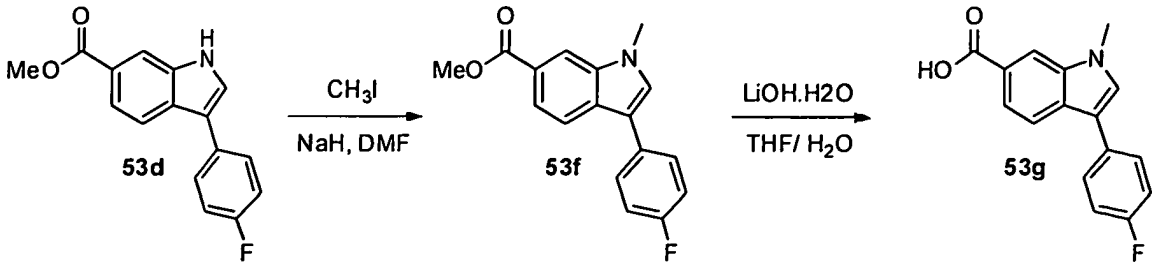
依照上述實例 53 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：



依照上述實例 53 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1316 | 3-苯基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 472.2. |
| 1319 | 3-(3-氟苯基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490.2. |

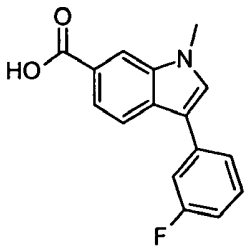
實例 53a




E.**3-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-羧酸甲酯, 53f.** 於化合物 **53d** (300 毫克, 0.78 毫莫耳)之 DMF (3 毫升)溶液中於 0°C 加入 NaH (60%之礦物油溶液, 68.9 毫克, 1.72 毫莫耳)。將混合物於 0°C 攪拌 30 min，然後加入 $CH_3I$ (0.053 毫升, 0.86 毫莫耳)並於 0°C 持續攪拌 1 h。將生成的混合物以 EtOAc 和水稀釋。將有機層以鹽水清洗及濃縮。將殘餘物以庚烷再結晶，過濾並將固體乾燥，得到化合物 **53f** (265 毫克)為淡黃色固體。MS *m/z* ($M+H^+$) 284.1.

F.**3-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-羧酸, 53g.** 將化合物 **53f** (264 毫克, 0.93 毫莫耳)及 $LiOH.H_2O$ (156.4 毫克, 3.73 毫莫耳)之 $THF/H_2O$ (10mL/10 毫升)溶液於 45 °C 攪拌 5 h。將生成的混合物濃縮並以水稀釋。將水層以 1N HCl 水溶液酸化至 pH~4 並以 $CH_2Cl_2$ 萃取。將有機層以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮得到化合物 **53g** (252 毫克)，將其用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 270.1.

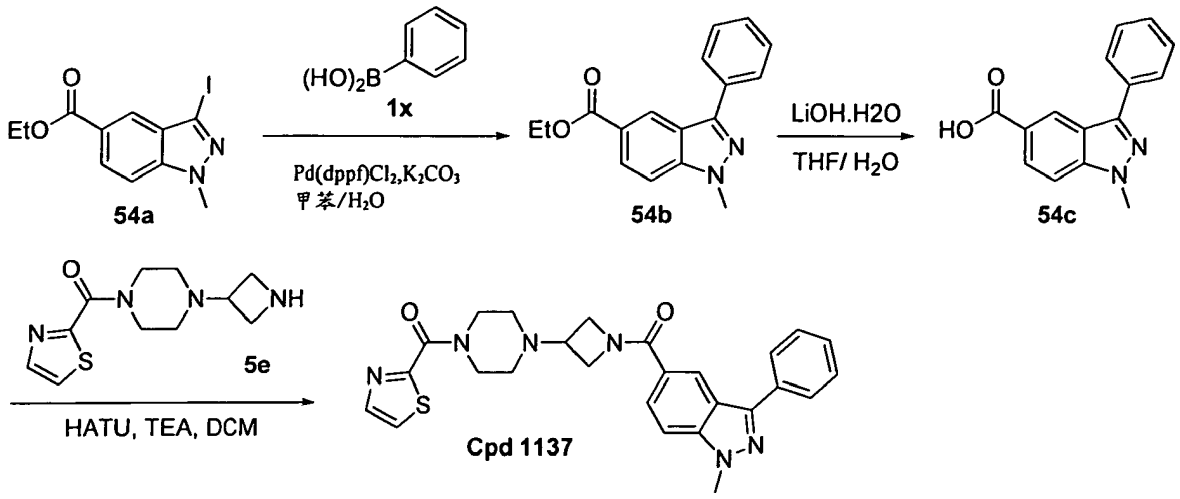
依照上述實例 53a 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：



依照上述實例 53 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1318 | 3-(4-氟苯基)-1-甲基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.79-7.87 (m, 2H), 7.51-7.63 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.21-4.67 (m, 5H), 4.08-4.21 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77-3.98 (m, 2H), 3.19-3.35 (m, 1H), 2.36-2.65 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 504.1 |
| 1142 | 3-(3-氟苯基)-1-甲基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 504.1 |

實例 54



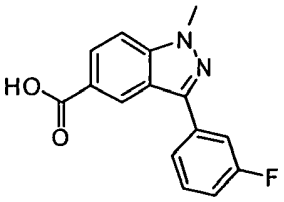

A.**1-甲基-3-苯基-1H-吲唑-5-羧酸乙酯, 54b.** 將化合物 **54a** (300 毫克, 0.91 毫莫耳)、苯基硼酸 **1x** (133 毫克, 1.09 毫莫耳)、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (40 毫克, 0.055 毫莫耳)及 $K_2CO_3$ (251.2 毫克, 1.82 毫莫耳)於甲苯(2 毫升)/水(0.4 毫升)混合物中之混合物，置於加蓋的小瓶中並於 90°C 加熱至隔夜。然後將反應混合物以 EtOAc 和水稀釋。將有機層於減壓下濃縮及以快速管柱層析純化(矽膠, 2-10% EtOAc/庚烷 s)得到化合物 **54b** (231 毫克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 281.1.

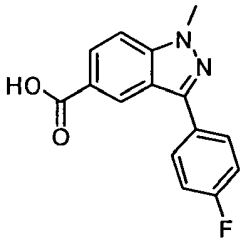
B.**1-甲基-3-苯基-1H-吲唑-5-羧酸, 54c.** 將化合物 **54b** (230 毫克, 0.58 毫莫耳)及 $LiOH.H_2O$ (98 毫克, 2.33 毫莫耳)之 $THF/H_2O$ (10/10 毫升)溶液於 45°C 攪拌 8 h。將生成的混合物濃縮並以水稀釋。將水層以 1N HCl 水溶液酸化至 pH~4 並以 $CH_2Cl_2$ 萃取。將有機層以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮，得到 **54c** (206 毫克)，將其用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 253.1.

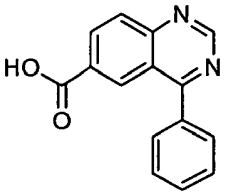
C.**1-甲基-3-苯基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑, 化合物 1137.** 於化合物 **5e**

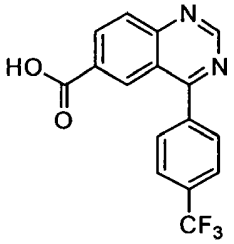
(42.9 毫克, 0.132 毫莫耳)、化合物 **54c** (30.3 毫克, 0.12 毫莫耳)及 $Et_3N$ (0.084 毫升, 0.6 毫莫耳)於 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)中之混合物於室溫加入 HATU (70 毫克, 0.168 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌至隔夜。將混合物以 $CH_2Cl_2$ 和 $H_2O$ 稀釋，以 aq. $NaHCO_3$ 和鹽水清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 2-4% MeOH/EtOAc)得到**化合物 1137** (48.1 毫克)。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.39-7.48 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.09-4.62 (m, 6H), 3.86 (m, 2H), 3.21-3.33 (m, 1H), 2.39-2.63 (m, 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 487.2.

依照上述實例 54 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：



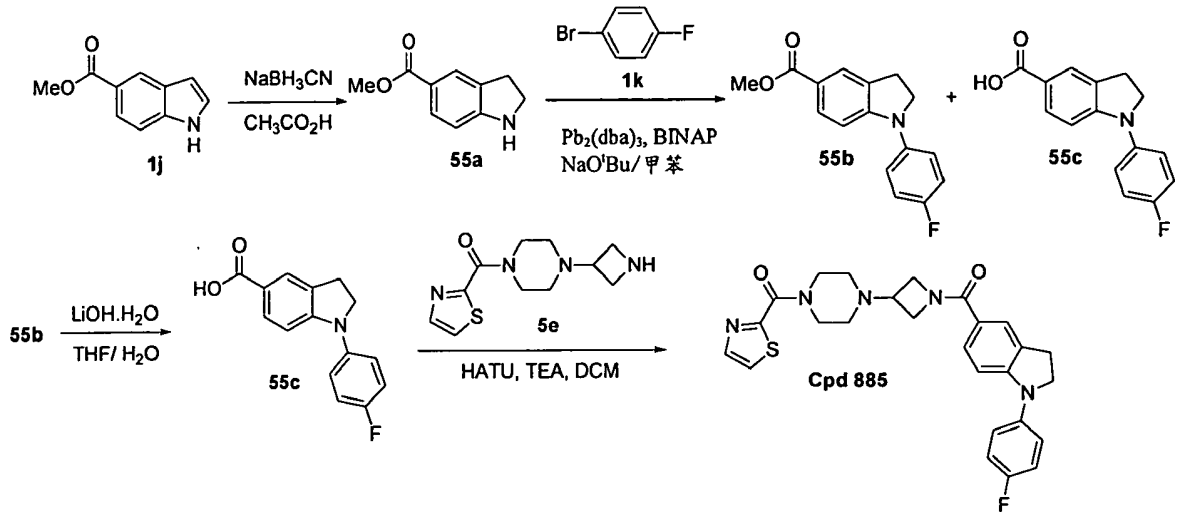




依照上述實例 54 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1170 | 3-(3-氟苯基)-1-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 505.2 |
| 1195 | 3-(4-氟苯基)-1-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 505.2 |
| 1130 | 4-苯基-7-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)喹唑啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 485 |
| 1086 | 7-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]喹唑啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 553 |
| 604 | 4-苯基-7-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)喹唑啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 478 |
| 597 | 7-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]喹唑啉<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 546 |

實例 55




**A.2,3-二氫-1H-吲哚-5-羧酸甲酯, 55a.** 於 1H-吲哚-5-羧酸甲酯 **1j** (2 克, 11.4 毫莫耳)之冰乙酸(15 毫升)溶液中於 0°C 緩慢地加入氰基硼氫化鈉(1.08 克, 17.2 毫莫耳)。讓混合物升溫並於室溫攪拌 2 h。於 0°C 將水加到生成的混合物中，並以 1N NaOH 水溶液調整溶液的 pH 至約~12。 以 $CH_2Cl_2$ 萃取混合物並將有機層以鹽水清洗及以 $Na_2SO_4$ 乾燥。將溶液濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 15% EtOAc/庚烷)得到化合物 **55a** (1.79 克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 178.1.

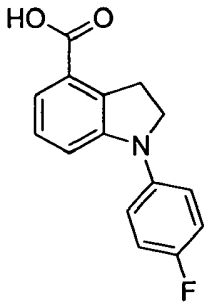
**B.1-(4-氟-苯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-羧酸甲酯, 55b, 及 1-(4-氟-苯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-羧酸, 55c.** 將化合物 **55a** (500 毫克, 2.82 毫莫耳)、1-溴-4-氟-苯 **1k** (0.31 毫升, 2.82 毫莫耳)、$Pd_2(dba)_3$ (129 毫克, 0.14 毫莫耳)、BINAP (132 毫克, 0.21 毫莫耳)及第三丁醇鈉(325 毫克, 3.39 毫莫耳)於甲苯(25 毫升)中之混合物置於加蓋的小瓶中並於 80°C 加熱至隔夜。然後將反應混合物以 EtOAc 和水稀釋，並將水層以 1N NaOH 水溶液鹼化至 pH~8。將有機層於減壓下濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 5-30% EtOAc/庚烷)得到化合物 **55b** (145 毫

克), MS *m/z* ($M+H^+$) 272.1 及化合物 **55c** (232 毫克), MS *m/z* ($M+H^+$) 258.0。

C.**1-(4-氟-苯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-羧酸, 55d.** 將化合物 **55b** (144 毫克, 0.53 毫莫耳)及 $LiOH.H_2O$ (89.1 毫克, 2.12 毫莫耳)之 $THF/H_2O$ (5mL/5 毫升)溶液於 45°C 攪拌至隔夜。將生成的混合物濃縮並以水稀釋。將水層以 1N HCl 水溶液酸化至 pH~4 並以 $CH_2Cl_2$ 萃取。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮，得到 **55d** (138 毫克)，將其用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 258.0.

D.**1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2,3-二氫-1H-吲哚, 化合物 885.** 於化合物 **5e** (42.9 毫克, 0.132 毫莫耳)、化合物 **55d** (30.9 毫克, 0.12 毫莫耳)及 $Et_3N$ (0.084 毫升, 0.6 毫莫耳)於 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)中之混合物於室溫加入 HATU (70 毫克, 0.168 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌至隔夜。將混合物以 $CH_2Cl_2$ 稀釋及以 $H_2O$、$NaHCO_3$ 水溶液和鹽水清洗，及然後以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 2-4% MeOH/EtOAc)得到化合物 **cpd 885** (44.4 毫克)。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.05-4.67 (m, 6H), 3.99 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.76-3.94 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.37-2.64 (m, 4H)；MS *m/z* ($M+H^+$) 492.1.

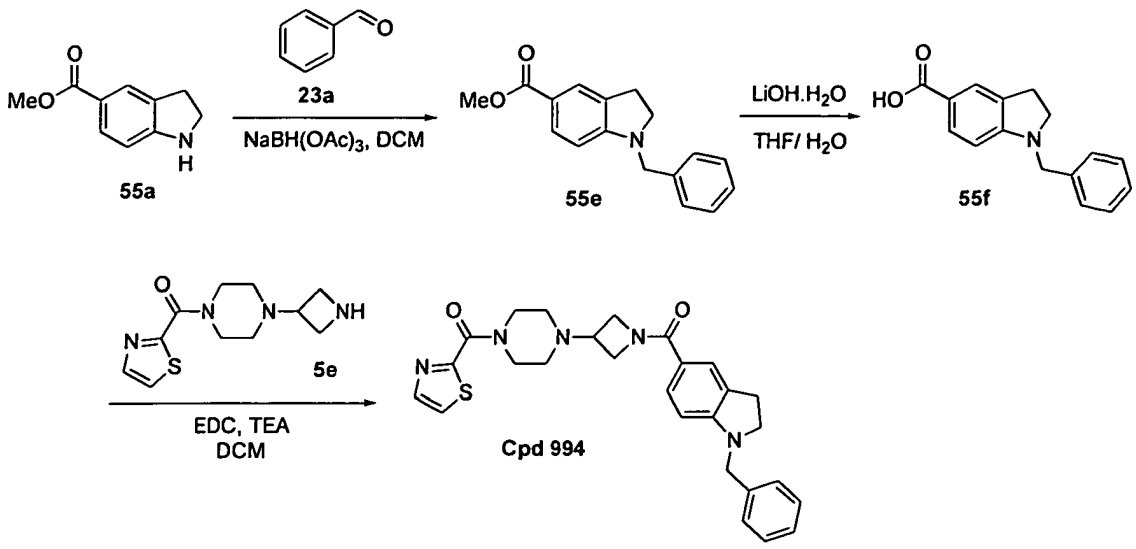
依照上述實例 55 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：




依照上述實例 55 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 884 | 1-(4-氟苯基)-4-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2,3-二氫-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 492.1 |
| 1081 | 1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2,3-二氫-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 492.1 |
| 1099 | 1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2,3-二氫-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 474.1 |

實例 55a



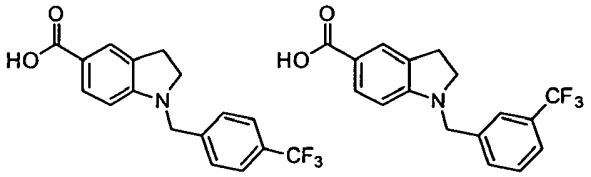

E. **1-苯甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-羧酸甲酯, 55e.** 將 2,3-二氫-1H-吲哚-5-羧酸甲酯 HCl 鹽 **55a** (88.6 毫克, 0.42 毫莫耳)及苯甲醛 **23a** (0.060 毫升, 0.55 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (4 毫升)溶液於室溫攪拌 30 min。將三乙醯氧基硼氫化鈉(159 毫克, 0.75 毫莫耳)加到混合物中並持續攪拌 2 h。然後將水於 0°C 加到生成的混合物中，並將溶液以 1N NaOH 水溶液調整至 pH~8。以 $CH_2Cl_2$ 萃取混合物並將有機層以鹽水清洗及以 $Na_2SO_4$ 乾燥。將溶液濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 10-25% EtOAc/庚烷)得到 **55e** (81.3 毫克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 268.0.

F.**1-苯甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-羧酸, 55f.** 將化合物 **55e** (80.2 毫克, 0.3 毫莫耳)及 $LiOH.H_2O$ (50.4 毫克, 1.2 毫莫耳)之 $THF/H_2O$ (1.2/1.2 毫升)溶液於室溫攪拌至隔夜。將生成的混合物濃縮及以水稀釋。將水層以 1N HCl 水溶液酸化至 pH~4 並以 $CH_2Cl_2$ 萃取。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮，得到 **55f** (60 毫克)，將其用於下個反應無進一步純化。

MS *m/z* ($M+H^+$) 254.1.

**G.1-苯甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2,3-二氫-1H-吲哚，化合物 994.** 於化合物 **5e** (89.5 毫克, 0.261 毫莫耳)、化合物 **55f** (60 毫克, 0.237 毫莫耳)及 EDC (68.1 毫克, 0.356 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (5 毫升)溶液中加入 $Et_3N$ (0.1 毫升, 0.711 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌至隔夜。將混合物以 $CH_2Cl_2$ 和 $H_2O$ 稀釋並將水層以 1N HCl 水溶液酸化至 pH ~6。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。將殘餘物以逆相層析純化，得到**化合物 994** 為 TFA 鹽(40.4 毫克)。$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7.98 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 4H), 7.22-7.29 (m, 1H), 6.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.39-4.91 (m, 6H), 4.38 (s, 2H), 3.99-4.23 (m, 3H), 3.48 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.42 (br. s., 4H), 3.01 (t, J = 8.6 Hz, 2H). MS *m/z* ($M+H^+$) 488.1.

依照上述實例 55a 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：

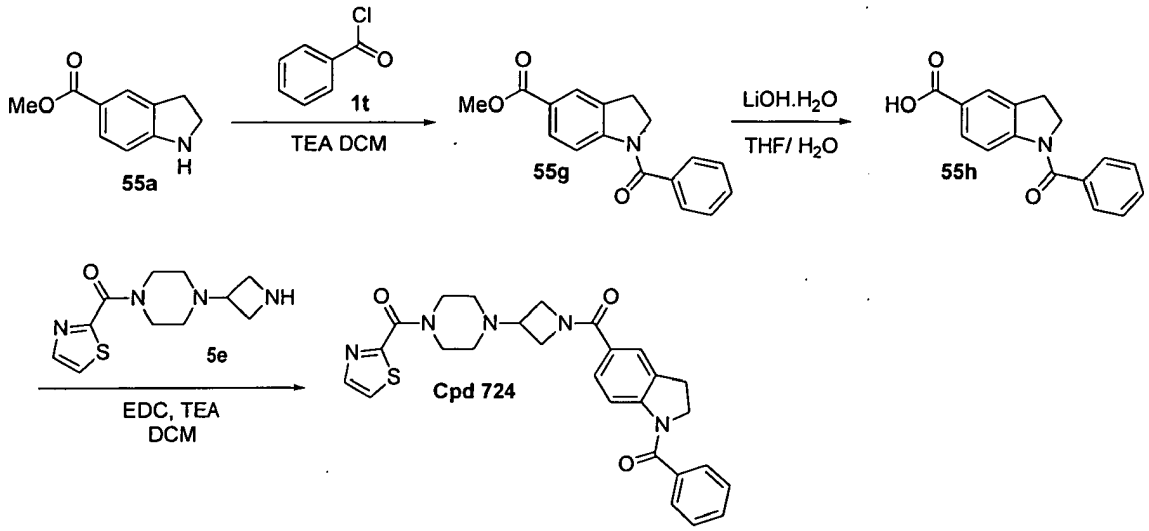



依照上述實例 55a 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| | |
|---|---|
| 881 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,3-二氫-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 556.0 |
| 882 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯甲基]-2,3-二氫-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 556.0 |

實例 55b

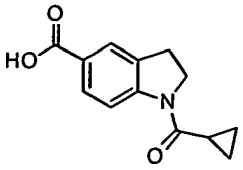



H.**1-苯甲醯基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-羧酸甲酯, 55g.** 於 2,3-二氫-1H-吲哚-5-羧酸甲酯 HCl 鹽 **55a** (64.1 毫克, 0.3 毫莫耳)及苯甲醯氯 **1t** (0.042 毫升, 0.36 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)溶液中於 0°C 加入 $Et_3N$ (0.13 毫升, 0.9 毫莫耳)。將反應混合物於 0°C 攪拌 2 h。將生成的混合物置於 $CH_2Cl_2$ 和 $H_2O$ 間分溶。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 10-20% EtOAc/庚烷 s)得到 **55g** (88 毫克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 282.0.

**I.1-苯甲醯基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-羧酸, 55h.** 將化合物 **55g** (87 毫克, 0.31 毫莫耳)及 $LiOH.H_2O$ (52 毫克, 1.24 毫莫耳)之 $THF/H_2O$ (2/2 毫升)溶液於室溫攪拌至隔夜。將生成的混合物濃縮及以水稀釋。將水層以 1N HCl 水溶液酸化至 pH ~6 並以 $CH_2Cl_2$ 萃取。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮，得到 **55h** (82 毫克)，將其用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 268.0.

**J.1-(苯基羰基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2,3-二氫-1H-吲哚, 化合物 724.** 於化合物 **5e** (115.9 毫克, 0.34 毫莫耳)、化合物 **55h** (82 毫克, 0.31 毫莫耳)及 EDC (87.9 毫克, 0.46 毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (5 毫升)溶液中加入 $Et_3N$ (0.13 毫升, 0.92 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌至隔夜。將混合物以 $CH_2Cl_2$ 和 $H_2O$ 稀釋並將水層以 1N HCl 水溶液酸化至 pH~6。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 2% MeOH/EtOAc)得到化合物 **cpd 724** (64.4 毫克)。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.63 (m, 9H), 4.38-4.63 (m, 2H), 4.03-4.37 (m, 6H), 3.74-3.96 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 1H), 3.16 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.38-2.61 (m, 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 502.0.

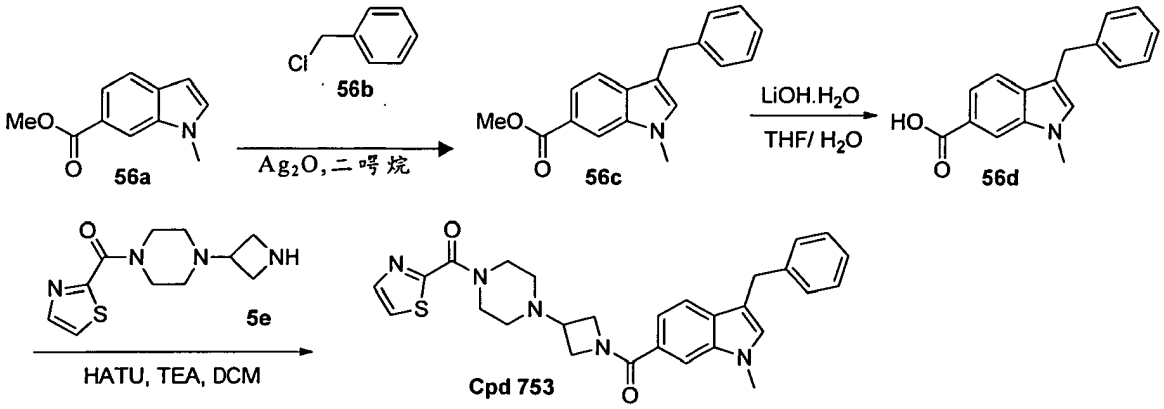
依照上述實例 55b 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：



依照上述實例 55b 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 773 | 1-(環丙基羰基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2,3-二氫-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 466.0 |

實例 56

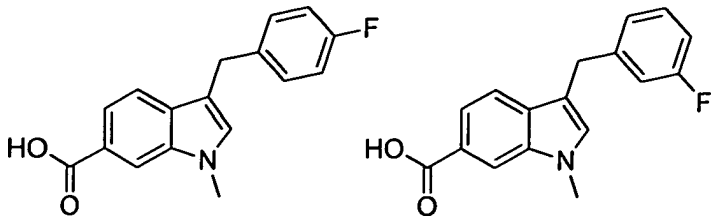



**A.3-苯甲基-1-甲基-1H-吲哚-6-羧酸甲酯, 56c.** 於化合物 **56a** (500 毫克, 2.64 毫莫耳)及苯甲基氯 **56b** (0.33 毫升, 2.91 毫莫耳)之二噁烷(5 毫升)溶液中加入氧化銀(673.6 毫克, 2.91 毫莫耳)。將混合物於 80°C 攪拌至隔夜。將生成的混合物經由矽藻土過濾及以 EtOAc 清洗。將濾液濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 20-60% $CH_2Cl_2$/庚烷)得到化合物 **56c** (168 毫克)。MS *m/z* ($M+H^+$) 280.2.

**B.3-苯甲基-1-甲基-1H-吲哚-6-羧酸, 56d.** 於化合物 **56c** (168 毫克, 0.60 毫莫耳)及 $LiOH.H_2O$ (101 毫克, 2.41 毫莫耳)之 $THF/H_2O$ (3/3 毫升)溶液中於室溫攪拌 6 h。將生成的混合物濃縮，以 $CH_2Cl_2$、$H_2O$ 萃取，將水層以 1N HCl(aq)酸化至 pH ~4。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮，得到 **56d** (172.2 毫克)，將其用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 266.2.

**C.3-苯甲基-1-甲基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚, 化合物 753.** 將化合物 **5e** (71.6 毫克, 0.22 毫莫耳)、化合物 **56d** (53.1 毫克, 0.2 毫莫耳)及 $Et_3N$ (0.14 毫升, 1.0 毫莫耳)在 $CH_2Cl_2$ (1 毫升)中之混合物於室溫加入 HATU (106.5 毫克, 0.28 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌至隔夜。將混合物以 $CH_2Cl_2$ 和 $H_2O$ 稀釋，以 $NaHCO_3$ 水溶液和鹽水清洗，以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 2-4% MeOH/EtOAc)得到化合物 **cpd 753** (20.8 毫克)。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 4.06-4.60 (m, 8H), 3.79-3.98 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.17-3.31 (m, 1H), 2.35-2.64 (m, 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 500.3.

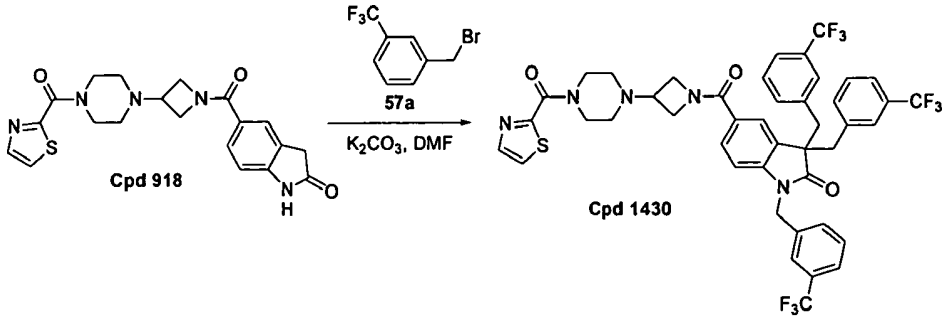
依照上述實例 56 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：



依照上述實例 56 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1026 | 3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 518.1 |
| 1027 | 3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 518.1 |
| 1028 | 3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-6-({3-[4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 500.1 |
| 1033 | 3-(3-氟苯甲基)-1-甲基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>*m/z* ($M+H^+$) 518.2 |

實例 57



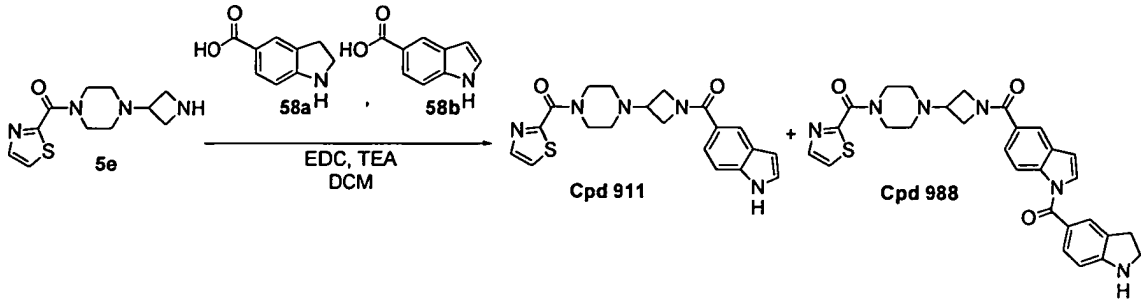

**5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3,3-三 s[3-(三氟甲基)苯甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮, 化合物 1430.** 於來自實例 9 之化合物 **918** (25 毫克, 0.061 毫莫耳)及 $K_2CO_3$ (16.9 毫克, 0.122 毫莫耳)之 DMF (0.8 毫升)溶液中加入 3-三氟甲基-苯甲基溴(20.4 毫克, 0.085 毫莫耳)。將混合物於室溫攪拌至隔夜。將生成的混合物以 EtOAc 和 $H_2O$ 萃取。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。將殘餘物以逆相層析純化,得到化合物 **1430** 為 TFA 鹽(3.6 毫克), MS *m/z* ($M+H^+$) 885.9。

依照上述實例 57 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1431 | 1,3,3-三苯甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 682.0 |

| | |
|---|---|
| 992 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-3,3-雙[3-(三氟甲基)苯甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 728.0 |

實例 58

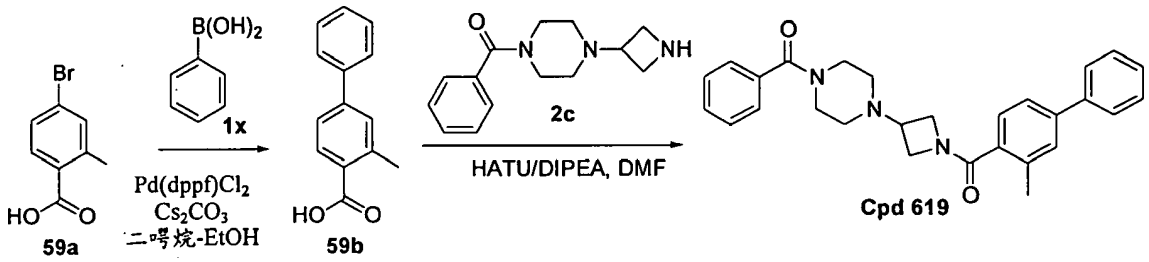



**5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚，化合物 911，及 1-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基羰基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚，化合物 988.** 於化合物 **5e** 溶液(300 毫克, 0.92 毫莫耳)、2,3-二氫-1H-吲哚-5-羧酸 HCl 鹽 **58a** (101 毫克, 0.51 毫莫耳)和 1H-吲哚-5-羧酸 HCl 鹽 **58b**(100 毫克, 0.51 毫莫耳)及 EDC (265 毫克, 1.38 毫莫耳)於 $CH_2Cl_2$ (10 毫升)中之混合物加入 $Et_3N$ (0.39 毫升, 2.77 毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌至隔夜。將生成的混合物以 $CH_2Cl_2$ 萃取及以 $H_2O$ 清洗。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。將殘餘物以逆相層析純化得到**化合物 911** 為 TFA 鹽(89.4 毫克)及**化合物 988** 為 TFA 鹽(13.8 毫克)。

**化合物 911**：$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 10.93 (br. s., 1H), 7.98 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.9 Hz, 1H),

4.25-4.84 (m, 6H), 3.91-4.15 (m, 4H), 2.80 (br. s., 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 396.0. **化合物 988**: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7.98 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27-7.56 (m, 5H), 6.56 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.29-4.89 (m, 6H), 4.20 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.96-4.15 (m, 3H), 3.32-3.43 (m, 4H), 3.17 (t, J = 8.3 Hz, 2H). MS *m/z* ($M+H^+$) 541.0.

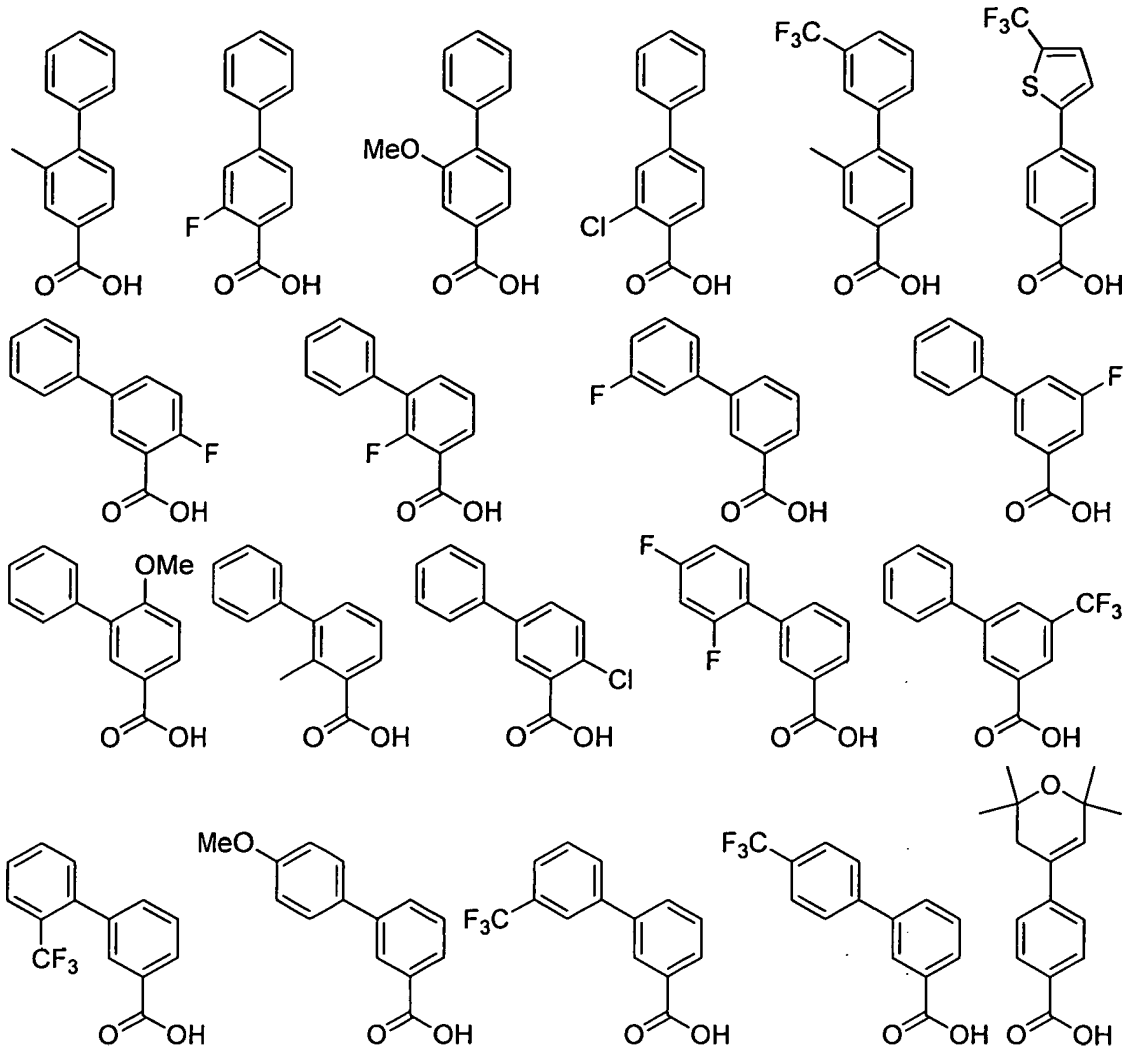
實例 59




**A.3-甲基-[1,1'-聯苯]-4-羧酸, 59b.** 標題化合物 **59b** 係使用實例 6 步驟 F 中所述之方法，以 4-溴-2-甲基苯甲酸 **59a** 取代化合物 **173** 及以苯基硼酸 **1x** 取代化合物 **6e** 所製備。將粗產物 **59b** 以逆相層析純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 213.1.

**B.1-{1-[(3-甲基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡, 化合物 619.** 標題化合物化合物 **619** 係使用實例 9 中所述之方法，以化合物 **59b** 取代化合物 **9c** 及以化合物 **2c** 取代化合物 **5e** 所製備。將粗化合物 **cpd 619** 以逆相層析純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 440.1.

依照上述實例 59 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：



依照上述實例 59 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 613 | 1-{1-[(2-甲基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 440.2 |
| 614 | 1-{1-[(3-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 444.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 615 | 1-{1-[(2-甲氧基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 456.1 |
| 612 | 1-{1-[(3-氯聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 460.2 |
| 706 | 1-(1-{[4-(2,2,6,6-四甲基-3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)苯基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 495.3 |
| 1074 | 1-{1-[(3-甲基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>1H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.33-7.66 (m, 8H), 4.62-4.76 (m, 2H), 4.38-4.51 (m, 1H), 4.13-4.35 (m, 3H), 3.84-4.07 (m, 3H), 3.02-3.19 (m, 4H), 2.47 (s, 1H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 447.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1322 | 1-{1-[(2-甲基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>1H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.98 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.27-7.49 (m, 6H), 4.61-4.78 (m, 3H), 4.39-4.61 (m, 2H), 4.33 (M, 1H), 3.88-4.11 (m, 3H), 3.10-3.26 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 447.1 |
| 1405 | 1-{1-[(3-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>1H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.36-7.73 (m, 8H), 4.23-4.76 (m, 6H), 3.85-4.07 (m, 3H), 3.04-3.20 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 451.2 |
| 1377 | 1-{1-[(2-甲氧基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.2 |
| 1323 | 1-{1-[(3-氯聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 467.1 |
| 1406 | 1-{1-[(2-甲基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 447.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1108 | 1-{1-[(3-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>1H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 9.06 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.38-7.71 (m, 8H), 4.28-4.53 (m, 4H), 3.94-4.25 (m, 5H), 3.16-3.27 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 451.1 |
| 1253 | 1-{1-[(2-甲氧基聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.2 |
| 1221 | 1-{1-[(3-氟聯苯-4-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 467.1 |
| 1185 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-(1-{[2'-(三氟甲基)聯苯-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501.0 |
| 1278 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-(1-{[4'-(三氟甲基)聯苯-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501.0 |
| 1250 | 1-{1-[(4'-甲氧基聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 563.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1091 | 1-{1-[(4'-甲氧基聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.0 |
| 1093 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501.0 |
| 1124 | 1-{1-[(3'-氟聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 451.0 |
| 1117 | 1-{1-[(2',4'-二氟聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>1H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.50-7.64 (m, 2H), 7.05-7.16 (d, 1H), 4.24-4.75 (m, 6H), 3.83-4.06 (m, 3H), 3.02-3.18 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 469.0 |
| 1188 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-(1-{[3'-(三氟甲基)聯苯-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501.0 |
| 1228 | 1-{1-[(3'-氟聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 451.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1239 | 1-{1-[(2',4'-二氟聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 469.0 |
| 1172 | 1-{1-[(2-氟聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 451.0 |
| 1200 | 1-{1-[(4-氯聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 467.0 |
| 1168 | 1-{1-[(6-甲氧基聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.0 |
| 1234 | 1-{1-[(2-甲基聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 447.0 |
| 1240 | 1-{1-[(2-氟聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 451.0 |
| 1288 | 1-{1-[(4-氯聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 467.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1265 | 1-{1-[(6-甲氧基聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 463.0 |
| 1285 | 1-{1-[(2-甲基聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 447.0 |
| 1208 | 1-{1-[(4-氟聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 451.0 |
| 1280 | 1-{1-[(4-氟聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 451.0 |
| 1144 | 1-(1,3-噻唑-2-基羰基)-4-(1-{[5-(三氟甲基)聯苯-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>1H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.42-7.57 (m, 3H), 4.57-4.74 (m, 3H), 4.38-4.55 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.91-4.02 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.01-3.13 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501.0 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1104 | 1-{1-[(5-氟聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.64-7.74 (m, 3H), 7.56-7.63 (dt, 1H), 7.35-7.53 (m, 4H), 4.31-4.83 (m, 6H), 3.94-4.10 (m, 3H), 3.19-3.27 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 451.0 |
| 1259 | 1-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4-(1-{[5-(三氟甲基)聯苯-3-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501.0 |
| 1273 | 1-{1-[(5-氟聯苯-3-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 451.0 |
| 1114 | 1-(異噻唑-5-基羰基)-4-(1-{[2-甲基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (d, 1H)；7.92 (d, 1H)；7.78-7.56 (m, 5H)；7.46 (m , 1H)；4.45 (m, 1H)；4.41-4.19 (m, 3H)；3.94 (bs, 5H)；3.12 (bs, 4H)；2.5 (s, 3H)<br>MS m/z ($M+H^+$) 515.2 |
| 1138 | 1-(1H-吡咯-2-基羰基)-4-[1-({4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 489 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1268 | 1-(1,3-噻唑-5-基羰基)-4-[1-({4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS m/z ($M+H^+$) 507.1 |

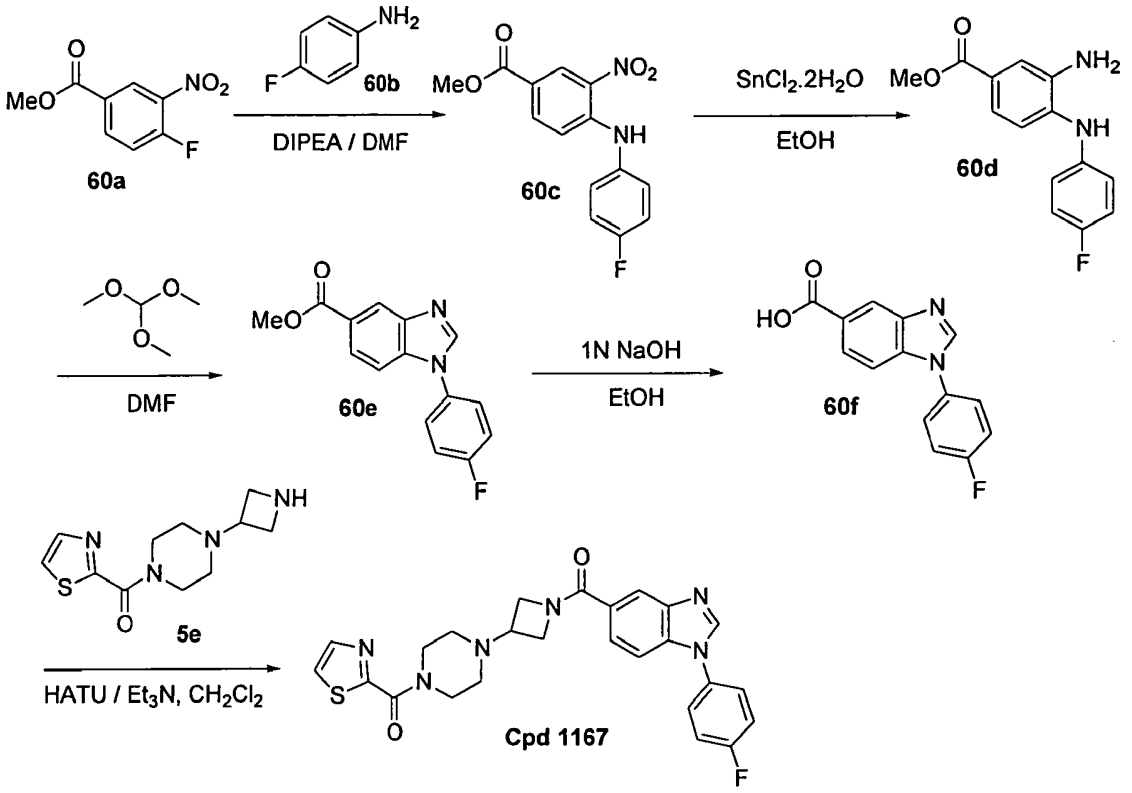
實例 59a

依照上述實例 2 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1212 | 1-{[3-甲基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}-4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515.12 |
| 1136 | 1-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-({4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.05 |
| 1260 | 1-{[3-甲基-3'-(三氟甲基)聯苯-4-基]羰基}-4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515.2 |
| 1161 | 1-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-({4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.1 |
| 1162 | 1-[1-(1H-吡咯-2-基羰基)吖丁啶-3-基]-4-({4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}羰基) |

| | |
|---|---|
| | 哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 489.2 |

實例 60




**A.4-((4-氟苯基)胺基)-3-硝基苯甲酸甲酯, 60c.** 將4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯**60a** (1g, 5.02毫莫耳)、4-氟苯胺 **60b** (4.34毫升, 5.02毫莫耳)及DIPEA (1.04毫升, 6.03毫莫耳)於DMF (10毫升)中之混合物於室溫攪拌2 h。將水加到混合物中；將生成的固體過濾，以水清洗及乾燥。將粗產物**60c**用於下個反應無純化。

**B.3-胺基-4-((4-氟苯基)胺基)苯甲酸甲酯, 60d.** 將**60c** (1.4克, 4.8毫莫耳)及$SnCl_2.2H_2O$ (4.9克, 21.7毫莫耳)於EtOH (50毫升)中之混合物於80°C攪拌。4 h後，將混合物冷卻至室溫並加入飽和的$NaHCO_3$水溶液。將固體濾出並以水清洗。

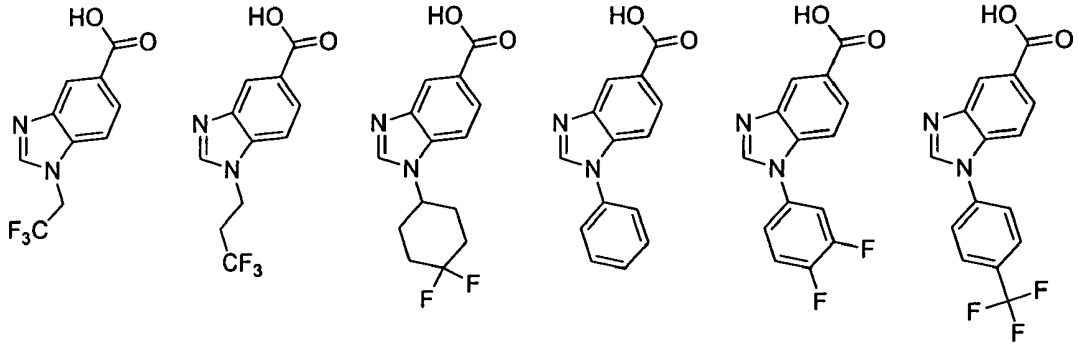
將固體以EtOAc濕磨並將濾液濃縮。將粗產物**60d**用於下個反應無純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 261.1.

C.**1-(4-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯, 60e.** 將**60d** (0.18克, 0.693毫莫耳)及原甲酸三甲酯(0.7毫升, 6.39毫莫耳)於DMF (2毫升)中之混合物回流5 h及然後冷卻至室溫。將水加到混合物中。將生成的固體過濾，以水清洗及乾燥。將粗產物**60e**用於下個反應無純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 271.1.

D.**1-(4-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸, 60f.** 於**60e** (0.18克, 0.666毫莫耳)之EtOH (10毫升)溶液中加入1N NaOH水溶液(2.5毫升, 2.5毫莫耳)。將混合物於室溫攪拌4 h。蒸發溶劑並加入1N HCl水溶液，接著以EtOAc萃取。將有機溶液以$MgSO_4$乾燥及濃縮。將粗產物**60f**以製備式逆相層析純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 257.1.

E.**1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑, 化合物1167.** 於**5e** (0.058克, 0.178毫莫耳)及HATU (0.081克, 0.214毫莫耳)之$CH_2Cl_2$ (3毫升)溶液中加入$Et_3N$ (0.099毫升, 0.713毫莫耳)。將混合物於室溫攪拌30 min，及然後加入**60f** (0.050克, 0.196毫莫耳)。將反應混合物於室溫攪拌至隔夜。加入水(6毫升)並以EtOAc萃取混合物。將有機溶液以$MgSO_4$乾燥及濃縮。將粗產物化合物**1167**以製備式逆相層析純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 491.2.

依照上述實例60之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物。



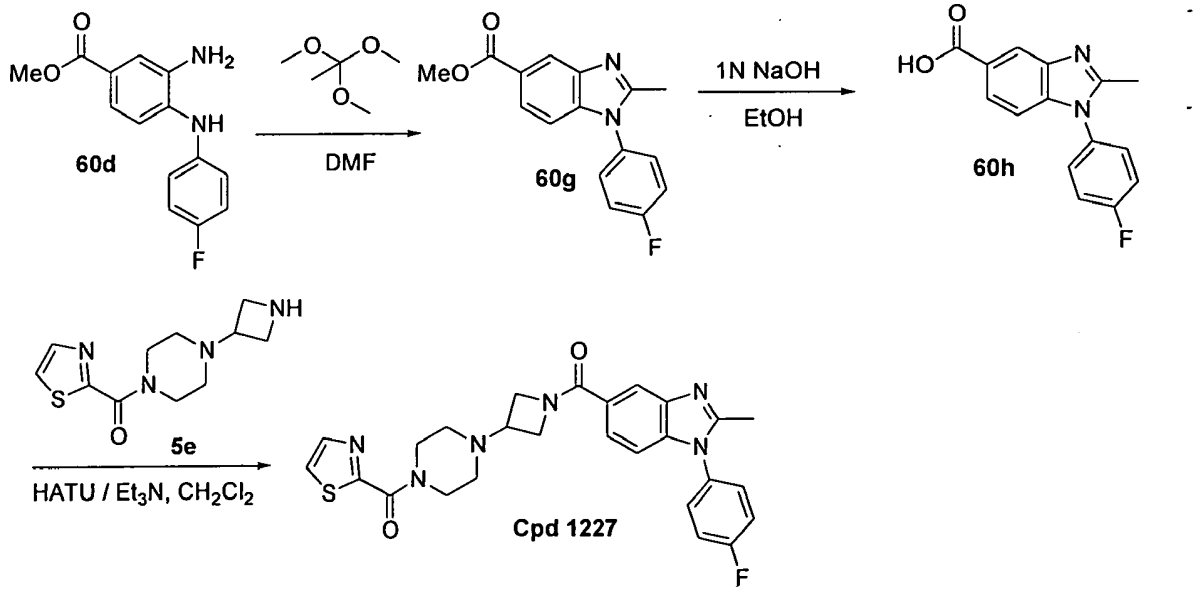
依照上述實例 60 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物。

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1186 | 1-(3,4-二氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.2 |
| 1064 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑<br>1H NMR (300 MHz, $CD_3OD$): d 8.82 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96-8.03 (m, 3H), 7.86-7.95 (m, 3H), 7.76-7.85 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 4.36-4.86 (m, 6H), 3.97-4.16 (m, 3H), 3.32-3.42 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 541.2 |
| 761 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 479.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 780 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 493.2 |
| 759 | 1-(4,4-二氟環己基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515.2 |
| 1281 | 1-苯基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473.2 |
| 1274 | 1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 491.2 |
| 1270 | 1-(3,4-二氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.1 |
| 1231 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 541.2 |
| 841 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 479.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 851 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 493.2 |
| 834 | 1-(4,4-二氟環己基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515.2 |
| 1207 | 1-苯基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 473 |

實例 60a



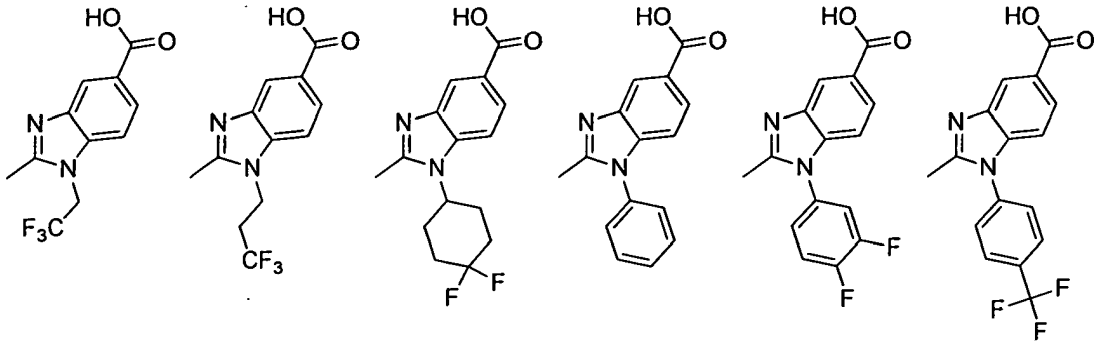

F.**2-甲基-1-(4-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯, 60g.** 標題化合物**60g**係使用實例60中所述之方法，於步驟C中以原甲酸三乙酯取代原甲酸三甲酯所製備。將粗產物**60g**用於下個反應無純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 285.1.

G.**2-甲基-1-(4-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸, 60h.** 標

題化合物**60h**係使用實例60中所述之方法，在步驟D中以**60g**取代**60e**所製備。將粗產物**60h**用於下個反應無純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 271.2.

H.**化合物1227**．標題化合物**cpd 1227**係使用實例60中所述之方法，在步驟E中以**60h**取代**60f**所製備。將粗產物化合物**1227**以製備式逆相層析純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 505.2.

依照上述實例 60a 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物。



依照上述實例 60a 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物。

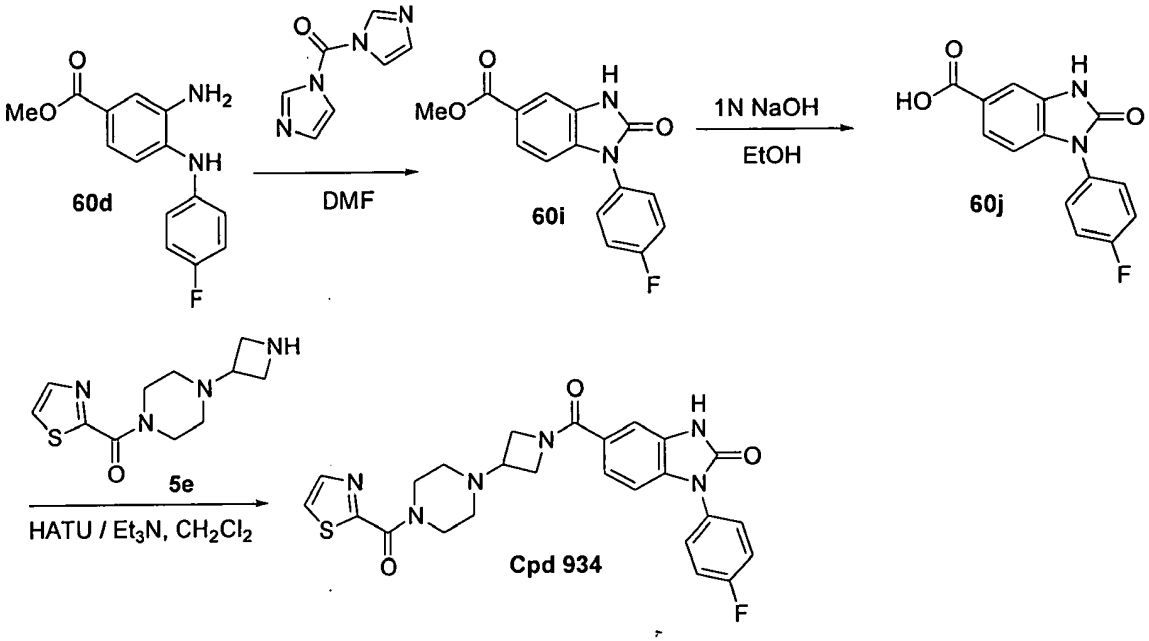
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1229 | 2-甲基-1-苯基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 487.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1206 | 1-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 523.2 |
| 1215 | 2-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 555.2 |
| 789 | 2-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 493.2 |
| 777 | 2-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.2 |
| 798 | 1-(4,4-二氟環己基)-2-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 529.2 |
| 1291 | 1-(4-氟苯基)-2-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 505.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1296 | 2-甲基-1-苯基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 487.2 |
| 1264 | 1-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 523.2 |
| 1289 | 2-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 555.2 |
| 858 | 2-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 493.2 |
| 866 | 2-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.1 |
| 1506 | 1-(4,4-二氟環己基)-2-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 529.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 635 | 2-甲基-1-苯基-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 480 |

實例 60b

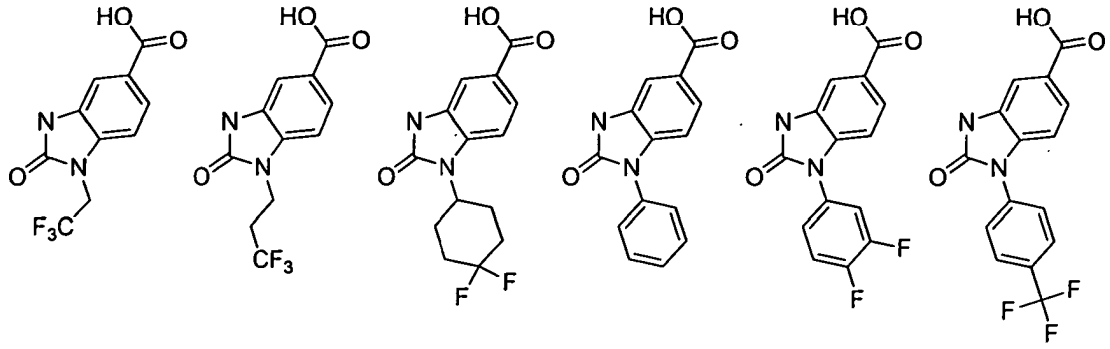



**I.1-(4-氟苯基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯, 60i.** 將**60d** (0.20克, 0.826毫莫耳)及1,1'-羰基二咪唑(0.535克, 3.3毫莫耳)於DMF (8毫升)中之混合物於90°C加熱2 h。移除溶劑並將殘餘物以水(15毫升)濕磨。過濾收集所生成的沉澱並以水清洗數次。將粗產物**60i**用於下個反應無進一步純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 287.1.

**J.1-(4-氟苯基)-2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸, 60j.** 標題化合物**60j**係使用實例60中所述之方法，在步驟D中以**60i**代**60e**所製備。將粗產物**60j**於下個反應無純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 273.1.

**K.1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮，化合物934.** 標題化合物**cpd 934**係使用實例60中所述之方法，在步驟E以**60j**代**60f**製備。將粗產物化合物**934**以製備式逆相層析純化。MS *m/z* ($M+H^+$) 507.1.

依照上述實例 60b 及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物。



依照上述實例 60b 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物。

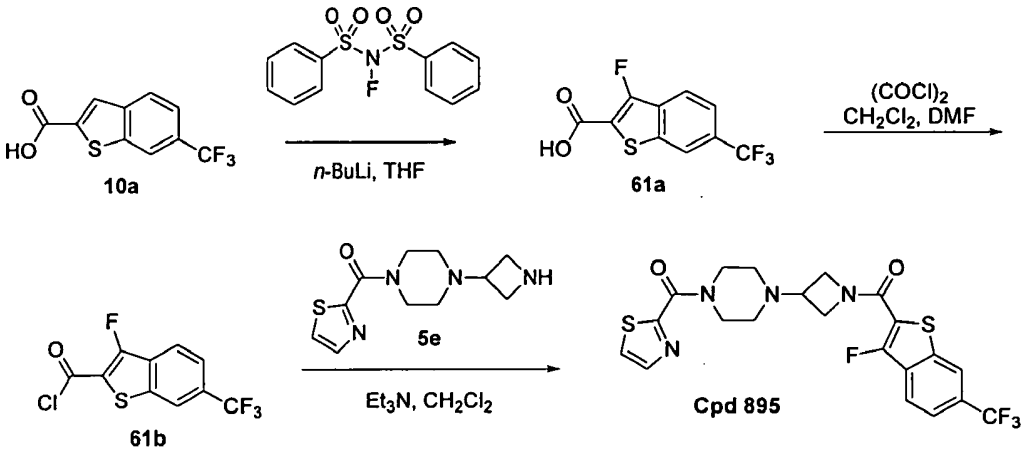
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 933 | 1-苯基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮<br>$^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.97 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 4H), 7.42 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.26-4.81 (m, 6H), 3.93-4.10 (m, 3H), 3.18-3.27 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 489.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 932 | 1-(4,4-二氟環己基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 531.0 |
| 935 | 1-(3,4-二氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 525.1 |
| 936 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 557.0 |
| 937 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 495.1 |
| 938 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.1 |
| 939 | 1-苯基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 489.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 940 | 1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507.1 |
| 941 | 1-(3,4-二氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 525.2 |
| 942 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 557.2 |
| 943 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 495.2 |
| 944 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 509.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 945 | 1-(4,4-二氟環己基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 531.2 |

實例 61




**A.3-氟-6-三氟甲基-苯并[b]噻吩-2-羧酸, 61a.** 於 6-三氟甲基-苯并[b]噻吩-2-羧酸 **10a** (2.031 毫莫耳, 0.50 克)之 THF (8 毫升)溶液中於-70°C 以 1.6 M 的 n-BuLi 之己烷溶液(4.26 毫莫耳, 2.66 毫升)處理。於-70°C 下 1 h 後，緩慢地加入 N-氟苯磺醯亞胺(2.64 毫莫耳, 0.833 克)之 THF (2 毫升)溶液並讓反應升至室溫。1 h 後，將混合物置於稀 HCl 水溶液和 EtOAc 間分溶。將有機層以水和鹽水清洗及然後濃縮。將殘餘物以 $CH_2Cl_2$ 濕磨。將灰白色的沉澱濾出並收集，得到 **61a**。

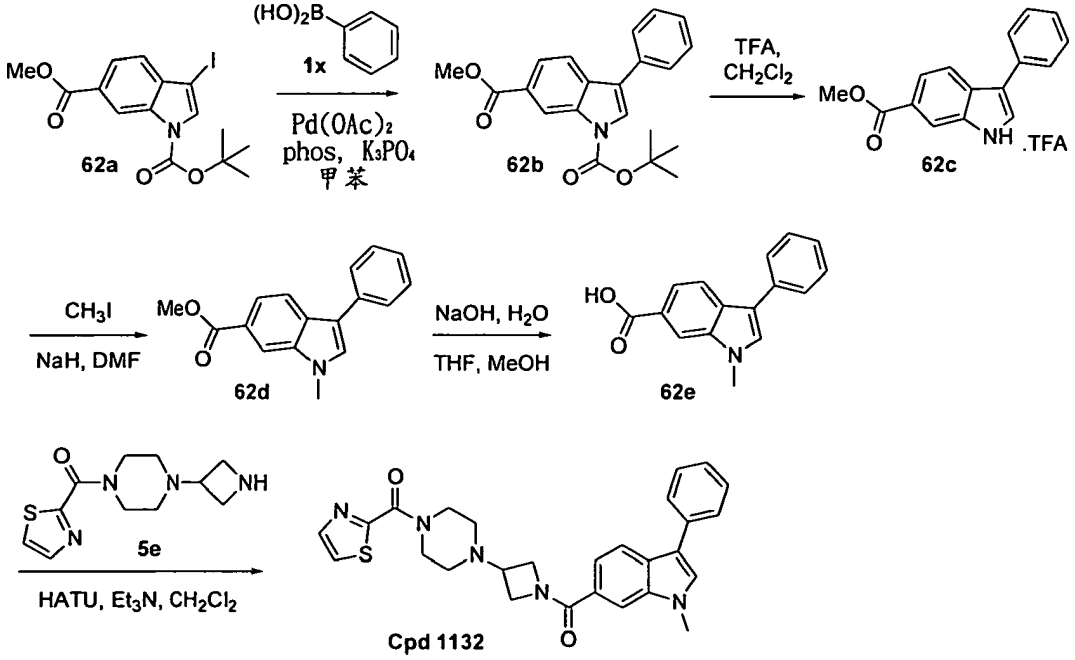
**B.3-氟-6-三氟甲基-苯并[b]噻吩-2-羧基氯, 61b.** 標題化合物 **61b** 係使用實例 10 中所述之方法，在步驟 A 中以 **61a** 取代 **10a** 所製備。

C.1-(1-{[3-氟-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡，化合物 895. 標題化合物 **cpd 895** 係使用實例 10 中所述之方法，在步驟 B 中以 **61b** 取代 **10b** 所製備。MS *m/z* ($M+H^+$) 499.

依照上述實例 61 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 653 | 1-(1-{[3-氟-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 499 |
| 509 | 1-(1-{[3-氟-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 492 |

實例 62



**A.3-苯基-1H-吲哚-1,6-二羧酸 1-第三-丁酯 6-甲酯, 62b.** 將密封於反應小瓶中的 3-碘-1H-吲哚-1,6-二羧酸 1-*第*三-丁酯 6-甲酯 **62a** (5.02 毫莫耳, 2.016 克)、苯基硼酸 **1x** (7.53 毫莫耳, 0.92 克)、$Pd(OAc)_2$ (0.402 毫莫耳, 90 毫克)、Sphos 0.904 毫莫耳、(0.37 克)及 $K_3PO_4$ (10.1 毫莫耳, 2.13 克)於甲苯(10 毫升)中之混合物，於室溫攪拌 2 min 及然後於 90°C 和 $N_2$ 下加熱 4 h。將反應混合物以 EtOAc 和水進行驟冷。將有機層濃縮及以快速管柱層析純化(矽膠, 8% EtOAc/己烷)。收集所欲的產物為淡黃色固體，將其以小量的己烷清洗，得到 62b 為白色固體。

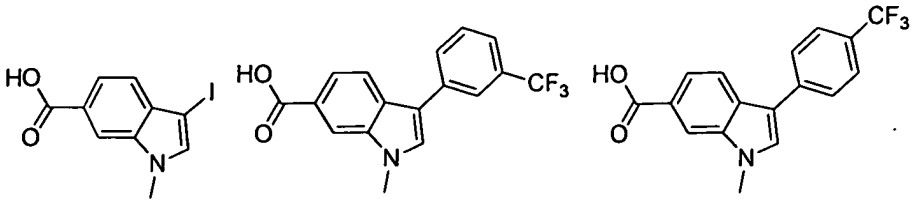
**B.3-苯基-1H-吲哚-6-羧酸甲酯 TFA 鹽, 62c.** 於 3-苯基-1H-吲哚-1,6-二羧酸 1-*第*三-丁酯 6-甲酯 **62b** (4.04 毫莫耳, 1.42 克)之 $CH_2Cl_2$ (8 毫升)溶液中加入 6 毫升 TFA。將生成的溶液攪拌 3 h。然後將混合物濃縮及以己烷清洗，得到 **62c**。

**C.1-甲基-3-苯基-1H-吲哚-6-羧酸甲酯, 62d.** 將 NaH (60%礦物油分散液, 4.52 毫莫耳, 186 毫克)於 0°C 逐滴加到 3-苯基-1H-吲哚-6-羧酸甲酯 TFA 鹽 **62c** (2.07 毫莫耳, 757 毫克)之 DMF 溶液中並將混合物攪拌 20 min。加入碘甲烷(2.28 毫莫耳, 0.14 毫升)並將反應混合物維持在 0°C 達 1 h。然後加入水並以 EtOAc 萃取反應。將有機溶液濃縮及以快速管柱層析純化(矽膠, 15% EtOAc/己烷)，得到 **62d**。

**D.1-甲基-3-苯基-1H-吲哚-6-羧酸, 62e.** 標題化合物 **62e** 係使用實例 29 中所述之方法，在步驟 B 中以 **62d** 取代 **29c** 所製備。

E.**1-甲基-3-苯基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚，化合物 1132.** 標題化合物化合物 **1132** 係使用實例 9 中所述之方法，在步驟 D 中以 **62d** 取代 **9c** 所製備。MS *m/z* ($M+H^+$) 486.

依照上述實例 62 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：

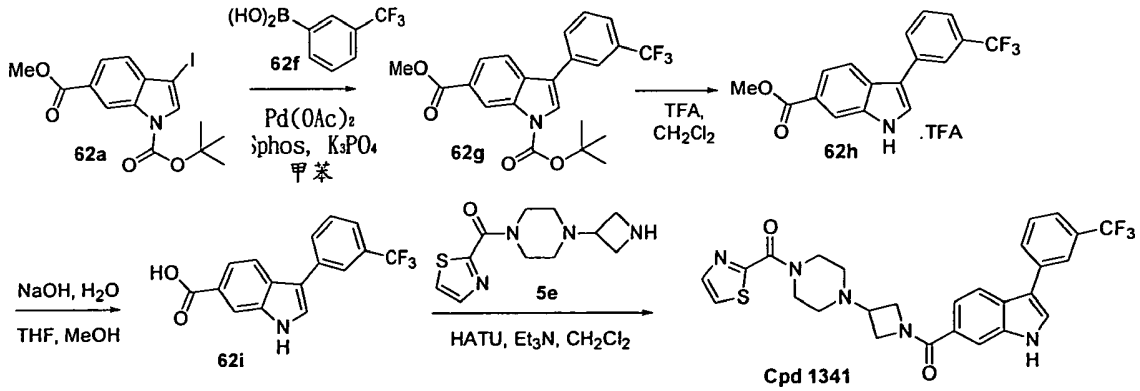



依照上述實例 62 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 701 | 3-碘-1-甲基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 536 |
| 1084 | 1-甲基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 554 |
| 1148 | 1-甲基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 554 |

| | |
|---|---|
| 1100 | 1-甲基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 554 |
| 1347 | 1-甲基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 554 |
| 1155 | 1-甲基-3-苯基-6-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 486 |
| 593 | 1-甲基-6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 547 |
| 585 | 1-甲基-3-苯基-6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 479 |

實例 62a



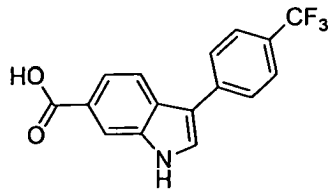

F.**3-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-1,6-二羧酸 1-第三-丁酯 6-甲酯, 62g.** 標題化合物 **62g** 係使用實例 62 中所述之方法，在步驟 A 中以 **62f** 取代 **1x** 所製備。

**G.3-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-6-羧酸甲酯 TFA 鹽, 62h.** 標題化合物 **62h** 係使用實例 62 中所述之方法，在步驟 B 中以 **62g** 取代 **62b** 所製備。

**H.3-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-6-羧酸, 62i.** 標題化合物係使用實例 62 中所述之方法，在步驟 D 中以 **62h** 取代 **62e** 所製備。

**E.6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚, 化合物 1341.** 標題化合物 **cpd 1341** 係使用實例 9 中所述之方法，在步驟 D 中以 **62i** 取代 **9c** 所製備。MS *m/z* ($M+H^+$) 540.

依照上述實例 62a 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：

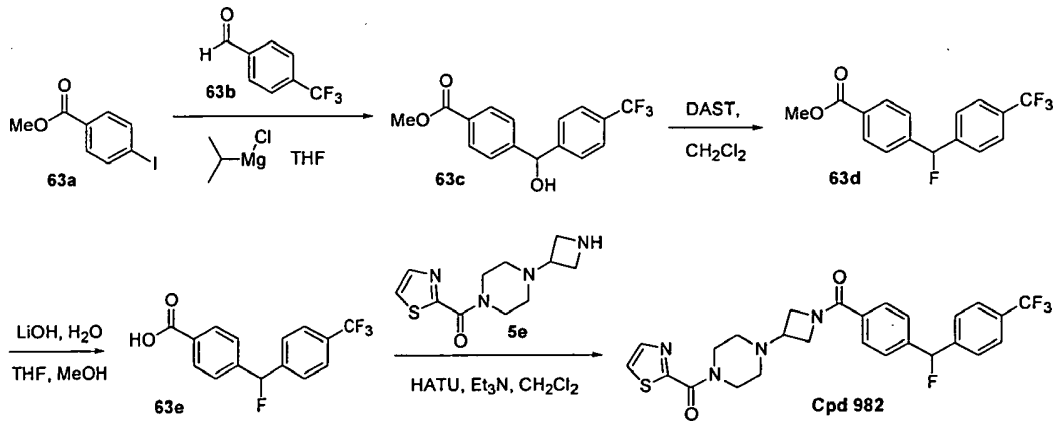



依照上述實例 62a 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 572 | 6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533 |

| | |
|---|---|
| 634 | 6-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 533 |
| 1340 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 540 |
| 1344 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 540 |
| 1345 | 6-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 540 |

實例 63




**A.4-(羥基(4-(三氟甲基)苯基)甲基)苯甲酸甲酯, 63c.** 於 4-碘苯甲酸甲酯 **63a** (8 毫莫耳, 2.1 克)之 10 毫升無水 THF 溶液中於 $N_2$ 下-20°C 逐滴加入異-丙基氯化鎂(2M 的 THF 溶液, 8.4 毫莫耳, 4.2 毫升)。將溶液攪拌 30 min。將形成的格林納試劑(Grignard reagent)之 THF 溶液於-40°C 緩慢地加到 4-三

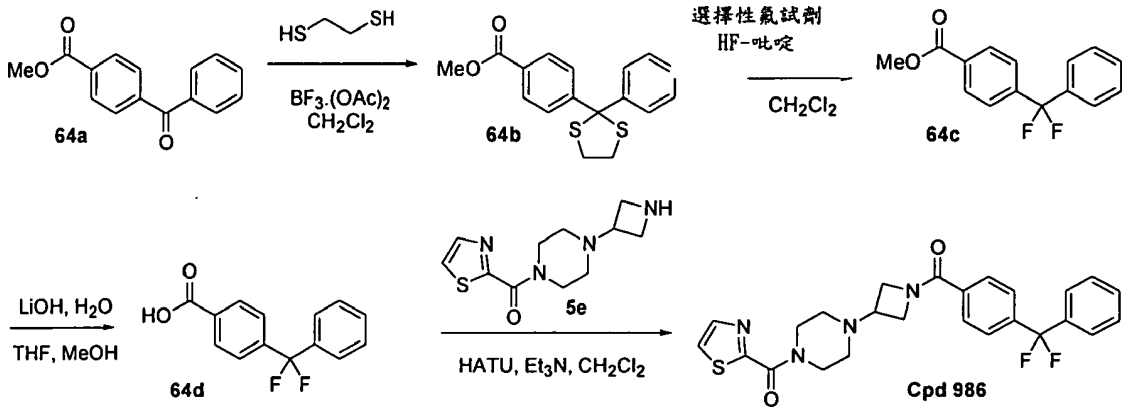
氟甲基苯甲醛(8 毫莫耳, 1.1 毫升)之 THF (20 毫升)溶液中。20 min 後，讓反應混合物緩慢地升至室溫。將反應以飽和的 $NH_4Cl$ 水溶液進行驟冷並以 EtOAc 萃取。將有機層濃縮及以快速管柱層析純化(矽膠, 15% EtOAc/己烷)得到 **63c**。為白色固體

B.**4-(氟(4-(三氟甲基)苯基)甲基)苯甲酸 4 甲酯, 63d**. 於 **63c** (0.97 毫莫耳, 300 毫克)之 $CH_2Cl_2$ 溶液中於 $N_2$ 下-78°C 逐滴加入 DAST (1.015 毫莫耳, 0.133 毫升)。將反應保持在-78°C 達 30 min 及然後以飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液於低溫下進行驟冷。於反應中加入另外的 $CH_2Cl_2$ 並將有機溶液濃縮。將粗物質以快速管柱層析純化(矽膠, 10% EtOAc/己烷)得到 **63d**。

C.**4-(氟(4-(三氟甲基)苯基)甲基)苯甲酸, 63e**. 標題化合物係使用實例 29 中所述之方法，在步驟 B 中以 **63d** 取代 **29c** 所製備。

D.**1-{1-[(4-{氟[4-(三氟甲基)苯基]甲基}苯基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡, 化合物 982**. 標題化合物 **cpd 982** 係使用實例 9 中所述之方法，在步驟 D 中以 **63e** 取代 **9c** 所製備。MS *m/z* ($M+H^+$) 533.

實例 64




A.**4-(2-苯基-1,3-二噻烷-2-基)苯甲酸甲酯, 64b**. 將 4-苯甲醯基苯甲酸甲酯 **64a** (2.08 毫莫耳, 0.50 克)及 $BF_3.(OAc)_2$ (5.2 毫莫耳, 0.73 毫升)於 $N_2$ 下溶於無水 $CH_2Cl_2$。加入乙-1,2-二硫醇(3.95 毫莫耳, 0.333 毫升)並將溶液攪拌至隔夜。將反應混合物置於 $CH_2Cl_2$ 和水間分溶。將有機層濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 10% EtOAc/己烷)得到化合物 **64b**。

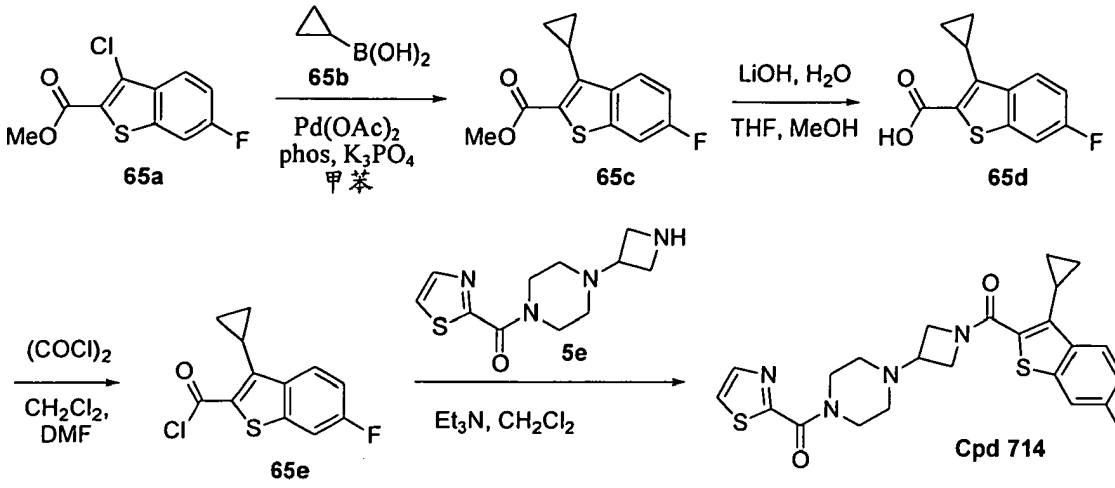
B.**4-(二氟(苯基)甲基)苯甲酸甲酯, 64c**. 將選擇性氟試劑(Selectfluor)(1.07 毫莫耳, 381 毫克)及 HF-吡啶試劑(1.5 毫升, HF:吡啶 = 70:30 重量%)溶於聚乙烯瓶中之 $CH_2Cl_2$(4 毫升)並冷卻至 0°C。緩慢地加入 **64b** (0.512 毫莫耳, 162 毫克)之 $CH_2Cl_2$ (2 毫升)溶液並將混合物於室溫攪拌 45 min。當 TLC 指示所有的 **64b** 皆已消耗，將反應以 $CH_2Cl_2$ 稀釋。將組合的有機層以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮。將粗產物以快速管柱層析純化(矽膠, 5% EtOAc/己烷)得到化合物 **64c** 為澄清油狀物。

C.**4-(二氟(苯基)甲基)苯甲酸, 64d**. 標題化合物 **64d** 係使用實例 29 中所述之方法，在步驟 B 中以取代 **29c** 所製備。

D.**1-[1-({4-[二氟(苯基)甲基]苯基}羰基)吖丁啶-3-**

基]-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡，化合物 **986**. 標題化合物化合物 **986** 係使用實例 29 中所述之方法，在步驟 D 中以 **64d** 取代 **9c** 所製備。MS *m/z* ($M+H^+$) 483.

實例 65




A.**3-環丙基-6-氟苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯, 65c**. 將 3-氯-6-氟苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯 **65a** (0.613 毫莫耳, 150 毫克)、環丙基硼酸 **65b** (0.92 毫莫耳, 79 毫克)、$Pd(OAc)_2$ (0.09 毫莫耳, 20 毫克)、SPhos(0.215 毫莫耳, 88 毫克)及 $K_3PO_4$ (1.23 毫莫耳, 0.26 克)於甲苯(2 毫升)中之混合物於密封的反應容器中加熱至 100°C 達 3 h。以 EtOAc 和水稀釋反應。將有機層濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 10% EtOAc/己烷)得到化合物 **65c**。

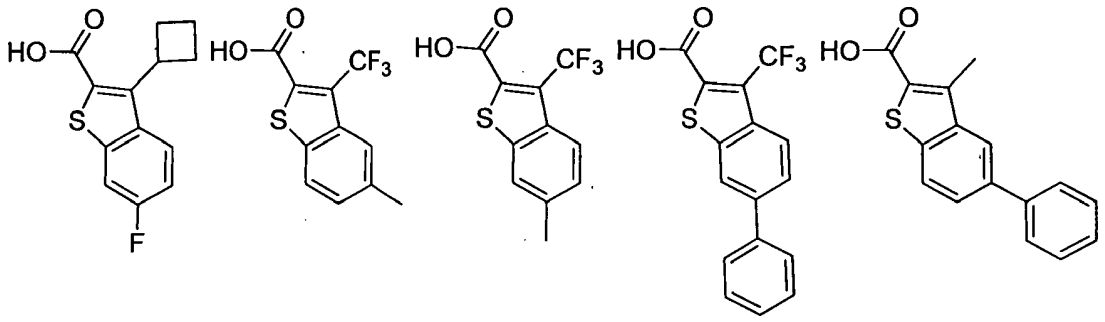
B.**3-環丙基-6-氟-苯并[b]噻吩-2-羧酸, 65d**. 標題化合物 **65d** 係使用實例 29 中所述之方法，在步驟 B 中以 **65c** 取代 **29c** 所製備。

C.**3-環丙基-6-氟-苯并[b]噻吩-2-羰基氯, 65e**. 標題化合物 **65e** 係使用實例 10 中所述之方法，在步驟 A 中以 **65d** 取

代 **10a** 所製備。

**D.1-{1-[(3-環丙基-6-氟-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡，化合物 714.** 標題化合物 **cpd 714** 係使用實例 10 中所述之方法，在步驟 B 中以 **65e** 取代 **10b** 所製備。MS *m/z* ($M+H^+$) 471.

依照上述實例 65 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：



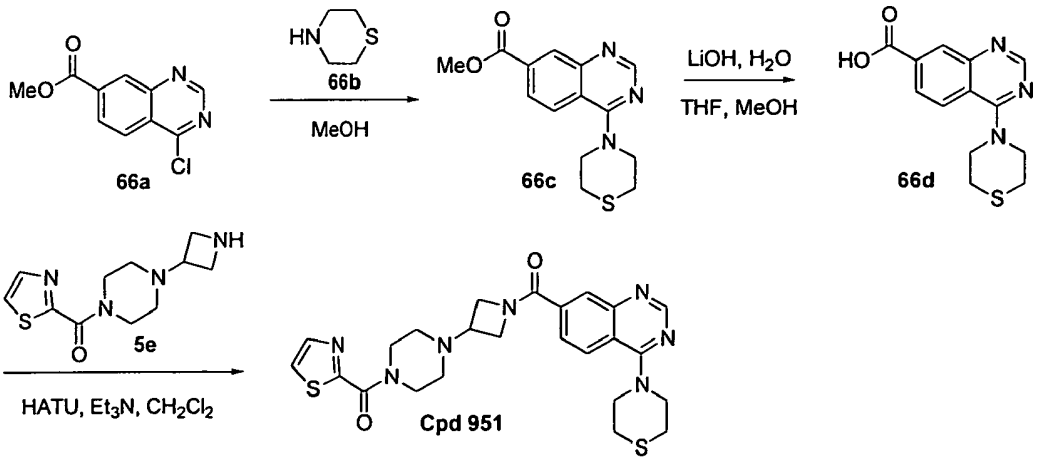
依照上述實例 65 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 695 | 1-{1-[(3-環丁基-6-氟-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS m/z (M+H+) 485 |
| 528 | 1-{1-[(3-環丙基-6-氟-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS m/z (M+H+) 464 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 513 | 1-{1-[(3-環丁基-6-氟-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS m/z (M+H+) 478 |
| 1346 | 1-{1-[(3-甲基-5-苯基-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>NMR ($CDCl_3$) δ: 7.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.84-7.93 (m, 2H), 7.62-7.74 (m, 3H), 7.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.34-7.44 (m, 1H), 4.12-4.47 (m, 6H), 3.87 (m, 2H), 3.19-3.35 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.50 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 503 |
| 1058 | 1-{1-[(3-甲基-5-苯基-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡；MS m/z (M+H+) 503 |
| 691 | 1-(1-{[5-甲基-3-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡；MS m/z (M+H+) 495 |
| 737 | 1-(1-{[5-甲基-3-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡；MS m/z (M+H+) 495 |
| 707 | 1-(1-{[6-甲基-3-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡；MS m/z (M+H+) 495 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 712 | 1-(1-{[6-甲基-3-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡；MS m/z (M+H+) 495 |
| 1098 | 1-(1-{[6-苯基-3-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡；MS m/z (M+H+) 557 |
| 1095 | 1-(1-{[6-苯基-3-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡；MS m/z (M+H+) 557 |
| 570 | 1-{1-[(3-甲基-5-苯基-1-苯并噻吩-2-基)羰基]吖丁啶-3-基}-4-(苯基羰基)哌啡；MS m/z (M+H+) 496 |
| 510 | 1-(1-{[6-甲基-3-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡；MS m/z (M+H+) 488 |

實例 66

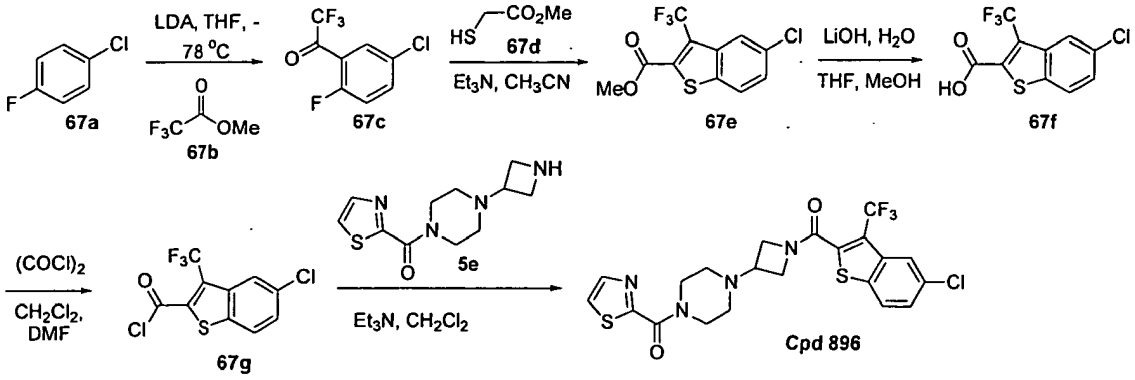


A.**4-硫嗎啉并喹唑啉-7-羧酸甲酯, 66c**. 將 4-氯喹唑啉-7-羧酸甲酯 **66a** (1.01 毫莫耳, 225 毫克)及硫嗎啉 **66b** (2.02 毫莫耳, 208 毫克)之 MeOH (1.6 毫升)溶液回流至隔夜。純化後將化合物 **66c** (30 毫克)分離。

B.**4-硫嗎啉并喹唑啉-7-羧酸, 66d.** 標題化合物 **66d** 係使用實例 29 中所述之方法，在步驟 B 中以 **66c** 取代 **29c** 所製備。

C.**7-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-4-硫嗎啉-4-基喹唑啉, 化合物 951.** 標題化合物 **cpd 951** 係使用實例 29 中所述之方法，在步驟 D 中以 **66d** 取代 **9c** 所製備。MS *m/z* ($M+H^+$) 510.

實例 67




A.**1-(5-氯-2-氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮, 67c**. 於 LDA (2.0 M 之 THF/庚烷/乙基苯溶液, 25.3 毫莫耳, 12.6 毫升)之無水 THF 溶液中於-78°C 緩慢加入 1-氟-4-氯-苯 **67a** (23.0 毫莫耳, 2.45 毫升)。將混合物於-78°C 攪拌 1 h 並加入三氟乙酸乙酯 **67b** (25.3 毫莫耳, 3.02 毫升)。讓反應混合物升至室溫至隔夜並以飽和的 $NH_4Cl$ 水溶液進行驟冷。以 EtOAc 萃取混合物。將有機萃取液濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 15%

EtOAc/己烷)得到化合物 **67c** 以及區域異構物副產物 1-(5-氟-2-氯-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮，比例 5:1 之混合物(**67c** 為主要產物)。

B.**5-氯-3-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯, 67e**. 將化合物 **67c** (6.62 毫莫耳, 1.5 克)、2-巯乙酸乙酯 **67d** (6.62 毫莫耳, 0.6 毫升)及 $Et_3N$ (8.6 毫莫耳, 1.2 毫升)之乙腈(12 毫升)溶液於 75°C 加熱 4 h。以 EtOAc 和水稀釋反應。將有機層濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 10% EtOAc/己烷)得到化合物 **67e**。

C.**5-氯-3-三氟甲基-苯并[b]噻吩-2-羧酸, 67f**. 標題化合物 **67f** 係使用實例 29 中所述之方法，在步驟 B 中以 **67e** 取代 **29c** 所製備。

D.**5-氯-3-三氟甲基-苯并[b]噻吩-2-羰氯, 67g**. 標題化合物 **65e** 係使用實例 10 中所述之方法，在步驟 A 中以 **67f** 取代 **10a** 所製備。

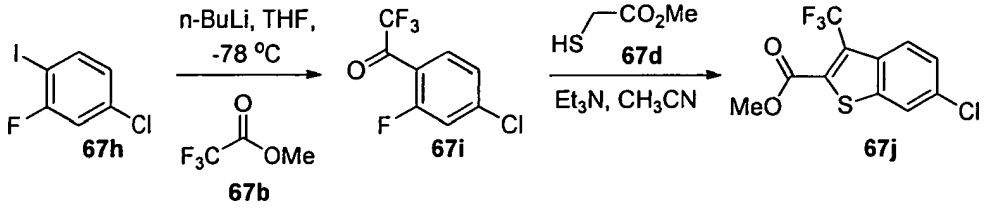
E.**1-(1-{[5-氯-3-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡**. 標題化合物 **cpd 896** 係使用實例 10 中所述之方法，在步驟 B 中以 **67g** 取代 **10b** 所製備。MS *m/z* ($M+H^+$) 515.

依照上述實例 67 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| | |
|---|---|
| 673 | 1-(1-{[5-氯-3-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 515 |
| 506 | 1-(1-{[5-氯-3-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508 |

實例 67a



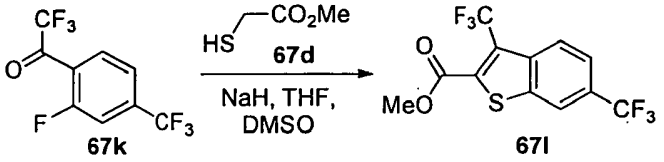

F.**1-(4-氯-2-氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮, 67i.** 於 n-BuLi (1.6 M 之己烷溶液, 4.68 毫莫耳, 2.93 毫升)之無水 THF 溶液中於 $N_2$ 下-78°C 緩慢地加入 4-氯-2-氟-1-碘-苯 **67h** (3.9 毫莫耳, 1.0 克)。將混合物於-78°C 攪拌 1 h 並加入三氟乙酸乙酯 **67b** (0.51 毫升, 4.29 毫莫耳)。讓反應混合物升至室溫至隔夜並以飽和的 $NH_4Cl$ 水溶液進行驟冷。以 EtOAc 萃取混合物。將有機萃取液濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 15% EtOAc/己烷)得到化合物 **67i**。

G.**6-氯-3-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯, 67j.** 標題化合物 **67j** 係使用實例 67 中所述之類似方法，在步驟 B 中以 **67i** 取代 **67c** 所製備。

依照上述實例 67 步驟 C-E 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 664 | 1-(1-{[6-氯-3-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>MS m/z (M+H+) 515 |
| 699 | 1-(1-{[6-氯-3-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS m/z (M+H+) 515 |
| 512 | 1-(1-{[6-氯-3-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS m/z (M+H+) 508 |

實例 67b




**H.6-氯-3-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯, 67l.** 標題化合物 **67l** 係使用實例 67 中所述之類似方法，在步驟 B 中以 **67k** 取代 **67c**，以 NaH 取代 $Et_3N$，以 THF 和 DMSO 取代 $CH_3CN$ 所製備。

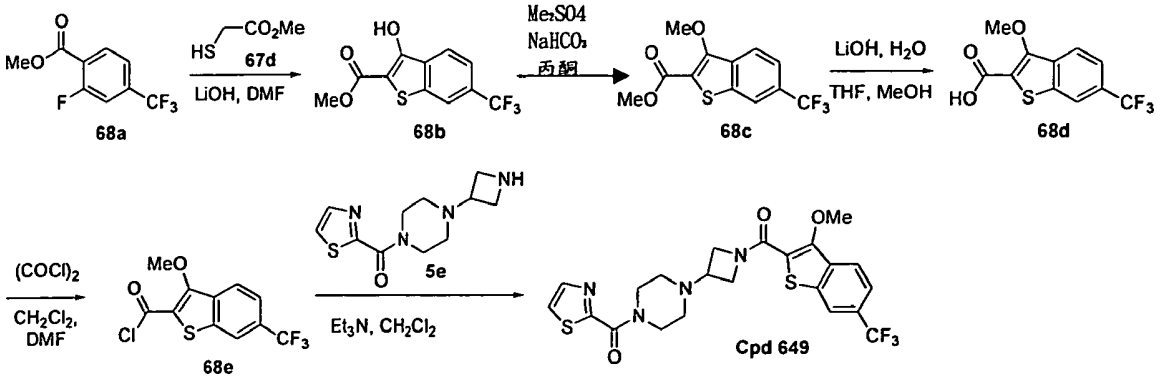
依照上述實例 67 步驟 C-E 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 692 | 1-(異噻唑-5-基羰基)-4-(1-{[3-甲基-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 8.41 (ar, 1H)；8.22 (ar, 1H)；7.98 (m, 1H)；7.65 (m, 1H)；7.48, (m, 1H)；3.83 (bm, 5H)；3.0 1(bm, 4H)；2.5 (s, 3H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 477.0 |
| 505 | 1-(1-{[3-甲基-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(苯基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 488 |
| 899 | 1-(1-{[3-甲基-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$ ,400 MHz): δ 8.11 (s, 1 H), 7.83-7.95 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 3.99-4.67 (m, 6 H), 3.87 (br. s., 2 H), 3.16-3.41 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.50 (br. s., 4 H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 495 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 674 | 1-(1-{[3-甲基-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$ ,400 MHz): δ 8.79 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3.80-4.40 (m, 8 H), 3.28 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.49 (br. s., 4 H).<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 495 |
| 657 | 1-(1-{[3-甲基-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1H-吡咯-2-基羰基)哌啡<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (d, 1H)；8.09 (d, 1H)；7.72 (d, 1H)；6.95 (s, 1H)；6.67 (s, 1H)；6.23 (dd, 1H)；4.59 (bm, 3H)；4.26 (m, 1H)；3.40 (m, 3H)；2.68 (s, 3H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 477.1 |

實例 68



A.**3-羥基-6-三氟甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯, 68b**. 將 LiOH (4.5 毫莫耳, 0.11 克)於 0°C 加到 2-氟-4-三氟甲基苯甲酸甲酯 **68a** (2.25 毫莫耳, 0.50 克)及 2-巯乙酸甲酯 **67d** (2.25 毫莫耳, 0.21 毫升)之 DMF (3 毫升)溶液中。將混合物於 0°C 攪拌 30 min 及然後升至室溫並攪拌 1 h。加入水並將生成的溶液以 1N HCl 水溶液酸化。將沉澱濾出，以水清洗並乾燥得到化合物 **68b**。

B.**3-甲氧基-6-三氟甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯, 68c**. 將化合物 **68b** (0.543 毫莫耳, 150 毫克)、硫酸二甲酯(0.608 毫莫耳, 0.058 毫升)及碳酸氫鈉(0.57 毫莫耳, 48 毫克)於丙酮中之混合物加熱回流至隔夜。將反應混合物冷卻並過濾。將濾液濃縮並將殘餘物置於 EtOAc 和水間分溶。將有機溶液濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 10% EtOAc/己烷) 得到化合物 **68c**。

C.**3-甲氧基-6-三氟甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸, 68d**. 標題化合物 **68d** 係使用實例 29 中所述之方法，在步驟 B 中以 **68c** 取代 **29c** 所製備。

D.**3-甲氧基-6-三氟甲基苯并[b]噻吩-2-羰基氯, 68e**. 標題化合物 **68e** 係使用實例 10 中所述之方法，在步驟 A 中以 **68d** 取代 **10a** 所製備。

E.**1-(1-{[3-甲氧基-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡, 化合物 649**. 標題化合物 **cpd 649** 係使用實例 10 中所述之方法，在步驟 B 中以 **68e** 取代 **10b** 所製備。$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 8.05 (s, 1H),

7.83-7.96 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.24-4.37 (m, 2H), 4.11-4.24 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.50 (m, 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 511.

依照上述實例 68 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

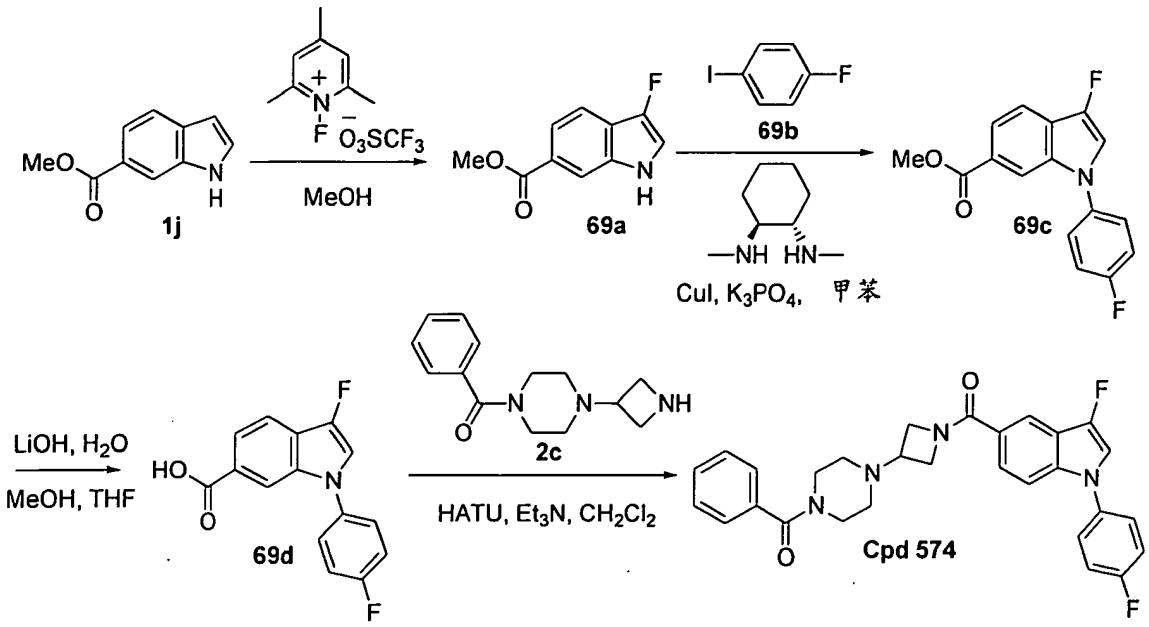
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 700 | 1-(1-{[3-甲氧基-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}吖丁啶-3-基)-4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 511 |

實例 68a

依照上述實例 2 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 705 | 1-{[3-甲基-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}-4-[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 495.1 |
| 704 | 1-{[3-甲基-6-(三氟甲基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基}-4-[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)吖丁啶-3-基]哌啡<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 495.1 |

實例 69




A.**3-氟-1H-吲哚-6-羧酸甲酯, 69a**. 將 1H-吲哚-6-羧酸甲酯 **1j** (11.4 毫莫耳, 2.0 克)及三氟甲磺酸 N-氟-2,4,6-三甲基吡錠 (14.8 毫莫耳, 4.3 克)之 MeOH (100 毫升)溶液加熱回流 18 h。將反應混合物濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 15-20% EtOAc/己烷)得到化合物 **69a** 為灰白色固體。

B.**3-氟-1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-6-羧酸甲酯, 69c**. 將化合物 **69a** (0.264 毫莫耳, 51 毫克)、CuI (0.0264 毫莫耳, 5 毫克)及 $K_3PO_4$ (0.66 毫莫耳, 40 毫克)於密封的反應試管中混合並於小瓶中回充 $N_2$。經由注射器加入 4-氟-碘苯 **69b** (0.264 毫莫耳, 0.0394 毫升)及 N,N'-二甲基環己-1,2-二胺(0.0792 毫莫耳, 0.0125 毫升)接著加入甲苯。將反應混合物於 95°C 加熱 6 h。以 EtOAc 和水稀釋反應。將反應混合物濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 20% EtOAc/己烷)得到化合物 **69c**。

C.**3-氟-1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-6-羧酸, 69d**. 標題化合物

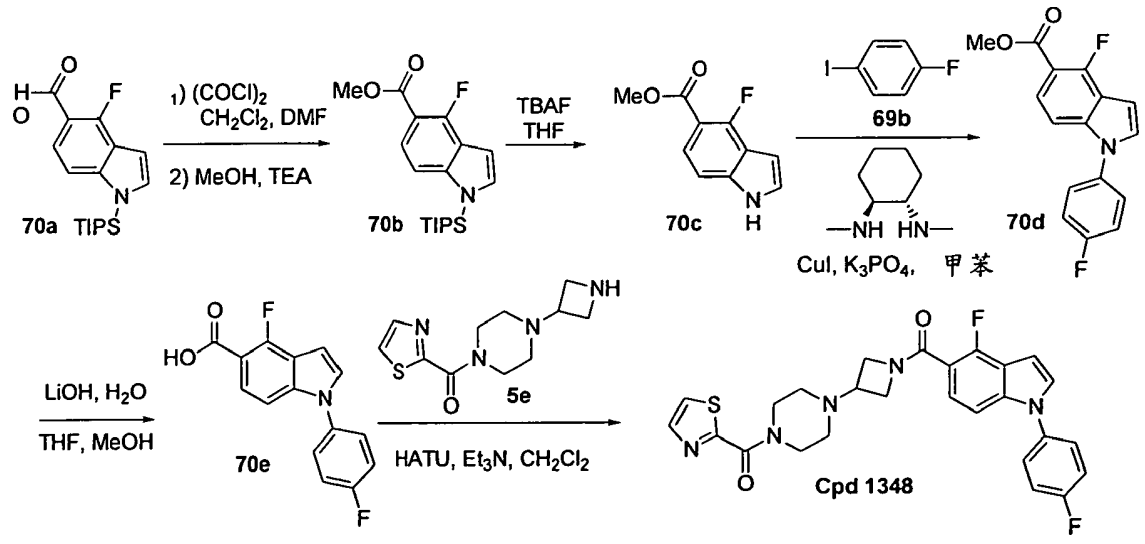
**69d** 係使用實例 29 中所述之方法，在步驟 B 中以 **69c** 取代 **29c** 所製備

**D.3-氟-1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚，化合物 574.** 標題化合物 **cpd 574** 係使用實例 9 中所述之方法，在步驟 D 中以 **69d** 取代 **9c** 所製備。MS *m/z* ($M+H^+$) 501.

依照上述實例 69 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 589 | 3-氟-1-苯基-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 490 |

實例 70




**A. 4-氟-1-三異丙基矽烷基-1H-吲哚-5-羧酸甲酯，70b.** 於 4-氟-1-三異丙基矽烷基-1H-吲哚-5-羧酸 **70a** (使用 *Eur. J.*

*Org. Chem.* **2006**, 2956 中所述之製程製備)(8.08 毫莫耳, 2.71 克)之無水 $CH_2Cl_2$ (20 毫升)溶液中加入草醯氯(9.69 毫莫耳, 0.82 毫升)接著加入 DMF (0.81 毫莫耳, 0.063 毫升)。將反應於 rt 攪拌 30 min 及然後濃縮。將殘餘物溶於 $CH_2Cl_2$ (20 毫升)並冷卻至 0°C。加入 $Et_3N$ (40.4 毫莫耳, 5.6 毫升)，接著緩慢加入 MeOH。將反應混合物於 0°C 攪拌 30 min 及濃縮。將殘餘物置於 EtOAc 和水間分溶。將有機層濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 5% EtOAc/己烷)得到化合物 **70b**。

B.**4-氟-1H-吲哚-5-羧酸甲酯, 70c**. 將 TBAF (1M 的 THF 溶液, 15.8 毫莫耳, 15.8 毫升)於 0°C 加到化合物 **70b** (7.9 毫莫耳, 2.76 克)之 THF 溶液中。於室溫 10 min 後，以 EtOAc 稀釋反應，以鹽水、飽和的 $NaHCO_3$ 和水清洗。將有機層濃縮並以快速管柱層析純化(矽膠, 35% EtOAc/己烷)得到化合物 **70c**。

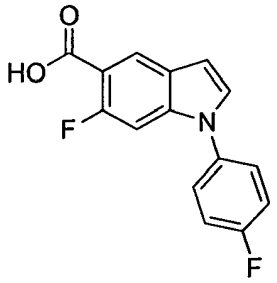
C.**4-氟-1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-5-羧酸甲酯, 70d**. 標題化合物 **70d** 係使用實例 69 中所述之方法，在步驟 B 中以 **70c** 取代 **69a** 所製備。

D.**4-氟-1-(4-氟-苯基)-1H-吲哚-5-羧酸, 70e**. 標題化合物 **70e** 係使用實例 29 中所述之方法，在步驟 B 中以 **70d** 取代 **29c** 所製備。

E.**4-氟-1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚, 化合物 1348**. 標題化合物 **cpd 1348** 係使用實例 9 中所述之方法，在步驟 D 中以 **70e** 取代 **9c** 所製備。$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.87 (d, J = 3.2 Hz,

1H), 7.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.36-7.47 (m, 3H), 7.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.19-7.27 (m, 3H), 6.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.28 (dd, J = 9.9, 7.7 Hz, 1H), 4.16-4.24 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.38-2.58 (m, 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 508.

依照上述實例 70 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物本發明化合物：

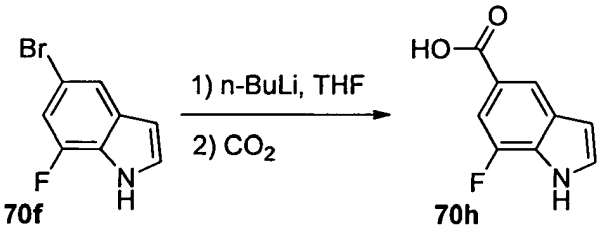


依照上述實例 70 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1069 | 6-氟-1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508 |
| 1349 | 6-氟-1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508 |
| 631 | 6-氟-1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚 |

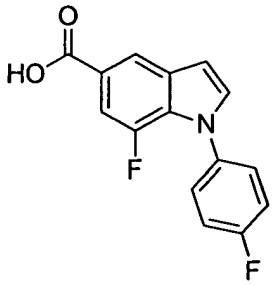
| | |
|---|---|
| | MS *m/z* ($M+H^+$) 501 |
| 632 | 4-氟-1-苯基-5-({3-[4-(苯基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501 |

實例 70a




F.7-氟-1H-吲哚-5-羧酸, **70h**. 於 5-溴-7-氟吲哚 **70f** (1.71 毫莫耳, 365 毫克)之 THF 溶液中於-60°C 加入 n-BuLi (1.6 M 之己烷溶液, 5.2 毫莫耳, 3.2 毫升)。將溶液保持在-60°C 達 4 h 及然後倒入過量的新鮮的碎乾冰上，加入水並將混合物酸化至 pH = 4。將有機相濃縮並將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 35% EtOAc/己烷)得到化合物 **70h**。

依照上述實例 70 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：

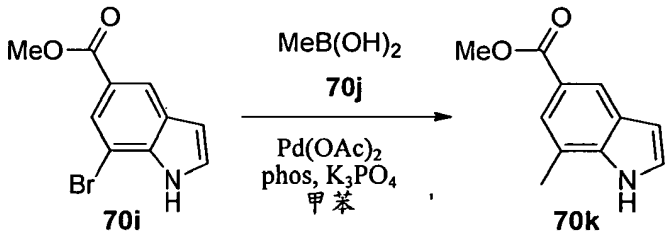



依照上述實例 70 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合

物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1350 | 7-氟-1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 6.69-6.81 (m, 1H), 4.53-4.27 (m, 5H), 4.12 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.50 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508 |
| 1111 | 7-氟-1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 508 |

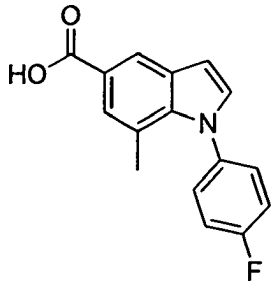
實例 70b




**G.7-甲基-1H-吲哚-5-羧酸甲酯, 70k.** 標題化合物係使用實例 65 中所述之方法，在步驟 A 中以 **70i** 取代 **65a** 及以 **70j** 取代 **65b** 所製備。

依照上述實例 70 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合

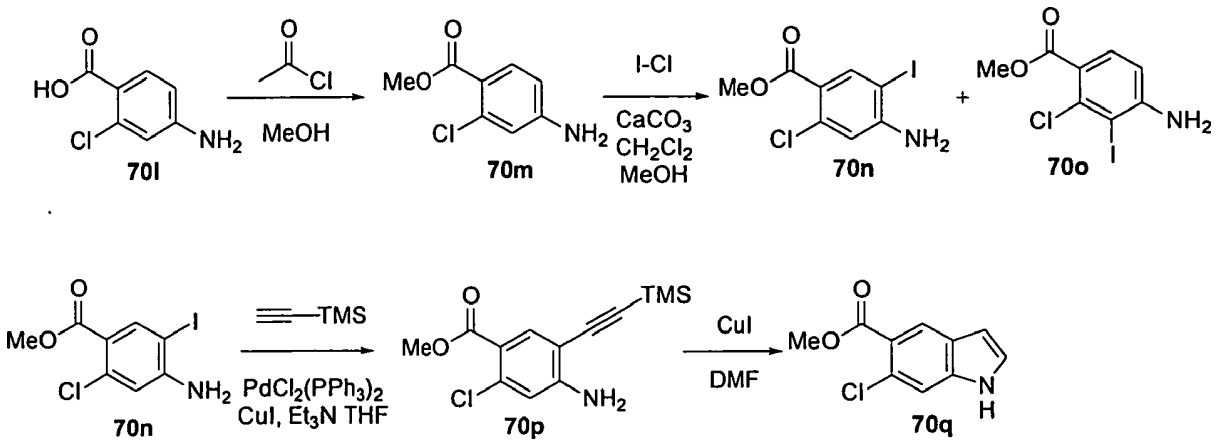
物：



依照上述實例 70 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1355 | 1-(4-氟苯基)-7-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (S, 1H), 7.10-7.21 (m, 3H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.55-4.26 (m, 5H), 4.12 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.50 (m, 4H), 2.02 (s, 3H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 504 |
| 1076 | 1-(4-氟苯基)-7-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 504 |

實例 70c




H. **4-胺基-2-氯-苯甲酸甲酯, 70m**. 將乙醯氯(35.2 毫莫耳, 2.5 毫升)逐滴加到攪拌中的 4-胺基-2-氯-苯甲酸 **70l** (12.9 毫莫耳, 2.22 克)之甲醇 (50 毫升)溶液中。將混合物加熱回流 18 h，冷卻及於真空下濃縮。將殘餘物置於 EtOAc 中處理，以飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液和鹽水清洗，乾燥及於真空下濃縮。將粗產物以快速管柱層析純化(矽膠, 30% EtOAc/己烷)得到化合物 **70m**。

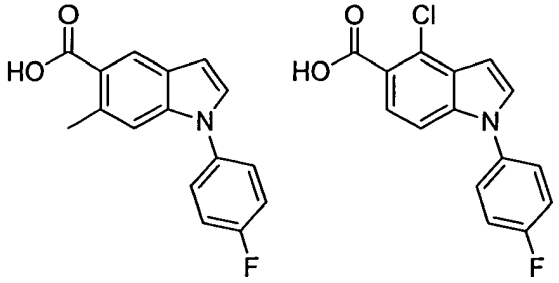
I. **4-胺基-2-氯-5-碘-苯甲酸甲酯, 70n**. 於化合物 **70m** (1.18 克, 6.38 毫莫耳)和 $CaCO_3$ (12.8 毫莫耳, 1.28 克)之 MeOH (13 毫升)懸浮液中於室溫逐滴加入氯化碘(6.70 毫莫耳, 1.09 克)之 $CH_2Cl_2$ (6 毫升)溶液。將生成的反應混合物於室溫攪拌 1.5 h。將反應混合物濃縮及然後置於 EtOAc 和水間分溶。將有機層濃縮並將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 20-25% EtOAc/己烷)得到 4-胺基-2-氯-5-碘-苯甲酸甲酯 **70n** 之主要產物及甲基 4-胺基-2-氯-3-碘-苯甲酸甲酯 **70o** 之次要產物。

J. **4-胺基-2-氯-5-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯甲酸甲酯, 70p**. 於化合物 **70n** (0.642 毫莫耳, 200 毫克)、CuI (0.064 毫

莫耳, 12.2 毫克)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.064 毫莫耳, 45mg)於 THF (2 毫升)中之混合物中加入乙炔基三甲基矽烷(0.963 毫莫耳, 95 毫克)接著於 $N_2$ 下加入 $Et_3N$ (7.19 毫莫耳, 1 毫升)。將反應混合物於室溫攪拌 1.5 h 及然後置於 EtOAc 和水間分溶。將有機層濃縮並將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 15% EtOAc/己烷)得到化合物 **70p**。

K.**6-氯-1H-吲哚-5-羧酸甲酯, 70q**. 將化合物 **70p** (0.532 毫莫耳, 150 毫克)及 CuI (0.32 毫莫耳, 60 毫克)於 DMF (1.5 毫升)中之混合物於 110°C 加熱 5 h 並冷卻至室溫。將反應以水進行驟冷並以 EtOAc 萃取。將有機層濃縮並將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 15% EtOAc/己烷)得到化合物 **70q**。

依照上述實例 70c 及實例 70 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：

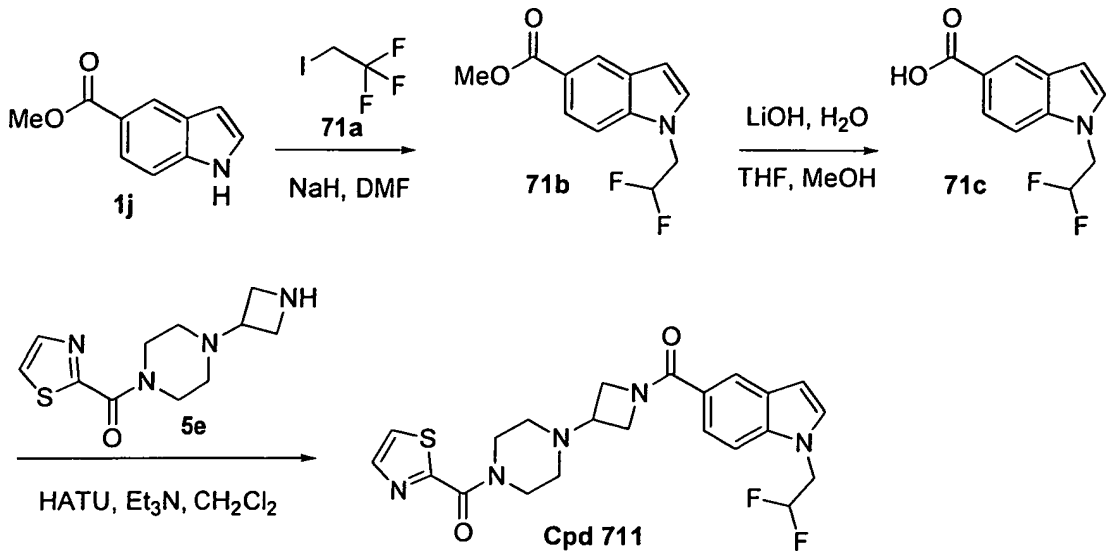



依照上述實例 70 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1416 | 6-氯-1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 525 |
| 1415 | 1-(4-氟苯基)-6-甲基-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 504 |
| 1414 | 4-氯-1-(4-氟苯基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>$^1H$ NMR ($CDCl_3$): δ 7.87 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 3H), 6.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.35-4.48 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.9, 7.5 Hz, 1H), 4.08-4.18 (m, 1H), 3.75-4.05 (m, 4H), 3.23-3.33 (m, 1H), 2.37-2.57 (m, 4H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 525. |

實例 71



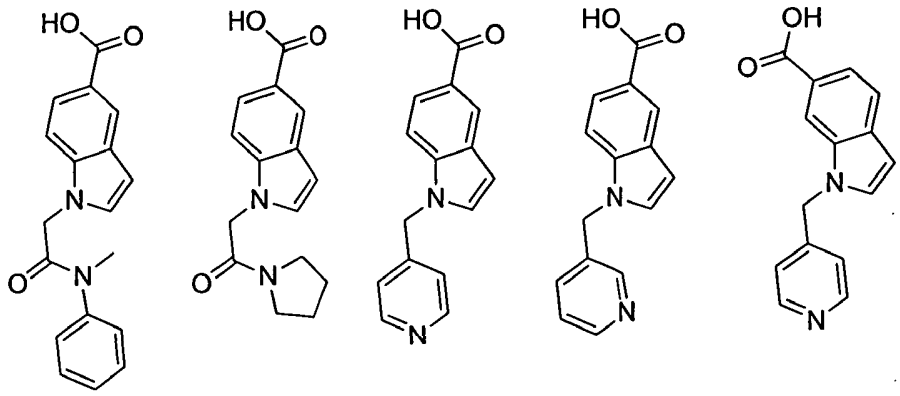

A.**1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲哚-5-羧酸甲酯, 71b**. 於 NaH (60%礦物油之懸浮液, 1.48 毫莫耳, 59 毫克)之 DMF (2 毫升)之懸浮液中於 0°C 緩慢地加入 1H-吲哚-5-羧酸甲酯 **1j** (1.14 毫莫耳, 200 毫克)之 DMF (1 毫升)溶液。將生成的反溶液於 0°C 攪拌 20 min 並加入 1,1-二氟-2-碘乙烷 **71a** (1.37 毫莫耳, 263 毫克)。讓反應升至室溫並攪拌 2 h。將反應以水進行驟冷及以 EtOAc 萃取。將有機層濃縮並將殘餘物以快速管柱層析純化(矽膠, 20 % EtOAc/己烷)得到化合物 **71b**。

B.**1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲哚-5-羧酸, 71c**. 標題化合物 **71c** 係使用實例 29 中所述之方法，在步驟 B 中以 **71b** 取代 **29c** 所製備。

C.**1-(2,2-二氟乙基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚, 化合物 711.**. 標題化合物 **cpd 711** 係使用實例 9 中所述之方法，在步驟 D 中以 **71c** 取代 **9c** 所製備。$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.36

(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.01 (m, 1H), 4.51-4.24 (m, 7H), 4.12 (m, 1H), 3.85(m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.49 (m, 4H). MS *m/z* ($M+H^+$) 460.

依照上述實例 71 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：

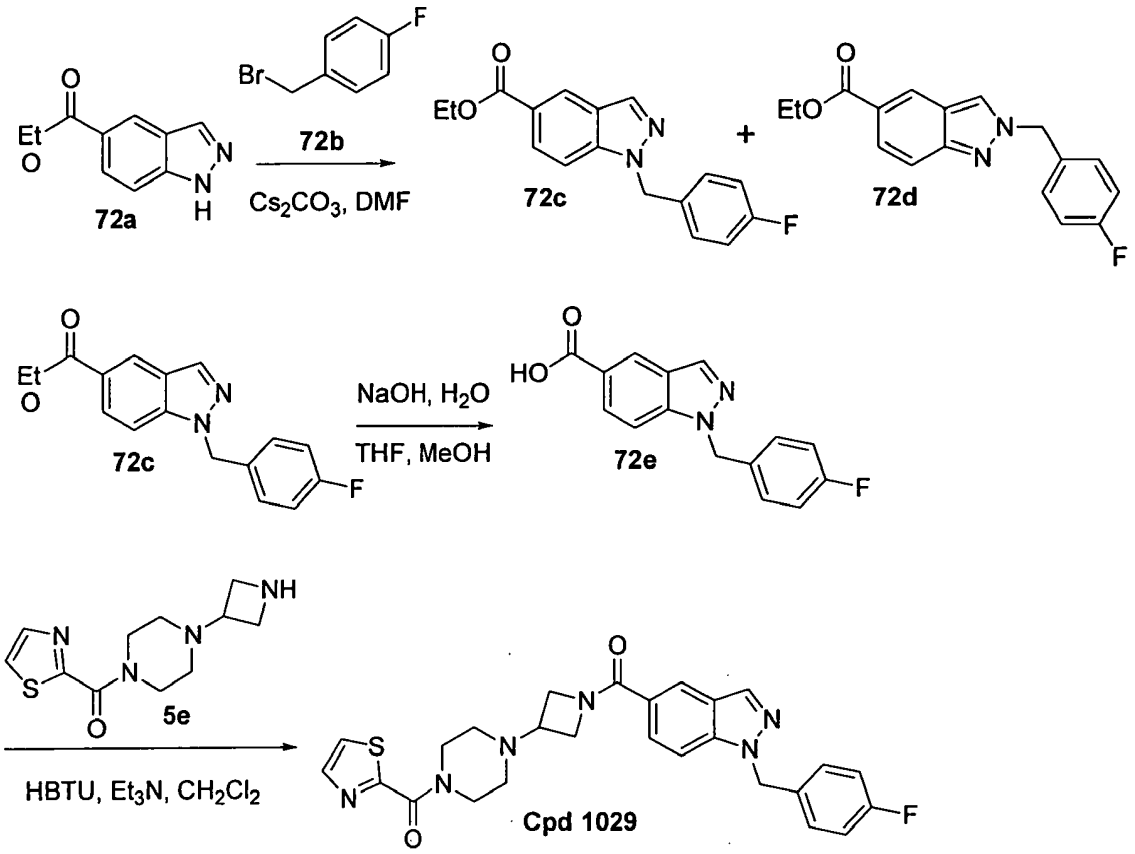


依照上述實例 71 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 813 | 1-(2,2-二氟乙基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 460 |
| 1031 | N-甲基-N-苯基-2-[5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]乙醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 543 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1032 | N-甲基-N-苯基-2-[5-({3-[4-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚-1-基]乙醯胺<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 543 |
| 1035 | 1-(2-酮基-2-吡咯啶-1-基乙基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 507 |
| 1046 | 1-(吡啶-4-基甲基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 487 |
| 1047 | 1-(吡啶-4-基甲基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 487 |
| 1048 | 1-(吡啶-3-基甲基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲哚<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 487 |

實例 72




A.**1-(4-氟苯甲基)-1H-吲唑-5-羧酸乙酯, 72c 及乙基 2-(4-氟苯甲基)-2H-吲唑-5-羧酸乙酯, 72d**. 將 1H-吲唑-5-羧酸乙酯 **72a** (0.79 毫莫耳, 150 毫克)及 $Cs_2CO_3$(0.96 毫莫耳, 312 毫克)於 2 毫升的 DMF 中混合，產生澄清、紅棕色溶液。逐滴加入純的 1-(溴甲基)-4-氟苯 **72b** (0.87 毫莫耳, 0.11 毫升)並將混合物於室溫攪拌至隔夜。加入 EtOAc 並將有機層以水和鹽水清洗。將有機溶液以 $Na_2SO_4$ 乾燥及濃縮得到 260 克的橙色固體。將粗產物以快速管柱層析純化(矽膠, 15-50% EtOAc/庚烷)得到 133 毫克(57%)的化合物 **72c** 為橙色固體及 67 毫克(28%)的化合物 **72d** 為白色固體。

化合物 **72c**：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.58 (s, 2 H), 6.99 (t, J = 8.7 Hz,

2 H), 7.19 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2 H), 7.36 (dt, J = 8.9, 0.8 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 8.53 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1 H). MS *m/z* ($M+H^+$) 299.1.

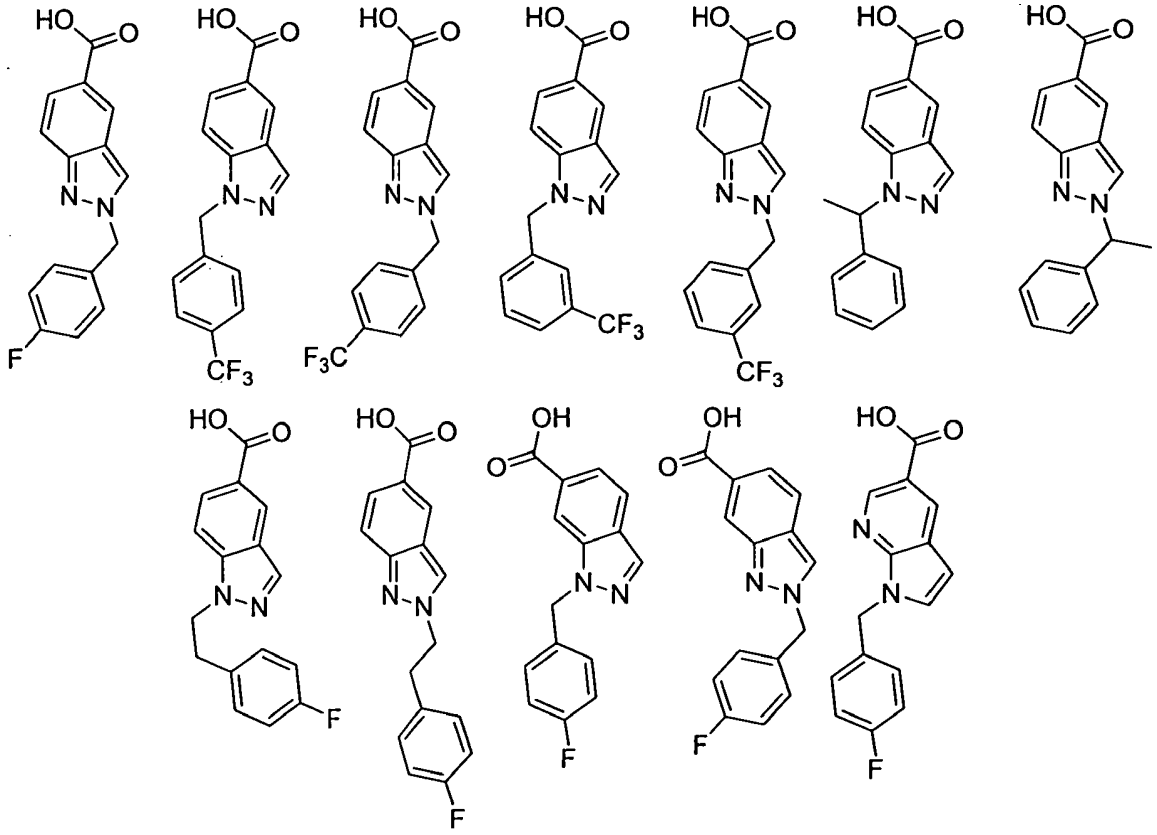
化合物 **72d**：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 7.07 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.27-7.34 (m, 2 H), 7.72 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 9.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.02-8.06 (m, 1 H), 8.48 (dd, J = 1.5, 0.9 Hz, 1 H). MS *m/z* ($M+H^+$) 299.1.

B.**1-(4-氟苯甲基)-1H-吲唑-5-羧酸, 72e**. 於攪拌中的化合物 **72c** (0.43 毫莫耳, 128 毫克)之 2.5 毫升 THF 和 0.5 毫升 MeOH 溶液中加入 3N NaOH 水溶液(2.62 毫莫耳, 0.87 毫升)及 0.5 毫升的水。於室溫攪拌至隔夜後，將混合物於真空下濃縮。將黃色的殘餘物溶於 10 毫升的水並以 HCl 水溶液酸化至 pH 2-3。將生成的沉澱經由濾紙盤真空過濾及以水清洗。將剩餘的物質於高真空以幫浦抽，得到 108 毫克(93%)的化合物 **72e** 為淡黃色固體。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 7.07 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.27-7.34 (m, 2 H), 7.72 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 9.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.02-8.06 (m, 1 H), 8.48 (dd, J = 1.5, 0.9 Hz, 1 H). MS *m/z* ($M+H^+$) 271.2.

C.**1-(4-氟苯甲基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑, 化合物 1029**. 標題化合物 **cpd 1029** 係使用實例 9 中所述之方法，在步驟 D 中以 **72e** 取代 **9c** 及以 HBTU 取代 HATU 所製備。$^1$H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$): δ 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 7.07 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.27-7.34 (m, 2 H), 7.72 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 9.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.02-8.06 (m, 1 H), 8.48 (dd, J = 1.5, 0.9 Hz, 1 H). MS *m/z* ($M+H^+$) 505.2.

依照上述實例 72 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列中間物化合物：



依照上述實例 72 之製程及以適當的試劑、起始物和熟習本項技術者熟知之純化方法替代，製備下列本發明化合物：

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1030 | 2-(4-氟苯甲基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2H-吲唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.19-3.30 (m, 4 H), 4.05 (d, J = 5.6 Hz, 3 H), 4.25-4.88 (m, 6 H), 5.66 (s, 2 H), 7.09 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.33-7.43 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.88 (m, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 505.2 |
| 1036 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[4-(三氟甲基)苯甲基]-1H-吲唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.24 (br. s., 4 H), 3.89-4.12 (m, 3 H), 4.25-4.85 (m, 6 H), 5.78 (s, 2 H), 7.37 (m, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.60 (m, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 555.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1037 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-[4-(三氟甲基)苯甲基]-2H-吲唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.18-3.41 (m, 4 H), 3.92-4.18 (m, 3 H), 4.27-4.86 (m, 6 H), 5.79 (s, 2 H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.58 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.70 (d, 1 H), 7.88 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 555.2 |
| 1038 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1-[3-(三氟甲基)苯甲基]-1H-吲唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.25 (br. s., 4 H), 3.89-4.13 (m, 3 H), 4.22-4.82 (m, 6 H), 5.78 (s, 2 H), 7.40-7.54 (m, 3 H), 7.58 (m, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.69 (m, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 555.2 |

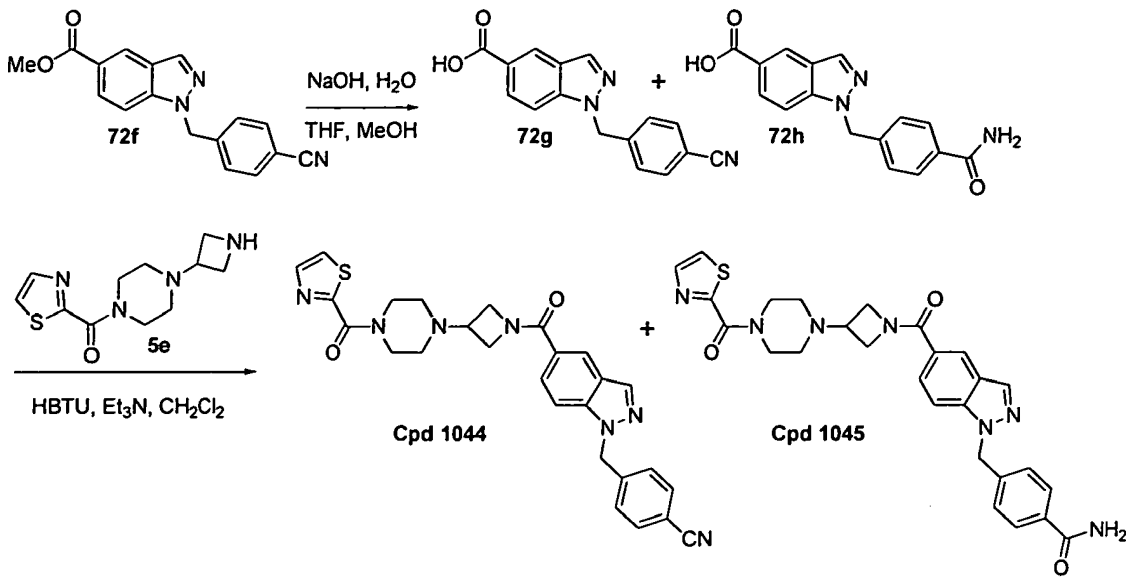
| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1039 | 5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2H-吲唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.30 (br. s., 4 H), 4.04 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 4.29-4.84 (m, 6 H), 5.78 (s, 2 H), 7.58 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 7.64 (br. s., 2 H), 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 555.2 |
| 1411 | 1-(1-苯基乙基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, 丙酮-$d_6$): δ 2.01 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.35 (br. s., 4 H), 4.07 (br. s., 2 H), 4.11-4.19 (m, 1 H), 4.25-4.53 (m, 2 H), 6 4.60 (br. s., 1 H), 4.68-4.96 (m, 3 H), 6.07 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.33-7.39 (m, 2 H), 7.58-7.68 (m, 2 H), 7.92 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501.1 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1040 | 2-(1-苯基乙基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2H-吲唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.04 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.20 (br. s., 4 H), 3.91-4.05 (m, 3 H), 4.25-4.63 (m, 4 H), 4.72 (br. s., 2 4 H), 5.94 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.25-7.39 (m, 5 H), 7.57 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 501.3 |
| 1043 | 1-(4-氟苯甲基)-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶<br>$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.49 (br. s., 4 H), 4.12 (br. s., 2 H), 4.23-4.33 (m, 1 H), 4.34-5.17 (m, 6 H), 5.56 (s, 2 H), 6.61 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 505.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1049 | 1-[2-(4-氟苯基)乙基]-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, 丙酮-$d_6$): δ 3.24 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.40 (br. s., 4 H), 4.09 (br. s., 2 H), 4.16-4.23 (m, 1 H), 4.31-4.65 (m, 4 H), 6 4.69 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.85 (br. s., 2 H), 6.96 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.19 (dd, J = 8.3, 5.6 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 519.2 |
| 1050 | 2-[2-(4-氟苯基)乙基]-5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2H-吲唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, 丙酮-$d_6$): δ 3.35 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.38-3.43 (m, 4 H), 4.09 (br. s., 2 H), 4.12-4.20 (m, 1 H), 4.31-4.69 (m, 4 6 H), 4.74 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.84 (br. s., 2 H), 7.01 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.21 (dd, J = 8.3, 5.6 Hz, 2 H), 7.55 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H)<br>MS *m/z* ($M+H^+$) 519.2 |

| 化合物 | 化合物名稱及數據 |
|---|---|
| 1051 | 1-(4-氟苯甲基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑<br>$^1$H NMR (400 MHz, 丙酮-$d_6$): δ 3.14-3.23 (m, 4 H), 3.91-4.00 (m, 1 H), 4.01-4.12 (m, 2 H), 4.26-4.56 (m, 3 H), 4.57-4.92 (m, 3 6 H), 5.74 (s, 2 H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.37-7.46 (m, 3 H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.89-7.95 (m, 2 H), 7.99 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H)<br>MS *m/z* (M+H$^+$) 505.2 |
| 1052 | 2-(4-氟苯甲基)-6-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-2H-吲唑<br>$^1$H NMR (400 MHz,丙酮-$d_6$): δ 3.21-3.30 (m, 4 H), 3.94-4.15 (m, 3 H), 4.28-4.52 (m, 2 H), 4.52-4.68 (m, 1 H), 4.68-4.93 (m, 3 6 H), 5.72 (s, 2 H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.34 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.45-7.52 (m, 2 H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H)<br>MS *m/z* (M+H$^+$) 505.2 |

實例 72a




D.**1-(4-氰基苯甲基)-1H-吲唑-5-羧酸甲酯, 72f**. 標題化合物 **72f** 係使用實例 72 中所述之製程，在步驟 D 中以 1H-吲唑-5-羧酸甲酯取代 **72a** 及以 4-(溴甲基)苯甲腈取代 **72b** 所製備。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.95 (s, 3 H), 5.67 (s, 2 H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 8.06 (dd, J = 8.9, 1.4 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H). $(M+H^+)$ 292.2

E.**1-(4-氰基苯甲基)-1H-吲唑-5-羧酸, 72g 及 1-(4-胺甲醯基苯甲基)-1H-吲唑-5-羧酸, 72h**. 於攪拌中的化合物 **72f** (0.35 毫莫耳, 102 毫克)之 2 毫升 THF 和 0.5 毫升 MeOH 溶液中加入 3N NaOH 水溶液(2.45 毫莫耳, 0.82 毫升)。於室溫攪拌至隔夜後，將混合物於真空下濃縮。將黃色的殘餘物溶於 15 毫升的水並以 HCl 水溶液酸化至 pH 1-2。將生成的沉澱經由濾紙盤真空過濾及以水清洗。將剩餘的物質於高真空以幫浦抽，得到 87 克的(如 LC/MS 所示)化合物 **72g** 和化合物 **72h** 白色固體之 3:1 混合物。

化合物 **72g** (極性較低)：MS *m/z* ($M+H^+$) 278.1. 化合物 **72h** (極性較高)：MS *m/z* ($M+H^+$) 296.

F.**4-{[5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑-1-基]甲基}苯甲腈，化合物 1045** 及 **4-{[5-({3-[4-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啡-1-基]吖丁啶-1-基}羰基)-1H-吲唑-1-基]甲基}苯甲醯胺，化合物 1044**. 標題化合物，**cpd 1045** 及 **cpd 1044** 係使用實例 9 中所述之方法，及在步驟 D 中，以上述步驟 E 中所製備之 **72g** 和 **72h** 混合物取代 **9c** 及以 HBTU 取代 HATU 所製備。將產物以製備式逆相層析分離得到 64 克的化合物 **1045** (極性較低)及 6.4 克的化合物 **1044**(極性較高)。

**化合物 1045**：$^1$H NMR (400 MHz, 丙酮-$d_6$): δ 3.24-3.49 (m, 4 H), 4.00-4.11 (m, 2 H), 4.11-4.20 (m, 1 H), 4.26-4.96 (m, 6 H), 5.85 (s, 2 H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.66-7.72 (m, 2 H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.92 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H)

**化合物 1044**: $^1$H NMR (400 MHz, 丙酮-$d_6$): δ 3.14 (br. s., 4 H), 3.87-3.96 (m, 1 H), 3.96-4.08 (m, 2 H), 4.35 (br. s., 2 H), 4.47-4.85 (m, 4 H), 5.78 (s, 2 H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.66 (s, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.91 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H)

## 生物實例

## 活體外之方法

實例 1

**MGL 酵素活性分析**

所有以大鼠為主之分析係在總體基 30 μL 之黑色 384-孔聚丙烯聚合酶鏈反應("PCR")微量盤(Abgene)中進行。基質 4-甲基傘形酮丁酸酯(4MU-B；Sigma)及經純化的突變型 MGL (mut-MGLL 11-313 L179S L186S)或經純化的野生型 MGL (wt-MGLL 6H-11-313)分別於含 150 mM NaCl 和 0.001% Tween 20 之 20 mM 1,4-哌哄二乙磺酸("PIPES")緩衝液(pH = 7.0)中稀釋。將式(I)化合物使用笛卡爾蜂鳥(Cartesian Hummingbird)預分散(50 nL)至分析盤中，之後加入 4MU-B (25 μL 的 1.2X 溶液至 10 μM 的最終濃度)，接著加入酵素(5 μL 的 6X 溶液至 5 nM 最終濃度)以引發反應。最終的化合物濃度範圍係從 17 至 0.0003 μM。於 37°C 分別以 335 和 440 nm 之激發和發射波長及 10 nm 帶寬(Safire$^2$, Tecan)監看因 4MU-B 裂解所導致的螢光變化，計 5 min。

使用 Excel 由方程式與部分活性的濃度反應圖之擬合(作為抑制劑濃度作用)，測定式(I)化合物之 $IC_{50}$ 值。

生物數據表 1

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 0.0283 | |
| 2 | 1 | 0.0081 | |
| 3 | 1 | 5.20 | |
| 4 | 1 | 0.731 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 5 | 1 | 0.0657 | 0.523 |
| 6 | 1 | 0.0080 | |
| 7 | 1 | 0.0346 | 0.131 |
| 8 | 1 | 0.101 | |
| 9 | 1 | 0.0087 | 0.0174 |
| 10 | 1 | 0.329 | |
| 11 | 1 | 2.86 | |
| 12 | 1 | 0.0470 | |
| 13 | 1 | 0.0200 | 0.0192 |
| 14 | 1 | 1.22 | |
| 15 | 1 | 2.18 | |
| 16 | 1 | 0.828 | |
| 17 | 1 | 14.3 | |
| 18 | 1 | 0.124 | |
| 19 | 1 | 0.979 | |
| 20 | 1 | 1.89 | |
| 21 | 1 | 2.35 | |
| 22 | 1 | 4.81 | |
| 23 | 1 | 2.78 | |
| 24 | 1 | 2.45 | |
| 25 | 1 | 2.29 | |
| 26 | 1 | 15.4 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 567 | 1 | 0.018 | 0.015 |
| 579 | 1 | | 0.065 |
| 581 | 1 | | 0.080 |
| 587 | 1 | 0.014 | 0.119 |
| 595 | 1 | 0.098 | 0.500 |
| 598 | 1 | | 0.979 |
| 1061 | 1 | | 0.006 |
| 1071 | 1 | | 0.008 |
| 1139 | 1 | | 0.027 |
| 1147 | 1 | | 0.032 |
| 1163 | 1 | 0.009 | 0.048 |
| 1174 | 1 | <0.005 | 0.066 |
| 1201 | 1 | 0.007 | 0.151 |
| 1248 | 1 | | 0.559 |
| 1356 | 1 | <0.005 | <0.005 |
| 1357 | 1 | <0.005 | <0.005 |
| 1358 | 1 | <0.005 | <0.005 |
| 1359 | 1 | <0.005 | <0.005 |
| 1360 | 1 | <0.005 | <0.005 |
| 1361 | 1 | | <0.005 |
| 1362 | 1 | | <0.005 |
| 1363 | 1 | | <0.005 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1364 | 1 | | <0.005 |
| 1366 | 1 | | <0.005 |
| 1382 | 1 | 0.069 | |
| 1408 | 1 | <0.005 | |
| 586 | 1b | | 0.112 |
| 596 | 1b | | 0.543 |
| 603 | 1b | | 1.722 |
| 630 | 1b | | 0.714 |
| 1062 | 1b | | 0.007 |
| 1072 | 1b | | 0.008 |
| 1073 | 1b | | 0.034 |
| 1089 | 1b | | 0.010 |
| 1097 | 1b | | 0.012 |
| 1105 | 1b | | 0.013 |
| 1107 | 1b | | 0.014 |
| 1120 | 1b | | 0.018 |
| 1121 | 1b | | 0.018 |
| 1126 | 1b | | 0.019 |
| 1127 | 1b | | 0.020 |
| 1128 | 1b | | 0.021 |
| 1134 | 1b | | 0.025 |
| 1135 | 1b | | 0.025 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1176 | 1b | | 0.070 |
| 1181 | 1b | | 0.077 |
| 1189 | 1b | | 0.097 |
| 1192 | 1b | | 0.109 |
| 1197 | 1b | | 0.133 |
| 1216 | 1b | | 0.216 |
| 1219 | 1b | | 0.235 |
| 1230 | 1b | | 0.307 |
| 1247 | 1b | | 0.539 |
| 1263 | 1b | | 0.968 |
| 1312 | 1b | | <0.00500035 |
| 1314 | 1b | | <0.00500035 |
| 1337 | 1b | | <0.00500035 |
| 1338 | 1b | | <0.00500035 |
| 1339 | 1b | | <0.00500035 |
| 1410 | 1b | | 0.089 |
| 656 | 1c | | 0.008 |
| 1079 | 1c | | 0.009 |
| 1184 | 1c | | 0.086 |
| 1199 | 1c | | 0.146 |
| 1141 | 1d | 0.010 | 0.028 |
| 1151 | 1d | | 0.037 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1158 | 1d | | 0.042 |
| 592 | 1e | 0.078 | 0.253 |
| 1125 | 1e | <0.00500035 | 0.019 |
| 1187 | 1e | <0.00500035 | 0.092 |
| 629 | 1f | | 0.053 |
| 1180 | 1f | | 0.075 |
| 1313 | 1f | | <0.00500035 |
| 1409 | 1g | | |
| 27 | 2 | 14.5 | |
| 487 | 1a | <0.005 | 0.0104 |
| 28 | 2 | 1.63 | |
| 29 | 2 | 0.363 | |
| 30 | 2 | 0.670 | |
| 31 | 2 | 5.07 | |
| 32 | 2 | 0.761 | |
| 33 | 2 | 0.633 | |
| 34 | 2 | 1.38 | |
| 35 | 2 | 0.459 | |
| 36 | 2 | 0.115 | |
| 37 | 2 | 0.117 | 5.99 |
| 38 | 2 | 0.666 | |
| 39 | 2 | 0.0317 | 0.0147 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 40 | 2 | 0.0491 | |
| 41 | 2 | 0.0322 | |
| 42 | 2 | 0.354 | |
| 43 | 2 | 0.0310 | 1.26 |
| 44 | 2 | 0.0700 | |
| 45 | 2 | 3.42 | |
| 46 | 2 | 3.43 | |
| 47 | 2 | 0.129 | 0.129 |
| 48 | 2 | 0.551 | |
| 49 | 2 | 5.78 | |
| 50 | 2 | 8.71 | |
| 51 | 2 | 0.227 | |
| 52 | 2 | 1.94 | |
| 53 | 2 | 0.988 | |
| 54 | 2 | 0.223 | |
| 55 | 2 | 0.307 | |
| 56 | 2 | 13.8 | |
| 57 | 2 | 5.24 | |
| 58 | 2 | 2.63 | |
| 59 | 2 | 3.38 | |
| 60 | 2 | 2.66 | |
| 461 | 2 | 5.28 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 462 | 2 | 5.05 | |
| 463 | 2 | 9.63 | |
| 464 | 2 | 5.82 | |
| 465 | 2 | 8.27 | |
| 466 | 2 | 10.9 | |
| 467 | 2 | 9.82 | |
| 468 | 2 | 2.70 | |
| 469 | 2 | 2.25 | |
| 470 | 2 | 7.06 | |
| 471 | 2 | 3.38 | |
| 472 | 2 | 9.73 | |
| 531 | 2 | 0.766 | |
| 539 | 2 | 11.476 | |
| 541 | 2 | 13.059 | |
| 559 | 2 | 1.287 | |
| 562 | 2 | 13.474 | |
| 565 | 2 | 11.392 | |
| 622 | 2 | 1.360 | |
| 627 | 2 | 13.225 | |
| 628 | 2 | 13.502 | |
| 954 | 2 | | 2.743 |
| 1266 | 2 | | 1.083 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1284 | 2 | | 2.292 |
| 1404 | 2 | 13.286 | |
| 1482 | 2 | >16.9981 | |
| 1483 | 2 | >16.6686 | |
| 1485 | 2 | | >16.6686 |
| 1464 | 2 | >16.6686 | |
| 61 | 3 | 0.0385 | |
| 676 | 3 | <0.005 | 0.021 |
| 703 | 3 | 0.014 | 0.088 |
| 716 | 3 | 0.023 | 0.140 |
| 722 | 3 | 0.051 | 0.180 |
| 741 | 3 | 0.038 | 0.298 |
| 753 | 3 | 0.075 | 0.434 |
| 921 | 3 | 6.331 | |
| 1067 | 3 | <0.005 | 0.007 |
| 1166 | 3 | | 0.052 |
| 1235 | 3 | 0.030 | 0.360 |
| 1236 | 3 | 0.042 | 0.390 |
| 1242 | 3 | 0.146 | 0.461 |
| 1243 | 3 | | 0.463 |
| 1246 | 3 | 0.207 | 0.506 |
| 1276 | 3 | 0.650 | 1.764 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1283 | 3 | 0.063 | 2.171 |
| 1292 | 3 | 0.244 | 3.070 |
| 1383 | 3 | 0.081 | |
| 1400 | 3 | 5.929 | |
| 1401 | 3 | 8.843 | |
| 1402 | 3 | 9.972 | |
| 62 | 4 | 2.95 | |
| 63 | 4 | 4.84 | |
| 64 | 4 | 2.29 | |
| 65 | 4 | 0.893 | |
| 66 | 4 | 1.40 | |
| 67 | 4 | 0.134 | |
| 68 | 4 | 12.7 | |
| 69 | 4 | 4.31 | |
| 70 | 4 | 4.83 | |
| 71 | 4 | 7.58 | |
| 72 | 4 | 0.0270 | 0.326 |
| 73 | 4 | 1.54 | |
| 74 | 4 | 3.34 | |
| 75 | 4 | 0.0939 | |
| 76 | 4 | 2.43 | |
| 77 | 4 | 0.0478 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 78 | 4 | 0.607 | |
| 79 | 4 | 0.125 | |
| 80 | 4 | 4.85 | |
| 81 | 4 | 0.227 | |
| 82 | 4 | 0.466 | |
| 83 | 4 | 0.0989 | |
| 474 | 4 | 4.68 | |
| 473 | 4 | 9.79 | |
| 84 | 4 | 4.67 | |
| 85 | 4 | 4.17 | |
| 86 | 4 | 3.92 | |
| 87 | 4 | 4.81 | |
| 88 | 4 | 1.95 | |
| 89 | 4 | 1.76 | |
| 90 | 4 | 14.7 | |
| 91 | 4 | 1.87 | |
| 92 | 4 | 13.6 | |
| 93 | 4 | 3.93 | |
| 94 | 4 | 1.88 | |
| 95 | 4 | 0.669 | |
| 96 | 4 | 14.0 | |
| 97 | 4 | 0.920 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 98 | 4 | 4.58 | |
| 99 | 4 | 6.36 | |
| 100 | 4 | 3.50 | |
| 101 | 4 | 0.299 | |
| 102 | 4 | 3.04 | |
| 103 | 4 | 8.93 | |
| 104 | 4 | 3.90 | |
| 105 | 4 | 2.97 | |
| 106 | 4 | 0.539 | |
| 107 | 4 | 1.12 | |
| 108 | 4 | 8.63 | |
| 109 | 4 | 0.0385 | |
| 110 | 4 | 1.22 | |
| 111 | 4 | 14.0 | |
| 496 | 4 | 1.30 | |
| 558 | 4 | 0.410 | |
| 618 | 4 | 0.140 | |
| 619 | 4 | 0.142 | |
| 620 | 4 | 0.153 | |
| 621 | 4 | 0.271 | |
| 623 | 4 | 2.423 | |
| 624 | 4 | 4.687 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 625 | 4 | 9.761 | |
| 626 | 4 | 12.74 | |
| 133 | 5 | <0.005 | 0.0673 |
| 134 | 5 | 0.0114 | |
| 135 | 5 | <0.005 | |
| 136 | 5 | <0.005 | |
| 137 | 5 | 0.0073 | |
| 138 | 5 | <0.005 | |
| 139 | 5 | 0.968 | |
| 140 | 5 | 0.653 | |
| 141 | 5 | 0.412 | |
| 142 | 5 | 1.55 | |
| 143 | 5 | 7.14 | |
| 144 | 5 | 4.68 | |
| 145 | 5 | 2.69 | |
| 146 | 5 | 0.518 | |
| 147 | 5 | <0.005 | |
| 148 | 5 | <0.005 | <0.005 |
| 149 | 5 | 0.249 | 0.0769 |
| 150 | 5 | 0.0058 | <0.005 |
| 151 | 5 | 0.114 | |
| 152 | 5 | 3.51 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 153 | 5 | 0.355 | |
| 154 | 5 | 0.127 | |
| 155 | 5 | 3.75 | |
| 156 | 5 | 1.54 | |
| 157 | 5 | 0.853 | |
| 158 | 5 | 0.0339 | 0.657 |
| 159 | 5 | 0.682 | |
| 160 | 5 | 2.54 | |
| 161 | 5 | 0.0050 | 0.0117 |
| 162 | 5 | <0.005 | |
| 163 | 5 | 0.0239 | |
| 164 | 5 | 0.0100 | |
| 165 | 5 | 0.451 | |
| 166 | 5 | <0.005 | <0.005 |
| 167 | 5 | 0.0500 | 0.0152 |
| 168 | 5 | 0.0059 | <0.005 |
| 169 | 5 | 5.55 | |
| 170 | 5 | 0.0679 | |
| 171 | 5 | 0.380 | |
| 172 | 5 | 0.0088 | 0.0073 |
| 475 | 5 | 0.234 | |
| 476 | 5 | 0.0443 | 0.338 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 477 | 5 | 1.38 | |
| 478 | 5 | 3.12 | |
| 479 | 5 | 2.82 | |
| 298 | 5 | 1.16 | |
| 112 | 5 | 1.08 | |
| 113 | 5 | 0.587 | |
| 114 | 5 | 0.840 | |
| 115 | 5 | 0.0180 | 0.0117 |
| 116 | 5 | 1.49 | |
| 117 | 5 | 0.396 | 4.23 |
| 489 | 5 | <0.005 | 0.0090 |
| 490 | 5 | <0.005 | 0.0223 |
| 485 | 5 | <0.005 | 0.102 |
| 502 | 5 | 6.091 | |
| 503 | 5 | 0.152 | |
| 517 | 5 | 0.073 | 1.340 |
| 523 | 5 | | 3.135 |
| 524 | 5 | | 4.368 |
| 526 | 5 | | 8.102 |
| 610 | 5 | | 10.347 |
| 611 | 5 | | 13.253 |
| 636 | 5 | | 0.021 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 637 | 5 | | 0.041 |
| 638 | 5 | | 0.189 |
| 639 | 5 | | 0.419 |
| 640 | 5 | | 15.944 |
| 641 | 5 | | <0.005 |
| 643 | 5 | 0.411 | |
| 644 | 5 | 3.086 | |
| 646 | 5 | | 7.158 |
| 648 | 5 | 0.018 | |
| 655 | 5 | | 0.008 |
| 658 | 5 | | 0.009 |
| 667 | 5 | | 0.014 |
| 669 | 5 | | 0.015 |
| 672 | 5 | | 0.017 |
| 675 | 5 | | 0.019 |
| 678 | 5 | | 0.022 |
| 682 | 5 | | 0.030 |
| 687 | 5 | | 0.044 |
| 688 | 5 | | 0.044 |
| 693 | 5 | | 0.047 |
| 694 | 5 | | 0.047 |
| 696 | 5 | | 0.059 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 698 | 5 | | 0.065 |
| 702 | 5 | | 0.303 |
| 710 | 5 | | 0.123 |
| 719 | 5 | | 0.154 |
| 721 | 5 | | 0.173 |
| 726 | 5 | | 0.218 |
| 727 | 5 | | 0.219 |
| 728 | 5 | | 0.231 |
| 730 | 5 | | 0.238 |
| 731 | 5 | | 0.238 |
| 732 | 5 | | 0.239 |
| 733 | 5 | | 0.240 |
| 735 | 5 | | 0.268 |
| 739 | 5 | | 0.290 |
| 740 | 5 | | 0.294 |
| 743 | 5 | | 0.324 |
| 744 | 5 | | 0.335 |
| 746 | 5 | | 0.373 |
| 747 | 5 | | 0.377 |
| 748 | 5 | | 0.384 |
| 750 | 5 | | 0.395 |
| 751 | 5 | | 0.402 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 754 | 5 | | 0.447 |
| 755 | 5 | | 0.468 |
| 756 | 5 | | 0.519 |
| 758 | 5 | | 0.535 |
| 760 | 5 | | 0.581 |
| 762 | 5 | | 0.632 |
| 763 | 5 | | 0.635 |
| 764 | 5 | | 0.636 |
| 766 | 5 | | 0.680 |
| 768 | 5 | | 0.697 |
| 770 | 5 | | 0.740 |
| 772 | 5 | | 0.799 |
| 774 | 5 | | 0.848 |
| 776 | 5 | | 0.902 |
| 779 | 5 | | 0.944 |
| 781 | 5 | | 1.042 |
| 782 | 5 | | 1.066 |
| 783 | 5 | | 1.086 |
| 785 | 5 | | 1.190 |
| 786 | 5 | | 1.203 |
| 787 | 5 | | 1.209 |
| 788 | 5 | | 1.227 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 791 | 5 | | 1.448 |
| 792 | 5 | | 1.458 |
| 793 | 5 | | 1.460 |
| 794 | 5 | | 1.469 |
| 795 | 5 | | 1.502 |
| 796 | 5 | | 1.529 |
| 797 | 5 | | 1.596 |
| 799 | 5 | | 1.667 |
| 800 | 5 | | 1.696 |
| 804 | 5 | 0.058 | 1.993 |
| 808 | 5 | | 2.076 |
| 809 | 5 | | 2.104 |
| 814 | 5 | | 2.434 |
| 815 | 5 | | 2.492 |
| 816 | 5 | | 2.636 |
| 818 | 5 | | 2.702 |
| 821 | 5 | | 2.847 |
| 823 | 5 | | 2.970 |
| 824 | 5 | | 3.120 |
| 825 | 5 | | 3.148 |
| 826 | 5 | | 3.287 |
| 827 | 5 | | 3.308 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 828 | 5 | | 3.733 |
| 830 | 5 | | 3.942 |
| 831 | 5 | | 4.097 |
| 835 | 5 | | 4.705 |
| 836 | 5 | | 4.756 |
| 838 | 5 | | 5.113 |
| 839 | 5 | | 5.135 |
| 840 | 5 | | 5.155 |
| 842 | 5 | | 5.526 |
| 843 | 5 | | 5.531 |
| 844 | 5 | | 6.104 |
| 845 | 5 | | 6.421 |
| 846 | 5 | | 6.448 |
| 848 | 5 | | 6.902 |
| 849 | 5 | | 7.011 |
| 850 | 5 | | 7.278 |
| 852 | 5 | | 8.078 |
| 853 | 5 | | 8.344 |
| 854 | 5 | >16.6686 | 8.414 |
| 855 | 5 | | 8.435 |
| 857 | 5 | | 8.724 |
| 859 | 5 | | 8.815 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 860 | 5 | | 8.819 |
| 862 | 5 | | 9.510 |
| 863 | 5 | | 10.158 |
| 864 | 5 | | 10.221 |
| 865 | 5 | | 10.287 |
| 868 | 5 | | 12.112 |
| 871 | 5 | | 13.323 |
| 873 | 5 | | 14.703 |
| 874 | 5 | | 15.209 |
| 886 | 5 | | <0.005 |
| 887 | 5 | | <0.005 |
| 888 | 5 | | <0.005 |
| 889 | 5 | | <0.005 |
| 890 | 5 | | <0.005 |
| 891 | 5 | | <0.005 |
| 892 | 5 | | <0.005 |
| 893 | 5 | | <0.005 |
| 894 | 5 | | <0.005 |
| 905 | 5 | 0.015 | |
| 910 | 5 | 0.194 | |
| 912 | 5 | 0.472 | |
| 915 | 5 | 0.944 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 923 | 5 | 8.756 | |
| 925 | 5 | 9.968 | |
| 926 | 5 | 10.457 | |
| 946 | 5 | | 1.001 |
| 947 | 5 | | 1.065 |
| 952 | 5 | | 0.012 |
| 953 | 5 | | >16.6686 |
| 965 | 5 | 0.037 | |
| 966 | 5 | 0.222 | |
| 993 | 5 | | 1.514 |
| 1000 | 5 | | 0.111 |
| 1001 | 5 | | 1.403 |
| 1002 | 5 | | 5.292 |
| 1003 | 5 | | 1.613 |
| 1004 | 5 | | 0.167 |
| 1017 | 5 | | 0.035 |
| 1041 | 5 | | 0.019 |
| 1042 | 5 | | 5.274 |
| 1053 | 5 | | 0.018 |
| 1082 | 5 | | 0.009 |
| 1083 | 5 | | 0.009 |
| 1103 | 5 | | 0.013 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1119 | 5 | | 0.017 |
| 1122 | 5 | | 0.018 |
| 1123 | 5 | | 0.019 |
| 1146 | 5 | | 0.032 |
| 1150 | 5 | <0.005 | 0.036 |
| 1156 | 5 | | 0.041 |
| 1164 | 5 | | 0.048 |
| 1179 | 5 | | 0.073 |
| 1194 | 5 | | 0.118 |
| 1202 | 5 | | 0.152 |
| 1203 | 5 | | 0.153 |
| 1214 | 5 | | 0.209 |
| 1218 | 5 | | 0.222 |
| 1223 | 5 | | 0.267 |
| 1225 | 5 | | 0.273 |
| 1245 | 5 | | 0.500 |
| 1249 | 5 | | 0.605 |
| 1271 | 5 | | 1.568 |
| 1272 | 5 | | 1.608 |
| 1287 | 5 | | 2.450 |
| 1293 | 5 | | 3.172 |
| 1297 | 5 | | 3.311 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1298 | 5 | | 3.850 |
| 1299 | 5 | | 3.856 |
| 1300 | 5 | | 4.135 |
| 1301 | 5 | | 4.608 |
| 1305 | 5 | | 6.676 |
| 1307 | 5 | | 8.776 |
| 1326 | 5 | | <0.005 |
| 1327 | 5 | | <0.005 |
| 1328 | 5 | | <0.005 |
| 1329 | 5 | | <0.005 |
| 1330 | 5 | | <0.005 |
| 1331 | 5 | | <0.005 |
| 1332 | 5 | | <0.005 |
| 1333 | 5 | | <0.005 |
| 1334 | 5 | | <0.005 |
| 1378 | 5 | 0.009 | |
| 1379 | 5 | 0.022 | |
| 1381 | 5 | 0.065 | |
| 1384 | 5 | 0.092 | |
| 1385 | 5 | 0.152 | |
| 1386 | 5 | 0.180 | |
| 1392 | 5 | 0.693 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1395 | 5 | 0.866 | |
| 1396 | 5 | 1.159 | |
| 1397 | 5 | 1.165 | |
| 1403 | 5 | 12.331 | |
| 1407 | 5 | <0.005 | |
| 1412 | 5 | | 0.087 |
| 1442 | 5 | | >16.6686 |
| 1444 | 5 | | >16.6686 |
| 1445 | 5 | | >16.6686 |
| 1491 | 5 | | >16.6686 |
| 1460 | 5 | | >16.6686 |
| 1434 | 5 | | >16.6686 |
| 1477 | 5 | >16.6686 | |
| 1432 | 5 | | >16.6686 |
| 1489 | 5 | >16.6686 | >16.6686 |
| 1490 | 5 | | >16.6686 |
| 1481 | 5 | >16.6686 | |
| 1436 | 5 | >16.6686 | >16.6686 |
| 1473 | 5 | | >16.6686 |
| 1475 | 5 | | >16.6686 |
| 1446 | 5 | | >16.6686 |
| 1447 | 5 | | >16.6686 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1448 | 5 | | >16.6686 |
| 1449 | 5 | | >16.6686 |
| 1450 | 5 | | >16.6686 |
| 1451 | 5 | | >16.6686 |
| 1452 | 5 | | >16.6686 |
| 1453 | 5 | | >16.6686 |
| 173 | 6 | 0.532 | |
| 174 | 6 | 0.0062 | |
| 175 | 6 | <0.005 | <0.005 |
| 176 | 6 | <0.005 | |
| 177 | 6 | 0.0088 | |
| 178 | 6 | <0.005 | |
| 179 | 6 | 0.0069 | |
| 180 | 6 | <0.005 | |
| 181 | 6 | <0.005 | |
| 182 | 6 | <0.005 | |
| 183 | 6 | <0.005 | |
| 184 | 6 | 0.0385 | |
| 185 | 6 | 2.63 | |
| 186 | 6 | 0.0068 | 0.0184 |
| 187 | 6 | 0.546 | |
| 188 | 6 | 0.0409 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 189 | 6 | 0.651 | |
| 190 | 6 | 2.51 | |
| 191 | 6 | 1.46 | |
| 192 | 6 | 2.36 | |
| 193 | 6 | 0.460 | |
| 194 | 6 | 0.553 | |
| 195 | 6 | 0.0824 | |
| 196 | 6 | 0.0159 | 0.216 |
| 197 | 6 | 0.931 | |
| 198 | 6 | 0.211 | |
| 199 | 6 | 5.46 | |
| 200 | 6 | 0.168 | |
| 201 | 6 | 1.57 | |
| 202 | 6 | 0.477 | |
| 203 | 6 | 1.05 | |
| 204 | 6 | 0.371 | |
| 205 | 6 | 0.0189 | |
| 206 | 6 | 1.36 | |
| 207 | 6 | 0.0098 | |
| 208 | 6 | 0.0190 | 0.0920 |
| 209 | 6 | 0.0170 | |
| 210 | 6 | 0.0101 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL、突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 211 | 6 | 0.0143 | |
| 212 | 6 | <0.005 | <0.005 |
| 213 | 6 | <0.005 | |
| 214 | 6 | <0.005 | |
| 215 | 6 | 0.0540 | |
| 216 | 6 | 0.0113 | |
| 217 | 6 | 0.561 | |
| 218 | 6 | 0.0200 | |
| 219 | 6 | 0.0145 | 0.0320 |
| 220 | 6 | <0.005 | |
| 221 | 6 | <0.005 | |
| 222 | 6 | 0.242 | |
| 223 | 6 | 0.0164 | |
| 224 | 6 | <0.005 | |
| 225 | 6 | 0.0523 | 0.0547 |
| 226 | 6 | 0.0696 | |
| 227 | 6 | <0.005 | 0.0070 |
| 228 | 6 | 0.0204 | <0.005 |
| 229 | 6 | <0.005 | <0.005 |
| 230 | 6 | 0.0116 | |
| 231 | 6 | 0.516 | |
| 232 | 6 | <0.005 | 0.0829 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 233 | 6 | 1.78 | |
| 234 | 6 | 0.157 | |
| 235 | 6 | 1.70 | |
| 236 | 6 | 0.499 | |
| 237 | 6 | <0.005 | <0.005 |
| 238 | 6 | 0.0516 | |
| 239 | 6 | <0.005 | 0.0100 |
| 240 | 6 | <0.005 | 0.0508 |
| 241 | 6 | 0.0070 | |
| 242 | 6 | <0.005 | |
| 243 | 6 | 0.0057 | |
| 244 | 6 | <0.005 | |
| 245 | 6 | <0.005 | 0.0164 |
| 246 | 6 | 0.0200 | |
| 247 | 6 | <0.005 | |
| 248 | 6 | <0.005 | 0.0070 |
| 249 | 6 | 0.0120 | |
| 250 | 6 | <0.005 | <0.005 |
| 251 | 6 | <0.005 | 0.0170 |
| 252 | 6 | 0.0125 | 0.0808 |
| 253 | 6 | <0.005 | 0.0494 |
| 254 | 6 | <0.005 | <0.005 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 255 | 6 | 0.0102 | |
| 256 | 6 | 0.0110 | 0.0134 |
| 257 | 6 | <0.005 | <0.005 |
| 258 | 6 | <0.005 | |
| 259 | 6 | 0.0060 | |
| 260 | 6 | 0.0089 | |
| 261 | 6 | <0.005 | 0.0084 |
| 262 | 6 | <0.005 | <0.005 |
| 263 | 6 | <0.005 | 0.0285 |
| 264 | 6 | 0.0050 | |
| 265 | 6 | <0.005 | 0.0190 |
| 266 | 6 | <0.005 | 0.0498 |
| 267 | 6 | <0.005 | |
| 268 | 6 | 0.0544 | |
| 488 | 6 | 0.0173 | 0.382 |
| 1070 | 6 | <0.005 | 0.008 |
| 1102 | 6 | <0.005 | 0.013 |
| 269 | 7 | 0.215 | |
| 270 | 7 | 0.289 | |
| 271 | 7 | 0.210 | |
| 272 | 7 | 2.71 | |
| 273 | 7 | 0.0872 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 274 | 7 | 0.0705 | |
| 275 | 7 | 1.07 | |
| 276 | 7 | 0.341 | |
| 277 | 7 | 4.70 | |
| 278 | 7 | 4.18 | |
| 279 | 7 | 0.640 | |
| 280 | 7 | 0.141 | |
| 281 | 7 | 0.0930 | |
| 282 | 7 | <0.005 | |
| 283 | 7 | 0.0222 | |
| 284 | 7 | 4.88 | |
| 285 | 7 | 13.2 | |
| 286 | 7 | 0.150 | |
| 287 | 7 | 6.81 | |
| 288 | 7 | 3.54 | |
| 289 | 7 | 6.56 | |
| 290 | 7 | 0.0600 | |
| 291 | 7 | 0.0071 | |
| 292 | 7 | 2.59 | |
| 293 | 7 | 0.380 | |
| 294 | 7 | 0.638 | |
| 295 | 7 | 2.13 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 296 | 7 | 1.04 | |
| 297 | 7 | 0.358 | |
| 299 | 8 | 0.683 | |
| 300 | 8 | 6.99 | |
| 301 | 8 | 0.326 | |
| 302 | 8 | 0.143 | |
| 303 | 8 | 0.314 | 0.173 |
| 304 | 8 | 0.358 | |
| 305 | 8 | 0.132 | |
| 306 | 8 | 0.666 | |
| 307 | 8 | 0.408 | |
| 308 | 8 | 6.07 | |
| 309 | 8 | 1.17 | |
| 310 | 8 | 0.0842 | |
| 311 | 8 | 0.0640 | |
| 312 | 8 | 0.0065 | |
| 480 | 8 | 3.38 | |
| 1057 | 8 | | 0.006 |
| 1078 | 8 | | 0.009 |
| 1085 | 8 | | 0.009 |
| 1087 | 8 | | 0.009 |
| 1094 | 8 | | 0.011 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1112 | 8 | | 0.016 |
| 1118 | 8 | | 0.016 |
| 1140 | 8 | | 0.027 |
| 1143 | 8 | | 0.030 |
| 1145 | 8 | | 0.031 |
| 1169 | 8 | | 0.055 |
| 1217 | 8 | | 0.220 |
| 1222 | 8 | | 0.266 |
| 1232 | 8 | | 0.326 |
| 1256 | 8 | | 0.808 |
| 1258 | 8 | | 0.829 |
| 1262 | 8 | | 0.950 |
| 1269 | 8 | | 1.264 |
| 1308 | 8 | | 9.277 |
| 1310 | 8 | | 11.649 |
| 1324 | 8 | | <0.005 |
| 1325 | 8 | | <0.005 |
| 1335 | 8 | | <0.005 |
| 1336 | 8 | | <0.005 |
| 1398 | 8 | 1.222 | |
| 1423 | 8 | | 0.278 |
| 1424 | 8 | | 0.075 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1425 | 8 | | 0.009 |
| 1426 | 8 | | <0.005 |
| 1427 | 8 | | 0.006 |
| 1428 | 8 | | 0.014 |
| 1429 | 8 | | 0.036 |
| 186-A | 8 | | 0.010 |
| 567-A | 8 | | 0.028 |
| 1478 | 8 | >16.6686 | |
| 1465 | 8 | | >16.6686 |
| 313 | 9 | <0.005 | |
| 314 | 9 | 0.0100 | <0.005 |
| 315 | 9 | 5.00 | |
| 316 | 9 | <0.005 | <0.005 |
| 317 | 9 | 0.0050 | <0.005 |
| 318 | 9 | <0.005 | 0.0139 |
| 319 | 9 | 0.0088 | |
| 320 | 9 | 8.53 | |
| 321 | 9 | 0.0378 | |
| 322 | 9 | 13.7 | |
| 606 | 9 | | 2.038 |
| 647 | 9 | | 12.723 |
| 654 | 9 | | 0.007 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 681 | 9 | | 0.027 |
| 713 | 9 | | 0.135 |
| 718 | 9 | | 0.148 |
| 723 | 9 | | 0.181 |
| 745 | 9 | | 0.342 |
| 767 | 9 | | 0.691 |
| 775 | 9 | | 0.862 |
| 806 | 9 | | 2.052 |
| 812 | 9 | | 2.192 |
| 817 | 9 | | 2.700 |
| 820 | 9 | | 2.815 |
| 822 | 9 | | 2.856 |
| 829 | 9 | | 3.905 |
| 832 | 9 | | 4.239 |
| 856 | 9 | | 8.486 |
| 918 | 9 | 2.891 | |
| 1054 | 9 | | 0.005 |
| 1055 | 9 | | 0.005 |
| 1056 | 9 | | 0.006 |
| 1068 | 9 | | 0.007 |
| 1077 | 9 | | 0.008 |
| 1088 | 9 | | 0.010 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1090 | 9 | | 0.010 |
| 1106 | 9 | | 0.014 |
| 1110 | 9 | | 0.015 |
| 1116 | 9 | | 0.016 |
| 1129 | 9 | | 0.021 |
| 1131 | 9 | | 0.022 |
| 1152 | 9 | | 0.038 |
| 1153 | 9 | | 0.039 |
| 1178 | 9 | | 0.071 |
| 1198 | 9 | | 0.143 |
| 1224 | 9 | | 0.270 |
| 1226 | 9 | | 0.282 |
| 1233 | 9 | | 0.343 |
| 1261 | 9 | | 0.932 |
| 1275 | 9 | | 1.722 |
| 1277 | 9 | | 1.834 |
| 1279 | 9 | | 1.902 |
| 1286 | 9 | | 2.417 |
| 1295 | 9 | | 3.278 |
| 1302 | 9 | | 4.948 |
| 1306 | 9 | | 8.151 |
| 1320 | 9 | | <0.005 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1367 | 9 | | <0.005 |
| 1368 | 9 | | <0.005 |
| 1369 | 9 | | <0.005 |
| 1370 | 9 | | <0.005 |
| 1371 | 9 | | <0.005 |
| 1372 | 9 | | <0.005 |
| 1373 | 9 | | <0.005 |
| 1413 | 9 | | 0.015 |
| 1492 | 9 | | >16.6686 |
| 1499 | 9 | | >16.6686 |
| 118 | 9b | 0.664 | |
| 119 | 9b | 3.17 | |
| 120 | 9b | 0.0783 | |
| 121 | 9b | 1.91 | |
| 122 | 9b | 5.97 | |
| 123 | 9b | 0.591 | |
| 124 | 9b | 0.118 | 0.321 |
| 125 | 9b | 0.322 | |
| 126 | 9b | 0.0510 | 0.0200 |
| 127 | 9b | 0.499 | |
| 128 | 9b | 0.0045 | |
| 129 | 9b | 0.281 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 130 | 9b | 0.823 | |
| 131 | 9b | 0.0767 | |
| 132 | 9b | 0.880 | |
| 568 | 9b | | 0.072 |
| 569 | 9b | | 0.021 |
| 571 | 9b | | 0.028 |
| 573 | 9b | | 0.046 |
| 577 | 9b | | 0.052 |
| 578 | 9b | | 0.063 |
| 580 | 9b | | 0.069 |
| 583 | 9b | | 0.104 |
| 584 | 9b | | 0.105 |
| 590 | 9b | | 0.186 |
| 599 | 9b | | 1.031 |
| 617 | 9b | 0.102 | |
| 566 | 9c | | 0.014 |
| 1375 | 9c | | <0.005 |
| 1421 | 9c | | <0.005 |
| 582 | 9d | | 0.097 |
| 588 | 9d | | 0.142 |
| 594 | 9d | | 0.449 |
| 1109 | 9d | | 0.015 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1113 | 9d | | 0.016 |
| 1133 | 9d | | 0.024 |
| 1159 | 9d | | 0.045 |
| 1171 | 9d | | 0.063 |
| 1177 | 9d | | 0.063 |
| 1182 | 9d | | 0.079 |
| 633 | 9e | | 0.062 |
| 1115 | 9e | | 0.016 |
| 575 | 9f | | 0.051 |
| 576 | 9f | | 0.051 |
| 1080 | 9f | | 0.009 |
| 1374 | 9f | | <0.005 |
| 1376 | 9f | | <0.005 |
| 1419 | 9f | | <0.005 |
| 1420 | 9f | | 0.005 |
| 1422 | 9f | | 0.014 |
| 1165 | 9g | | 0.051 |
| 1210 | 9g | | 0.195 |
| 819 | 9h | | 2.790 |
| 601 | 9i | 0.490 | 1.552 |
| 602 | 9i | 0.302 | 1.717 |
| 607 | 9i | 0.894 | 2.905 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 608 | 9i | 0.766 | 4.166 |
| 609 | 9i | 0.735 | 4.332 |
| 980 | 9i | 2.442 | 6.792 |
| 989 | 9i | 1.566 | |
| 990 | 9i | 3.870 | |
| 991 | 9i | 0.564 | |
| 1252 | 9i | 0.136 | 0.706 |
| 1255 | 9i | <0.005 | 0.769 |
| 1290 | 9i | 0.187 | 2.700 |
| 1387 | 9i | 0.300 | |
| 1388 | 9i | 0.351 | |
| 1389 | 9i | 0.379 | |
| 1390 | 9i | 0.461 | |
| 1391 | 9i | 0.505 | |
| 1393 | 9i | 0.726 | |
| 1394 | 9i | 0.756 | |
| 1399 | 9i | 2.373 | |
| 1154 | 9j | <0.005 | 0.040 |
| 1173 | 9j | | 0.065 |
| 1190 | 9j | | 0.099 |
| 1191 | 9j | | 0.105 |
| 1193 | 9j | | 0.116 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1220 | 9j | | 0.255 |
| 1237 | 9j | | 0.393 |
| 1238 | 9j | <0.005 | 0.437 |
| 1251 | 9j | | 0.684 |
| 1254 | 9j | 0.023 | 0.765 |
| 1257 | 9j | | 0.827 |
| 1282 | 9j | 0.019 | 2.072 |
| 323 | 10 | 0.0110 | |
| 324 | 10 | <0.005 | <0.005 |
| 325 | 10 | 0.0150 | 0.0695 |
| 686 | 10 | | 0.039 |
| 749 | 10 | | 0.387 |
| 778 | 10 | | 0.933 |
| 801 | 10 | | 1.712 |
| 833 | 10 | | 4.562 |
| 650 | 10a | | 0.006 |
| 666 | 10a | | 0.013 |
| 670 | 10a | | 0.015 |
| 900 | 10a | | <0.005 |
| 659 | 10b | | 0.009 |
| 697 | 10b | | 0.062 |
| 901 | 10b | | <0.005 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 902 | 10b | | <0.005 |
| 326 | 11 | <0.005 | <0.005 |
| 327 | 11 | 0.0089 | |
| 328 | 11 | 0.0540 | |
| 329 | 11 | 0.0358 | 1.22 |
| 330 | 11 | 0.0440 | 0.308 |
| 331 | 11 | <0.005 | 0.0457 |
| 332 | 11 | 0.0117 | |
| 333 | 11 | <0.005 | 0.0162 |
| 334 | 11 | 0.0143 | 0.363 |
| 335 | 11 | 0.0060 | 0.0121 |
| 336 | 11 | <0.005 | <0.005 |
| 337 | 11 | <0.005 | 0.0130 |
| 504 | 11 | <0.005 | 0.010 |
| 516 | 11 | | 0.465 |
| 543 | 11 | <0.005 | |
| 684 | 11 | | 0.031 |
| 742 | 11 | | 0.306 |
| 810 | 11 | | 2.143 |
| 897 | 11 | <0.005 | <0.005 |
| 898 | 11 | <0.005 | <0.005 |
| 908 | 11 | 0.031 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 929 | 11 | <0.005 | |
| 930 | 11 | <0.005 | |
| 338 | 12 | <0.005 | <0.005 |
| 339 | 12 | 0.113 | |
| 340 | 12 | 0.843 | |
| 341 | 12 | 3.63 | |
| 342 | 12 | 0.0440 | |
| 343 | 13 | 0.0059 | |
| 344 | 13 | 0.0270 | |
| 345 | 13 | <0.005 | <0.005 |
| 511 | 13 | | 0.240 |
| 515 | 13 | | 0.455 |
| 591 | 13 | | 0.212 |
| 346 | 14 | 2.83 | |
| 347 | 14 | 0.0877 | |
| 600 | 14 | | 1.154 |
| 605 | 14 | | 1.861 |
| 917 | 14 | 2.107 | |
| 919 | 14 | 4.004 | |
| 920 | 14 | 4.427 | |
| 924 | 14 | 9.685 | |
| 1059 | 14 | | 0.006 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1060 | 14 | | 0.006 |
| 1065 | 14 | | 0.007 |
| 1066 | 14 | | 0.007 |
| 1096 | 14 | | 0.011 |
| 1101 | 14 | | 0.012 |
| 1157 | 14 | | 0.041 |
| 1160 | 14 | | 0.045 |
| 1183 | 14 | | 0.085 |
| 1321 | 14 | | <0.005 |
| 1342 | 14 | | <0.005 |
| 1343 | 14 | | <0.005 |
| 1351 | 14 | | <0.005 |
| 1352 | 14 | | <0.005 |
| 1353 | 14 | | <0.005 |
| 1354 | 14 | | <0.005 |
| 1075 | 14a | | 0.008 |
| 1149 | 14a | | 0.035 |
| 1175 | 14a | | 0.066 |
| 1205 | 14a | | 0.168 |
| 1196 | 14b | | 0.123 |
| 1204 | 14b | | 0.166 |
| 1211 | 14b | | 0.200 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1241 | 14b | | 0.460 |
| 1244 | 14b | | 0.463 |
| 1209 | 14c | | 0.193 |
| 1213 | 14c | | 0.206 |
| 1294 | 14d | | 3.229 |
| 1303 | 14d | | 5.112 |
| 1443 | 14d | | >16.6686 |
| 1476 | 14d | | >16.6686 |
| 348 | 15 | 1.16 | |
| 349 | 16 | 1.03 | |
| 350 | 17 | 0.0991 | |
| 351 | 17 | 1.97 | |
| 352 | 17 | 1.67 | |
| 353 | 17 | 3.97 | |
| 354 | 17 | 1.56 | |
| 546 | 17 | | |
| 1437 | 17 | | >16.6686 |
| 1486 | 17 | >16.6686 | >16.6686 |
| 538 | 17a | 8.813 | |
| 861 | 17a | | 9.221 |
| 903 | 17a | 0.009 | |
| 690 | 17b | | 0.046 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 916 | 17b | 1.683 | |
| 355 | 18 | 2.05 | |
| 356 | 19 | 1.62 | |
| 357 | 20 | 0.0385 | 3.75 |
| 358 | 21 | 0.0670 | |
| 359 | 21 | 0.0094 | |
| 360 | 21 | 0.0060 | |
| 361 | 21 | 0.0355 | |
| 362 | 21 | 0.542 | |
| 363 | 21 | 3.12 | |
| 364 | 21 | 0.0085 | 0.210 |
| 365 | 21 | 0.0332 | |
| 665 | 21 | | 0.013 |
| 679 | 21 | 0.010 | 0.024 |
| 685 | 21 | 0.029 | 0.033 |
| 729 | 21 | | 0.236 |
| 736 | 21 | <0.005 | 0.273 |
| 907 | 21 | 0.029 | |
| 366 | 22 | <0.005 | |
| 367 | 22 | 0.0080 | |
| 368 | 22 | 0.0050 | |
| 369 | 22 | 0.165 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| 370 | 23 | <0.005 | |
| 371 | 23 | <0.005 | |
| 879 | 23 | 0.006 | <0.005 |
| 880 | 23 | 0.025 | <0.005 |
| 680 | 23a | | 0.025 |
| 1458 | 23a | >16.6686 | |
| 372 | 24 | <0.005 | |
| 373 | 24 | <0.005 | |
| 374 | 24 | <0.005 | |
| 375 | 24 | 0.0414 | |
| 661 | 24 | | 0.010 |
| 668 | 24 | | 0.015 |
| 805 | 24 | | 1.995 |
| 883 | 24 | | <0.005 |
| 376 | 25 | 1.08 | |
| 377 | 25 | 3.35 | |
| 378 | 25 | 5.06 | |
| 379 | 26 | 0.0367 | |
| 380 | 26 | 0.0542 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 381 | 26 | 0.0099 | <0.005 |
| 382 | 26 | 0.913 | |
| 383 | 26 | 0.476 | |
| 384 | 26 | 0.349 | |
| 385 | 26 | 0.110 | |
| 386 | 26 | 1.25 | |
| 387 | 26 | 0.348 | |
| 388 | 26 | 0.429 | |
| 389 | 26 | 9.27 | |
| 390 | 26 | 2.43 | |
| 391 | 26 | 0.227 | |
| 392 | 26 | 0.558 | |
| 393 | 26 | 0.141 | |
| 394 | 26 | 0.434 | |
| 395 | 26 | 0.437 | |
| 396 | 26 | 0.790 | |
| 397 | 27 | 0.0180 | |
| 398 | 27 | 0.0254 | |
| 399 | 27 | 0.0312 | |
| 400 | 27 | <0.005 | |
| 401 | 27 | <0.005 | |
| 402 | 27 | 0.0476 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 403 | 27 | 0.0958 | |
| 404 | 27 | 0.0418 | |
| 405 | 27 | 0.0067 | |
| 406 | 27 | 0.0831 | |
| 407 | 27 | <0.005 | 0.0506 |
| 408 | 27 | 0.239 | |
| 409 | 27 | 1.39 | |
| 481 | 27 | 0.244 | |
| 482 | 27 | 0.236 | |
| 483 | 27 | 0.338 | |
| 484 | 27 | 0.696 | |
| 552 | 27 | 0.147 | |
| 560 | 27 | 1.978 | |
| 957 | 27 | <0.005 | <0.005 |
| 960 | 27 | 0.007 | |
| 962 | 27 | <0.00500035 | |
| 963 | 27 | 0.190 | |
| 967 | 27 | 0.020 | 0.009 |
| 970 | 27 | 0.805 | |
| 972 | 27 | 0.013 | 0.023 |
| 983 | 27 | 0.006 | |
| 987 | 27 | 0.071 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 554 | 27a | 0.179 | |
| 978 | 27a | <0.00500035 | 0.007 |
| 981 | 27a | 0.186 | |
| 958 | 27b | 0.313 | |
| 961 | 27b | 1.122 | |
| 968 | 27b | | 0.019 |
| 979 | 27b | | 0.648 |
| 984 | 27b | | 2.497 |
| 410 | 28 | 0.0253 | |
| 411 | 28 | 0.0478 | |
| 412 | 28 | 0.0249 | |
| 413 | 28 | 0.0406 | |
| 414 | 28 | 0.0144 | |
| 415 | 28 | 0.0110 | |
| 416 | 28 | 0.0129 | |
| 417 | 28 | 0.197 | |
| 418 | 28 | 0.315 | |
| 550 | 28 | 0.114 | |
| 555 | 28 | 0.196 | |
| 973 | 28 | <0.005 | |
| 975 | 28 | 1.174 | 0.162 |
| 974 | 28a | | 0.177 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 419 | 29 | 0.0070 | 0.170 |
| 420 | 29 | 0.0112 | |
| 421 | 29 | 0.0060 | |
| 422 | 29 | 0.0568 | |
| 423 | 29 | 0.0050 | |
| 424 | 29 | <0.005 | <0.005 |
| 425 | 29 | 0.160 | |
| 426 | 29 | 0.278 | |
| 662 | 29 | 0.021 | 0.011 |
| 931 | 29a | | |
| 427 | 30 | 0.0334 | |
| 428 | 30 | <0.005 | |
| 429 | 30 | <0.005 | |
| 430 | 30 | 0.0180 | 0.0236 |
| 431 | 30 | <0.005 | |
| 432 | 30 | <0.005 | <0.005 |
| 677 | 30a | | 0.021 |
| 790 | 30a | | 1.417 |
| 433 | 31 | 0.0249 | |
| 508 | 31 | 0.006 | 0.107 |
| 651 | 31 | <0.005 | 0.007 |
| 738 | 31 | 0.065 | 0.289 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 876 | 31 | <0.005 | <0.005 |
| 1507 | 31 | >16.6686 | |
| 564 | 31a | 4.633 | 5.400 |
| 971 | 31a | 1.536 | |
| 976 | 31a | 0.566 | 0.574 |
| 977 | 31a | 5.563 | |
| 807 | 31b | | 2.075 |
| 914 | 31c | 0.760 | |
| 1493 | 31c | | >16.6686 |
| 1498 | 31c | | >16.6686 |
| 434 | 32 | 0.0647 | |
| 435 | 32 | 0.0267 | |
| 436 | 32 | 0.331 | |
| 437 | 32 | 1.52 | |
| 438 | 32 | 0.977 | |
| 439 | 33 | 0.672 | |
| 440 | 33 | 4.07 | |
| 441 | 33 | 10.3 | |
| 442 | 33 | 3.78 | |
| 443 | 33 | 3.35 | |
| 444 | 33 | 3.22 | |
| 445 | 33 | 2.28 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 446 | 33 | 2.36 | |
| 447 | 33 | 0.667 | |
| 448 | 33 | 1.90 | |
| 449 | 33 | 8.12 | |
| 450 | 34 | 0.0088 | |
| 451 | 34 | 0.652 | |
| 452 | 34 | 0.288 | |
| 453 | 35 | <0.005 | |
| 454 | 35 | 0.0060 | |
| 455 | 35 | <0.005 | |
| 548 | 35 | 0.027 | |
| 959 | 35 | 0.005 | <0.005 |
| 549 | 35a | 0.104 | |
| 551 | 35a | 0.125 | |
| 956 | 35a | 0.048 | |
| 969 | 35a | 0.077 | |
| 955 | 35b | 0.713 | |
| 964 | 35b | | 1.701 |
| 456 | 36 | 1.98 | |
| 457 | 37 | 0.876 | |
| 458 | 37 | 3.72 | |
| 459 | 37 | 0.950 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 460 | 37 | 0.548 | |
| 497 | 38 | 2.36 | |
| 498 | 38 | 0.679 | |
| 499 | 38 | 0.418 | |
| 500 | 38 | 1.18 | |
| 501 | 38 | >16.7 | |
| 495 | 39 | >16.7 | |
| 491 | 39 | 0.254 | |
| 492 | 39 | 0.0788 | |
| 493 | 39 | 0.169 | |
| 494 | 39 | 0.0771 | |
| 642 | 40 | 0.069 | |
| 645 | 40 | 5.207 | |
| 1488 | 41 | >16.6686 | |
| 1457 | 41 | >16.6686 | |
| 996 | 42 | | <0.005 |
| 997 | 42 | | <0.005 |
| 1006 | 42 | | 0.374 |
| 1016 | 42 | | 0.085 |
| 547 | 42 | | <0.005 |
| 563 | 42 | | 2.493 |
| 985 | 42 | 0.008 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 995 | 42 | | <0.005 |
| 998 | 42 | | <0.005 |
| 999 | 42 | | 0.008 |
| 1007 | 42 | | 0.027 |
| 1008 | 42 | | <0.005 |
| 1009 | 42 | | 0.065 |
| 1013 | 42 | | 0.161 |
| 1014 | 42 | | 0.257 |
| 1015 | 42 | | 0.777 |
| 771 | 42 | | 0.007 |
| 948 | 43 | | 0.011 |
| 949 | 43 | | 0.163 |
| 950 | 43 | | 1.501 |
| 1025 | 43 | | 0.019 |
| 507 | 44 | 0.013 | 0.052 |
| 518 | 44 | | 1.605 |
| 520 | 44 | | 2.027 |
| 522 | 44 | | 2.680 |
| 525 | 44 | | 6.995 |
| 527 | 44 | 3.512 | 8.566 |
| 532 | 44 | 1.419 | |
| 533 | 44 | 1.804 | |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 537 | 44 | 7.588 | |
| 652 | 44 | | 0.007 |
| 663 | 44 | <0.005 | 0.011 |
| 715 | 44 | | 0.135 |
| 717 | 44 | | 0.147 |
| 734 | 44 | 0.163 | 0.256 |
| 752 | 44 | | 0.421 |
| 765 | 44 | 0.236 | 0.667 |
| 875 | 44 | <0.005 | <0.005 |
| 877 | 44 | 0.012 | <0.005 |
| 904 | 44 | 0.011 | |
| 909 | 44 | 0.074 | |
| 913 | 44 | 0.516 | |
| 1484 | 44 | >16.6686 | |
| 802 | 44a | | 1.721 |
| 837 | 44a | | 5.036 |
| 869 | 44a | | 12.871 |
| 872 | 44a | | 13.954 |
| 720 | 44b | | 0.173 |
| 757 | 44b | | 0.530 |
| 769 | 44b | | 0.725 |
| 784 | 44b | | 1.125 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 922 | 44b | 6.494 | |
| 514 | 45 | | 0.454 |
| 519 | 45 | | 1.620 |
| 521 | 45 | | 2.190 |
| 660 | 45 | | 0.010 |
| 683 | 45 | | 0.031 |
| 708 | 45 | | 0.106 |
| 878 | 45 | | <0.005 |
| 1494 | 45a | | >16.6686 |
| 689 | 45b | | 0.045 |
| 803 | 45b | | 1.868 |
| 811 | 45b | | 2.151 |
| 1010 | 46 | | <0.005 |
| 1011 | 46 | | <0.005 |
| 1018 | 46 | | 0.101 |
| 1019 | 46 | | 0.006 |
| 1021 | 46 | | 0.015 |
| 1023 | 46 | | 0.041 |
| 1024 | 46 | | 0.069 |
| 1267 | 46 | | 1.125 |
| 1304 | 46 | | 6.035 |
| 1309 | 46 | | 9.363 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1012 | 46a | | 0.013 |
| 1020 | 46a | | 0.063 |
| 1022 | 46a | | 0.067 |
| 1311 | 46a | | 14.615 |
| 529 | 47 | 0.147 | |
| 530 | 47 | 0.165 | |
| 542 | 47 | <0.005 | |
| 553 | 47 | 0.176 | |
| 556 | 47 | 0.293 | |
| 557 | 47 | 0.340 | |
| 561 | 47 | 2.745 | |
| 1005 | 47 | | 0.237 |
| 709 | 48 | | 0.118 |
| 671 | 49 | | 0.016 |
| 1365 | 50 | | <0.005 |
| 1417 | 51 | | <0.005 |
| 1418 | 51 | | 0.016 |
| 1063 | 52 | | 0.007 |
| 1092 | 52 | | 0.011 |
| 1315 | 52 | | <0.005 |
| 1316 | 53 | | <0.005 |
| 1317 | 53 | | <0.005 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1319 | 53 | | <0.005 |
| 1142 | 53a | | 0.029 |
| 1318 | 53a | | <0.005 |
| 597 | 54 | | 0.600 |
| 604 | 54 | | 1.841 |
| 1086 | 54 | | 0.009 |
| 1130 | 54 | | 0.022 |
| 1137 | 54 | | 0.026 |
| 1170 | 54 | | 0.059 |
| 1195 | 54 | | 0.120 |
| 884 | 55 | | <0.005 |
| 885 | 55 | | <0.005 |
| 1081 | 55 | | 0.009 |
| 1099 | 55 | | 0.012 |
| 881 | 55a | | <0.005 |
| 882 | 55a | | <0.005 |
| 994 | 55a | | 0.013 |
| 724 | 55b | | 0.206 |
| 773 | 55b | | 0.845 |
| 1026 | 56 | | 0.016 |
| 1027 | 56 | | 0.014 |
| 1028 | 56 | | 0.016 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1033 | 56 | | <0.005 |
| 1034 | 56 | | <0.005 |
| 992 | 57 | | 7.761 |
| 1430 | 57 | | 9.892 |
| 1431 | 57 | 0.589 | |
| 911 | 58 | 0.272 | |
| 988 | 58 | 0.036 | |
| 612 | 59 | 0.016 | |
| 613 | 59 | 0.019 | |
| 614 | 59 | 0.025 | |
| 615 | 59 | 0.026 | |
| 616 | 59 | 0.076 | |
| 706 | 59 | | 0.103 |
| 1074 | 59 | 0.014 | 0.008 |
| 1091 | 59 | 0.011 | 0.011 |
| 1093 | 59 | <0.005 | 0.011 |
| 1104 | 59 | <0.005 | 0.013 |
| 1108 | 59 | 0.019 | 0.014 |
| 1114 | 59 | | 0.016 |
| 1117 | 59 | <0.005 | 0.016 |
| 1124 | 59 | <0.005 | 0.019 |
| 1138 | 59 | | 0.026 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1144 | 59 | 0.006 | 0.031 |
| 1168 | 59 | <0.005 | 0.053 |
| 1172 | 59 | 0.010 | 0.063 |
| 1185 | 59 | 0.007 | 0.088 |
| 1188 | 59 | 0.027 | 0.094 |
| 1200 | 59 | 0.020 | 0.151 |
| 1208 | 59 | <0.005 | 0.190 |
| 1221 | 59 | 0.008 | 0.258 |
| 1228 | 59 | 0.249 | 0.295 |
| 1234 | 59 | 0.024 | 0.356 |
| 1239 | 59 | 0.338 | 0.449 |
| 1240 | 59 | 0.139 | 0.459 |
| 1250 | 59 | 0.174 | 0.638 |
| 1253 | 59 | 0.031 | 0.725 |
| 1259 | 59 | 0.062 | 0.847 |
| 1265 | 59 | 0.072 | 1.050 |
| 1268 | 59 | | 1.220 |
| 1273 | 59 | 0.234 | 1.609 |
| 1278 | 59 | 1.392 | 1.863 |
| 1280 | 59 | 0.239 | 1.978 |
| 1285 | 59 | 1.041 | 2.317 |
| 1288 | 59 | 1.123 | 2.511 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1322 | 59 | <0.005 | <0.005 |
| 1323 | 59 | 0.012 | <0.005 |
| 1377 | 59 | 0.004 | |
| 1405 | 59 | <0.005 | |
| 1406 | 59 | <0.005 | |
| 1136 | 59a | | 0.025 |
| 1161 | 59a | | 0.046 |
| 1162 | 59a | | 0.047 |
| 1212 | 59a | | 0.204 |
| 1260 | 59a | | 0.862 |
| 759 | 60 | | 0.579 |
| 761 | 60 | | 0.583 |
| 780 | 60 | | 0.978 |
| 834 | 60 | | 4.595 |
| 841 | 60 | | 5.257 |
| 851 | 60 | | 7.870 |
| 1064 | 60 | | 0.007 |
| 1167 | 60 | | 0.053 |
| 1186 | 60 | | 0.088 |
| 1207 | 60 | | 0.179 |
| 1231 | 60 | | 0.316 |
| 1270 | 60 | | 1.429 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1274 | 60 | | 1.660 |
| 1281 | 60 | | 2.023 |
| 635 | 60a | | 0.838 |
| 777 | 60a | | 0.913 |
| 789 | 60a | | 1.366 |
| 798 | 60a | | 1.630 |
| 858 | 60a | | 8.772 |
| 866 | 60a | | 10.325 |
| 1206 | 60a | | 0.171 |
| 1215 | 60a | | 0.216 |
| 1227 | 60a | | 0.287 |
| 1229 | 60a | | 0.306 |
| 1264 | 60a | | 0.986 |
| 1289 | 60a | | 2.603 |
| 1291 | 60a | | 2.785 |
| 1296 | 60a | | 3.299 |
| 1506 | 60a | | >16.6686 |
| 932 | 60b | | 0.104 |
| 933 | 60b | | 0.191 |
| 934 | 60b | | 0.174 |
| 935 | 60b | | 0.100 |
| 936 | 60b | | 0.013 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 937 | 60b | | 0.250 |
| 938 | 60b | | 0.698 |
| 939 | 60b | | 2.357 |
| 940 | 60b | | 2.237 |
| 941 | 60b | | 1.372 |
| 942 | 60b | | 0.216 |
| 943 | 60b | | 10.387 |
| 944 | 60b | | 7.322 |
| 945 | 60b | | 1.476 |
| 509 | 61 | | 0.136 |
| 653 | 61 | | 0.007 |
| 895 | 61 | | <0.005 |
| 585 | 62 | | 0.107 |
| 593 | 62 | | 0.311 |
| 701 | 62 | | 0.077 |
| 1084 | 62 | | 0.009 |
| 1100 | 62 | | 0.012 |
| 1132 | 62 | <0.005 | 0.023 |
| 1148 | 62 | | 0.033 |
| 1155 | 62 | | 0.041 |
| 1347 | 62 | | <0.005 |
| 572 | 62a | | 0.031 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 634 | 62a | | 0.057 |
| 1340 | 62a | | <0.005 |
| 1341 | 62a | | <0.005 |
| 1344 | 62a | | <0.005 |
| 1345 | 62a | | <0.005 |
| 982 | 63 | 0.010 | <0.005 |
| 986 | 64 | 0.005 | |
| 510 | 65 | | 0.181 |
| 513 | 65 | | 0.371 |
| 528 | 65 | 0.125 | |
| 570 | 65 | | 0.022 |
| 691 | 65 | | 0.046 |
| 695 | 65 | | 0.057 |
| 707 | 65 | | 0.105 |
| 712 | 65 | | 0.127 |
| 714 | 65 | | 0.135 |
| 737 | 65 | | 0.285 |
| 1058 | 65 | | 0.006 |
| 1095 | 65 | | 0.011 |
| 1098 | 65 | | 0.012 |
| 1346 | 65 | | <0.005 |
| 951 | 66 | | 0.540 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 506 | 67 | | 0.048 |
| 673 | 67 | | 0.017 |
| 896 | 67 | | <0.005 |
| 512 | 67a | | 0.260 |
| 664 | 67a | | 0.011 |
| 699 | 67a | | 0.069 |
| 505 | 67b | <0.005 | 0.039 |
| 657 | 67b | | 0.009 |
| 674 | 67b | <0.005 | 0.019 |
| 692 | 67b | | 0.047 |
| 899 | 67b | <0.005 | <0.005 |
| 649 | 68 | | 0.006 |
| 700 | 68 | | 0.072 |
| 704 | 68a | | 0.096 |
| 705 | 68a | | 0.099 |
| 574 | 69 | | 0.049 |
| 589 | 69 | | 0.146 |
| 631 | 70 | | 0.040 |
| 632 | 70 | | 0.281 |
| 1069 | 70 | | 0.007 |
| 1348 | 70 | | <0.005 |
| 1349 | 70 | | <0.005 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1111 | 70a | | 0.016 |
| 1350 | 70a | | <0.005 |
| 1076 | 70b | | 0.008 |
| 1355 | 70b | | <0.005 |
| 1414 | 70c | | 0.011 |
| 1415 | 70c | | 0.115 |
| 1416 | 70c | | 0.039 |
| 711 | 71 | | 0.127 |
| 813 | 71 | | 2.422 |
| 1031 | 71 | | 0.111 |
| 1032 | 71 | | 3.020 |
| 1035 | 71 | | 4.622 |
| 1046 | 71 | | 0.288 |
| 1047 | 71 | | 4.628 |
| 1048 | 71 | | 0.695 |
| 1029 | 72 | | <0.005 |
| 1030 | 72 | | 0.013 |
| 1036 | 72 | | <0.005 |
| 1037 | 72 | | 0.005 |
| 1038 | 72 | | <0.005 |
| 1039 | 72 | | 0.005 |
| 1040 | 72 | | 0.025 |

| 化合物 | 化學實例 | MGL 突變型抑制 $IC_{50}$ (μM) | MGL 野生型抑制 $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|
| 1043 | 72 | | 0.016 |
| 1049 | 72 | | 0.010 |
| 1050 | 72 | | 0.024 |
| 1051 | 72 | | 0.128 |
| 1052 | 72 | | 0.028 |
| 1411 | 72 | | 0.012 |
| 1044 | 72a | | 0.718 |
| 1045 | 72a | | 0.021 |
| 1508 | | 0.046 | |

實例 2

**2-AG 累積分析**

將一克的大鼠腦置於含125 mM NaCl、1 mM EDTA、5 mM KCl及20 mM葡萄糖之10毫升的20 mM HEPES緩衝液(pH = 7.4)中，使用Polytron均質機均質，以測量因MGL抑制所導致的2-AG累積。將式(I)化合物(10 μM)以大鼠腦均質液(50毫克)預培養。於37°C培養15-min後，加入$CaCl_2$(最終濃度 = 10 mM)及然後以5毫升的總體積於37°C培養15 min。以6毫升2:1氯仿/甲醇之有機溶劑萃取溶液停止反應。根據下列方程式以HPLC/MS法測量累積在有機層中的2-AG：

媒劑百分率=(於化合物存在下之2-AG累積量/媒劑中2-AG累積量) x 100.

**生物數據表2**

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 2 | 1 | | | | 911 |
| 5 | 1 | 122 | 123 | 156 | 279 |
| 6 | 1 | 75 | 238 | 554 | 623 |
| 7 | 1 | | 216 | 238 | 568 |
| 9 | 1 | 99 | 184 | 529 | 1026 |
| 12 | 1 | | | | 448 |
| 13 | 1 | | | | 730 |
| 567 | 1 | | | 455 | |
| 579 | 1 | | | 265 | |
| 581 | 1 | | | 140 | |
| 587 | 1 | | | 148 | |
| 595 | 1 | | | 128 | |
| 1061 | 1 | | | 618 | |
| 1071 | 1 | | | 552 | |
| 1139 | 1 | | | 654 | |
| 1147 | 1 | | | 892 | |
| 1163 | 1 | | | 244 | |
| 1174 | 1 | | | 1021 | |
| 1201 | 1 | | | 475 | |
| 1356 | 1 | | | 1420 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 1357 | 1 | | | 2570 | |
| 1358 | 1 | | | 1183 | |
| 1359 | 1 | | | 1016 | |
| 1360 | 1 | | | 576 | |
| 1361 | 1 | | | 994 | |
| 1362 | 1 | | | 635 | |
| 1363 | 1 | | | 628 | |
| 1364 | 1 | | | 944 | |
| 1366 | 1 | | | 586 | |
| 1382 | 1 | | | | 293 |
| 1408 | 1 | | | 1475 | |
| 487 | 1a | | 463 | 2081 | 2182 |
| 1062 | 1b | | | 451 | |
| 1072 | 1b | | | 839 | |
| 1073 | 1b | | | 749 | |
| 1089 | 1b | | | 545 | |
| 1097 | 1b | | | 422 | |
| 1105 | 1b | | | 734 | |
| 1107 | 1b | | | 838 | |
| 1120 | 1b | | | 867 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 1126 | 1b | | | 850 | |
| 1134 | 1b | | | 774 | |
| 1135 | 1b | | | 884 | |
| 1176 | 1b | | | 378 | |
| 1181 | 1b | | | 288 | |
| 1312 | 1b | | | 963 | |
| 1337 | 1b | | | 979 | |
| 1338 | 1b | | | 877 | |
| 1339 | 1b | | | 574 | |
| 1184 | 1c | | | 401 | |
| 1141 | 1d | | 148 | 442 | 996 |
| 1151 | 1d | | | 482 | |
| 1158 | 1d | | | 1623 | |
| 1125 | 1e | | | 1228 | |
| 1187 | 1e | | | 319 | |
| 1313 | 1f | | | 851 | |
| 39 | 2 | | 173 | 168 | 277 |
| 40 | 2 | | | | 490 |
| 41 | 2 | | | | 544 |
| 43 | 2 | | | | 215 |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 44 | 2 | | | | 238 |
| 61 | 3 | | | | 604 |
| 676 | 3 | | | 437 | |
| 703 | 3 | | | 346 | |
| 716 | 3 | | | 326 | |
| 722 | 3 | | | 240 | |
| 741 | 3 | | | 182 | |
| 753 | 3 | | | 173 | |
| 1067 | 3 | | | 408 | |
| 1166 | 3 | | | 176 | |
| 1235 | 3 | | | 100 | |
| 1236 | 3 | | | 167 | |
| 1283 | 3 | | | 62 | |
| 72 | 4 | | | | 334 |
| 75 | 4 | | | | 193 |
| 77 | 4 | | | | 231 |
| 83 | 4 | | | 105 | |
| 133 | 5 | | | | 623 |
| 134 | 5 | | | | 582 |
| 135 | 5 | | | | 592 |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 136 | 5 | | | | 612 |
| 137 | 5 | | | | 441 |
| 138 | 5 | | | | 661 |
| 147 | 5 | | | | 676 |
| 148 | 5 | | | | 744 |
| 150 | 5 | | | | 1104 |
| 158 | 5 | | | 126 | 213 |
| 161 | 5 | | | 335 | 1280 |
| 162 | 5 | | | | 1099 |
| 163 | 5 | | | | 923 |
| 164 | 5 | | | | 969 |
| 166 | 5 | | | 509 | |
| 167 | 5 | | | 481 | |
| 168 | 5 | | | 813 | |
| 170 | 5 | | | 205 | |
| 172 | 5 | | | 217 | |
| 476 | 5 | | | | 272 |
| 115 | 5 | | | | 579 |
| 485 | 5 | | 208 | 396 | 818 |
| 489 | 5 | 119 | 235 | 790 | 950 |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 490 | 5 | 208 | 343 | 756 | 886 |
| 636 | 5 | | | 296 | |
| 637 | 5 | | | 272 | |
| 641 | 5 | | | 397 | |
| 648 | 5 | | | 126 | |
| 655 | 5 | | | 359 | |
| 658 | 5 | | | 351 | |
| 667 | 5 | | | 856 | |
| 669 | 5 | | | 583 | |
| 672 | 5 | | | 268 | |
| 675 | 5 | | | 330 | |
| 678 | 5 | | | 234 | |
| 682 | 5 | | | 390 | |
| 687 | 5 | | | 698 | |
| 688 | 5 | | | 373 | |
| 693 | 5 | | | 299 | |
| 696 | 5 | | | 444 | |
| 702 | 5 | | | 848 | |
| 886 | 5 | | | 823 | |
| 887 | 5 | | | 270 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 888 | 5 | | | 940 | |
| 889 | 5 | | | 683 | |
| 890 | 5 | | | 823 | |
| 891 | 5 | | | 422 | |
| 892 | 5 | | | 948 | |
| 893 | 5 | | | 626 | |
| 894 | 5 | | | 534 | |
| 905 | 5 | | | 119 | |
| 965 | 5 | | | 591 | |
| 1017 | 5 | | | 307 | |
| 1082 | 5 | | | 742 | |
| 1083 | 5 | | | 299 | |
| 1103 | 5 | | | 698 | |
| 1122 | 5 | | | 143 | |
| 1150 | 5 | | 139 | 459 | 715 |
| 1156 | 5 | | | 681 | |
| 1164 | 5 | | | 250 | |
| 1179 | 5 | | | 996 | |
| 1326 | 5 | | | 944 | |
| 1327 | 5 | | | 966 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 1328 | 5 | | | 1086 | |
| 1329 | 5 | | | 834 | |
| 1330 | 5 | | | 589 | |
| 1331 | 5 | | | 803 | |
| 1332 | 5 | | | 1168 | |
| 1333 | 5 | | | 824 | |
| 1378 | 5 | | | 493 | |
| 1379 | 5 | | | 282 | |
| 1381 | 5 | | | 604 | |
| 1384 | 5 | | | 313 | |
| 1407 | 5 | | | 1287 | |
| 174 | 6 | | | | 1258 |
| 175 | 6 | | 330 | 706 | 1180 |
| 176 | 6 | | | | 1124 |
| 177 | 6 | | | | 768 |
| 178 | 6 | | | | 1192 |
| 179 | 6 | | | | 910 |
| 180 | 6 | | | | 703 |
| 181 | 6 | | | | 1236 |
| 182 | 6 | | | | 1500 |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 183 | 6 | | | | 1090 |
| 184 | 6 | | | | 956 |
| 186 | 6 | 123 | 199 | 260 | 521 |
| 188 | 6 | | | | 506 |
| 195 | 6 | | | | 365 |
| 196 | 6 | | | | 516 |
| 205 | 6 | | | | 1172 |
| 207 | 6 | | | | 402 |
| 208 | 6 | | | 480 | 324 |
| 209 | 6 | | | | 1681 |
| 210 | 6 | | | | 122 |
| 211 | 6 | | | | 725 |
| 212 | 6 | | | | 831 |
| 213 | 6 | | | | 104 |
| 214 | 6 | | | | 769 |
| 215 | 6 | | | | 1091 |
| 216 | 6 | | | | 625 |
| 218 | 6 | | | | 764 |
| 219 | 6 | | | | 851 |
| 220 | 6 | | | | 993 |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 221 | 6 | | | | 945 |
| 223 | 6 | | | | 1261 |
| 224 | 6 | | | | 906 |
| 225 | 6 | | | | 656 |
| 226 | 6 | | | | 652 |
| 227 | 6 | | | | 938 |
| 228 | 6 | | | | 710 |
| 229 | 6 | | 276 | 552 | 1304 |
| 230 | 6 | | | | 567 |
| 232 | 6 | | | 152 | 427 |
| 237 | 6 | | | 1044 | 1182 |
| 239 | 6 | 153 | 290 | 1097 | 1353 |
| 240 | 6 | | 184 | 538 | 639 |
| 243 | 6 | | | 120 | |
| 245 | 6 | | 224 | 518 | 829 |
| 248 | 6 | | | 312 | |
| 250 | 6 | 180 | 472 | 1011 | 1327 |
| 251 | 6 | | 144 | 586 | 791 |
| 253 | 6 | | 107 | 319 | 624 |
| 254 | 6 | | | 544 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 255 | 6 | | | 115 | |
| 256 | 6 | | | 157 | |
| 257 | 6 | | | 285 | |
| 259 | 6 | | | 156 | |
| 260 | 6 | | | 140 | |
| 261 | 6 | | 148 | 525 | 856 |
| 262 | 6 | | | 386 | |
| 263 | 6 | | | 199 | |
| 264 | 6 | | | 172 | |
| 265 | 6 | | 126 | 162 | 643 |
| 266 | 6 | | | 395 | |
| 267 | 6 | | | 130 | |
| 268 | 6 | | | 110 | |
| 488 | 6 | | 219 | 247.5 | 681 |
| 1070 | 6 | | | 551 | |
| 1102 | 6 | | | 878 | |
| 273 | 7 | | | | 623 |
| 274 | 7 | | | | 876 |
| 281 | 7 | | | | 201 |
| 282 | 7 | | | | 1775 |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 283 | 7 | | | | 605 |
| 291 | 7 | | | | 1019 |
| 310 | 8 | | | 141 | |
| 311 | 8 | | | 125 | |
| 312 | 8 | | | 198 | |
| 1140 | 8 | | | 200 | |
| 1325 | 8 | | | 575 | |
| 186-A | 8 | | | 149 | |
| 1465 | 8 | | | 110 | |
| 313 | 9 | | | | 814 |
| 314 | 9 | 175 | 237 | 512 | 553 |
| 316 | 9 | 243 | 265 | 760 | 694 |
| 317 | 9 | | | 417 | |
| 318 | 9 | | | 537 | |
| 319 | 9 | | | | 396 |
| 321 | 9 | | | | 230 |
| 654 | 9 | | | 389 | |
| 681 | 9 | | | 406 | |
| 713 | 9 | | | | |
| 718 | 9 | | | | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 723 | 9 | | | | |
| 745 | 9 | | | | |
| 767 | 9 | | | | |
| 775 | 9 | | | | |
| 806 | 9 | | | | |
| 812 | 9 | | | | |
| 817 | 9 | | | | |
| 820 | 9 | | | | |
| 822 | 9 | | | | |
| 829 | 9 | | | | |
| 832 | 9 | | | | |
| 856 | 9 | | | | |
| 918 | 9 | | | | |
| 1054 | 9 | | | 1008 | |
| 1055 | 9 | | | 701 | |
| 1056 | 9 | | | 498 | |
| 1068 | 9 | | | 849 | |
| 1077 | 9 | | | 667 | |
| 1088 | 9 | | | 760 | |
| 1090 | 9 | | | | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 1106 | 9 | | | 784 | |
| 1110 | 9 | | | 807 | |
| 1116 | 9 | | | 828 | |
| 1129 | 9 | | | 437 | |
| 1131 | 9 | | | 563 | |
| 1152 | 9 | | | 394 | |
| 1153 | 9 | | | 404 | |
| 1178 | 9 | | | 292 | |
| 1198 | 9 | | | | |
| 1224 | 9 | | | | |
| 1226 | 9 | | | | |
| 1233 | 9 | | | | |
| 1261 | 9 | | | | |
| 1275 | 9 | | | | |
| 1277 | 9 | | | | |
| 1279 | 9 | | | | |
| 1286 | 9 | | | | |
| 1295 | 9 | | | | |
| 1302 | 9 | | | | |
| 1306 | 9 | | | | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 1320 | 9 | | | 823 | |
| 1367 | 9 | | | 798 | |
| 1368 | 9 | | | 859 | |
| 1369 | 9 | | | 874 | |
| 1370 | 9 | | | 773 | |
| 1371 | 9 | | | 827 | |
| 120 | 9b | | | | 483 |
| 126 | 9b | 128 | 138 | 328 | 715 |
| 128 | 9b | | | | 688 |
| 129 | 9b | | | 499 | |
| 131 | 9b | | | | 1406 |
| 569 | 9b | | | 198 | |
| 571 | 9b | | | 307 | |
| 573 | 9b | | | 277 | |
| 577 | 9b | | | 207 | |
| 580 | 9b | | | 179 | |
| 582 | 9d | | | 169 | |
| 1109 | 9d | | | 680 | |
| 1113 | 9d | | | 819 | |
| 1133 | 9d | | | 296 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 1159 | 9d | | | 654 | |
| 1171 | 9d | | | 839 | |
| 1177 | 9d | | | 895 | |
| 1182 | 9d | | | 547 | |
| 1255 | 9i | | | 147 | |
| 1154 | 9j | | | 558 | |
| 1173 | 9j | | | 133 | |
| 1190 | 9j | | | 126 | |
| 1254 | 9j | | | 187 | |
| 1282 | 9j | | | 128 | |
| 323 | 10 | | | | 494 |
| 324 | 10 | | 941 | 1215 | 1265 |
| 325 | 10 | | | 478 | |
| 686 | 10 | | | 552 | |
| 650 | 10a | | | 960 | |
| 666 | 10a | | | 359 | |
| 670 | 10a | | | 650 | |
| 900 | 10a | | | 543 | |
| 659 | 10b | | | 576 | |
| 697 | 10b | | | 431 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 901 | 10b | | | 816 | |
| 902 | 10b | | | 585 | |
| 326 | 11 | | | 1336 | |
| 327 | 11 | | | 904 | 2005 |
| 328 | 11 | | | 378 | |
| 329 | 11 | | | | 520 |
| 330 | 11 | | | 197 | |
| 331 | 11 | | | 310 | |
| 332 | 11 | | | 182 | |
| 333 | 11 | | | 291 | |
| 334 | 11 | | | 259 | |
| 335 | 11 | 170 | 438 | 839 | 1059 |
| 336 | 11 | | | 223 | |
| 337 | 11 | 103 | 166 | 272 | 671 |
| 504 | 11 | | | 178.5 | |
| 543 | 11 | | | 158 | |
| 684 | 11 | | | 645 | |
| 897 | 11 | | | 1234 | |
| 898 | 11 | | | 520 | |
| 908 | 11 | | | 217 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 929 | 11 | | | 301 | |
| 930 | 11 | | | 807 | |
| 338 | 12 | | | 2111 | 791 |
| 342 | 12 | | | | 288 |
| 343 | 13 | | | 1371 | |
| 344 | 13 | | | 238 | |
| 345 | 13 | | | 744 | |
| 347 | 14 | | | 125 | |
| 1059 | 14 | | | 507 | |
| 1060 | 14 | | | 671 | |
| 1065 | 14 | | | 531 | |
| 1066 | 14 | | | 609 | |
| 1096 | 14 | | | 449 | |
| 1101 | 14 | | | 501 | |
| 1157 | 14 | | | 252 | |
| 1160 | 14 | | | 260 | |
| 1183 | 14 | | | 549 | |
| 1342 | 14 | | | 346 | |
| 1343 | 14 | | | 838 | |
| 1351 | 14 | | | 718 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 1352 | 14 | | | 548 | |
| 1353 | 14 | | | 545 | |
| 1354 | 14 | | | 750 | |
| 1075 | 14a | | | 833 | |
| 350 | 17 | | | | 498 |
| 903 | 17a | | | 908 | |
| 690 | 17b | | | 367 | |
| 357 | 20 | | | 152 | |
| 358 | 21 | | | 556 | |
| 359 | 21 | | | 176 | |
| 360 | 21 | | | 819 | |
| 361 | 21 | | | 186 | |
| 364 | 21 | | | 581 | |
| 365 | 21 | | | 971 | |
| 665 | 21 | | | 507 | |
| 679 | 21 | | | 751 | |
| 685 | 21 | | | 756 | |
| 736 | 21 | | | 499 | |
| 907 | 21 | | | 867 | |
| 366 | 22 | | | 432 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 367 | 22 | | | 701 | |
| 368 | 22 | | | 434 | |
| 906 | 22 | | | 896 | |
| 927 | 22 | | | 850 | |
| 928 | 22 | | | 1207 | |
| 370 | 23 | | | 888 | |
| 371 | 23 | | | 1138 | |
| 879 | 23 | | | 1027 | |
| 880 | 23 | | | 945 | |
| 680 | 23a | | | 356 | |
| 661 | 24 | | | 764 | |
| 668 | 24 | | | 679 | |
| 883 | 24 | | | 767 | |
| 379 | 26 | | | | 760 |
| 380 | 26 | | | | 773 |
| 381 | 26 | | | | 520 |
| 397 | 27 | | | | 243 |
| 398 | 27 | | | 392 | |
| 400 | 27 | | | | 1076 |
| 401 | 27 | | | | 762 |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 402 | 27 | | | 97 | |
| 403 | 27 | | | 188 | |
| 405 | 27 | | | | 1591 |
| 406 | 27 | | | 99 | |
| 407 | 27 | | 127 | 441 | 743 |
| 957 | 27 | | | 1442 | |
| 960 | 27 | | | 896 | |
| 962 | 27 | | | 1213 | |
| 967 | 27 | | | 1373 | |
| 972 | 27 | | | 683 | |
| 983 | 27 | | | 194 | |
| 987 | 27 | | | 320 | |
| 978 | 27a | | | 570 | |
| 968 | 27b | | | 360 | |
| 410 | 28 | | | | 720 |
| 411 | 28 | | | | 741 |
| 412 | 28 | | | | 1271 |
| 413 | 28 | | | | 1693 |
| 414 | 28 | | | | 1608 |
| 415 | 28 | | | | 1629 |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 416 | 28 | | | 228 | |
| 973 | 28 | | | 806 | |
| 419 | 29 | | | 109 | |
| 422 | 29 | | | 120 | |
| 423 | 29 | | | 529 | |
| 424 | 29 | | | 436 | |
| 662 | 29 | | | 274.5 | |
| 427 | 30 | | | 163 | |
| 428 | 30 | | | 734 | |
| 429 | 30 | | | 318 | |
| 430 | 30 | | | 114 | |
| 431 | 30 | | | 703 | |
| 432 | 30 | | | 321 | |
| 677 | 30a | | | 141 | |
| 433 | 31 | | | 159 | |
| 508 | 31 | | | 119 | |
| 651 | 31 | | | 258 | |
| 876 | 31 | | | 363 | |
| 434 | 32 | | | | 737 |
| 435 | 32 | | | | 198 |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 453 | 35 | | | 917 | |
| 454 | 35 | | | 1066 | |
| 455 | 35 | | | 1013 | |
| 548 | 35 | | | 280 | |
| 959 | 35 | | | 861 | |
| 956 | 35a | | | 514 | |
| 969 | 35a | | | 515 | |
| 494 | 39 | | | | 1121 |
| 642 | 40 | | | 170 | |
| 996 | 42 | | | 458 | |
| 997 | 42 | | | 761 | |
| 1016 | 42 | | | 536 | |
| 547 | 42 | | | 652 | |
| 985 | 42 | | | 1116 | |
| 995 | 42 | | | 1080 | |
| 998 | 42 | | | 639 | |
| 999 | 42 | | | 458 | |
| 1007 | 42 | | | 180 | |
| 1008 | 42 | | | 1125 | |
| 1009 | 42 | | | 706 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 771 | 42.9 | | | 465 | |
| 1025 | 43 | | | 851 | |
| 507 | 44 | | | 190 | |
| 518 | 44 | | | 86 | |
| 663 | 44 | | | 588 | |
| 875 | 44 | | 232 | 499 | 1285 |
| 877 | 44 | | | 475 | |
| 904 | 44 | | | 392 | |
| 909 | 44 | | | 144 | |
| 660 | 45 | | | 410 | |
| 683 | 45 | | | 335 | |
| 878 | 45 | | | 288 | |
| 689 | 45b | | | 136 | |
| 1010 | 46 | | | 1953 | |
| 1011 | 46 | | | 994 | |
| 1019 | 46 | | | 287 | |
| 1021 | 46 | | | 232 | |
| 1023 | 46 | | | 262 | |
| 1024 | 46 | | | 281 | |
| 1012 | 46a | | | 173 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 1020 | 46a | | | 135 | |
| 1022 | 46a | | | 189 | |
| 542 | 47 | | | 366 | |
| 671 | 49 | | | 1035 | |
| 1365 | 50 | | | 909 | |
| 1063 | 52 | | | 846 | |
| 1092 | 52 | | | 838 | |
| 1315 | 52 | | | 486 | |
| 1316 | 53 | | | 602 | |
| 1317 | 53 | | | 722 | |
| 1319 | 53 | | | 1276 | |
| 1142 | 53a | | | 1314 | |
| 1318 | 53a | | | 1282 | |
| 1086 | 54 | | | 488 | |
| 1130 | 54 | | | 553 | |
| 1137 | 54 | | | 582 | |
| 1170 | 54 | | | 258 | |
| 884 | 55 | | | 425 | |
| 885 | 55 | | | 722 | |
| 1081 | 55 | | | 622 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 1099 | 55 | | | 508 | |
| 881 | 55a | | | 847 | |
| 882 | 55a | | | 697 | |
| 994 | 55a | | | 1014 | |
| 1026 | 56 | | | 1014 | |
| 1027 | 56 | | | 785 | |
| 1028 | 56 | | | 647 | |
| 612 | 59 | | | 106 | |
| 613 | 59 | | | 165 | |
| 614 | 59 | | | 87 | |
| 615 | 59 | | | 123 | |
| 616 | 59 | | | 92 | |
| 1074 | 59 | | | 303 | |
| 1091 | 59 | | | 450 | |
| 1093 | 59 | | | 472 | |
| 1104 | 59 | | | 334 | |
| 1108 | 59 | | 117 | 204 | 456 |
| 1114 | 59 | | | 293 | |
| 1117 | 59 | | | 437 | |
| 1124 | 59 | | | 506 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 1138 | 59 | | | 271 | |
| 1144 | 59 | | | 212 | |
| 1168 | 59 | | | 780 | |
| 1172 | 59 | | | 931 | |
| 1185 | 59 | | | 241 | |
| 1188 | 59 | | | 187 | |
| 1200 | 59 | | | 231 | |
| 1208 | 59 | | | 212 | |
| 1221 | 59 | | 198 | 197.5 | 522 |
| 1234 | 59 | | | 226 | |
| 1253 | 59 | | 110 | 190 | 407 |
| 1259 | 59 | | | 159 | |
| 1265 | 59 | | | 192 | |
| 1322 | 59 | | | 457 | |
| 1323 | 59 | | | 297 | |
| 1405 | 59 | | | 197 | |
| 1406 | 59 | | | 169 | |
| 1136 | 59a | | | 325 | |
| 1161 | 59a | | | 459 | |
| 1162 | 59a | | | 237 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 1064 | 60 | | | 570 | |
| 1167 | 60 | | | 345 | |
| 1186 | 60 | | | 393 | |
| 509 | 61 | | | 242 | |
| 653 | 61 | | | 861 | |
| 895 | 61 | | | 1207 | |
| 701 | 62 | | | 475 | |
| 1084 | 62 | | | 1165 | |
| 1100 | 62 | | | 1133 | |
| 1132 | 62 | | | 1259 | |
| 1148 | 62 | | | 344 | |
| 1155 | 62 | | | 617 | |
| 1347 | 62 | | | 741 | |
| 572 | 62a | | | 397 | |
| 634 | 62a | | | 301 | |
| 1340 | 62a | | | 761 | |
| 1341 | 62a | | | 1149 | |
| 1344 | 62a | | | 543 | |
| 1345 | 62a | | | 459 | |
| 982 | 63 | | | 762 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 986 | 64 | | | 626 | |
| 570 | 65 | | | 210 | |
| 691 | 65 | | | 840 | |
| 695 | 65 | | | 497 | |
| 1058 | 65 | | | 590 | |
| 1095 | 65 | | | 484 | |
| 1098 | 65 | | | 296 | |
| 1346 | 65 | | | 406 | |
| 506 | 67 | | | 132 | |
| 673 | 67 | | | 280 | |
| 896 | 67 | | | 648 | |
| 664 | 67a | | | 498 | |
| 699 | 67a | | | 253 | |
| 505 | 67b | | | 236.5 | |
| 657 | 67b | | | 581 | |
| 674 | 67b | | | 891 | |
| 692 | 67b | | | 284 | |
| 899 | 67b | | | 1092 | |
| 649 | 68 | | | 1017 | |
| 700 | 68 | | | 547 | |

| | | 大鼠腦 2AG%VehCntrl | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物 | 化學實例 | (%) @0.01 μM | (%) @0.1 μM | (%) @1 μM | (%) @10 μM |
| 705 | 68a | | | 487 | |
| 574 | 69 | | | 207 | |
| 1069 | 70 | | | 696 | |
| 1348 | 70 | | | 1428 | |
| 1349 | 70 | | | 846 | |
| 1111 | 70a | | | 508 | |
| 1350 | 70a | | | 873 | |

實例 3

**MGL ThermoFluor®分析-突變型**

ThermoFluor (TF)分析為測量蛋白[1,2]熱安定性之 384-孔盤為主的結合分析。實驗係使用來自強森醫藥研究及發展公司(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC)之儀器來進行。用於所有實驗中之 TF 染劑為 1,8-ANS (Invitrogen：A-47)。用於 MGL 研究之最終的 TF 分析條件為 0.07 毫克/毫升的突變型 MGL、100 μM ANS、200 mM NaCl、0.001% Tween-20 之 50 mM PIPES 溶液(pH = 7.0)。

篩選化合物盤含有單一濃度之 100% DMSO 化合物溶液。就後續的濃度-反應研究，係將化合物排列於預分散的盤中(Greiner Bio-one:781280)，其中將化合物連續地以 100%

DMSO 於連續 11 行中稀釋。第 12 和 24 行用作 DMSO 參照且不含化合物。對於單一或多重化合物濃度-反應二種實驗，係將化合物的等份(46 nL)以機器人使用 Hummingbird 液相處理程序，直接預分散於 384-孔的黑色分析盤(Abgene: TF-0384/k)。化合物分散後，加入蛋白及染劑溶液以達到 3 μL 的最終分析體積。以 1μ 的矽油(Fluka, 種類 DC 200：85411)覆蓋分析溶液以防止蒸發。

編上條碼的分析盤以機器人載入熱控制的 PCR-型熱塊，及然後於所有的實驗以 1°C/min 之坡度速度從 40 加熱至 90°C。以(Hamamatsu LC6)經由光纖提供及經由帶通濾波器過濾(380-400 nm；> 6 OD 截斷)之 UV 光連續照明，測量螢光。整個 384-孔盤之螢光發射係藉由使用過濾偵測 500 ± 25 nm 之 CCD 相機(Sensys, Roper Scientific)測量光強度，產生同時及獨立的所有 384 個孔的讀數所偵測。於各溫度收集 20-秒曝光時間之單一影像，及記錄在分析盤所給予的區域內的像素強度總值和溫度，並與標準的方程式擬合，得到 $T_m$[1]。

1. Pantoliano, M. W., Petrella, E. C., Kwasnoski, J. D., Lobanov, V. S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B. A., Lane, P., and Salemme, F. R. (2001) *J Biomol Screen* **6,** 429-40.
2. Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R., and Todd, M. J. (2005) *Biochemistry* **44,** 5258-66.

由方程式與部分活性的濃度反應圖(做為 $T_m$ 作用)之擬

合，測定式(I)化合物之 $K_d$ 值。對於某些實驗，使用量性 NMR 光譜儀(qNMR)測量起始的 100% DMSO 化合物溶液之濃度，並使用相同的擬合方法，測量 $qK_d$ 值。

**生物數據表 3**

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 0.00590 | |
| 2 | 1 | 0.00049 | |
| 3 | 1 | 2.50 | |
| 4 | 1 | 0.143 | |
| 5 | 1 | 0.0548 | |
| 6 | 1 | 0.00360 | |
| 7 | 1 | 0.0466 | |
| 8 | 1 | 0.111 | |
| 9 | 1 | 0.00248 | |
| 10 | 1 | 0.556 | |
| 11 | 1 | 0.454 | |
| 12 | 1 | 0.0143 | |
| 13 | 1 | 0.00300 | |
| 14 | 1 | 0.250 | |
| 15 | 1 | 0.286 | |
| 22 | 1 | >76.7 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 23 | 1 | 5.00 | |
| 24 | 1 | 5.00 | |
| 25 | 1 | 10.0 | |
| 26 | 1 | 3.33 | |
| 567 | 1 | 0.051 | |
| 579 | 1 | 0.067 | |
| 581 | 1 | 0.100 | |
| 587 | 1 | 0.473 | |
| 595 | 1 | 0.404 | |
| 598 | 1 | 0.249 | |
| 1071 | 1 | 0.025 | |
| 1139 | 1 | 0.017 | |
| 1147 | 1 | 0.003 | |
| 1163 | 1 | 0.073 | |
| 1174 | 1 | 0.015 | |
| 1201 | 1 | 0.179 | |
| 1248 | 1 | 0.043 | |
| 1356 | 1 | 0.002 | |
| 1357 | 1 | 0.002 | |
| 1358 | 1 | 0.007 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1359 | 1 | 0.008 | |
| 1360 | 1 | 0.008 | |
| 1361 | 1 | 0.003 | |
| 1362 | 1 | 0.001 | |
| 1363 | 1 | 0.014 | |
| 1364 | 1 | 0.001 | |
| 1366 | 1 | 0.012 | |
| 1382 | 1 | 0.197 | |
| 1408 | 1 | 0.012 | |
| 487 | 1a | 0.00240 | |
| 586 | 1b | | 0.086 |
| 596 | 1b | | 0.628 |
| 603 | 1b | | 0.448 |
| 630 | 1b | | 0.195 |
| 1062 | 1b | | 0.100 |
| 1072 | 1b | | 0.007 |
| 1073 | 1b | | 0.087 |
| 1089 | 1b | 0.009 | 0.006 |
| 1097 | 1b | 0.032 | |
| 1105 | 1b | | 0.023 |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1107 | 1b | | 0.003 |
| 1120 | 1b | | 0.020 |
| 1121 | 1b | | 0.042 |
| 1126 | 1b | | 0.008 |
| 1127 | 1b | | 0.098 |
| 1128 | 1b | | 0.018 |
| 1134 | 1b | | 0.009 |
| 1135 | 1b | | 0.015 |
| 1176 | 1b | | 0.161 |
| 1181 | 1b | | 0.278 |
| 1189 | 1b | | 0.153 |
| 1192 | 1b | | 0.035 |
| 1197 | 1b | | 0.065 |
| 1216 | 1b | | 0.022 |
| 1219 | 1b | | 0.025 |
| 1230 | 1b | 0.009 | |
| 1247 | 1b | | 0.650 |
| 1263 | 1b | | 0.215 |
| 1312 | 1b | | 0.008 |
| 1314 | 1b | | 0.001 |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1337 | 1b | 0.040 | |
| 1338 | 1b | 0.015 | |
| 1339 | 1b | 0.013 | |
| 1410 | 1b | | 0.014 |
| 656 | 1c | | 0.101 |
| 1079 | 1c | | 0.272 |
| 1184 | 1c | | 0.244 |
| 1199 | 1c | | 0.264 |
| 1141 | 1d | 0.088 | |
| 1151 | 1d | 0.048 | |
| 1158 | 1d | 0.008 | |
| 592 | 1e | 0.500 | |
| 1125 | 1e | 0.037 | |
| 1187 | 1e | 0.197 | |
| 629 | 1f | 0.145 | |
| 1180 | 1f | | 0.019 |
| 1313 | 1f | 0.003 | 0.001 |
| 1409 | 1g | | |
| 27 | 2 | 4.55 | |
| 28 | 2 | 0.370 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 29 | 2 | 0.100 | |
| 30 | 2 | 0.118 | |
| 31 | 2 | 1.43 | |
| 32 | 2 | 0.192 | |
| 33 | 2 | 0.00910 | |
| 34 | 2 | 0.588 | |
| 35 | 2 | 0.0833 | |
| 36 | 2 | 0.0370 | |
| 37 | 2 | 0.100 | |
| 38 | 2 | 0.182 | |
| 39 | 2 | 0.0250 | |
| 40 | 2 | 0.0242 | |
| 41 | 2 | 0.00400 | |
| 42 | 2 | 0.0833 | |
| 47 | 2 | 0.0909 | |
| 48 | 2 | 1.00 | |
| 49 | 2 | 6.67 | |
| 50 | 2 | 10.0 | |
| 51 | 2 | 0.250 | |
| 52 | 2 | 3.33 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 53 | 2 | 0.100 | |
| 55 | 2 | 25.0 | |
| 470 | 2 | 2.94 | |
| 471 | 2 | 2.50 | |
| 472 | 2 | 6.67 | |
| 531 | 2 | 2.733 | |
| 539 | 2 | >31.2464 | |
| 541 | 2 | 1.662 | |
| 559 | 2 | 100.000 | |
| 562 | 2 | >31.2464 | |
| 565 | 2 | >31.2464 | |
| 622 | 2 | 3.601 | |
| 627 | 2 | 10.000 | |
| 628 | 2 | 100.000 | |
| 954 | 2 | | 3.438 |
| 1266 | 2 | 0.032 | |
| 1284 | 2 | 0.041 | |
| 1404 | 2 | >31.2464 | |
| 1482 | 2 | >31.2464 | |
| 1483 | 2 | >31.2464 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1485 | 2 | 10.000 | |
| 1464 | 2 | >31.2464 | |
| 61 | 3 | 0.0290 | |
| 676 | 3 | 0.029 | |
| 703 | 3 | 0.050 | |
| 716 | 3 | 0.040 | |
| 722 | 3 | 0.082 | |
| 741 | 3 | 0.200 | |
| 753 | 3 | 0.515 | |
| 921 | 3 | 4.260 | |
| 1067 | 3 | 0.007 | |
| 1166 | 3 | 0.010 | |
| 1235 | 3 | 0.124 | |
| 1236 | 3 | 0.031 | |
| 1242 | 3 | 0.197 | |
| 1243 | 3 | 0.033 | |
| 1246 | 3 | 0.042 | |
| 1276 | 3 | 0.807 | |
| 1283 | 3 | 0.523 | |
| 1292 | 3 | 0.631 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1383 | 3 | 0.108 | |
| 1400 | 3 | 4.071 | |
| 1401 | 3 | 1.250 | |
| 1402 | 3 | 2.000 | |
| 76 | 4 | 0.333 | |
| 77 | 4 | 0.00909 | |
| 78 | 4 | 0.0800 | |
| 79 | 4 | 0.0266 | |
| 80 | 4 | 49.5 | |
| 81 | 4 | 0.0667 | |
| 82 | 4 | 0.571 | |
| 83 | 4 | 0.111 | |
| 474 | 4 | 5.00 | |
| 103 | 4 | 6.25 | |
| 104 | 4 | 5.00 | |
| 105 | 4 | 5.00 | |
| 106 | 4 | 0.154 | |
| 107 | 4 | 0.556 | |
| 108 | 4 | 1.25 | |
| 109 | 4 | 0.0333 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 110 | 4 | 5.00 | |
| 111 | 4 | 10.0 | |
| 496 | 4 | 0.287 | |
| 558 | 4 | 0.333 | |
| 618 | 4 | 0.080 | |
| 619 | 4 | 0.172 | |
| 620 | 4 | 0.154 | |
| 621 | 4 | 0.263 | |
| 623 | 4 | 1.000 | |
| 624 | 4 | 0.880 | |
| 625 | 4 | >31.2464 | |
| 626 | 4 | 5.018 | |
| 150 | 5 | 0.00330 | |
| 151 | 5 | 0.0250 | |
| 158 | 5 | 0.476 | |
| 161 | 5 | 0.0112 | |
| 162 | 5 | 0.00067 | |
| 163 | 5 | 0.00345 | |
| 164 | 5 | 0.00111 | |
| 166 | 5 | 0.00500 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 167 | 5 | 0.0558 | |
| 168 | 5 | 0.0100 | |
| 169 | 5 | 30.3 | |
| 170 | 5 | 0.0606 | |
| 171 | 5 | 0.708 | |
| 172 | 5 | 0.100 | |
| 475 | 5 | 0.0250 | |
| 476 | 5 | 0.0667 | |
| 477 | 5 | 2.00 | |
| 478 | 5 | 2.00 | |
| 479 | 5 | 6.67 | |
| 298 | 5 | 2.91 | |
| 113 | 5 | 1.11 | |
| 114 | 5 | 0.00333 | |
| 115 | 5 | 0.0370 | |
| 116 | 5 | 2.00 | |
| 489 | 5 | 0.0104 | |
| 490 | 5 | 0.00840 | |
| 485 | 5 | 0.0257 | |
| 502 | 5 | >76.6655 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 503 | 5 | 0.254 | |
| 517 | 5 | 0.050 | |
| 523 | 5 | 0.686 | |
| 524 | 5 | 1.667 | |
| 526 | 5 | 4.984 | |
| 610 | 5 | 1.295 | |
| 611 | 5 | 5.152 | |
| 636 | 5 | 0.119 | |
| 637 | 5 | 0.053 | |
| 638 | 5 | 0.172 | 0.264 |
| 639 | 5 | 0.132 | |
| 640 | 5 | 24.998 | |
| 641 | 5 | 0.118 | 0.136 |
| 643 | 5 | 1.000 | |
| 644 | 5 | >76.6655 | |
| 646 | 5 | 1.608 | |
| 648 | 5 | 0.146 | |
| 655 | 5 | 0.029 | |
| 658 | 5 | | 0.402 |
| 667 | 5 | 0.013 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 669 | 5 | 0.005 | |
| 672 | 5 | 0.016 | |
| 675 | 5 | | 0.025 |
| 678 | 5 | 0.031 | |
| 682 | 5 | | 0.014 |
| 687 | 5 | 0.004 | |
| 688 | 5 | 0.046 | |
| 693 | 5 | 0.060 | |
| 694 | 5 | | 0.048 |
| 696 | 5 | | 0.063 |
| 698 | 5 | | 0.085 |
| 702 | 5 | | 0.207 |
| 710 | 5 | | 0.197 |
| 719 | 5 | | 0.119 |
| 721 | 5 | 1.138 | |
| 726 | 5 | 0.127 | |
| 727 | 5 | | 0.251 |
| 728 | 5 | | |
| 730 | 5 | | 0.146 |
| 731 | 5 | 0.016 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 732 | 5 | 0.002 | |
| 733 | 5 | | 0.453 |
| 735 | 5 | 0.160 | |
| 739 | 5 | | 0.265 |
| 740 | 5 | 0.035 | |
| 743 | 5 | | 0.133 |
| 744 | 5 | | |
| 746 | 5 | | 0.263 |
| 747 | 5 | 0.111 | |
| 748 | 5 | 0.040 | |
| 750 | 5 | 0.025 | |
| 751 | 5 | 1.320 | |
| 755 | 5 | 0.328 | |
| 756 | 5 | 0.383 | |
| 758 | 5 | | 0.500 |
| 760 | 5 | 0.199 | |
| 762 | 5 | | 1.000 |
| 763 | 5 | 0.083 | |
| 766 | 5 | | 0.378 |
| 770 | 5 | | 1.132 |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 772 | 5 | 0.185 | |
| 774 | 5 | | 0.254 |
| 776 | 5 | 0.257 | |
| 779 | 5 | 0.100 | |
| 782 | 5 | | 0.463 |
| 783 | 5 | | 0.732 |
| 785 | 5 | 0.500 | |
| 786 | 5 | | 0.665 |
| 787 | 5 | | 0.247 |
| 788 | 5 | | 1.980 |
| 791 | 5 | | 0.402 |
| 792 | 5 | | 0.973 |
| 793 | 5 | 0.198 | |
| 794 | 5 | 2.113 | |
| 795 | 5 | 1.105 | |
| 796 | 5 | 0.099 | |
| 797 | 5 | | 0.489 |
| 799 | 5 | 0.661 | |
| 800 | 5 | 1.100 | |
| 804 | 5 | 0.105 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 808 | 5 | 62.503 | |
| 809 | 5 | 0.769 | |
| 814 | 5 | >31.0027 | |
| 815 | 5 | 0.250 | |
| 816 | 5 | | 2.842 |
| 818 | 5 | 1.000 | |
| 823 | 5 | | 1.251 |
| 824 | 5 | | 0.074 |
| 825 | 5 | | 4.855 |
| 826 | 5 | | 0.663 |
| 827 | 5 | 0.500 | |
| 828 | 5 | 2.633 | |
| 830 | 5 | | 1.963 |
| 831 | 5 | 0.270 | |
| 835 | 5 | | 2.454 |
| 836 | 5 | | 2.252 |
| 838 | 5 | 0.978 | |
| 839 | 5 | | 2.500 |
| 840 | 5 | 2.000 | |
| 842 | 5 | 0.986 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 843 | 5 | 2.134 | |
| 844 | 5 | 62.503 | |
| 845 | 5 | | 1.619 |
| 848 | 5 | 0.833 | |
| 849 | 5 | 2.697 | |
| 850 | 5 | 1.000 | |
| 852 | 5 | | 1.977 |
| 853 | 5 | 1.000 | |
| 854 | 5 | 100.000 | |
| 857 | 5 | 3.334 | |
| 859 | 5 | 1.429 | |
| 860 | 5 | 1.759 | |
| 862 | 5 | >21.8726 | |
| 863 | 5 | | 4.367 |
| 864 | 5 | 2.410 | |
| 865 | 5 | | 2.500 |
| 868 | 5 | | >23.126 |
| 873 | 5 | | 9.198 |
| 874 | 5 | | 8.461 |
| 887 | 5 | 0.009 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 888 | 5 | 0.000 | |
| 889 | 5 | 0.002 | |
| 890 | 5 | 0.001 | |
| 891 | 5 | 0.008 | |
| 892 | 5 | 0.007 | |
| 893 | 5 | 0.005 | |
| 894 | 5 | 0.006 | |
| 905 | 5 | 0.044 | |
| 910 | 5 | 1.331 | |
| 912 | 5 | 1.319 | |
| 915 | 5 | 5.000 | |
| 923 | 5 | 9.931 | |
| 925 | 5 | >62.5029 | |
| 926 | 5 | 9.443 | |
| 946 | 5 | | 1.693 |
| 947 | 5 | | 0.653 |
| 952 | 5 | | 0.019 |
| 953 | 5 | | >26.872 |
| 965 | 5 | 0.035 | |
| 966 | 5 | 0.334 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 993 | 5 | 0.333 | |
| 1017 | 5 | 0.049 | |
| 1041 | 5 | | 0.397 |
| 1042 | 5 | | 5.000 |
| 1053 | 5 | | 0.247 |
| 1082 | 5 | 0.003 | |
| 1083 | 5 | | 0.065 |
| 1119 | 5 | | 0.020 |
| 1122 | 5 | 0.027 | |
| 1123 | 5 | | 1.351 |
| 1146 | 5 | | 0.080 |
| 1150 | 5 | 0.013 | |
| 1156 | 5 | 0.090 | |
| 1179 | 5 | 0.005 | |
| 1194 | 5 | 0.100 | |
| 1202 | 5 | 0.065 | |
| 1203 | 5 | | 0.015 |
| 1223 | 5 | 0.111 | |
| 1225 | 5 | 0.042 | |
| 1245 | 5 | 0.317 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1249 | 5 | 0.241 | |
| 1271 | 5 | 1.000 | |
| 1272 | 5 | | 0.399 |
| 1287 | 5 | 0.495 | |
| 1293 | 5 | 1.667 | |
| 1298 | 5 | 0.474 | |
| 1299 | 5 | 1.100 | |
| 1300 | 5 | 3.334 | |
| 1305 | 5 | 0.833 | |
| 1307 | 5 | 4.207 | |
| 1326 | 5 | 0.004 | |
| 1327 | 5 | 0.005 | |
| 1328 | 5 | 0.002 | |
| 1329 | 5 | 0.006 | |
| 1330 | 5 | 0.002 | 0.005 |
| 1331 | 5 | | 0.010 |
| 1332 | 5 | | 0.008 |
| 1333 | 5 | | 0.040 |
| 1334 | 5 | | 0.080 |
| 1378 | 5 | 0.025 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1379 | 5 | 0.042 | |
| 1381 | 5 | 0.083 | |
| 1384 | 5 | 0.061 | |
| 1385 | 5 | 0.206 | |
| 1386 | 5 | 0.133 | |
| 1392 | 5 | 0.659 | |
| 1395 | 5 | 1.805 | |
| 1396 | 5 | 0.317 | |
| 1397 | 5 | 0.500 | |
| 1403 | 5 | 1.688 | |
| 1407 | 5 | 0.005 | |
| 1412 | 5 | 0.241 | |
| 1444 | 5 | >31.0027 | |
| 1445 | 5 | >31.2464 | |
| 1491 | 5 | 12.500 | |
| 1434 | 5 | 53.753 | |
| 1477 | 5 | >31.2464 | |
| 1432 | 5 | | >28.4381 |
| 1489 | 5 | 100.000 | |
| 1490 | 5 | >31.2464 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1481 | 5 | >31.2464 | |
| 1436 | 5 | 100.000 | |
| 1473 | 5 | 6.667 | |
| 1475 | 5 | >31.2464 | |
| 1446 | 5 | 62.503 | |
| 1447 | 5 | | 3.334 |
| 1448 | 5 | 7.091 | |
| 1449 | 5 | 3.194 | |
| 1450 | 5 | | 12.639 |
| 1451 | 5 | | >16.248 |
| 1452 | 5 | | 5.424 |
| 1453 | 5 | | 10.000 |
| 223 | 6 | 0.00670 | |
| 225 | 6 | 0.0200 | |
| 226 | 6 | 0.0200 | |
| 229 | 6 | 0.0125 | |
| 231 | 6 | 0.143 | |
| 233 | 6 | 1.32 | |
| 234 | 6 | 0.0476 | |
| 235 | 6 | 0.588 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 236 | 6 | 0.200 | |
| 237 | 6 | 0.00100 | |
| 238 | 6 | 0.0333 | |
| 239 | 6 | 0.00500 | |
| 240 | 6 | 0.0232 | |
| 241 | 6 | 0.00050 | |
| 242 | 6 | 0.00400 | |
| 243 | 6 | 0.0167 | |
| 244 | 6 | 0.00200 | |
| 245 | 6 | 0.00950 | |
| 246 | 6 | 0.0167 | |
| 247 | 6 | 0.00040 | |
| 248 | 6 | 0.00670 | |
| 249 | 6 | 0.0100 | |
| 250 | 6 | 0.00170 | |
| 251 | 6 | 0.0143 | |
| 252 | 6 | 0.0500 | |
| 253 | 6 | 0.0215 | |
| 254 | 6 | 0.00590 | |
| 255 | 6 | 0.0270 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 256 | 6 | 0.0333 | |
| 257 | 6 | 0.00330 | |
| 258 | 6 | 0.00330 | |
| 259 | 6 | 0.00770 | |
| 260 | 6 | 0.0200 | |
| 261 | 6 | 0.00910 | |
| 262 | 6 | 0.00250 | |
| 263 | 6 | 0.00500 | |
| 264 | 6 | 0.0100 | |
| 265 | 6 | 0.0198 | |
| 266 | 6 | 0.0160 | |
| 267 | 6 | 0.0125 | |
| 268 | 6 | 0.0250 | |
| 488 | 6 | 0.321 | |
| 1070 | 6 | 0.006 | |
| 1102 | 6 | 0.006 | |
| 295 | 7 | 0.833 | |
| 296 | 7 | 0.476 | |
| 297 | 7 | 0.333 | |
| 308 | 8 | 10.0 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 309 | 8 | 0.253 | |
| 310 | 8 | 0.250 | |
| 311 | 8 | 0.0800 | |
| 312 | 8 | 0.0250 | |
| 480 | 8 | >76.7 | |
| 1057 | 8 | | 0.016 |
| 1078 | 8 | | 0.005 |
| 1085 | 8 | | 0.008 |
| 1087 | 8 | | 0.023 |
| 1094 | 8 | | 0.012 |
| 1112 | 8 | | 0.046 |
| 1118 | 8 | | 0.053 |
| 1140 | 8 | 0.112 | |
| 1143 | 8 | | 0.070 |
| 1145 | 8 | | 0.061 |
| 1169 | 8 | | 0.053 |
| 1217 | 8 | | 0.104 |
| 1222 | 8 | 0.068 | |
| 1232 | 8 | 0.345 | |
| 1256 | 8 | 0.393 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1258 | 8 | 0.020 | |
| 1262 | 8 | 0.278 | |
| 1269 | 8 | 1.165 | |
| 1308 | 8 | 2.056 | |
| 1310 | 8 | 8.348 | |
| 1324 | 8 | 0.016 | |
| 1325 | 8 | 0.006 | |
| 1335 | 8 | | 0.011 |
| 1336 | 8 | | 0.002 |
| 1398 | 8 | 0.182 | |
| 1423 | 8 | | 0.176 |
| 1424 | 8 | | 0.124 |
| 1425 | 8 | | 0.019 |
| 1426 | 8 | | 0.029 |
| 1427 | 8 | | 0.010 |
| 1428 | 8 | | 0.018 |
| 1429 | 8 | | 0.097 |
| 186-A | 8 | 0.016 | |
| 567-A | 8 | | 0.124 |
| 1478 | 8 | >31.2464 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1465 | 8 | >31.2464 | |
| 314 | 9 | 0.0392 | |
| 316 | 9 | 0.0165 | |
| 317 | 9 | 0.0100 | |
| 318 | 9 | 0.0165 | |
| 606 | 9 | 0.067 | |
| 647 | 9 | >31.2464 | |
| 654 | 9 | 0.040 | |
| 681 | 9 | | 0.067 |
| 713 | 9 | 0.100 | |
| 718 | 9 | 0.072 | |
| 723 | 9 | | 0.292 |
| 745 | 9 | | 0.283 |
| 767 | 9 | | |
| 775 | 9 | 0.333 | |
| 806 | 9 | | 0.989 |
| 812 | 9 | 0.644 | |
| 817 | 9 | | |
| 820 | 9 | | 0.996 |
| 822 | 9 | | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 829 | 9 | 0.500 | |
| 832 | 9 | 0.059 | |
| 856 | 9 | | 0.855 |
| 918 | 9 | 2.500 | |
| 1054 | 9 | 0.001 | 0.001 |
| 1055 | 9 | | 0.020 |
| 1056 | 9 | | 0.012 |
| 1068 | 9 | | 0.002 |
| 1077 | 9 | | 0.020 |
| 1088 | 9 | 0.001 | |
| 1090 | 9 | | 0.010 |
| 1106 | 9 | 0.006 | 0.005 |
| 1110 | 9 | | 0.010 |
| 1116 | 9 | | 0.001 |
| 1129 | 9 | | 0.074 |
| 1131 | 9 | 0.016 | |
| 1152 | 9 | 0.007 | |
| 1153 | 9 | | 0.004 |
| 1178 | 9 | | 0.238 |
| 1198 | 9 | 0.030 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1224 | 9 | | 0.189 |
| 1226 | 9 | | 0.193 |
| 1233 | 9 | 0.190 | |
| 1261 | 9 | 0.831 | |
| 1277 | 9 | | 2.722 |
| 1279 | 9 | | 1.864 |
| 1286 | 9 | 0.032 | |
| 1295 | 9 | | 1.509 |
| 1302 | 9 | 2.500 | |
| 1306 | 9 | | 12.193 |
| 1320 | 9 | | 0.015 |
| 1367 | 9 | 0.002 | |
| 1368 | 9 | | 0.001 |
| 1369 | 9 | | 0.002 |
| 1370 | 9 | | 0.013 |
| 1371 | 9 | | 0.003 |
| 1372 | 9 | | 0.002 |
| 1373 | 9 | | 0.004 |
| 1413 | 9 | | 0.003 |
| 1492 | 9 | 18.763 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1499 | 9 | 60.618 | |
| 126 | 9b | 0.0921 | |
| 128 | 9b | 0.00400 | |
| 129 | 9b | 0.0100 | |
| 130 | 9b | 0.250 | |
| 131 | 9b | 0.0941 | |
| 132 | 9b | 0.250 | |
| 568 | 9b | | 0.099 |
| 569 | 9b | | 0.059 |
| 571 | 9b | 0.046 | 0.080 |
| 573 | 9b | | 0.100 |
| 577 | 9b | | 0.026 |
| 578 | 9b | | 0.195 |
| 580 | 9b | | 0.118 |
| 583 | 9b | | 0.051 |
| 590 | 9b | | 0.182 |
| 599 | 9b | 0.481 | |
| 566 | 9c | | 0.031 |
| 1375 | 9c | | 0.003 |
| 1421 | 9c | | 0.044 |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 582 | 9d | 0.119 | |
| 588 | 9d | | 0.512 |
| 594 | 9d | | 0.743 |
| 1109 | 9d | 0.022 | |
| 1113 | 9d | | 0.010 |
| 1133 | 9d | 0.036 | |
| 1159 | 9d | 0.003 | |
| 1171 | 9d | 0.024 | |
| 1177 | 9d | | 0.088 |
| 1182 | 9d | | 0.210 |
| 633 | 9e | 0.157 | |
| 1115 | 9e | | 0.005 |
| 575 | 9f | | 0.083 |
| 576 | 9f | | 0.088 |
| 1080 | 9f | | 0.006 |
| 1374 | 9f | | 0.007 |
| 1376 | 9f | | 0.013 |
| 1419 | 9f | 0.004 | |
| 1420 | 9f | | 0.080 |
| 1422 | 9f | | 0.195 |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1165 | 9g | | 0.090 |
| 1210 | 9g | | 0.097 |
| 601 | 9i | 0.527 | |
| 602 | 9i | 0.500 | |
| 607 | 9i | 1.000 | |
| 608 | 9i | 1.674 | |
| 609 | 9i | 1.000 | |
| 980 | 9i | 5.000 | |
| 989 | 9i | 1.250 | |
| 990 | 9i | 1.000 | |
| 991 | 9i | 0.200 | |
| 1252 | 9i | 0.386 | |
| 1255 | 9i | 0.048 | |
| 1290 | 9i | 0.643 | |
| 1389 | 9i | 0.422 | |
| 1154 | 9j | 0.006 | |
| 1173 | 9j | 0.007 | |
| 1190 | 9j | 0.008 | |
| 1191 | 9j | 0.011 | |
| 1193 | 9j | 0.017 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1220 | 9j | 0.015 | |
| 1237 | 9j | 0.064 | |
| 1238 | 9j | 0.125 | |
| 1251 | 9j | 0.146 | |
| 1254 | 9j | 0.100 | |
| 1257 | 9j | 0.009 | |
| 1282 | 9j | 0.200 | |
| 1380 | 9j | 0.246 | |
| 323 | 10 | 0.00130 | |
| 324 | 10 | 0.00040 | |
| 325 | 10 | 0.0927 | |
| 686 | 10 | | 0.002 |
| 749 | 10 | | 0.036 |
| 778 | 10 | | 1.195 |
| 801 | 10 | 52.505 | |
| 833 | 10 | | 3.334 |
| 666 | 10a | 0.002 | 0.003 |
| 670 | 10a | 0.001 | 0.001 |
| 900 | 10a | 0.001 | 0.001 |
| 659 | 10b | | 0.006 |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 697 | 10b | | 0.024 |
| 901 | 10b | | 0.001 |
| 902 | 10b | | 0.004 |
| 326 | 11 | 0.00040 | |
| 327 | 11 | 0.0137 | |
| 328 | 11 | 0.0816 | |
| 329 | 11 | 0.0626 | |
| 330 | 11 | 0.438 | |
| 331 | 11 | 0.00690 | |
| 332 | 11 | 0.109 | |
| 333 | 11 | 0.00390 | |
| 334 | 11 | 0.132 | |
| 335 | 11 | 0.00193 | |
| 336 | 11 | 0.00950 | |
| 337 | 11 | 0.0498 | |
| 504 | 11 | 0.024 | |
| 516 | 11 | 0.040 | |
| 543 | 11 | 0.038 | |
| 684 | 11 | 0.004 | |
| 742 | 11 | 0.020 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 810 | 11 | 0.290 | |
| 897 | 11 | 0.002 | |
| 898 | 11 | 0.009 | |
| 908 | 11 | 0.093 | |
| 929 | 11 | 0.020 | |
| 930 | 11 | 0.005 | |
| 338 | 12 | 0.00110 | |
| 343 | 13 | 0.00040 | |
| 344 | 13 | 0.0100 | |
| 345 | 13 | 0.00310 | |
| 511 | 13 | 0.002 | |
| 515 | 13 | 0.011 | |
| 591 | 13 | 0.007 | |
| 347 | 14 | 0.125 | |
| 600 | 14 | | 1.968 |
| 605 | 14 | 1.892 | |
| 917 | 14 | 4.995 | |
| 919 | 14 | 100.000 | |
| 920 | 14 | 100.000 | |
| 924 | 14 | 100.000 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1059 | 14 | | 0.066 |
| 1060 | 14 | | 0.032 |
| 1065 | 14 | | 0.036 |
| 1066 | 14 | | 0.031 |
| 1096 | 14 | | 0.080 |
| 1101 | 14 | | 0.044 |
| 1157 | 14 | | 0.179 |
| 1160 | 14 | | 0.139 |
| 1183 | 14 | | 0.067 |
| 1321 | 14 | | 0.067 |
| 1342 | 14 | 0.136 | |
| 1343 | 14 | 0.077 | |
| 1351 | 14 | | 0.043 |
| 1352 | 14 | | 0.008 |
| 1353 | 14 | | 0.018 |
| 1354 | 14 | | 0.009 |
| 1075 | 14a | | 0.010 |
| 1149 | 14a | | 0.004 |
| 1175 | 14a | | 0.010 |
| 1205 | 14a | | 0.008 |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1196 | 14b | | 0.370 |
| 1204 | 14b | | 0.249 |
| 1211 | 14b | | 0.106 |
| 1241 | 14b | | 0.638 |
| 1244 | 14b | | 0.589 |
| 1209 | 14c | | 0.942 |
| 1213 | 14c | | 0.765 |
| 1294 | 14d | | 4.412 |
| 1303 | 14d | | 7.115 |
| 1443 | 14d | >31.2464 | |
| 1476 | 14d | | 7.208 |
| 546 | 17 | 12.365 | |
| 1437 | 17 | 33.335 | |
| 1486 | 17 | >31.2464 | |
| 538 | 17a | 2.594 | |
| 861 | 17a | 2.625 | |
| 903 | 17a | 0.078 | |
| 690 | 17b | 0.104 | |
| 357 | 20 | 0.238 | |
| 358 | 21 | 0.0650 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 359 | 21 | 0.0829 | |
| 360 | 21 | 0.0680 | |
| 361 | 21 | 0.144 | |
| 362 | 21 | 2.40 | |
| 363 | 21 | 6.76 | |
| 665 | 21 | 0.058 | |
| 685 | 21 | 0.067 | |
| 729 | 21 | 0.185 | |
| 736 | 21 | 0.067 | |
| 366 | 22 | 0.0353 | |
| 367 | 22 | 0.0853 | |
| 368 | 22 | 0.0551 | |
| 370 | 23 | 0.00100 | |
| 680 | 23a | 0.053 | |
| 1458 | 23a | 100.000 | |
| 372 | 24 | 0.0494 | |
| 373 | 24 | 0.00550 | |
| 374 | 24 | 0.00220 | |
| 375 | 24 | 0.229 | |
| 661 | 24 | 0.047 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 668 | 24 | 0.025 | |
| 805 | 24 | 6.405 | |
| 883 | 24 | 0.059 | |
| 376 | 25 | 7.14 | |
| 377 | 25 | >76.7 | |
| 378 | 25 | >76.7 | |
| 379 | 26 | 0.0400 | |
| 393 | 26 | 0.0909 | |
| 394 | 26 | 0.846 | |
| 395 | 26 | 0.159 | |
| 396 | 26 | 4.27 | |
| 397 | 27 | 0.0333 | |
| 398 | 27 | 0.0869 | |
| 399 | 27 | 0.0408 | |
| 401 | 27 | 0.00167 | |
| 402 | 27 | 0.141 | |
| 403 | 27 | 0.338 | |
| 404 | 27 | 0.00170 | |
| 405 | 27 | 0.00200 | |
| 406 | 27 | 0.932 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 407 | 27 | 0.0988 | |
| 408 | 27 | 1.94 | |
| 409 | 27 | 2.03 | |
| 483 | 27 | 0.0200 | |
| 552 | 27 | 0.400 | |
| 560 | 27 | 0.652 | |
| 957 | 27 | 0.008 | |
| 960 | 27 | 0.036 | |
| 962 | 27 | 0.005 | |
| 963 | 27 | 0.102 | |
| 967 | 27 | 0.044 | |
| 970 | 27 | 0.535 | |
| 972 | 27 | 0.080 | |
| 983 | 27 | 0.019 | |
| 987 | 27 | 0.327 | |
| 554 | 27a | 1.985 | |
| 978 | 27a | 0.066 | |
| 981 | 27a | 0.937 | |
| 958 | 27b | 0.216 | |
| 961 | 27b | 0.576 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 968 | 27b | | 1.462 |
| 979 | 27b | | 1.143 |
| 984 | 27b | | 1.429 |
| 410 | 28 | 0.0333 | |
| 411 | 28 | 0.0333 | |
| 412 | 28 | 0.0100 | |
| 413 | 28 | 0.00200 | |
| 414 | 28 | 0.0250 | |
| 415 | 28 | 0.00800 | |
| 416 | 28 | 0.160 | |
| 417 | 28 | 0.0667 | |
| 418 | 28 | 0.500 | |
| 555 | 28 | 2.000 | |
| 975 | 28 | 2.000 | |
| 974 | 28a | | 1.776 |
| 419 | 29 | 0.123 | |
| 420 | 29 | 0.00500 | |
| 421 | 29 | 0.00400 | |
| 422 | 29 | 0.0532 | |
| 423 | 29 | 0.00690 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 424 | 29 | 0.00941 | |
| 425 | 29 | 0.200 | |
| 426 | 29 | 0.250 | |
| 662 | 29 | 0.100 | |
| 427 | 30 | 0.0335 | |
| 428 | 30 | 0.00330 | |
| 429 | 30 | 0.0331 | |
| 430 | 30 | 0.0667 | |
| 432 | 30 | 0.0250 | |
| 677 | 30a | | 0.432 |
| 790 | 30a | | 2.494 |
| 508 | 31 | 0.162 | |
| 651 | 31 | 0.025 | |
| 738 | 31 | 0.291 | |
| 564 | 31a | 10.000 | |
| 976 | 31a | 1.837 | |
| 977 | 31a | 19.999 | |
| 807 | 31b | | 3.652 |
| 450 | 34 | 0.0500 | |
| 452 | 34 | 0.200 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 453 | 35 | 0.0120 | |
| 454 | 35 | 0.0147 | |
| 455 | 35 | 0.00850 | |
| 548 | 35 | 0.062 | |
| 959 | 35 | 0.044 | |
| 549 | 35a | 0.060 | |
| 551 | 35a | 0.180 | |
| 956 | 35a | 0.081 | |
| 969 | 35a | 0.069 | |
| 955 | 35b | 1.111 | |
| 964 | 35b | | 3.198 |
| 456 | 36 | >76.7 | |
| 457 | 37 | 4.82 | |
| 458 | 37 | 6.67 | |
| 459 | 37 | 3.33 | |
| 460 | 37 | 9.10 | |
| 491 | 39 | 0.100 | |
| 492 | 39 | 0.167 | |
| 493 | 39 | 0.0250 | |
| 494 | 39 | 0.100 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 642 | 40 | 0.499 | |
| 645 | 40 | 5.443 | |
| 1488 | 41 | >31.2464 | |
| 1457 | 41 | >31.2464 | |
| 997 | 42 | 0.041 | |
| 1006 | 42 | 0.667 | |
| 1016 | 42 | 0.460 | |
| 547 | 42 | 0.072 | |
| 563 | 42 | 2.106 | |
| 985 | 42 | 0.005 | |
| 995 | 42 | 0.002 | |
| 1007 | 42 | 0.259 | |
| 1008 | 42 | 0.089 | |
| 1009 | 42 | 0.589 | |
| 1013 | 42 | 0.760 | |
| 1014 | 42 | 0.903 | |
| 1015 | 42 | 1.183 | |
| 771 | 42 | 0.050 | |
| 948 | 43 | 0.030 | |
| 949 | 43 | 0.178 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 950 | 43 | | 0.883 |
| 1025 | 43 | | 0.066 |
| 507 | 44 | 0.317 | |
| 520 | 44 | 2.000 | |
| 522 | 44 | 4.708 | |
| 525 | 44 | 2.500 | |
| 527 | 44 | 10.000 | |
| 532 | 44 | 2.331 | |
| 533 | 44 | 10.000 | |
| 537 | 44 | 3.334 | |
| 663 | 44 | 0.020 | |
| 715 | 44 | 0.167 | |
| 717 | 44 | 0.067 | |
| 734 | 44 | 1.255 | |
| 752 | 44 | 0.095 | |
| 765 | 44 | 3.094 | |
| 875 | 44 | 0.010 | |
| 877 | 44 | 0.100 | |
| 904 | 44 | 0.633 | |
| 909 | 44 | 0.325 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 913 | 44 | 1.000 | |
| 1484 | 44 | 19.999 | |
| 802 | 44a | | 1.667 |
| 837 | 44a | | 19.999 |
| 869 | 44a | | 6.202 |
| 872 | 44a | | 10.000 |
| 720 | 44b | 0.347 | |
| 757 | 44b | 0.781 | |
| 769 | 44b | 2.000 | |
| 784 | 44b | 2.149 | |
| 922 | 44b | 3.890 | |
| 514 | 45 | 0.727 | |
| 519 | 45 | 0.962 | |
| 660 | 45 | 0.065 | |
| 683 | 45 | 0.039 | |
| 878 | 45 | 0.088 | |
| 1494 | 45a | | 7.377 |
| 803 | 45b | 2.126 | |
| 811 | 45b | 3.334 | |
| 1010 | 46 | 0.017 | 0.040 |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1011 | 46 | 0.124 | |
| 1018 | 46 | 0.207 | |
| 1019 | 46 | 0.166 | 0.132 |
| 1021 | 46 | 0.239 | |
| 1023 | 46 | 0.143 | |
| 1024 | 46 | | 0.135 |
| 1267 | 46 | | 0.741 |
| 1304 | 46 | | 7.903 |
| 1309 | 46 | | 6.540 |
| 1012 | 46a | | 3.337 |
| 1020 | 46a | 3.004 | |
| 1022 | 46a | 0.228 | 1.061 |
| 1311 | 46a | | 67.499 |
| 529 | 47 | 0.317 | |
| 530 | 47 | 0.089 | |
| 542 | 47 | 0.014 | |
| 553 | 47 | 0.372 | |
| 556 | 47 | 0.097 | |
| 557 | 47 | 0.114 | |
| 561 | 47 | 0.542 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1005 | 47 | 0.083 | |
| 709 | 48 | 0.015 | |
| 671 | 49 | | 0.018 |
| 1365 | 50 | 0.002 | |
| 1417 | 51 | 0.025 | |
| 1418 | 51 | 0.054 | |
| 1063 | 52 | 0.003 | |
| 1092 | 52 | 0.005 | |
| 1315 | 52 | 0.002 | |
| 1316 | 53 | 0.002 | |
| 1317 | 53 | 0.002 | |
| 1319 | 53 | | 0.001 |
| 1142 | 53a | | 0.001 |
| 1318 | 53a | 0.000 | |
| 597 | 54 | 0.153 | |
| 1137 | 54 | 0.010 | |
| 1170 | 54 | 0.014 | |
| 1195 | 54 | 0.023 | |
| 884 | 55 | | 0.017 |
| 885 | 55 | | 0.001 |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1081 | 55 | | 0.019 |
| 1099 | 55 | | 0.020 |
| 881 | 55a | 0.006 | |
| 882 | 55a | 0.012 | |
| 994 | 55a | 0.002 | |
| 724 | 55b | 0.050 | |
| 773 | 55b | 0.040 | |
| 1026 | 56 | | 0.001 |
| 1027 | 56 | | 0.012 |
| 1028 | 56 | | 0.011 |
| 1033 | 56 | | 0.000 |
| 1034 | 56 | | 0.000 |
| 992 | 57 | 0.561 | |
| 1430 | 57 | 50.003 | |
| 1431 | 57 | 0.035 | |
| 911 | 58 | 0.333 | |
| 988 | 58 | 0.040 | |
| 612 | 59 | 0.078 | |
| 613 | 59 | 0.051 | |
| 614 | 59 | 0.066 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 615 | 59 | 0.097 | |
| 616 | 59 | >76.6655 | |
| 706 | 59 | 0.001 | |
| 1074 | 59 | 0.011 | |
| 1091 | 59 | 1.644 | |
| 1093 | 59 | 0.240 | |
| 1104 | 59 | 0.199 | |
| 1108 | 59 | 0.063 | |
| 1114 | 59 | 0.049 | |
| 1117 | 59 | 0.214 | |
| 1124 | 59 | 0.250 | |
| 1138 | 59 | 0.018 | |
| 1144 | 59 | 0.181 | |
| 1168 | 59 | 0.067 | |
| 1172 | 59 | 0.178 | |
| 1185 | 59 | 1.318 | |
| 1188 | 59 | 0.855 | |
| 1200 | 59 | 0.500 | |
| 1208 | 59 | 1.000 | |
| 1221 | 59 | 0.081 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1228 | 59 | 1.422 | |
| 1234 | 59 | 0.394 | |
| 1239 | 59 | 3.040 | |
| 1240 | 59 | 2.488 | |
| 1250 | 59 | 2.000 | |
| 1253 | 59 | 0.088 | |
| 1259 | 59 | 0.667 | |
| 1265 | 59 | 0.660 | |
| 1268 | 59 | | 0.039 |
| 1273 | 59 | 1.827 | |
| 1278 | 59 | 5.192 | |
| 1280 | 59 | 6.422 | |
| 1285 | 59 | 2.450 | |
| 1288 | 59 | 2.159 | |
| 1322 | 59 | 0.002 | |
| 1323 | 59 | 0.004 | |
| 1377 | 59 | 0.006 | |
| 1405 | 59 | 0.002 | |
| 1406 | 59 | 0.029 | |
| 1161 | 59a | 0.025 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1162 | 59a | | 0.014 |
| 1260 | 59a | 0.221 | |
| 759 | 60 | | 0.037 |
| 761 | 60 | | 0.092 |
| 780 | 60 | | 0.128 |
| 834 | 60 | | 0.234 |
| 841 | 60 | | 0.917 |
| 851 | 60 | | 0.883 |
| 1064 | 60 | | 0.018 |
| 1167 | 60 | | 0.025 |
| 1186 | 60 | | 0.035 |
| 1207 | 60 | 0.014 | |
| 1231 | 60 | | 0.131 |
| 1270 | 60 | | 0.265 |
| 1274 | 60 | | 0.248 |
| 1281 | 60 | | 0.194 |
| 777 | 60a | | 0.048 |
| 789 | 60a | | 0.043 |
| 798 | 60a | | 0.004 |
| 858 | 60a | | 0.561 |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 866 | 60a | | 0.824 |
| 1206 | 60a | | 0.018 |
| 1215 | 60a | | 0.006 |
| 1227 | 60a | | 0.011 |
| 1229 | 60a | | 0.011 |
| 1264 | 60a | | 0.251 |
| 1289 | 60a | | 0.130 |
| 1291 | 60a | | 0.179 |
| 1296 | 60a | | 0.197 |
| 932 | 60b | 0.008 | |
| 933 | 60b | 0.034 | |
| 934 | 60b | 0.025 | |
| 935 | 60b | 0.034 | |
| 936 | 60b | 0.012 | |
| 937 | 60b | 0.096 | |
| 938 | 60b | 0.091 | |
| 939 | 60b | 0.302 | |
| 940 | 60b | 0.259 | |
| 941 | 60b | 0.389 | |
| 942 | 60b | 0.135 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 943 | 60b | 1.045 | |
| 944 | 60b | 0.802 | |
| 945 | 60b | 0.083 | |
| 509 | 61 | 0.033 | |
| 653 | 61 | 0.011 | |
| 895 | 61 | 0.000 | |
| 593 | 62 | 0.010 | |
| 701 | 62 | 0.008 | |
| 1132 | 62 | 0.002 | |
| 572 | 62a | 0.030 | |
| 634 | 62a | 0.054 | |
| 1340 | 62a | 0.001 | |
| 1341 | 62a | 0.001 | |
| 1344 | 62a | 0.010 | |
| 1345 | 62a | 0.006 | |
| 982 | 63 | 0.010 | |
| 986 | 64 | 0.005 | |
| 510 | 65 | 0.068 | |
| 513 | 65 | 0.009 | |
| 528 | 65 | 0.049 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 570 | 65 | 0.030 | |
| 691 | 65 | 0.004 | |
| 695 | 65 | 0.001 | |
| 707 | 65 | 0.002 | |
| 712 | 65 | 0.028 | |
| 714 | 65 | 0.005 | |
| 737 | 65 | 0.031 | |
| 1058 | 65 | 0.007 | |
| 1095 | 65 | 0.011 | |
| 1098 | 65 | 0.031 | |
| 1346 | 65 | 0.002 | |
| 951 | 66 | | 0.117 |
| 506 | 67 | 0.059 | |
| 673 | 67 | 0.050 | |
| 896 | 67 | 0.008 | |
| 512 | 67a | 0.050 | |
| 664 | 67a | 0.006 | |
| 699 | 67a | 0.041 | |
| 505 | 67b | 0.010 | |
| 657 | 67b | 0.002 | 0.002 |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 674 | 67b | 0.003 | |
| 692 | 67b | 0.005 | |
| 899 | 67b | 0.000 | |
| 649 | 68 | | 0.001 |
| 700 | 68 | | 0.006 |
| 704 | 68a | 0.017 | |
| 705 | 68a | 0.012 | |
| 574 | 69 | 0.048 | |
| 631 | 70 | | 0.052 |
| 632 | 70 | | 0.037 |
| 1069 | 70 | 0.028 | |
| 1348 | 70 | 0.000 | 0.002 |
| 1349 | 70 | 0.005 | 0.006 |
| 1111 | 70a | | 0.009 |
| 1350 | 70a | | 0.001 |
| 1076 | 70b | | 0.020 |
| 1355 | 70b | | 0.002 |
| 1414 | 70c | | 0.003 |
| 1415 | 70c | | 0.011 |
| 1416 | 70c | | 0.015 |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 711 | 71 | | 0.050 |
| 813 | 71 | | 0.499 |
| 1031 | 71 | | 0.134 |
| 1032 | 71 | | 1.100 |
| 1035 | 71 | | 1.008 |
| 1046 | 71 | | 0.064 |
| 1047 | 71 | | 0.471 |
| 1048 | 71 | | 0.146 |
| 1029 | 72 | | 0.006 |
| 1030 | 72 | | 0.033 |
| 1036 | 72 | | 0.005 |
| 1037 | 72 | | 0.022 |
| 1038 | 72 | | 0.002 |
| 1039 | 72 | | 0.007 |
| 1040 | 72 | | 0.014 |
| 1043 | 72 | | 0.055 |
| 1049 | 72 | | 0.050 |
| 1050 | 72 | | 0.085 |
| 1051 | 72 | | 0.175 |
| 1052 | 72 | | 0.065 |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1411 | 72 | | 0.001 |
| 1044 | 72a | | 0.945 |
| 1045 | 72a | | 0.190 |
| 534 | | >76.6655 | |
| 535 | | 10.000 | |
| 536 | | 10.000 | |
| 540 | | >31.2464 | |
| 725 | | | 0.293 |
| 847 | | 5.000 | |
| 867 | | >31.2464 | |
| 870 | | 100.000 | |
| 1487 | | >31.2464 | |
| 1454 | | >31.2464 | |
| 1505 | | >31.2464 | |
| 1455 | | >31.2464 | |
| 1456 | | >31.2464 | |
| 1435 | | | 20.012 |
| 1504 | | | |
| 1503 | | >31.2464 | |
| 1502 | | >31.2464 | |

| 化合物 | 實例 | MGL 突變型 ThermoFluor Kd (μM ) | MGL 突變型 ThermoFluor qKd (μM) (使用 qNMR 濃度) |
|---|---|---|---|
| 1461 | 9i | 100.000 | |

*活體內方法*

實例 4

**CFA-引發的爪子熱輻射過敏**

將各大鼠置於試驗室中溫熱的玻璃表面上並使其適應大約 10 分鐘。然後將輻射熱刺激物(光束)經由玻璃輪流對焦在各後爪的足底表面。當爪子移動或到達截止時間時(對 5 安培的輻射熱為 20 秒)，以光電續電器自動關掉熱刺激源。在注射完全佛蘭氏佐劑(complete Freund's adjuvant)(CFA)前，記錄各動物對熱刺激之起始(基礎)反應潛伏時間。足底注射 CFA 後 24 h，然後再評估動物對熱源之反應潛伏時間並與動物的基礎反應時間相比較。僅具有反應潛伏時間至少降低 25%(亦即痛覺過敏)的大鼠才包括在進一步的分析中。在 CFA 潛伏時間後之評估後，立即以口服投予所指的試驗化合物。經化合物治療後，於固定的時間間隔(典型的 30、60、120、180 及 300 min)評估縮回的潛伏時間。

過敏之好轉百分率(%R)係以二種不同的方法中任一種來計算：**1)**使用群組平均值或 **2)**使用各別動物之數值，更特言之：

**方法 1.**對所有的化合物，過敏之%R 係使用在各時間點

之動物群組的平均值，根據下列方程式所計算：

%好轉=[(群組治療反應–群組的 CFA 反應)/(群組的基礎反應–群組的 CFA 反應)] x 100

所給的結果為各化合物在任何試驗時間點所觀察到最大%好轉。

**方法 2.**對於某些化合物，各動物之過敏%R 係根據下列方程式分開計算：

%好轉=[(個別的治療反應–個別的 CFA 反應)/(個別的基礎反應–個別的 CFA 反應)] x 100%。

所給予的結果為各個別動物所計算的最大%好轉之平均值。

生物性表 4：CA 熱過敏

| 化合物 | 劑量(毫克/公斤) | 媒劑 | 動物編號 | 最後時間點 | 方法 1：最高%好轉 | 方法 2：最高%好轉 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 30 | HPβCD | 9 | 180 | 96.6 | 100.5 |
| 7 | 30 | HPβCD | 8 | 180 | 77.8 | 76.2 |
| 9 | 30 | HPβCD | 8 | 180 | 75.4 | 77.4 |
| 39 | 30 | HPβCD | 8 | 180 | 39.1 | 39.7 |
| 126 | 10 | HPβCD | 8 | 300 | 40.8 | 40.4 |
| 126 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 51 | 79.5 |
| 229 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 55.8 | 56.6 |
| 232 | 30 | HPβCD | 8 | 180 | 9.6 | 8 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 239 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 81.8 | 87.5 |
| 240 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 43 | 44.4 |
| 250 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 41.7 | 41.9 |
| 251 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 35.1 | 38.5 |
| 253 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 64.3 | 87.2 |
| 261 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 26.4 | 27.5 |
| 266 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 50.5 | 56.1 |
| 314 | 30 | HPβCD | 8 | 180 | 41 | 41.2 |
| 316 | 30 | HPβCD | 8 | 180 | 69.3 | 70.8 |
| 317 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 43 | |
| 318 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 44.7 | |
| 324 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 48.7 | 55.8 |
| 325 | 30 | HPβCD | 9 | 300 | 62.1 | 63.1 |
| 326 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 17.3 | 17.5 |
| 331 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 14.3 | |
| 333 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 27.7 | |
| 335 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 108.2 | 135.2 |
| 337 | 30 | HPβCD | 9 | 300 | 14.3 | 17.6 |
| 345 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 25 | 26.3 |
| 407 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 1.6 | 1.4 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 485 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 34.4 | 32.3 |
| 487 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 109.2 | 166.5 |
| 488 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 78 | 85.5 |
| 489 | 30 | HPβCD | 8 | 180 | 27.1 | 43.5 |
| 490 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 18.4 | 19.7 |
| 509 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 17.8 | |
| 567 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 63.1 | |
| 571 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 133.2 | |
| 572 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | -5.1 | |
| 650 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 29.9 | |
| 653 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | -10.7 | |
| 657 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 66 | |
| 662 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 21 | 24 |
| 663 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 33.9 | |
| 666 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | -3.1 | |
| 670 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 20.9 | |
| 674 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 57.7 | |
| 895 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 23.4 | |
| 899 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 80.1 | |
| 900 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 8.5 | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1010 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 23.4 | |
| 1054 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 27.6 | |
| 1070 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 25.7 | 23.1 |
| 1088 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 35.3 | |
| 1102 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 38 | 45.3 |
| 1106 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 45 | |
| 1108 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 84.9 | 99.2 |
| 1117 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 23.2 | |
| 1124 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 88.1 | |
| 1125 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 64.5 | 90.3 |
| 1132 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 0 | |
| 1139 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 43.8 | |
| 1141 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 5.7 | |
| 1174 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 13.6 | |
| 1187 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 16.3 | |
| 1221 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 44.7 | 46.7 |
| 1337 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 6.7 | |
| 1338 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 86.3 | |
| 1340 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 13.1 | |
| 1341 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 7.5 | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1357 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 51 | 46.1 |
| 1358 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 25.4 | |
| 1359 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 5.1 | 12.7 |
| 1360 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 40.5 | 40.5 |
| 1362 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 185.9 | |
| 1363 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 69.7 | |
| 1364 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 17 | |
| 1366 | 30 | HPβCD | 8 | 300 | 47.1 | |

實例 5

CFA-引發爪子壓力過敏

在試驗前，於二天的時間內，讓大鼠適應處理程序一天二次。試驗包含將前爪放在塗覆 Teflon®(聚四氟乙烯)的平台並以圓頂基座(半徑 0.7 mm)，使用壓痛儀(Stoelting, Chicago, IL)，亦稱為 Randall-Selitto 裝置，於大鼠後爪背的第三和第四蹠骨間施予一線性增加的機械力(12.5 mmHg/s 之恆速)。一旦後爪退縮則自動達到終點，並記錄最終的力(以克表示)。在注射完全佛蘭氏佐劑(CFA)之前記錄各動物對機械刺激之起始(基礎)反應閾值。足底注射 CFA 後四十小時，再評估動物對機械刺激之反應閾值並與動物的基礎反應閾值相比較。反應係定義為後爪退縮、後爪移動受阻或發出聲音。僅具有反應閾值至少降低 25%(亦即痛覺過敏)的大鼠才包括在進一步的分析中。在 CFA 閾值評估後，立即給予大鼠所指

的試驗化合物或媒劑。於 1 小時評估治療後退縮閥值。根據下列方程式，將爪子退縮閥值轉換為過敏之好轉百分率：

%好轉=[(治療後反應–給劑前之反應)/(基礎反應–給劑前之反應)] x 100%。

生物表 5：CFA 引發爪子壓力過敏

| 化合物 | N | 劑量 | 給藥路徑 | 媒劑 | 時間 (h) | 好轉百分率 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 487 | 8 | 30 | s.c. | HPβCD | 1 | 61.8 |
| 1362 | 10 | 30 | s.c. | HPβCD | 1 | 56.7 |

實例 6

**慢性壓迫性損傷(CCI)引起之神經病變疼痛模型-冷丙酮-過敏試驗**

使用雄性 SD(Sprague-Dawley)大鼠(225-450 克)評估選則性化合物好轉 CCI-引發的冷過敏之能力。如 Bennett 等人所述(Bennett GJ, Xie YK. *Pain* **1988**, 33(1): 87-107)，於吸入麻醉下將 4-0 鉻腸線之四個鬆結以手術放入左側坐骨神經周圍。CCI 手術後 14 至 35 天，將受試動物置於含有電線網地板之升高的觀察室中，並使用多劑量注射器將 5 次施用量之丙酮(0.05 毫升/以約 5min 分開施用)噴在爪底表面。爪子突然退縮或抬起視為正向反應。記錄各大鼠五個試驗中正向反應之次數。測定基礎退縮後，將於所指媒劑中之化合物以所指的路徑給藥(參見表 6)。給予化合物後 1 至 4 小時，再次測定退縮的次數。結果係以抑制抖動百分率來表示，對各受試對象其係以[1-(試驗化合物退縮數/試驗前退縮數)]x100 及

然後治療之平均所計算。

**生物表 6：CCI 引發的冷過敏**

| 化合物 | N | 劑量(毫克/公斤) | 給藥路徑 | 媒劑 | 最後時間點(h) | 最高抑制百分率 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 9 | 30 | p.o. | HPβCD | 4 | 26.7 |
| 335 | 9 | 30 | p.o. | HPβCD | 4 | 100 |
| 487 | 9 | 30 | p.o. | HPβCD | 4 | 100 |
| 1362 | 6 | 3 | p.o. | HPβCD | 4 | 70.0 |

實例 7

**神經病變疼痛之脊神經結紮(SNL)模型-觸痛**

對於第 5 腰($L_5$)脊神經結紮(SNL)研究，係以吸入異氟烷導入及維持麻醉。夾住背部骨盆區域的毛皮並在 $L_4$–$S_2$ 脊節背面上的中線左側作一個 2-公分的皮膚切口，接著將椎旁肌與棘突分離。然後將 $L_6$ 之橫突小心的移除，並辨別 $L_5$ 脊神經。然後將左側的 $L_5$ 脊神經以 6–0 絲線紮緊，將肌肉以 4-0 微喬縫線(vicryl)縫合，及以縫合夾關閉皮膚。手術後，皮下注射(s.c.)給予食鹽水(5 毫升)。

行為試驗係於綁紮後四星期進行。在基礎的馮弗雷(von Frey)測定用以驗證機械性觸痛出現後，將 $L_5$ SNL 大鼠口服投予所指的媒劑或藥物。觸痛係於給劑後 30、60、100、180 及 300 min 藉由記錄在與神經結紮處同側的爪子因施予一連串經校正的馮弗雷絲線(0.4、0.6、1.0、2.0、4、6、8 及 15 克；Stoelting；Wood Dale, IL)而退縮之當時的力來量化。由中級剛度開始(2.0 克)，絲線係施用於後爪足底中間大約 5

秒，來測定反應閥值(導致下個較淺的刺激出現之一種快捷的爪退縮)，然而因缺乏退縮反應導致下個較強的刺激出現。收集第一次閥值偵測後總共四次的反應。以 Dixon, Efficient analysis of experimental observations. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **20**:441–462(1980)之方法，如 Chaplan 等人，Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw, *J. Neurosci. Methods*. 53(1):55-63 (1994)所修正，內插 50%退縮閥值；而當反應閥值落在偵測範圍之上或之下時，所分派的值分別為 15.0 或 0.25 克。馮弗雷絲線試驗之閥值數據係以退縮閥值以克表示所提出。將數據正常化及結果係以根據下列方程式所計算的藥物之% MPE(最大可能效用)來表示：

$$\%\ \text{MPE} = \frac{\chi\ \text{克/力} - \text{基礎 克/力}}{15\ \text{克/力} - \text{基礎 克/力}} \times 100$$

**生物表 7：脊神經結紮-觸痛**

| 化合物 | N | 劑量(毫克/公斤) | 給藥路徑 | 媒劑 | 最後時間點(h) | 最高%MPE |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 335 | 6 | 30 | p.o. | HPβCD | 4 | 50.1 |
| 487 | 6 | 30 | p.o. | HPβCD | 4 | 61.2 |
| 1362 | 6 | 30 | p.o. | HPβCD | 4 | 84.3 |

當前述說明以實例提供作為說明之目的，教示本發明之原則時，應了解，本發明之施行涵蓋所有常見的變化、調整及/或修正如同在下列申請專利範圍及其等同文之範圍內。

公告本

# 發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：99112749

※ 申請日：99.4.22　　※IPC 分類：

C07D 403/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

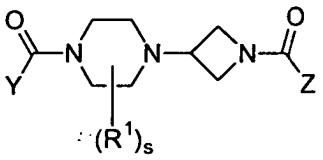
## 一、發明名稱：（中文/英文）

作為單醯基甘油脂酶抑制劑之吖丁啶基二醯胺類(四)

AZETIDINYL DIAMIDES AS MONOACYLGLYCEROL LIPASE INHIBITORS

## 二、中文發明摘要：

本發明係揭示用於治療包括疼痛的各種疾病、症候群、症狀及病症之化合物、組成物和方法。此等化合物係如下式(I)所示：

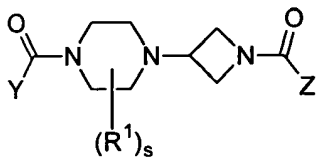


式(I)

其中 Y、Z、$R^1$ 及 s 係如文中所定義。

三、英文發明摘要：

Disclosed are compounds, compositions and methods for treating various diseases, syndromes, conditions and disorders, including pain. Such compounds are represented by Formula (I) as follows:



Formula (I)

其中 Y, Z, $R^1$, and s are defined herein.

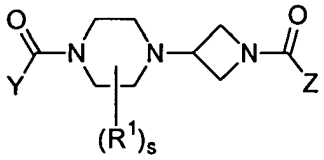
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

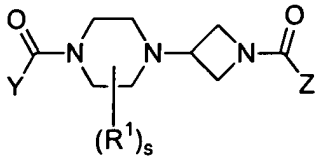
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式(I)

## 七、申請專利範圍：

1.一種式(I)化合物



式(I)

其中

Y 和 Z 係獨立地選自 a)或 b)使得 Y 和 Z 之一係選自 a)基團而另一係選自 b)基團；

a)基團為

i)經取代 $C_{6-10}$ 芳基，

ii)$C_{3-8}$ 環烷基，視需要經一至二個氟取代基取代，

iii)三氟甲基，或

iv)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、吡咯基、嘧啶基、異噁唑基、苯并噻吩基、噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基、吡唑基、三唑基、四唑基及[1,2,3]噻二唑基；

其中 $C_{6-10}$ 芳基係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代及雜芳基視需要係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：氟、氯、溴、$C_{1-4}$ 烷基、氰基、$C_{1-4}$ 烷基羰基胺基及三氟甲基；

b)基團為

i)$C_{6-10}$ 芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻唑基、吡啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃

基、苯并噻吩基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基、喹啉基、喹唑啉基、呋喃基、[1,2,3]三唑基、噻吩基、噁唑基、[1,3,4]噁二唑-2-基、吡咯基、吡唑基及苯并咪唑基；

iii)2,3-二氫-1*H*-吲哚基；

iv)2,3 聯苯-吲哚基；

v)聯苯-咪唑基；

vi)1-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-3-基；

vii)3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基；

viii)1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基；或

ix)聯苯-1H-吡唑-3-基；其中各苯基視需要獨立地經一至二個氯取代基取代；其中該吡唑基視需要經一個甲基取代基取代；

其中b)基團之$C_{6-10}$芳基、2,3-二氫-1H-吲哚基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：溴、氯、氟、碘、$C_{1-4}$烷基、$C_{1-4}$烷氧基及三氟甲基；並經另一個由下列組成之群中選出之取代基取代：

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基、苯并咪唑基、吡咯基、呋喃基、嘧啶基及吡唑基；或

iii)5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基；

其中該雜芳基及5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基視需要經一個苯基取代基取代，且該苯基取代基視需要經一至二個氯取代基或三氟甲基取代；

且其中$C_{6-10}$芳基之苯基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：$C_{1-4}$烷氧基羰基胺基；$C_{1-4}$烷基；氰基甲基；$C_{1-4}$烷氧基；一至三個氟或氯取代基；三氟甲基；三氟甲氧基；三氟甲基硫基；$C_{1-4}$烷基羰基；$C_{1-4}$烷氧基羰基；$C_{1-4}$烷氧基羰基$(C_{2-4})$烯基；氰基$(C_{2-4})$烯基；(2-氰基)乙基胺基羰基；氰基；羧基；胺基羰基；$C_{1-4}$烷基胺基羰基；二($C_{1-4}$烷基)胺基羰基；甲醯基；硝基；溴；羥基；二($C_{1-4}$烷基)胺基磺醯基；$C_{1-4}$烷基磺醯基；二($C_{1-4}$烷基)胺基磺醯基；嗎啉-4-基磺醯基；與相鄰的碳原子相連接之$-OCH_2O-$；及$NR^cR^d$；其中$R^c$為氫或$C_{1-6}$烷基及其中$R^d$為氫、$C_{1-6}$烷基、氰基$(C_{1-4})$烷基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{1-6}$烷基羰基、$C_{1-6}$烷氧基羰基、$C_{3-8}$環烷基羰基、$C_{3-8}$環烷基$(C_{1-4})$烷基、胺基羰基、二($C_{1-4}$烷基)胺基羰基、$C_{6-10}$芳基羰基；二($C_{1-4}$烷基)胺基磺醯基及$C_{1-4}$烷基磺醯基；

s為0、1或2；其限制條件為當s為2時，$R^1$獨立地係由下列組成之群中選出：苯基、$C_{1-3}$烷基及$C_{6-10}$芳基$(C_{1-3})$烷基；

$R^1$為$C_{6-10}$芳基、$C_{1-3}$烷基、苯甲基氧基甲基、羥基$(C_{1-3})$烷基、胺基羰基、羧基、三氟甲基、螺稠合環丙基、3-酮

基或芳基($C_{1-3}$)烷基；或，當 s 為 2 且 $R^1$ 為 $C_{1-3}$ 烷基時，此 $C_{1-3}$ 烷基取代基與哌啡基環形成一 3,8-二吖-雙環[3.2.1]辛烷基或 2,5-二吖-雙環[2.2.2]辛烷基環系；

其限制條件為式(I)化合物不為

其中 Y 為 3-氯苯并噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 3-氯噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 2-氰基苯基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為 5-甲基-異噁唑-3-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-氯苯基)噁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-苯基-1H-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(2-氟吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-苯基-5-三氟甲基-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為嘧啶-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-聯苯，s 為 1 及 $R^1$ 為 3-苯基之化合物；及其鏡像異構物、非對映異構物和醫藥上可接受之鹽類。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

a)基團為

i)經取代 $C_{6-10}$ 芳基，

ii)$C_{3-8}$ 環烷基，視需要經一至二個氟取代基取代，

iii)三氟甲基，或

iv)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、吡咯基、異噁唑基、苯并噻吩基、噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基、三唑基及[1,2,3]噻二唑基；

其中$C_{6-10}$芳基係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代及雜芳基視需要係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：氟、氯、溴、$C_{1-4}$烷基、氰基及三氟甲基。

3.如申請專利範圍第2項之化合物，其中

a)基團為

i)經取代$C_{6-10}$芳基，

ii)$C_{3-8}$環烷基，視需要經一至二個氟取代基取代，

iii)三氟甲基，或

iv)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、吡咯基、異噁唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基及[1,2,3]噻二唑基；

其中$C_{6-10}$芳基係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代及雜芳基視需要係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：氟、氯、溴、$C_{1-4}$烷基及三氟甲基。

4.如申請專利範圍第3項之化合物，其中

a)基團為

i)環丙基，視需要經一至二個氟取代基取代，

ii)三氟甲基，或

iii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、吡咯基及異噁唑基；

其中 $C_{6-10}$ 芳基係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代及雜芳基視需要係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：氟、氯、溴及三氟甲基。

5.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

b)基團為

i)$C_{6-10}$ 芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻唑基、吡啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基、喹唑啉基、呋喃基、[1,2,3]三唑基、噻吩基、噁唑基、[1,3,4]噁二唑-2-基、吡咯基、吡唑基及苯并咪唑基；

iii)2,3-二氫-1*H*-吲哚基；

iv)2,3 聯苯-吲哚基；

v)聯苯-咪唑基；

vi)1-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-3-基；

vii)3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基；

viii)1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基；或

ix)聯苯-1H-吡唑-3-基；其中各苯基視需要獨立地經一至二個氯取代基取代；其中該吡唑基視需要經一個甲基取代基取代；

其中b)基團之$C_{6-10}$芳基、2,3-二氫-1H-吲哚基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：氯、氟、$C_{1-4}$烷基、$C_{1-4}$烷氧基及三氟甲基；並經另一個由下列組成之群中選出之取代基取代：

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基、苯并咪唑基、吡咯基、呋喃基、嘧啶基及吡唑基；或

iii)5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基；

其中該雜芳基及5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基視需要經一個苯基取代基取代，且該苯基視需要經一至二個氯取代基或三氟甲基取代；

且其中$C_{6-10}$芳基之苯基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：$C_{1-4}$烷氧基羰基胺基；$C_{1-4}$烷基；氰基甲基；$C_{1-4}$烷氧基；一至三個氟或氯取代基；三氟甲基；三氟甲氧基；$C_{1-4}$烷基羰基；$C_{1-4}$烷氧基羰基$(C_{2-4})$烯基；氰基$(C_{2-4})$烯基；(2-氰基)乙基胺基羰基；氰基；羧基；胺基羰基；甲醯基；硝基；溴；羥基；二($C_{1-4}$烷基)胺基磺醯基；$C_{1-4}$烷基磺醯基；與相鄰的碳原子相連接之$-OCH_2O-$；及$NR^cR^d$；其中$R^c$為氫或$C_{1-6}$烷基及其中$R^d$為氫、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷基羰基、$C_{1-6}$烷氧基羰基及$C_{1-4}$烷基磺醯基。

6.如申請專利範圍第5項之化合物，其中

b)基團為

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻唑基、吡啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基、喹唑啉基、呋喃基、[1,2,3]三唑基、噻吩基、噁唑基、[1,3,4]噁二唑-2-基、吡唑基及苯并咪唑基；

iii)2,3-二氫-1H-吲哚基；

iv)2,3 聯苯-吲哚基；

v)聯苯-咪唑基；

vi)3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基；或

vii)聯苯-1H-吡唑-3-基；其中各苯基視需要獨立地經一至二個氯取代基取代；其中該吡唑基視需要經一個甲基取代基取代；

其中b)基團之$C_{6-10}$芳基、2,3-二氫-1H-吲哚基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：氯、氟、$C_{1-4}$烷基、$C_{1-4}$烷氧基及三氟甲基；並經另一個由下列組成之群中選出之取代基取代：

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、喹啉基、吡啶基、異噁唑基、苯并咪唑基、呋喃基、嘧啶基及吡唑基；或

iii)5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基；

其中該雜芳基及5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基視需要經一個苯基取代基取代，且該苯基視需要經一至二個氟取代基或三氟甲基取代；

且其中$C_{6-10}$芳基之苯基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：$C_{1-4}$烷基；氰基甲基；$C_{1-4}$烷氧基；一至三個氟或氯取代基；三氟甲基；三氟甲氧基；$C_{1-4}$烷基羰基；$C_{1-4}$烷氧基羰基$(C_{2-4})$烯基；氰基$(C_{2-4})$烯基；(2-氰基)乙基胺基羰基；氰基；胺基羰基；甲醯基；硝基；溴；羥基；二($C_{1-4}$烷基)胺基磺醯基；$C_{1-4}$烷基磺醯基；與相鄰的碳原子相連接之$-OCH_2O-$；及$NR^cR^d$；其中$R^c$為氫或$C_{1-6}$烷基及其中$R^d$為氫、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷基羰基、$C_{1-6}$烷氧基羰基及$C_{1-4}$烷基磺醯基。

7.如申請專利範圍第6項之化合物，其中

b)基團為

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻唑基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、喹唑啉基、呋喃基、噻吩基、[1,3,4]噁二唑-2-基及苯并咪唑基；

iii)2,3-二氫-1*H*-吲哚基；

iv)2,3 聯苯-吲哚基；

v)聯苯-咪唑基；

vi)3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基；或

vii)聯苯-1H-吡唑-3-基；其中各苯基視需要獨立地經一至二個氯取代基取代；

其中b)基團之$C_{6-10}$芳基、2,3-二氫-1H-吲哚基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：氯、氟、$C_{1-4}$烷基、$C_{1-4}$烷氧基及三氟甲基；並經另一個由下列組成之群中選出之取代基取代：

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吡啶基、嘧啶基及吡唑基；或

iii)5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基；

其中該雜芳基及5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基視需要經一個苯基取代基取代，且該苯基視需要經一至二個氯取代基或三氟甲基取代；

且其中$C_{6-10}$芳基之苯基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：$C_{1-4}$烷基；氰基甲基；$C_{1-4}$烷氧基；一至三個氟或氯取代基；三氟甲基；三氟甲氧基；$C_{1-4}$烷基羰基；$C_{1-4}$烷氧基羰基$(C_{2-4})$烯基；氰基$(C_{2-4})$烯基；氰基；甲醯基；硝基；溴；羥基；二$(C_{1-4}$烷基$)$胺基磺醯基；$C_{1-4}$烷基磺醯基；與相鄰的碳原子相連接之$-OCH_2O-$；及$NR^cR^d$；其中$R^c$為氫或$C_{1-6}$烷基及其中$R^d$為氫、$C_{1-6}$烷氧基羰基及$C_{1-4}$烷基磺醯基。

8.如申請專利範圍第1項之化合物，其中s為0或1。

9.如申請專利範圍第8項之化合物，其中s為0。

10.如申請專利範圍第1項之化合物，其中$R^1$為$C_{6-10}$芳基、

$C_{1-3}$烷基或芳基($C_{1-3}$)烷基。

11.如申請專利範圍第10項之化合物，其中$R^1$為苯基或$C_{1-3}$烷基。

12.如申請專利範圍第11項之化合物，其中$R^1$為苯基。

13.如申請專利範圍第1項之化合物，

其中

Y和Z係獨立地選自a)或b)使得Y和Z之一係選自a)基團而另一係選自b)基團；

a)基團為

i)經取代$C_{6-10}$芳基，

ii)$C_{3-8}$環烷基，視需要經一至二個氟取代基取代，

iii)三氟甲基，或

iv)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、吡咯基、異噁唑基、苯并噻吩基、噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基、三唑基及[1,2,3]噻二唑基；

其中$C_{6-10}$芳基係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代及雜芳基視需要係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：氟、氯、溴、$C_{1-4}$烷基、氰基及三氟甲基；

b)基團為

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻唑基、吡啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋

喃基、苯并噻吩基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基、喹唑啉基、呋喃基、[1,2,3]三唑基、噻吩基、噁唑基及苯并咪唑基；

iii)2,3-二氫-1*H*-吲哚基；

iv)2,3 聯苯-吲哚基；

v)聯苯-咪唑基；

vi)1-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-3-基；

vii)3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基；

viii)1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基；或

ix)聯苯-1H-吡唑-3-基；其中各苯基視需要獨立地經一至二個氯取代基取代；其中該吡唑基視需要經一個甲基取代基取代；

其中b)基團之$C_{6-10}$芳基、2,3-二氫-1H-吲哚基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：氯、氟、$C_{1-4}$烷基、$C_{1-4}$烷氧基及三氟甲基；並經另一個由下列組成之群中選出之取代基取代：

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基、苯并咪唑基、吡咯基、呋喃基、嘧啶基及吡唑基；或

iii)5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基；

其中該雜芳基及5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基視需要

經一個苯基取代基取代，且該苯基視需要經一至二個氯取代基或三氟甲基取代；

且其中$C_{6-10}$芳基之苯基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：$C_{1-4}$烷氧基羰基胺基；$C_{1-4}$烷基；氰基甲基；$C_{1-4}$烷氧基；一至三個氟或氯取代基；三氟甲基；三氟甲氧基；$C_{1-4}$烷基羰基；$C_{1-4}$烷氧基羰基$(C_{2-4})$烯基；氰基$(C_{2-4})$烯基；(2-氰基)乙基胺基羰基；氰基；羧基；胺基羰基；甲醯基；硝基；溴；羥基；二($C_{1-4}$烷基)胺基磺醯基；$C_{1-4}$烷基磺醯基；與相鄰的碳原子相連接之$-OCH_2O-$；及$NR^cR^d$；其中$R^c$為氫或$C_{1-6}$烷基及其中$R^d$為氫、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷基羰基、$C_{1-6}$烷氧基羰基及$C_{1-4}$烷基磺醯基；

s為0或1；

$R^1$為$C_{6-10}$芳基、$C_{1-3}$烷基或芳基$(C_{1-3})$烷基；

其限制條件為式(I)化合物不為

其中Y為3-氯苯并噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為3-氯噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為2-氰基苯基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為5-甲基-異噁唑-3-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；其中Y為噻唑-2-基，Z為5-(4-氯苯基)噁唑-4-基及s為0之化合物；其中Y為噻唑-2-基，Z為3-苯基-1H-吡唑-4-基及s為0之化合物；其中Y為噻唑-2-基，Z為5-(2-氟吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-苯基-5-三氟甲基-吡唑-4-基及s為0之化合物；其中Y為嘧啶-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；其中Y為噻唑-4-基，Z為4-聯苯，s為1及$R^1$為3-苯基之化合物；及其鏡像異構物、非對映異構物和醫藥上可接受之鹽類。

14.如申請專利範圍第1項之化合物，

其中

Y和Z係獨立地選自a)或b)使得Y和Z之一係選自a)基團而另一係選自b)基團；

a)基團為

i)經取代$C_{6-10}$芳基，

ii)$C_{3-8}$環烷基，視需要經一至二個氟取代基取代，

iii)三氟甲基，或

iv)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、吡咯基、異噁唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基及[1,2,3]噻二唑基；

其中$C_{6-10}$芳基係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代及雜芳基視需要係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：氟、氯、溴、$C_{1-4}$烷基及三氟甲基；

b)基團為

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻唑基、吡啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、1H-

噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基、呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基、喹唑啉基、呋喃基、[1,2,3]三唑基、噻吩基、噁唑基、[1,3,4]噁二唑-2-基、吡唑基及苯并咪唑基；

iii)2,3-二氫-1*H*-吲哚基；

iv)2,3 聯苯-吲哚基；

v)聯苯-咪唑基；

vi)3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基；或

vii)聯苯-1H-吡唑-3-基；其中各苯基視需要獨立地經一至二個氯取代基取代；其中該吡唑基視需要經一個甲基取代基取代；

其中b)基團之$C_{6-10}$芳基、2,3-二氫-1H-吲哚基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：氯、氟、$C_{1-4}$烷基、$C_{1-4}$烷氧基及三氟甲基；並經另一個由下列組成之群中選出之取代基取代：

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、喹啉基、吡啶基、異噁唑基、苯并咪唑基、呋喃基、嘧啶基及吡唑基；或

iii)5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基；

其中該雜芳基及5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基視需要經一個苯基取代基取代，且該苯基視需要經一至二個氯取代基或三氟甲基取代；

且其中$C_{6-10}$芳基之苯基及雜芳基視需要獨立地經一

至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：$C_{1-4}$烷基；氰基甲基；$C_{1-4}$烷氧基；一至三個氟或氯取代基；三氟甲基；三氟甲氧基；$C_{1-4}$烷基羰基；$C_{1-4}$烷氧基羰基$(C_{2-4})$烯基；氰基$(C_{2-4})$烯基；(2-氰基)乙基胺基羰基；氰基；胺基羰基；甲醯基；硝基；溴；羥基；二($C_{1-4}$烷基)胺基磺醯基；$C_{1-4}$烷基磺醯基；與相鄰的碳原子相連接之$-OCH_2O-$；及$NR^cR^d$；其中$R^c$為氫或$C_{1-6}$烷基及其中$R^d$為氫、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷基羰基、$C_{1-6}$烷氧基羰基及$C_{1-4}$烷基磺醯基；

s為0或1；

$R^1$為苯基或$C_{1-3}$烷基；

其限制條件為式(I)化合物不為

其中Y為3-氯苯并噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為3-氯噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為2-氰基苯基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為5-甲基-異噁唑-3-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-(4-氯苯基)噁唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-苯基-1H-吡唑-4-基及s為0之化合物；其中Y為噻唑-2-基，Z為5-(2-氟吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基及s為0之化合物；其中Y為噻唑-4-基，Z為1-苯基-5-三氟甲基-吡唑-4-基及s為0之化合

物；其中Y為嘧啶-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；其中Y為噻唑-4-基，Z為4-聯苯，s為1及$R^1$為3-苯基之化合物；及其鏡像異構物、非對映異構物和醫藥上可接受之鹽類。

15.如申請專利範圍第1項之化合物，

其中

Y和Z係獨立地選自a)或b)使得Y和Z之一係選自a)基團而另一係選自b)基團；

a)基團為

i)環丙基，視需要經一至二個氟取代基取代，

ii)三氟甲基，或

iii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、吡咯基及異噁唑基；

其中$C_{6-10}$芳基經一個由下列組成之群中選出之取代基取代及雜芳基視需要係經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：氟、氯、溴及三氟甲基；

b)基團為

i)$C_{6-10}$芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：噻唑基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、喹唑啉基、呋喃基、噻吩基、[1,3,4]噁二唑-2-基及苯并咪唑基；

iii)2,3-二氫-1*H*-吲哚基；

iv)2,3 聯苯-吲哚基；

v)聯苯-咪唑基；

vi)3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基；或

vii)聯苯-1H-吡唑-3-基；其中各苯基視需要獨立地經一至二個氯取代基取代；

其中 b)基團之 $C_{6-10}$ 芳基、2,3-二氫-1H-吲哚基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代：氯、氟、$C_{1-4}$ 烷基、$C_{1-4}$ 烷氧基及三氟甲基；並經另一個由下列組成之群中選出之取代基取代：

i)$C_{6-10}$ 芳基；

ii)由下列組成之群中選出之雜芳基：嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吡啶基、嘧啶基及吡唑基；或

iii)5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基；

其中該雜芳基及 5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基視需要經一個苯基取代基取代，且該苯基視需要經一至二個氯取代基或三氟甲基取代；

且其中 $C_{6-10}$ 芳基之苯基及雜芳基視需要獨立地經一至二個由下列組成之群中選出之取代基取代： $C_{1-4}$ 烷基；氰基甲基；$C_{1-4}$ 烷氧基；一至三個氟或氯取代基；三氟甲基；三氟甲氧基；$C_{1-4}$ 烷基羰基；$C_{1-4}$ 烷氧基羰基($C_{2-4}$)烯基；氰基($C_{2-4}$)烯基；氰基；甲醯基；硝基；溴；羥基；二($C_{1-4}$ 烷基)胺基磺醯基；$C_{1-4}$ 烷基磺醯基；與相鄰的碳原子相連接之-$OCH_2O$-；及 $NR^cR^d$；其中 $R^c$ 為氫或 $C_{1-6}$

烷基及其中 $R^d$ 為氫、$C_{1-6}$ 烷氧基羰基及 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基；

s 為 0 或 1；

$R^1$ 為苯基；

其限制條件為式(I)化合物不為

其中 Y 為 3-氯噻吩-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 5-甲基-異噁唑-3-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(4-氯苯基)噁唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 3-苯基-1H-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 5-(2-氟吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-苯基-5-三氟甲基-吡唑-4-基及 s 為 0 之化合物；其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-聯苯，s 為 1 及 $R^1$ 為 3-苯基之化合物；及其鏡像異構物、非對映異構物和醫藥上可接受之鹽類。

16.如申請專利範圍第 1 項之化合物，

係由下列組成之群中選出：

其中 Y 為呋喃-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-5-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 2-甲基噻唑-4-基，Z 為 4-聯苯及 s 為 0 之化合物；

其中Y為1-甲基-1*H*-吡咯-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為5-溴呋喃-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為5-甲基噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為5-溴噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為5-氯噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為3-溴噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為4-溴噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為噻吩并[3,2-*b*]噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為苯并噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為3-甲氧基噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為4-聯苯，Z為噻唑-2-基，s為1及$R^1$為3-苯基之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-聯苯，s為1及$R^1$為2-甲基之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-聯苯，s為1及$R^1$為2-苯基之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-聯苯，s為1及$R^1$為3-甲基之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-聯苯，s為1及$R^1$為3-甲基

之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-苯基-4-甲基噻吩-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(噻吩-2-基)-4-甲基噻吩-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(4-甲基苯基)-4-甲基噻吩-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(4-三氟甲基苯基)-4-甲基噻吩-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(噻吩-2-基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(噻吩-2-基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(吡啶-2-基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(吡啶-3-基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(吡啶-4-基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(吡啶-3-基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(嘧啶-5-基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(嘧啶-5-基)苯基及s為0之

化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(嘧啶-2-基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(嘧啶-2-基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(2-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(2-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(4-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(6-溴吡啶-2-基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(5-硝基吡啶-2-基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(5-硝基吡啶-2-基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-(4-氟苯基)吡啶-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(4-氟苯基)-噻唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(3-氟苯基)-噻唑-4-基及s為

0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(2,4-二氯苯基)-噻唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(3,5-二氯苯基)-噻唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(4-甲氧基苯基)-噻唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-苯基-噻唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-氰基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-氯苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-氯苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3,5-二氯苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-苯基-吡啶-3-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-氟-4-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-氰基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-溴苯基)苯基及s為0之化

合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為5-苯基-吡啶-3-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-氟-4-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為4-(4-氰基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為4-(4-溴苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-氟苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3,4-二氯苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-氟-6-甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-氯-4-氟苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(2,4-二氟苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-甲氧基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(苯并[1,3]-二草醯-5-基)苯基

及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(萘-2-基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-硝基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-喹啉-5-基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-羧基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-氰基甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-甲基磺醯基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-甲基羰基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-甲醯基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-羥基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-二甲基胺基磺醯基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)苯

基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-硝基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-甲醯基-4-甲氧基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-胺基羰基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-羥基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-甲基磺醯基胺基-苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-第三丁氧基羰基胺基-苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-異丁基氧基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-(2-氰基乙基)胺基羰基-苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-(2-氰基乙烯基)苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-(2-甲氧基羰基乙烯基)苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為4-(4-氟苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為4-(2,4-二氟苯基)苯基及s為0

之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為4-(3-氯-4-氟苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為4-(3,4-二氯苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-胺基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-甲基羰基胺基-苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為4-(3-甲基羰基胺基-苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為4-(3-甲磺醯基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)苯

基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-氟-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-氟-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-甲氧基-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-甲氧基-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-氯-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-氯-4-(3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-甲基-4-(3-氯-4-氟苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-甲基-4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-甲基-4-(3-氯-4-氟苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-甲基-4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-甲氧基-4-(3-氯-4-氟苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-甲氧基-4-(4-氯-3-三氟甲基

苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-氯-4-(3-氯-4-氟苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-氯-4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為5-(4-甲基苯基)-1H-吡咯-2-基及s為0之化合物；

其中Y為4-氟苯基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為2-氟苯基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為噻吩-3-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為1*H*-吡咯-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為環丙基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為3-氟苯基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為噁唑-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為[1,2,3]噻二唑-4-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為異噁唑-5-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為呋喃-3-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為4-氰基噻吩-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為異噻唑-5-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為吡咯-3-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為5-氯呋喃-2-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(4-三氟甲基苯基)-苯并噁唑

-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-苯基-苯并㗁唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-苯基-苯并㗁唑-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-苯基-萘-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-氯-6-苯基-苯并噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-氯-6-苯基-苯并噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為2-甲基羰基胺基-噻唑-4-基，Z為4-聯苯及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(3-三氟甲基苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-甲基-4-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(4-氯苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(3-氯苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-苯基-3-甲基-吲哚-5-基及s

為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(3,4,5-三氟-苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基及s為0之化合物；

其中Y為環丙基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-甲基-5-苯基-苯并噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-氟苯基)-5-甲基-噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-甲基-7-(3-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為1H-吡咯-2-基，Z為1-(2,4-二氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為1H-吡咯-2-基，Z為1-(6-三氟甲基吡啶-3-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-氟-6-(4-三氟甲基苯基)-苯并噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-三氟甲基苯基)-1H-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-甲基-5-(3-氟苯基)-噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-甲基-7-(3-氟苯基)-吲哚-5-

基及s為0之化合物；

其中Y為4-(3-三氟甲基苯基)-苯基，Z為噻唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3-三氟甲氧基苯基)-3-甲基-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-氟苯基)-6-氟-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-氟-4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為4-(5-三氟甲基噻吩-2-基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(5-甲基吡啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為(2-甲基-4-苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-甲基-5-(4-氟苯基)-1H-吲哚-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-氟苯基)-7-甲基-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(3,4-二氟苯基)-苯并噁唑-6-基及s為0之化合物；

其中Y為5-氯-呋喃-2-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)-苯基

及s為0之化合物；

其中Y為三氟甲基，Z為1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-三氟甲基苯基)-吲唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-氟苯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-氟苯基)-噻唑-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-(4-氯苯基)-1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-甲基-3-(3-三氟甲基苯基)-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噁唑-2-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-三氟甲基-苯基)-喹唑啉-7-基及s為0之化合物；

其中Y為4-溴噻吩-2-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-3-甲基-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為1-(4-氟苯基)-3-甲基-吲哚-5-基，Z為噻唑-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-吲唑-5-基及s為

0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(4-甲氧基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-氟-5-(4-三氟甲基苯基)-苯并噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(3-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噁唑-4-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-三氟甲基-6-苯基-苯并噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-氟苯基)-5-甲基-噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為異噻唑-5-基，Z為1-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-三氟甲基-6-苯基-苯并噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為1H-吡咯-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-甲基-3-(3-三氟甲基苯基)-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-甲基-7-(4-氟苯基)-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-氯-4-(3-三氟甲基苯基)-苯基

及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-苯基-5-氟-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(6-甲基-吡啶-3-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3,4-二氟苯基)-吲唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-氟-4-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(2-氰基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3-氟苯基)-吲唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-氟苯基)-7-氟-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為2,2-二氟-環丙基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3-氰基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為異噻唑-5-基，Z為3-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)

苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3-甲氧基-4-氰基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(2,4-二氟苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為異噁唑-5-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2,3-聯苯-1H-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為1H-吡咯-2-基，Z為1-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(5-氟吡啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-苯基-噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3,5-二氟苯基)-吡唑-1-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(3-氟苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-苯基-苯并噻唑-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(6-甲基-吡啶-2-基)-吲哚-5-

基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(吡啶-4-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-甲基-吡啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(3,4-二氟苯基)-吲唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-苯基-喹唑啉-7-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(3-氟苯基)-苯并噻唑-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-甲基-3-苯基-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-氰基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為1-(3,4-二氟苯基)-3-甲基-吲哚-5-基，Z為噻唑-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(吡啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為4-(5-三氟甲基噻吩-2-基)-苯基，Z為噻唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-甲基-3-苯基-吲唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為1H-吡咯-2-基，Z為4-(5-三氟甲基噻吩-2-基)

苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(2,4-二氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為呋喃-3-基，Z為聯苯-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-苯基-苯并噁唑-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-甲基-3-(3-氟苯基)-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為5-氯-噻吩-2-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-苯基-5-三氟甲基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為異噁唑-3-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3-三氟甲基苯基)-3-甲基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(5-氟嘧啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-甲基-3-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-甲基-5-(2-氟吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-甲基-(2-(4-氟苯基)-噻唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(3-三氟甲基苯基)-苯并噁唑-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-苯基-3-甲基-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-苯基-苯并噁唑-7-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-甲基-3-苯基-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(5-(4-甲基苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-氟苯基)-噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(3-三氟甲基苯基)-苯并噁唑-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氰基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-氟苯基)-噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為4-(5-三氟甲基噻吩-2-基)-苯基，Z為噻唑-2-基及s為0之化合物；

其中Y為4-(5-三氟甲基噻吩-2-基)-苯基，Z為1H-吡咯-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-苯基-吲唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1,5-聯苯-吡唑-3-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(吡啶-2-基)-苯并噻唑-6-基及s為0之化合物；

其中Y為4-(3-三氟甲基苯基)-苯基，Z為1H-吡咯-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-苯基-4-甲氧基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噁唑-5-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-甲基-3-(3-氟苯基)-吲唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-胺基羰基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-氟-3-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(2-氯苯基)-苯并噁唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(嘧啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-甲基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基及s為0之化合物；

其中Y為1H-吡咯-2-基，Z為1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3-胺基羰基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(3,4-二氟苯基)-苯并噁唑-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4,5-聯苯-1H-咪唑-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(5-氯吡啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為1H-吡咯-2-基，Z為1-(6-甲基吡啶-3-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(2-氰基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為7-(3-氟苯基)-1H-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為三氟甲基，Z為1-(5-甲基吡啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-(2-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3,4-二氟苯基)-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-苯基-苯并噻唑-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-(3-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為1H-吡咯-2-基，Z為1-(吡啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-苯基-苯并噁唑-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(3-氯苯基)-苯并噁唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(吡啶-3-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(2-氟苯基)-苯并噁唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-苯基-1H-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-甲基-3-(4-氟苯基)-吲唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為6-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-甲基-吡啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基及s為0之化合物；

其中Y為三氟甲基，Z為1-(4-甲基-吡啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-氯-5-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(嘧啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(2-氟苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為6-(4-氟苯基)-1H-吲哚-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1H-吲哚-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-苯基-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-氟-5-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-苯基-呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(噻唑-2-基)-苯并噻唑-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為6-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-1H-吲哚-2-基及s為0之化合物；

其中Y為2-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)-苯基，Z為噻唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-(4-氟苯基)-呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-甲基-2-(4-甲基苯基)-2H-[1,2,3]三唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(2-甲基嘧啶-4-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為2-甲基-噻唑-4-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-甲基-2-(4-氯苯基)-2H-[1,2,3]三唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為1-(3,4-二氟苯基)-3-甲基-吲哚-5-基，Z為1H-吡咯-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(4-氯苯基)-苯并噁唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-氯-4-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噁唑-4-基，Z為聯苯-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(苯并咪唑-1-基)-苯基及s為

0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-吲哚-3-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3,4-二氯苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3-氟苯基)-吲哚-3-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-2-甲基-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-(3-氟苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-苯基-2-甲基-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-氟苯基)-3-甲基-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-三氟甲基苯基)-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為環丁基，Z為聯苯-4-基及s為0之化合物；

其中Y為2-苯基-苯并呤唑-6-基，Z為噻唑-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-甲基-3-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為聯苯-4-基，Z為異噻唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為聯苯-4-基，Z為噻唑-2-基及s為0之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-苯基-苯并噁唑-7-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-(3-氯苯基)-苯并噁唑-7-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 3-(2,4-二氟苯基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 2-氟-3-苯基-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1H-吲哚-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為 3-氟苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 4-(3-三氟甲基苯基)-苯基，Z 為 1H-吡咯-3-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 6-(2-氟吡啶-3-基)-1H-吲哚-2-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(5-(4-甲基苯基)-[1,2,3]三唑-1-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為聯苯-4-基，Z 為噻唑-4-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為 1H-吡咯-2-基，Z 為 1-(吡啶-3-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-4-基，Z 為 1-(5-氟嘧啶-2-基)-吲哚-5-基及 s 為 0 之化合物；

其中 Y 為噻唑-2-基，Z 為 4-(3-三氟甲基吡唑-1-基)-苯基及 s 為 0 之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-(4-甲氧基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(吡啶-3-基)-苯并噁唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(呋喃-2-基)-3H-苯并咪唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-甲氧基-4-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(3-氟苯基)-苯并噁唑-7-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-苯基-3H-苯并咪唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為2,2-二氟-環丙基，Z為聯苯-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(4-氟苯基)-苯并噁唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為4-(3-三氟甲基苯基)-苯基，Z為噁唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-苯基-5-三氟甲基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為2-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)-苯基，Z為噻唑-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1,5-聯苯-1H-吡唑-3-基及s為0之化合物；

其中Y為異噁唑-3-基，Z為聯苯-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-嘧啶-5-基-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為4-甲氧基-3-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為聯苯-4-基，Z為噻唑-2-基，s為1及$R^1$為3-苯基甲基之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-3-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-5-基，Z為4-(5-三氟甲基噻吩-2-基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為1H-[1,2,3]三唑-4-基，Z為聯苯-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(3,4-二氟苯基)-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為2-苯基-1H-苯并咪唑-5-基，Z為噻唑-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(吡啶-4-基)-4-甲基-噻唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-氟-5-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-氟苯基)-苯并咪唑-5-基及

s為0之化合物；

其中Y為2-苯基-苯并噁唑-6-基，Z為噻唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為聯苯-4-基，Z為[1,2,3]噻二唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-(4-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(3-氟苯基)-吲哚-3-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-氟-5-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-苯基-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(4-氟苯基)-苯并噁唑-7-基及s為0之化合物；

其中Y為聯苯-4-基，Z為噁唑-2-基及s為0之化合物；

其中Y為聯苯-4-基，Z為噻唑-4-基，s為1及$R^1$為3-苯基甲基之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-甲基-3-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為聯苯-4-基，Z為噻唑-4-基，s為1及$R^1$為2-螺稠合環丙基之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(2-氟苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-氯-5-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(4-氯苯基)-1H-苯并咪唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-氟苯基)-2-甲基-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為聯苯-4-基，Z為1H-吡咯-3-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為4-苯并咪唑-1-基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-(4-氟苯基)-1H-苯并咪唑-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-氟苯基)-吲哚-3-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-苯基-2-甲基-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1,5-聯苯-吡唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為4-苯并咪唑-1-基-苯基，Z為噻唑-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-苯基-1H-苯并咪唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-苯基-[1,2,3]三唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為4-(3-三氟甲基吡唑-1-基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-(4-三氟甲氧基苯基)-1H- 苯并咪唑-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-3-基及s為0之化合物；

其中Y為4-苯并咪唑-1-基-苯基，Z為噻唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為聯苯-4-基，s為1及$R^1$為2(R,S)-三氟甲基之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基及s為0之化合物；

其中Y為1H-吲哚-3-基，Z為聯苯-4-基及s為0之化合物；

其中Y為1H-吡咯-2-基，Z為1-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-3-基及s為0之化合物；

其中Y為1H-吡唑-4-基，Z為聯苯-4-基及s為0之化合物；

其中Y為三氟甲基，Z為1-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-3-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(6-三氟甲基吡啶-3-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(5-氯吡啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-氟-5-苯基-苯并噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-苯基-1H-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(4-氟苯基)-1H-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-甲基-3-(4-氟苯基)-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(3-氟苯基)-1H-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-吲哚-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)-噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-甲基-4-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-氯-4-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為1H-吡咯-3-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為1H-吡咯-2-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-苯基-噻唑-2-基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫-吲唑-2-基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-(2-氯苯基)-噻唑-2-基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-(2,4-二氯苯基)-噻唑-2-基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-(3-三氟甲基苯基)-5,6-二氫-4H-環戊吡唑-2-基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-(3,4-二氯苯基)-噻唑-2-基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-(3-三氟甲基苯基)-噻唑-2-基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-苯基-1H-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(4-(4-氯苯基)-吡唑-1-基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為5-溴呋喃-2-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為5-氟-噻吩-2-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為1-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基，Z為噻唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為1-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基，Z為噻唑-2-基及s為0之化合物；

其中Y為1-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基，Z為1H-吡咯-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(4-三氟甲基苯基)-1H-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-苯基-苯并呋喃-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-(3-三氟甲基苯基)-苯并呋喃-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-(4-三氟甲基苯基)-1H-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-甲基-5-苯基-苯并噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-甲基-3-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-6-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-4-氟-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-6-氟-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-7-氟-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-三氟甲基苯基)-5-甲基-噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-(4-三氟甲基苯基)-4-甲基-噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-(4-氟苯基)-4-甲基-噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為5-(3-三氟甲基苯基)-4-甲基-噻吩-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-7-甲基-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-苯基-吲唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(5-三氟甲基噻吩-2-基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3,4-二氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(3,4-二氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(2,4-二氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-3-氯-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為1H-吡咯-2-基，Z為1-(3,4-二氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3,4,5-三氟-苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3-氟苯基)-3-甲基-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-三氟甲氧基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-三氟甲氧基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3,5-二氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3-氟-4-氯苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(2,5-二氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3-三氟甲氧基苯基)-吲唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氰基-3-甲基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(3-三氟甲氧基苯基)-吲唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為3-甲氧基-4-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-甲基-5-苯基-呋喃-3-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-三氟甲基-5-苯基-呋喃-3-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(4-氯苯基)-苯并噁唑-7-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(3-氯苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-苯基-苯并噁唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為聯苯-4-基，Z為1H-吡咯-2-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(4-氯苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-苯基-5-三氟甲基-噁唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(4-氟苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(吡啶-4-基)-3H-苯并咪唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(2-氟苯基)-1H-苯并咪唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(3-氯苯基)-3H-苯并咪唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-苯基-3H-苯并咪唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-苯基-5-三氟甲基-吡唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(4-氟苯基)-1H-苯并咪唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(2-氯苯基)-1H-苯并咪唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(3,5-二氯苯基)-噻唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-甲基-5-苯基-呋喃-3-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為5-苯基-2-三氟甲基-呋喃-3-基及s為0之化合物；

其中Y為環戊基，Z為聯苯-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-呋喃-2-基-3H-苯并咪唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為聯苯-4-基，Z為嘧啶-2-基及s為0之化合物；

其中Y為聯苯-4-基，Z為噻唑-2-基，s為1及$R^1$為2-苯基之化合物；

其中Y為聯苯-4-基，Z為噻唑-4-基，s為1及$R^1$為2-苯基之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-苯基-5-三氟甲基-噁唑-4-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為聯苯-4-基，s為1及$R^1$為3-苯基之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-氟-4-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為3-甲基-4-苯基-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(3-三氟甲基苯基)-4-甲基-噻唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(3-三氟甲基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為三氟甲基，Z為1-(5-氯吡啶-2-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(2-甲基吡啶-4-基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(1-苯基乙基)-吲唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(5-(4-氟苯基)-吡唑-1-基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為4-(3-甲基吲哚-1-基)-苯基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-4-氯-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-6-甲基-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-6-氯-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3-氰基-4-氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3-胺基羰基-4-氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為1-(3-三氟甲基苯基)-吲唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-2-基，Z為2-(3-三氟甲基苯基)-吲唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為1-(4-氰基-3-甲基苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噻唑-4-基，Z為2-(3-三氟甲氧基苯基)-吲唑-5-基及s為0之化合物；

其中Y為5-氯-噻吩-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為3-氟苯基，Z為1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為5-氯-呋喃-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噁唑-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為5-氟-噻吩-2-基，Z為1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噁唑-4-基，Z為1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

其中Y為噁唑-5-基，Z為1-(4-氟苯基)-吲哚-5-基及s為0之化合物；

或醫藥上可接受鹽形式。

17.一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第1或16項之化合物及至少一種醫藥上可接受載劑、醫藥上可接受賦形劑及醫藥上可接受稀釋劑。

18.如申請專利範圍第17項之醫藥組成物，其中該組成物為固體口服劑型。

19.如申請專利範圍第17項之醫藥組成物，其中該組成物為糖漿、酏劑或懸浮液。

20.一種如申請專利範圍第1或16項之化合物於製備用於治療有此需要之對象中發炎性疼痛的藥物之用途。

21.如申請專利範圍第20項之用途，其中該發炎性疼痛係因發炎性腸疾病、內臟疼痛、偏頭痛、術後疼痛、骨性關節炎、類風濕性關節炎、背痛、下背痛、關節痛、腹痛、胸痛、分娩、肌肉骨骼疾病、皮膚疾病、牙痛、發熱、燒傷、曬傷、蛇咬、毒蛇咬、蜘蛛咬、昆蟲叮、神經源性膀胱、間質性膀胱炎、尿道感染、鼻炎、接觸性皮膚炎/過敏症、癢、濕疹、咽頭炎、黏膜炎、腸炎、急躁性腸症候群、膽囊炎、胰臟炎、乳房切除後疼痛症候群、痛經、子宮內膜異位症、疼痛、身體創傷之疼痛、頭痛、額竇性頭痛、緊張性頭痛或蛛網膜炎所致。