202308992

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202308992 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：111114286 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 04 月 14 日

(51)Int. Cl.： *C07D207/277(2006.01)* *C07D257/04 (2006.01)*
C07D401/12 (2006.01) *C07D233/32 (2006.01)*
C07D405/12 (2006.01) *C07D205/04 (2006.01)*
C07D205/08 (2006.01) *C07D513/04 (2006.01)*
A61K31/4015(2006.01) *A61K31/4166(2006.01)*
A61K31/4439(2006.01) *A61K31/397 (2006.01)*
A61K31/429 (2006.01) *A61K31/4025(2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/04/16 芬蘭 20217071

(71)申請人：芬蘭商奧利安公司 (芬蘭) ORION CORPORATION (FI)
芬蘭

(72)發明人：艾爾馬克 瑪寇 AHLMARK, MARKO (FI)；丁 貝爾 大衛 DIN BELLE, DAVID (FI)；諾茲亞斯 迪米特里斯 NOUTSIAS, DIMITRIS (GR)；皮堤卡南 派卡 PIETIKAINEN, PEKKA (FI)；路馬克 佩特里 RUMMAKKO, PETTERI (FI)；西皮拉 尤里烏斯 SIPILA, JULIUS (FI)；沃弗特 傑德 WOHLFAHRT, GERD (DE)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

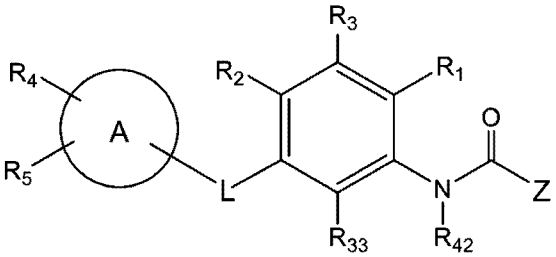
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：0 共 269 頁

(54)名稱

TEAD 抑制劑

(57)摘要

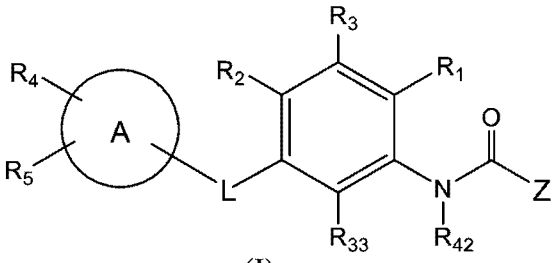
本發明係關於一種式（I）化合物



(I)

其中 A、Z、L、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5 及 R_{33} 係如請求項 1 中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽。該等式（I）化合物作為 TEAD 抑制劑之效用。該等化合物適用作治療需要抑制 TEAD 之疾病或病狀，諸如癌症及慢性疼痛的醫藥品。

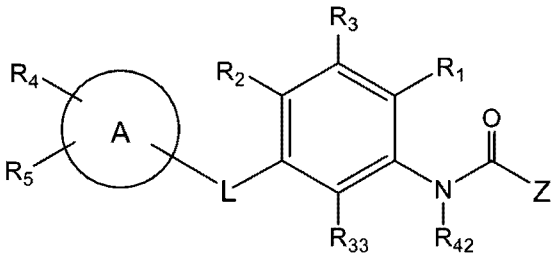
The present invention relates to a compound of formula (I)



(I)

wherein A, Z, L, R $_1$, R $_2$,R $_3$,R $_4$,R $_5$and R $_{33}$are as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds of formula (I) possess utility as inhibitors of TEAD. The compounds are useful as medicaments in the treatment of diseases or conditions wherein inhibition of TEAD is desired, such as cancer and chronic pain.

特徵化學式：



(I)

專利案號：111114286
202308992

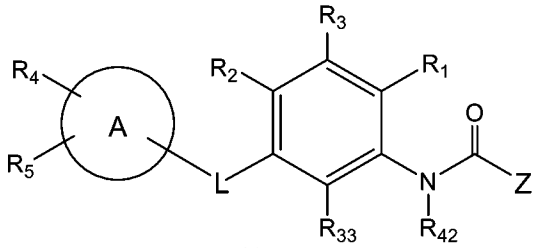
【發明摘要】

【中文發明名稱】 TEAD抑制劑

【英文發明名稱】 TEAD INHIBITORS

【中文】

本發明係關於一種式（I）化合物

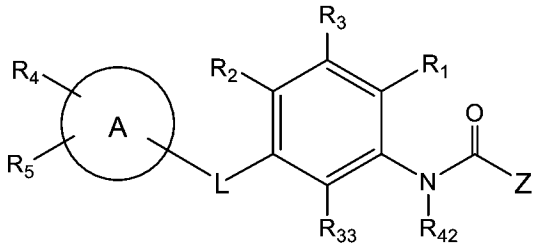


(I)

其中A、Z、L、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5及R_{33}係如請求項1中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽。該等式（I）化合物作為TEAD抑制劑之效用。該等化合物適用作治療需要抑制TEAD之疾病或病狀，諸如癌症及慢性疼痛的醫藥品。

【英文】

The present invention relates to a compound of formula (I)



(I)

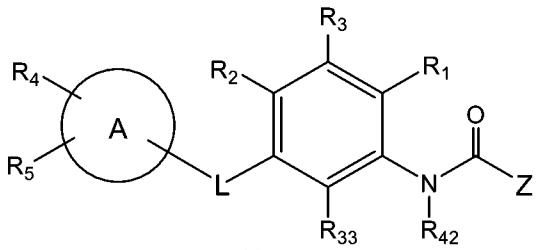
wherein A, Z, L, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_{33} are as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds of formula (I) possess utility as inhibitors of TEAD. The compounds are useful as medicaments in the treatment of diseases or conditions wherein inhibition of TEAD is desired, such as cancer and chronic pain.

【指定代表圖】　　無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】　TEAD抑制劑

【英文發明名稱】　TEAD INHIBITORS

【技術領域】

【0001】　本發明係關於適用於抑制轉錄強化子相關域（transcriptional enhancer associate domain；TEAD）之治療活性化合物，且關於含有此類化合物之醫藥組成物。該等化合物適用於治療與TEAD活性或TEAD表現增加相關之疾病或病症，諸如各種癌症及慢性疼痛。

【先前技術】

【0002】　TEA域轉錄因子（TEAD1-4）DNA結合轉錄因子家族，其調節參與細胞增殖、細胞命運、細胞分化、器官過度生長及器官再生之基因表現。YAP及TAZ為TEAD轉錄共活化因子，其可在細胞質與細胞核之間穿梭。變化之肌動蛋白動力學及Hippo信號傳導路徑促進YAP及TAZ磷酸化、細胞質保留及蛋白酶體降解，因此引起YAP及TAZ核水平及TEAD轉錄活性降低。

【0003】　進化保守之Hippo信號傳導路徑係由大腫瘤抑制因子1/2（large tumor suppressor 1/2；LATS1/2）、絲胺酸/蘇胺酸激酶、無菌20樣激酶1/2（MST1/2）及轉接蛋白Salvador同源物1（SAV1）以及MOB激酶活化因子1A/B（MOB1A/B）組成。腫瘤抑制因子神經纖維瘤蛋白2（neurofibromin 2；NF2）（亦稱為Merlin）參與此等激酶之上游以藉由促進路徑活化來抑制YAP及TAZ活性。Hippo路徑與腫瘤發生之多種態樣有關，包括細胞增殖、細胞分化、癌轉移及癌症療法抗性。因此，已顯示Hippo路徑信號傳導之失調會推進各種癌症類型之腫瘤形成。亦有報告稱，YAP及TAZ為諸如慢性神經痛及慢性肌肉骨骼痛之慢性疼痛之致病機制

的核心機制。

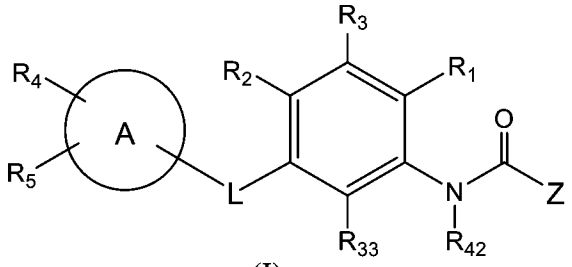
【0004】 具有TEAD抑制活性之化合物已揭示於例如WO 2020/081572、WO 2020/070181及WO 2020051099中。TEAD抑制劑，即K-975在活體內對惡性胸膜間皮瘤之抗腫瘤作用已報導於Am J Cancer Res, 2020; 10(12): 4399-4415中。

【0005】 需要靶向與Hippo路徑組分之失調相關之疾病的化合物，例如靶向YAP-TEAD相互作用之化合物。此類化合物將適用於治療需要抑制TEAD之疾病或病狀，諸如慢性疼痛（包括神經痛）及各種癌症（包括對其他治療（諸如化學療法、免疫療法及靶向療法）具有抗性之癌症）。

【發明內容】

【0006】 已發現式(I)化合物為YAP-TEAD相互作用之強效抑制劑。因此，化合物適用於治療需要抑制TEAD之病狀及疾病。此類病狀及疾病包括（但不限於）慢性疼痛，尤其慢性神經痛及慢性肌肉骨胳疼痛，及癌症，尤其與包括YAP-TEAD之Hippo路徑組分之失調相關之癌症。特定癌症包括（但不限於）間皮瘤、鱗狀細胞癌、婦科癌症、膀胱癌、胃癌、肝癌、肺癌及大腸癌。

【0007】 本發明係關於一種式（I）化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I)

其中

A為吡啶基、四氫哌喃基、4員至10員碳環；

L為-O-、-S-、-NH-、-C_{1-7}烷基-、-C_{2-7}烯基-、-C_{1-7}烷基-O-、-O-C_{1-7}烷基-或-NH-C_{1-7}烷基-；

R_1為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、羥基、氰基、-C(O)$NR_{36}R_{37}$或具有1-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員雜環；

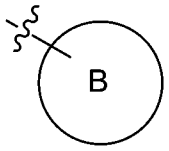
R_2為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基或鹵素；

R_3為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基或氰基，或R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

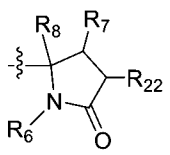
R_4為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷氧基、氰基或C_{1-7}烷基羰基；

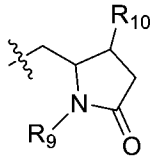
R_5為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、硝基、胺基、羥基、鹵素C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷氧基，或R_4及R_5與其所附接之碳原子一起形成具有1-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

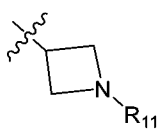
Z為-CH(NHR_{25})-$(CH_2)_2$-COOH或下式之基團

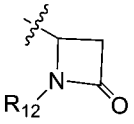


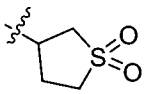
其中B為以下基團中之任一者：

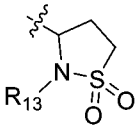

(1a)、

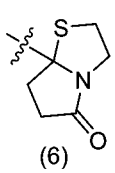

(1b)、

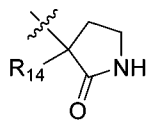

(2)、

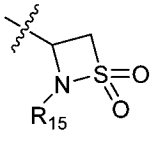

(3)、

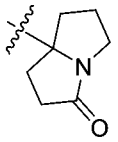

(4)、

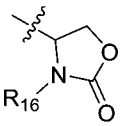

(5)、

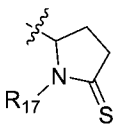

(6)、

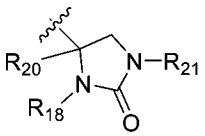

(7)、

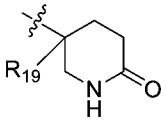

(8)、

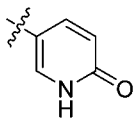

(9)、

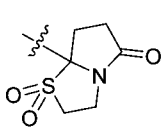

(10)、

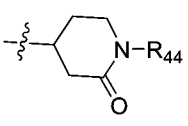

(11)、

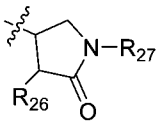

(12)、

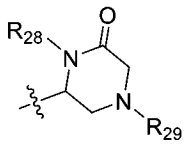
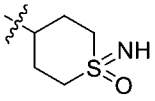
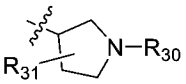
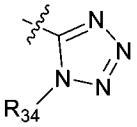
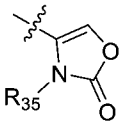
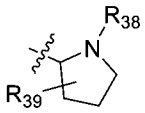
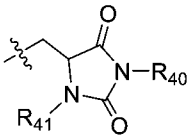
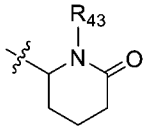

(13)、


(14)、


(15)、


(16)、


(17)、


(18)、 
(19)、 
(20)、 
(21)、 
(22)、 
(23)、 

(24)及(25)；

其限制條件為

當B為環（2）時，則L為-O-或-O-C_{1-7}烷基-，且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當B為環（3）時，則L為-O-；

當B為環（4）時，則L為-O-且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當B為環（20）、（21）、（23）、（25）或（26）時，則L為-O-且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當L為-C_{1-7}烷基-O-時，則R_1為C_{1-7}烷氧基，或R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

當A為4員、5員、7員、8員、9員或10員碳環時，則R_1為C_{1-7}烷氧基；

R_6及R_9獨立地為氫、C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基C_{1-7}烷基、-C(O)-R_X、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基羰基C_{1-7}烷基、-SO_2C_{1-7}烷基、-C_{1-7}烷基-C(O)-$NR_{23}R_{24}$，或具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之4員至6員環；

R_X為C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基-$NR_{36}R_{37}$，或具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的4員至6員環；

R_7、R_8、R_{10}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}及R_{26}獨立地為氫、C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、羥基、C_{1-7}烷氧基或C_{1-7}烷基羰基；

R_{11}為氫、C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷基羰基；

R_{23}、R_{24}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{40}、R_{41}、

R_{42}、R_{43}、R_{44}及R_{45}獨立地為氫或C_{1-7}烷基；

R_{25}為C_{1-7}烷基；

R_{30}為C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基羰基或-SO_2C_{1-7}烷基；

R_{38}為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基羰基、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基羰基或-C_{1-7}烷基-C(O)-$NR_{23}R_{24}$；

R_{39}為氫、C_{1-7}烷基或羥基；

其中視需要選用之取代在每次出現時為1至2個獨立地選自以下之取代基：C_{1-7}烷基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基及側氧基；

其限制條件為該式（I）化合物不為

N-[2-甲基-3-(苯氧基甲基)苯基]-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[5-[(3-氟苯氧基)甲基]-2-甲氧苯基]-1-甲基-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-[(4-氯苯基)甲基]苯基]-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-[(環己氧基)甲基]苯基]-1-甲基-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[4-甲基-3-[(4-甲基-2-吡啶基)氧基]苯基]-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-(環戊基胺基)苯基]-1-甲基-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-[[(3-甲基環己基)氧基]甲基]苯基]-6-側氧基-3-哌啶甲醯胺；

1-乙基-5-側氧基-*N*-(3-苯氧基苯基)-3-吡咯啶甲醯胺；

N-[5-[(3-氟苯氧基)甲基]-2-甲氧苯基]-2-吡咯啶甲醯胺；

1-(1-乙基丙基)-*N*-[5-[(3-氟苯氧基)甲基]-2-甲氧苯基]-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-[(4-氯苯基)甲基]苯基]-1,6-二氫-6-側氧基-3-吡啶甲醯胺；

1,6-二氫-*N*-[4-甲氧基-3-(苯基甲基)苯基]-6-側氧基-3-吡啶甲醯胺；

1,6-二氫-6-側氧基-*N*-[3-[2-(2-吡啶基)乙烯基]苯基]-3-吡啶甲醯胺；

N-[3-[(3-氟苯氧基)甲基]苯基]-2,3-二氫-2-側氧基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；

1-甲基-*N*-[2-甲基-3-(苯氧基甲基)苯基]-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-[(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基氧基)甲基]苯基]-1-(2-甲基丙基)-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

1,6-二氫-*N*-[3-[[(3-甲基環己基)氧基]甲基]苯基]-6-側氧基-3-吡啶甲醯胺；

N-[3-[(環己氧基)甲基]苯基]-1-乙基-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

1-甲基-*N*-[3-[[(3-甲基環己基)氧基]甲基]苯基]-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

2,3-二氫-3-甲基-*N*-[3-[[(3-甲基環己基)氧基]甲基]苯基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；

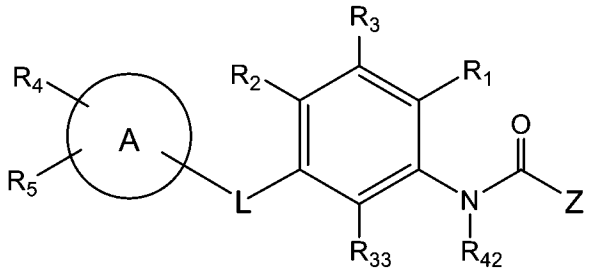
2,3-二氫-1,3-二甲基-*N*-[3-[[(3-甲基環己基)氧基]甲基]苯基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；

1-乙基-*N*-[4-甲氧基-3-(4-吡啶基甲氧基)苯基]-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

N-[4-甲氧基-3-(4-甲氧基苯氧基)苯基]-1-(2-甲基丙基)-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺或

6-側氧基-*N*-(3-苯氧基苯基)-2-哌啉甲醯胺。

【0008】 根據一個具體實例，本發明提供一種治療需要抑制TEAD之疾病或病狀的方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量之式（I）化合物或其醫藥學上可接受之鹽



(I)

其中

A為吡啶基、四氫哌喃基、4員至10員碳環；

L為-O-、-S-、-NH-、-C_{1-7}烷基-、-C_{2-7}烯基-、-C_{1-7}烷基-O-、-O-C_{1-7}烷基-或-

NH-C_{1-7}烷基-；

R_1為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、羥基、氰基、-C(O)$NR_{36}R_{37}$或具有1-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員雜環；

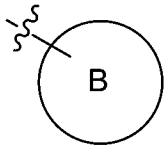
R_2為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基或鹵素；

R_3為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基或氰基，或R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

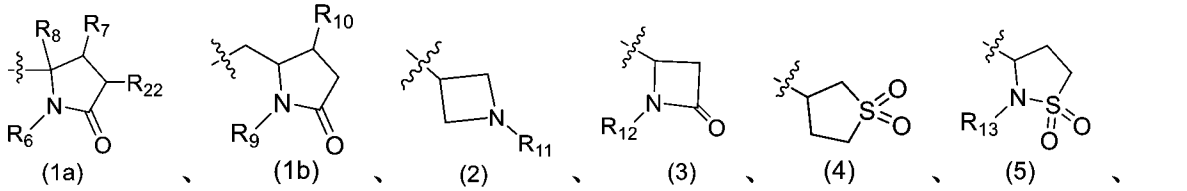
R_4為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷氧基、氰基或C_{1-7}烷基羰基；

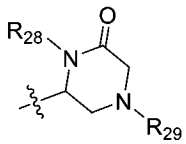
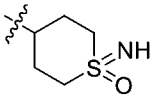
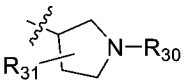
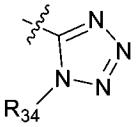
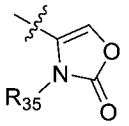
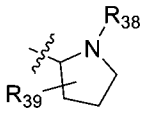
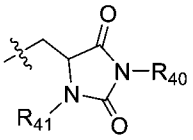
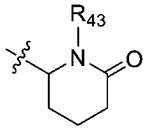
R_5為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、硝基、胺基、羥基、鹵素C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷氧基，或R_4及R_5與其所附接之碳原子一起形成具有1-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

Z為-CH(NHR_{25})-$(CH_2)_2$-COOH或下式之基團



其中B為以下基團中之任一者：




(18)、 
(19)、 
(20)、 
(21)、 
(22)、 
(23)、 
(24)及 
(25)；

其限制條件為

當B為環（2）時，則L為-O-或-O-C_{1-7}烷基-，且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當B為環（3）時，則L為-O-；

當B為環（4）時，則L為-O-且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當B為環（20）、（21）、（23）、（25）或（26）時，則L為-O-且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當L為-C_{1-7}烷基-O-時，則R_1為C_{1-7}烷氧基，或R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

當A為4員、5員、7員、8員、9員或10員碳環時，則R_1為C_{1-7}烷氧基；

R_6及R_9獨立地為氫、C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基C_{1-7}烷基、-C(O)-R_X、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基羰基C_{1-7}烷基、-SO_2C_{1-7}烷基、-C_{1-7}烷基-C(O)-$NR_{23}R_{24}$，或具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之4員至6員環；

R_X為C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基-$NR_{36}R_{37}$，或具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的4員至6員環；

R_7、R_8、R_{10}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}及R_{26}獨立地為氫、C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、羥基、C_{1-7}烷氧基或C_{1-7}烷基羰基；

R_{11}為氫、C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷基羰基；

R_{23}、R_{24}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{40}、R_{41}、

R_{42}、R_{43}、R_{44}及R_{45}獨立地為氫或C_{1-7}烷基；

R_{25}為C_{1-7}烷基；

R_{30}為C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基羰基或-SO_2C_{1-7}烷基；

R_{38}為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基羰基、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基羰基或-C_{1-7}烷基-C(O)-$NR_{23}R_{24}$；

R_{39}為氫、C_{1-7}烷基或羥基；

其中視需要選用之取代在每次出現時為1至2個獨立地選自以下之取代基：C_{1-7}烷基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基及側氧基。

【0009】 根據一個具體實例，需要抑制TEAD之疾病或病狀為癌症，例如間皮瘤、鱗狀細胞癌、婦科癌症、膀胱癌、胃癌、肝癌、肺癌及大腸癌。

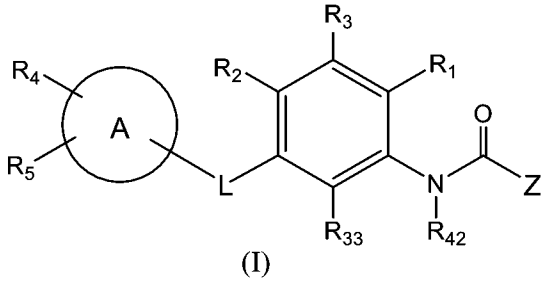
【0010】 根據一個具體實例，需要抑制TEAD之疾病或病狀為慢性疼痛，例如慢性神經痛及慢性肌肉骨骼痛。

【0011】 根據一個具體實例，本發明提供一種醫藥組成物，其包含式（I）化合物以及醫藥學上可接受之載劑。

【實施方式】

【0012】 本申請案提供適用作TEAD抑制劑之新穎式（I）化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0013】 本發明之具體實例中之一者提供一種式（I）化合物或其醫藥學上可接受之鹽



(I)

其中

A為吡啶基、四氫哌喃基、4員至10員碳環；

L為-O-、-S-、-NH-、-C_{1-7}烷基-、-C_{2-7}烯基-、-C_{1-7}烷基-O-、-O-C_{1-7}烷基-或-NH-C_{1-7}烷基-；

R_1為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、羥基、氰基、-C(O)$NR_{36}R_{37}$或具有1-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員雜環；

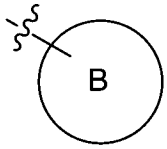
R_2為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基或鹵素；

R_3為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基或氰基，或R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

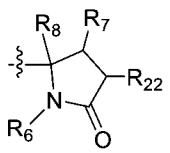
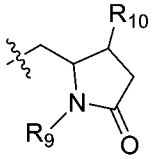
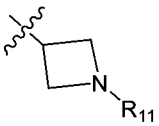
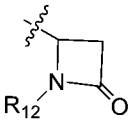
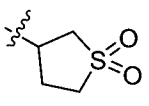
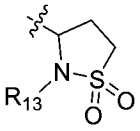
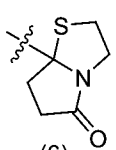
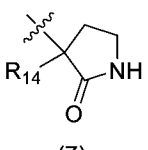
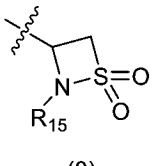
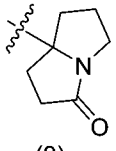
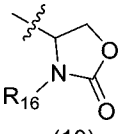
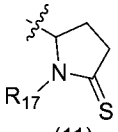
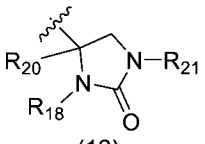
R_4為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷氧基、氰基或C_{1-7}烷基羰基；

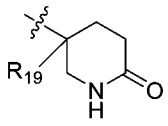
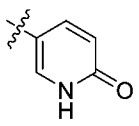
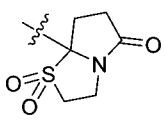
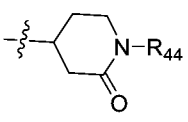
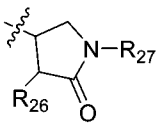
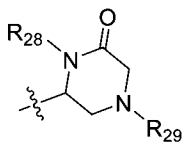
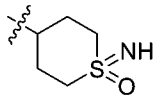
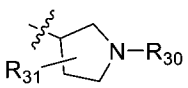
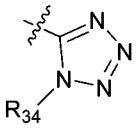
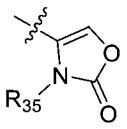
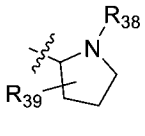
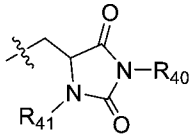
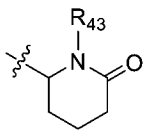
R_5為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、硝基、胺基、羥基、鹵素C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷氧基，或R_4及R_5與其所附接之碳原子一起形成具有1-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

Z為-CH(NHR_{25})-(CH_2)$_2$-COOH或下式之基團



其中B為以下基團中之任一者：


(1a)、

(1b)、

(2)、

(3)、

(4)、

(5)、

(6)、

(7)、

(8)、

(9)、

(10)、

(11)、

(12)、


(13)、

(14)、

(15)、

(16)、

(17)、

(18)、

(19)、

(20)、

(21)、

(22)、

(23)、

(24)及

(25)；

其限制條件為

當B為環（2）時，則L為-O-或-O-C_{1-7}烷基-，且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當B為環（3）時，則L為-O-；

當B為環（4）時，則L為-O-且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當B為環（20）、（21）、（23）、（25）或（26）時，則L為-O-且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當L為-C_{1-7}烷基-O-時，則R_1為C_{1-7}烷氧基，或R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

當A為4員、5員、7員、8員、9員或10員碳環時，則R_1為C_{1-7}烷氧基；

R_6及R_9獨立地為氫、C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基C_{1-7}烷基、-C(O)-R_X、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基羰基C_{1-7}烷基、-SO_2C_{1-7}烷基、-C_{1-7}烷基-C(O)-$NR_{23}R_{24}$，或具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之4員至6員環；

R_X為C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基-$NR_{36}R_{37}$，或具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的4員至6員環；

R_7、R_8、R_{10}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}及R_{26}獨立地為氫、C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、羥基、C_{1-7}烷氧基或C_{1-7}烷基羰基；

R_{11}為氫、C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷基羰基；

R_{23}、R_{24}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}及R_{45}獨立地為氫或C_{1-7}烷基；

R_{25}為C_{1-7}烷基；

R_{30}為C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基羰基或-SO_2C_{1-7}烷基；

R_{38}為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基羰基、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基羰基或-C_{1-7}烷基-C(O)-$NR_{23}R_{24}$；

R_{39}為氫、C_{1-7}烷基或羥基；

其中視需要選用之取代在每次出現時為1至2個獨立地選自以下之取代基：C_{1-7}烷基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基及側氧基；

其限制條件為該式（I）化合物不為

N-[2-甲基-3-(苯氧基甲基)苯基]-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[5-[(3-氟苯氧基)甲基]-2-甲氧苯基]-1-甲基-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-[(4-氯苯基)甲基]苯基]-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-[(環己氧基)甲基]苯基]-1-甲基-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[4-甲基-3-[(4-甲基-2-吡啶基)氧基]苯基]-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-(環戊基胺基)苯基]-1-甲基-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-[[(3-甲基環己基)氧基]甲基]苯基]-6-側氧基-3-哌啶甲醯胺；

1-乙基-5-側氧基-*N*-(3-苯氧基苯基)-3-吡咯啶甲醯胺；

N-[5-[(3-氟苯氧基)甲基]-2-甲氧苯基]-2-吡咯啶甲醯胺；

1-(1-乙基丙基)-*N*-[5-[(3-氟苯氧基)甲基]-2-甲氧苯基]-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-[(4-氯苯基)甲基]苯基]-1,6-二氫-6-側氧基-3-吡啶甲醯胺；

1,6-二氫-*N*-[4-甲氧基-3-(苯基甲基)苯基]-6-側氧基-3-吡啶甲醯胺；

1,6-二氫-6-側氧基-*N*-[3-[2-(2-吡啶基)乙烯基]苯基]-3-吡啶甲醯胺；

N-[3-[(3-氟苯氧基)甲基]苯基]-2,3-二氫-2-側氧基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；

1-甲基-*N*-[2-甲基-3-(苯氧基甲基)苯基]-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-[(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基氧基)甲基]苯基]-1-(2-甲基丙基)-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

1,6-二氫-*N*-[3-[[(3-甲基環己基)氧基]甲基]苯基]-6-側氧基-3-吡啶甲醯胺；

N-[3-[(環己氧基)甲基]苯基]-1-乙基-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

1-甲基-*N*-[3-[[(3-甲基環己基)氧基]甲基]苯基]-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

2,3-二氫-3-甲基-*N*-[3-[[(3-甲基環己基)氧基]甲基]苯基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；

2,3-二氫-1,3-二甲基-*N*-[3-[[(3-甲基環己基)氧基]甲基]苯基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；

1-乙基-*N*-[4-甲氧基-3-(4-吡啶基甲氧基)苯基]-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

N-[4-甲氧基-3-(4-甲氧基苯氧基)苯基]-1-(2-甲基丙基)-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺或

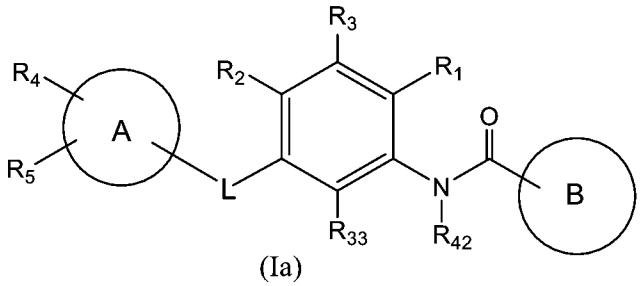
6-側氧基-*N*-(3-苯氧基苯基)-2-哌啉甲醯胺。

【0014】 應理解，連接基團L之變體之左鍵連接於式（I）之環A且右鍵連接於苯基。基團B之變體中之波浪線表示與甲醯胺基之連接點。

【0015】 根據一個具體實例，具體提供一種根據式（I）之化合物，其中A為苯基、吡啶基或環己基。在前述具體實例之一子組中，A為苯基或環己基。在又另一子組中，A為苯基或吡啶基。在又另一子組中，A為苯基。在又另一子組中，A為環己基。在又另一子組中，A為吡啶基。

【0016】 根據又一個具體實例，具體提供根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中R_{42}為氫。

【0017】 根據一個具體實例，具體提供根據式（Ia）之化合物或其醫藥學上可接受之鹽



(Ia)

其中A、L、B、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{33}及R_{42}如上文所定義。

【0018】 根據又一個具體實例，具體提供根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中B為環（1a）、（3）、（4）、（6）、（8）、（9）、（10）、（11）、（12）、（13）、（16）、（17）或（18）。在前述具體實例之一子組中，B為環（1a）、（4）、（10）、（11）、（12）、（13）、（16）或（17）。在又另一子組中，B為環（1a）、（10）、（11）或（12）。在又另一子組中，B為環（1a）或（12）。在又另一子組中，B為環（1a）。在又另一子組中，B為環（12）。

【0019】 在其中B為環（1a）之化合物之一子組中，提供其中R_7及R_8為氫之化合物。在前述具體實例子組又另一子組中，提供其中R_6為氫、C_{1-7}烷基或C_{3-7}環烷基之化合物。根據另一子組，提供其中R_6為-C(O)-R_X之化合物，其中R_X為C_{1-7}烷基或具有1-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之4員至6員環。此類環之特定實例為視需要經1-2個獨立地選自C_{1-7}烷基及側氧基之取代基取代的吡咯啶及氮雜環丁烷環。

【0020】 在其中B為環（12）之化合物之一子組中，提供其中R_{20}為氫且R_{18}為C_{1-7}烷基或C_{3-7}環烷基之化合物。在前述具體實例之又另一子組中，提供其中R_{21}為氫或C_{1-7}烷基之化合物。

【0021】 根據又一個具體實例，具體提供根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中L為-O-、-S-、-NH-、-C_{1-7}烷基-、-C_{2-7}烯基-、-C_{1-7}烷基-O-或-O-C_{1-7}烷基-。在前述具體實例之一子組中，提供其中L為-O-、-C_{2-7}烯基-、-C_{1-7}烷基-O-

或-O-C_{1-7}烷基-之化合物。在前述具體實例之一子組中，提供其中L為-O-、-C_{2-7}烯基-或-O-C_{1-7}烷基-之化合物。在又另一子組中，L為-O-或-C_{2-7}烯基-。在又另一子組中，L為-O-。為C_{1-7}烷基之L之一特定實例為-CH_2-基團。為-C_{2-7}烯基-之L之一特定實例為-CH=CH-基團。為-C_{1-7}烷基-O-之L之一特定實例為-CH_2-O-基團。為-O-C_{1-7}烷基-之L之一特定實例為-O-CH_2-基團。

【0022】 根據一個具體實例，具體提供根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中R_1為氫、C_{1-7}烷氧基或鹵素。在前述具體實例之子組中，提供其中R_1為C_{1-7}烷氧基或鹵素之化合物。在前述具體實例之一子組中，提供其中R_1為C_{1-7}烷氧基，尤其甲氧基之化合物。根據一個具體實例，R_1為具有1-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員雜環。此類環之特定實例包括視需要經1-2個C_{1-7}烷基或側氧基取代基取代之噁二唑基及吡唑基環。

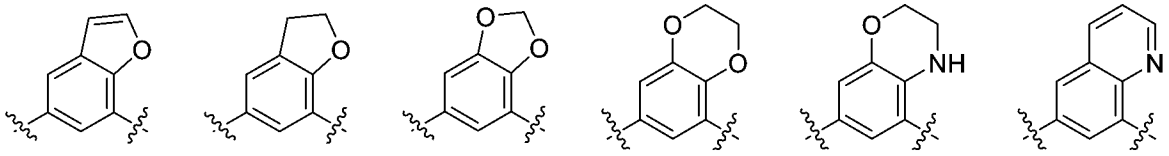
【0023】 根據一個具體實例，具體提供根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中R_2為氫、C_{1-7}烷氧基或鹵素。在前述具體實例之一子組中，提供其中R_2為氫或鹵素之化合物。在前述具體實例之一子組中，提供其中R_2為氫之化合物。

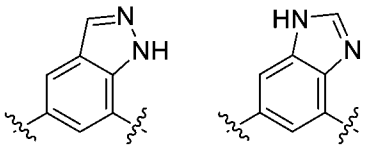
【0024】 根據一個具體實例，具體提供根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中R_3為氫、鹵素或C_{1-7}烷氧基。在一子組中，提供其中R_3為氫或C_{1-7}烷氧基之化合物。在一子組中，提供其中R_3為氫之化合物。

【0025】 根據一個具體實例，具體提供根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環。在一子組中，提供其中R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有1-2個獨立地選自O及N之雜原子作為環原子的5員至6員環的化合物。在一子組中，提供其中R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有1-2個雜原子之5員至6員環的化合物，其中該雜原子為O。此類環之特

定實例為視需要經1-2個獨立地選自C_{1-7}烷基及側氧基之取代基取代的呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、二氧雜環己烷基、二氧戊環基、噁吩基、吡啶基、2,3-二氫-1,4-二氧雜環己烯基、2,3-二氫-1,4-噁吩基環。

【0026】 根據一個具體實例，具體提供根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中R_1及R_3與其所連接之苯環一起形成由以下基團中之任一者表示的視需要經取代之稠環：

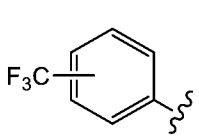
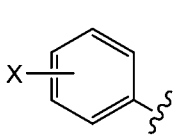
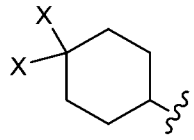
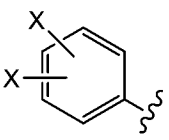
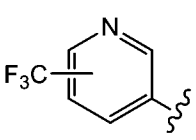
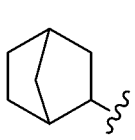
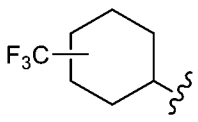
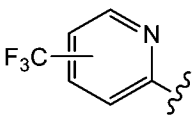
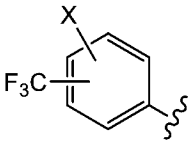
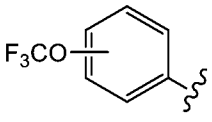
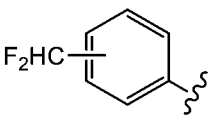
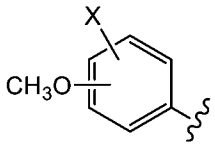
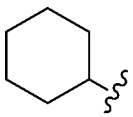
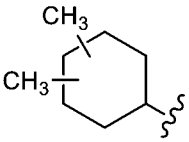
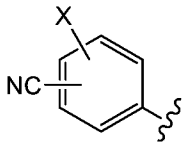

(1a)、(2a)、(3a)、(4a)、(5a)、(6a)、


(7a) 或 (8a)

其中左波浪線表示連接至L基團之位點且右波浪線表示連接至甲醯胺基之位點。視需要選用之取代可為1-2個獨立地選自以下之取代基：C_{1-7}烷基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基及側氧基，尤其C_{1-7}烷基或側氧基。

【0027】 根據一個具體實例，具體提供根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中R_4為氫、鹵素、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素C_{1-7}烷基或鹵素C_{1-7}烷氧基，且R_5為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、氰基、胺基或鹵素。在一子組中，提供其中R_4為鹵素、C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷基或鹵素C_{1-7}烷氧基且R_5為氫、C_{1-7}烷基、氰基或鹵素的化合物。在一子組中，提供其中R_4為鹵素C_{1-7}烷基或鹵素C_{1-7}烷氧基且R_5為氫或鹵素之化合物。在一子組中，提供其中R_4為鹵素C_{1-7}烷基或鹵素C_{1-7}烷氧基且R_5為氫之化合物。在另一子組中，提供其中R_4及R_5均為C_{1-7}烷基，例如甲基的化合物。在另一子組中，提供其中R_4及R_5均為鹵素，例如氟之化合物。為鹵素C_{1-7}烷基之R_4之特定實例為$-CF_3$及$-CHF_2$基團。為鹵素C_{1-7}烷氧基之R_4之一特定實例為$-OCF_3$基團。

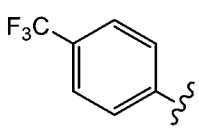
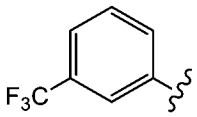
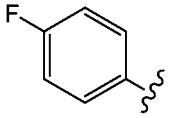
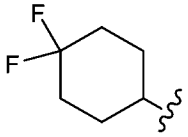
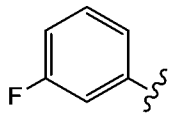
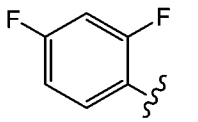
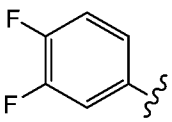
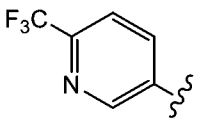
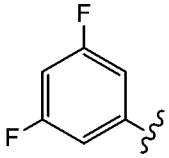
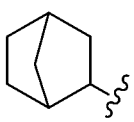
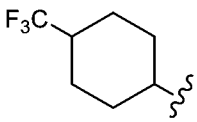
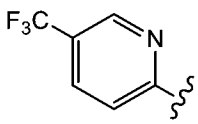
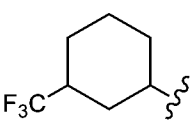
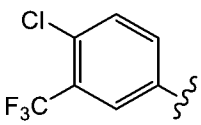
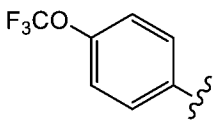
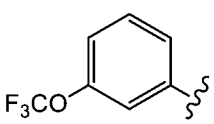
【0028】 根據一個具體實例，具體提供根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中環A與R_4及R_5一起表示以下基團中之任一者：

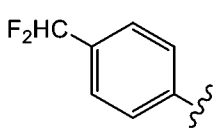
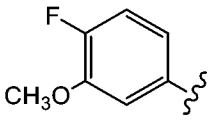
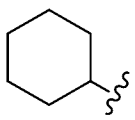
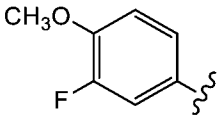
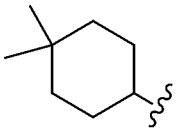
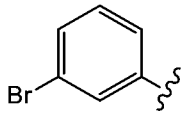

(1')、

(2')、

(3')、

(4')、

(5')、

(6')、

(7')、

(8')、

(9')、

(10')、

(11')、

(12')、

(13')、

(14')
或

(15')

其中X為鹵素且波浪線表示連接至L基團之位點。

【0029】 根據一個具體實例，具體提供一種根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中A與R_4及R_5一起為基團（1'）、（2'）、（3'）、（4'）、（7'）、（8'）、（10'）、（11'）或（13'）。在一子組中，提供一種根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中A與R_4及R_5一起為基團（1'）、（4'）、（7'）、（8'）、（10'）或（11'）。

【0030】 根據一個具體實例，具體提供根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中環A與R_4及R_5一起由以下基團表示：


(1")、

(2")、

(3")、

(4")、

(5")、

(6")、

(7")、

(8")、

(9")、

(10")、

(11")、

(12")、

(13")、

(14")、

(15")、

(16")、


(17")、 
(18")、 
(19")、 
(20")、 
(21")或 
(22")，

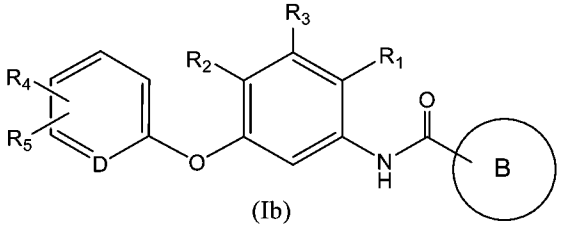
其中波浪線表示連接至L基團之位點。

【0031】 根據一個具體實例，具體提供一種根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中A與R_4及R_5一起為基團（1"）、（2"）、（3"）、（4"）、（7"）、（11"）、（12"）、（13"）、（15"）、（17"）、（19"）或（21"）。在一子組中，提供一種根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中A與R_4及R_5一起為基團（1"）、（2"）、（4"）、（7"）、（11"）、（12"）、（15"）或（21"）。

【0032】 根據一個具體實例，具體提供一種根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中A為苯基或吡啶基，L為-O-，R_1為C_{1-7}烷氧基，R_2、R_3、R_5、R_{33}及R_{42}為氫，Z為環（1a）或（12）且R_4為鹵素C_{1-7}烷基。

【0033】 根據一個具體實例，具體提供根據以上具體實例中之任一者之化合物，其中Z亦可為-CH(NHR_{25})-$(CH_2)_2$-COOH。

【0034】 根據一個具體實例，具體提供根據式（Ib）之化合物或其醫藥學上可接受之鹽



(Ib)

其中

D為CH或N；

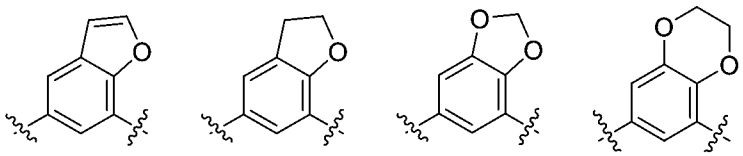
R_2為H或鹵素；

R_4為H、鹵素或氰基；

R_5為鹵素或鹵素C_{1-7}烷基；

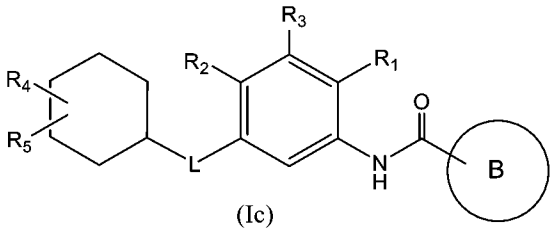
B為環（1a）、（10）或（12）；

R_1為-OCH_3或鹵素，或R_1及R_3與其所連接之苯環一起形成由以下基團中之任一者表示之稠環：



(1a) 、 (2a) 、 (3a) 或 (4a) 。

【0035】 根據一個具體實例，具體提供根據式（Ic）之化合物或其醫藥學上可接受之鹽



(Ic)

其中

L為-O-或-CH=CH-；

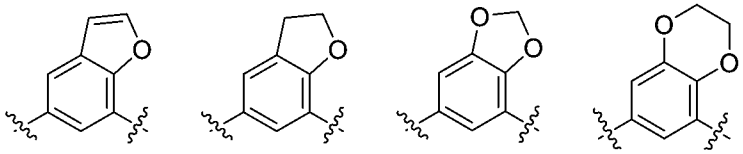
R_2為H或鹵素；

R_4為H、C_{1-7}烷基或鹵素；

R_5為鹵素、C_{1-7}烷基或鹵素C_{1-7}烷基；

B為環（1a）、（10）或（12）；

R_1為-OCH_3或鹵素，或R_1及R_3與其所連接之苯環一起形成由以下基團中之任一者表示之稠環：



(1a) 、 (2a) 、 (3a) 或 (4a) 。

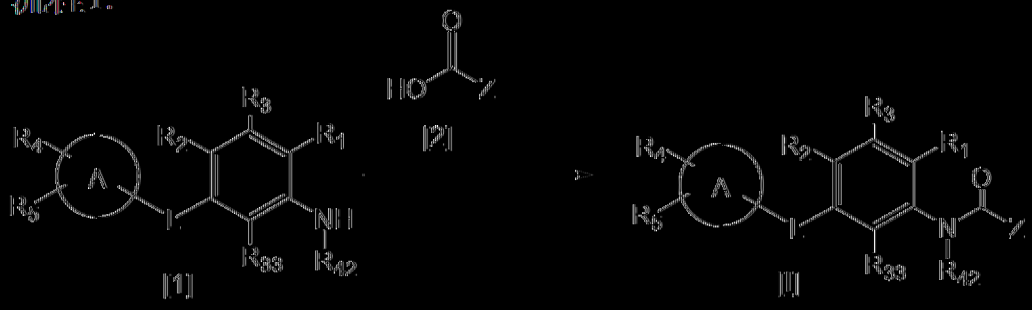
【0036】 根據又一個具體實例，本發明提供一種用於治療需要抑制TEAD之疾病或病狀（諸如癌症及慢性疼痛）的方法，其包含向有需要之個體投予治療

有效量之如以上具體實例中之任一者中所定義的式（I）化合物。

[0037] 本發明化合物可藉由類似地於文獻中已知之方法的多種合成途徑使用適合的起始物質來製備。式（I）化合物可例如類似於或根據以下反應流程來製備。包括於式（I）中之一些化合物可藉由使根據以下流程而獲得之其他式（I）化合物的官能藉由熟知反應步驟（諸如氧化、還原、水解、醯化、烷基化、醯胺化、胺化、磺化及其他）而轉化來獲得。應注意在合成期間可以熟知方式使用任何適當的離去基，例如N-保護基，諸如三級丁氧羰基（t-BOC）或苯磺醯基，以改良反應步驟之選擇性。

[0038] 可例如根據流程1製備式（I）化合物，其中A、L、Z、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_{33}及R_{42}如上文所定義。在流程1之方法中，式[1]之苯胺化合物與式[2]之羧酸衍生物在適合溶劑，諸如無水乙腈或DMF中，在適合偶合劑，諸如N,N,N',N'-四甲基氟甲脒鎓六氟磷酸鹽及1-羥基-1H-吡唑之組合，或氮雜苯并三唑四甲基鈾六氟磷酸鹽（hexafluorophosphate azabenzotriazole tetramethyl uranium；HATU）及*N,N*-二異丙基乙胺（*N,N*-diisopropylethylamine；DIPEA）之組合存在下偶合，以產生式（I）化合物。

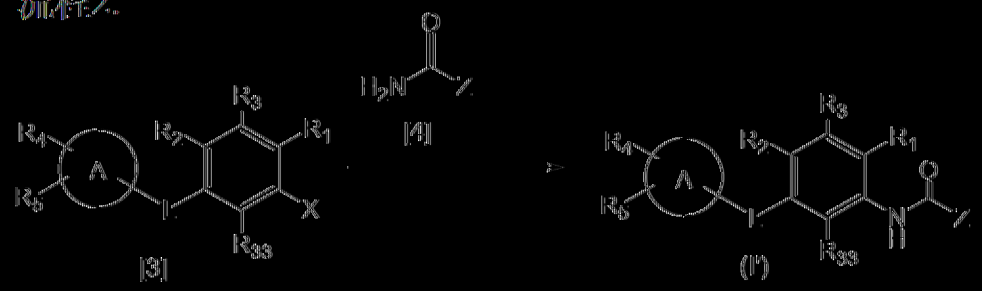
流程1.



[0039] 替代地，可根據流程2製備其中R_{42}為H之式（I）化合物，其中A、L、Z、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5及R_{33}如上文所定義，且X為鹵素，例如溴。在流程2之方法中，式[3]化合物與式[4]之甲醯胺化合物在適合溶劑，諸如甲苯中，在鹼，諸如碳酸銫及適合催化劑系統，諸如Pd_2(dba)及4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃（XantPhos）組合或碘化銅及N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺組合存在下

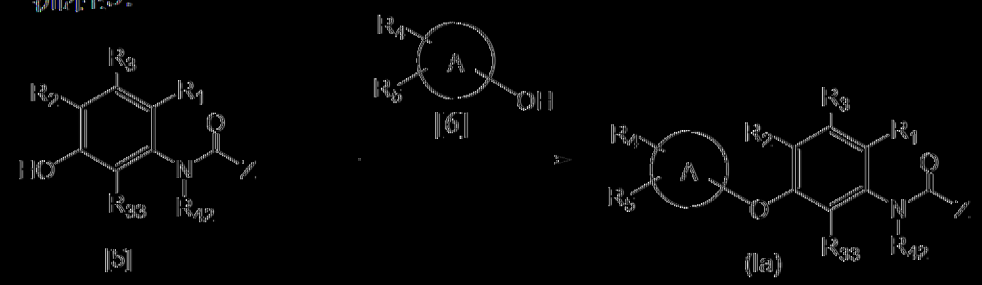
偶合，以產生式（I）化合物。

流程2.



[0040] 亦可例如根據流程3製備其中L為O之式（I）化合物，其中A、Z、R_1、R_2、R_3、R_4及R_5如上文所定義。在流程3之方法中，式[3]化合物與式[4]化合物在適合溶劑，諸如四氫呋喃中，在光延試劑（Mitsunobu reagent），諸如三苯膦（triphenylphosphine；TPP）及偶氮二甲酸二乙酯（diethyl azodicarboxylate；DEAD）存在下縮合，以產生式（I）化合物。

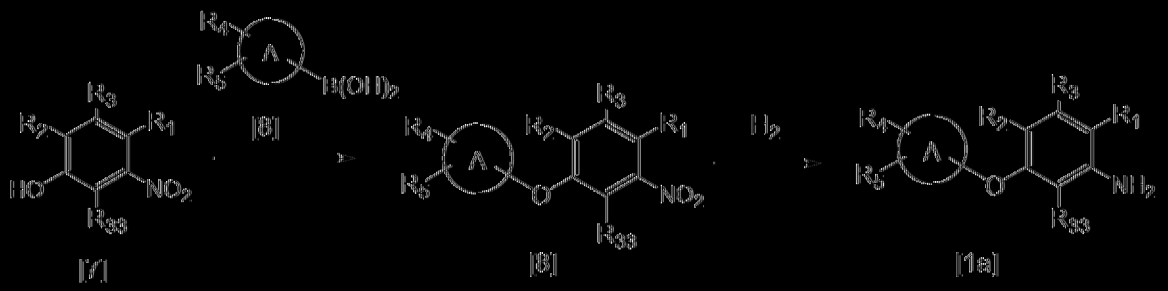
流程3.



[0041] 中間化合物可根據文獻中所揭示或如本發明中所揭示之方法製備。

[0042] 舉例而言，可根據流程4製備其中L為O之式[1a]中間化合物，其中A、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5及R_{33}如上文所定義。在流程4之方法中，式[7]化合物與式[8]化合物在適合溶劑，諸如二氯甲烷中，在鹼，諸如吡啶及催化劑，諸如二乙醯氧基銅存在下偶合，以產生式[8]化合物，其可隨後例如藉由在適合催化劑，諸如鈀/碳存在下氫化而還原，以獲得式[1a]中間物。

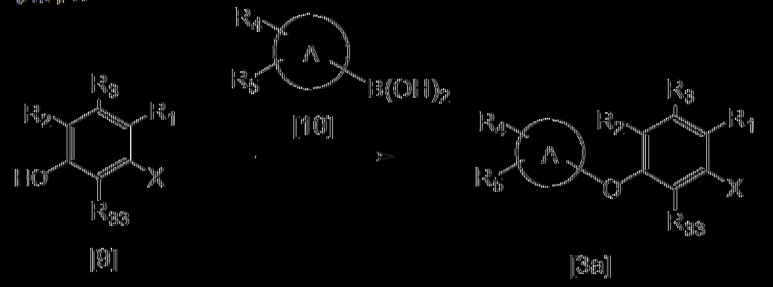
流程4.



[7] [8] [1a]

[0043] 可例如根據流程5製備其中L為-O-之式[3a]中間化合物，其中A、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5及R_{33}如上文所定義，且X為鹵素，例如溴。在流程5之方法中，式[9]化合物與式[10]化合物在適合溶劑，諸如二氯甲烷中，在鹼，諸如吡啶及催化劑，諸如乙酸銅(II)存在下偶合，以產生式[3a]化合物。

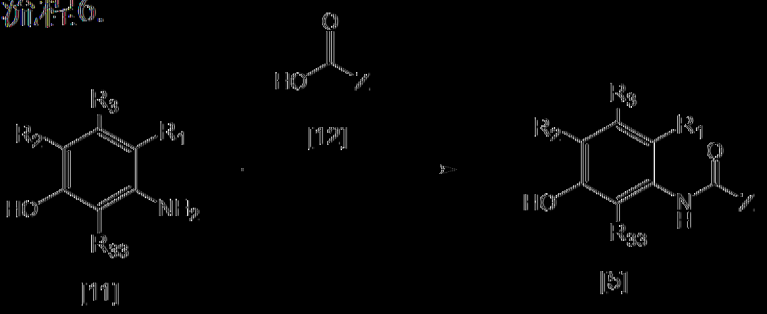
流程5.



[9] [10] [3a]

[0044] 可例如根據流程6製備式[5]中間化合物，其中Y、R_1、R_2及R_3如上文所定義。在流程6之方法中，式[11]化合物與式[12]化合物在適合溶劑，諸如DMF中，在鹼，諸如*N,N*-二異丙基乙胺（DIPEA）及偶合劑，諸如六氟磷酸(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物)(HATU）存在下偶合，以產生式[5]中間物。

流程6.



[11] [12] [5]

[0045] 替代地，式（I）化合物可如本發明之特定實施例中所揭示來製備。

[0046] 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與本文

中之標的物所屬領域中具有通常知識者通常所瞭解相同之含義。如本文所用，提供以下定義以便促進對本發明的理解。

【0047】 如本文所用，術語「個體（subject）」係指人類及動物。

【0048】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「鹵基（halo）」或「鹵素（halogen）」係指氯、溴、氟或碘。較佳鹵素為氯及氟。

【0049】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「C_{1-7}烷基（C_{1-7} alkyl）」係指具有1、2、3、4、5、6或7個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基。C_{1-7}烷基之代表性實例包括（但不限於）甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基及正己基。「C_{1-7}烷基」之一個較佳具體實例為C_{1-3}烷基。術語「C_{1-3}烷基（C_{1-3} alkyl）」係指具有1、2或3個碳原子之「C_{1-7}烷基」之具體實例。「C_{1-3}烷基」之實例包括（但不限於）甲基、乙基、正丙基及異丙基。一個較佳「C_{1-7}烷基」為甲基。

【0050】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「C_{2-7}烯基（C_{2-7} alkenyl）」係指具有2、3、4、5、6或7個碳原子且含有一個或若干個雙鍵之脂族烴基。代表性實例包括（但不限於）乙烯基、丙烯基及己烯基。「C_{2-7}烯基」之一個較佳具體實例為C_{2-4}烯基。術語「C_{2-4}烯基」係指具有2、3或4個碳原子之「C_{2-7}烯基」之具體實例。代表性實例包括（但不限於）乙烯基、丙烯基及丁烯基。一個較佳「C_{2-7}烯基」為-CH=CH-基團。

【0051】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「C_{3-7}環烷基」係指含有3、4、5、6或7個碳原子之飽和環烴基。環烷基之代表性實例包括（但不限於）環丙基、環丁基、環戊基及環己基。一個較佳「C_{3-7}環烷基」為環丙基。

【0052】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「羥基（hydroxy）」係指-OH基團。

【0053】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「氰基（cyano）」係指-CN基團。

【0054】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「羧基（carboxy）」係指-COOH基團。

【0055】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「羰基（carbonyl）」係指碳原子以雙鍵結合於氧原子（C=O）。

【0056】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「側氧基（oxo）」係指藉由雙鍵鍵聯於另一個原子上之氧原子（=O）。

【0057】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「C_{1-7}烷氧基（C_{1-7} alkoxy）」係指如本文所定義之C_{1-7}烷基經由氧原子附接至母分子部分上。C_{1-7}烷氧基之代表性實例包括（但不限於）甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基及三級丁氧基。「C_{1-7}烷氧基」之一個較佳具體實例為C_{1-3}烷氧基。術語「C_{1-3}烷氧基（C_{1-3} alkoxy）」係指具有1、2或3個碳原子之「C_{1-7}烷氧基」之具體實例。C_{1-3}烷氧基之代表性實例包括（但不限於）甲氧基、乙氧基、丙氧基。一個較佳「C_{1-7}烷氧基」基團為甲氧基。

【0058】 如本文所用，術語「羥基C_{1-7}烷基（hydroxy C_{1-7} alkyl）」係指至少一個如本文所定義之羥基經由如本文所定義之C_{1-7}烷基附接至母分子部分上。羥基C_{1-7}烷基之代表性實例包括（但不限於）羥甲基、2,2-二羥乙基、1-羥乙基、3-羥丙基、1-羥丙基、1-甲基-1-羥乙基及1-甲基-1-羥丙基。

【0059】 如本文所用，術語「鹵素C_{1-7}烷基（halogen C_{1-7} alkyl）」係指至少一個如本文所定義之鹵素經由如本文所定義之C_{1-7}烷基附接至母分子部分上。鹵素C_{1-7}烷基之代表性實例包括（但不限於）氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氯乙基及3-溴丙基。較佳「鹵素C_{1-7}烷基」基團為三氟甲基及二氟甲基。

【0060】 如本文所用，術語「鹵素C_{1-7}烷氧基（halogen C_{1-7} alkoxy）」係指

至少一個如本文所定義之鹵素經由如本文所定義之C_{1-7}烷氧基附接至母分子部分上。

【0061】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基（C_{1-7} alkoxy C_{1-7} alkyl）」係指至少一個如本文所定義之C_{1-7}烷氧基經由如本文所定義之C_{1-7}烷基附接至母分子部分上。

【0062】 如本文所用，術語「4員至10員碳環（4-10 membered carbocyclic ring）」係指具有4至10個僅由碳原子組成之環原子的飽和、部分飽和或芳族環。「4員至10員碳環」之一個具體實例為「5員至6員碳環（5-6 membered carbocyclic ring）」，其係指具有5至6個僅由碳原子組成之環原子的飽和、部分飽和或芳族環。4員至10員碳環之代表性實例包括（但不限於）苯基環、環己基環、環己烯基環、環戊基環、環戊烯基環及環丁基環。

【0063】 如本文所使用，與各種殘基結合之術語「經取代（substituted）」係指（若未另外定義）鹵素取代基（諸如氟、氯、溴、碘）或C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、羥基、胺基、硝基、氰基、硫醇基C1-7烷基、甲磺醯基、C_{1-7}烷氧基、鹵基C_{1-7}烷基、羥基C_{1-7}烷基或胺基C_{1-7}烷基取代基。較佳為鹵素、C_{1-7}烷基、羥基、胺基、鹵基C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基及甲磺醯基取代基。一組較佳取代基為選自C_{1-7}烷基或鹵素取代基之1至2個取代基，尤其C_{1-3}烷基或鹵素取代基，尤其甲基、乙基、氯、氟或溴取代基。

【0064】 若未另外定義，則「經取代」基團可含有1至3個，較佳1或2個上文所提及之取代基。

【0065】 式（I）化合物之光學活性鏡像異構體或非鏡像異構體可例如藉由用已知方法拆分外消旋最終產物或藉由使用適合光學活性起始物質來製備。類似地，式（I）之外消旋化合物可藉由使用外消旋起始物質來製備。式（I）之外消旋化合物或其外消旋起始物質之拆分可例如藉由如下方式進行：藉由與光

學活性酸反應使外消旋化合物轉化為其非鏡像異構鹽混合物且隨後藉由結晶分離非鏡像異構體。該等光活性酸之代表性實例包括（但不限於）D-酒石酸及二苯甲醯基-D-酒石酸。替代地，製備型對掌性層析可用於拆分外消旋混合物。

【0066】 醫藥學上可接受之鹽在醫藥領域中為人所熟知。適合的鹽之非限制性實例包括金屬鹽、銨鹽、有機鹼之鹽、無機酸之鹽、有機酸之鹽及鹼性或酸性胺基酸之鹽。金屬鹽之非限制性實例包括鹼金屬鹽，諸如鈉鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽及鎂鹽。無機酸或有機酸之鹽之非限制性實例包括氯化物、溴化物、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磺酸鹽、甲磺酸鹽、甲酸鹽、酒石酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、抗壞血酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、反丁烯二酸鹽、半反丁烯二酸鹽及丁二酸鹽。醫藥學上可接受之酯在適用時可藉由已知方法，使用醫藥領域中習知且保留游離形式之藥理學特性的醫藥學上可接受之酸製備。此等酯之非限制性實例包括脂族或芳族醇之酯，例如甲酯、乙酯、丙酯、異丙酯、丁酯、異丁酯、二級丁酯、三級丁酯。磷酸酯及碳酸酯亦處於本發明之範圍內。

【0067】 以上式（I）之定義包括化合物之所有可能同位素及異構體（諸如立體異構體），包括幾何異構體（例如*Z*及*E*異構體（順式及反式異構體））及光學異構體（例如非鏡像異構體及鏡像異構體）及前藥酯（例如磷酸酯及碳酸酯）。

【0068】 所屬領域中具有通常知識者應瞭解本發明化合物可含有至少一個對掌性中心。相應地，化合物可以光學活性或外消旋形式存在。應理解，式（I）包括任何外消旋或光學活性形式或其混合物。在一個具體實例中，化合物為純(R)-異構體。在另一具體實例中，化合物為純(S)-異構體。在另一具體實例中，化合物為(R)及(S)異構體之混合物。在另一具體實例中，化合物為包含等量(R)及(S)異構體之外消旋混合物。化合物可含有兩個對掌性中心。在此類情況下，根據一個具體實例，化合物為非鏡像異構體之混合物。根據另一具體實例，本發明化合

物為鏡像異構體之混合物。根據又另一具體實例，化合物為純鏡像異構體。單獨之異構體可使用相應異構形式之起始物質來獲得，或可在製備最終化合物之後根據習知分離方法來分離。為自其混合物分離光學異構體（例如鏡像異構體或非鏡像異構體），可使用習知拆分方法，例如分段結晶。

【0069】 本發明化合物亦可以其中化合物之質子自一個原子轉移至另一個的互變異構體或其平衡混合物形式存在。互變異構之實例包括（但不限於）醯胺基-醯亞胺基、酮-烯醇、苯酚-酮、肟-亞硝基、硝基-酸硝基（nitro-aci）、亞胺-烯胺、諸如吡唑環之雜環之環形互變異構及其類似者。即使僅可能描繪一種互變異構形式，仍意欲藉由式（I）化合物來涵蓋多種互變異構形式。

【0070】 一組式（I）之較佳化合物之實例包括

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物1）；

1-乙醯基-N-(5-(3-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物2）；

1-乙醯基-N-(5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物3）；

N-(5-((3-氟苯氧基)甲基)-2,4-二甲氧基苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物4）；

1-(2-氟乙基)-N-(5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺（化合物5）；

外消旋-(反)-N-(5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物6）；

4-側氧基-N-(3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)氮雜環丁烷-2-甲醯胺（化合物7）；

N-(2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-4-側氧基氮雜環丁烷-2-甲醯胺

（化合物8）；

N-(2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-2-(5-側氧基吡咯啶-2-基)乙醯胺（化合物9）；

N-(2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物10）；

N-(2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物11）；

N-(2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)四氫噻吩-3-甲醯胺1,1-二氧化物（化合物12）；

N-(5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧苯基)-2-甲基異噻唑啶-3-甲醯胺1,1-二氧化物（化合物13）；

N-(2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-2-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物14）；

N-(5-(3-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-2-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物15）；

5-側氧基-N-(3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物16）；

N-(5-((3-氟苯氧基)甲基)苯并呋喃-7-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物17）；

N-(5-(3-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基四氫吡咯并[2,1-b]噻唑-7a(5H)-甲醯胺（化合物18）；

N-(2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基四氫吡咯并[2,1-b]噻唑-7a(5H)-甲醯胺（化合物19）；

外消旋-(順)-N-(5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物20）；

(E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物21）；

(E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物22）；

(E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體1（化合物23）；

(E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體1（化合物24）；

(R)-N-(5-(3-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物25）；

N-(5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺（化合物26）；

N-(6-((3-氟苯氧基)甲基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物27）；

1-甲基-5-側氧基-N-(5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物28）；

1-乙醯基-N-(2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物29）；

1-乙醯基-N-(2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體2（化合物30）；

N-(5-((3-氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物31）；

N-(5-((3-氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物32）；

5-側氧基-N-(6-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)吡咯

啶-2-甲醯胺（化合物33）；

1-甲基-5-側氧基-N-(6-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物34）；

N-(3-氟-5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物35）；

N-(3-氟-5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物36）；

1-乙基-N-(2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物37）；

1-(環丙烷羰基)-N-(2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物38）；

1-乙醯基-N-(4-氟-2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物39）；

1-乙醯基-N-(2-氟-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物40）；

N-(2-氟-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物41）；

N-(5-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物42）；

N-(5-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物43）；

1-乙醯基-N-(5-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物44）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物45）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物46）；

1-乙醯基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物47）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物48）；

N-(2-甲氧基-5-((3-(三氟甲基)苯氧基)甲基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物49）；

1-乙醯基-N-(2-甲氧基-5-((3-(三氟甲基)苯氧基)甲基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物50）；

1-乙醯基-N-(2-甲氧基-5-((3-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物51）；

N-(2-甲氧基-5-((3-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物52）；

N-(2-甲氧基-5-((3-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物53）；

N-(7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)異噻唑啶-3-甲醯胺1,1-二氧化物（化合物54）；

5-側氧基-N-(7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物55）；

1-乙醯基-5-側氧基-N-(7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物56）；

N-(7-((3-氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物57）；

N-(7-((3-氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物58）；

N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物59）；

N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物60）；

N-(8-甲基-7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物61）；

N-(2-甲氧基-5-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物62）；

N-(2-甲氧基-5-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物63）；

(E)-N-(2-甲氧基-5-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙烯基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物64）；

(E)-N-(2-甲氧基-5-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙烯基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物65）；

5-側氧基-N-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物66）；

1-甲基-5-側氧基-N-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物67）；

1-乙基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物68）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物69）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲

醯胺（化合物70）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-2-甲基-1,2-噻氮雜環丁烷-3-甲醯胺1,1-二氧化物（化合物71）；

N-(2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-2-甲基-1,2-噻氮雜環丁烷-3-甲醯胺1,1-二氧化物（化合物72）；

N-(4-氟-5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物73）；

N-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)苯基)胺基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物74）；

N-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物75）；

N-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物76）；

1-乙醯基-N-(5-(3,5-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物77）；

N-(5-(3,5-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物78）；

N-(5-(2,5-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物79）；

3-側氧基-N-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-甲醯胺（化合物80）；

1-異丙基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物81）；

N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-異丙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物82）；

N-(2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物83）；

N-(2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物84）；

N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物85）；

N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物86）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物87）；

N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物88）；

N-(5-((3,4-二氟苯氧基)甲基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物89）；

N-(5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物90）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-硫酮基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物91）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-硫酮基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物92）；

(R)-N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物93）；

(S)-N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物94）；

N-(5-((3,4-二氟苯氧基)甲基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物95）；

N-(5-(雙環[2.2.1]庚-2-基氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物96）；

(R)-N-(7-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物97）；

(S)-N-(7-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物98）；

(R)-1-甲基-5-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物99）；

(S)-N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物100）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物101）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物102）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物103）；

N-(5-((4,4-二氟環己基)氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物104）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物105）；

1-甲基-5-側氧基-N-(3-側氧基-7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吩-5-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物106）；

(S)-1-甲基-5-側氧基-N-(5-(((順)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物107）；

(R)-1-甲基-5-側氧基-N-(5-(((順)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物108）；

1-環丙基-5-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物109）；

1-環丙基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物110）；

1-環丙基-N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物111）；

N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物112）；

N-(7-(((4,4-二氟環己基)氧基)甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物113）；

1-環丙基-5-側氧基-N-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物114）；

N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物115）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)四氫噻吩-3-甲醯胺1,1-二氧化物（化合物116）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物117）；

N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物118）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-6-側氧基哌啶-3-甲醯胺（化合物119）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-6-側氧基哌啶-3-甲醯胺（化合物120）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-6-側氧基哌啶-3-甲醯胺（化合物121）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺（化合物122）；

N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3,4-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物123）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物124）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物125）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物126）；

3-乙基-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物127）；

(R)-1-環丙基-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物128）；

(S)-1-環丙基-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物129）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物130）；

3-環丙基-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物131）；

1-(環丙基甲基)-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體1（化合物132）；

1-(環丙基甲基)-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體2（化合物133）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1,2-二甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物134）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1,2-二甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物135）；

1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物136）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物137）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基-1-(四氫呋喃-3-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物138）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物139）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物140）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物141）；

3-乙醯基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物142）；

(2S)-4-甲氧基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物143）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物144）；

N-(2-甲氧基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-(2-(甲胺基)-2-側氧基乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物145）；

1-(2-(二甲胺基)-2-側氧基乙基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物146）；

1-(環丙基甲基)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體1（化合物147）；

1-(環丙基甲基)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體2（化合物148）；

N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物149）；

(S)-1-甲基-5-側氧基-N-(5-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物150）；

(R)-1-甲基-5-側氧基-N-(5-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物151）；

N-(4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物152）；

N-(4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物153）；

(R)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物154）；

(R)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物155）；

(S)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物156）；

(S)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基嘌唑啶-4-甲醯胺（化合物157）；

N-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)-4-氟-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物158）；

3-甲基-2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物159）；

2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)哌啶-4-甲醯胺（化合物160）；

6-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)哌啶-3-甲醯胺（化合物161）；

(R)-1-甲基-5-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物162）；

(S)-1-甲基-5-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物163）；

3-環丙基-2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物164）；

(S)-1-環丙基-5-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物165）；

(R)-1-環丙基-5-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物166）；

3-乙基-2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物167）；

(S)-3-甲基-2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物168）；

(R)-3-甲基-2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物169）；

(R)-1-乙基-5-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物170）；

(S)-1-乙基-5-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物171）；

(2R)-1-甲基-N-(2-甲基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體1（化合物172）；

(2R)-1-甲基-N-(2-甲基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體2（化合物173）；

(S)-1-甲基-5-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌烷-8-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物174）；

(R)-1-甲基-5-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌烷-8-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物175）；

3-甲基-2-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌烷-8-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物176）；

1-甲基-5-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌烷-8-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物177）；

3-甲基-2-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物178）；

1-環丙基-5-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物179）；

(S)-3-甲基-2-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物180）；

(R)-3-甲基-2-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物181）；

3-甲基-2-側氧基-N-(7-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物182）；

3-甲基-2-側氧基-N-(7-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)咪唑啶-4-甲醯胺，鏡像異構體1（化合物183）；

3-甲基-2-側氧基-N-(7-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)咪唑啶-4-甲醯胺，鏡像異構體2（化合物184）；

1-甲基-5-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物185）；

3-甲基-2-側氧基-N-(6-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物186）；

2-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)哌啶-4-甲醯胺（化合物187）；

1-(2-(甲胺基)-2-側氧基乙基)-5-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物188）；

1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-5-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物189）；

N-(5-((4,4-二氟環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-6-側氧基哌啶-3-甲醯胺（化合物190）；

N-(7-((4,4-二氟環己基)氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)-6-側氧基哌啶-3-甲醯胺（化合物191）；

3-甲基-2-側氧基-N-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物192）；

3-甲基-2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-吲唑-7-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物193）；

1-甲基-N-(1-甲基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氧基)-1H-吲唑-7-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物194）；

(S)-N-(2-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物195）；

(R)-N-(2-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物196）；

N-(2-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物197）；

(R)-N-(2-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物198）；

(S)-N-(2-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物199）；

N-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物200）；

N-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物201）；

N-(5-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物202）；

N-(5-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物203）；

N-(5-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物204）；

N-(5-(((4,4-二氟環己基)氧基)甲基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物205）；

N-(5-((4,4-二氟環己基)甲氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物206）；

(2S)-N-(5-((4,4-二氟環庚基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物207）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物208）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(((順)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物209）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(((順)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物210）；

N-(5-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物211）；

N-(5-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物212）；

N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物213）；

(S)-N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物214）；

(R)-N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物215）；

(S)-3-甲基-2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并呋喃-7-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物216）；

(R)-3-甲基-2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并呋喃-7-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物217）；

(S)-3-甲基-N-(1-甲基-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物218）；

(R)-3-甲基-N-(1-甲基-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物219）；

(S)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物220）；

(R)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物221）；

N-(5-(3,4-二氯苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物222）；

N-(5-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物223）；

N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物224）；

1-甲基-5-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吲唑-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物225）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物226）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物227）；

4-羥基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺（化合物228）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基-1-(5-側氧基吡咯啶-2-羰基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物229）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-羰基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物230）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基-1-(4-側氧基氮雜環丁烷-2-羰基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物231）；

N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基-1-(4-側氧基氮雜環丁烷-2-羰基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物232）；

1-甲基-5-側氧基-N-(7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物233）；

1-甲基-5-側氧基-N-(7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體1（化合物234）；

1-甲基-5-側氧基-N-(7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體2（化合物235）；

1-甲基-N-(8-甲基-7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物236）；

1-甲基-5-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物237）；

1-甲基-5-側氧基-N-(5-((3-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物238）；

N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物239）；

N-(7-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物240）；

N-(7-(4-氟苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物241）；

N-(5-((3,4-二氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物242）；

N-(6-((3,4-二氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物243）；

1-甲基-N-(1-甲基-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體1（化合物244）；

1-甲基-N-(1-甲基-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體2（化合物245）；

N-(5-(((3-氟苯基)胺基)甲基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物246)；

N-(5-((4,4-二氟環己基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物247）；

N-(5-((3,4-二氟苯甲基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物248）；

N-(5-((3-氟苯氧基)甲基)苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物249）；

N-(2-氟-3-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物250）；

N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟-3-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物251）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基四氫吡咯并[2,1-b]噻唑-7a(5H)-甲醯胺1,1-二氧化物（化合物252）；

N-(3-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物253）；

(E)-N-(5-(3-氟苯乙烯基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物254）；

N-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物255）；

N-(2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯甲基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物256）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物257）；

N-(2-氯-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物258）；

N-(4-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物259）；

N-(5-(4-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物260）；

N-(3-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物261）；

N-(5-((6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氧基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物262）；

(R)-N-(5-((6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物263）；

N-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物264）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物265）；

N-(2-甲氧基-5-(((1R,3S)-3-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物266）；

N-(2-甲氧基-5-(((1S,3S)-3-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物267）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(((1R,3S)-3-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物268）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(((1S,3S)-3-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物269）；

N-(2-氟-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物270）；

(R)-N-(4-甲氧基-3-(((1r,4R)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物271）；

(R)-N-(4-甲氧基-3-(((1s,4S)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物272）；

N-(3-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物273）；

N-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-5-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物274）；

(R)-N-(3-((4,4-二氟環己基)氧基)-5-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物275）；

N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物276）；

N-(3-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物277）；

(R)-N-(3-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物278）；

N-(3-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物279）；

1-甲基-5-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)喹啉-8-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物280）；

(R)-1-甲基-5-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)喹啉-8-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物281）；

(R)-N-(3-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物282）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物283）；

N-(3-(3,4-二氟苯氧基)-5-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物284）；

(R)-N-(3-(3,4-二氟苯氧基)-5-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物285）；

N-(5-(環己氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物286）；

N-(5-(環己-2-烯-1-基氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物287）；

(S)-N-(5-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物288）；

1-乙醯基-N-(2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺（化合物289）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物290）；

N-(2-甲氧基-5-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物291）；

N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物292）；

(R)-N-(5-(4-氟-3-甲氧基苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物293）；

N-(5-(環己基甲氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物294)；

N-(5-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物295）；

N-(5-((4,4-二甲基環己基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物296）；

N-(5-((3,4-二氟苯基)硫基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物297）；

N-(5-((3,4-二氟苯基)硫基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物298）；

N-(5-(3-溴苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物299）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物300）；

N-(5-(4-異丙氧基苯氧基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物301）；

N-(5-((3,3-二氟環丁基)甲氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物302）；

N-(3-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物303）；

N-(5-(4-氯苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物304）；

N-(5-(4-氯-3-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物305)；

N-(3-氰基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物306）；

(S)-N-(5-(4-氯苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物307）；

(R)-N-(5-(4-氯苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物308）；

N-(5-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物309)；

(S)-N-(5-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物310）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-(甲磺醯基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物311）；

(S)-N-(5-(4-氯-3-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物312）；

(S)-N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物313）；

N-(2-甲氧基-5-((1-甲基-1H-吲唑-5-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物314）；

N-(5-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物315）；

N-(5-(3-氯苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物316）；

N-(5-(4-氰基-3-甲基苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物317）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物318）；

(R)-N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物319）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺（化合物320）；

N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺（化合物321）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-2-側氧基哌啶-4-甲醯胺（化合物322）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-2-側氧基哌啶-4-甲醯胺（化合物323）；

N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2-側氧基哌啶-4-甲醯胺，鏡像異構體1（化合物324）；

N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2-側氧基哌啶-4-甲醯胺，鏡像異構體2（化合物325）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-(甲磺醯基)吡咯啶-3-甲醯胺(化合物326）；

N-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2-側氧基哌啶-4-甲醯胺，鏡像異構體1（化合物327）；

N-(2-氟-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物328）；

N-(2-氯-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物329）；

N-(2-胺甲醯基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物330）；

N-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)-吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-(2-甲氧基乙醯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物331）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物332）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-(2-甲氧基乙醯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物333）；

N-(5-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-(2-甲氧基乙醯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物334）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺（化合物335）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-(2-甲氧基乙醯基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物336）；

(S)-1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物337）；

(S)-N-(5-(4-氯-3-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物338）；

(S)-N-(5-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物339）；

(S)-N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物340）；

2-(1,3-二甲基-2,5-二側氧基咪唑啶-4-基)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)乙醯胺（化合物341）；

(S)-3-乙醯基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物342）；

(S)-3-乙醯基-N-(5-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物343）；

N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺（化合物344）；

(S)-N-(5-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物345）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物346）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-(2-甲氧基乙醯基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物347）；

(S)-N-(5-(3-氯苯氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物348）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺（化合物349）；

N-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物350）；

(S)-N-(3-氯-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物351）；

N-(3-氯-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物352）；

(S)-N-(5-(4-(氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物353）；

2-(2-((2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)胺甲醯基)-5-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯（化合物354）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺（化合物355）；

(S)-N-(5-(4-氯苯氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物356）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺（化合物357）；

(S)-1-乙醯基-N-(5-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物358）；

(S)-N-(5-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物359）；

(S)-1,3-二甲基-2-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物360）；

(S)-N-(2,4-二氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物361）；

(S)-N-(3-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物362）；

(S)-N-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物363）；

(S)-1,3-二甲基-2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物364）；

(S)-N-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物365）；

N-(2-溴-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物366）；

N-(2-氰基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物367）；

N-(2-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物368）；

N-(2-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物369）；

(*2S*,*4R*)-4-羥基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物370）；

(*S*)-1-乙醯基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物371）；

N-(2-羥基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物372）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺（化合物373）；

4-胺基-5-((2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)胺基)-5-側氧基戊酸（化合物374）；

1-甲基-6-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)哌啶-2-甲醯胺（化合物375）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基-1-(1H-吡唑-4-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物376）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基-1-(1H-吡唑-4-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物377）；

1-(3-胺基-3-側氧基丙基)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物378）；

(2S,4S)-4-羥基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物379）；

1-亞胺基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)六氫-1λ^6-硫代哌喃-4-甲醯胺1-氧化物（化合物380）；

N-(4-氟-2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物381）；

1,4-二甲基-6-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)哌啶-2-甲醯胺（化合物382）；

N-(5-(4-胺基-2-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物383)；

N-(5-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物384)；

N-(5-(3-乙醯基苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物385)；

N-(5-(3-乙醯基苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物386)；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-2-側氧基-2,3-二氫噁唑-4-甲醯胺(化合物387)；

N-(3-(3,4-二氟苯氧基)-6-甲氧基-2-甲基苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物388)；

N-(5-(3-氰基苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物389)；

N-(2-甲氧基-5-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物390)；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1H-四唑-5-甲醯胺(化合物391)；

(R)-N-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物392)；

(S)-N-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物393)；

N-(2-甲氧基-5-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物394)；

N-(5-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-

甲醯胺（化合物395）；

N-(5-(3-氰基-4-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物396）；

(S)-N-(5-(2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物397）；

(N-(5-((5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物398）；

N-(5-((6-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物399）；

(S)-N-(5-((6-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物400）；

(R)-N-(5-((6-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物401）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物402）；

(E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2-甲氧苯基)-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物403）；

(R,E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物404）；

(S,E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物405）；

(S,E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物406）；

(E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2-甲氧苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑

啶-4-甲醯胺（化合物407）；

((S,E)-N-(6-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物408）；

N-(2-羥基-5-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物409）；

N-(5-(2-羥基-4-(三氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物410）；

1-乙醯基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺（化合物411）；

1-乙醯基-N-(5-(3-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)吡咯啶-3-甲醯胺（化合物412）；

1-甘胺醯基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，HCl（化合物413）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物414）；

(*S*)-N-(5-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物415）；

(*S*)-*N*-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-*N*,1-二甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物416）；

及其醫藥學上可接受之鹽及互變異構體。

【0071】 本發明化合物可以治療有效量向患者投予，該等治療有效量通常介於每日約0.5至約2000 mg範圍內，更典型地約1至約500 mg，例如約2至約100 mg，視患者之年齡、性別、體重、種族、狀況、待治療之病狀、投予途徑及所使用之活性成分而定。本發明化合物可使用此項技術中已知之原理調配為劑型。化合物可按原樣或與適合的醫藥賦形劑組合以錠劑、顆粒劑、膠囊、栓劑、乳劑、

懸浮液或溶液形式向患者提供。選擇適用於組成物之成分為所屬技術領域中具有通常知識者之日常工作。亦可使用適合的載劑、溶劑、凝膠形成成分、分散液形成成分、抗氧化劑、顏料、甜味劑、潤濕化合物、及通常用於此技術領域之其他成分。含有活性化合物之組成物可經腸或非經腸提供，經口途徑為較佳方式。按總組成物之重量計，組成物中活性化合物之含量為約0.5至100%，典型地約0.5至約20%。

【0072】 本發明化合物可以唯一活性成分形式或與更多種其他活性成分中之一者組合向個體提供，以用於治療特定疾病。

【0073】 在治療需要抑制TEAD之疾病及病狀，諸如各種癌症或慢性疼痛中，治療劑及/或其他治療（例如放射療法）之組合通常為有利的。待投予之第二（或第三）藥劑可具有與主要治療劑相同或不同之作用機制。

【0074】 因此，本發明化合物可與適用於治療癌症之其他抗癌治療組合投予。舉例而言，本發明化合物可與說明書一起封裝，該說明書說明該化合物要與其他抗癌劑及治療組合以治療癌症。類似地，本發明化合物可與適用於治療慢性疼痛之其他疼痛舒解劑組合投予。舉例而言，本發明化合物可與說明書一起封裝，該說明書說明該化合物要與其他抗癌劑及治療組合以治療癌症，或與其它疼痛舒解劑及治療組合以治療慢性疼痛。本發明進一步包含呈套組形式之本發明化合物與一或多種另外藥劑之組合，例如其中其被封裝在一起或置於個別包裝中以作為套組一起出售，或其中其被封裝在一起調配。

【0075】 根據本發明之一個具體實例，治療有效量之式（I）化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與一或多種抗癌劑或疼痛舒解劑共投予。

【0076】 除式（I）化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外可投予的視需要選用之其他抗癌劑包括（但不限於），

- 化學治療劑（例如多西他賽（docetaxel）及紫杉醇（paclitaxel）），

- 酪胺酸激酶抑制劑，其包括EGFR抑制劑（例如吉非替尼（gefitinib）及奧希替尼（osimertinib））、VEGFR抑制劑（例如貝伐單抗（bevacizumab））及FGFR抑制劑（例如厄達替尼（erdafitinib））；
- 免疫檢查點抑制劑（例如納武單抗（nivolumab）及派立珠單抗（pembrolizumab）），
- 表觀遺傳調節劑（例如BET抑制劑及HDAC抑制劑），
- mTOR抑制劑（例如依維莫司（everolimus））；
- AKT抑制劑（例如AZ5363）；
- 放射性藥物（例如艾法雷啶（alpharadin））；
- GnRH/LHRH類似物（諸如亮丙瑞林（leuprorelin））；
- PI3K抑制劑（例如艾德昔布（idelalisib））；及
- CDK4/6抑制劑（例如瑞博西尼（ribocyclib））
- 類固醇生成抑制劑（例如CYP17A1抑制劑，諸如乙酸阿比特龍（abiraterone acetate）及司維特奈（seviteronel））；及
- 非類固醇雄激素受體拮抗劑（例如，恩雜魯胺（enzalutamide）、阿帕魯胺（apalutamide）及達洛魯胺（darolutamide））。

【0077】 根據又另一具體實例，本發明提供一種醫藥組合，其包含式（I）化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種選自由以下組成之清單的另外活性成分：

- 化學治療劑（例如多西他賽及紫杉醇），
- 酪胺酸激酶抑制劑，其包括EGFR抑制劑（例如吉非替尼及奧希替尼）、VEGFR抑制劑（例如貝伐單抗）及FGFR抑制劑（例如厄達替尼）；
- 免疫檢查點抑制劑（例如納武單抗及派立珠單抗），
- 表觀遺傳調節劑（例如BET抑制劑及HDAC抑制劑），

- mTOR抑制劑（例如依維莫司）；
- AKT抑制劑（例如AZ5363）；
- 放射性藥物（例如艾法雷啶）；
- GnRH/LHRH類似物（諸如亮丙瑞林）；
- PI3K抑制劑（例如艾德昔布）；及
- CDK4/6抑制劑（例如瑞博西尼）
- 類固醇生成抑制劑（例如CYP17A1抑制劑，諸如乙酸阿比特龍及司維特奈）；及
- 非類固醇雄激素受體拮抗劑（例如，恩雜魯胺、阿帕魯胺及達洛魯胺），用於同時、分開或依序投予。

【0078】 當與本發明化合物組合採用時，上述其他治療劑可以例如Physicians' Desk Reference（PDR）中所指示或如所屬領域中具有通常知識者以其他方式確定之彼等量使用。

【0079】 本發明化合物可藉由類似地於文獻中已知之方法的多種合成途徑使用適合的起始物質來製備。將藉由以下實驗及實施例更詳細地解釋本發明。實驗及實施例僅意欲用於說明目的，而不限制在申請專利範圍中所界定的本發明之範圍。

實施例：

【0080】 所用純化方法：

A）逆相HPLC（水/乙腈，2-8 min 0-65%，30 mL/min，管柱：SunFire 100*19 mm）。

B）逆相HPLC（水/甲醇，2-8 min 0-65%，30 mL/min，管柱：SunFire 100*19 mm）。

C）逆相HPLC（水/乙腈/甲酸，2-10 min 0-40%，30 mL/min，管柱：SunFire 100*19 mm）。

D）逆相HPLC（水/乙腈/氨，2-8 min 0-65%，30 mL/min，管柱：SunFire 100*19 mm）。

E）逆相HPLC（水/甲醇/氨，2-10 min 40-50%，30 mL/min，管柱：SunFire 100*19 mm）。

F）逆相HPLC（水/乙腈/三氟乙酸，2-10 min 0-50%，30 mL/min，管柱：SunFire 100*19 mm）。

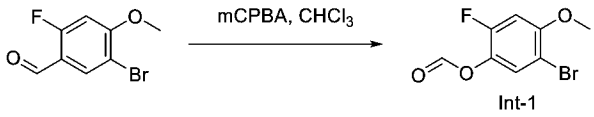
G）逆相HPLC（水/甲醇/三氟乙酸，2-10 min 10-50%，30 mL/min，管柱：SunFire 100*19 mm）。

H）製備型對掌性HPLC（甲醇/異丙醇，50-50，12 mL/min，管柱：ChiralpakAD-H（250*20 mm））。

I）製備型對掌性HPLC（甲醇/IPA/己烷，25-25-50，0.6 mL/min，管柱：Chiralpak IC（250*4.6 mm））。

J）製備型對掌性HPLC（甲醇/CO_2，50-50，2 mL/min，管柱：ChiralpakAD-H（250*4.6 mm））。

中間物1. 甲酸5-溴-2-氟-4-甲氧基苯酯

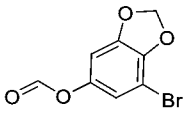
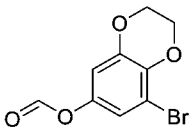
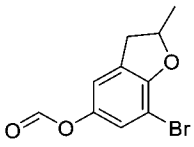


Int-1

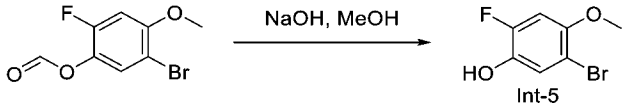
【0081】 在4℃下向5-溴-2-氟-4-甲氧基苯甲醛（1.000 g，1 eq.，4.291 mmol）於$CHCl_3$（20 mL）中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸（1.851 g，2.5 eq.，10.73 mmol），之後攪拌30 min。用水（50 ml）稀釋混合物且用乙酸乙酯（3×10 mL）萃取所得混合物。合併有機層，用飽和$NaHCO_3$溶液（2×10 mL）及鹽水（10 ml）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ:

8.57 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 3.86 (d, 3H)。

【0082】 根據關於中間物1所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。若LCMS/GCMS資料未提供有用信息，則不顯示資料。

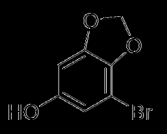
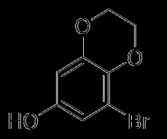
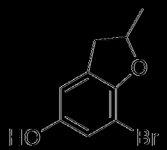
編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-2		244 $[M]^+$	7-溴苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醛
Int-3		-	8-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-甲醛
Int-4		-	7-溴-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲醛

中間物5. 5-溴-2-氟-4-甲氧基苯酚



【0083】 將氫氧化鈉（1.606 g，2.5 eq.，40.15 mmol）添加至甲酸5-溴-2-氟-4-甲氧基苯酯（4.000 g，1 eq.，16.06 mmol）於甲醇（100 mL）中之溶液中。將混合物在25℃下攪拌12 h。隨後濃縮混合物，用50 mL水稀釋，酸化至pH 1且用乙酸乙酯（3×30 mL）萃取。經合併之有機相經Na_2SO_4脫水且濃縮。藉由管柱層析使用己烷-MTBE及氯仿-乙腈系統純化粗產物兩次，得到標題化合物（1.4 g，6.0 mmol，37%，95%純度）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.66 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.73 (s, 3H)。

【0084】 根據關於中間物4所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。若LCMS/GCMS資料未提供有用信息，則不顯示資料。

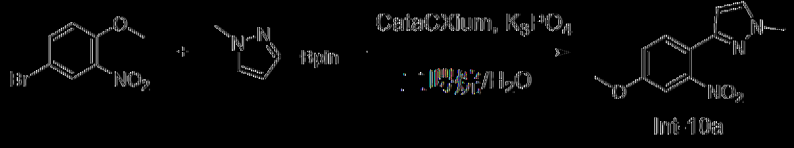
編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-6		-	甲酸7-溴苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基酯
Int-7		-	甲酸8-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基酯
Int-8		-	甲酸7-溴-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基酯

中間物9. 5-甲氧基-7-硝基苯并呋喃



[0085] 使5-甲氧基-7-硝基苯并呋喃-2-甲酸（1 g，1 eq.，4.22 mmol）及銅（201 mg，0.75 eq.，3.16 mmol）在喹啉（20 mL）中回流30 min。在冷卻至RT之後，過濾混合物且將濾液倒入2 N鹽酸且過濾。用乙腈濃縮所獲得之沈澱三次，得到標題化合物（710 mg，3.5 mmol）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.20 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.86 (s, 3H)。

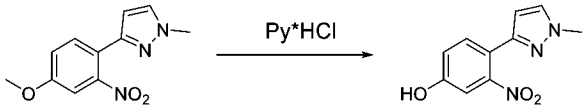
中間物10a. 3-(4-甲氧基-2-硝苯基)-1-甲基-1H-吡唑



[0086] 在氬氣氛圍下將1-溴-4-甲氧基-2-硝基苯（0.272 g，1.17 mmol）、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑（244 mg，1.17 mmol）及磷酸鉀（746 mg，3.52 mmol）混合於二噁烷（dioxane）（4 mL）及水（0.4 mL）中且將混合物加熱至100℃。隨後添加二(1-金剛烷基)正丁基膦（21.0 mg，0.05

eq.，58.6 μmol）及(2'-胺基-[1,1'-聯苯]-2-基)((甲磺醯基)氧基)鈀（21.7 mg，0.05 eq.，58.6 μmol），且在100℃下攪拌混合物14 h。在冷卻至室溫之後，真空濃縮混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯（5 mL）中，用鹽水（2×5 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且真空濃縮，得到粗標題化合物（0.2 g，0.73 mmol），其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: m/z 234.2 $[M+H]^+$。

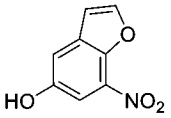
中間物10b. 4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-硝基苯酚



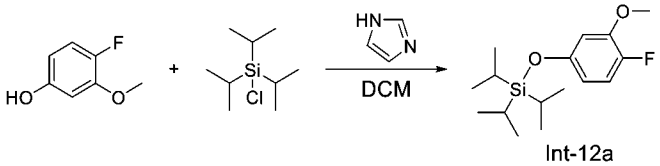
Int-10b

【0087】 將3-(4-甲氧基-2-硝苯基)-1-甲基-1H-吡唑（1.2 g，1 eq.，5.145 mmol）與吡啶鹽酸鹽（2.973 g，5 eq.，25.73 mmol）混合，之後在200℃下攪拌30 h。在冷卻至RT之後，將反應物質倒入水（10 mL）中且用乙酸乙酯（3×20 mL）萃取。經合併之有機相經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到標題化合物（0.90 g，3.7 mmol）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.42 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 3.81 (s, 3H)。

【0088】 根據關於中間物10b所述之程序，由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	**結構**	**LCMS/GCMS** *m/z*	**起始物質**
Int-11		LCMS: m/z 177.8 $[M-H]^-$。	5-甲氧基-7-硝基苯并呋喃

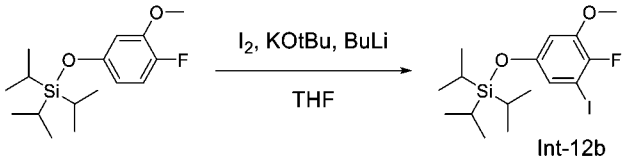
中間物12a. (4-氟-3-甲氧基苯氧基)三異丙基矽烷



Int-12a

【0089】 在RT下向4-氟-3-甲氧基苯酚（6 g，1 eq.，42.21 mmol）及咪唑（5.748 g，2 eq.，84.43 mmol）於DCM（60 mL）中之攪拌溶液中添加氯三異丙基矽烷（8.546 g，9.487 mL，1.05 Eq，44.33 mmol）。攪拌混合物16 h且隨後倒入NH_4Cl飽和水溶液（40 mL）中，之後用DCM（3×50 mL）萃取。經合併之萃取物用鹽水（30 mL）洗滌，經Na_2SO_4脫水，且真空濃縮，得到標題化合物（10.00 g，30 mmol）。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 6.87 (dd,1H), 6.48 (dd, 1H), 6.34 (dt, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.23 (dh, 3H), 1.08 (d, 21H)。

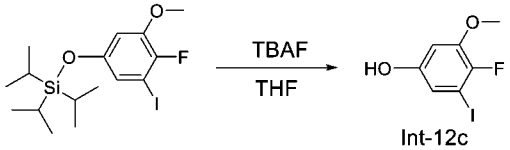
中間物12b. (4-氟-3-碘-5-甲氧基苯氧基)三異丙基矽烷



Int-12b

【0090】 在氬氣氛圍下將(4-氟-3-甲氧基苯氧基)三異丙基矽烷（6.544 g，1 eq.，21.93 mmol）且將2-甲基丙-2-醇鉀（2.706 g，1.1 Eq，24.12 mmol）混合於THF（60 mL）中，且冷卻至-78℃。在-78℃下逐滴添加丁基鋰（1.545 g，9.647 mL，2.5莫耳，1.1 eq.，24.12 mmol）。隨後在相同溫度下攪拌混合物1 h。在-78℃下逐滴添加碘（6.678 g，1.2 eq.，26.31 mmol）於THF（20 mL）中之溶液。在RT下攪拌隔夜之後，將混合物冷卻至-20℃且逐滴添加氯化銨水溶液（20 mL）。隨後使溶液升溫至RT。添加EtOAc（70 mL）且有機層用鹽水（2×30 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。藉由急速層析（己烷/MTBE）純化殘餘物，得到標題化合物（2.0 g，3.3 mmol）。GCMS: m/z 424 $[M]^+$。

中間物12c. 4-氟-3-碘-5-甲氧基苯酚



Int-12c

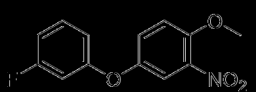
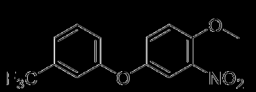
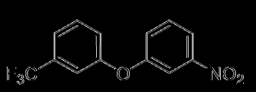
[0091] 將(4-氟-3-碘-5-甲氧基苯氧基)-叔丁基二甲基矽烷（2.3 g，1 Eq，5.420 mmol）溶解於THF（10 mL）中，逐滴添加四丁基氟化銨（3.543 g，13.55 mL，1莫耳，2.5 eq.，13.55 mmol）。將混合物在RT下攪拌16 h，隨後真空濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc（20 mL）中，用水（2×5 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，並真空濃縮。藉由急速層析（己烷/MTBE）純化所獲得之殘餘物，得到標題化合物（0.575 g，1.9 mmol）。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 6.72 (t, 1H), 6.45 (dd, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.82 (s, 3H)。

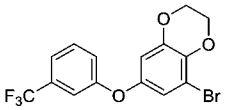
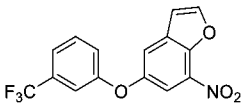
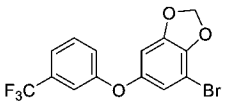
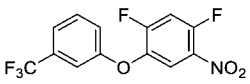
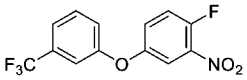
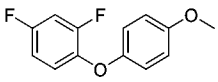
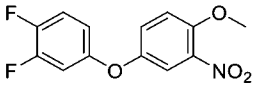
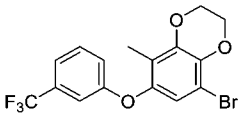
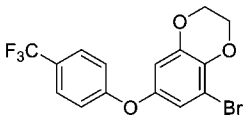
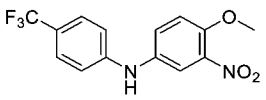
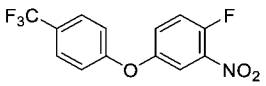
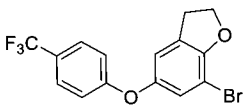
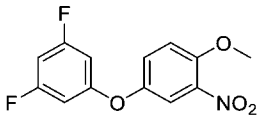
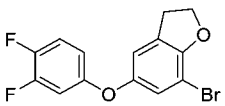
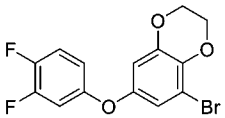
中間物13. 1-甲氧基-2-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯

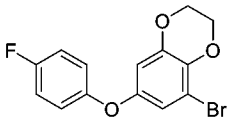
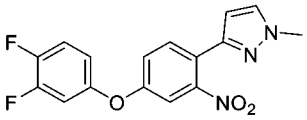
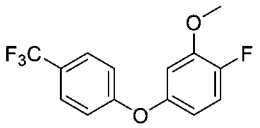
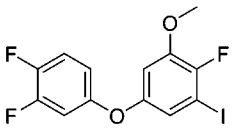
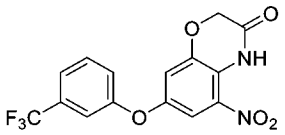
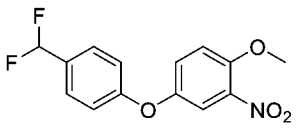
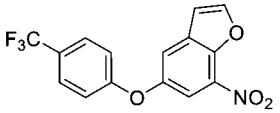
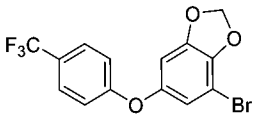
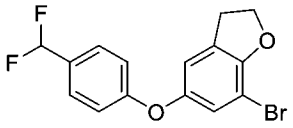
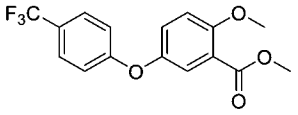
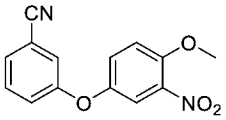
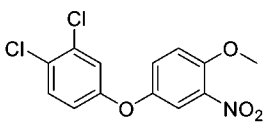
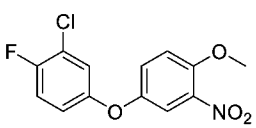


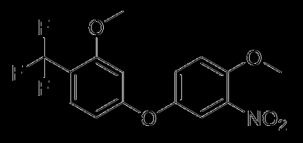
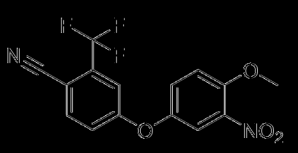
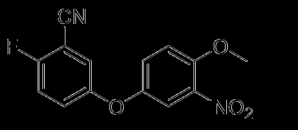
[0092] 使4-甲氧基-3-硝基苯酚（1 g，1 Eq.，6 mmol）、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸（2 g，2 eq.，0.01 mol）、吡啶（0.9 g，1 mL，2 eq.，0.01 mol）、二乙酸銅（1 g，1.05 eq.，6 mmol）及粉狀分子篩4Å（1 g）懸浮於二氯甲烷（10 mL）中。使空氣鼓泡通過所得溶液30 min，且在RT下攪拌混合物隔夜。過濾混合物。濾液用水（2×30 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且減壓移除溶劑。藉由方法A純化殘餘物，得到標題化合物。LCMS: m/z 314.0 [M+H]$^+$。

[0093] 根據關於中間物13所述之程序且表中所指示之起始物質製備以下中間物。若LCMS/GCMS資料未提供有用信息，則不顯示資料。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-14		264.2 [M+H]$^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及(3-氟苯基)硼酸
Int-15		314.0 [M+H]$^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及(3-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-16		284.2 [M+H]$^+$	3-硝基苯酚及(3-(三氟甲基)苯基)硼酸

Int-17		376.2 $[M+H]^+$	8-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-醇及(3-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-18		323.1 $[M]^+$	7-硝基苯并呋喃-5-醇及(3-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-19		359.93 $[M]^+$	7-溴苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-醇及(3-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-20		320.0 $[M+H]^+$	2,4-二氟-5-硝基苯酚及(3-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-21		301.0 $[M]^+$	4-氟-3-硝基苯酚及(3-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-22		236.0 $[M]^+$	(4-甲氧苯基)硼酸及2,4-二氟苯酚
Int-23		282.0 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及(3,4-二氟苯基)硼酸
Int-24		390.2 $[M+H]^+$	8-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-醇及(3-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-25		376.2 $[M+H]^+$	8-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-醇及(4-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-26		313.2 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯胺及(4-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-27		302.2 $[M+H]^+$	4-氟-3-硝基苯酚及(4-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-28		358.0 $[M]^+$	7-溴-2,3-二氫苯并呋喃-5-醇及(4-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-29		282.2 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及(3,5-二氟苯基)硼酸
Int-30		326.0 $[M]^+$	7-溴-2,3-二氫苯并呋喃-5-醇及(3,4-二氟苯基)硼酸
Int-31		344.2 $[M+H]^+$	8-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-醇及(3,4-二氟苯基)硼酸

Int-32		326.0 $[M+H]^+$	8-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-醇及(4-氟苯基)硼酸
Int-33		332.0 $[M+H]^+$	4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-硝基苯酚及(3,4-二氟苯基)硼酸
Int-34		-	4-氟-3-甲氧基苯酚及(4-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-35		-	4-氟-3-碘-5-甲氧基苯酚及(3,4-二氟苯基)硼酸
Int-36		355.0 $[M+H]^+$	7-羥基-5-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁啡-3(4H)-酮及(3-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-37		296.0 $[M]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及(4-(二氟甲基)苯基)硼酸
Int-38		-	7-硝基苯并呋喃-5-醇及(4-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-39		-	7-溴苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-醇及(4-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-40		-	7-溴-2,3-二氫苯并呋喃-5-醇及(4-(二氟甲基)苯基)硼酸
Int-41		-	5-羥基-2-甲氧基苯甲酸甲酯及(4-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int-42		271.2 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及3-氰苯基硼酸
Int-43		315.9 [M+H]+	4-甲氧基-3-硝基苯酚及3,4-二氯苯基硼酸
Int-44		297.9 [M+H]+	4-甲氧基-3-硝基苯酚及3-氯-4-氟苯基硼酸

Int 45		344.3 [M+H]+	4-甲氧基-3-硝基苯酚及3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基硼酸
Int 46		338.9 [M+H]+	4-甲氧基-3-硝基苯酚及(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)硼酸
Int 47		288.6 [M+H]+	4-甲氧基-3-硝基苯酚及3-氰基-4-氟苯硼酸

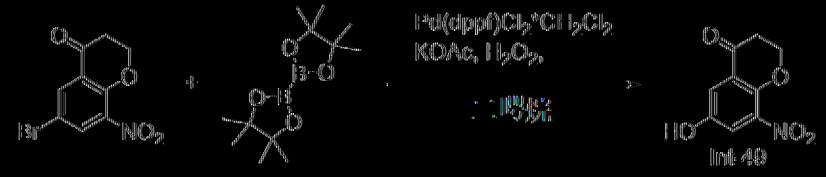
中間物48. 2-氟-1-碘-3-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯



Int 48

[0094] 將1-氟-2-甲氧基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯(4.000 g，1 eq.，13.97 mmol）及2-甲基丙-2-醇鉀（1.725 g，1.1 eq.，15.37 mmol）混合於THF（60 mL）中，且在氮氣氛圍下冷卻至-78℃。在-78℃下逐滴添加丁基鋰（984.7 mg，6.149 mL，2.5莫耳，1.1 eq.，15.37 mmol）且在相同溫度下攪拌混合物2 h。在-78℃下逐滴添加碘（4.256 g，1.2 eq.，16.77 mmol）於THF（20 mL）中之溶液。在RT下攪拌隔夜之後，將混合物冷卻至0℃且逐滴添加氯化銨水溶液（10 mL）。隨後使溶液升溫至環境溫度。添加EtOAc（100 mL）且有機相用鹽水（2x25 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。藉由急速層析（己烷/MTBE）純化殘餘物，得到標題化合物（0.900 g，2.0 mmol，14%，90%純度）。

中間物49. 6-溴基-8-硝基吡烷-4-酮

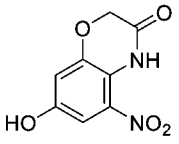


Int 49

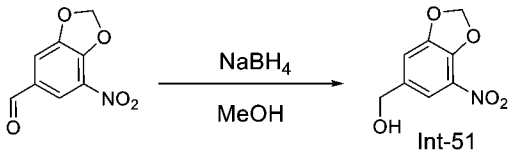
[0095] 將6-溴-8-硝基吡烷-4-酮（2.00 g，1 eq.，7.35 mmol）、

4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼喃)（2.24 g，1.2 eq.，8.82 mmol）及乙酸鉀（2.16 g，3 eq.，22.1 mmol）混合於1,4-二噁烷（20 mL）中。在25℃下使氬氣鼓泡於溶液中持續1 h以移除任何過量氧氣。在氬氣氛圍下將$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$（180 mg，0.03 eq.，221 μmol）添加至混合物中。將反應混合物加熱至80℃且攪拌3 h，直至TLC顯示反應完成。將混合物冷卻至25℃且隨後過濾。用二噁烷（15 mL）洗滌沈澱。將過濾溶液合併，濃縮且隨後轉移至反應器中。添加過氧化氫（4.29 g，4.29 mL，35 w-%, 6 eq.，44.1 mmol）且將混合物加熱至50℃且攪拌40 min，直至TLC顯示反應完成。將水（10 mL）添加至混合物中，且用DCM（2×50 mL）萃取混合物。收集有機相，用15%鹽水（2×15 mL）洗滌且用15% Na_2CO_3（2×25 mL）萃取。收集水相且用3 M HCl將pH值調節至4-5。隨後用乙酸乙酯（2×50 mL）萃取水相。收集有機相，經Na_2SO_4脫水且減壓濃縮，獲得標題化合物（810 mg，3.6 mmol）。LCMS: *m/z* 208.0 $[M+H]^+$

【0096】 根據關於中間物49所述之程序，由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-50		210.2 $[M+H]^+$。	7-溴-5-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁啡-3(4H)-酮

中間物51. (7-硝基苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)甲醇

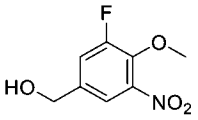
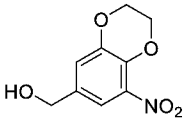
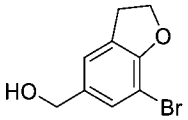
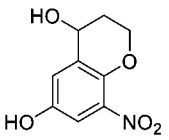


Int-51

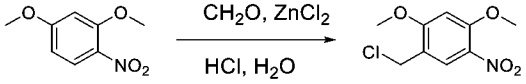
【0097】 將7-硝基苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醛（1000 mg，1 Eq，5.125 mmol）溶解於無水甲醇（40 mL）中。將混合物冷卻至0℃且在10 min內逐份添加硼氫化鈉（232.6 mg，1.2 eq.，6.150 mmol）。將混合物在RT下攪拌18 h，

且隨後減壓濃縮。用飽和氯化銨溶液(30 mL)處理所得殘餘物，用乙酸乙酯(3×20 mL）萃取，經無水硫酸鈉脫水，且減壓濃縮，得到標題化合物（0.693 g，3.29 mmol，64.1%，93.46%純度）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ: 7.50 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.45 (s, 2H)。

【0098】 根據關於中間物51所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。若LCMS/GCMS資料未提供有用信息，則不顯示資料。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-52		201.03 $[M]^+$	3-氟-4-甲氧基-5-硝基苯甲醛
Int-53		-	8-硝基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-甲醛
Int-54		-	7-溴-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲醛
Int-55		212.0 $[M+H]^+$	6-羥基-8-硝基吡烷-4-酮

中間物56. 1-(氯甲基)-2,4-二甲氧基-5-硝基苯

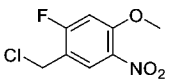


Int-56

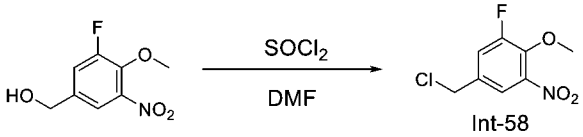
【0099】 將2,4-二甲氧基-1-硝基苯（1 g，1 Eq，5 mmol）、甲醛（0.3 g，2 eq.，0.01 mol，aq. 40%）及氯化鋅(II)（0.07 g，0.1 eq.，0.5 mmol）溶解於鹽酸水溶液（37%）（10 mL）中，之後加在100℃下攪拌12 h。在冷卻至RT之後，用二氯甲烷（2×50 mL）萃取反應混合物，合併有機層，用水（2×100 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且真空濃縮，得到粗標題化合物(312 mg，1.46 mmol，30%，100%純度)，藉由方法A對其進行純化。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.97 (s,

1H), 6.81 (d, 1H), 4.43 (d, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.96 (dd, 6H)。

【0100】 根據關於中間物56所述之程序，由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-57		218.98 $[M]^+$	4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯

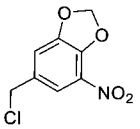
中間物58. 5-(氯甲基)-1-氟-2-甲氧基-3-硝基苯

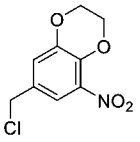
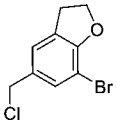


Int-58

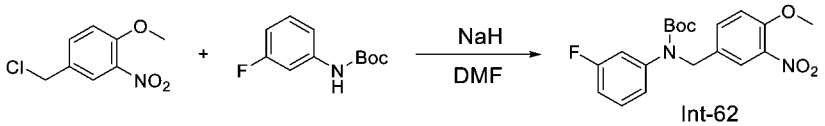
【0101】 將(3-氟-4-甲氧基-5-硝苯基)甲醇（610 mg，1 eq.，3.03 mmol）溶解於二氯甲烷（7 mL）中且添加DMF（2.22 mg，2.35 μL，0.01 eq.，30.3 μmol）。將所得溶液冷卻至0℃且在相同溫度下將亞硫醯氯（722 mg，443 μL，2 eq.，6.07 mmol）逐滴添加至混合物中，且在0℃下攪拌溶液10 min，隨後升溫至環境溫度且在此溫度下攪拌隔夜。隨後將溶液倒入10%碳酸氫鈉水溶液（10 mL）中且攪拌10 min。隨後用二氯甲烷（10 mL）萃取水層。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且真空蒸發溶劑，得到標題化合物（602 mg，2.4 mmol，80%，88%純度），其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: m/z 219.8 $[M+H]^+$。

【0102】 根據關於中間物58所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。若LCMS/GCMS資料未提供有用信息，則不顯示資料。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-59		215.8 $[M+H]^+$	(7-硝基苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)甲醇

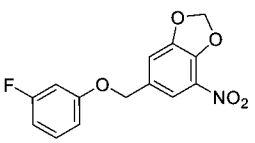
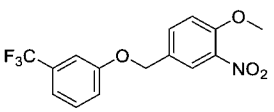
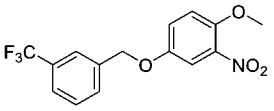
Int-60		230.2 $[M+H]^+$	(8-硝基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)甲醇
Int-61		-	(7-溴-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲醇

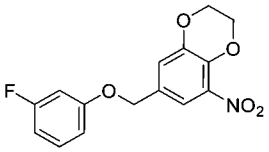
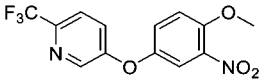
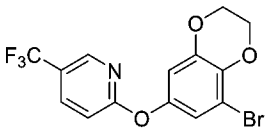
中間物62. (3-氟苯基)(4-甲氧基-3-硝基苯甲基)胺基甲酸三級丁酯



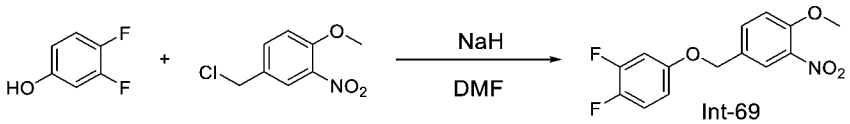
【0103】 在0℃下向(3-氟苯基)胺基甲酸三級丁酯（1.048 g，1 eq.，4.960 mmol）於DMF（20 mL）中之溶液中添加氫化鈉（238.1 mg，60%，1.2 eq.，5.952 mmol），且在RT下攪拌混合物30 min。一次性添加4-(氯甲基)-1-甲氧基-2-硝基苯（1.000 g，1 Eq，4.960 mmol），且在RT下攪拌反應混合物18 h。過濾所得混合物，且用水（50 mL）及乙酸乙酯（50 mL）稀釋濾液。分離各層，有機相用鹽水（4×30 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且減壓移除溶劑，得到標題化合物，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0104】 根據關於中間物62所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	**結構**	**LCMS/GCMS** *m/z*	**起始物質**
Int-63		293.2 $[M+H]^+$	6-(氯甲基)-4-硝基苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯及3-氟苯酚
Int-64		328.2 $[M+H]^+$	4-(氯甲基)-1-甲氧基-2-硝基苯及3-(三氟甲基)苯酚
Int-65		328.2 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯

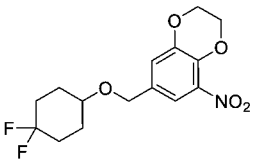
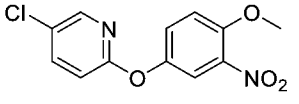
Int-66		307.2 $[M+H]^+$	7-(氯甲基)-5-硝基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯及3-氟苯酚
Int-67		315.0 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及5-氟-2-(三氟甲基)吡啶
Int-68		378.0 $[M+H]^+$	8-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-醇及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶

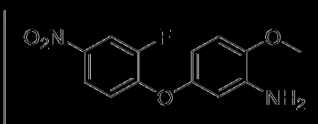
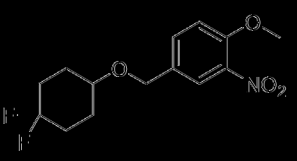
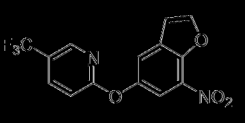
中間物69. 4-((3,4-二氟苯氧基)甲基)-1-甲氧基-2-硝基苯



【0105】 將3,4-二氟苯酚（2.00 g，1 eq.，15.4 mmol）溶解於DMF（20 mL）中，在RT下添加氫化鈉（676 mg，60%，1.1 eq.，16.9 mmol），且在此溫度下攪拌混合物30 min。添加4-(氯甲基)-1-甲氧基-2-硝基苯（3.41 g，1.1 eq.，16.9 mmol）且在100℃下加熱混合物16 h。將溶液冷卻至RT且濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯（60 mL）中，用鹽水（3×50 mL）洗滌所得溶液，經硫酸鈉脫水，過濾且蒸發，得到標題化合物（4.5 g，14 mmol，94%，95%純度）。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0106】 根據關於中間物69所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。若LCMS/GCMS資料未提供有用信息，則不顯示資料。

編號	**結構**	**LCMS/GCMS** *m/z*	**起始物質**
Int-70		-	7-(氯甲基)-5-硝基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯及4,4-二氟環己-1-醇
Int-71		281.0 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及5-氯-2-氟吡啶

Int-72		279.0 [M+H]+	氯化5-溴-2-甲氧基苯銨及1,2-二氟-4-硝基苯
Int-73			4,4-二氟環己-1-醇及4-(氯甲基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-74		325.0 [M+H]+	7-硝基苯并呋喃-5-醇及2-氯-5-(三氟甲基)吡啶

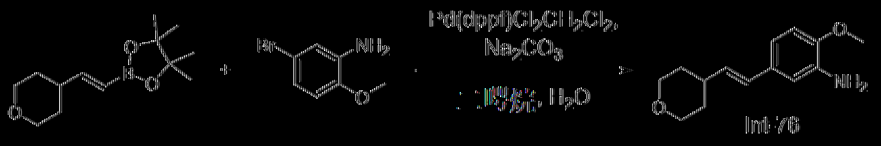
中間物75. 4-(2,5-二氟苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯



Int-75

[0107] 將1,2,4-三氟苯（2.4 g，1 eq.，18 mmol）、4-甲氧基-3-硝基苯酚（3.1 g，1 eq.，18 mmol）及2-甲基丙-2-醇鉀（2.2 g，1.1 eq.，20 mmol）溶解於DMF（50 mL）中，且將所得混合物在80℃下攪拌10 h。隨後添加EtOAc（50 mL）且有機相用鹽水（5×30 mL）洗滌，脫水且減壓蒸發，得到標題化合物，其不經進一步純化即用於下一步驟。GCMS: *m/z* 281 [M]+

中間物76. (E)-2-甲氧基-5-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)苯胺

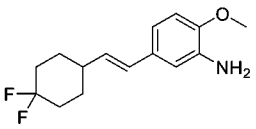


Int-76

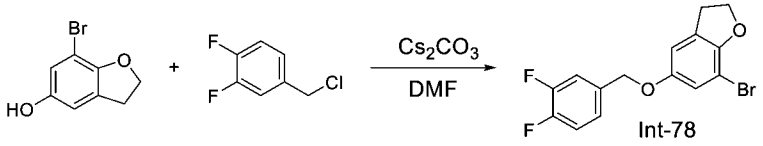
[0108] 使5-溴-2-甲氧基苯胺（730 mg，1 eq.，3.61 mmol）、(E)-4,4,5,5-四甲基-2-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1,3,2-二氧硼戊環（1.29 g，1.5 eq.，5.42 mmol）、碳酸鈉（383 mg，1 eq.，3.61 mmol）及$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$加成物（295 mg，0.1 eq.，361 μmol）懸浮於脫氣之1,4-二噁烷（12 mL）及水（2.4 mL）中。在90℃下在氬氣下加熱混合物隔夜。在冷卻至RT之後，真空蒸發溶劑，將殘餘物溶解於乙酸乙酯（30 mL）中，用鹽水（20 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，

真空濃縮且藉由方法A純化殘餘物，得到標題化合物（205 mg，839 μmol，23.2%，95.5%純度）。LCMS: *m/z* 234.2 $[M+H]^+$。

【0109】 根據關於中間物76所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

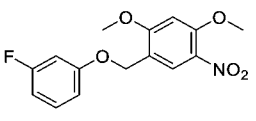
編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-77		268.0 $[M+H]^+$	5-溴-2-甲氧基苯胺及(E)-2-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃

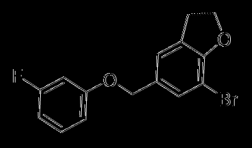
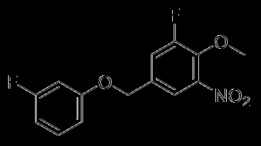
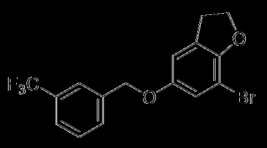
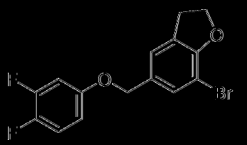
中間物78. 7-溴-5-((3,4-二氟苯甲基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃



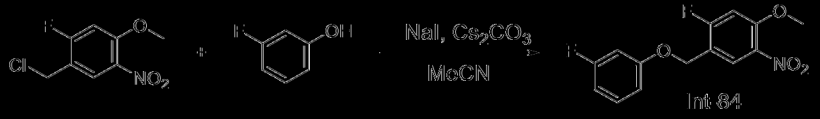
【0110】 將7-溴-2,3-二氫苯并呋喃-5-醇（0.500 g，1 eq.，2.33 mmol）溶解於N,N-二甲基甲醯胺（5 mL）且添加碳酸銫（1.52 g，2 eq.，4.65 mmol）。將混合物在RT下攪拌10 min，且添加4-(氯甲基)-1,2-二氟苯（378 mg，1 eq.，2.33 mmol）。將混合物在RT下攪拌12 h。減壓濃縮所得溶液。將殘餘物溶解於乙酸乙酯（20 mL）中。用鹽水（20 mL）、水（20 mL）洗滌獲得之溶液，經硫酸鈉脫水，過濾且蒸發，得到標題化合物。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.22 - 7.02 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.61 (t, 2H), 3.26 (t, 2H)。

【0111】 根據關於中間物78所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。若LCMS/GCMS資料未提供有用信息，則不顯示資料。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-79		308.2 $[M]^+$	1-(氯甲基)-2,4-二甲氧基-5-硝基苯及3-氟苯酚

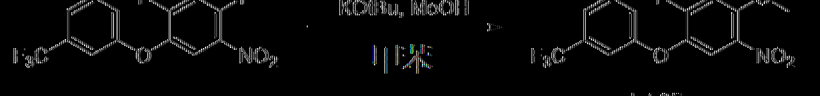
Int-80		322.0 [M]+	7-溴-5-(氯甲基)-2,3-二氫苯并呋喃及3-氟苯酚
Int-81		295.04 [M]+	5-(氯甲基)-1-氟-2-甲氧基-3-硝基苯及3-氟苯酚
Int-82		371.6 [M-H]-	7-溴-2,3-二氫苯并呋喃-5-醇及1-(氯甲基)-3-(三氟甲基)苯
Int-83			7-溴-5-(氯甲基)-2,3-二氫苯并呋喃及3,4-二氟苯酚

中間物84. 1-氟-2-((3-氟苯氧基)甲基)-5-甲氧基-4-硝基苯



[0112] 將1-(氯甲基)-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(0.306 g，1 eq.，1.39 mmol)溶解於乙腈(3 mL)中，添加碳酸銫(908 mg，2 eq.，2.79 mmol)及碘化鈉(209 mg，1 eq.，1.39 mmol)。將混合物攪拌10 min且添加3-氟苯酚(141 mg，114 µL，0.9 eq.，1.25 mmol)。將混合物在RT下攪拌10 h。過濾且濃縮所得溶液，得到標題化合物(0.362 g，0.61 mmol，44%，50%純度)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: *m/z* 297.2 [M+H]+

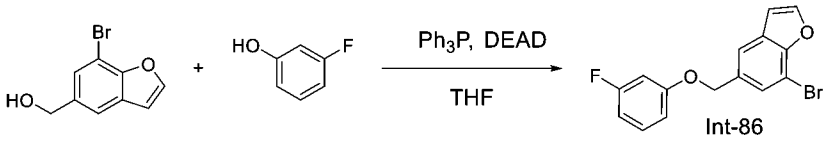
中間物85. 1-氟-5-甲氧基-4-硝基-2-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯



[0113] 將1,5-二氟-2-硝基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯(150 mg，1 eq.，470 µmol)溶解於甲苯(2 ml)中。將溶液冷卻至0℃，隨後在0℃下添加甲醇(15.1 mg，19.0 µL，1 eq.，470 µmol)。在0℃下，向所獲得溶液中添加第三丁醇鉀(52.7

mg，1 eq.，470 μmol）。在0℃下攪拌混合物10分鐘，隨後使溫度升高至RT，之後攪拌12 h。用水（15 mL）淬滅反應混合物，之後攪拌15分鐘。將甲苯（10 mL）添加至混合物中。分離各層，且用甲苯（2×10 mL）萃取水層。經合併之有機層用水（20 mL）、鹽水（20 mL）洗滌，且經硫酸鈉脫水。減壓蒸發溶劑，得到標題化合物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。GCMS: *m/z* 331.0 $[M]^+$。

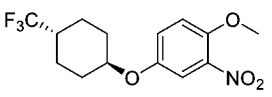
中間物86. 7-溴-5-((3-氟苯氧基)甲基)苯并呋喃

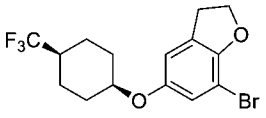
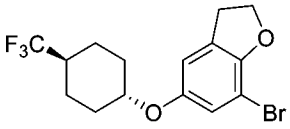
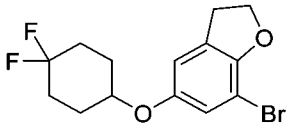
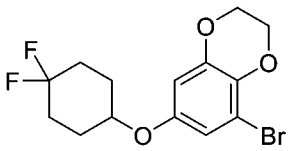
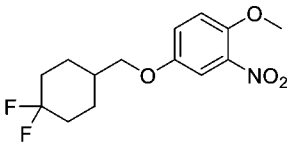
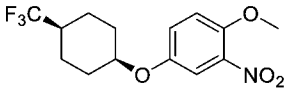
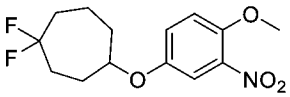
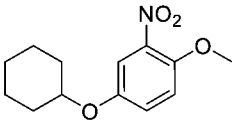
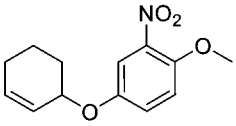


Int-86

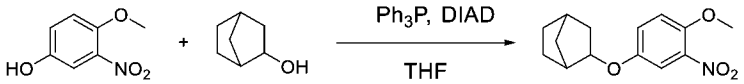
【0114】 在惰性氛圍下將(7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇（3.110 g，1 eq.，13.70 mmol）及三苯膦（4.311 g，1.2 eq.，16.44 mmol）於THF（100 mL）中之溶液冷卻至0℃。緩慢添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二乙酯（2.863 g，2.58 mL，1.2 eq.，16.44 mmol）且攪拌混合物30 min，之後添加3-氟苯酚（1.612 g，1.302 mL，1.05 eq.，14.38 mmol）。移除冰浴且在RT下攪拌反應混合物17 h。蒸發四氫呋喃，且將混合物溶解於MTBE(10 mL)中，用NaOH（3mL，10%）及水（3 mL）洗滌，經Na_2SO_4脫水且真空濃縮。藉由急速層析（MTBE/己烷，流速30 mL/min）純化殘餘物，得到標題化合物（1.42 g，4.2 mmol，31%，95%純度）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.03 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.75 - 6.65 (m, 1H), 5.17 (s, 2H)。

【0115】 根據關於中間物86所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。若LCMS/GCMS資料未提供有用信息，則不顯示資料。

編號	**結構**	**LCMS/GCMS** *m/z*	**起始物質**
Int-87		320.0 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及(反)-4-(三氟甲基)環己-1-醇

Int-88		-	7-溴-2,3-二氫苯并呋喃-5-醇及(順)-4-(三氟甲基)環己-1-醇
Int-89		364 $[M]^+$	7-溴-2,3-二氫苯并呋喃-5-醇及(反)-4-(三氟甲基)環己-1-醇
Int-90		333.8 $[M+H]^+$	7-溴-2,3-二氫苯并呋喃-5-醇及4,4-二氟環己-1-醇
Int-91		348 $[M]^+$	8-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-醇及4,4-二氟環己-1-醇
Int-92		302.0 $[M+H]^+$	(4,4-二氟環己基)甲醇及4-甲氧基-3-硝基苯酚
Int-93		-	(反)-4-(三氟甲基)環己-1-醇及4-甲氧基-3-硝基苯酚
Int-94		-	4-甲氧基-3-硝基苯酚及4,4-二氟環庚-1-醇
Int-95		252.1 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及環己醇
Int-96		250.1 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及環己-2-烯-1-醇

中間物97. 2-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)雙環[2.2.1]庚烷

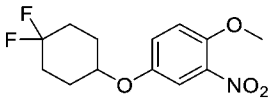


Int-97

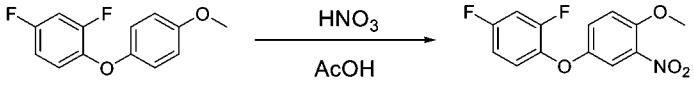
【0116】 將4-甲氧基-3-硝基苯酚（5.00 g，1 eq.，29.6 mmol）、三苯膦（15.5 g，2 eq.，59.1 mmol）及雙環[2.2.1]庚-2-醇（3.32 g，1 eq.，29.6 mmol）溶解於THF（50 mL）中。將混合物冷卻至4℃且添加二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯（12.0

g，11.5 mL，2 eq.，59.1 mmol）。將混合物在RT下攪拌16 h，隨後濃縮且藉由急速層析（MTBE/己烷，流速30 mL/min）純化，得到標題化合物。

【0117】 根據關於中間物97所述之程序，由表中所指示之起始物質製備以下中間物。若LCMS/GCMS資料未提供有用信息，則不顯示資料。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-98		-	4-甲氧基-3-硝基苯酚及4,4-二氟環己-1-醇

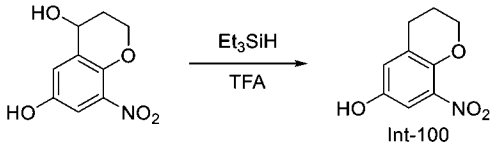
中間物99. 4-(2,4-二氟苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯



Int-99

【0118】 將2,4-二氟-1-(4-甲氧基苯氧基)苯（0.180 g，1 eq.，762 μmol）溶解於乙酸（1 mL）中且將溶液冷卻至0℃。隨後將硝酸（144 mg，102 μL，3 eq.，2.29 mmol）逐滴添加至混合物中，且在RT下攪拌所得溶液10 h。隨後將混合物倒入冰冷卻之飽和碳酸鈉溶液（5 mL）中且添加EtOAc（5 mL）。分離有機層，經硫酸鈉脫水且真空濃縮，得到標題化合物，其不經進一步純化即用於下一步驟。GCMS: *m/z* 281 $[M]^+$

中間物100. 8-硝基吡烷-6-醇

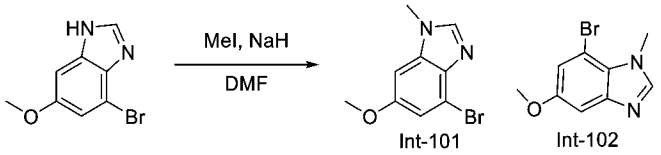


Int-100

【0119】 將8-硝基吡烷-4,6-二醇（135 mg，1 eq.，639 μmol）溶解於TFA（2 mL）中且添加三乙基矽烷（372 mg，0.511 mL，5.00 eq.，3.20 mmol）。在23℃下攪拌混合物16 h，隨後濃縮，與己烷（10 mL）混合且過濾。減壓脫水獲得之沈澱，得到標題化合物（100 mg，0.49 mmol）。粗產物不經進一步純化即用於

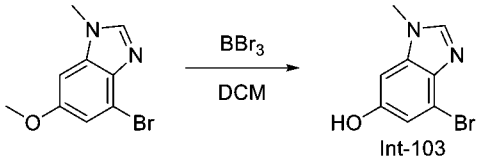
下一步驟中。LCMS: *m/z* 196.0 $[M+H]^+$

中間物101及102. 4-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑及7-溴-5-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑



【0120】 將7-溴-5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑（0.3 g，1 eq.，1.32 mmol）溶解於DMF（5 mL）。將混合物冷卻至5℃且逐份添加氫化鈉（58.1 mg，60 w-%，1.1 eq.，1.45 mmol）。在5℃下攪拌混合物30 min且在相同溫度下逐滴添加碘甲烷（206 mg，90.9 µL，1.1 eq.，1.45 mmol）。將所得混合物加熱至20℃且攪拌12 h，倒入冰冷水（10 mL）中且用EtOAc（2×20 mL）萃取。將經合併之有機層用鹽水（4×5 mL）洗滌，脫水且濃縮，得到粗產物之混合物，藉由HPLC（方法A）分離，得到兩種區位異構體7-溴-5-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑（0.0467 g，194 µmol）及4-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑（0.0868 g，360 µmol）。LCMS: *m/z* 243.0 $[M+H]^+$。

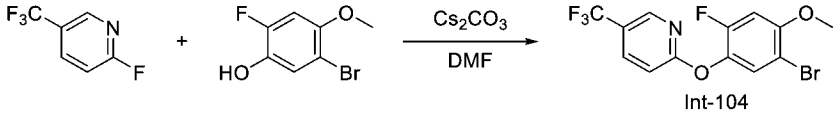
中間物103. 4-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇



【0121】 將4-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑（80 mg，1 eq.，0.33 mmol）溶解於DCM（2 mL）中且在4℃下將三溴硼烷（0.83 g，0.32 mL，10 eq.，3.3 mmol）逐滴添加至混合物中。將所得混合物在28℃下攪拌18 h且在4℃下將MeOH（5 mL）逐滴添加至混合物中。減壓濃縮混合物且將殘餘物倒入飽和碳酸鈉水溶液（10 mL）中且用乙酸乙酯（3×50 mL）萃取。經合併之有機層經硫酸

鈉脫水，且濃縮，得到粗4-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇（80 mg，0.26 mmol），其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: *m/z* 227.0 $[M+H]^+$

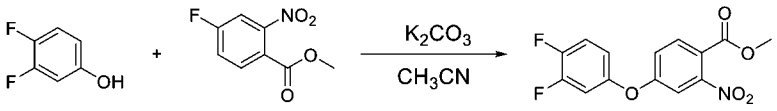
中間物104. 2-(5-溴-2-氟-4-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶



Int-104

【0122】 將5-溴-2-氟-4-甲氧基苯酚（4.75 g，1 eq.，21.49 mmol）、2-氟-5-(三氟甲基)吡啶（3.548 g，1 eq.，21.49 mmol）及碳酸銫（14 g，2 eq.，42.98 mmol）於DMF（100 mL）中之混合物在60℃下攪拌18 h。將水（100 mL）添加至殘餘物中，且所得混合物用乙酸乙酯（100×20 mL）萃取。合併有機層，用鹽水（4×100 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且蒸發，得到粗標題化合物（6.35 g，14.8 mmol），其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.38 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.88 (s, 3H)。

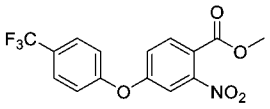
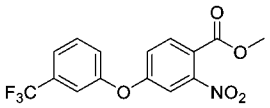
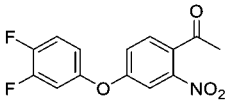
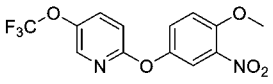
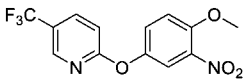
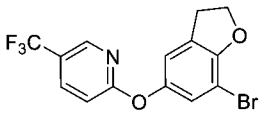
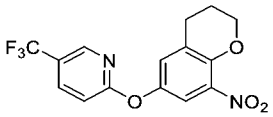
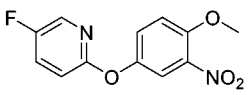
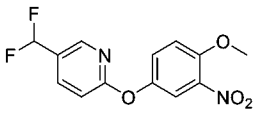
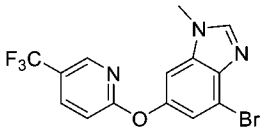
中間物105. 4-(3,4-二氟苯氧基)-2-硝基苯甲酸甲酯



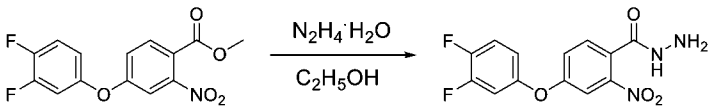
Int-105

【0123】 將4-氟-2-硝基苯甲酸甲酯（5.000 g，1 eq.，25.11 mmol）、3,4-二氟苯酚（3.593 g，1.1 eq.，27.62 mmol）及碳酸鉀（6.940 g，2 eq.，50.22 mmol）混合於乙腈（100 mL）中，之後在回流溫度下加熱14 h。冷卻至環境溫度後，減壓濃縮混合物，用EtOAc（100 mL）萃取且用水（20 mL）、K_2CO_3溶液（20mL，15%於水中）及鹽水（20 mL）洗滌。有機相經Na_2SO_4脫水且真空濃縮，得到標題化合物（6.68 g，19 mmol，77%，90%純度）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ: 7.89 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.47 (dq, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 3.81 (s, 3H)。

【0124】 根據關於中間物105所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。若LCMS/GCMS資料未提供有用信息，則不顯示資料。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-106		341.1 $[M]^+$	4-氟-2-硝基苯甲酸甲酯及4-(三氟甲基)苯酚
Int-107		341.1 $[M]^+$	4-氟-2-硝基苯甲酸甲酯及3-(三氟甲基)苯酚
Int-108		294.2 $[M+H]^+$	1-(4-氟-2-硝苯基)乙-1-酮及3,4-二氟苯酚
Int-109		331.0 $[M+H]^+$	2-氟-5-(三氟甲氧基)吡啶及4-甲氧基-3-硝基苯酚
Int-110		299.0 $[M-H]^-$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶
Int-111		-	2-氯-5-(三氟甲基)吡啶及7-溴-2,3-二氫苯并呋喃-5-醇
Int-112		341.0 $[M]^+$	8-硝基吭烷-6-醇及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶
Int-113		265.0 $[M]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及2,5-二氟吡啶
Int-114		297.0 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及5-(二氟甲基)-2-氟吡啶
Int-115		371.8 $[M+H]^+$	4-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶

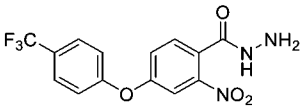
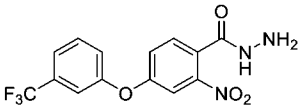
中間物116. 4-(3,4-二氟苯氧基)-2-硝基苯并醯肼



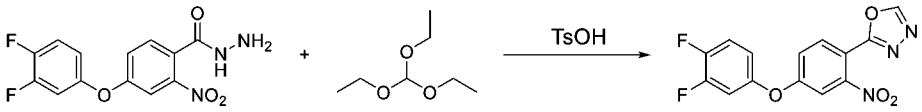
Int-116

【0125】 向4-(3,4-二氟苯氧基)-2-硝基苯甲酸甲酯（2.000 g，1 eq.，6.468 mmol）於乙醇（20 mL）中之溶液添加水合肼（2.266 g，7 eq.，45.28 mmol）。將混合物在回流下加熱隔夜。隨後減壓蒸發溶劑，且將水（20 mL）添加至殘餘物中。過濾所得固體，用水、己烷洗滌且真空脫水，得到標題化合物（1.900 g，5.5 mmol，85%，90%純度）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ: 9.77 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.47- 7.42 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 4.32 (s, 1H)。

【0126】 根據關於中間物116所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-117		342.2 $[M+H]^+$	2-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯甲酸甲酯及水合肼
Int-118		342.4 $[M+H]^+$	2-硝基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯甲酸甲酯及水合肼

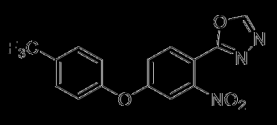
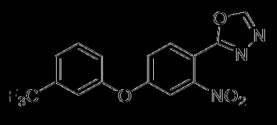
中間物119. 2-(4-(3,4-二氟苯氧基)-2-硝苯基)-1,3,4-噁二唑



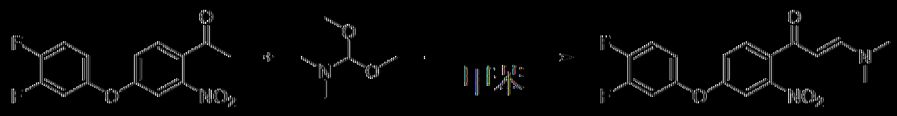
Int-119

【0127】 將4-(3,4-二氟苯氧基)-2-硝基苯并醯肼（1.000 g，1 eq.，3.234 mmol）、4-甲基苯磺酸（111.4 mg，0.2 eq.，646.8 μmol）及三乙氧基甲烷（20 mL）在回流溫度下加熱14 h。隨後真空濃縮混合物，得到標題化合物（1.00 g，2.2 mmol，69%，71%純度）。LCMS: *m/z* 320.0 $[M+H]^+$。

【0128】 根據關於中間物119所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-120		352.0 [M+H]+	2-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯甲醯肼及2-乙氧基丙烯酸甲酯
Int-121		352.2 [M+H]+	2-硝基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯甲醯肼及2-乙氧基丙烯酸甲酯

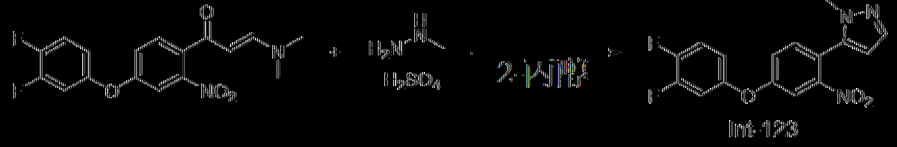
中間物122. (E)-1-(4-(3,4-二氟苯氧基)-2-硝苯基)-3-(二甲胺基)丙-2-烯-1-酮



Int-122

[0129] 將1-(4-(3,4-二氟苯氧基)-2-硝苯基)乙-1-酮（0.300 g，1 Eq，1.02 mmol）、DMF-DMA（244 mg，272 µL，2 Eq，2.05 mmol）及甲苯（3 mL）之溶液攪拌且在回流溫度下加熱16 h，之後冷卻至RT。過濾所得固體，用甲苯、己烷洗滌且真空抽水，得到呈黃色固體狀之標題化合物（0.246 g，706 µmol，69.0%）。LCMS: *m/z* 349.2 [M+H]+。

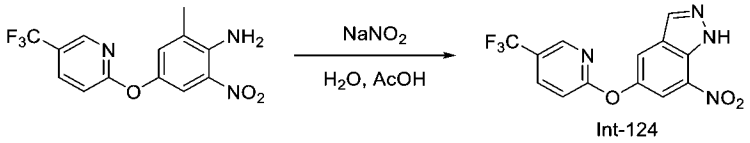
中間物123. 5-(4-(3,4-二氟苯氧基)-2-硝苯基)-1-甲基-1H-吡唑



Int-123

[0130] 將(E)-1-(4-(3,4-二氟苯氧基)-2-硝苯基)-3-(二甲胺基)丙-2-烯-1-酮（0.246 g，1 eq.，706 µmol）及甲基肼硫酸酯（112 mg，1.1 eq.，777 µmol）混合於2-丙醇（4 mL）中且在回流溫度下加熱18 h。將混合物冷卻至RT，真空濃縮且藉由方法C純化，得到標題化合物（0.109 g，329 µmol，46.6%，100%純度）。LCMS: *m/z* 332.0 [M+H]+。

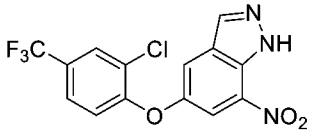
中間物124. 7-硝基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-吲唑



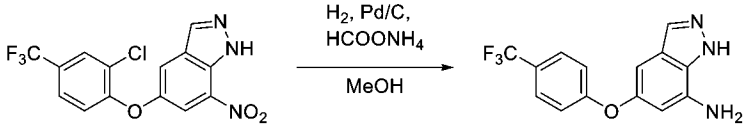
Int-124

【0131】 向2-甲基-6-硝基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺（1.524 g，1 eq.，4.865 mmol）於乙酸（70.5 mL）中之攪拌溶液中添加亞硝酸鈉（369.2 mg，1.1 eq.，5.352 mmol）於水（2.4 mL）中之溶液且攪拌混合物1 h。反應完成後，餾出乙酸且將所獲得之殘餘物與冰水（200 mL）混合且用MTBE（3×30 mL）萃取。將經合併之有機相用水（2×10 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水且減壓濃縮，得到標題化合物（1.5 g，3.9 mmol，80%，84%純度）。LCMS: *m/z* 325.0 $[M+H]^+$。

【0132】 根據關於中間物124所述之程序，由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	**結構**	**LCMS/GCMS** *m/z*	**起始物質**
Int-125		358.0 $[M+H]^+$	4-(2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)-2-甲基-6-硝基苯胺

中間物126. 5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吲唑-7-胺



Int-126

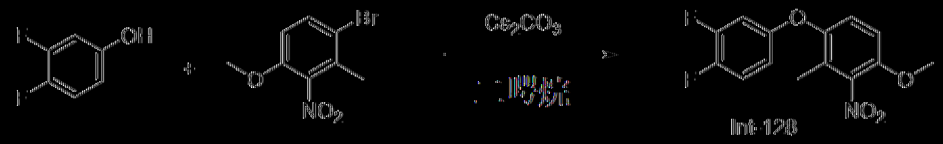
【0133】 將5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)-7-硝基-1H-吲唑（0.093 g，1 eq.，0.26 mmol）溶解於甲醇（15 mL）。添加甲酸銨鹽（0.33 g，20 eq.，5.2 mmol）及鈀（0.22 g，10 w-%，0.8 eq.，0.21 mmol）。將所得混合物在65℃下攪拌16 h，冷卻至RT且過濾。減壓濃縮濾液且經EtOAc（10 mL）處理。過濾沈澱且減壓脫水，得到標題化合物（0.044 g，0.15 mmol，58%，100%純度），其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ: 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.69 (s, 2H)。

中間物127. 1-甲基-7-硝基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-吲唑



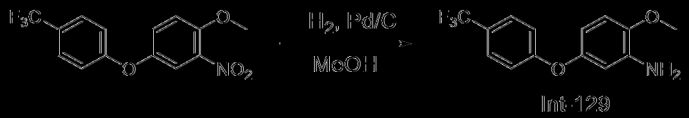
[0134] 向冷卻至0℃的7-硝基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-吲唑（0.1 g，1 eq.，308 μmol）於THF（4 mL）中之溶液添加氫化鈉（14.8 mg，60 w-%，1.2 eq.，370 μmol）。在23℃下攪拌1 h之後，在0℃下逐滴添加碘甲烷（46.0 mg，20.3 μL，1.05 eq.，324 μmol）。將混合物在23℃下攪拌16 h。添加水（1 mL）且減壓濃縮所得混合物。將粗物質溶解於EtOAc（10 mL）中，用水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且減壓移除溶劑，得到標題化合物（0.129 g，310 μmol，100%，81.2%純度），其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: *m/z* 339.2 $[M+H]^+$。

中間物128. 1-(3,4-二氟苯氧基)-4-甲氧基-2-甲基-3-硝基苯



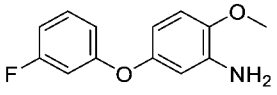
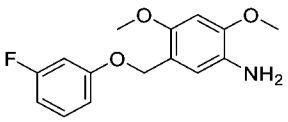
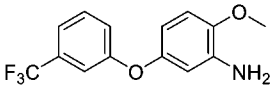
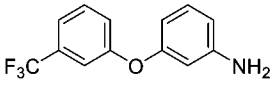
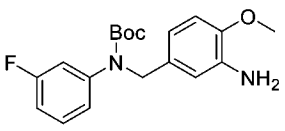
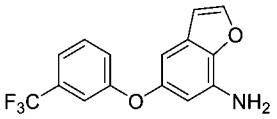
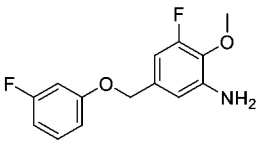
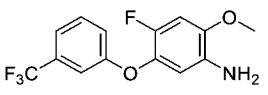
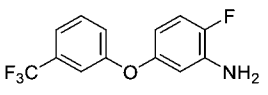
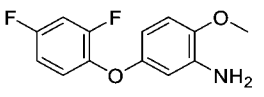
[0135] 將1-溴-4-甲氧基-2-甲基-3-硝基苯（0.384 g，1.5 mmol）、3,4-二氟苯酚（0.13 g，1.0 mmol）、Cs_2CO_3（0.652 g，2.0 mmol）、CuI（0.057 g，0.3 mmol）及N,N-二甲基甘胺酸（0.031 g，0.3 mmol）於二噁烷（5 mL）中之混合物在130℃下加熱24小時。蒸發混合物且藉由矽膠層析純化殘餘物，得到0.175 g標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.07 (3 H, s), 3.87 (3 H, s), 6.71 - 6.79 (1 H, m), 7.12 - 7.19 (1 H, m), 7.19 - 7.27 (2 H, m), 7.38 - 7.49 (1 H, m)。

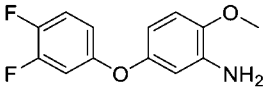
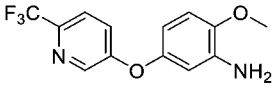
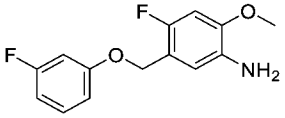
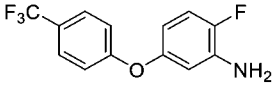
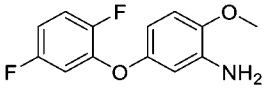
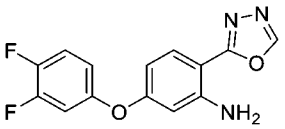
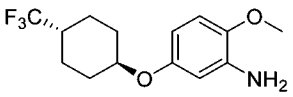
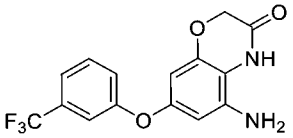
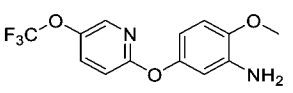
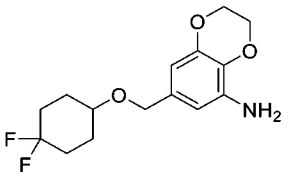
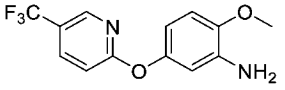
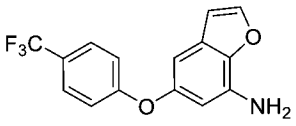
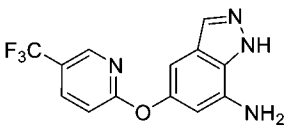
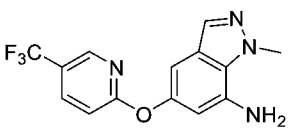
中間物129. 2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺

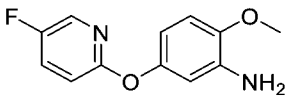
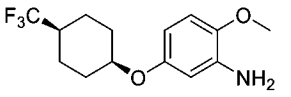
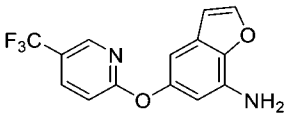
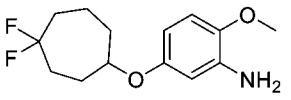


【0136】 將1-甲氧基-2-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯（558 mg，1 eq.，1.78 mmol）溶解於甲醇（20 mL）中，且用Pd/C（37.9 mg，0.2 eq.，356 μmol）處理。在RT下在1 atm壓力下氫化所得混合物隔夜。濾出催化劑且減壓蒸發溶劑，得到粗標題產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: *m/z* 284.2 $[M+H]^+$。

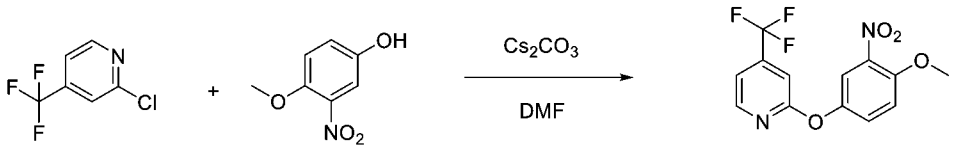
【0137】 根據關於中間物129所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-130		234.2 $[M+H]^+$	4-(3-氟苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-131		279.2 $[M+H]^+$	1-((3-氟苯氧基)甲基)-2,4-二甲氧基-5-硝基苯
Int-132		284.2 $[M+H]^+$	1-甲氧基-2-硝基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯
Int-133		254.2 $[M+H]^+$	1-硝基-3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯
Int-134		347.2 $[M+H]^+$	(3-氟苯基)(4-甲氧基-3-硝基苯甲基)胺基甲酸三級丁酯
Int-135		294.0 $[M+H]^+$	7-硝基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯并呋喃
Int-136		266.0 $[M+H]^+$	1-氟-5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧基-3-硝基苯
Int-137		302.0 $[M+H]^+$	1-氟-5-甲氧基-4-硝基-2-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯
Int-138		272.0 $[M+H]^+$	1-氟-2-硝基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯
Int-139		252.0 $[M+H]^+$	4-(2,4-二氟苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯

Int-140		251.0 $[M+H]^+$	4-(3,4-二氟苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-141		286.0 $[M+H]^+$	5-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶
Int-142		266.2 $[M+H]^+$	1-氟-2-((3-氟苯氧基)甲基)-5-甲氧基-4-硝基苯
Int-143		271.07 $[M]^+$	1-氟-2-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯
Int-144		252.2 $[M+H]^+$	4-(2,5-二氟苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-145		290.2 $[M+H]^+$	2-(4-(3,4-二氟苯氧基)-2-硝苯基)-1,3,4-噁二唑
Int-146		290.2 $[M+H]^+$	1-甲氧基-2-硝基-4-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯
Int-147		325.0 $[M+H]^+$	5-硝基-7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3(4H)-酮
Int-148		301.0 $[M+H]^+$	2-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-5-(三氟甲氧基)吡啶
Int-149		300.2 $[M+H]^+$	7-(((4,4-二氟環己基)氧基)甲基)-5-硝基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯
Int-150		285.0 $[M+H]^+$	2-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶
Int-151		294.2 $[M+H]^+$	7-硝基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并呋喃
Int-152		295.0 $[M+H]^+$	7-硝基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-吲唑
Int-153		309.0 $[M+H]^+$	1-甲基-7-硝基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-吲唑

Int-154		235.2 $[M+H]^+$	5-氟-2-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)吡啶
Int-155		290.2 $[M+H]^+$	1-甲氧基-2-硝基-4-(((順)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯
Int-156		295.0 $[M+H]^+$	2-((7-硝基苯并呋喃-5-基)氧基)-5-(三氟甲基)吡啶
Int-157		272.2 $[M+H]^+$	1,1-二氟-4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)環庚烷

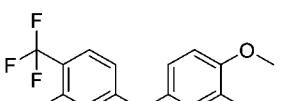
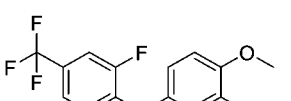
中間物158. 2-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-4-(三氟甲基)吡啶

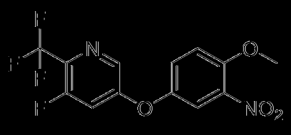
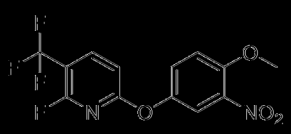


Int-158

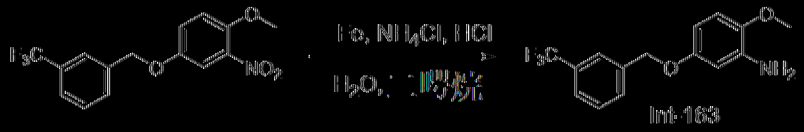
【0138】 將2-氯-4-(三氟甲基)吡啶（2.72 g，15.0 mmol）、4-甲氧基-3-硝基苯酚（2.80 g，15.8 mmol）及Cs_2CO_3（5.68 g，17.3 mmol）於DMF（20 ml）中之混合物在100℃下加熱7小時。添加水（50 ml）且用EtOAc（3×50 ml）萃取混合物。合併有機層且蒸發，得到4.71 g粗標題化合物，其不經進一步純化即用於下一反應中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.96 (3 H, s), 7.44 (1 H, d), 7.50 - 7.59 (3 H, m), 7.84 (1 H, d), 8.41 (1 H, d). LCMS: m/z 315.4 $[M+H]^+$

【0139】 根據關於中間物158所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	**結構**	**LCMS/GCMS** *m/z*	**起始物質**
Int-159		332.0 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及2,4-二氟-1-(三氟甲基)苯
Int-160		332.0 [M+H]+	4-甲氧基-3-硝基苯酚及3,4-二氟三氟甲苯（DMSO溶劑，120℃，4 h）

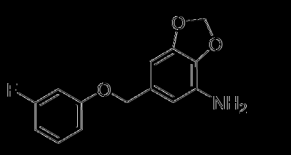
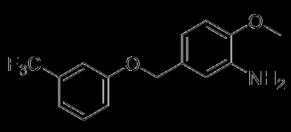
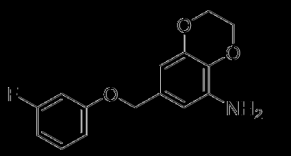
Int-161		333.2 [M+H]+	4-甲氧基-3-硝基苯酚及3,5-二氯-2-(三氟甲基)吡啶
Int-162		332.9 [M+H]+	4-甲氧基-3-硝基苯酚及2,6-二氯-3-(三氟甲基)吡啶

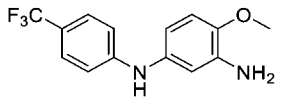
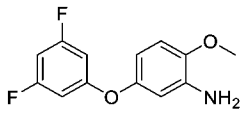
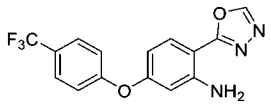
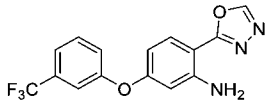
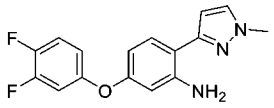
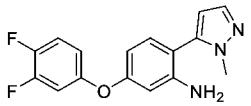
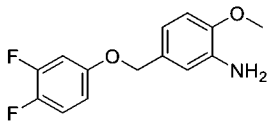
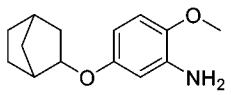
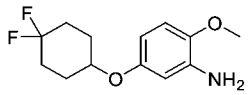
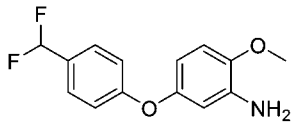
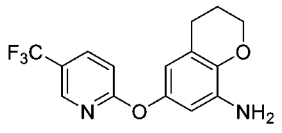
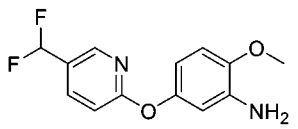
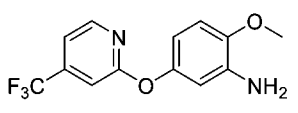
中間物163. 2-甲氧基-5-((3-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯胺鹽酸鹽

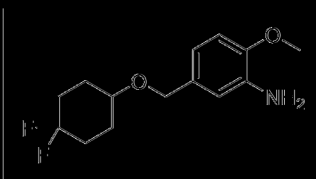
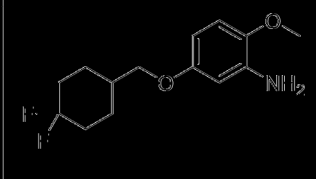


[0140] 將1-甲氧基-2-硝基-4-((3-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯（8.70 g，1 eq.，26.6 mmol）、水（7.43 g，7.4 mL，15.5 eq.，412 mmol）、氯化銨（142 mg，0.1 eq.，2.66 mmol）及氫化氯（266 mg，226 μL，36.5%水溶液，0.1 eq.，2.66 mmol）混合於1,4-二㗁烷（200 mL）中，之後添加鐵（7.42 g，5 eq.，133 mmol）。混合物在110℃下攪拌5 h且在RT下攪拌16 h。經由二氧化矽墊過濾混合物，濃縮且將殘餘物添加至經鹽酸（30 mL）飽和之二㗁烷中。減壓蒸發溶液。用乙酸乙酯洗滌所獲得之殘餘物且脫水，得到標題化合物。LCMS: *m/z* 334.2 [M+H]+。

[0141] 根據關於中間物163所述之程序且表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-164		262.0 [M+H]+	6-((3-氟苯氧基)甲基)-4-硝基苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯
Int-165		298.2 [M+H]+	1-甲氧基-2-硝基-4-((3-(三氟甲基)苯氧基)甲基)苯
Int-166		276.0 [M+H]+	7-((3-氟苯氧基)甲基)-5-硝基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯

Int-167		283.2 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基-N-(4-(三氟甲基)苯基)苯胺
Int-168		252.2 $[M+H]^+$	4-(3,5-二氟苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-169		322.0 $[M+H]^+$	2-(2-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑
Int-170		322.2 $[M+H]^+$	2-(2-硝基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑
Int-171		302.0 $[M+H]^+$	3-(4-(3,4-二氟苯氧基)-2-硝苯基)-1-甲基-1H-吡唑
Int-172		302.2 $[M+H]^+$	5-(4-(3,4-二氟苯氧基)-2-硝苯基)-1-甲基-1H-吡唑
Int-173		302.2 $[M+H]^+$	4-((3,4-二氟苯氧基)甲基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-174		334.0 $[M+H]^+$	2-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)雙環[2.2.1]庚烷
Int-175		258.2 $[M+H]^+$	4-((4,4-二氟環己基)氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-176		266.2 $[M+H]^+$	4-(4-(二氟甲基)苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-177		311.2 $[M+H]^+$	2-((8-硝基吭烷-6-基)氧基)-5-(三氟甲基)吡啶
Int-178		267.0 $[M+H]^+$	5-(二氟甲基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)吡啶
Int-179		285.0 $[M+H]^+$	2-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-4-(三氟甲基)吡啶

Int-180		272.0 [M+H]+	4-(((4,4-二氟環己基)氧基)甲基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-181		272.2 [M+H]+	4-(((4,4-二氟環己基)甲氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯

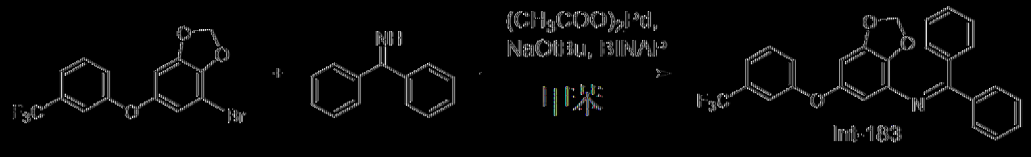
中間物182. 5-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺



Int-182

[0142] 將5-氯-2-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)吡啶(197 mg，1 eq.，702 μmol)溶解於甲醇（5 mL）中且添加鈀（20.5 mg，0.15 eq.，105 μmol）。使混合物脫氣且在氫氣氛圍中攪拌12 h，隨後過濾且蒸發溶劑，得到標題化合物(175 mg，0.66 mmol，94%，95%純度)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: *m/z* 251.0 [M+H]+。

中間物183. 1,1-二苯基-N-(6-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)甲亞胺

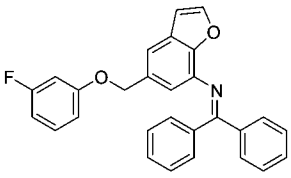
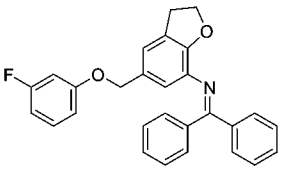
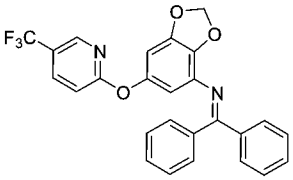
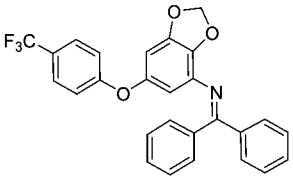
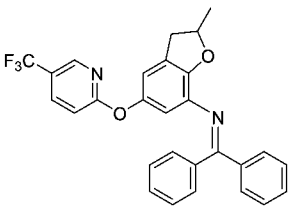


Int-183

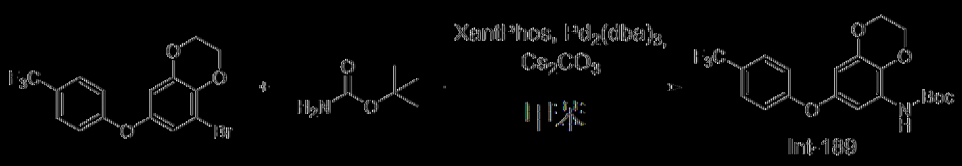
[0143] 將4-溴-6-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯(1.20 g，1 eq.，3.32 mmol)、二苯基甲亞胺（663 mg，1.1 eq.，3.66 mmol）、2-甲基丙-2-醇鈉（335 mg，1.05 eq.，3.49 mmol）及2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘（207 mg，0.1 eq.，332 μmol）溶解於甲苯（20 mL）中。向溶液鼓泡通入氬氣1 min，隨後添加二乙醯氧基鈀（37.3 mg，0.05 eq.，166 μmol），且在110℃下在氬氣氛圍下

攪拌混合物12 h。過濾混合物且用乙酸乙酯（2×20 mL）洗滌固體。隨後用鹽水（2×50 mL）洗滌乙酸乙酯溶液。有機相經硫酸鈉脫水且過濾。蒸發溶劑溶劑，得到標題化合物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: *m/z* 462.0 $[M+H]^+$。

【0144】 根據關於中間物183所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

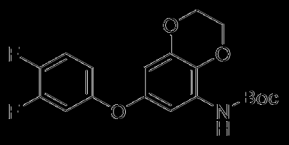
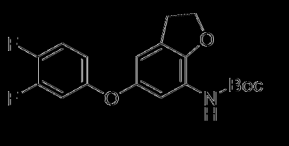
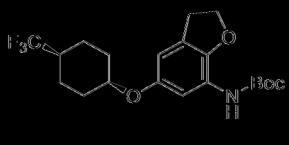
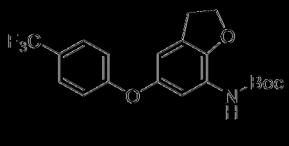
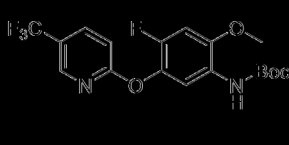
編號	**結構**	**LCMS/GCMS** *m/z*	**起始物質**
Int-184		422.2 $[M+H]^+$	7-溴-5-((3-氟苯氧基)甲基)苯并呋喃及二苯基甲亞胺
Int-185		425.2 $[M+H]^+$	7-溴-5-((3-氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃及二苯基甲亞胺
Int-186		463.0 $[M+H]^+$	2-((7-溴苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)氧基)-5-(三氟甲基)吡啶及二苯基甲亞胺
Int-187		462.2 $[M+H]^+$	4-溴-6-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯及二苯基甲亞胺
Int-188		475.2 $[M+H]^+$	2-((7-溴-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)氧基)-5-(三氟甲基)吡啶及二苯基甲亞胺

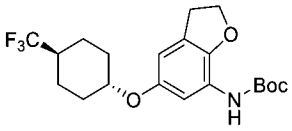
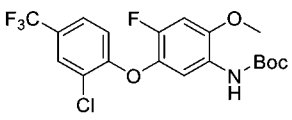
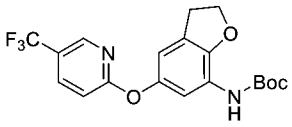
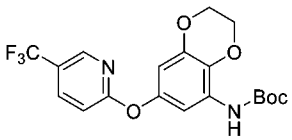
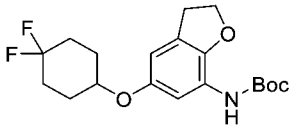
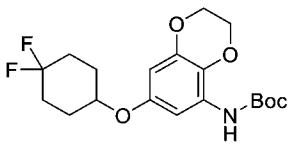
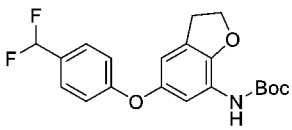
中間物189. (7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基甲酸三級丁酯



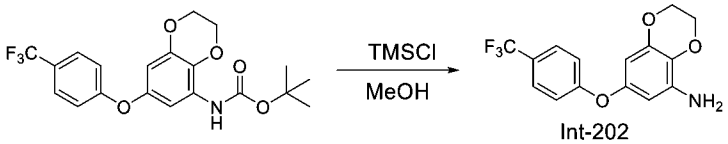
[0145] 在氮氣下向5-溴-7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯（1.410 g，1 eq.，3.759 mmol）、胺基甲酸三級丁酯（660.5 mg，1.5 eq.，5.638 mmol）及碳酸銫（3.674 g，3 eq.，11.28 mmol）於甲苯（40 mL）中之混合物添加XantPhos（4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃）（326.2 mg，0.15 eq.，563.8 μmol），且添加參(二苯基亞甲基丙酮)二鈀（172.1 mg，0.05 eq.，187.9 μmol），且將混合物在110℃下加熱18 h。在冷卻至RT之後，過濾且濃縮混合物。用乙酸乙酯（10 mL）稀釋殘餘物且用鹽水（2×50 mL）洗滌。有機相經Na_2SO_4脫水，過濾且真空濃縮。殘餘物自乙腈中研結晶，得到標題化合物。LCMS: *m/z* 412.2 [M+H]+。

[0146] 根據關於中間物189所述之程序且表中所指示之起始物質製備以下中間物。若LCMS/GCMS資料未提供有用信息，則不顯示資料。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-190		380.0 [M+H]+	5-溴-7-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯及胺基甲酸三級丁酯
Int-191		364.2 [M+H]+	7-溴-5-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃及胺基甲酸三級丁酯
Int-192		402.0 [M+H]+	7-溴-5-(((順)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃及胺基甲酸三級丁酯
Int-193		396.0 [M+H]+	7-溴-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃及胺基甲酸三級丁酯
Int-194		303.0 [M+H]+	2-(5-溴-2-氟-4-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶及胺基甲酸三級丁酯

Int-195		-	7-溴-5-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃及胺基甲酸三級丁酯
Int-196		336.0 $[M+H]^+$	1-溴-5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)-4-氟-2-甲氧基苯及胺基甲酸三級丁酯
Int-197		-	2-((7-溴-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)氧基)-5-(三氟甲基)吡啶及胺基甲酸三級丁酯
Int-198		411.0 $[M+H]^+$	2-((8-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)氧基)-5-(三氟甲基)吡啶及胺基甲酸三級丁酯
Int-199		268.8 $[M-H]^-$	7-溴-5-((4,4-二氟環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃及胺基甲酸三級丁酯
Int-200		387.2 $[M+H]^+$	5-溴-7-((4,4-二氟環己基)氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯及胺基甲酸三級丁酯
Int-201		278.0 $[M+H]^+$	7-溴-5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃及胺基甲酸三級丁酯

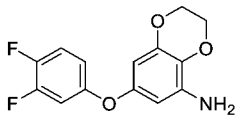
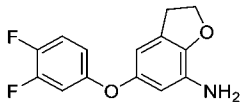
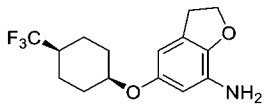
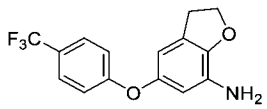
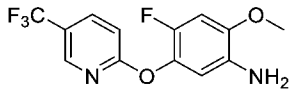
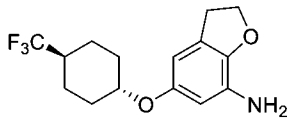
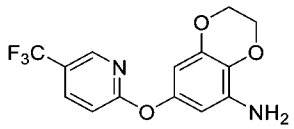
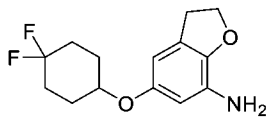
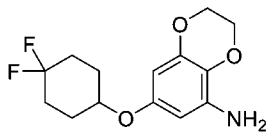
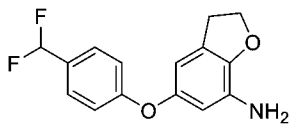
中間物202. 7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺鹽酸鹽

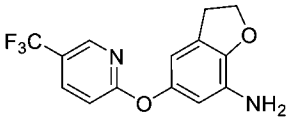


【0147】 在0℃下將氯三甲基矽烷（1.320 g，1.54 mL，5 eq.，12.15 mmol）逐滴添加至甲醇（25 mL）中。攪拌混合物30 min，且添加(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基甲酸三級丁酯（1 g，1 eq.，2.431 mmol）且在RT下攪拌此溶液48 h。真空濃縮混合物，得到粗標題化合物（808 mg，

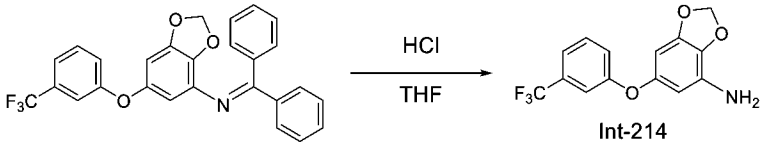
2.11 mmol，86.9%，90.93%純度）。LCMS: *m/z* 312.2 $[M+H]^+$。

【0148】 根據關於中間物202所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-203		280.0 $[M+H]^+$	(7-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基甲酸三級丁酯
Int-204		264.2 $[M+H]^+$	(5-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)胺基甲酸三級丁酯
Int-205		302.2 $[M+H]^+$	(5-(((順)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)胺基甲酸三級丁酯
Int-206		296.0 $[M+H]^+$	(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)胺基甲酸三級丁酯
Int-207		303.0 $[M+H]^+$	(4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)胺基甲酸三級丁酯
Int-208		302.0 $[M+H]^+$	(5-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)胺基甲酸三級丁酯
Int-209		313.0 $[M+H]^+$	(7-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基甲酸三級丁酯
Int-210		270.2 $[M+H]^+$	(5-((4,4-二氟環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)胺基甲酸三級丁酯
Int-211		286.2 $[M+H]^+$	(7-((4,4-二氟環己基)氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)胺基甲酸三級丁酯
Int-212		278.2 $[M+H]^+$	(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)胺基甲酸三級丁酯

Int-213		297.0 $[M+H]^+$	(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)胺基甲酸三級丁酯

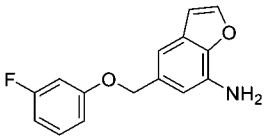
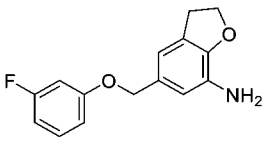
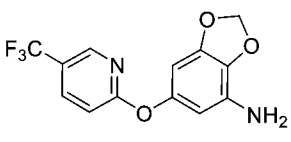
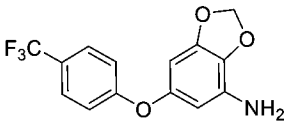
中間物214. 6-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-胺

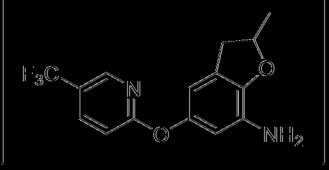


Int-214

【0149】 將1,1-二苯基-N-(6-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)甲亞胺（0.800 g，1 eq.，1.73 mmol）溶解於THF（10 mL）中，且在RT下添加HCl溶液（253 mg，6.93 mL，1莫耳，4 eq.，6.93 mmol）。在RT下將混合物攪拌10 min且隨後真空蒸發，得到標題化合物（640 mg，1.1 mmol，62%，50%純度），其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: *m/z* 298.0 $[M+H]^+$。

【0150】 根據關於中間物214所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	**結構**	**LCMS/GCMS** *m/z*	**起始物質**
Int-215		258.2 $[M+H]^+$	N-(5-((3-氟苯氧基)甲基)苯并呋喃-7-基)-1,1-二苯基甲亞胺
Int-216		260.2 $[M+H]^+$	N-(5-((3-氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1-二苯基甲亞胺
Int-217		299.1 $[M+H]^+$	1,1-二苯基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)甲亞胺
Int-218		298.0 $[M+H]^+$	1,1-二苯基-N-(6-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)甲亞胺

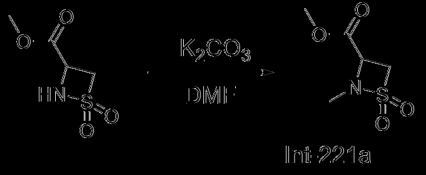
Int-219		311.1 [M+H]+	N-(2-甲基-5-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,1-二苯基甲亞胺

中間物220. 5-(2-氨基-4-(三氟甲基)苯氧基)-4-氟-2-甲氧基苯胺鹽酸鹽



[0151] 將(5-(2-氨基-4-(三氟甲基)苯氧基)-4-氟-2-甲氧基-苯基)胺基甲酸三級丁酯（0.185 g，1 eq.，425 μmol）溶解於甲醇（5 mL）中且在25℃下逐滴添加HCl（155 mg，104 μL，10 w-%，1 eq.，425 μmol）於二噁烷中之溶液。在25℃下攪拌混合物56 h，且隨後減壓濃縮，得到標題化合物（0.150 g，0.32 mmol，76%，80%純度），其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.00 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 3.85 (s, 3H)。LCMS: m/z 336.0 [M+H]+。

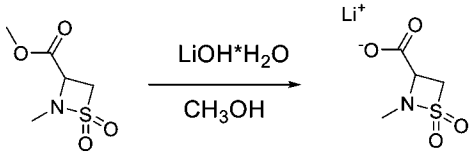
中間物221a. N-甲基內胺酸甲酯1,1-二氧化物



[0152] 將內胺酸甲酯1,1-二氧化物（350 mg，1 eq.，2.12 mmol）及碳酸鉀（879 mg，3 eq.，6.36 mmol）混合於無水DMF（5 mL）中，之後一次性添加碘甲烷（1.50 g，660 μL，5 eq.，10.6 mmol）。在27℃下攪拌混合物18 h。真空濃縮混合物，用水（5 mL）處理殘餘物且用乙酸乙酯（2×20 mL）萃取所得懸浮液。用鹽水（2×15 mL）洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉脫水，過濾且真空濃縮，得到標題化合物（116 mg，0.39 mmol，18%，60%純度），其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ: 4.56 - 4.46 (m, 1H), 4.38 (m, 1H),

3.95 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

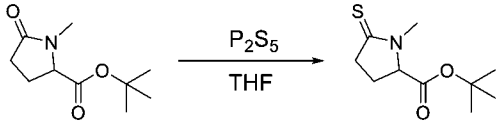
中間物221b. N-甲基丙胺酸鋰1,1-二氧化物



Int-221b

【0153】 將N-甲基丙胺酸甲酯1,1-二氧化物（100 mg，1 eq.，558 μmol）及氫氧化鋰（23.4 mg，1 eq.，558 μmol）溶解於甲醇（2 mL）中且在RT下攪拌16 h。濃縮混合物且用乙腈濃縮殘餘物三次，得到標題化合物（77 mg，0.43 mmol，77%，95%純度），其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.13 (t, 1H), 2.61 (s, 3H)。

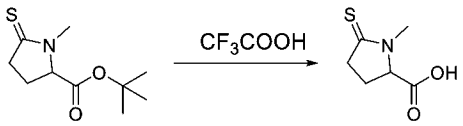
中間物222a. 1-甲基-5-硫酮基吡咯啶-2-甲酸三級丁酯



Int-222a

【0154】 向1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸三級丁酯（470 mg，1 eq.，2.36 mmol）於四氫呋喃（3 mL）中之溶液添加硫化磷(V)（262 mg，0.5 eq.，1.18 mmol）。在攪拌下使混合物回流24 h。冷卻溶液且過濾。添加氯仿（20 mL），且用飽和碳酸氫鈉（20 mL）洗滌有機相。用氯仿（20 mL）萃取水相。脫水經合併之有機相且真空濃縮，得到標題化合物（500 mg，1.8 mmol，76%，77%純度），其不經進一步純化即用於下一步驟中。GCMS: *m/z* 216.1 $[M]^+$。

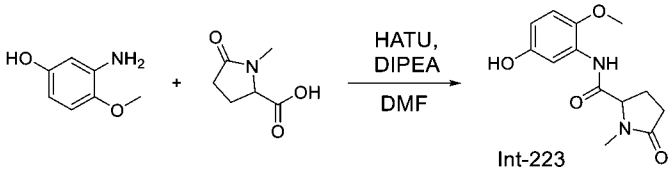
中間物222b. 1-甲基-5-硫酮基吡咯啶-2-甲酸



Int-222b

【0155】 將1-甲基-5-硫酮基吡咯啶-2-甲酸三級丁酯（500 mg，1 eq.，2.32 mmol）溶解於三氟乙酸（2.65 g，1.79 mL，10 eq.，23.2 mmol）中，且在RT下攪拌溶液12 h。隨後蒸發溶劑且將殘餘物溶解於甲苯（5 mL）中且濃縮以移除過量TFA，得到標題化合物（370 mg，1.2 mmol，50%，50%純度），其不經進一步純化即用於下一步驟。

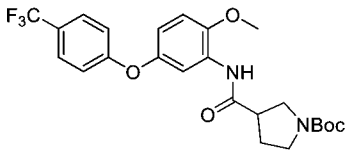
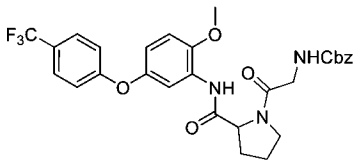
中間物223. N-(5-羥基-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺



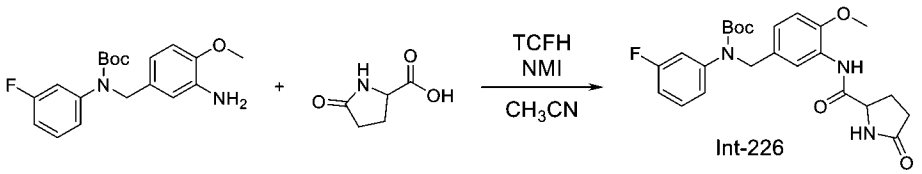
Int-223

【0156】 將1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（0.5 g，1.2 eq.，3.49 mmol）溶解於N,N-二甲基甲醯胺（5 mL）中且添加HATU（1.33 g，1.2 eq.，3.49 mmol）。在RT下攪拌溶液5 min。向此溶液中，添加3-胺基-4-甲氧基苯酚鹽酸鹽（511 mg，1 eq.，2.91 mmol），之後添加DIPEA（1.05 g，1.42 mL，2.8 eq.，8.15 mmol）。隨後在RT下攪拌混合物2 h。真空移除溶劑。將粗物質溶解於乙酸乙酯（10 mL）中，用鹽水（50 mL）及水（50 mL）洗滌，脫水且蒸發溶劑。使用方法B純化殘餘物，得到標題化合物（0.0667 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.34 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.37 - 2.11 (m, 3H), 1.87 (s, 1H)。LCMS: m/z 265.2 $[M+H]^+$。

【0157】 根據關於中間物223所述之程序，由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	結構	LCMS/GC MS *m/z*	起始物質
Int-224		479.5 $[M-H]^-$	2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-(三級丁氧羰基)吡咯啶-3-甲酸
Int-225		586.192 (M+H)+	2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-(((苯甲氧基)羰基)甘胺醯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸

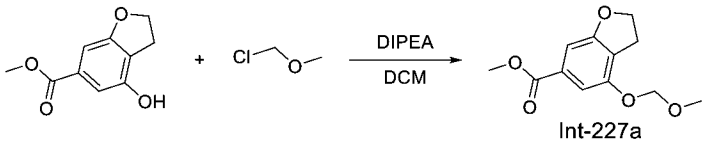
中間物226. (3-氟苯基)(4-甲氧基-3-(5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺基)苯甲基)胺基甲酸三級丁酯



Int-226

【0158】 向(3-胺基-4-甲氧基苯甲基)(3-氟苯基)胺基甲酸三級丁酯（200 mg，1 eq.，577 μmol）、5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（74.5 mg，1 eq.，577 μmol）及1-甲基-1H-咪唑（237 mg，5 eq.，2.89 mmol）於乙腈（4 mL）中之混合物中添加N-(氯(二甲胺基)亞甲基)-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽(V)（243 mg，1.5 eq.，866 μmol）。將混合物在RT下攪拌18 h且隨後真空濃縮。將水（20 mL）添加至殘餘物且所得混合物用乙酸乙酯（2×20 mL）萃取。合併有機層，用鹽水（20 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且蒸發，得到標題化合物（0.3 g），其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: m/z 358.0 $[M+H]^+$。

中間物227a. 4-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-甲酸甲酯

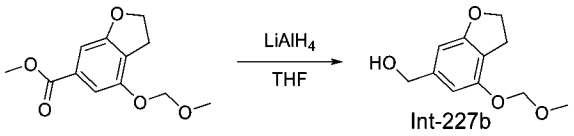


Int-227a

【0159】 在0℃下向4-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-6-甲酸甲酯（2 g，1 eq.，10.30

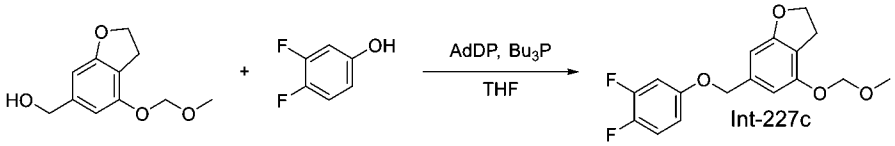
mmo）及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（3.994 g，5.38 mL，3 eq.，30.90 mmol）於DCM（80 mL）中之溶液中添加氯(甲氧基)甲烷（1.309 g，1.24 mL，95 w-%，1.5 eq.，15.45 mmol），之後在20℃下攪拌混合物18 h。用鹽水（3×10 mL）洗滌混合物，經硫酸鈉脫水，過濾且蒸發，得到標題化合物（2.3 g，8.834 mmol，85.78%，90.75%純度），其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ: 7.29 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.63 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.20 (t, 2H)。

中間物227b. (4-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)甲醇



【0160】 將$LiAlH_4$（127 mg，2 eq.，3.36 mmol）於THF（5 mL）中之溶液冷卻至0℃且逐滴添加4-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-甲酸甲酯（400 mg，1 eq.，1.68 mmol）於THF（5 mL）中之溶液。移除冷卻浴且在20℃下攪拌混合物18 h。將混合物冷卻至0℃且逐滴添加水（130 µL）及K_2CO_3之30%溶液（4×130 µL）。過濾混合物且藉由THF（5 mL）洗滌殘餘物。分離且濃縮有機層，得到呈黃色油狀之粗標題化合物（340 mg，1.48 mmol，88.0%，91.31%純度），其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 6.59 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.66 - 4.48 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.14 (t, 2H)。

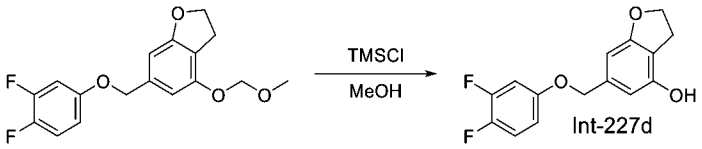
中間物227c. 5-((3,4-二氟苯氧基)甲基)-4-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃



【0161】 在0℃下在Ar氛圍下向(7-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)甲醇（200 mg，1 eq.，951 µmol）及3,4-二氟苯酚（124 mg，1 eq.，951 µmol）

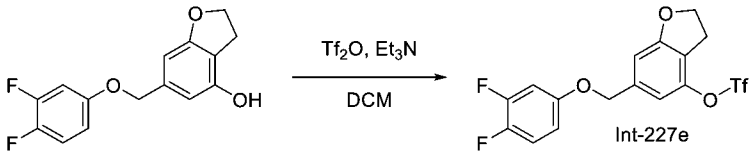
於THF（40 mL）中之混合物中添加三丁膦（385 mg，0.48 mL，2 eq.，1.90 mmol）且隨後添加(E)-二氮烯-1,2-二基雙(哌啶-1-基甲酮)（480 mg，2 eq.，1.90 mmol）。在20℃下攪拌混合物18 h。減壓蒸發混合物之溶劑。藉由逆相HPLC（水-乙腈）純化殘餘物，得到標題化合物（178 mg，552 μmol，58.1%）。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ: 7.04 (q, 1H), 6.83 - 6.71 (m, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.17 (t, 2H)。

中間物227d. 5-((3,4-二氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-ol



【0162】 在0℃下將氯三甲基矽烷（146 mg，170 μL，2 eq.，1.34 mmol）逐滴添加至MeOH（4 mL）中。攪拌混合物30 min，且添加5-((3,4-二氟-苯氧基)甲基)-4-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃（216 mg，1 eq.，670 μmol）之MeOH（1 mL）溶液，之後在20℃下攪拌18 h。減壓濃縮混合物，得到呈米色固體狀之粗標題化合物（178 mg，623 μmol，92.9%，97.37%純度）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.50 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.47 (t, 2H), 2.99 (t, 2H)。

中間物227e. 三氟甲磺酸6-((3,4-二氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基酯



【0163】 在0℃下向5-((3,4-二氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-醇（178 mg，1 eq.，640 μmol)）及三乙胺（84.2 mg，116 μL，1.3 eq.，832 μmol）於DCM（5 mL）中之溶液中逐滴添加三氟甲磺酸酐（199 mg，118 μL，1.1 eq.，704 μmol），

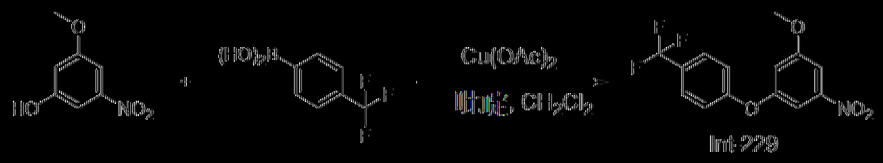
之後在20℃下攪拌混合物18 h。將DCM（10 mL）添加至混合物中，且用$NaHSO_4$溶液（2×5 mL）洗滌溶液，經硫酸鈉脫水，過濾且蒸發，得到呈棕色油狀之標題化合物（238 mg，0.52 mmol，82%，90%純度），其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ: 7.06 (q, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.79 – 6.72 (m, 1H), 6.66 – 6.60 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.68 (t, 2H), 3.34 (t, 2H)。

中間物228. 2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯甲酸



[0164] 將氫氧化鉀（51.6 mg，1.5 eq.，919 μmol）於水（0.6 mL）中之溶液添加至2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯甲酸甲酯（0.200 g，1 eq.，613 μmol）於甲醇（5 mL）中之溶液。在25℃下攪拌混合物16 h且隨後減壓濃縮。將殘餘物溶解於水（5 mL）中且用EtOAc（2×2 mL）洗滌。用$NaHSO_4$（5 mL，15%於水中）酸化水性混合物。用EtOAc（2×8 mL）萃取所得混合物。將經合併之有機物經硫酸鈉脫水，且減壓濃縮，得到標題化合物（0.08 g，0.26 mmol，42%）。LCMS: m/z 311.0 [M-H]$^-$。

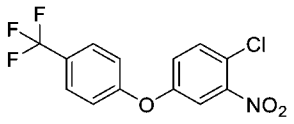
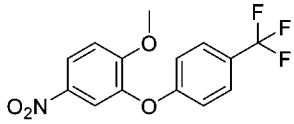
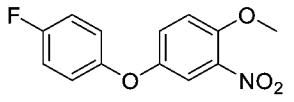
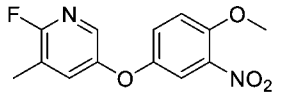
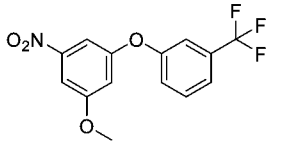
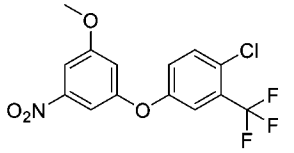
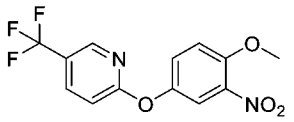
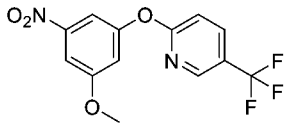
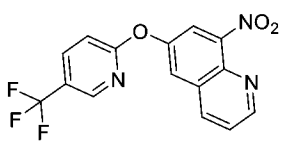
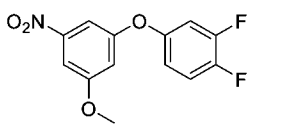
中間物229. 1-甲氧基-3-硝基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯



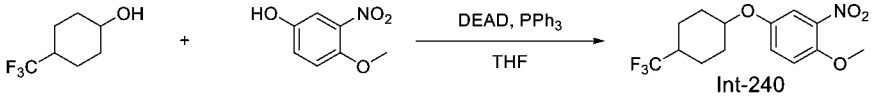
[0165] 使3-甲氧基-5-硝基苯酚（0.5 g，1 eq.，2.96 mmol）、4-三氟苯基硼酸（0.7 g，1.5 eq.，4.43 mol）、吡啶（1.2 g，1.2 mL，5 eq.，14.8 mol）、乙酸銅基銅（0.54 g，1 eq.，2.96 mmol）及粉狀分子篩4Å（1 g）懸浮於二氯甲烷（15 ml）中。使空氣鼓泡通過所得溶液30 min且在RT下攪拌混合物隔夜。過濾混合物，濾液用水（2×30 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且減壓移除溶劑。粗

由方法A純化殘餘物，得到標題化合物。LCMS: m/z 314.2 $[M+H]^+$。

【0166】 根據關於中間物229所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-230		317.1 $[M]^+$	4-(三氟甲基)苯基硼酸及4-氯-3-硝基苯酚
Int-231		312.0 $[M+H]^+$	4-(三氟甲基)苯基硼酸及(2-甲氧基-5-硝基苯酚
Int-232		264.0 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及4-氟苯硼酸
Int-233		279.1 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)硼酸
Int-234		314.2 $[M+H]^+$	3-溴-5-硝基苯甲醚及3-(三氟甲基)苯酚
Int-235		346.3 $[M+H]^+$	3-溴-5-硝基苯甲醚及4-氯-3-(三氟甲基)苯酚
Int-236		315.1 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及2-氯-5-(三氟甲基)吡啶
Int-237		316.1 $[M+H]^+$	3-甲氧基-5-硝基苯酚及2-氯-5-(三氟甲基)吡啶
Int-238		337.1 $[M+H]^+$	8-硝基喹啉-6-醇及2-氯-5-(三氟甲基)吡啶
Int-239		283.1 $[M+H]^+$	3,4-二氟苯基硼酸及3-甲氧基-5-硝基苯酚

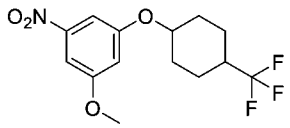
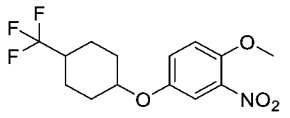
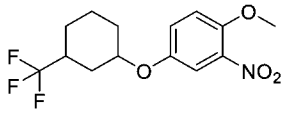
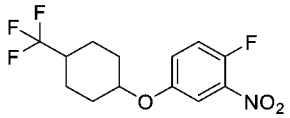
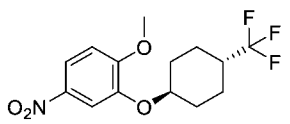
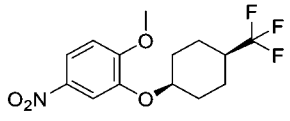
中間物240. 1-甲氧基-2-硝基-4-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯

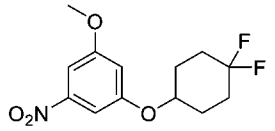


Int-240

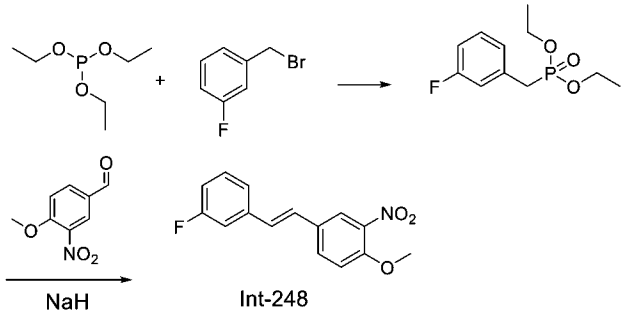
【0167】 在RT下在氮氣下向4-甲氧基-3-硝基苯酚（0.25 g，1.47 mmol）、4-三氟甲基-1-羥基環己烷（0.20 ml, 1.47 mmol）及三苯膦（465 mg，1.77 mmol）於無水THF（10 mL）中之混合物中逐滴添加DEAD（0.28 ml, 1.77 mmol），且使混合物保持攪拌24 h。混合物用Et_2O（30 ml）稀釋且用NaOH（2×10 ml）、水（10 ml）及鹽水（10 ml）洗滌。有機相經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。進一步用純化方法A純化粗殘餘物，得到0.1 g標題化合物。LCMS: *m/z* 320.28 $[M+H]^+$

【0168】 根據關於中間物240所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	**結構**	**LCMS/GCMS** *m/z*	**起始物質**
Int-241		320.1 $[M+H]^+$	3-甲氧基-5-硝基苯酚及4-三氟甲基-1-羥基環己烷
Int-242		320.1 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及4-三氟甲基-1-羥基環己烷
Int-243		320.2 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及3-(三氟甲基)環己醇，順式/反式異構體之混合物
Int-244		320.2 $[M+H]^+$	4-氟-3-硝基苯酚及4-三氟甲基-1-羥基環己烷
Int-245		320.3 $[M+H]^+$	2-甲氧基-5-硝基苯酚及4-三氟甲基-1-羥基環己烷
Int-246		320.3 $[M+H]^+$	2-甲氧基-5-硝基苯酚及4-三氟甲基-1-羥基環己烷

Int-247		288.1 $[M+H]^+$	3-甲氧基-5-硝基苯酚及1,1-二氟-4-羥基環己烷

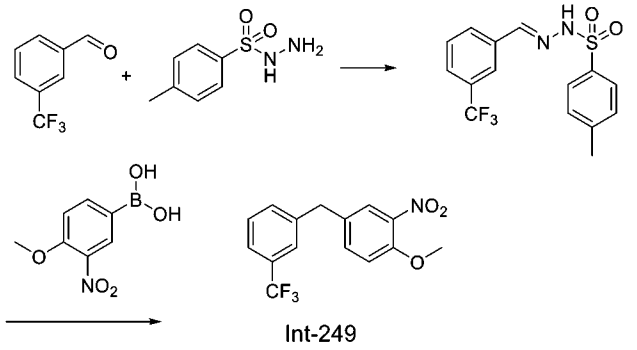
中間物248. (E)-4-(3-氟苯乙烯基)-1-甲氧基-2-硝基苯



【0169】 在RT下在N_2下將三乙基膦（5.6 ml，32.6 mmol）添加至3-氟苯甲基溴（2.0 ml，16.3 mmol）。所得混合物在150℃下加熱2 h。冷卻混合物且藉由急速層析純化，得到(3-氟苯甲基)膦酸二乙酯。在0℃-5℃下，向(3-氟苯甲基)膦酸二乙酯（0.82 g，3.3 mmol）於無水THF（10 ml）中之混合物中添加NaH（0.27 g，11.0 mmol）。在30 min之後，將4-甲氧基-3-硝基苯甲醛（0.5 g，2.8 mmol）之無水THF（10 ml）溶液逐滴添加至混合物，之後在RT下攪拌3 h。冷卻混合物，用冰水（20 mL）淬滅，用2 M HCl使其呈酸性，且隨後用乙酸乙酯（2×10 ml）萃取。經合併之有機層用水洗滌，脫水，蒸發且隨後藉由急速層析純化，得到標題化合物。

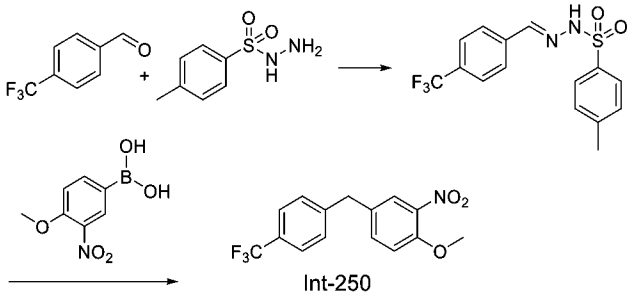
LCMS *m/z* 274.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ: 8.0-8.0 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H), 6.9-7.1 (m, 3H), 3.99 (s, 3H)。

中間物249. 1-甲氧基-2-硝基-4-(3-(三氟甲基)苯甲基)苯



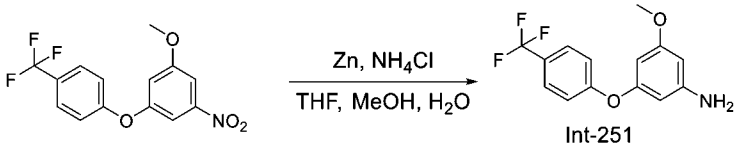
【0170】 將3-(三氟甲基)苯甲醛（0.20 ml，1.4 mmol）及甲苯磺醯肼（0.27 g，1.4 mmol）於1,4-二噁烷（10 ml）中之混合物在60℃下加熱90 min。向所獲得之粗產物(E)-4-甲基-N'-(3-(三氟甲基)苯亞甲基)苯磺醯肼（0.4 g，1.168 mmol）中添加K_2CO_3（0.24 g，1.8 mmol）及4-甲氧基-3-硝苯基硼酸（0.23 g，1.2 mmol）。在氮氣氛圍下在110℃下加熱混合物4 h，之後冷卻至RT。用2 M $NaHCO_3$（5 ml）淬滅混合物且隨後用乙酸乙酯（2×10 ml）萃取。經合併之有機層用水洗滌，脫水，蒸發且藉由急速層析純化，得到標題化合物。LCMS *m/z* 312.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 3.89 - 4.00 (m, 3 H), 4.02 (s, 2 H), 7.03 (d, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 3 H), 7.49 - 7.62 (m, 2 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H)。

中間物250. 1-甲氧基-2-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯



【0171】 使用關於中間物234所述之程序，使用4-(三氟甲基)苯甲醛作為起始物質製備1-甲氧基-2-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯。LCMS *m/z* 312.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 3.90 - 4.04 (m, 5 H), 6.99 - 7.26 (m, 1 H), 7.32 - 7.34 (m, 1 H), 7.39 - 7.63 (m, 4 H), 7.69 (d, 1 H)。

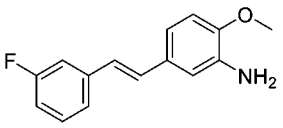
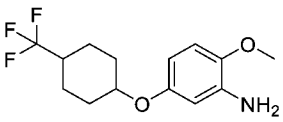
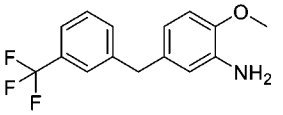
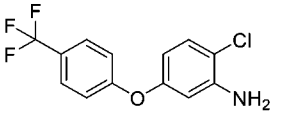
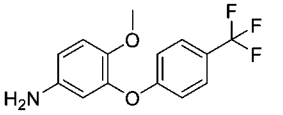
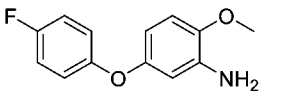
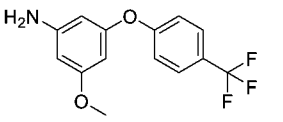
中間物251. 1-甲氧基-2-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯

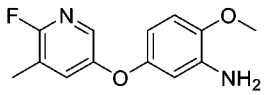
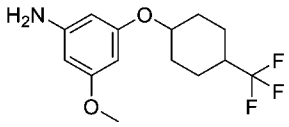
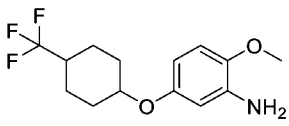
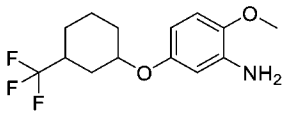
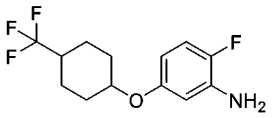
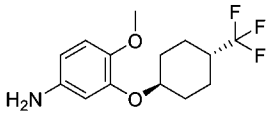
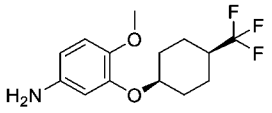
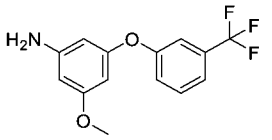
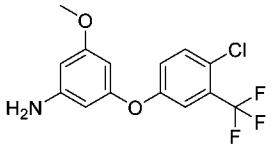
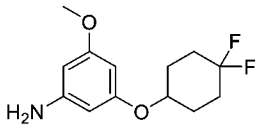
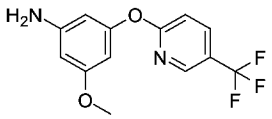
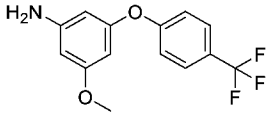
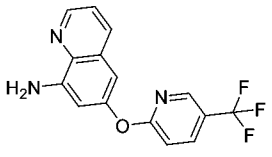


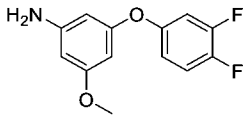
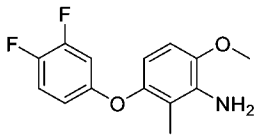
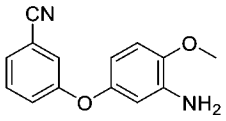
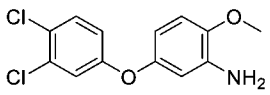
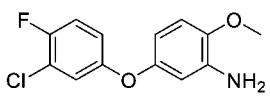
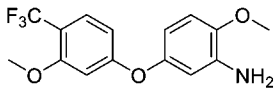
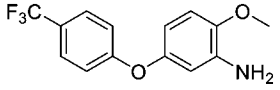
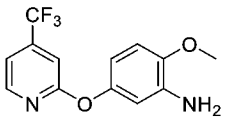
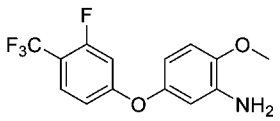
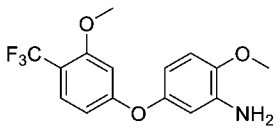
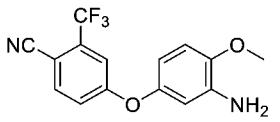
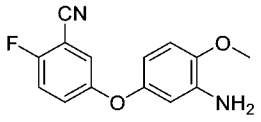
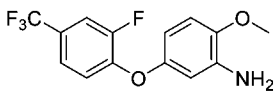
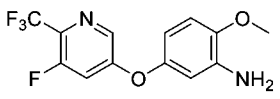
Int-251

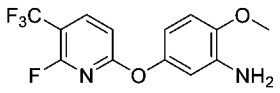
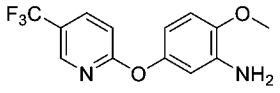
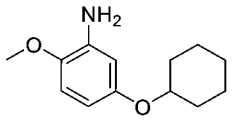
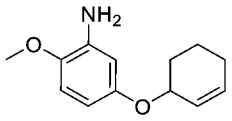
【0172】 將1-甲氧基-3-硝基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯（0.1 g，1 eq.，0.32 mmol）、鋅（0.21 g，10 eq.，3.2 mmol）、氯化銨（0.17 g，10 equiv.，3.2 mmol）於THF（5 ml）、MeOH（2.5 ml）及水（2.5 ml）中之混合物在RT下攪拌4 h。經由矽藻土過濾混合物。濾液用水（2×30 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且減壓移除溶劑。藉由急速層析純化殘餘物，得到標題化合物。LCMS *m/z* 284.1 $[M]^+$

【0173】 根據關於中間物251所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

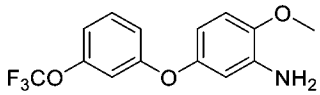
編號	**結構**	**LCMS/GCMS** *m/z*	**起始物質**
Int-252		244.2 $[M+H]^+$	(E)-4-(3-氟苯乙烯基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-253		290.6 $[M+H]^+$	1-甲氧基-2-硝基-4-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯
Int-254		282.2 $[M+H]^+$	1-甲氧基-2-硝基-4-(3-(三氟甲基)苯甲基)苯
Int-255		286.1 $[M]^+$	1-氯-2-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯
Int-256		284.1 $[M+H]^+$	1-甲氧基-4-硝基-2-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯
Int-257		234.1 $[M+H]^+$	4-(4-氟苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-258		284.1 $[M+H]^+$	1-甲氧基-3-硝基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯

Int-259		249.3 $[M+H]^+$	2-氟-5-(4-甲氧基-3-硝基-苯氧基)-3-甲基吡啶
Int-260		291.1 $[M+H]^+$	1-甲氧基-3-硝基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯
Int-261		291.1 $[M+H]^+$	1-甲氧基-2-硝基-4-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯
Int-262		291.2 $[M+H]^+$	1-甲氧基-2-硝基-4-((3-(三氟甲基)環己基)氧基)苯
Int-263		278.1 $[M+H]^+$	1-氟-2-硝基-4-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯
Int-264		290.1 $[M+H]^+$	1-甲氧基-4-硝基-2-(((1r,4r)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯
Int-265		290.1 $[M+H]^+$	1-甲氧基-4-硝基-2-(((1s,4s)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯
Int-266		284.3 $[M+H]^+$	1-甲氧基-3-硝基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯
Int-267		318.2 $[M+H]^+$	1-氯-4-(3-甲氧基-5-硝基苯氧基)-2-(三氟甲基)苯
Int-268		259.1 $[M+H]^+$	1-((4,4-二氟環己基)氧基)-3-甲氧基-5-硝基苯
Int-269		286.1 $[M+H]^+$	2-(3-甲氧基-5-硝基苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶
Int-270		284.1 $[M+H]^+$	1-甲氧基-3-硝基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯
Int-271		306.0 $[M+H]^+$	8-硝基-6-((5-(三氟甲基)-吡啶-2-基)氧基)喹啉酮

Int-272		254.0 $[M+H]^+$	1,2-二氟-4-(3-甲氧基-5-硝基苯氧基)苯
Int-273		265.6 $[M+H]^+$	1-(3,4-二氟苯氧基)-4-甲氧基-2-甲基-3-硝基-苯
Int-274		241.5 [M+H]+	3-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯甲腈
Int-275		285.1 [M+H]+	1,2-二氯-4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯
Int-276		267.1 [M+H]+	2-氯-1-氟-4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯
Int-277		314.5 [M+H]+	2-甲氧基-4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-1-(三氟甲基)苯
Int-278		284.4 [M+H]+	1-甲氧基-2-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯
Int-279		285.5 [M+H]+	2-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-4-(三氟甲基)吡啶
Int-280		302.5 [M+H]+	2-氟-4-(4-甲氧基-3-硝基-苯氧基)-1-(三氟甲基)苯
Int-281		314.5 [M+H]+	2-甲氧基-4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-1-(三氟甲基)苯
Int-282		309.5 [M+H]+	4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-2-(三氟甲基)苯甲腈
Int-283		259.5 [M+H]+	2-氟-5-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯甲腈
Int-284		302.4 [M+H]+	2-氟-1-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯
Int-285		303.3 [M+H]+	3-氟-5-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶

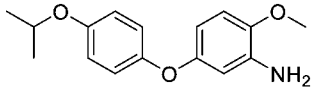
Int-286		303.3 [M+H]+	2-氟-6-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-3-(三氟甲基)吡啶
Int-287		285.4 [M+H]+	2-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶
Int-288		222.2 $[M+H]^+$	4-(環己氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-289		220.2 $[M+H]^+$	4-(環己-2-烯-1-基氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯

中間物290. 2-甲氧基-5-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)苯胺



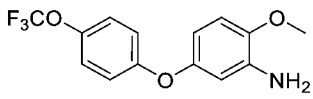
【0174】 將1-甲氧基-2-硝基-4-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)苯（0.050 g，0.152 mol）、鋅粉（0.050 g，0.759 mmol）、NH_4Cl（0.041 g，0.759 mmol）、乙醇（1.5 ml）及水（0.5 ml）之混合物在50℃下攪拌，直至反應完成（藉由LCMS分析）。經由矽藻土墊過濾混合物。進一步用乙醇洗滌矽藻土層且蒸發濾液，得到0.040 g標題化合物。LCMS: *m/z* 299.8 $[M+H]^+$。

中間物291. 5-(4-異丙氧基苯氧基)-2-甲氧基苯胺



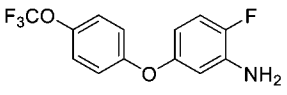
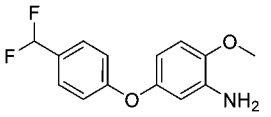
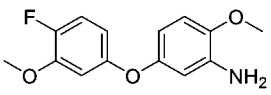
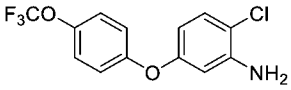
【0175】 根據中間物257之程序，以4-(4-異丙氧基苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯（0.22 g，0.725 mmol）為起始物質，使用4 eq.鋅粉及4 eq. NH_4Cl製備化合物。藉由逆相急速層析純化粗產物，得到標題化合物。產量：0.044 g。LCMS: *m/z* 273.9 $[M+H]^+$。

中間物292. 2-甲氧基-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯胺

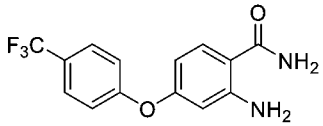


【0176】 將1-甲氧基-2-硝基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯（0.12 g，0.364 mol）、鐵粉（0.061 g，1.093 mmol）、無水$CaCl_2$（0.040 g，0.364 mmol）、乙醇（1.0 ml）及水（0.25 ml）之混合物在60℃下攪拌，直至反應完成（藉由LCMS分析）。經由矽藻土墊過濾混合物。用EtOAc洗滌矽藻土層。濾液用水（2×）洗滌，脫水且蒸發，得到0.090 g標題化合物。LCMS: *m/z* 299.7 $[M]^+$

【0177】 根據關於中間物292所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

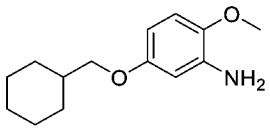
編號	結構	LCMS *m/z*	起始物質
Int-293		287.9 $[M]^+$	1-氟-2-硝基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯
Int-294		265.6 $[M]^+$	4-(4-(二氟甲基)苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-295		263.6 $[M]^+$	1-氟-2-甲氧基-4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯
Int-296		304.5 $[M+H]^+$	1-氯-2-硝基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯

中間物297. 2-胺基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯甲醯胺



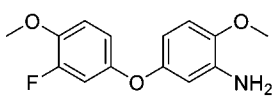
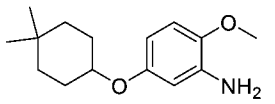
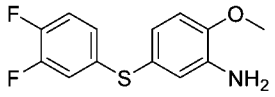
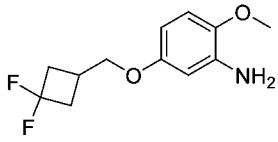
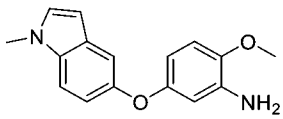
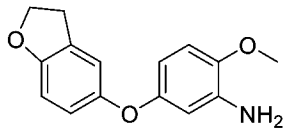
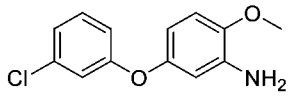
【0178】 根據中間物292之程序，以2-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯甲腈（0.36 g，1.168 mmol）為起始物質製備化合物。藉由急速層析純化粗產物，得到標題化合物。產量：0.21g。LCMS: *m/z* 296.8 $[M]^+$。

中間物298. 5-(環己基甲氧基)-2-甲氧基苯胺

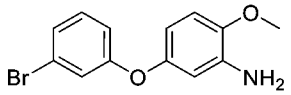


【0179】 將4-(環己基甲氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯（0.26 g，0.98 mol）、鋅粉（0.32 g，4.90 mmol，5.0 eq.）、NH_4Cl（0.262 g，4.90 mmol，5.0 eq.）、THF（3.0 ml）、甲醇（0.75 ml）及水（0.75 ml）之混合物在RT下攪拌，直至反應完成（藉由LCMS分析）。經由矽藻土墊過濾混合物。用EtOAc洗滌矽藻土層。將濾液用水（2×）洗滌，脫水且蒸發。藉由急速層析純化粗物質，得到0.15 g標題化合物。LCMS: *m/z* 235.4 $[M]^+$

【0180】 根據關於中間物298所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

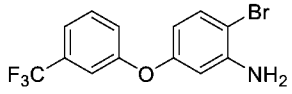
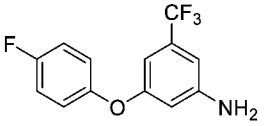
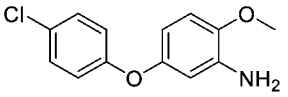
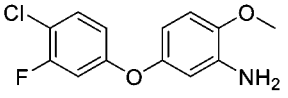
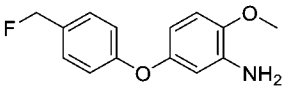
編號	結構	純化； LCMS m/z	起始物質
Int-299		粗物質； 263.6 $[M]^+$	2-氟-1-甲氧基-4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯
Int-300		粗物質； 249.4 $[M]^+$	4-((4,4-二甲基環己基)氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-301		急速層析； 267.7 $[M]^+$	(3,4-二氟苯基)(4-甲氧基-3-硝苯基)硫烷
Int-302		粗物質； 244.6 $[M+H]^+$	4-((3,3-二氟環丁基)-甲氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-303		急速層析； 269.5 $[M+H]^+$	5-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-吲哚
Int-304		急速層析； 258.5 $[M+H]^+$	5-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃
Int-305		粗物質； 251.1 $[M+H]^+$	4-(3-氯苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯

中間物306. 5-(3-溴苯氧基)-2-甲氧基苯胺

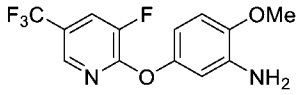


【0181】 使用如關於中間物298所述之程序，以4-(3-溴苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯（0.46 g，1.419 mmol）為起始物質，使用7.5 eq.鋅粉及7.5 eq. NH_4Cl製備化合物。產量：0.34 g。LCMS: *m/z* 294.2 $[M]^+$。

【0182】 根據關於中間物306所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	結構	純化； LCMS m/z	起始物質
Int-307		急速層析； 332.2 $[M]^+$	1-溴-2-硝基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯
Int-308		粗物質； 272.4 $[M+H]^+$	1-(4-氟苯氧基)-3-硝基-5-(三氟甲基)苯
Int-309		粗物質； 251.2 $[M+H]^+$	4-(4-氯苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯
Int-310		粗物質； 269.2 $[M+H]^+$	1-氯-2-氟-4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯
Int-311		粗物質； 248.6 $[M+H]^+$	4-(4-(氟甲基)苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯

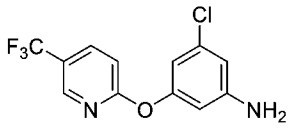
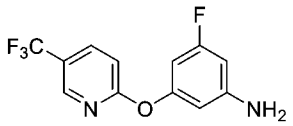
中間物312. 5-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺



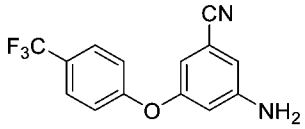
【0183】 根據中間物298之程序，以3-氟-2-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶（0.50 g，1.505 mmol）為起始物質，使用10 eq.鋅粉及10 eq. NH_4Cl製備化合物。產量：0.43 g。LCMS: *m/z* 303.5 $[M+H]^+$。

【0184】 根據關於中間物312所述之程序由表中所指示之起始物質製備以

下中間物。

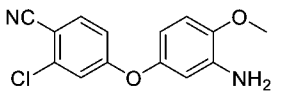
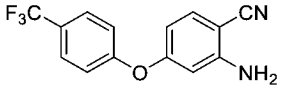
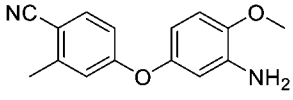
編號	結構	純化； LCMS m/z	起始物質
Int-313		粗物質； 289.5 [M+H]+	2-(3-氯-5-硝基苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶
Int-314		急速層析； 273.6 [M+H]+	2-(3-氟-5-硝基苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶

中間物315. 3-胺基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯甲腈

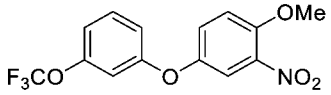


【0185】 向3-硝基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯甲腈（0.22 g，0.714 mmol）於1,4-二噁烷（3.5 ml）中之混合物中添加溶解於37% HCl水溶液（1.0 ml）中之氯化錫(II)二水合物（0.805 g，3.57 mmol）。在RT下攪拌混合物直至反應達到完成（藉由LC-MS分析）。用6 M NaOH溶液使混合物呈鹼性。添加DCM且經由短矽藻土塞過濾混合物。用DCM洗滌矽藻土。脫水濾液且蒸發溶劑，得到標題化合物。產量：0.14 g。LCMS: *m/z* 279.3 [M+H]+。

【0186】 根據關於中間物315所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

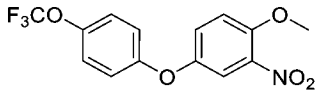
編號	結構	純化； LCMS m/z	起始物質
Int-316		粗物質； 276.2 [M+H]+	2-氯-4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯甲腈
Int-317		急速層析； 279.2 [M+H]+	2-硝基-4-(4-(三氟甲基)-苯氧基)苯甲腈
Int-318		粗物質； 255.5 [M+H]+	4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-2-甲基苯甲腈

中間物319. 1-甲氧基-2-硝基-4-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)苯



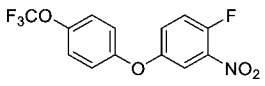
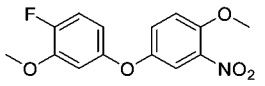
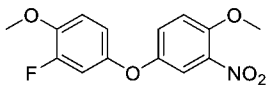
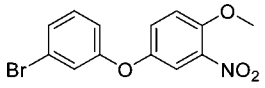
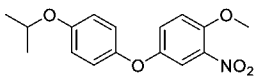
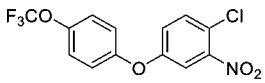
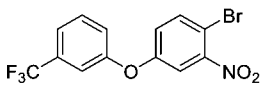
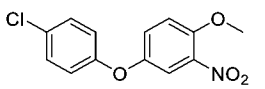
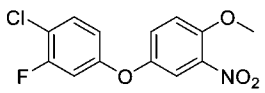
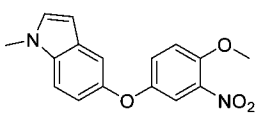
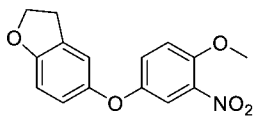
【0187】 向4-甲氧基-3-硝基苯酚（0.169 g，1.00 mmol）、3-(三氟甲氧基)苯基硼酸（0.448 g，2.18 mmol）、無水$Cu(OAc)_2$（0.182 g，1.00 mmol）及粉狀4 Å分子篩（0.25 g）於無水DCM（7.5 ml）中之混合物中添加DIPEA（0.871 ml，5.00 mmol）。在RT下攪拌混合物直至獲得最大轉化，如藉由LCMS（48 h）所分析。經由矽藻土塞過濾混合物且用EtOAc洗滌矽藻土層。濾液用5% NH_4OH水溶液洗滌，脫水且蒸發。藉由逆相急速層析純化粗物質，得到0.050 g標題化合物。LCMS: *m/z* 330.2 $[M+H]^+$。

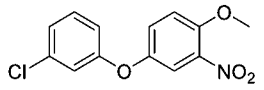
中間物320. 1-甲氧基-2-硝基-4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯



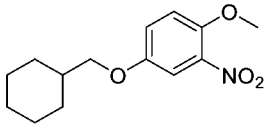
【0188】 向4-甲氧基-3-硝基苯酚（0.338 g，2.00 mmol）、4-(三氟甲氧基)苯基硼酸（0.618 g，3.00 mmol）、無水$Cu(OAc)_2$（0.363 g，2.00 mmol）及粉狀4 Å分子篩（0.25 g）於無水DCM（15 ml）中之混合物中添加吡啶（0.809 ml，10.0 mmol）。在RT下攪拌混合物直至獲得最大轉化，如藉由LCMS（24-48 h）所分析。經由矽藻土塞過濾混合物且用DCM洗滌矽藻土層。濾液用5% NH_4OH水溶液洗滌，脫水且蒸發。藉由急速層析純化粗物質，得到0.33 g標題化合物。LCMS: *m/z* 330.2 $[M+H]^+$。

【0189】 根據關於中間物320所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	結構	LCMS m/z / ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)	起始物質
Int-321		δ: 7.63-7.69 (m,1H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.01-7.08 (m, 2H)	4-氟-3-硝基苯酚及4-(三氟甲氧基)苯基硼酸（2.2 eq）
Int-322		294.0 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及4-氟-3-甲氧苯基硼酸（2.2 eq）
Int-323		294.1 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及3-氟-4-甲氧苯基硼酸（1.8 eq.）
Int-324		δ: 7.55 (d, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.07-7.14 (m, 2H), 6.92 (ddd, 1H), 3.97 (s,3H)	4-甲氧基-3-硝基苯酚及3-溴苯基硼酸（2.2 eq）
Int-325		304.1 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及(4-異丙氧基苯基)硼酸（1.5 eq）
Int-326		δ: 7.51 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H)	4-氯-3-硝基苯酚及(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸（1.5 eq）
Int-327		δ: 7.70 (d, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H)	4-溴-3-硝基苯酚及(3-(三氟甲基)苯基)硼酸（2.2 eq）
Int-328		279.9 $[M]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及(4-氯苯基)硼酸（1.5 eq.）
Int-329		δ: 7.55 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.72 (ddd, 1H), 3.97 (s, 3H)	4-甲氧基-3-硝基苯酚及(4-氯-3-氟苯基)硼酸（1.5 eq.）
Int-330		299.1 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及(1-甲基-1H-吲哚-5-基)硼酸（1.5 eq.）
Int-331		287.8 $[M]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)硼酸（1.5 eq.）

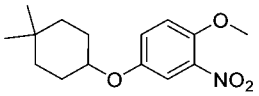
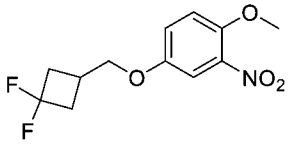
Int-332		279.9 $[M]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及(3-氯苯基)硼酸

中間物333. 4-(環己基甲氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯



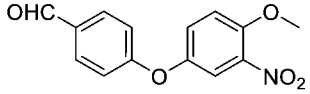
【0190】 向環己基甲醇（0.285 g，2.50 mmol）、4-甲氧基-3-硝基苯酚（0.423 g，2.50 mmol）及三苯膦（0.984 g，3.75 mmol）於無水THF（17 ml）中之冷卻（0℃-5℃）混合物中添加偶氮二甲酸二異丙酯（0.738 ml，3.75 mmol）。在RT下攪拌混合物隔夜。蒸發THF且將殘餘物溶解於DCM中。有機相用水及鹽水洗滌，脫水且蒸發。藉由急速層析純化粗產物，得到0.26 g標題化合物。LCMS: *m/z* 266.2 $[M+H]^+$

【0191】 根據關於中間物333所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	結構	LCMS *m/z*	起始物質
Int-334		280.0 $[M+H]^+$	4-氟-3-硝基苯酚及 4,4-二甲基環己-1-醇
Int-335		273.8 $[M]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚及(3,3-二氟環丁基)甲醇

中間物336. 4-(4-(二氟甲基)苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯

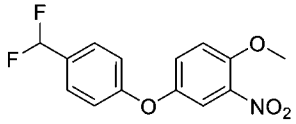
a）4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯甲醛



【0192】 將4-氟苯甲醛（0.215 ml，2.00 mmol）、4-甲氧基-3-硝基苯酚（0.338 g，2.00 mmol）及碳酸鉀（0.553 g，4.00 mmol）於無水DMA（4.0 ml）中之混合

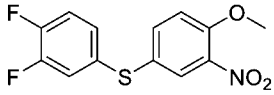
物在120℃下攪拌，直至反應完成（藉由LCMS分析）。添加水至冷卻之混合物中且用EtOAc萃取。有機相用水洗滌，脫水且蒸發，得到0.49 g標題化合物。LCMS: *m/z* 274.1 $[M+H]^+$。

b）4-(4-(二氟甲基)苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯



【0193】 將4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯甲醛（0.49 g，1.793 mmol）溶解於無水DCM（5.5 ml）中且冷卻至0℃至5℃。以小份添加三氟化二乙基胺基硫（0.521 ml，3.95 mmol）且在RT下將混合物攪拌24 h。用DCM稀釋混合物且以小份添加飽和$NaHCO_3$溶液。分離各相且用DCM萃取水相。用水及鹽水洗滌經合併之有機相，脫水且蒸發。藉由急速層析純化粗物質，得到0.37 g標題化合物。LCMS: *m/z* 296.0 $[M+H]^+$。

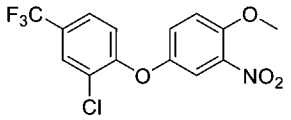
中間物337. (3,4-二氟苯基)(4-甲氧基-3-硝苯基)硫烷



【0194】 向3,4-二氟硫酚（0.155 ml，1.40 mmol）、4-甲氧基-3-硝苯基硼酸（0.197 g，1.00 mmol）、硫酸銅(II)（8.0 mg，0.05 mmol）及1,10-啡啉（9.0 mg，0.05mmol）於乙醇（1.0 ml）（在使用之前用氧氣鼓泡）中之混合物中添加40%四丁基氫氧化銨水溶液（1.0 ml，3.82 mmol）。在RT下攪拌混合物隔夜。隨後用EtOAc稀釋混合物且經由矽藻土墊過濾。進一步用EtOAc洗滌矽藻土層。蒸發濾液且藉由急速層析純化粗物質，得到0.17 g標題化合物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.00-7.16 (m, 4H), 3.98 (s, 3H)。

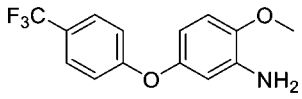
中間物338. 2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺

a）2-氯-1-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯



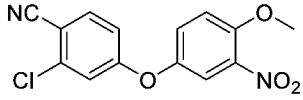
【0195】 將2-氯-1-氟-4-(三氟甲基)苯（0.397 g，2.00 mmol）、4-甲氧基-3-硝基苯酚（0.372 g，2.20 mmol）及碳酸鉀（0.608 g，4.40 mmol）於無水DMF（4.0 ml）中之混合物在120℃下攪拌，直至反應完成（藉由LCMS分析）。向經冷卻之混合物中添加水，之後在RT下攪拌1 h。過濾所形成之沈澱，用水洗滌且減壓脫水，得到0.62 g標題化合物。LCMS: *m/z* 348.1 $[M+H]^+$。

b）2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺



【0196】 向2-氯-1-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯（0.66 g，1.898 mmol）及甲酸銨（1.197 g，18.98 mmol）於無水甲醇（35 ml）中之混合物中添加10 wt-%鈀/碳（0.253 g，0.237 mmol）。在RT下劇烈攪拌混合物，直至反應完成（藉由LCMS分析）。經由矽藻土塞過濾混合物且用甲醇洗滌矽藻土層。蒸發濾液且將殘餘物溶解於EtOAc中。有機相用水洗滌，脫水且蒸發，得到0.52 g標題化合物。LCMS: *m/z* 284.5 $[M+H]^+$。

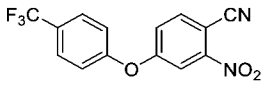
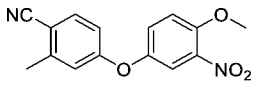
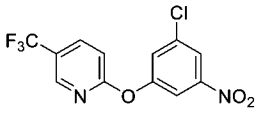
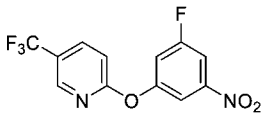
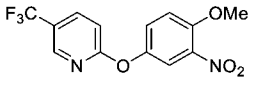
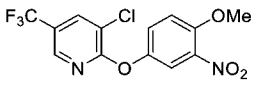
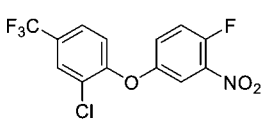
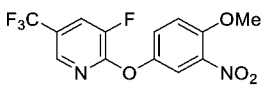
中間物339. 2-氯-4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯甲腈



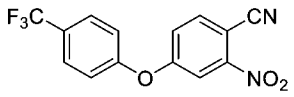
【0197】 將4-甲氧基-3-硝基苯酚（0.677 g，4.00 mmol，1.0 eq.）、2-氯-4-氟苯甲腈（0.622 g，4.00 mmol，1.0 eq.）及碳酸鉀（1.216 g，8.80 mmol，2.2 eq.）於無水DMF（5.5 ml）中之混合物在100℃-120℃下攪拌，直至反應達到完成（藉

由LCMS分析）。將經冷卻之反應混合物用水處理，且過濾所形成之沈澱且脫水，得到標題化合物。產量：1.06 g。LCMS: *m/z* 304.5 $[M+H]^+$。若產物未自水沈澱，則用EtOAc對其進行萃取。有機相用水洗滌，脫水且蒸發，得到標題化合物，其按原樣使用或藉由急速層析純化。

【0198】 根據關於中間物339所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

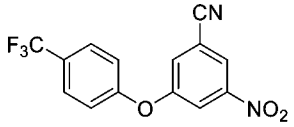
編號	結構	純化 / LCMS *m/z*	起始物質（eq.），鹼（eq.）
Int-340		急速層析；309.0 $[M+H]^+$	4-(三氟甲基)苯酚（1.1）及4-氟-2-硝基苯甲腈（1.0）；K_2CO_3（2.2）
Int-341		沈澱；285.0 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚（1.0）及4-氟-2-甲基苯甲腈（1.0）；K_2CO_3（2.2）
Int-342		沈澱；319.2 $[M+H]^+$	3-氯-5-硝基苯酚（1.1）及2-氯-5-(三氟甲基)吡啶（1.0）；K_2CO_3（1.5）
Int-343		粗物質；303.2 $[M+H]^+$	3-氟-5-硝基苯酚（1.0）及2-氯-5-(三氟甲基)吡啶（1.0）；K_2CO_3（1.5）
Int-344		沈澱；	4-甲氧基-3-硝基苯酚（1.1）及2-氯-5-(三氟甲基)吡啶（1.0）；K_2CO_3（1.5）
Int-345		沈澱；315.3 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚（1.1）及2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶（1.0）；K_2CO_3（1.5）
Int-346		粗物質；306.5 $[M+H]^+$	4-氟-3-硝基苯酚（1.1）及2-氯-1-氟-4-(三氟甲基)苯（1.0）；K_2CO_3（1.5）
Int-347		急速層析；333.0 $[M+H]^+$	4-甲氧基-3-硝基苯酚（1.0）及2,3-二氟-5-(三氟甲基)吡啶（1.0）；Cs_2CO_3（1.25）

中間物348. 2-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯甲腈



【0199】 將4-(三氟甲基)苯酚（0.40 g，2.467 mmol）、4-氟-2-硝基苯甲腈（0.40 g，2.408 mmol）及碳酸鉀（0.666 g，4.82 mmol）於無水*N*-甲基乙醯胺（DMA）（5.0 ml）中之混合物在100℃下攪拌，直至反應完成。經冷卻之混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。將有機相脫水且蒸發。藉由急速層析純化粗物質，得到標題化合物。產量：0.40 g。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.89 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H)。

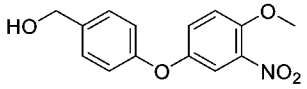
中間物349. 3-硝基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯甲腈



【0200】 將4-(三氟甲基)苯酚（0.324 g，2.00 mmol）、3,5-二硝基苯甲腈（0.463 g，2.40 mmol）及磷酸鉀（0.849 g，4.00 mmol）於無水DMA（3.0 ml）中之混合物在100℃下攪拌，直至反應完成。經冷卻之混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。將有機相脫水且蒸發。藉由急速層析純化粗物質，得到標題化合物。產量：0.42 g。LCMS: *m/z* 309.2 $[M+H]^+$。

中間物350. 4-(4-(氟甲基)苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯

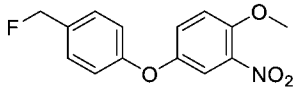
a）(4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯基)甲醇



【0201】 向4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯甲醛（0.98 g，3.59 mmol）於MeOH（15 ml）中之混合物中以小份添加$NaBH_4$（0.204 g，5.38 mmol）且在RT下攪拌，直至反應完成。蒸發溶劑且用水及EtOAc處理殘餘物。分離各相且用EtOAc萃取水相。用水及鹽水洗滌經合併之有機相，脫水且蒸發，得到標題化合物。產量0.97

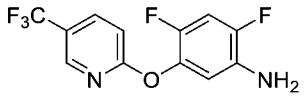
g。LCMS: *m/z* 258.3 $[M-H_2O+H]^+$。

b）4-(4-(氟甲基)苯氧基)-1-甲氧基-2-硝基苯



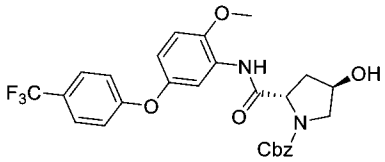
【0202】 向(4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯基)甲醇（0.48 g，1.744 mmol）於無水DCM（5.0 ml）中之冷卻（-78℃）溶液中添加三氟化二乙基胺基硫（diethylaminosulfur trifluoride；DAST）（0.25 ml，1.892 mmol）。移除冷卻浴且使混合物升溫至RT且攪拌，直至反應完成。用DCM（15 ml）稀釋混合物且冷卻至0℃至5℃。添加飽和$NaHCO_3$溶液（5 ml）以將pH調節至7-8。分離各相且用DCM萃取水相。用水及鹽水洗滌經合併之有機相，脫水且蒸發。藉由急速層析純化粗產物，得到標題化合物。產量：0.26 g。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.53 (d, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 5.35 (d, 2H), 3.96 (s, 3H)。

中間物351. 2,4-二氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺



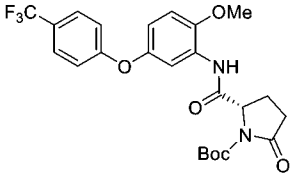
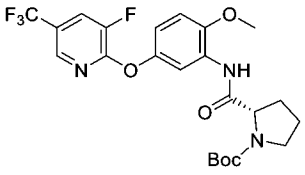
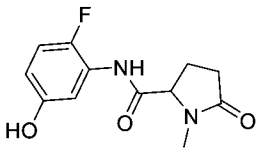
【0203】 將5-胺基-2,4-二氟苯酚（0.218 g，1.50 mmol）及三級丁醇鉀（0.185 g，1.65 mmol）於無水DMSO（3.0 ml）中之混合物在RT下攪拌1 h。添加2-氯-5-(三氟甲基)吡啶（0.272 g，1.50 mmol）及K_2CO_3（0.104 g，0.75 mmol），且繼續在120℃下攪拌，直至反應完成。經冷卻之混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。有機相用1 M NaOH及水洗滌，脫水且蒸發。藉由經由短矽膠塞過濾，用EtOAc-庚烷（4:1）洗提來純化粗產物。蒸發濾液且真空脫水殘餘物，得到標題化合物。產量：0.25 g。LCMS: *m/z* 291.5 $[M+H]^+$。

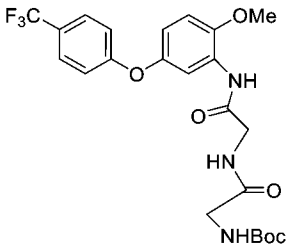
中間物352. (*2S,4R*)-4-羥基-2-((2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯



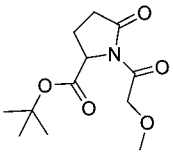
【0204】 向2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺（0.085 g，0.30 mmol）、(2S,4R)-1-((苯甲氧基)-羰基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸（0.080 g，0.30 mmol）於EtOAc（0.40 ml）及吡啶（0.20 ml）中之混合物中添加1-丙烷磷酸環酐，50 wt-% EtOAc溶液（0.30 ml，0.509 mmol）。在RT下攪拌混合物隔夜。用0.5% HCl-溶液淬滅反應物且用水及EtOAc稀釋。分離各相且有機相用0.5% HCl-溶液、水及鹽水洗滌，脫水且蒸發，得到標題化合物。產量：0.111 g。LC-MS: *m/z*= 531.3 $[M+H]^+$。粗產物按原樣使用或藉由逆相急速層析純化，得到純化合物。

【0205】 根據關於中間物352所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	結構	純化 / LCMS *m/z*	起始物質
Int-353		粗物質； 481.4 $[M+H]^+$	2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(*S*)-1-(三級丁氧羰基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸
Int-354		粗物質； 500.4 $[M+H]^+$	5-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺及(三級丁氧羰基)-*L*-脯胺酸
Int-355		逆相急速層析； 253.3 $[M+H]^+$	3-胺基-4-氟苯酚及 1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸

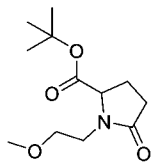
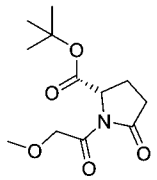
Int-356		粗物質； 498.4 $[M+H]^+$	2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及 (三級丁氧羰基)甘胺醯甘胺酸

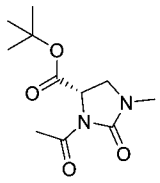
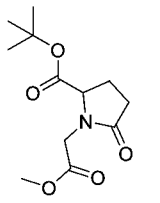
中間物357. 1-(2-甲氧基乙醯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸三級丁酯



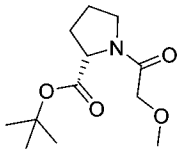
【0206】 向5-側氧基吡咯啶-2-甲酸三級丁酯（0.37 g，2.00 mmol）於無水THF（5.0 ml）中之冷卻（0℃-5℃）混合物中添加60 wt-% NaH之油溶液（0.10 g，2.50 mmol）且在0℃-5℃下攪拌30 min。添加溶解於無水THF（2.5 ml）中之2-甲氧基乙醯氯（0.26 g，2.40 mmol）且繼續在RT下攪拌隔夜。蒸發溶劑且用DCM及水處理殘餘物。分離各相且用水及鹽水洗滌有機相。將有機相脫水且蒸發，得到標題化合物。產量：0.51 g。LCMS: *m/z* 258.0 $[M+H]^+$。粗產物按原樣使用或藉由逆相急速層析純化，得到純化合物。

【0207】 根據關於中間物357所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	**結構**	**純化/ LCMS *m/z***	**起始物質（eq.），鹼（eq.）**
Int-358		逆相急速層析； 244.2 $[M+H]^+$	5-側氧基吡咯啶-2-甲酸三級丁酯（1.0）及1-碘-2-甲氧乙烷（1.38）；NaH（1.75）
Int-359		粗物質； 257.1 $[M]^+$	(*S*)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸三級丁酯（1.0）及2-甲氧基乙醯氯（1.25）；NaH（1.35）

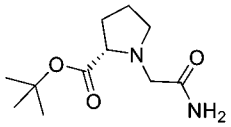
Int-360		粗物質； 243.3 $[M+H]^+$	(S)-1-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸三級丁酯（1.0）及乙醯氯（2.0）；NaH（1.75）
Int-361		逆相急速層析； 258.2 $[M+H]^+$	1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸三級丁酯（1.0）及2-溴乙酸甲酯（2.5）；NaH（2.0）

中間物362. (2-甲氧基乙醯基)-*L*-脯胺酸三級丁酯



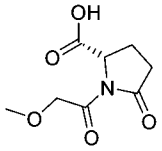
【0208】 向*L*-脯胺酸三級丁酯（0.342 g，2.00 mmol）及三乙胺（0.558 ml，4.00 mmol）於無水DCM（10 ml）中之冷卻（0℃-5℃）混合物中添加2-甲氧基乙醯氯（0.239 g，2.20 mmol）。將反應混合物在RT下攪拌隔夜。過濾混合物且濾液用飽和NH_4Cl溶液、飽和$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌，脫水且蒸發，得到標題化合物。產量：0.34 g。LCMS: *m/z* 244.2 $[M+H]^+$。

中間物363. (2-甲氧基乙醯基)-*L*-脯胺酸三級丁酯



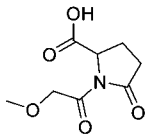
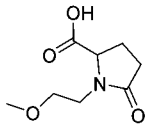
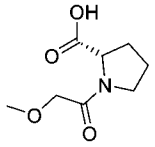
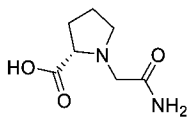
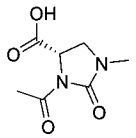
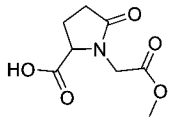
【0209】 將*L*-脯胺酸三級丁酯（0.342 g，2.00 mmol）、2-溴乙醯胺（0.331 g，2.40 mmol）及碳酸氫鉀（0.30 g，3.00 mmol）於無水ACN（10 ml）中之混合物在80℃下攪拌，直至反應完成。過濾經冷卻之混合物且蒸發濾液。用水及DCM處理殘餘物。分離各相且用DCM萃取水相。脫水經合併之有機相且蒸發，得到標題化合物。產量：0.34 g。LCMS: *m/z* 229.4 $[M+H]^+$。

中間物364. (*S*)-1-(2-甲氧基乙醯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸

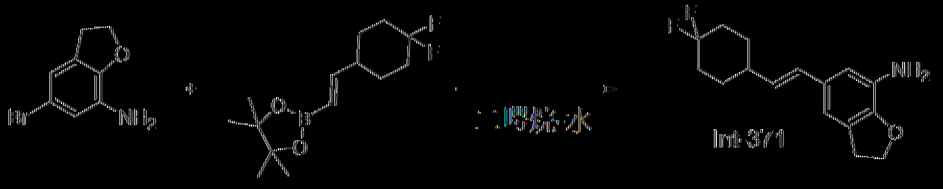


【0210】 向(S)-1-(2-甲氧基乙醯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸三級丁酯(0.77 g，2.99 mmol）於無水DCM（15 ml）中之混合物添加三氟乙酸（2.50 ml，32.4 mmol，10.8 eq）且在RT下攪拌隔夜。蒸發溶劑且用甲苯處理殘餘物且再次蒸發。重複此程序且真空脫水殘餘物，得到標題化合物。粗產物：(a）按原樣用於下一步驟中或(b）在用飽和Na_2CO_3溶液鹼化之後用DCM萃取，之後脫水且蒸發有機相。LCMS: *m/z* 201.9 $[M+H]^+$

【0211】 根據關於中間物364所述之程序由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

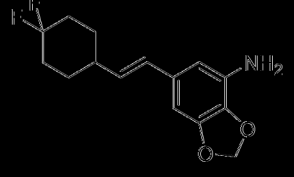
編號	**結構**	**處理程序/ LCMS** *m/z*	**起始物質（eq.）；TFA（eq.）**
Int-365		(a）/ 202.0 $[M+H]^+$	1-(2-甲氧基乙醯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸三級丁酯；TFA（10.5）
Int-366		(a）/ 188.0 $[M+H]^+$	1-(2-甲氧基乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸三級丁酯；TFA（12.5）
Int-367		(a）/ 187.9 $[M+H]^+$	(2-甲氧基乙醯基)-*L*-脯胺酸三級丁酯；TFA（11.2）
Int-368		(a）/ 173.0 $[M+H]^+$	(2-胺基-2-側氧基乙基)-*L*-脯胺酸三級丁酯；TFA（10.5）
Int-369		(a）/ 187.0 $[M+H]^+$	(*S*)-3-乙醯基-1-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸三級丁酯；TFA（10.3）
Int-370		(a）/ 202.1 $[M+H]^+$	1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸三級丁酯；TFA（10.4）

中間物3'/1：(E)-5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺



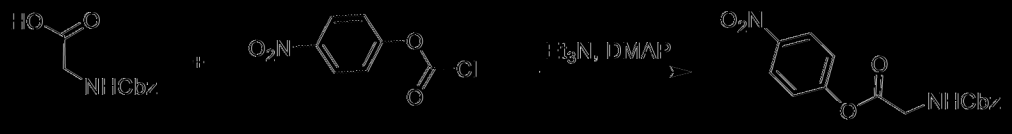
[0212] 將5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺（0.158 g，0.738 mmol）、2-[(E)-2-(4,4-二氟環己基)乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷（0.243 g，1.15 mmol）、K_3PO_4（0.313 g，2.0 mmol）及SPhos Pd G2（0.040 g，0.075 mmol）於二噁烷（1 ml）及水（1 ml）中之混合物在氮氣氛圍下在85℃下加熱8 h。用乙酸乙酯（2×4 ml）萃取混合物。蒸發經合併之有機層，且隨後藉由矽膠層析純化，得到0.144 g標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.34 - 1.46 (2 H, m), 1.76 - 1.95 (4 H, m), 1.97 - 2.09 (2 H, m), 2.20 - 2.29 (1 H, m), 3.08 (2 H, t), 4.47 (2 H, t), 4.57 (2 H, s), 5.88 - 5.95 (1 H, m), 6.21 (1 H, d), 6.50 (1 H, d), 6.53 (1 H, br s). LCMS: m/z 280.7 [M+H]$^+$

[0213] 根據關於中間物3'/1所述之程序，由表中所指示之起始物質製備以下中間物。

編號	結構	LCMS/GCMS *m/z*	起始物質
Int-3'/2		282.5 [M+H]$^+$	6-溴-1,3-二氧雜茚-4-胺及2-[(E)-2-(4,4-二氟環己基)乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷

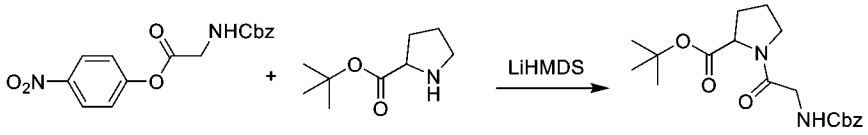
中間物3'/3.1：((苯甲氧基)羰基)甘胺酸4-硝苯酯

a）((苯甲氧基)羰基)甘胺酸4-硝苯酯



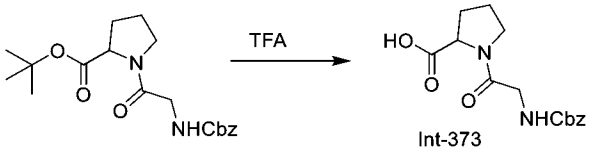
【0214】 將三乙胺（290 mg，2.87 mmol，1.2 eq.）添加至N-苯甲氧羰基甘胺酸（1 eq.）於無水CH_2Cl_2（12 mL）中之懸浮液中。將經攪拌之混合物冷卻至0℃且添加氯甲酸4-硝基苯酯（578 mg，2.87 mmol，1.2 eq.）。在10 min之後，添加DMAP（29.2 mg，0.239 mmol，0.1 eq.）且在0℃下攪拌混合物1 h。混合物進一步用CH_2Cl_2（20 mL）稀釋且用飽和$NaHCO_3$溶液（10 mL）、0.1 M HCl溶液（10 mL）、鹽水（10 mL）洗滌且隨後脫水（Na_2SO_4），過濾且真空蒸發，得到粗產物。藉由逆相層析進一步純化粗殘餘物，獲得標題化合物。LCMS: m/z 331.068 (M+H)+。

b）1-(((苯甲氧基)羰基)甘胺醯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸三級丁酯



【0215】 在-78℃下在氮氣下將LiHMDS（896 μL，0.896 mmol，1.06 eq.）逐滴添加至5-側氧基-2-吡咯啶甲酸三級丁酯（157 mg，0.845 mmol，1 eq.）於無水THF（3 ml）之溶液中。在RT下攪拌混合物15 min，之後在-78℃下添加((苯甲氧基)羰基)甘胺酸4-硝苯酯於無水THF（4 ml）中之溶液。在此溫度下攪拌混合物1 h。混合物用乙酸乙酯（20 ml）稀釋且用NH_4Cl（10 mL）、鹽水（10 mL）洗滌，且隨後脫水（Na_2SO_4），過濾且真空蒸發溶劑，得到粗產物。藉由逆相層析進一步純化粗殘餘物，獲得標題化合物。LCMS: m/z 377.155 (M+H)+。

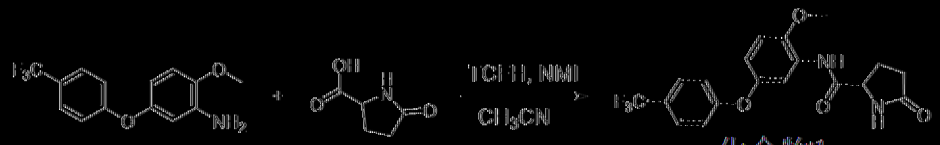
c）1-(((苯甲氧基)羰基)甘胺醯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（中間物287）



【0216】 在氮氣下在0℃下將三氟乙酸逐滴添加至1-(((苯甲氧基)羰基)甘胺醯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸三級丁酯（285 mg，0.76 mmol，1 eq.）於無水

DCM中之溶液中。在0℃下攪拌混合物2 h。真空移除DCM及三氟乙酸殘留物，得到粗產物。藉由逆相層析進一步純化粗殘餘物，獲得標題化合物。LCMS: m/z 321.031 (M+H)+。

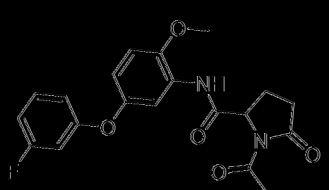
實施例1. N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物1）

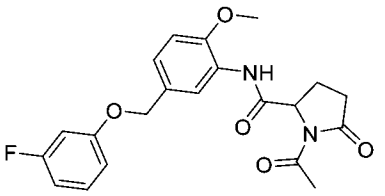
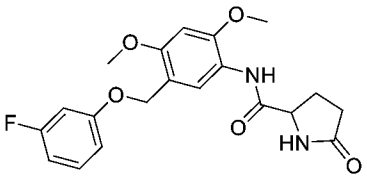
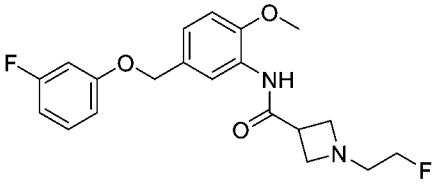
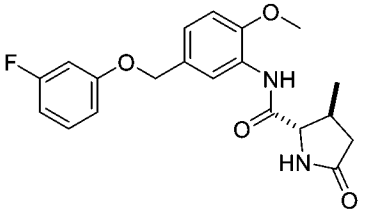
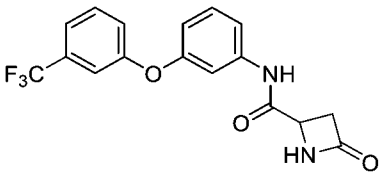


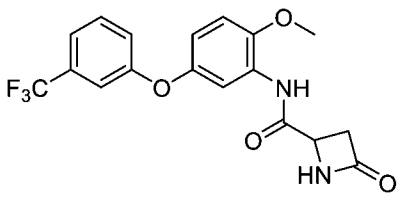
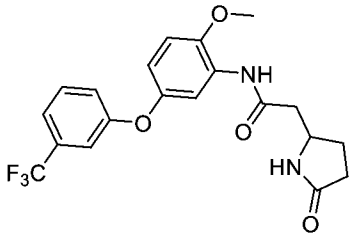
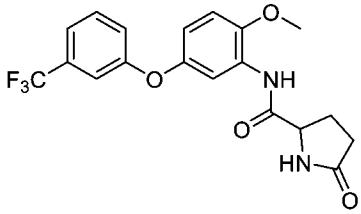
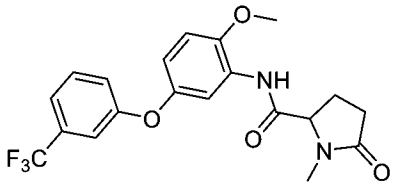
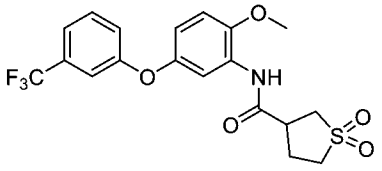
化合物1

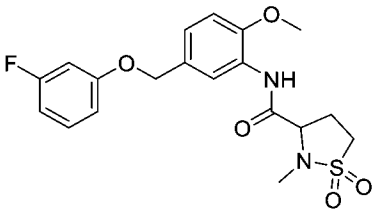
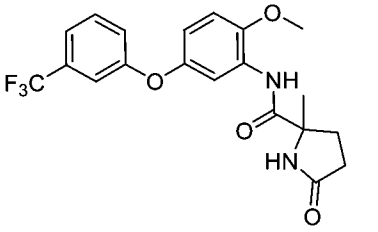
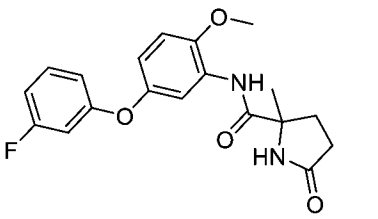
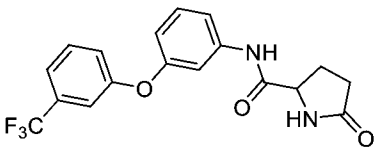
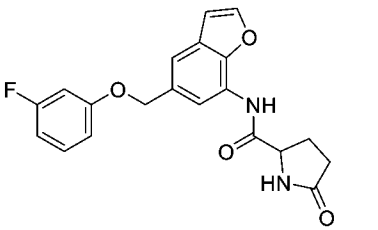
[0217] 向2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺（215 mg，1 eq.，759 μmol）於無水乙腈（5 mL）中之溶液中添加5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（98.0 mg，1 eq.，759 μmol）及1-甲基-1H-咪唑（312 mg，5 eq.，3.80 mmol）。將混合物在RT下攪拌10 min，且一次性添加N,N,N',N'-四甲基氯甲脒鎓六氟磷酸鹽（319 mg，1.5 eq.，1.14 mmol）。在RT下攪拌所得溶液隔夜。藉由方法A直接純化混合物，得到標題化合物（0.194 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.35 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.91 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.38 – 2.27 (m, 1H), 2.26 – 2.07 (m, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 395.0 [M+H]$^+$。

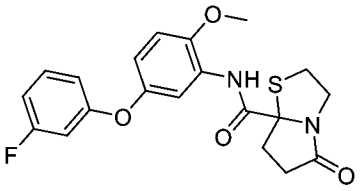
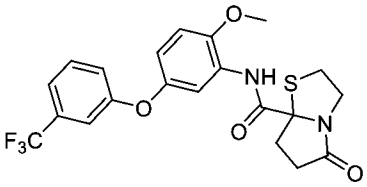
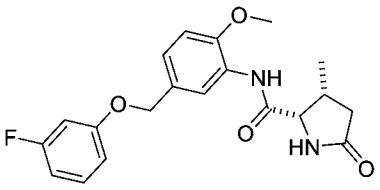
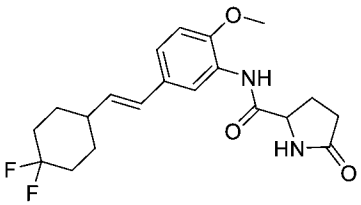
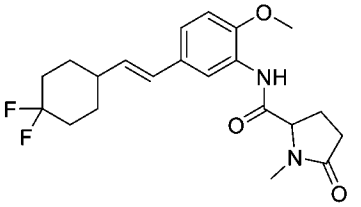
[0218] 根據關於化合物1所述之程序製備以下化合物。化合物編碼、結構、起始物質、純化方法及特徵界定資料指示於表中。

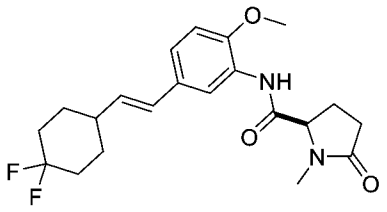
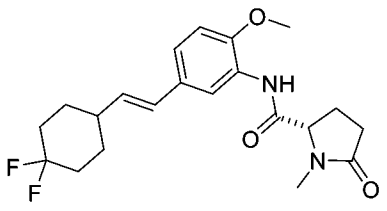
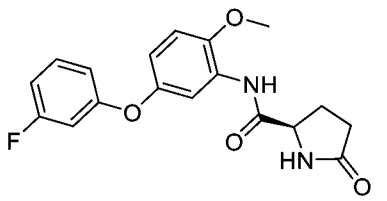
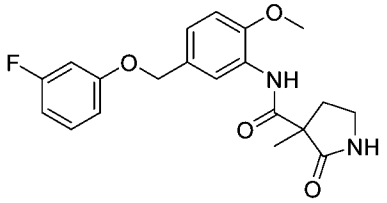
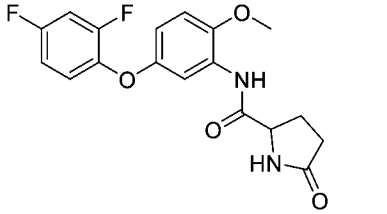
編號	結構及起始物質	純化方法及特徵界定資料
2	 起始物質：5-(3-氟-苯氧基)-2-甲氧基苯胺及 1-乙醯基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.73 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.41-7.29 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.94-6.80 (m, 2H), 6.80-6.69 (m, 2H), 5.07 (d, 1H), 2.65-2.51 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.34-2.19 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H)。LCMS: m/z 387.2 [M+H]$^+$

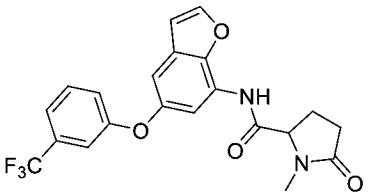
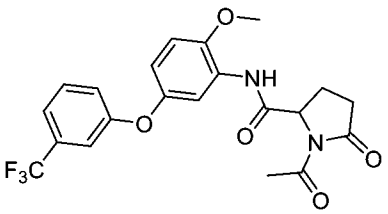
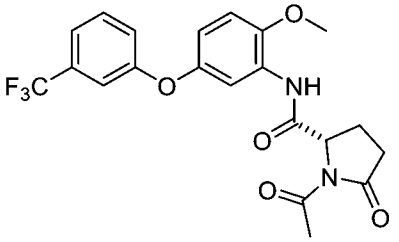
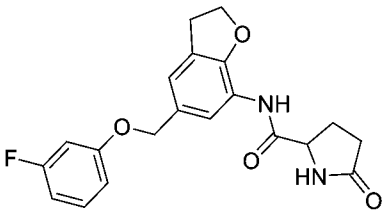
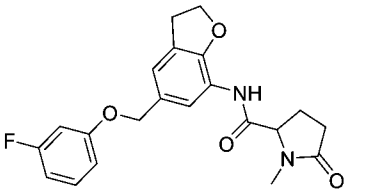
3	 起始物質：5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧基苯胺及1-乙醯基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.62 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.36-7.25 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11-6.99 (m, 1H), 6.91-6.79 (m, 2H), 6.79-6.68 (m, 1H), 5.05 (dd, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.71-2.53 (m, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 1H)。LCMS: m/z 401.4 $[M+H]^+$
4	 起始物質：5-((3-氟苯氧基)甲基)-2,4-甲氧基苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37-7.22 (m, 1H), 6.89-6.71 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 4.34-4.19 (m, 1H), 3.87 (d, 6H), 2.31-2.04 (m, 3H), 2.01-1.90 (m, 1H)。LCMS: m/z 389.2 $[M+H]^+$
5	 起始物質：5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧基苯胺HCl及1-(2-氟乙基)氮雜環丁烷-3-甲酸鋰	純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.94-6.81 (m, 2H), 6.79-6.71 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.45 (t, 1H), 4.33 (t, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.56-3.41 (m, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.70 (t, 1H), 2.62 (t, 1H)。LCMS: m/z 377.2 $[M+H]^+$
6	 起始物質：5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧基苯胺HCl及外消旋-(反)-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.28 (d, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.91-6.80 (m, 2H), 6.80-6.69 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.36 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.24-1.84 (m, 1H), 1.07 (dd, 3H)。LCMS: m/z 373.2 $[M+H]^+$
7	 起始物質：3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及4-側氧基氮雜環丁烷-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.47-7.30 (m, 5H), 6.82 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.16 (dd, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H)。LCMS: m/z 351.2 $[M+H]^+$

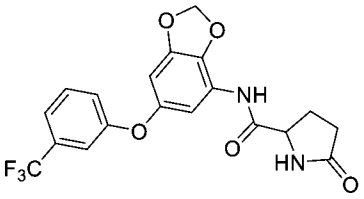
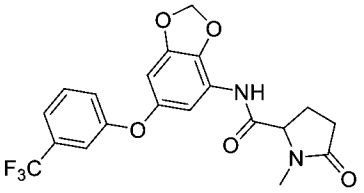
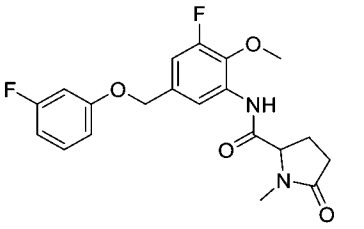
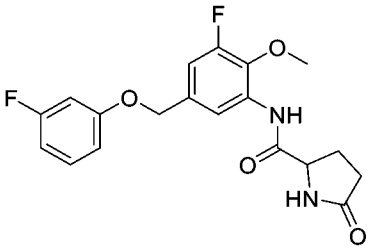
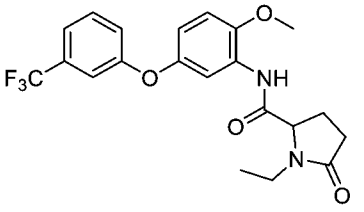
8	 起始物質：2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及4-側氧基氮雜環丁烷-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.15 (dd, 1H), 2.83 (d, 1H)。LCMS: m/z 281.0 $[M+H]^+$
9	 起始物質：2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及2-(5-側氧基吡咯啶-2-基)乙酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.32 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.22-2.02 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 1H)。LCMS: m/z 409.2 $[M+H]^+$
10	 起始物質：2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.34 (s, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.27-2.03 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 1H)。LCMS: m/z 395.0 $[M+H]^+$
11	 起始物質：2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.63 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.33-2.15 (m, 3H), 1.93-1.85 (m, 1H)。LCMS: m/z 409.2 $[M+H]^+$
12	 起始物質：2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及四氫噻吩-3-甲酸1,1-二氧化物	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.61 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.89 (dd, 3.0 Hz, 1H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.17-3.01 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.21-2.07 (m, 1H)。LCMS: m/z 430.0 $[M+H]^+$

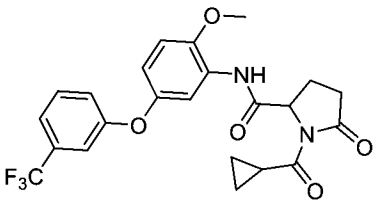
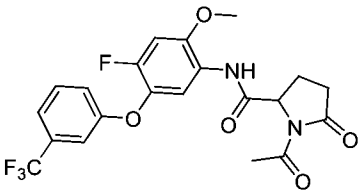
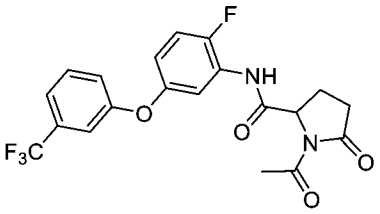
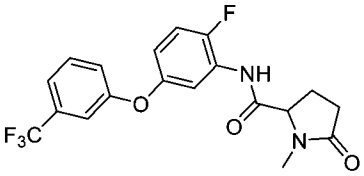
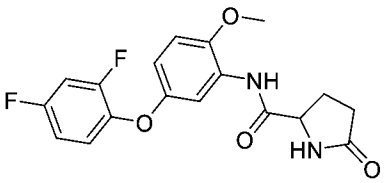
13	 起始物質：5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧基苯胺HCl及2-甲基異噻唑啶-3-甲酸1,1-二氧化物	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.93-6.80 (m, 2H), 6.80-6.72 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.02 (t, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H)。LCMS: m/z 409.2 $[M+H]^+$
14	 起始物質：2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及2-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.22 (t, 2H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.40 (s, 3H)。LCMS: m/z 409.2 $[M+H]^+$
15	 起始物質：5-(3-氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及 2-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.83 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.40 (s, 3H)。LCMS: m/z 359.2 $[M+H]^+$
16	 起始物質：3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.45-7.28 (m, 5H), 6.81 (d, 1H), 4.15 (dd, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.22-2.04 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 1H)。LCMS: m/z 364.2 $[M+H]^+$
17	 起始物質：5-((3-氟苯氧基)甲基)苯并呋喃-7-胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.82-6.73 (m, 1H), 5.18 (d, 2H), 4.41 (dd, 1H), 2.38 (q, 1H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 1H)。LCMS: m/z 369.0 $[M+H]^+$

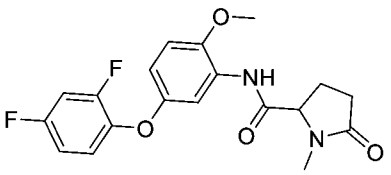
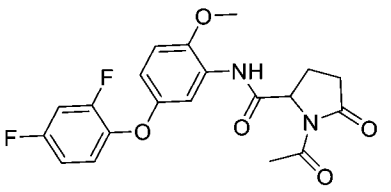
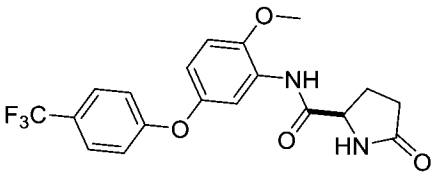
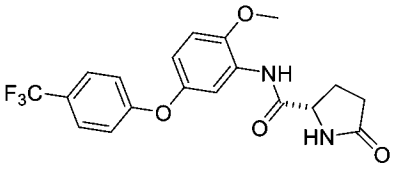
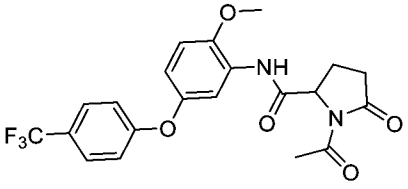
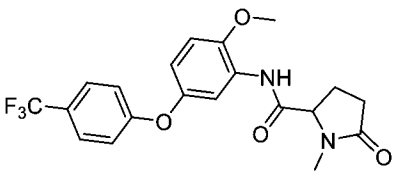
18	 起始物質：5-(3-氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及5-側氧基四氫吡咯并[2,1-b]噻唑-7a(5H)-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.83 (d, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.84-6.72 (m, 2H), 6.71-6.60 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 3H), 2.89-2.70 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 2H)。LCMS: m/z 403.2 $[M+H]^+$
19	 起始物質：2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及5-側氧基四氫吡咯并[2,1-b]噻唑-7a(5H)-甲酸	純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.19 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 4.38-4.23 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.18-3.00 (m, 3H), 2.75-2.56 (m, 3H), 2.47-2.38 (m, 1H)。LCMS: m/z 453.0 $[M+H]^+$
20	 起始物質：5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧基苯胺HCl及外消旋-(順)-3-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.32 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.80-6.69 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.36 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.20 (dd, 1H), 1.91 (dd, 1H), 0.99 (d, 3H)。LCMS: m/z 373.2 $[M+H]^+$
21	 起始物質：(E)-5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2-甲氧基苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.05 (dd, 1H), 4.35 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.35-1.79 (m, 11H), 1.43 (q, 2H)。LCMS: m/z 379.2 $[M+H]^+$
22	 起始物質：(E)-5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.47 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.06 (dd, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.39-2.15 (m, 4H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.97-1.74 (m, 5H), 1.43 (q, 2H)。LCMS: m/z 393.2 $[M+H]^+$

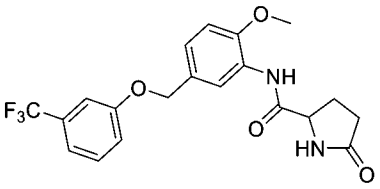
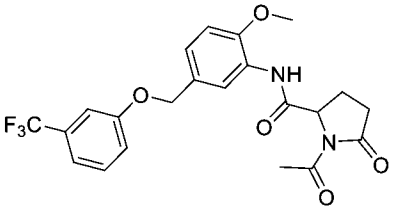
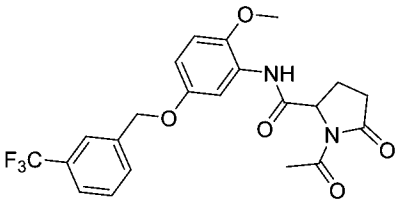
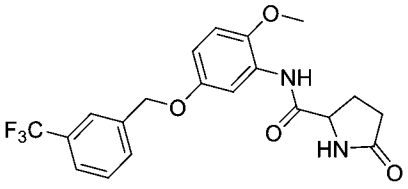
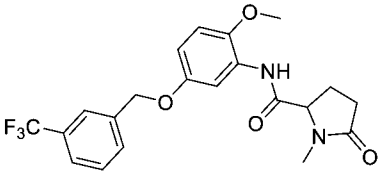
23	 起始物質：外消旋-(E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	純化方法A，繼之以方法H. 滯留時間= 17.42 min; ee 98%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.49 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.06 (dd, 1H), 4.51-4.35 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 4H), 2.14-1.75 (m, 7H), 1.50-1.32 (m, 2H)。LCMS: m/z 393.2 $[M+H]^+$
24	 起始物質：外消旋-(E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	純化方法A，繼之以方法H. 滯留時間= 20.55 min; ee 100%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.49 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.06 (dd, 1H), 4.51-4.36 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.34-2.17 (m, 4H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.98-1.76 (m, 5H), 1.51-1.32 (m, 2H)。LCMS: m/z 393.2 $[M+H]^+$
25	 起始物質：5-(3-氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及 (R)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.33 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.80-6.72 (m, 2H), 4.38 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 2H), 2.03-1.82 (m, 1H)。LCMS: m/z 354.2 $[M+H]^+$
26	 起始物質：5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧基苯胺HCl及3-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸	純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.11 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.37-7.24 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95-6.80 (m, 2H), 6.80-6.71 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.29-3.12 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.41 (s, 3H)。LCMS: m/z 373.0 $[M+H]^+$
27	 起始物質：6-((3-氟苯氧基)甲基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 6.91-6.80 (m, 3H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.07 (d, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.28 (dd, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.27-2.05 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 1H)。LCMS: m/z 374.2 $[M+H]^+$

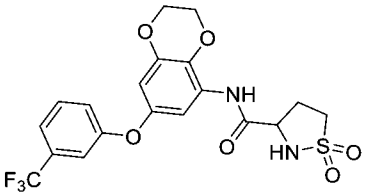
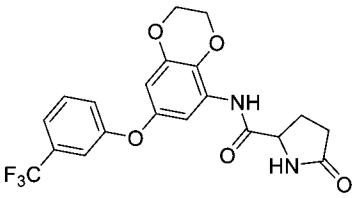
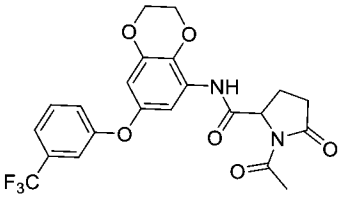
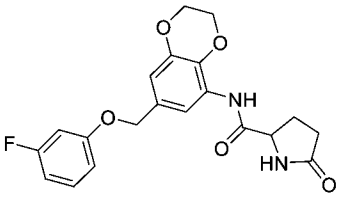
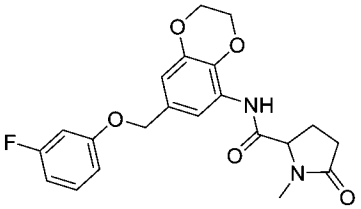
28	 起始物質：5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯并呋喃-7-胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.61 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.34-2.22 (m, 3H), 2.00-1.92 (m, 1H)。LCMS: m/z 419.0 $[M+H]^+$
29	 起始物質：2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-乙醯基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.74 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 5.07 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H)。LCMS: m/z 437.0 $[M+H]^+$
30	 起始物質：2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-乙醯基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A，繼之以方法I. 滯留時間 23.52 min; ee 100%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.74 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 5.07 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H)。LCMS: m/z 437.0 $[M+H]^+$
31	 起始物質：5-((3-氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.49 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.91-6.80 (m, 2H), 6.80-6.69 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.61 (t, 2H), 4.32 (dd, 1H), 3.23 (t, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.25-2.06 (m, 2H), 2.06-1.89 (m, 1H)。LCMS: m/z 371.2 $[M+H]^+$
32	 起始物質：5-((3-氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89-6.79 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.39-4.31 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.31-2.17 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H)。LCMS: m/z 385.2 $[M+H]^+$

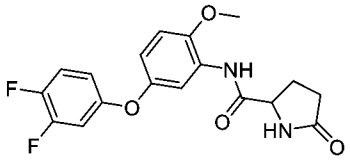
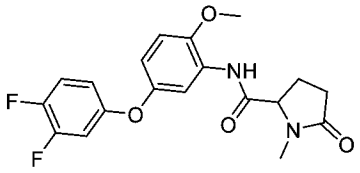
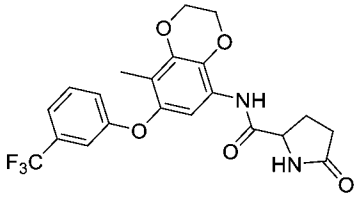
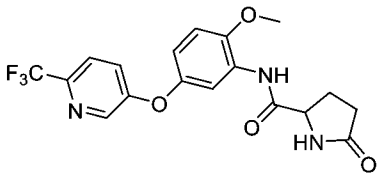
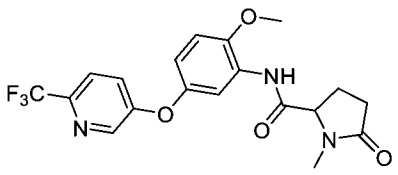
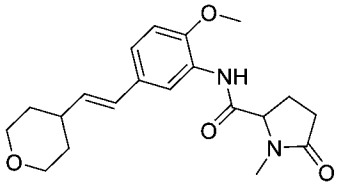
33	 起始物質：6-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.95 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.29 (dd, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.22-2.06 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 1H)。LCMS: m/z 409.2 $[M+H]^+$
34	 起始物質：6-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.19 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.13 (d, 2H), 4.34 (dd, 1H), 2.69-2.60 (m, 3H), 2.31-2.14 (m, 3H), 1.94-1.83 (m, 1H)。LCMS: m/z 423.0 $[M+H]^+$
35	 起始物質：3-氟-5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.80 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.48-4.43 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.95-1.89 (m, 1H)。LCMS: m/z 391.2 $[M+H]^+$
36	 起始物質：3-氟-5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧基苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.36-7.25 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.39 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H)。LCMS: m/z 377.1 $[M+H]^+$
37	 起始物質：2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-乙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.66 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.33-2.15 (m, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.00 (t, 3H)。LCMS: m/z 423.0 $[M+H]^+$

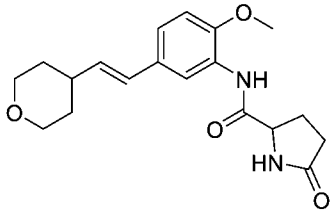
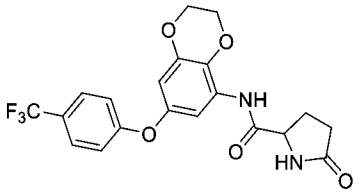
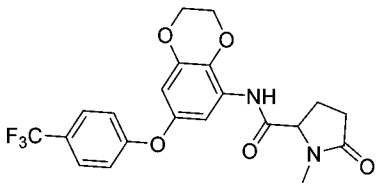
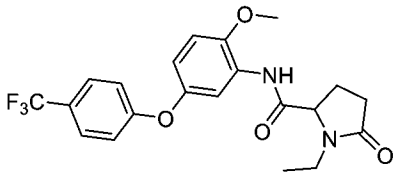
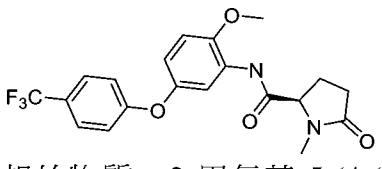
38	 起始物質：2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-(環丙烷羰基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.70 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 5.06 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 0.99-0.76 (m, 4H)。LCMS: m/z 463.0 $[M+H]^+$
39	 起始物質：4-氟-2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-乙醯基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.77 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.28-7.15 (m, 4H), 5.03 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H)。LCMS: m/z 455.1 $[M+H]^+$
40	 起始物質：2-氟-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-乙醯基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.29 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41-7.22 (m, 3H), 6.96-6.87 (m, 1H), 4.98 (dd, 1H), 2.68-2.52 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H)。LCMS: m/z 383.2 $[M+H]^+$
41	 起始物質：2-氟-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.81 (dd, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.30-7.19 (m, 3H), 6.93-6.84 (m, 1H), 4.42 (dd, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.57-2.32 (m, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H)。LCMS: m/z 397.0 $[M+H]^+$
42	 起始物質：5-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.27 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H)。LCMS: m/z 363.2 $[M+H]^+$

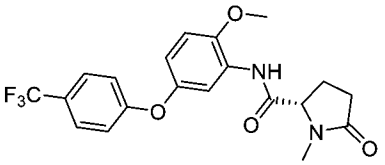
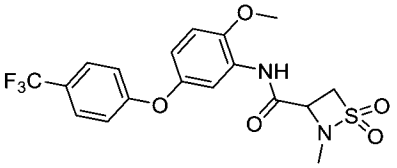
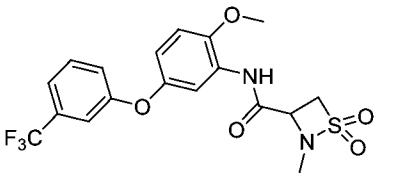
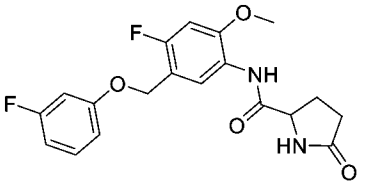
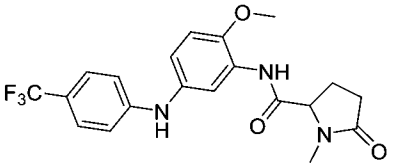
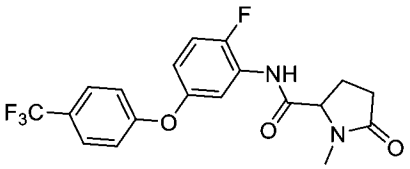
43	 起始物質：5-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.57 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.21-7.11 (m, 1H), 7.07 (dd, 2H), 6.74 (dd, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.29-2.11 (m, 3H), 1.92-1.83 (m, 1H)。LCMS: m/z 377.2 $[M+H]^+$
44	 起始物質：5-(2,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及1-乙醯基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.67 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.50-7.39 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 5.06 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H)。LCMS: m/z 405.0 $[M+H]^+$
45	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A，繼之以方法I. 滯留時間 4.29 min; ee 100%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.35 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.91 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.26-2.07 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 395.2 $[M+H]^+$。
46	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A，繼之以方法I. 滯留時間 7.87 min; ee 99%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.35 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.91 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.26-2.07 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 395.0 $[M+H]^+$。
47	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-乙醯基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.73 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.88 (dd, 1H), 5.05 (dd, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H)。LCMS: m/z 437.0 $[M+H]^+$
48		純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.64 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 4.47 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H),

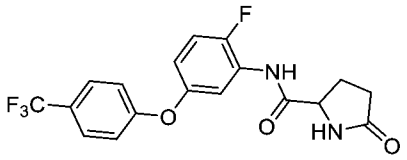
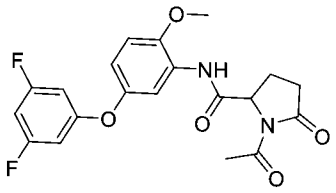
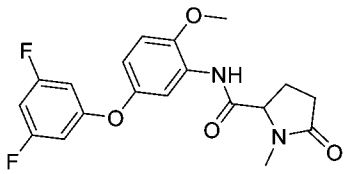
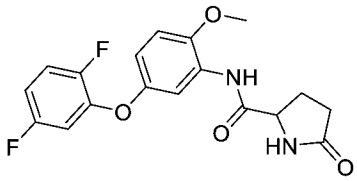
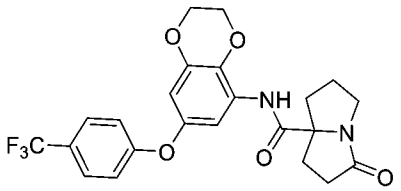
	起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	2.31-2.16 (m, 3H), 1.94-1.80 (m, 1H)。GCMS m/z 409.13 $[M]^+$
49	 起始物質：2-甲氧基-5-((3-(三氟甲基)苯氧基)甲基)苯胺HCl及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.36 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.34-1.96 (m, 4H)。LCMS: m/z 409.2 $[M+H]^+$
50	 起始物質：2-甲氧基-5-((3-(三氟甲基)苯氧基)甲基)苯胺HCl及1-乙醯基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.60 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.04 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H)。LCMS: m/z 452.1 $[M+H]^+$
51	 起始物質：2-甲氧基-5-((3-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯胺HCl及1-乙醯基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.58 (s, 1H), 7.86-7.56 (m, 5H), 6.98 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.10-5.03 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.72-2.56 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36-2.18 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H)。LCMS: m/z 451.0 $[M+H]^+$
52	 起始物質：2-甲氧基-5-((3-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯胺HCl及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.17 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87-7.57 (m, 5H), 6.96 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.35 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.24-2.02 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 1H)。LCMS: m/z 409.2 $[M+H]^+$
53	 起始物質：2-甲氧基-5-((3-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯胺HCl及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.49 (s, 1H), 7.84-7.60 (m, 5H), 6.99 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.28-2.16 (m, 3H), 1.93-1.88 (m, 1H)。LCMS: m/z 423.0 $[M+H]^+$

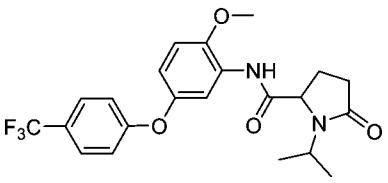
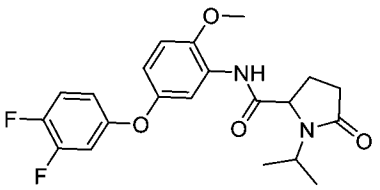
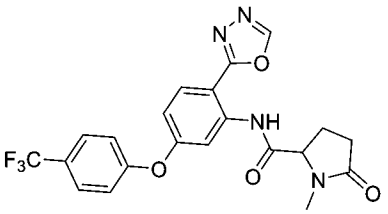
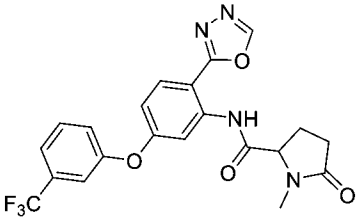
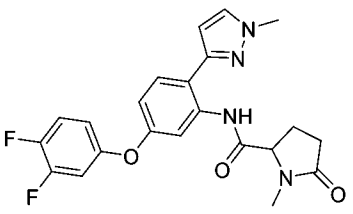
54	 起始物質：7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺HCl及異噻唑啶-3-甲酸1,1-二氧化物	純化方法D. ^{1}H NMR (600 MHz, 乙腈-d_3) δ: 9.03 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.39-4.30 (m, 4H), 4.25 (dd, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H)。LCMS: m/z 458.9 $[M+H]^+$
55	 起始物質：7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺HCl及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.38 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 2H), 6.48 (d, 1H), 4.39-4.25 (m, 5H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 1H)。LCMS: m/z 423.2 $[M+H]^+$
56	 起始物質：7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺HCl及1-乙醯基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.79 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.28-7.14 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.41-4.27 (m, 4H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H)。LCMS: m/z 465.0 $[M+H]^+$
57	 起始物質：7-((3-氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.26 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 6.91-6.80 (m, 2H), 6.80-6.73 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.41-4.21 (m, 5H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.27-2.04 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 1H)。LCMS: m/z 388.0 $[M+H]^+$
58	 起始物質：7-((3-氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.57 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.81-6.67 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.30 (dd, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.36-2.17 (m, 3H), 1.95-1.84 (m, 1H)。LCMS: m/z 401.0 $[M+H]^+$

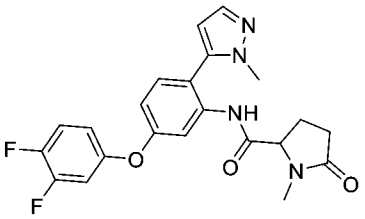
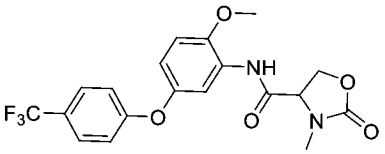
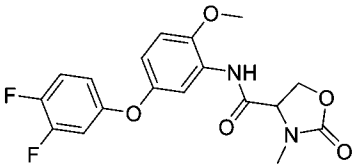
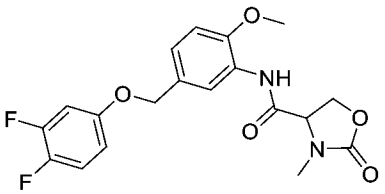
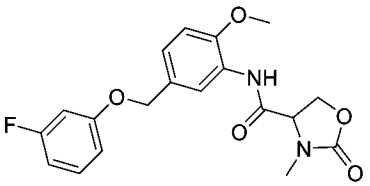
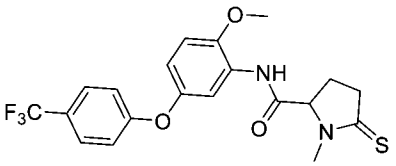
59	 起始物質：5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.32 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.47-7.36 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.39-2.05 (m, 3H), 2.01-1.92 (m, 1H)。LCMS: m/z 363.2 $[M+H]^+$
60	 起始物質：5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.58 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.79-6.65 (m, 1H), 4.45 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.29-2.12 (m, 3H), 1.92-1.81 (m, 1H)。LCMS: m/z 377.2 $[M+H]^+$
61	 起始物質：8-甲基-7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺鹽酸鹽及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.32 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 4.40-4.28 (m, 5H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.23-2.02 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 1H)。 LCMS: m/z 437.0 $[M+H]^+$
62	 起始物質：2-甲氧基-5-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.40 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.26-2.05 (m, 2H), 2.05-1.87 (m, 1H)。 LCMS: m/z 396.2 $[M+H]^+$
63	 起始物質：2-甲氧基-5-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 4.53-4.39 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.36-2.14 (m, 3H), 1.97-1.83 (m, 1H)。LCMS: m/z 410.2 $[M+H]^+$
64	 起始物質：(E)-2-甲氧基-5-(2-(四氫	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.47 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.04 (dd, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.37-

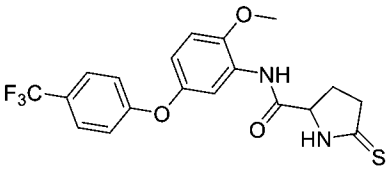
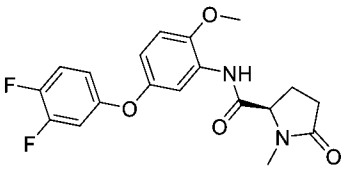
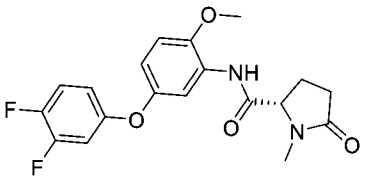
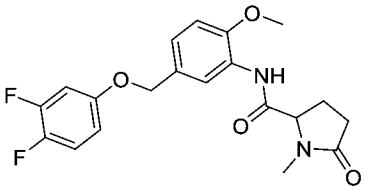
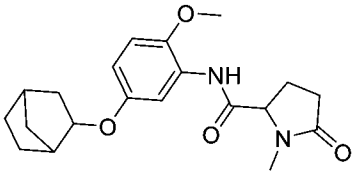
	-2H-哌喃-4-基)乙烯基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	2.21 (m, 3H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.64 (d, 2H), 1.49-1.34 (m, 2H)。LCMS: m/z 359.2 $[M+H]^+$
65	 起始物質：(E)-2-甲氧基-5-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙烯基)苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.19 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.03 (dd, 1H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.30-2.04 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.64 (d, 2H), 1.49-1.32 (m, 2H)。LCMS: m/z 345.2 $[M+H]^+$
66	 起始物質：7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺HCl及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.38 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.51 (d, 1H), 4.39-4.30 (m, 5H), 2.25-1.85 (m, 4H)。LCMS: m/z 423.1 $[M+H]^+$
67	 起始物質：7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺HCl及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.70 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.37-4.29 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 3H), 1.93-1.82 (m, 1H)。LCMS: m/z 437.2 $[M+H]^+$
68	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-乙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.67 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.53-3.44 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.35-2.13 (m, 3H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.00 (t, 3H)。LCMS: m/z 423.1 $[M+H]^+$
69	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.66 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.30-2.13 (m, 3H), 1.93-1.82 (m, 1H)。LCMS: m/z 409.2 $[M+H]^+$

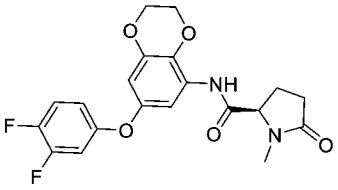
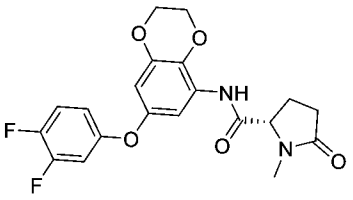
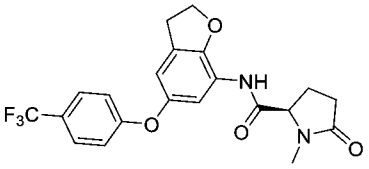
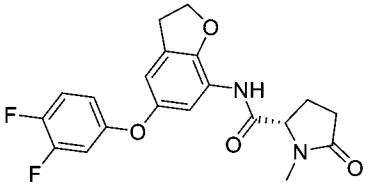
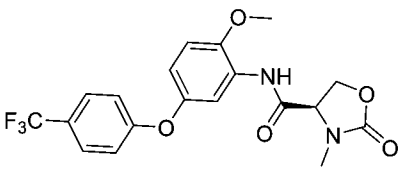
70	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.65 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.31-2.15 (m, 3H), 1.95-1.82 (m, 1H)。LCMS: m/z 409.2 $[M+H]^+$
71	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及N-甲基丙胺酸鋰1,1-二氧化物	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.95 (dd, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.07 (dd, 1H), 2.70 (s, 3H)。LCMS: m/z 431.2 $[M+H]^+$
72	 起始物質：2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及N-甲基丙胺酸鋰1,1-二氧化物	純化方法C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.95 (dd, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.07 (dd, 1H), 2.70 (s, 3H)。LCMS: m/z 431.0 $[M+H]^+$
73	 起始物質：4-氟-5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧基苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.16 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.56-6.46 (m, 2H), 4.28 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.31-2.04 (m, 3H), 2.00-1.88 (m, 1H)。LCMS: m/z 375.0 $[M-H]^-$
74	 起始物質：4-甲氧基-N1-(4-(三氟甲基)苯基)苯-1,3-二胺及-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.02 (dd, 3H), 6.94 (dd, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.34-2.15 (m, 3H), 1.98-1.82 (m, 1H)。LCMS: m/z 408.2 $[M+H]^+$
75	 起始物質：2-氟-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.12 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.82 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.64-2.40 (m, 3H), 2.22-2.13 (m, 1H)。LCMS: m/z 397.2 $[M+H]^+$

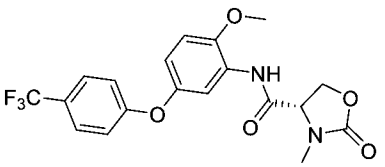
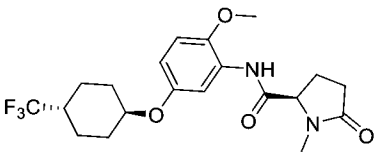
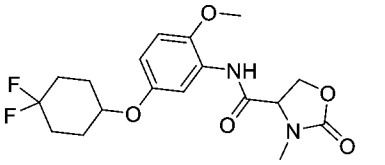
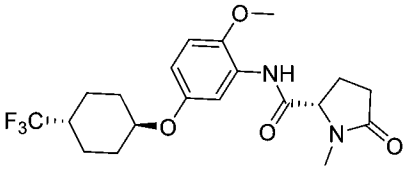
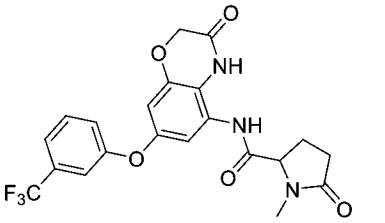
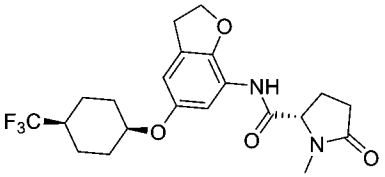
	啶-2-甲酸	
76	 起始物質：2-氟-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 8.12 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (dd, 2H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.82 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 2.65-2.39 (m, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H)。LCMS: m/z 383.2 $[M+H]^+$
77	 起始物質：5-(3,5-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺HCl及1-乙醯基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.76 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.98-6.85 (m, 2H), 6.67-6.58 (m, 2H), 5.07 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.34-1.82 (m, 3H)。LCMS: m/z 405.2 $[M+H]^+$
78	 起始物質：5-(3,5-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺HCl及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.67 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.64 (dd, 2H), 4.47 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.93-1.79 (m, 1H)。LCMS: m/z 377.0 $[M+H]^+$
79	 起始物質：5-(2,5-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.32 (s, 1H), 7.97-7.82 (m, 2H), 7.53-7.35 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.83 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.25-2.03 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 1H)。LCMS: m/z 363.0 $[M+H]^+$
80	 起始物質：7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺HCl及3-側氧基四氫-1H-吡咘-7a(5H)-甲酸鋰	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.90 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.53 (d, 1H), 4.35-4.24 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 3H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H)。LCMS: m/z 463.2 $[M+H]^+$

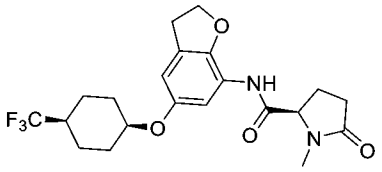
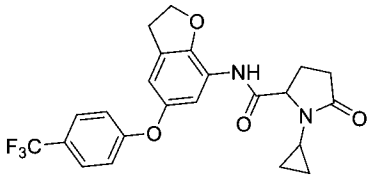
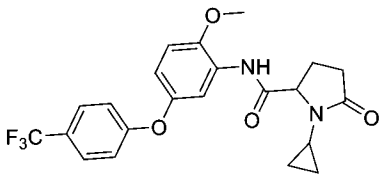
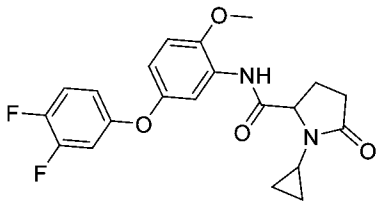
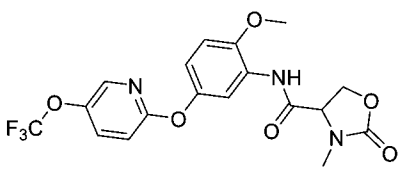
81	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-異丙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ: 8.51 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.09 (dd, 3H), 6.88 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 2.58-2.44 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.10 (d, 3H)。LCMS: m/z 437.2 $[M+H]^+$
82	 起始物質：5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及1-異丙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ: 8.49 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.31-7.18 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.99-6.88 (m, 1H), 6.85-6.73 (m, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.24-4.10 (m, 1H), 3.92 (d, 3H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.40 -.24 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 3H), 1.13-1.04 (m, 3H)。LCMS: m/z 405.2 $[M+H]^+$
83	 起始物質：2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.91 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (dd, 1H), 4.29 (dd, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.45-2.20 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 1H)。LCMS: m/z 447.0 $[M+H]^+$
84	 起始物質：2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.91 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.08-7.97 (m, 2H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 4.28 (d, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.39-2.21 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H)。LCMS: m/z 447.0 $[M+H]^+$
85	 起始物質：5-(3,4-二氟苯氧基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.79 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.90-7.79 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 2H), 4.20 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.44-2.24 (m, 3H), 2.02-1.89 (m, 1H)。LCMS: m/z 427.0 $[M+H]^+$

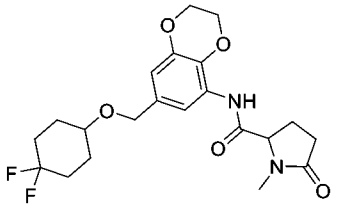
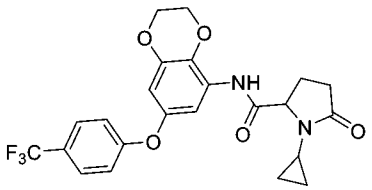
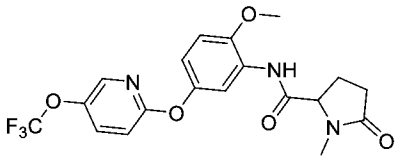
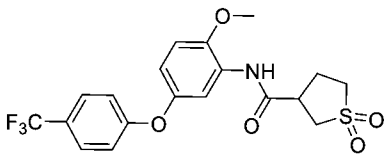
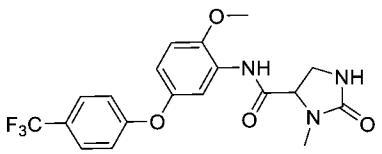
86	 起始物質：5-(3,4-二氟苯氧基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法C. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.61 (s, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 6.21 (d, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 3H), 1.75-1.66 (m, 1H)。 LCMS: m/z 427.0 $[M+H]^+$
87	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.83 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.97-6.89 (m, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。 LCMS: m/z 411.0 $[M+H]^+$
88	 起始物質：5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.79 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.47-7.35 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。LCMS: m/z 379.0 $[M+H]^+$
89	 起始物質：5-((3,4-二氟苯氧基)甲基)-2-甲氧基苯胺HCl及3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.71 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.29-7.17 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.66 (dd, 1H), 4.44 (t, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)。LCMS: m/z 391.0 $[M-H]^-$
90	 起始物質：5-((3-氟苯氧基)甲基)-2-甲氧基苯胺HCl及3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸	純化方法C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.71 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.91-6.82 (m, 2H), 6.80-6.72 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.75 (s, 3H) 。LCMS: m/z 375.2 $[M+H]^+$
91		純化方法C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.84 (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (dd, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 3.89 (s,

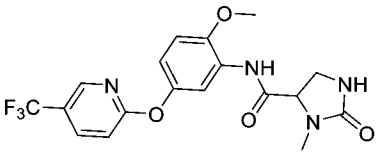
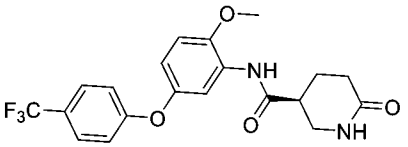
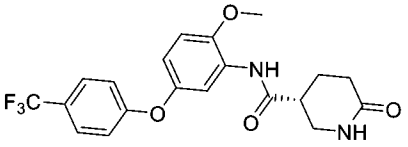
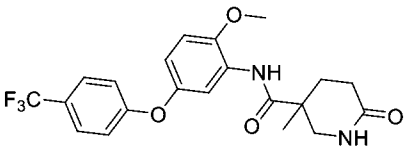
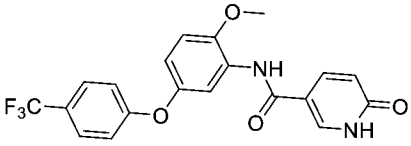
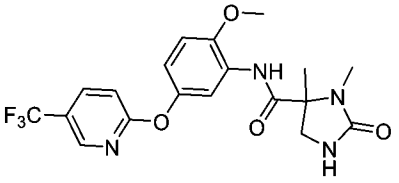
	起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-甲基-5-硫酮基吡咯啶-2-甲酸	3H), 3.07 (s, 3H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 1H)。LCMS: m/z 425.0 $[M+H]^+$
92	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及5-硫酮基吡咯啶-2-甲酸鋰	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.30 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.75 (q, 2H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H)。LCMS: m/z 411.1 $[M+H]^+$
93	 起始物質：5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及(R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.62 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.48-7.36 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.35-2.13 (m, 3H), 1.94-1.81 (m, 1H)。LCMS: m/z 377.2 $[M+H]^+$
94	 起始物質：5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.62 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.30-2.14 (m, 3H), 1.92-1.77 (m, 1H)。LCMS: m/z 377.2 $[M+H]^+$
95	 起始物質：5-((3,4-二氟苯氧基)甲基)-2-甲氧基苯胺HCl及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.50 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.38-7.25 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.46-4.38 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.33-2.12 (m, 3H), 1.93-1.82 (m, 1H)。LCMS: m/z 391.2 $[M+H]^+$
96	 起始物質：5-(雙環[2.2.1]庚-2-基氧基)-2-甲氧基苯胺HCl及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.45 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 4.50-4.38 (m, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.36-2.15 (m, 5H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.61-1.33 (m, 4H), 1.24-1.02 (m, 3H)。LCMS: m/z 359.2 $[M+H]^+$

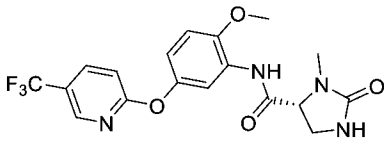
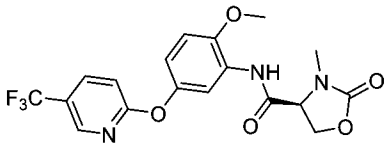
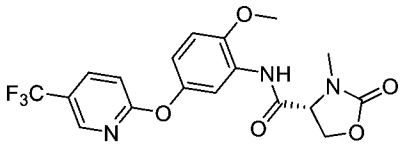
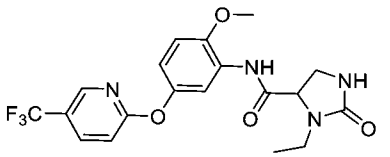
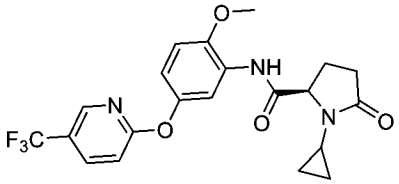
97	 起始物質：7-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺HCl及(R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 7.46-7.28 (m, 2H), 7.12-7.01 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.35-4.24 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.34-2.13 (m, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H)。LCMS: m/z 405.0 [M+H]$^+$
98	 起始物質：7-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺HCl及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.14-6.99 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.36-4.22 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.28-2.14 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 1H)。LCMS: m/z 405.0 [M+H]$^+$
99	 起始物質：5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及(R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.95 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.40 (d, 1H), 3.25 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H)。LCMS: m/z 421.2 [M+H]$^+$
100	 起始物質：5-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法F. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.91 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.40 (q, 1H), 7.14-6.97 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 4.63 (t, 2H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.29-2.13 (m, 3H), 1.93-1.81 (m, 1H)。LCMS: m/z 389.0 [M+H]$^+$
101	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(R)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸鋰	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.83 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.94 (dd, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.18 (dd, 1H), 2.73 (s, 3H)。LCMS: m/z 411.0 [M+H]$^+$

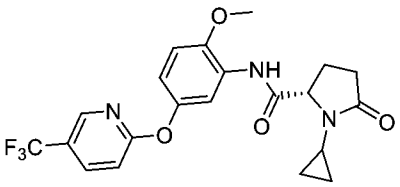
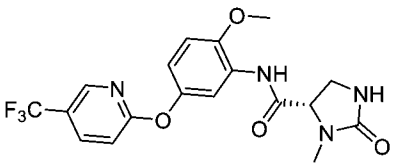
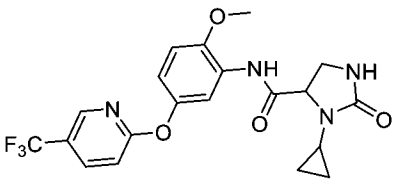
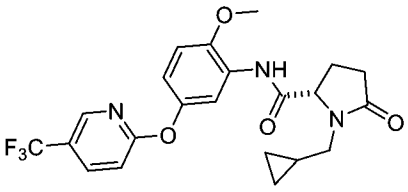
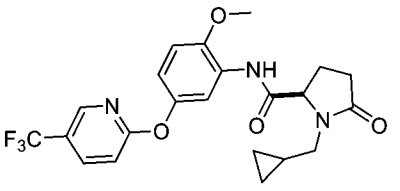
102	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(S)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸鋰	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.83 (s, 1H), 7.96-7.86 (m, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.94 (dd, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。LCMS: m/z 411.0 $[M+H]^+$
103	 起始物質：2-甲氧基-5-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺及(R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.46 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.37-2.15 (m, 4H), 2.10 (d, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.49-1.31 (m, 4H)。LCMS: m/z 415.0 $[M+H]^+$
104	 起始物質：5-((4,4-二氟環己基)氧基)-2-甲氧基苯胺HCl及3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸	純化方法C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.74-4.62 (m, 1H), 4.49-4.37 (m, 2H), 4.19 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.06-1.76 (m, 8H)。LCMS: m/z 385.2 $[M+H]^+$
105	 起始物質：2-甲氧基-5-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.46 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.35-2.16 (m, 4H), 2.10 (d, 2H), 1.95-1.84 (m, 3H), 1.39 (q, 4H)。LCMS: m/z 415.0 $[M+H]^+$
106	 起始物質：5-胺基-7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3(4H)-酮及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.40 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.28 (d, 3H), 7.11 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.32-4.26 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.33-2.11 (m, 5H), 2.07-1.94 (m, 1H)。LCMS: m/z 450.0 $[M+H]^+$
107		純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.75 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.46-4.34 (m, 2H), 3.18 (t, 2H),

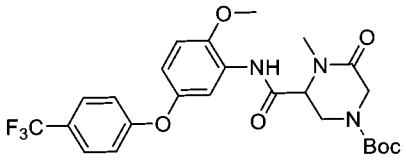
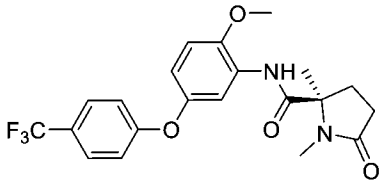
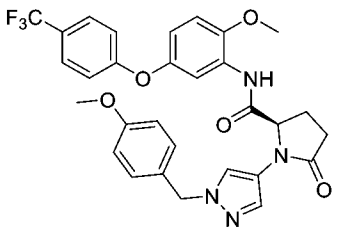
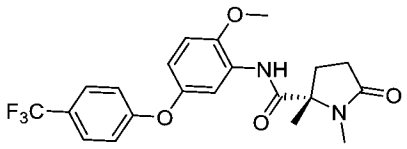
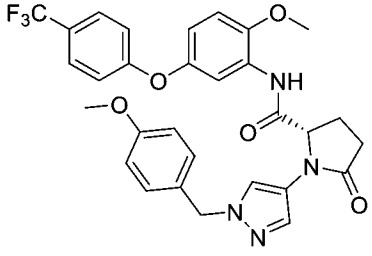
	起始物質：5-(((順)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	2.65 (s, 3H), 2.40-2.16 (m, 4H), 2.03-1.83 (m, 3H), 1.69-1.49 (m, 6H)。LCMS: m/z 427.2 $[M+H]^+$
108	 起始物質：5-(((順)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及(R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.75 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.48-4.32 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.39-2.17 (m, 5H), 1.97 (d, 2H), 1.89 (d, 1H), 1.68-1.54 (m, 6H)。LCMS: m/z 427.2 $[M+H]^+$
109	 起始物質：5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及1-環丙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.93 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.66 (t, 2H), 4.40 (d, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.36-2.05 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 1H), 0.77-0.40 (m, 4H)。LCMS: m/z 447.0 $[M+H]^+$
110	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-環丙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.65 (s, 1H), 7.95-7.84 (m, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 1H), 0.74-0.46 (m, 4H)。LCMS: m/z 435.2 $[M+H]^+$
111	 起始物質：5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及1-環丙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法E. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.61 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.81-6.70 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 1H), 0.75-0.48 (m, 4H)。LCMS: m/z 403.2 $[M+H]^+$
112	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及3-甲基	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.79 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。LCMS: m/z 428.2 $[M+H]^+$

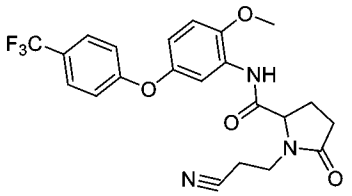
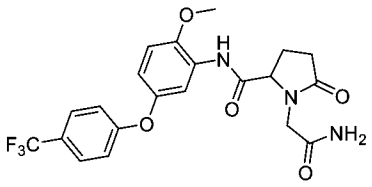
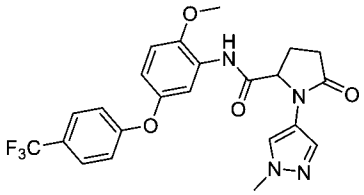
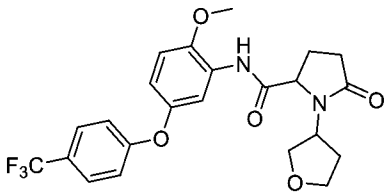
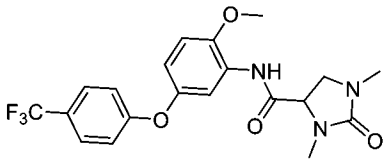
	-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸	
113	 起始物質：7-(((4,4-二氟環己基)氧基)甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.54 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.32-4.23 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.33-2.14 (m, 3H), 1.98-1.64 (m, 9H)。LCMS: m/z 425.0 [M+H]$^+$
114	 起始物質：7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺HCl及1-環丙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.70 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.41-4.27 (m, 4H), 2.41-2.11 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 1H), 0.78-0.43 (m, 4H)。LCMS: m/z 463.2 [M+H]$^+$
115	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法E. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.62 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.11 (dd, 2H), 6.93 (dd, 1H), 4.53-4.41 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.16 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 1H)。LCMS: m/z 426.2 [M+H]$^+$
116	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及四氫噻吩-3-甲酸1,1-二氧化物	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.62 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.11 (dd, 2H), 6.93 (dd, 1H), 4.53-4.41 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.16 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 1H)。LCMS: m/z 430.2 [M+H]$^+$
117	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.51 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.49-6.44 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.62 (s, 3H)。LCMS: m/z 410.2 [M+H]$^+$

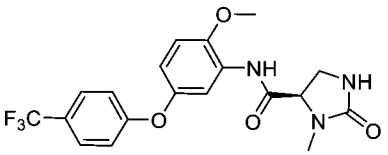
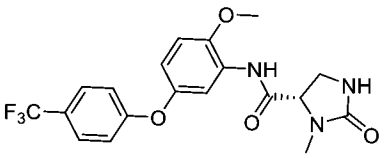
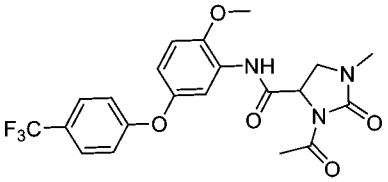
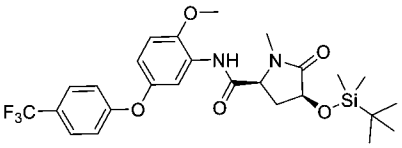
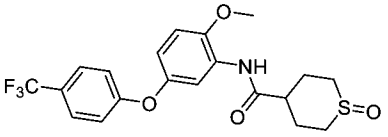
118	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.49 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.62 (s, 3H)。LCMS: m/z 411.0 $[M+H]^+$
119	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(S)-6-側氧基哌啶-3-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.44 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.09 (dd, 3H), 6.89 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.09-2.94 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H)。LCMS: m/z 409.2 $[M+H]^+$
120	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(R)-6-側氧基哌啶-3-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.45 (s, 1H), 7.91-7.84 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.09 (dd, 3H), 6.89 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.31-3.17 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 1H)。LCMS: m/z 409.2 $[M+H]^+$
121	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及3-甲基-6-側氧基哌啶-3-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.85 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.95 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 2.24-2.14 (m, 3H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.26 (s, 3H)。LCMS: m/z 423.0 $[M+H]^+$
122	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.06 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.97 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 3.86 (s, 3H)。LCMS: m/z 423.0 $[M+H]^+$
123	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及3,4-二甲	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.90 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.17 (dd, 2H), 6.97 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.43 (d, 1H), 3.20 (d, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)。LCMS: m/z 425.2 $[M+H]^+$

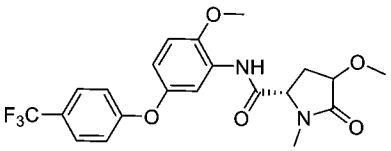
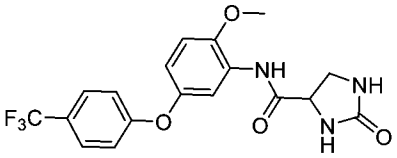
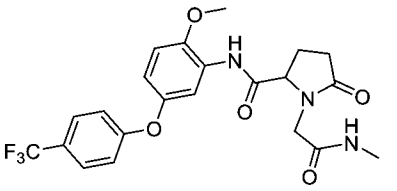
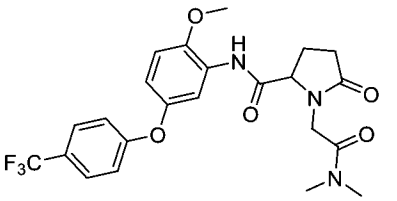
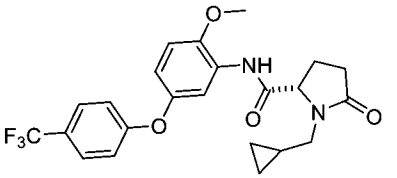
	基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	
124	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(R)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.02-6.86 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.45-4.25 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (t, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.62 (d, 3H)。LCMS: m/z 411.0 $[M+H]^+$
125	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(S)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸鋰	純化方法A ^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ: 8.59 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 4.54-4.44 (m, 2H), 4.31-4.21 (m, 1H)。LCMS: m/z 412.0 $[M+H]^+$
126	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(R)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸鋰	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.79 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。LCMS: m/z 412.0 $[M+H]^+$
127	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及3-乙基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.46 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.49 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (t, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.87 (dq, 1H), 0.98 (t, 3H)。LCMS: m/z 425.0 $[M+H]^+$
128	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(R)-1-環丙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法F. ^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ: 8.51-8.41 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 1H), 0.86 - 0.68 (m, 2H), 0.67 - 0.48 (m, 2H)。LCMS: m/z 436.1 $[M+H]^+$

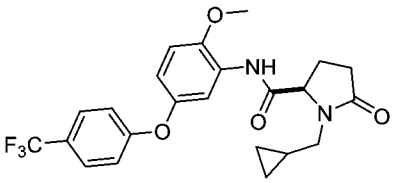
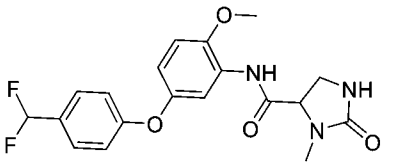
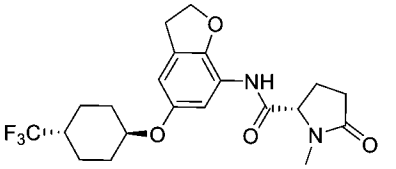
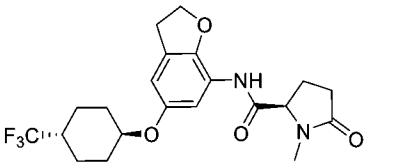
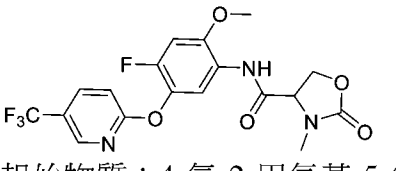
129	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(S)-1-環丙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27-8.15 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 1H), 0.79-0.67 (m, 1H), 0.67-0.47 (m, 3H)。LCMS: m/z 436.2 $[M+H]^+$
130	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(S)-3-甲基-2-側氧基-咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.02-6.86 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.45-4.25 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (t, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.62 (d, 3H)。LCMS: m/z 411.0 $[M+H]^+$
131	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及3-環丙基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.49 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.16 (dd, 2H), 6.95 (dd, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.44 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.46 (t, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.43-2.30 (m, 1H), 0.66-0.44 (m, 4H)。LCMS: m/z 437.2 $[M+H]^+$
132	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及1-(環丙基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（外消旋）	純化方法A，繼之以方法I. 滯留時間14.3 min。 ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.65 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.26-8.13 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 4.77-4.55 (m, 1H), 2.62 (d, 1H), 2.33-2.13 (m, 2H), 1.94-1.74 (m, 1H), 0.81 (dq, 1H), 0.49-0.43 (m, 1H), 0.39-0.27 (m, 1H), 0.19-0.12 (m, 1H), 0.12-0.04 (m, 1H)。LCMS: m/z 450.2 $[M+H]^+$
133	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及1-(環丙基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（外消旋）	純化方法A，繼之以方法I. 滯留時間16.9 min。 ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.65 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.26-8.13 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 4.77-4.55 (m, 1H), 2.62 (d, 1H), 2.33-2.13 (m, 2H), 1.94-1.74 (m, 1H), 0.81 (dq, 1H), 0.49-0.43 (m, 1H), 0.39-0.27 (m, 1H), 0.19-0.12 (m, 1H), 0.12-0.04 (m,

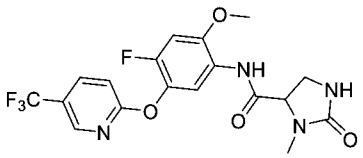
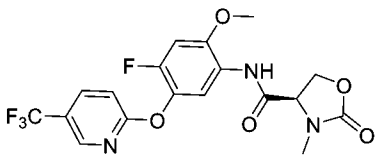
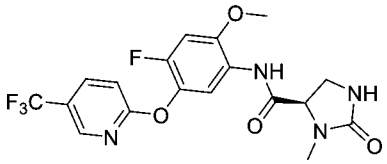
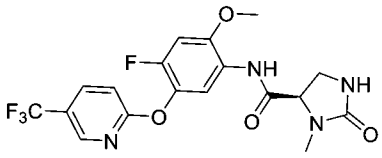
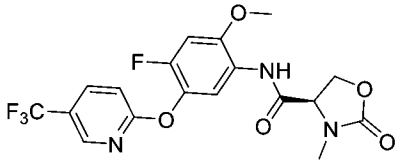
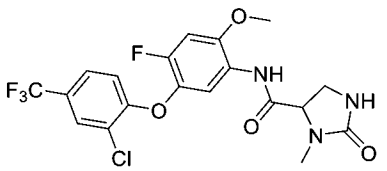
		1H)。LCMS: m/z 450.2 $[M+H]^+$
Int-279	 （中間物） 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及4-(三級丁氧羰基)-1-甲基-6-側氧基哌啡-2-甲酸鋰	LCMS: m/z 523.5 $[M+H]^+$
134	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(R)-1,2-二甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸鋰	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.83 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.97 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.30 (d, 2H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.48 (s, 3H)。LCMS: m/z 423.2 $[M+H]^+$
Int-280	 （中間物） 起始物質：(R)-1-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺	LCMS: m/z 479.0 $[M-H]^-$
135	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(S)-1,2-二甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.82 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.01-6.90 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.33-2.17 (m, 3H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.48 (s, 3H)。LCMS: m/z 423.2 $[M+H]^+$
Int-281	 （中間物） 起始物質：(S)-1-(1-(4-甲氧基苯甲	LCMS: m/z 579.2 $[M-H]^-$

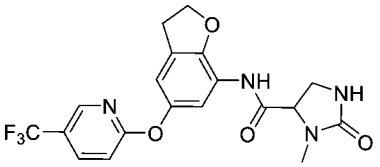
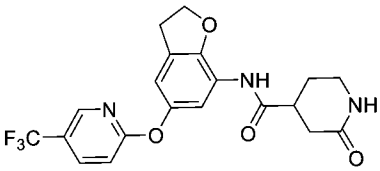
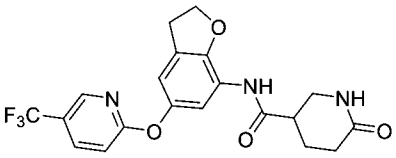
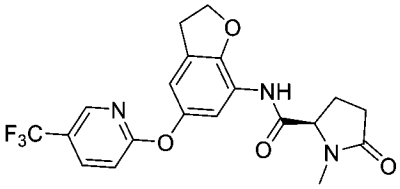
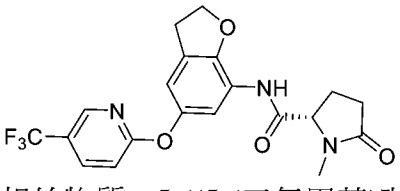
	基)-1H-吡唑-4-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺	
Int-282	 （中間物） 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-(2-氰乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	LCMS: m/z 446.0 $[M-H]^-$
136	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.75 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.23-7.03 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.24 (d, 1H), 2.42-2.21 (m, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H)。LCMS: m/z 552.0 $[M+H]^+$
137	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸 HCl	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.82 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.49-2.30 (m, 3H), 2.06 (q, 1H)。LCMS: m/z 475.0 $[M+H]^+$
138	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及5-側氧基-1-(四氫呋喃-3-基)吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.65 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.19-7.10 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.96-6.87 (m, 1H), 4.76-4.59 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.78-3.44 (m, 4H), 2.41-2.04 (m, 4H), 2.01-1.76 (m, 2H)。LCMS: m/z 465.0 $[M+H]^+$
139	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1,3-二甲基-2-側	純化方法D. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.57 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.11 (dd, 3H), 6.93 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (t, 1H), 3.19 (dd, 1H), 2.64 (d, 6H)。LCMS: m/z 424.0

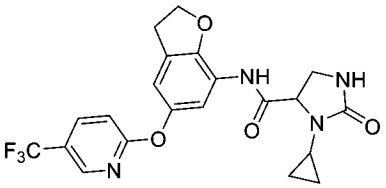
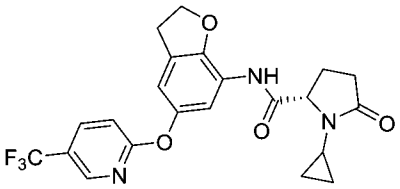
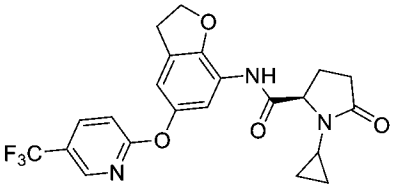
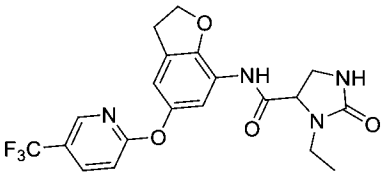
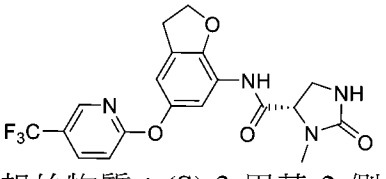
	氧基咪唑啶-4-甲酸鋰	$[M+H]^+$
140	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(R)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.52 (s, 1H), 7.93-7.83 (m, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.93 (dd, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.46-4.28 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (t, 1H), 3.22-3.09 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)。LCMS: m/z 410.0 $[M+H]^+$
141	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.52 (s, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.11 (dd, 3H), 6.93 (dd, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.47-4.29 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (t, 1H), 3.17 (d, 2H), 2.62 (s, 3H)。LCMS: m/z 410.1 $[M+H]^+$
142	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及3-乙醯基-1-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.79 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.91 (dd, 1H), 5.03 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (t, 1H), 3.30 (dd, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。LCMS: m/z 452.0 $[M+H]^+$
Int-283	 （中間物） 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(2S,4S)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	LCMS: m/z 539.2 $[M+H]^+$
Int-284	 （中間物） 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及四氫-2H-硫代哌喃-4-甲酸1-氧化物	LCMS: m/z 428.2 $[M+H]^+$

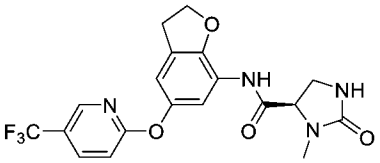
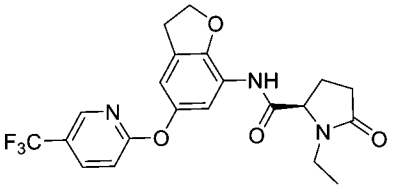
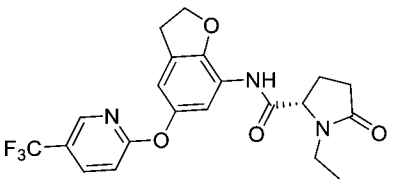
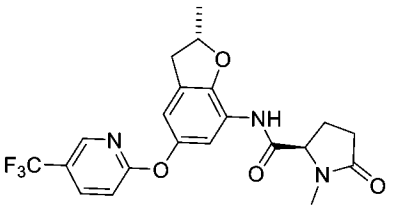
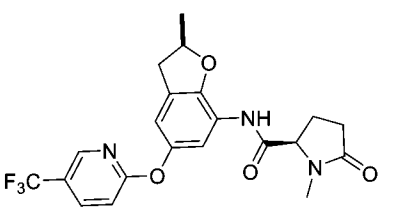
143	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(2S)-4-甲氧基-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ: 8.72-8.48 (m, 1H), 8.13-8.01 (m, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.18-7.03 (m, 2H), 6.95-6.80 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.84-2.75 (m, 3H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 1H)。LCMS: m/z 439.2 $[M+H]^+$
144	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.27 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.95-6.84 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 3.63 (t, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H)。LCMS: m/z 396.0 $[M+H]^+$
145	 起始物質：2-甲氧基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-(2-(甲胺基)-2-側氧基乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.73 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (d, 1H), 2.60-2.55 (m, 3H), 2.41-2.22 (m, 3H), 1.95-1.84 (m, 1H)。LCMS: m/z 466.2 $[M+H]^+$
146	 起始物質：2-甲氧基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-(2-(二甲胺基)-2-側氧基乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法F. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.67 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (dd, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (d, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.41-2.20 (m, 3H), 1.99-1.82 (m, 1H)。 LCMS: m/z 480.2 $[M+H]^+$
147	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-(環丙基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A，繼之以方法I. 滯留時間16.48 min。 ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.67 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.94-6.84 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 1H), 0.87-0.77 (m, 0H), 0.48-0.41 (m, 1H), 0.40-0.33 (m, 1H), 0.18-0.12 (m, 1H), 0.11-0.05 (m, 1H)。LCMS: m/z 449.2 $[M+H]^+$

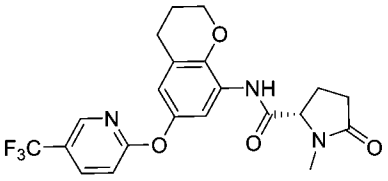
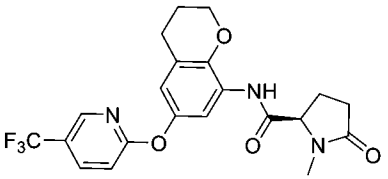
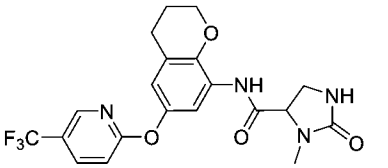
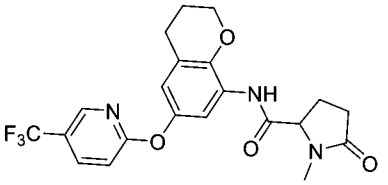
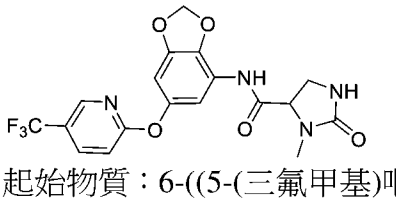
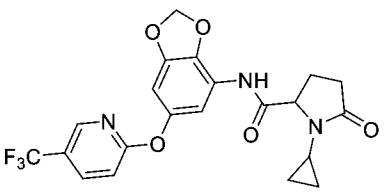
148	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-(環丙基甲基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A，繼之以方法I. 滯留時間26.11 min。 ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.67 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.94-6.84 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 1H), 0.87-0.77 (m, 0H), 0.48-0.41 (m, 1H), 0.40-0.33 (m, 1H), 0.18-0.12 (m, 1H), 0.11-0.05 (m, 1H)。LCMS: m/z 449.2 $[M+H]^+$
149	 起始物質：5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2-甲氧基苯胺及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ: 8.60 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.07 (d, 3H), 6.87 (dd, 1H), 6.79 (t, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.68 (t, 1H), 3.32 (t, 1H), 2.78 (s, 3H)。LCMS: m/z 390.1 $[M-H]^-$
150	 起始物質：5-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.74 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.17-3.89 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 1.55-1.20 (m, 4H)。LCMS: m/z 427.2 $[M+H]^+$
151	 起始物質：5-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及(R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.74 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.16-4.01 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.36-2.13 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.51-1.20 (m, 4H)。LCMS: m/z 427.2 $[M+H]^+$
152	 起始物質：4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺HCl及3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.21-4.10 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。LCMS: m/z 430.0 $[M+H]^+$

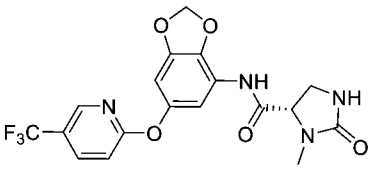
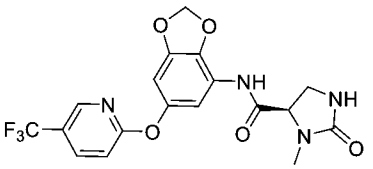
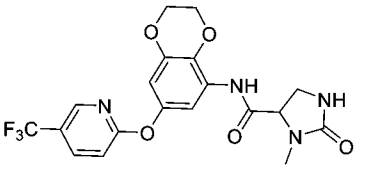
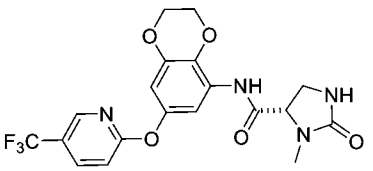
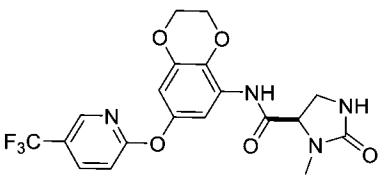
153	 起始物質：4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺HCl及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.53 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.43-4.26 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.53 (t, 1H), 3.16 (t, 1H), 2.62 (s, 3H)。LCMS: m/z 429.2 $[M+H]^+$
154	 起始物質：4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺HCl及(R)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸鋰	純化方法A. 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.82 (s, 1H), 8.57-8.50 (m, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.73 (s, 3H) 。LCMS: m/z 430.0 $[M+H]^+$
155	 起始物質：4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺HCl及(R)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.50 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (t, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.60 (s, 3H)。LCMS: m/z 429.2 $[M+H]^+$
156	 起始物質：4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺HCl及(S)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.50 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.53 (t, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.62 (s, 3H)。LCMS: m/z 429.0 $[M+H]^+$
157	 起始物質：4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺HCl及(S)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸鋰	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.82 (s, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。LCMS: m/z 430.0 $[M+H]^+$
158	 起始物質：5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.58 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.36 (dd, 1H), 3.90 (s,

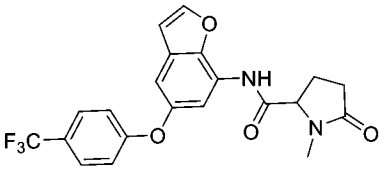
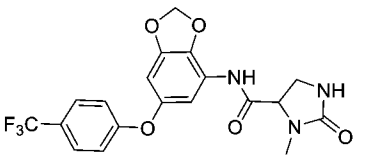
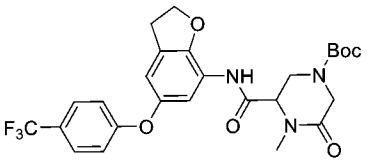
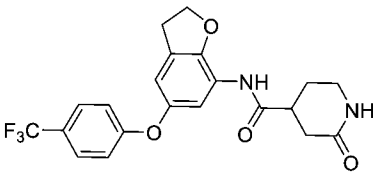
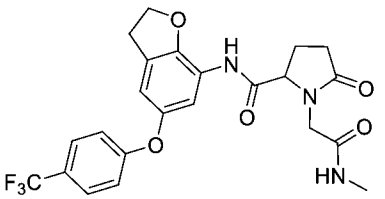
	氧基)-4-氟-2-甲氧基苯胺HCl及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	3H), 3.52 (t, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.61 (s, 3H)。LCMS: m/z 462.0 $[M+H]^+$
159	 起始物質：5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.35 (dd, 1H), 3.51 (t, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.60 (s, 3H)。LCMS: m/z 423.0 $[M+H]^+$
160	 起始物質：5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及2-側氧基哌啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.63 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.19-2.89 (m, 3H), 2.24 (d, 2H), 2.02-1.57 (m, 2H)。LCMS: m/z 422.2 $[M+H]^+$
161	 起始物質：5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及6-側氧基哌啶-3-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.62 (t, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.97-1.70 (m, 2H)。LCMS: m/z 422.2 $[M+H]^+$
162	 起始物質：5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及(R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.91 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.25 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.36-2.10 (m, 3H), 1.99-1.73 (m, 1H)。LCMS: m/z 422.0 $[M+H]^+$
163	 起始物質：5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.91 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.24 (d, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.33-2.14 (m, 3H), 1.86 (m, 1H)。LCMS: m/z 422.0 $[M+H]^+$

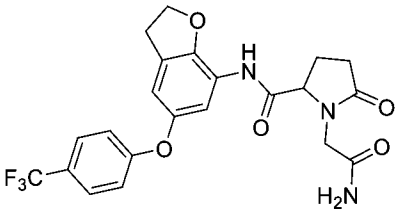
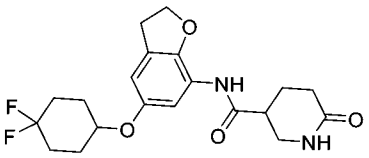
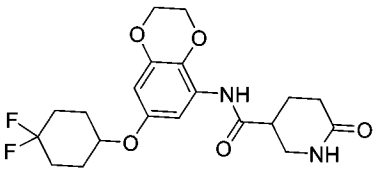
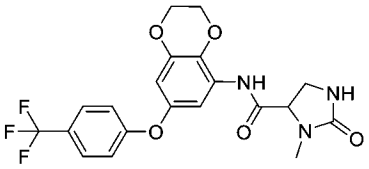
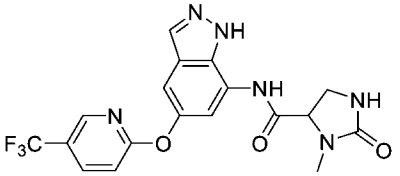
164	 起始物質：5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及3-環丙基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.79 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.44-4.35 (m, 1H), 3.43 (t, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 0.62-0.52 (m, 2H), 0.49 (m, 2H)。LCMS: m/z 449.0 $[M+H]^+$
165	 起始物質：5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺及(S)-1-環丙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸鋰	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ: 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.70 (t, 2H), 4.22 (d, 1H), 3.31 (t, 2H), 2.60-2.22 (m, 4H), 0.89-0.66 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)。LCMS: m/z 448.0 $[M+H]^+$
166	 起始物質：5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺及(R)-1-環丙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸鋰	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ: 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.70 (t, 2H), 4.22 (d, 1H), 3.31 (t, 2H), 2.60-2.22 (m, 4H), 0.89-0.66 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)。LCMS: m/z 448.2 $[M+H]^+$
167	 起始物質：5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及3-乙基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.80 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.49 (dd, 1H), 3.49 (t, 1H), 3.38-3.20 (m, 3H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.84 (dq, 1H), 0.98 (t, 3H)。LCMS: m/z 437.2 $[M+H]^+$
168	 起始物質：(S)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸及5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.75 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.92-6.82 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.63 (t, 2H), 4.33 (dd, 1H), 3.49 (t, 1H), 3.23 (t, 2H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.59 (s, 4H)。LCMS: m/z 423.0 $[M+H]^+$

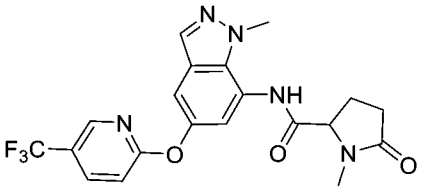
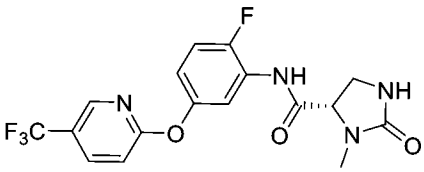
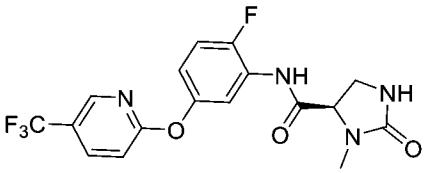
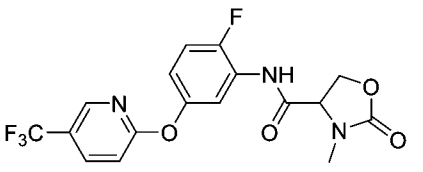
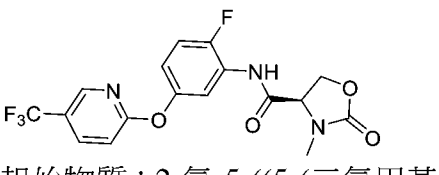
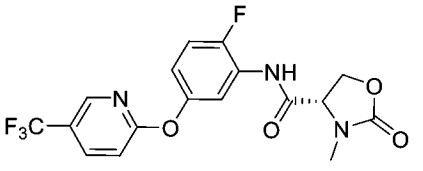
169	 起始物質：(R)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸及5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.75 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.92-6.83 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.63 (t, 2H), 4.33 (dd, 1H), 3.49 (t, 1H), 3.23 (t, 3H), 3.13 (dd, 1H), 2.58 (s, 3H)。LCMS: m/z 423.0 $[M+H]^+$
170	 起始物質：5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺及(R)-1-乙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.91 (s, 1H), 8.67-8.48 (m, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.53-4.39 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.23 (t, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.33-2.05 (m, 3H), 1.97-1.75 (m, 1H), 0.98 (t, 3H)。LCMS: m/z 436.2 $[M+H]^+$
171	 起始物質：5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺及1-(S)-1-乙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.91 (s, 1H), 8.53 (t, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.64 (t, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.23 (t, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.32-2.05 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 0.98 (t, 3H)。LCMS: m/z 436.2 $[M+H]^+$
172	 起始物質：2-甲基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺及(R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A，繼之以方法I. 滯留時間7.23 min。 ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.85 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.02 (q, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.29-2.12 (m, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.46 (d, 3H)。LCMS: m/z 436.2 $[M+H]^+$
173	 起始物質：2-甲基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺及(R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A，繼之以方法I. 滯留時間11.33 min。 ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.02 (q, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.45 (d, 3H)。LCMS: m/z 436.2 $[M+H]^+$

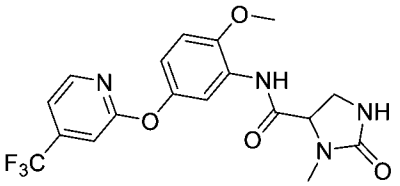
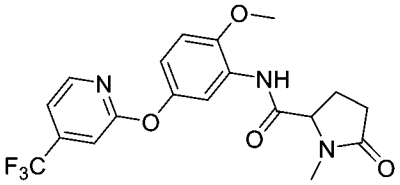
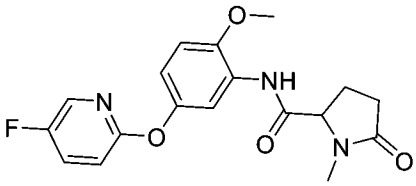
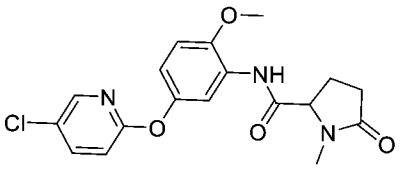
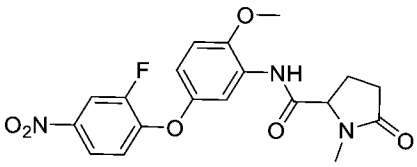
174	 起始物質：6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)吭烷-8-胺及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 8.42 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.32 (t, 2H), 2.85 (m, 5H), 2.55-2.34 (m, 3H), 2.13-2.00 (m, 3H)。 LCMS: m/z 436.0 $[M+H]^+$
175	 起始物質：6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)吭烷-8-胺及(R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 8.42 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.32 (t, 2H), 2.85 (m, 5H), 2.55-2.34 (m, 3H), 2.13-2.00 (m, 3H)。 LCMS: m/z 436.0 [M+H]+
176	 起始物質：6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)吭烷-8-胺及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.37 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.53 (t, 1H), 3.14 (t, 1H), 2.76 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.96 (t, 2H)。 LCMS: m/z 437.2 $[M+H]^+$
177	 起始物質：6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)吭烷-8-胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 8.42 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.35-4.28 (m, 2H), 2.83 (m, 5H), 2.55-2.33 (m, 3H), 2.11-2.00 (m, 3H)。 LCMS: m/z 436.4 $[M+H]^+$
178	 起始物質：6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-胺及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.10 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.25-8.16 (m, 1H), 7.26-7.11 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.35-4.24 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.61 (s, 3H)。LCMS: m/z 425.0 $[M+H]^+$
179		純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.17 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.27-8.14 (m, 1H), 7.27-7.14 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.14 (d, 2H), 4.47-4.17 (m, 1H),

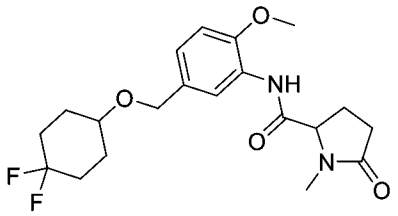
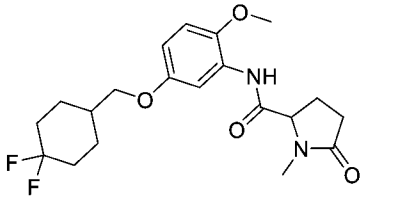
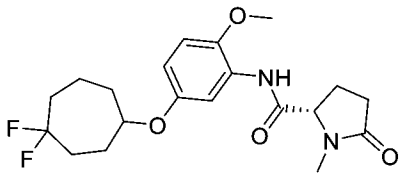
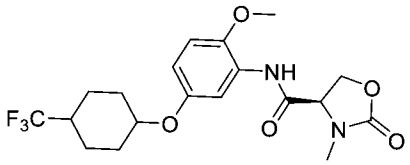
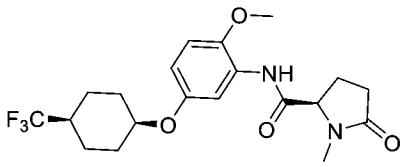
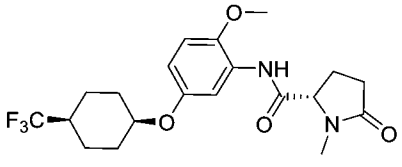
	起始物質：6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-胺及1-環丙基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	2.46-2.36 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 1H), 0.77-0.67 (m, 1H), 0.66-0.58 (m, 1H), 0.57-0.46 (m, 2H)。LCMS: m/z 450.2 $[M+H]^+$
180	 起始物質：6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-胺及(S)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.06 (s, 1H), 8.64-8.53 (m, 1H), 8.25-8.08 (m, 1H), 7.28-7.11 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.47-4.14 (m, 1H), 3.69-3.47 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.61 (s, 3H)。LCMS: m/z 425.0 $[M+H]^+$
181	 起始物質：6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-胺及(R)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.08 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.29-8.10 (m, 1H), 7.28-7.07 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.35-4.21 (m, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.16 (t, 1H), 2.61 (s, 3H)。LCMS: m/z 425.5 $[M+H]^+$
182	 起始物質：7-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺HCl及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.53 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.43-4.26 (m, 5H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.61 (s, 3H)。LCMS: m/z 439.0 $[M+H]^+$
183	 起始物質：7-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺HCl及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法B，繼之以方法H. 滯留時間8.02 min。LCMS: m/z 439.0 $[M+H]^+$
184	 起始物質：7-((5-(三氟甲基)吡啶-2-	純化方法B，繼之以方法H. 滯留時間12.86 min。LCMS: m/z 439.0 $[M+H]^+$

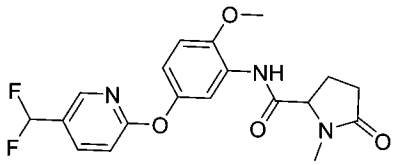
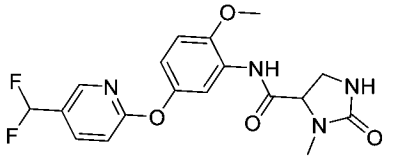
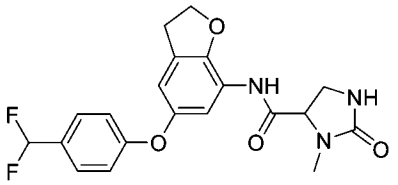
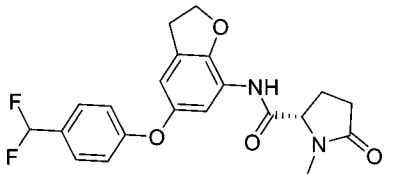
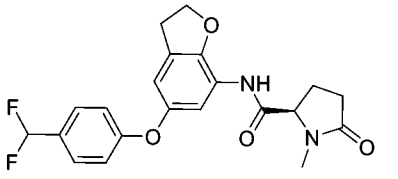
	基)氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺HCl及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	
185	 起始物質：5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并呋喃-7-胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.62 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.35-2.19 (m, 3H), 2.01-1.90 (m, 1H)。LCMS: m/z 419.2 $[M+H]^+$
186	 起始物質：6-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-胺及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.10 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.36-4.20 (m, 1H), 3.51 (t, 1H), 3.16 (t, 1H), 2.60 (s, 3H)。LCMS: LCMS: m/z 424.0 $[M+H]^+$
Int-285	 （中間物） 起始物質：5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及4-(三級丁氧羰基)-1-甲基-6-側氧基哌啡-2-甲酸鋰	LCMS: m/z 534.2 $[M-H]^-$
187	 起始物質：5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及2-側氧基哌啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.65 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.64 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.16-2.92 (m, 3H), 2.25 (d, 2H), 2.03-1.80 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 1H)。LCMS: m/z 421.2 $[M+H]^+$
188	 起始物質：5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及1-(2-(甲胺基)-2-側氧基乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.99 (s, 1H), 7.94-7.81 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.64 (t, 2H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.28-3.20 (m, 3H), 2.57 (d, 3H), 2.36-2.22 (m, 3H), 1.95-1.83 (m, 1H)。LCMS: m/z 478.0 $[M+H]^+$

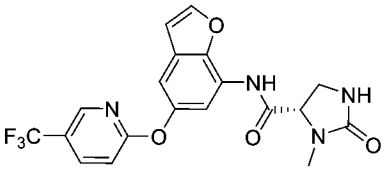
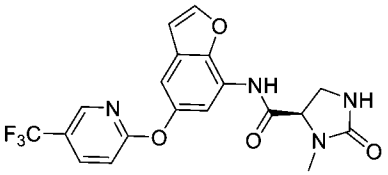
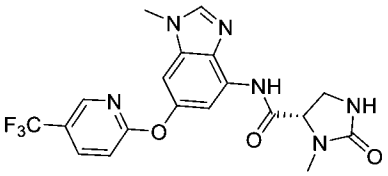
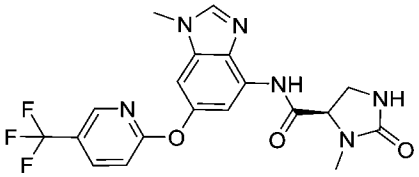
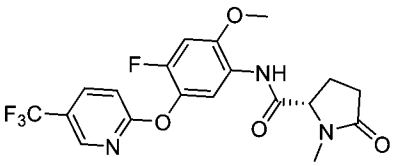
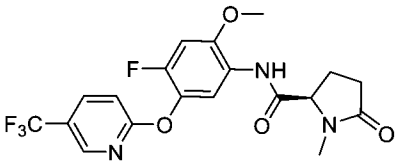
189	 起始物質：5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.99 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.27-3.15 (m, 3H), 2.34-2.17 (m, 3H), 1.93-1.80 (m, 1H)。LCMS: m/z 464.0 $[M+H]^+$
190	 起始物質：5-((4,4-二氟環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及6-側氧基哌啶-3-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.52 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.17 (t, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.27-1.62 (m, 12H)。LCMS: m/z 395.2 $[M+H]^+$
191	 起始物質：7-((4,4-二氟環己基)氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺HCl及6-側氧基哌啶-3-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.30 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.24 (s, 4H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.08-1.67 (m, 8H)。 LCMS: m/z 411.2 $[M+H]^+$
192	 起始物質：7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-胺HCl及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.57 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.43-4.26 (m, 5H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.60 (s, 3H)。 LCMS: m/z 438.0 $[M+H]^+$
193	 起始物質：5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-吲唑-7-胺及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 8.43 (s, 1H), 8.15-8.07 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 3.80 (t, 1H), 3.56 (t, 1H), 2.87 (s, 3H)。LCMS: m/z 421.0 $[M+H]^+$

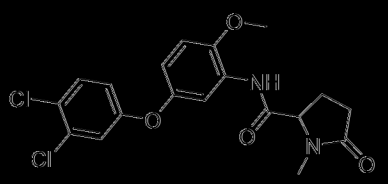
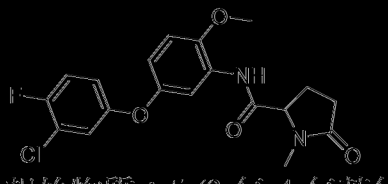
194	 起始物質：1-甲基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-吲唑-7-胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.56-4.47 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.63-2.35 (m, 3H), 2.26-2.05 (m, 2H)。 LCMS: m/z 434.0 $[M+H]^+$
195	 起始物質：2-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(S)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.10 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.84-7.75 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.09-6.96 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.34 (dd, 1H), 3.53 (t, 1H), 3.18 (t, 1H), 2.61 (s, 3H)。LCMS: m/z 399.0 $[M+H]^+$
196	 起始物質：2-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(R)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.10 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.84-7.72 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.34 (dd, 1H), 3.53 (t, 1H), 3.18 (t, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 3H)。LCMS: m/z 399.1 $[M+H]^+$
197	 起始物質：2-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺HCl及3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.32 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28-8.21 (m, 1H), 7.92-7.85 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.23 (dd, 1H), 2.75 (s, 3H)。LCMS: m/z 400.0 $[M+H]^+$
198	 起始物質：2-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺HCl及(R)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.32 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.93-7.81 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.11-6.99 (m, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.23 (dd, 1H), 2.75 (s, 3H)。LCMS: m/z 400.0 $[M+H]^+$
199	 起始物質：2-氟-5-((5-(三氟甲基)吡	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.32 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28-8.21 (m, 1H), 7.92-7.85 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.23 (dd, 1H),

	啶-2-基)氧基)苯胺HCl及(S)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸	2.75 (s, 3H)。LCMS: m/z 400.0 $[M+H]^+$
200	 起始物質：2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.47 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (t, 1H), 3.16 (t, 1H), 2.62 (s, 3H)。LCMS: m/z 411.0 $[M+H]^+$
201	 起始物質：2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.62 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 3H), 1.92-1.85 (m, 1H)。LCMS: m/z 410.0 $[M+H]^+$
202	 起始物質：5-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.59 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.31-2.13 (m, 3H), 1.96-1.83 (m, 1H)。LCMS: m/z 358.0 $[M-H]^-$
203	 起始物質：5-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.61 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.07 (dd, 2H), 6.90 (dd, 1H), 4.54-4.38 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.36-2.11 (m, 3H), 1.99-1.78 (m, 1H)。LCMS: m/z 376.0 $[M+H]^+$
204	 起始物質：5-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. LCMS: m/z 404.0 $[M+H]^+$

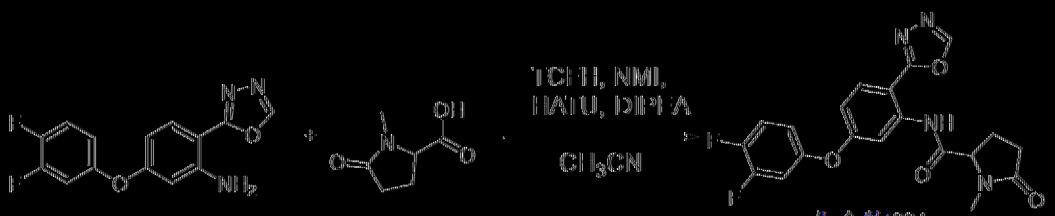
205	 起始物質：5-(((4,4-二氟環己基)氧基)甲基)-2-甲氧基苯胺HCl及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法F. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.45 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.15 (m, 3H), 2.01-1.64 (m, 9H)。LCMS: m/z 397.2 $[M+H]^+$
206	 起始物質：5-((4,4-二氟環己基)甲氧基)-2-甲氧基苯胺HCl及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.46 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.76 (d, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.34-2.15 (m, 3H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.94-1.73 (m, 6H), 1.31 (q, 2H)。LCMS: m/z 397.2 $[M+H]^+$
207	 起始物質：5-((4,4-二氟環庚基)氧基)-2-甲氧基苯胺及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ: 8.35 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 4.56-4.41 (m, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.46-2.03 (m, 11H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 1H)。LCMS: m/z 397.2 $[M+H]^+$
208	 起始物質：2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺及(R)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲酸鋰	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.54 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.03-6.92 (m, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.50-4.09 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.73-1.53 (m, 3H), 1.41 (q, 2H)。LCMS: m/z 417.2 $[M+H]^+$
209	 起始物質：2-甲氧基-5-(((順)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺及(R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.46 (s, 1H), 7.76-7.63 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.52-4.39 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.42-2.15 (m, 4H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.72-1.51 (m, 6H)。LCMS: m/z 415.0 $[M+H]^+$
210		純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.43 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.44 (q,

	起始物質：2-甲氧基-5-(((順)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	1H), 3.80 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.44-2.14 (m, 4H), 2.02-1.84 (m, 3H), 1.72-1.51 (m, 6H)。LCMS: m/z 413.1 [M-H]$^-$
211	 起始物質：5-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.63 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.27-6.88 (m, 4H), 4.56-4.40 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.37-2.11 (m, 3H), 1.98-1.77 (m, 1H)。LCMS: m/z 392.0 [M+H]$^+$
212	 起始物質：5-((5-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10-7.99 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.26-6.89 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (t, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.62 (s, 3H)。LCMS: m/z 393.1 [M+H]$^+$
213	 起始物質：5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.77 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.18-6.77 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 4.64 (t, 2H), 4.44-4.25 (m, 1H), 3.62-3.39 (m, 1H), 3.24 (t, 2H), 3.14 (t, 1H), 2.59 (s, 3H)。LCMS: m/z 402.2 [M-H]$^-$
214	 起始物質：5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ: 8.14 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.9 -6.55 (m, 2H), 4.68 (t, 2H), 4.24 (dd, 1H), 3.29 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.4 -2.21 (m, 4H)。LCMS: m/z 401.2 [M-H]$^-$
215	 起始物質：5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺HCl及(R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.91 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.23-6.73 (m, 4H), 4.64 (t, 2H), 4.49-4.30 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.35-2.17 (m, 4H)。LCMS: m/z 403.0 [M+H]$^+$

216	 起始物質：5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并呋喃-7-胺及(S)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.49 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.70 (dd,1H), 7.29 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.43 (dd, 1H), 3.57 (t, 1H), 3.23 (t, 1H), 2.65 (s, 3H)。LCMS: m/z 421.2 $[M+H]^+$
217	 起始物質：5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并呋喃-7-胺及(R)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.49 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.44 (t, 1H), 3.57 (t, 1H), 3.23 (t, 1H), 2.65 (s, 3H)。 LCMS: m/z 421.0 $[M+H]^+$
218	 起始物質：1-甲基-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺及(S)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.27 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31-8.20 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.60-4.47 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H)。LCMS: m/z 435.2 $[M+H]^+$
219	 起始物質：1-甲基-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺及(R)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.27 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31-8.20 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.60-4.47 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H)。LCMS: m/z 435.2 $[M+H]^+$
220	 起始物質：4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.29-2.14 (m, 3H), 1.97-1.79 (m, 1H)。LCMS: m/z 428.0 $[M+H]^+$
221		純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 (d, 1H),

	退始物質：4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	4.48-4.33 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.13 (m, 3H), 1.93-1.78 (m, 1H)。LCMS: m/z 428.2 [M+H]+
222	 退始物質：5-(3,4-二氯苯氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法管柱層析。 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.86 - 1.92 (1 H, m), 2.15 - 2.31 (3 H, m), 2.64 (3 H, s), 3.87 (3 H, s), 4.47 (1 H, m), 6.89 (1 H, m), 6.93 (1 H, m), 7.12 (1 H, d), 7.19 (1 H, d), 7.59 (1 H, d), 7.84 (1 H, d), 9.64 (1 H, s)。LCMS: m/z 409.0 [M+H]+
223	 退始物質：5-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法管柱層析。1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.86 - 1.92 (1 H, m), 2.15 - 2.31 (3 H, m), 2.64 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 4.46 (1 H, m), 6.84 (1 H, m), 6.95 (1 H, m), 7.10 (1 H, d), 7.16 (1 H, m), 7.40 (1 H, t), 7.82 (1 H, d), 9.62 (1 H, s)。LCMS: m/z 393.0 [M+H]+

實施例2. N-(5-(3,4-二氯苯氧基)-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物224）



化合物224

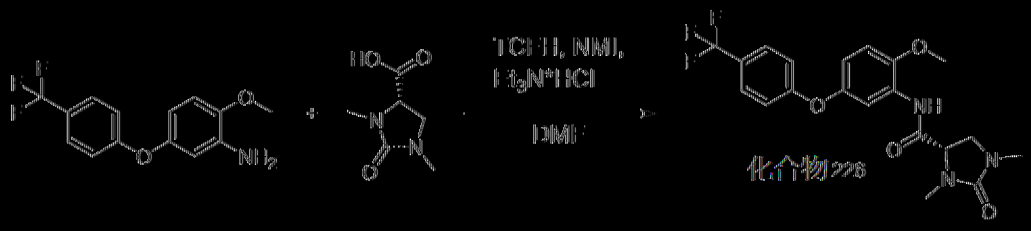
|0219| 向5-(3,4-二氯苯氧基)-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯胺（0.122 g，1 eq.，422 μmol）於乙腈（3 mL）中之混合物中添加1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（72.5 mg，1.2 eq.，506 μmol）及DIPEA（218 mg，294 μL，4 eq.，1.69 mmol）。隨後添加HATU（321 mg，2 eq.，844 μmol），且在RT下攪拌混合物隔夜。添加N-(氯(二甲胺基)亞甲基)-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽(V)（237 mg，2 eq.，844 μmol）及1-甲基-1H-咪唑（208 mg，202 μL，6 eq.，2.53 mmol），且攪拌混合物隔夜。真空濃縮反應混合物，用EtOAc（10 mL）稀釋，用$NaHSO_4$（2 mL，10%）、K_2CO_3（2 mL，10%）及水（2 mL）洗滌，之後經Na_2SO_4脫水。蒸發EtOAc。藉由HPLC（2-

10 min 0-55% MeCN，流速：30 mL/min）純化殘餘物，得到標題化合物（0.0242 g，58.4 μmol，13.8%，100%純度）。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.89 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.01 – 7.89 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.38 – 2.21 (m, 3H), 2.01 – 1.93 (m, 1H)。LCMS: m/z 415.0 [M+H]$^+$。

[0220] 根據關於化合物224所述之程序製備以下化合物。化合物編碼、結構、起始物質、純化方法及特徵界定資料指示於表中。

編號	結構及起始物質	純化方法及特徵界定資料
225	 起始物質：5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-1H-吲唑-7-胺及1-甲基-5-側氧基吡咯烷-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 8.10 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.43-7.28 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.49-4.37 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.63-2.34 (m, 3H), 2.29-2.18 (m, 1H)。LCMS: m/z 419.0 [M+H]$^+$

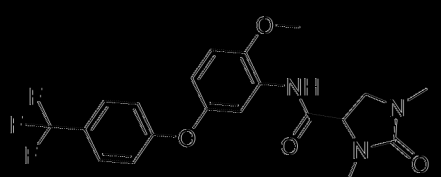
實施例3. (S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(二氟甲基)苯氧基)苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物226）



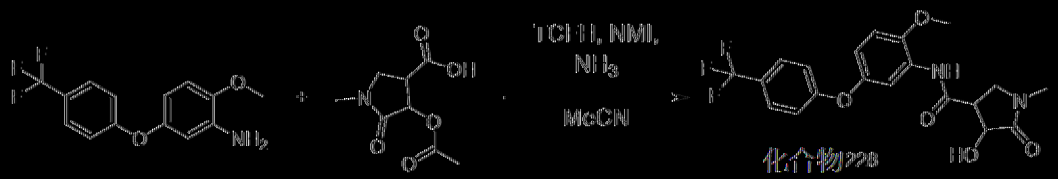
[0221] 將2-甲氧基-5-(4-(二氟甲基)苯氧基)苯胺（0.07 g，1 eq.，0.25 mmol）、(S)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸（39 mg，1 eq.，0.25 mmol）及三乙胺鹽酸鹽（34 mg，1 eq.，0.25mmol）溶解於DMF（3 mL）中，之後攪拌10 min。隨後添加1-甲基-1H-咪唑（0.1 g，99 μL，5 eq.，1.2 mmol），之後攪拌10 min。隨後一次性添加N-(氯(二甲胺基)亞甲基)-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽(V)（76 mg，1.1 eq.，0.27 mmol），之後在20℃下攪拌10 h。過濾混合物且藉由HPLC（方法A）純

化濾液，得到標題化合物（0.0314 g，74.2 μmol，30%，100%純度）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.57 (s, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.00 - 6.88 (m, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (t, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.64 (d, 6H)。LCMS: m/z 424.2 [M+H]$^+$。

|0222| 根據關於化合物226所述之程序製備以下化合物。化合物編碼、結構、起始物質、純化方法及特徵界定資料指示於表中。

編號	結構及起始物質	純化方法及特徵界定資料
227	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(R)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸鋰	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.58 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.93 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (t, 1H), 3.19 (dd, 1H), 2.64 (d, 6H)。 LCMS: m/z 424.2 [M+H]$^+$

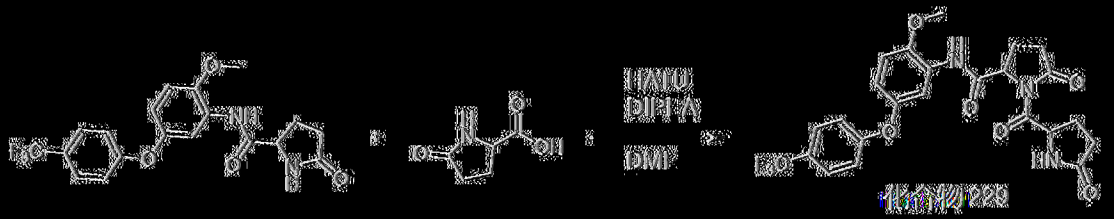
實施例4. 4-羥基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺（化合物228）



|0223| 將2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺（100 mg，1 eq.，353 μmol）、4-乙醯氧基-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-甲酸（92.3 mg，1.3 eq.，459 μmol）及1-甲基-1H-咪唑（174 mg，169 μL，6 eq.，2.12 mmol）溶解於乙腈（2 mL）中，隨後在22℃下攪拌混合物10 min。隨後添加N-(氯(二甲胺基)亞甲基)-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽(V)（198 mg，2 eq.，706 μmol）。在22℃下攪拌混合物16 h。將4-乙醯氧基-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-甲酸（92.3 mg，1.3 eq.，459 μmol）及N-(氯(二甲胺基)亞甲基)-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽(V)（198 mg，2 eq.，706 μmol）添加至混合物中，之後在22℃下攪拌16 h。濃縮混合物且添加氨（60.1 mg，10 eq.，

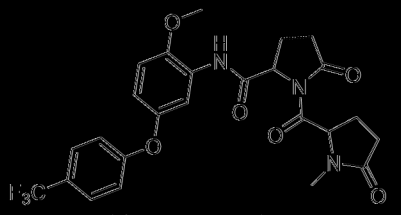
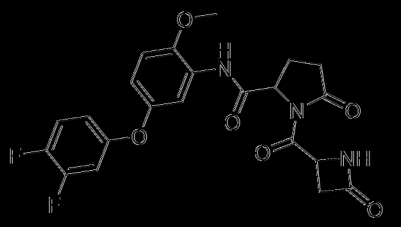
3.53 mmol）之甲醇溶液。在22℃下攪拌反應物質16 h。藉由逆相HPLC（純化方法A）純化溶液，得到標題化合物（5 mg，0.01 mmol，3%，95%純度）。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 8.03 – 8.00 (m, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 4.54 (dd, 1H), 3.93 (d, 3H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 3.31 – 3.25 (m, 1H), 2.88 (s, 3H)。LCMS: m/z 425.1 [M+H]$^+$。

實施例5. N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基-1-(5-側氧基吡咯啶-2-羰基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物229）

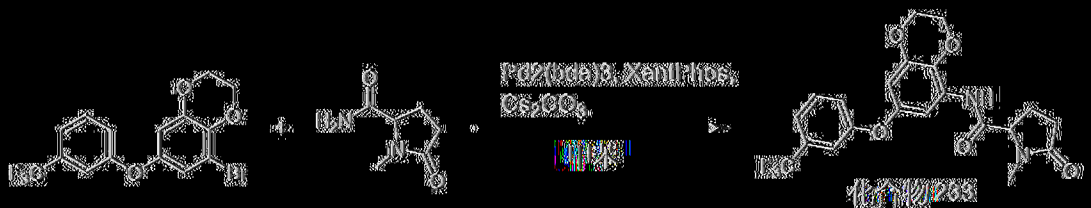


[0224] 向N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（0.047 g，1 eq.，0.12 mmol）於二甲基甲醯胺（2 mL）中之溶液中添加5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（15 mg，1 eq.，0.12 mmol）及二異內基乙胺（46 mg，62 µL，3 eq.，0.36 mmol）。將混合物在RT下攪拌15分鐘且一次性添加後續粉末狀3-氧化-1-雙(二甲胺基)亞甲基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶鎓六氟磷酸鹽（68 mg，1.5 eq.，0.18 mmol）。在RT下攪拌所得溶液10 h。真空濃縮混合物，用乙酸乙酯（10 mL）稀釋，用$NaHSO_4$（2 mL，10%）、K_2CO_3（2 mL，10%）及水（2 mL）洗滌，之後經Na_2SO_4脫水。蒸發乙酸乙酯，且藉由方法A純化殘餘物，得到標題化合物（0.0117 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.78 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.90 (dd, 1H), 5.16 – 5.07 (m, 1H), 5.07 – 5.00 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.70 – 2.56 (m, 1H), 2.46 – 2.30 (m, 3H), 2.05 – 1.89 (m, 4H)。LCMS: m/z 506.0 [M+H]$^+$。

[0225] 根據關於化合物229所述之程序製備以下化合物。化合物編碼、結構、起始物質、純化方法及特徵界定資料示於表中。

編號	結構及退火物質	純化方法及特徵界定資料
230	 退火物質：N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯烷-2-甲醯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯烷-2-甲酸	純化方法C. ^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ: 8.64 (d, 1H), 8.06–7.97 (m, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.12–7.03 (m, 3H), 6.92–6.81 (m, 1H), 5.19 (td, 1H), 4.93 (dd, 1H), 3.95 (d, 3H), 2.78–2.69 (m, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.62–2.52 (m, 1H), 2.50–2.38 (m, 2H), 2.20–2.12 (m, 4H)。LCMS: m/z 520.2 [M+H]$^+$
231	 退火物質：N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯烷-2-甲醯胺及4-側氧基氮雜環丁烷-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ: 8.63 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.09 (d, 3H), 6.88 (dd, 1H), 6.67–6.60 (m, 1H), 4.98–4.80 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.39–3.31 (m, 1H), 2.91–2.80 (m, 1H), 2.77–2.65 (m, 1H), 2.63–2.38 (m, 2H), 1.83–1.78 (m, 1H)。LCMS: m/z 493.2 [M+H]$^+$
232	 退火物質：N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯烷-2-甲醯胺及4-側氧基氮雜環丁烷-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ: 8.61 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.30–7.18 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.98–6.91 (m, 1H), 6.85–6.74 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.96–4.85 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.43–3.32 (m, 1H), 2.91–2.83 (m, 1H), 2.79–2.63 (m, 1H), 2.58–2.40 (m, 3H)。LCMS: m/z 458.0 [M-H]$^-$

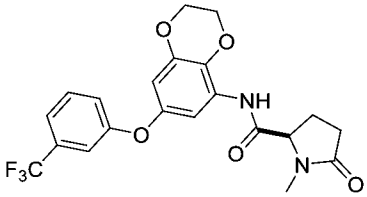
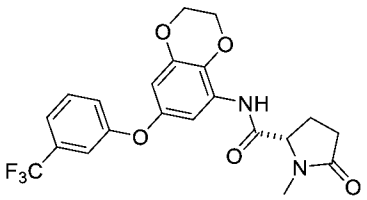
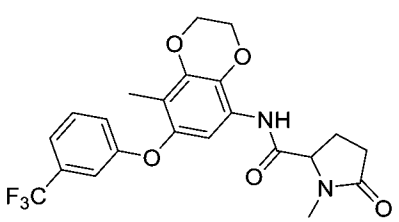
實施例6. 1-甲基-5-側氧基-N-(7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)吡咯烷-2-甲醯胺（化合物233）

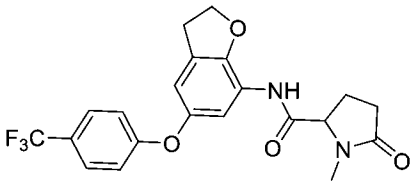
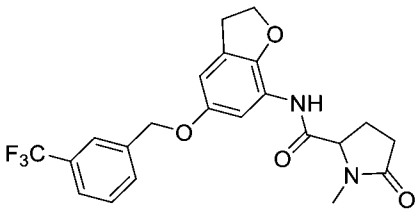
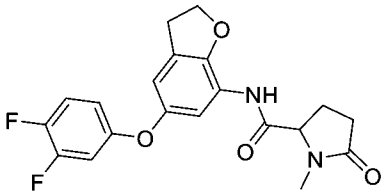
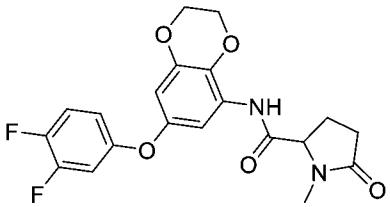
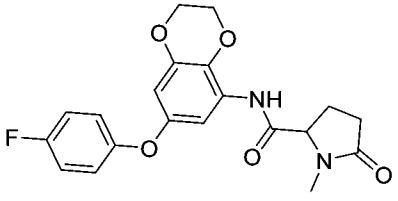


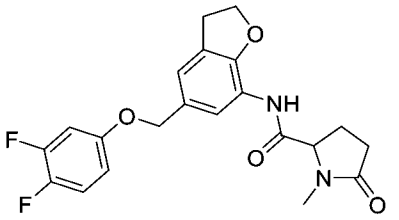
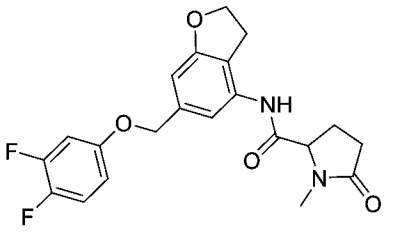
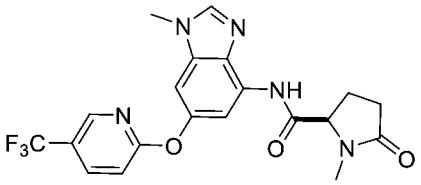
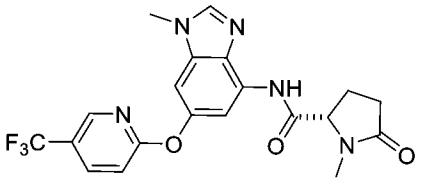
[0226] 在氮氣下向5-溴-7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯（217.2 mg，1 Eq，579.0 μmol）、1-甲基-5-側氧基吡咯烷-2-甲醯胺

（123.5 mg，1.5 eq.，868.5 μmol）及碳酸銫（565.9 mg，3 eq.，1.737 mmol）於甲苯（4 mL）中之混合物中添加$Pd_2(dba)_3$（26.51 mg，0.05 eq.，28.95 μmol）及4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃（50.25 mg，0.15 eq.，86.85 μmol），且將混合物在110℃下加熱18 h。在冷卻至RT之後，濃縮混合物且藉由方法A純化殘餘物，得到標題化合物（0.0286 g）。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.27 - 2.12 (m, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 1H)。LCMS: m/z 437.0 $[M+H]^+$。

【0227】 根據關於化合物233所述之程序製備以下化合物。化合物編碼、結構、起始物質、純化方法及特徵界定資料指示於表中。

編號	結構及起始物質	純化方法及特徵界定資料
234	 起始物質：1-甲基-5-側氧基-N-(7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)吡咯啶-2-甲醯胺（外消旋）	純化方法A，繼之以方法G. 滯留時間10.09 min。 ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.31 (d, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.30-2.11 (m, 3H), 1.92-1.80 (m, 1H)。LCMS: m/z 437.2 $[M+H]^+$
235	 起始物質：1-甲基-5-側氧基-N-(7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)吡咯啶-2-甲醯胺（外消旋）	純化方法A，繼之以方法G. 滯留時間27.41 min。 ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.31 (d, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.30-2.11 (m, 3H), 1.92-1.80 (m, 1H)。LCMS: m/z 437.2 $[M+H]^+$
236	 起始物質：8-溴-5-甲基-6-(3-(三氟	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.64 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.39-4.28 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.30-2.13 (m, 3H), 1.93 (d, 3H), 1.91-1.83 (m, 1H)。LCMS: m/z 451.4 $[M+H]^+$

	甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	
237	 起始物質：7-溴-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.25 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.29-2.15 (m, 3H), 1.93-1.81 (m, 1H)。LCMS: m/z 421.2 $[M+H]^+$
238	 起始物質：7-溴-5-((3-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	純化方法C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.77 (s, 1H), 7.81-7.60 (m, 4H), 7.50-7.45 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.19 (t, 2H), 2.68-2.65(m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.34-2.18 (m, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H)。LCMS: m/z 435.0 $[M+H]^+$
239	 起始物質：7-溴-5-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ: 8.13 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.31-7.20 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.83-6.74 (m, 2H), 4.68 (t, 2H), 4.24 (dd, 1H), 3.28 (t, 2H), 2.44-2.23 (m, 3H)。LCMS: m/z 389.2 $[M+H]^+$
240	 起始物質：5-溴-7-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.67 (s, 1H), 7.48-7.32 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.37-4.26 (m, 4H), 2.64 (d, 3H), 2.31-2.15 (m, 3H), 1.92-1.79 (m, 1H)。LCMS: m/z 405.2 $[M+H]^+$
241	 起始物質：5-溴-7-(4-氟苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯及1-	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.63 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.05-6.93 (m, 2H), 6.35 (d, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.33-2.12 (m, 3H), 1.94-1.80 (m, 1H)。LCMS: m/z 387.2 $[M+H]^+$

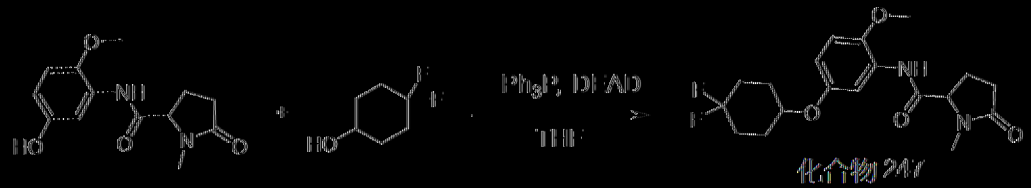
	甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	
242	 起始物質：7-溴-5-((3,4-二氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.79 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.39-7.28 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 2H), 6.85-6.73 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.43-4.34 (m, 1H), 3.23 (t, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.34-2.17 (m, 3H), 1.95-1.79 (m, 1H)。LCMS: m/z 403.0 $[M+H]^+$
243	 起始物質：三氟甲磺酸6-((3,4-二氟苯氧基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-4-基酯及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.84 (s, 1H), 7.32 (q, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.14-7.05 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.33-4.22 (m, 1H), 3.09 (t, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.31-2.15 (m, 3H), 1.97-1.81 (m, 1H)。LCMS: m/z 403.0 $[M+H]^+$
244	 起始物質：4-溴-1-甲基-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	純化方法A，繼之以方法I. 滯留時間16.32 min。 ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.43 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.17 (m, 3H), 1.93-1.87 (m, 1H)。LCMS: m/z 434.0 $[M+H]^+$
245	 起始物質：4-溴-1-甲基-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	純化方法A，繼之以方法I. 滯留時間18.97 min。 ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 10.43 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.17 (m, 3H), 1.93-1.87 (m, 1H)。LCMS: m/z 434.0 $[M+H]^+$

實施例7. N-(5-(((3-氟苯基)胺基)甲基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物246）



[0228] 在0℃下將氯-甲基矽烷（210 mg，245 μL，5 eq.，1.93 mmol）緩慢添加至甲醇（5 mL），且混合物在0℃下攪拌30 min。向所獲得之溶液添加(3-氟苯基)(4-甲氧基-3-(5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺基)苯甲基)胺基甲酸三級丁酯（300 mg，58.89%，1 Eq.，386 μmol），且在RT下將混合物攪拌18 h。用$NaHCO_3$水溶液（10 mL）處理混合物，且用乙酸乙酯（2x20 mL）萃取。用鹽水（2x15 mL）洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉脫水，過濾，濃縮，且藉由逆相HPLC（水-乙腈）純化殘餘物，得到標題化合物（0.0201 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.17 (s, 1H), 8.04 - 7.90 (m, 2H), 7.12 - 6.96 (m, 3H), 6.58 - 6.49 (m, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.32 - 6.18 (m, 2H), 4.34 (dd, 1H), 4.16 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.28 - 2.02 (m, 2H), 2.03 - 1.85 (m, 1H)。LCMS: m/z 358.2 [M+H]$^+$。

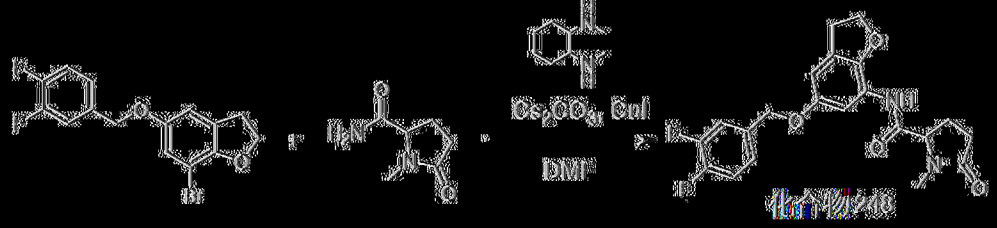
實施例8. N-(5-((4,4-二氟環己基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物247）



[0229] 將N-(5-羥基-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（0.0667 g，1 eq.，252 μmol）、三苯膦（86.1 mg，1.3 eq.，328 μmol）及DEAD（54.9 mg，49.5 μL，1.25 eq.，315 μmol）溶解於四氫呋喃（5.5 mL）中。在RT下攪拌混合物30 min。將4,4-二氟環己-1-醇（48.1 mg，1.4 eq.，353 μmol）在RT下添加至混合物中，且攪拌58 h。藉由LCMS監測反應轉化，且隨後藉由管柱層析純化混合物，得到標題化合物（0.0032 g，7.9 μmol，3.1%，95%純度）。純化方法

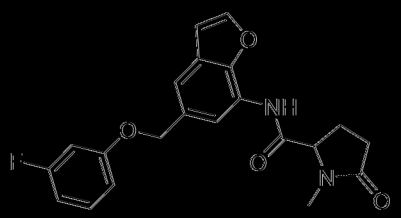
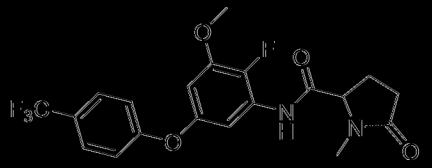
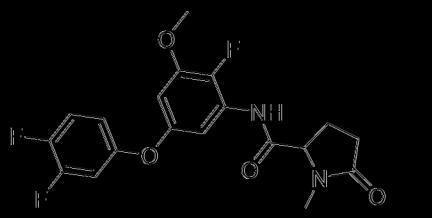
C. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.75 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.19 - 2.04 (m, 3H), 1.99 - 1.84 (m, 6H)。LCMS: m/z 383.2 [M+H]$^+$。

實施例9. N-(5-((3,4-二氟苯甲基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯烷-2-甲醯胺（化合物248）



[0230] 將7-溴-5-((3,4-二氟苯甲基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃（0.100 g，1 eq.，293 μmol）、1-甲基-5-側氧基吡咯烷-2-甲醯胺（50.0 mg，1.2 eq.，352 μmol）、碳酸銫（95.5 mg，1 eq.，293 μmol）、碘化銅(I)（16.7 mg，0.3 eq.，87.9 μmol）及N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺（25.0 mg，0.6 eq.，176 μmol）混合於N,N-二甲基甲醯胺（2 mL）中。在氮氣氛圍下在100℃下加熱混合物12 h。隨後，蒸發N,N-二甲基甲醯胺且用EtOAc（10 mL）稀釋殘餘物，用水（2×2 mL）洗滌，經Na_2SO_4脫水且真空濃縮。藉由LCMS分析反應混合物樣品。藉由方法A純化殘餘物，得到標題化合物（0.0035 g）。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ: 8.03 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.61 (t, 2H), 4.23 (dd, 1H), 3.24 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.45 - 2.24 (m, 3H)。LCMS: m/z 403.0 [M+H]$^+$。

[0231] 根據關於化合物248所述之程序製備以下化合物。化合物編號、結構、起始物質、純化方法及特徵界定資料指示於表中。

編號	結構及退妨物質	純化方法及特徵界定資料
249	 退妨物質：7-溴-5-((3-氟苯氧基)甲基)苯并呋喃及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	純化方法B. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.45 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.95-6.83 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.51-4.42 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.38-2.20 (m, 3H), 2.03-1.79 (m, 1H)。LCMS: m/z 383.0 [M+H]$^+$
250	 退妨物質：2-氟-1-碘-3-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.77 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.01 (d, 3H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.14-2.01 (m, 3H), 1.49-1.40 (m, 1H)。LCMS: m/z 427.2 [M+H]$^+$
251	 退妨物質：5-(3,4-二氟苯氧基)-2-氟-1-碘-3-甲氧基苯及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.51-7.36 (m, 1H), 7.27-7.08 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.44-4.29 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.30-2.17 (m, 3H), 1.94-1.82 (m, 1H)。LCMS: m/z 395.0 [M+H]$^+$

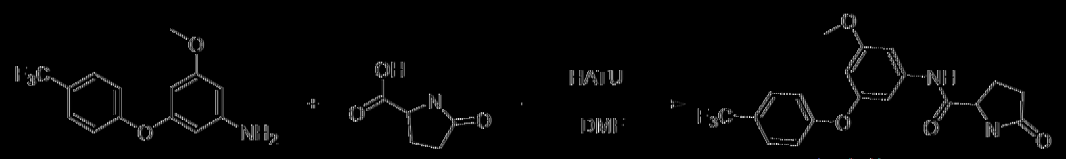
實施例10. N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基四氫吡咯并[2,1-b]噻唑-7a(5H)-甲醯胺1,1-二氧化物（化合物252）



[0232] 將N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基四氫吡咯并[2,1-b]噻唑-7a(5H)-甲醯胺（100 mg，1 eq.，221 μmol）溶解於乙酸（3 mL）中，且在RT下添加高錳酸鉀（55.9 mg，eq.，354 μmol）。將混合物在RT下攪拌24 h。將混合物倒入碳酸氫鈉飽和溶液（30 mL）中，之後用乙酸乙酯（3×30 mL）

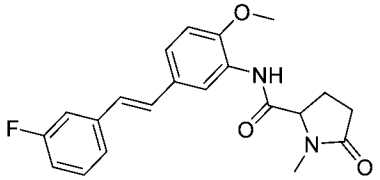
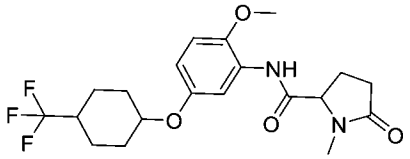
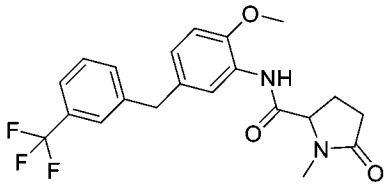
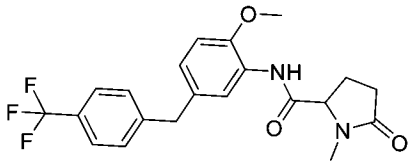
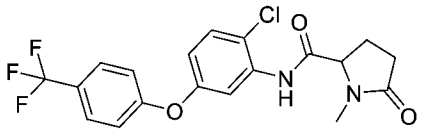
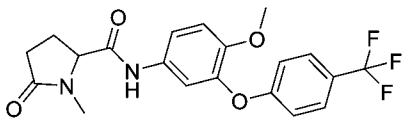
萃取。用鹽水（2×30 mL）洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉脫水，過濾，濃縮且藉由純化方法A純化殘餘物，得到標題化合物（0.0079 g）。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ: 8.77 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 3H), 6.96 (dd, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.45 - 3.26 (m, 2H), 2.87 - 2.66 (m, 3H), 2.57 - 2.42 (m, 1H)。LCMS: m/z 485.2 [M+H]$^+$。

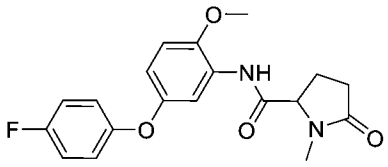
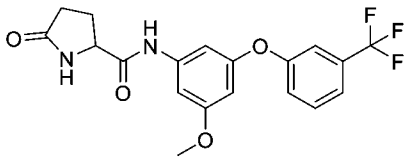
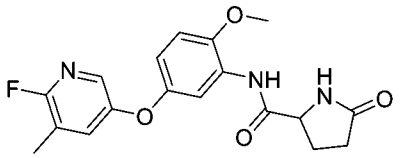
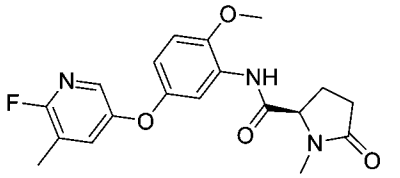
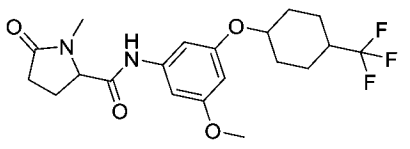
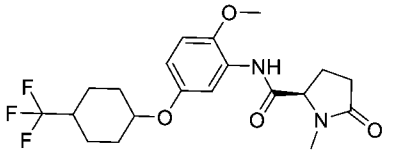
實施例11. N-(3-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物253）

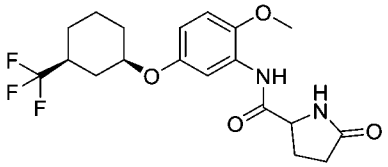
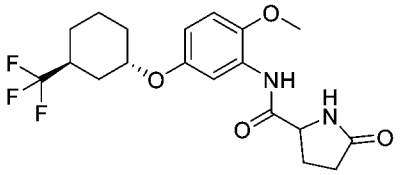
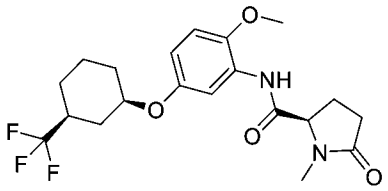
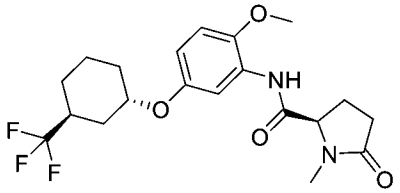
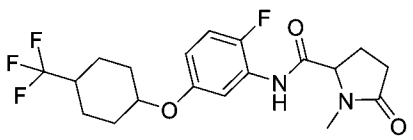


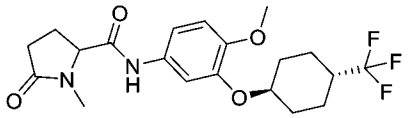
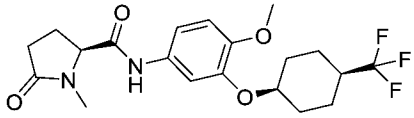
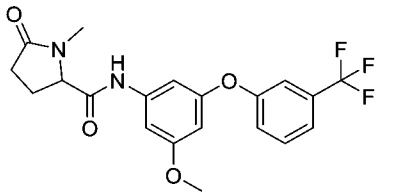
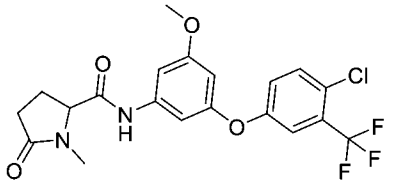
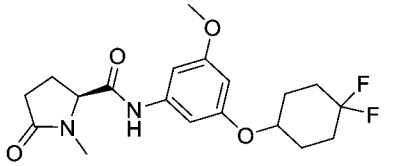
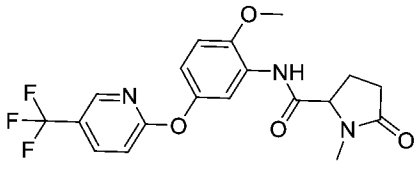
[0233] 向5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（51.1 mg，0.40 mmol）、3-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺（112 mg，0.40 mmol）、2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽（HATU）（226 mg，0.60 mmol）及無水DMF（2 mL）之溶液中添加DIPEA（0.34 ml，2.0 mmol）。在RT下攪拌混合物隔夜。用水（10 ml）淬滅反應混合物，之後用乙酸乙酯（2×10 ml）萃取。經合併之有機層用水洗滌，脫水，蒸發且隨後藉由逆相HPLC純化，產生0.074 g標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.93 - 2.00 (m, 1H), 2.08 - 2.22 (m, 2H), 2.28 - 2.36 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.14 (dd, 1H), 6.48 (t, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 3H), 7.76 (d, 2H), 7.86 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)。LCMS: m/z 395.2 [M+H]$^+$

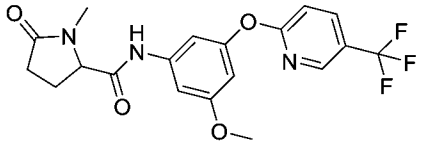
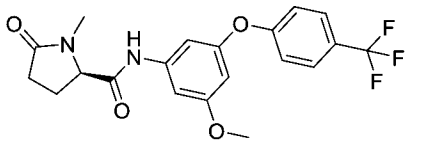
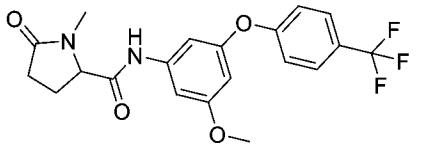
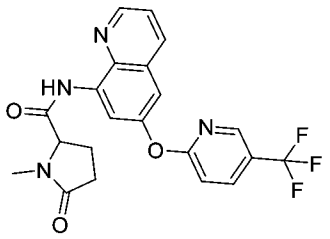
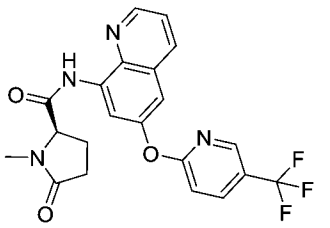
[0234] 根據關於化合物253所述之程序製備以下化合物。化合物編號、結構、起始物質、純化方法及特徵界定資料指示於表中。

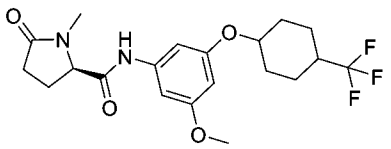
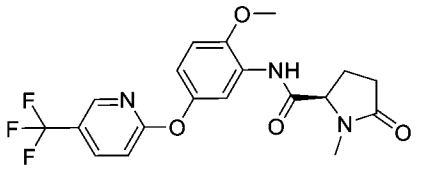
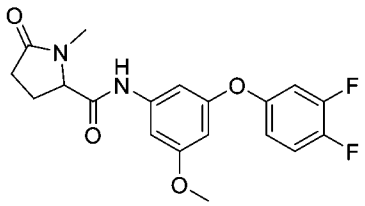
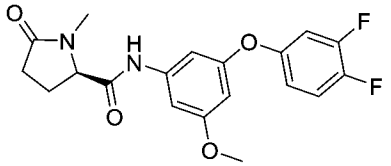
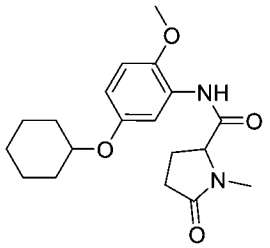
編號	結構及起始物質	純化方法及特徵界定資料
254	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及(E)-5-(3-氟苯乙烯基)-2-甲氧基苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ: 9.55 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.28 (d, 1H), 7.0-7.1 (m, 3H), 4.45 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.2-2.4 (m, 3H), 1.9-2.0 (m, 1H)。LCMS: m/z 369.3 $[M+H]^+$
255	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.21-1.49 (m, 4H), 1.80 (br s, 1H), 1.98-2.26 (m, 6H), 2.38-2.66 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.70-3.93 (m, 3H), 4.01-4.26 (m, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 8.02-8.10 (m, 2H)。LCMS: m/z 414.3 $[M+H]^+$
256	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯甲基)苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.85-1.93 (m, 1H), 2.16-2.33 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.33 (s, 6H), 3.79-3.85 (m, 3H), 3.96 (s, 2H) 4.39-4.47 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)。LCMS: m/z 407.2 $[M+H]^+$
257	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 2.09-2.22 (m, 1H), 2.38-2.64 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.79-4.00 (m, 5H), 4.03-4.17 (m, 1H), 6.78-6.92 (m, 2H), 7.34-7.48 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 8.26 (d, 1H)。LCMS: m/z 407.3 $[M+H]^+$
258	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及2-氯-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 2.10-2.23 (m, 1H), 2.38-2.66 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 4.09-4.18 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.19 (d, 1H)。LCMS: m/z 413.2 $[M+H]^+$
259	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及4-甲氧基-3-(4-	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 2.10-2.17 (m, 1H), 2.37-2.60 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.09 (dd, 1H), 6.94-7.03 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.48-7.61 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H)。LCMS: m/z 409.3 $[M+H]^+$

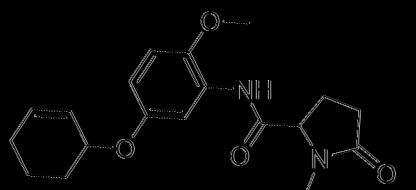
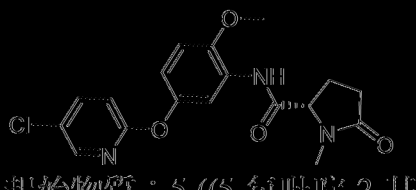
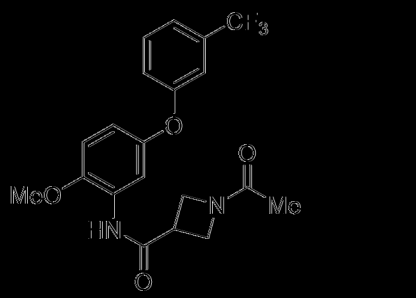
	(三氟甲基)苯氧基)苯胺	
260	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及5-(4-氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.82-1.94 (m, 1H), 2.14-2.34 (m, 3H), 2.52-2.69 (m, 3H), 3.80-3.87 (m, 3H), 4.42-4.51 (m, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.92-7.04 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.19 (t, 2H), 7.80 (d, 1H), 9.61 (s, 1H)。LCMS: m/z 359.2 [M+H]$^+$
261	 起始物質：5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及3-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.93-1.99 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 2H), 2.28-2.35 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.13 (dd, 1H), 6.44 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 10.12 (s, 1H)。LCMS: m/z 395.2 [M+H]$^+$
262	 起始物質：5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及5-((6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氧基)-2-甲氧基苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.95 (ddt, 1H), 2.07-2.22 (m, 5H), 2.27-2.36 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.38 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。LCMS: m/z 374.2 [M+H]$^+$
263	 起始物質：(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及5-((6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氧基)-2-甲氧基苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.85-1.92 (m, 1H), 2.16-2.32 (m, 6H), 2.64 (s, 3H), 3.32 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.47 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.84 (d, 1H), 9.61 (s, 1H)。LCMS: m/z 374.1 [M+H]$^+$
264	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及3-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.36-1.49 (m, 4H), 1.87-1.95 (m, 3H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.17-4.28 (m, 2H), 6.27 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 10.13 (s, 1H)。LCMS: m/z 415.2 [M+H]$^+$
265	 起始物質：(2R)-1-甲基-5-側氧	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.34-1.46 (m, 3H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.86-2.00 (m, 3H), 2.10 (br d, 1H), 2.19-2.37 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 3.79-3.81 (m, 3H), 4.11-4.18 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H),

	基吡咯啶-2-甲酸及2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺	6.72 (dd, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 9.43-9.49 (m, 1H)。LCMS: m/z 415.2 $[M+H]^+$
266	 起始物質：5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及2-甲氧基-5-((3-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺	純化方法B. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.16-1.30 (m, 3H), 1.35-1.44 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.29-2.37 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.19 (tt, 1H), 4.36 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。LCMS: m/z 401.2 $[M+H]^+$
267	 起始物質：5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及2-甲氧基-5-((3-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺	純化方法B. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.23-1.36 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 1H), 1.52-1.67 (m, 3H), 1.85-1.90 (m, 2H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.18-2.24 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.36 (dd, 1H), 4.62 (br s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.19 (s, 1H)。LCMS: m/z 401.2 $[M+H]^+$
268	 起始物質：(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及2-甲氧基-5-((3-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺	純化方法B. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.15-1.29 (m, 3H), 1.35-1.44 (m, 1H), 1.78-1.92 (m, 3H), 2.05 (br d, 1H), 2.16-2.33 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 3.32 (s, 11H), 3.80 (s, 3H), 4.17-4.23 (m, 1H), 4.42-4.46 (m, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 9.46 (s, 1H)。LCMS: m/z 415.2 $[M+H]^+$
269	 起始物質：(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及2-甲氧基-5-((3-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺	純化方法B. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.21-1.36 (m, 1H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.53-1.67 (m, 3H), 1.86-1.94 (m, 3H), 2.06 (br d, 1H), 2.18-2.35 (m, 3H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.33 (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 4.45 (dd, 1H), 4.63 (br s, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 9.49 (s, 1H)。LCMS: m/z 415.2 $[M+H]^+$
270	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及2-氟-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28-1.48 (m, 4H), 1.88-1.97 (m, 3H), 2.11 (br d, 2H), 2.20-2.39 (m, 4H), 2.67-2.70 (m, 3H) 4.20-4.26 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 6.77 (dt, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 10.03 (s, 1H)。LCMS: m/z 403.2 $[M+H]^+$

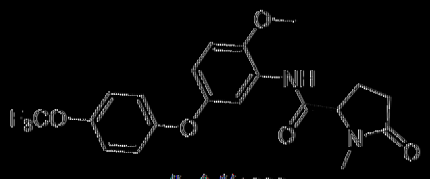
271	 起始物質：(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及4-甲氧基-3-(((1r,4r)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.34-1.48 (m, 4H), 1.81-2.00 (m, 3H), 2.07-2.16 (m, 2H), 2.19-2.38 (m, 4H), 2.66-2.69 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.08-4.21 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 10.03 (s, 1H)。LCMS: m/z 415.2 [M+H]$^+$
272	 起始物質：(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及4-甲氧基-3-(((1s,4s)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.56-1.71 (m, 7H), 1.77-2.00 (m, 3H), 2.20-2.39 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 3.70-3.80 (m, 3H), 4.16 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 10.05 (s, 1H)。LCMS: m/z 415.2 [M+H]$^+$
273	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及3-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.87-1.93 (m, 1H), 2.18-2.33 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.15-4.20 (m, 1H), 6.45 (t, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 10.30 (br s, 1H)。LCMS: m/z 409.1 [M+H]$^+$
274	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-5-甲氧基苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.86-1.93 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.17 (dd, 1H), 6.47 (t, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 10.30 (s, 1H)。LCMS: m/z 443.1 [M+H]$^+$
275	 起始物質：(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及3-((4,4-二氟環己基)氧基)-5-甲氧基苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.79-1.85 (m, 2H), 1.87-2.07 (m, 7H), 2.18-2.35 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.14-4.22 (m, 1H), 6.32 (t, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.94 (t, 1H), 10.16 (s, 1H)。LCMS: m/z 383.2 [M+H]$^+$
276	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及2-甲氧基-5-((5-	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.79-1.86 (m, 1H), 2.09-2.23 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.37-4.43 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.48 (dd, 1H), 9.56 (s, 1H)。LCMS: m/z 410.3 [M+H]$^+$

	(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺	
277	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及3-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.82-1.88 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.10-4.14 (m, 1H), 6.49 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.53 (dd, 1H), 10.26 (s, 1H)。LCMS: m/z 410.3 $[M+H]^+$
278	 起始物質：(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及3-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.85-1.98 (m, 1H), 2.17-2.33 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.70-3.75 (m, 3H), 4.08-4.19 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 10.30 (s, 1H)。LCMS: m/z 409.1 $[M+H]^+$
279	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及3-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.87-1.93 (m, 1H), 2.18-2.33 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.15-4.23 (m, 1H), 6.48 (t, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 10.30 (s, 1H)。LCMS: m/z 409.1 $[M+H]^+$
280	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)喹啉-8-胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.86-2.09 (m, 1H), 2.18-2.43 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.69-4.72 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.40-8.44 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 8.95 (dd, 1H), 10.60 (s, 1H)。LCMS: m/z 431.1 $[M+H]^+$
281	 起始物質：(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)喹啉-8-胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.86-2.46 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 4.71 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.40-8.44 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 8.95 (dd, 1H), 10.60 (s, 1H)。LCMS: m/z 431.1 $[M+H]^+$

282	 起始物質：(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及3-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.36-1.49 (m, 4H), 1.87-1.95 (m, 4H), 2.11-2.40 (m, 5H), 2.67 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.14-4.28 (m, 2H), 6.27 (t, 1H), 6.86 (d, 2H), 10.13 (s, 1H)。LCMS: m/z 415.2 $[M+H]^+$
283	 起始物質：(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.85-1.92 (m, 1H), 2.16-2.35 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.44-4.49 (m, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.54-8.55 (m, 1H), 9.63 (s, 1H)。LCMS: m/z 410.2 $[M+H]^+$
284	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及3-(3,4-二氟苯氧基)-5-甲氧基苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.84-1.92 (m, 1H), 2.18-2.32 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.13-4.19 (m, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.91 (dtd, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.25 (ddd, 1H), 7.48 (dt, 1H), 10.25 (s, 1H)。LCMS: m/z 377.2 $[M+H]^+$
285	 起始物質：(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及3-(3,4-二氟苯氧基)-5-甲氧基苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.84-1.97 (m, 1H), 2.16-2.33 (m, 3H), 2.61-2.69 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.03-4.19 (m, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.25 (ddd, 1H), 7.48 (dt, 1H), 10.25 (s, 1H)。LCMS: m/z 377.2 $[M+H]^+$
286	 起始物質：1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸及5-(環己氧基)-2-甲氧基苯胺	純化方法A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.06 (d, 1H), 8.01 (br s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 4.16 (tt, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 3H), 1.40-1.27 (m, 3H)。LCMS: m/z 347.3 $[M+H]^+$

287	 退始物質：5-(環丁-2-烯-1-基氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯烷-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (CDCl$_3$, 400 MHz) δ: 8.06-8.14 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H), 6.61-6.69 (m, 1H), 5.90-6.01 (m, 1H), 5.80-5.90 (m, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H), 3.81-3.88 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.51-2.65 (m, 1H), 2.36-2.52 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.54-2.23 (m, 7H)。 LCMS: m/z 345.240 (M+H)+
288	 退始物質：5-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯烷-2-甲酸	純化方法A. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ: 9.60 (br. s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.30-2.16 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 1H)。 LCMS: m/z 376.126 (M+H)+
289	 退始物質：2-甲氧基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-乙醯基氮雜環丁烷-3-甲酸	純化方法C. ^{1}H NMR (CDCl$_3$, 400 MHz) δ: 8.22 (d, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.40 (app t, 1H), 7.29 (app dt, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.16-4.32 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.45 (tt, 1H), 1.88 (s, 3H)。LCMS: m/z 409.159 (M+H)+

實施例12. (*R*)-*N*-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯烷-2-甲醯胺（化合物290）

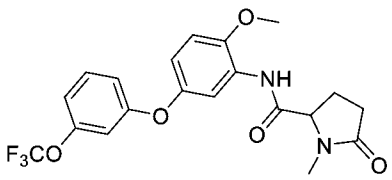
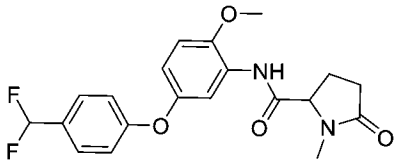
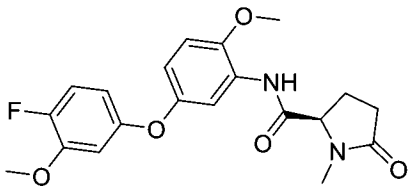
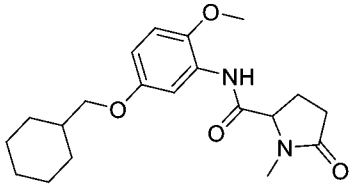


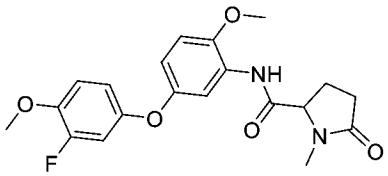
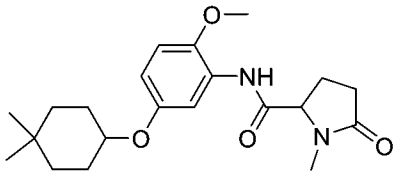
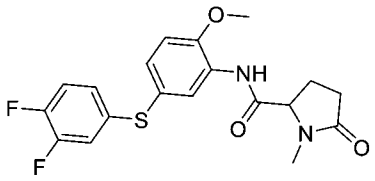
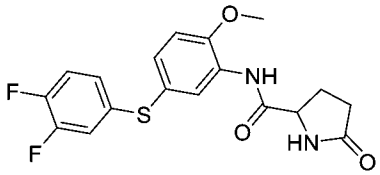
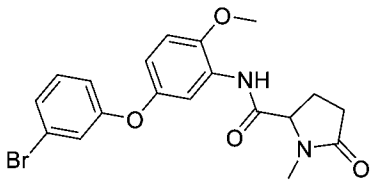
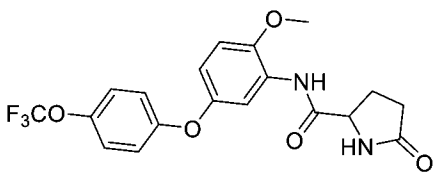
化合物290

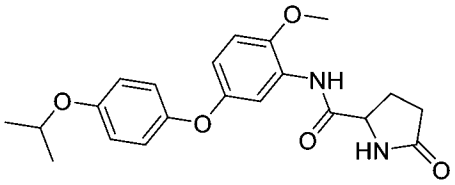
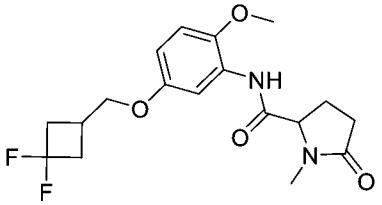
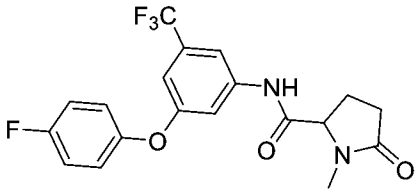
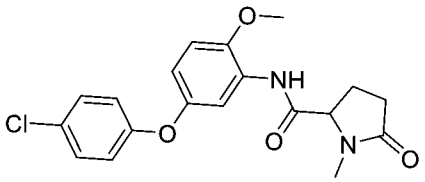
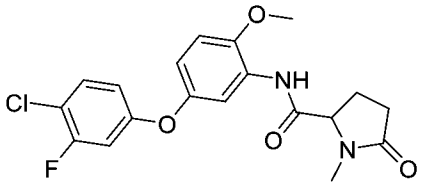
[0235] 向2-甲氧基-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯胺(0.060 g，0.20 mmol)、(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯烷-2-甲酸（0.029 g，0.20 mmol）及2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽（HATU）（0.114 g，0.30 mmol）於無水DMF（1.0 ml）中之混合物中添加DIPEA（0.174 ml, 1.00 mmol）。將混合物在

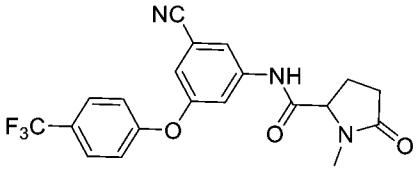
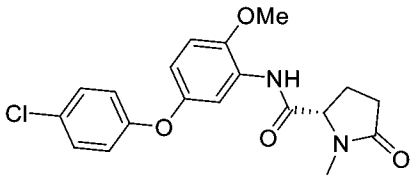
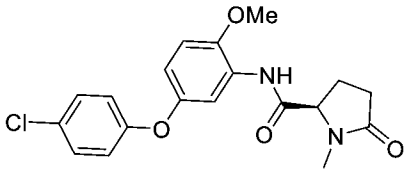
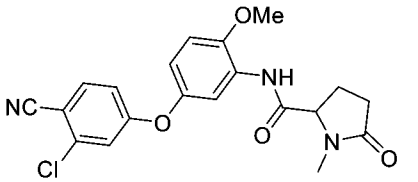
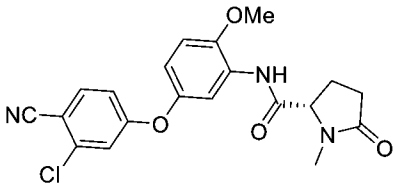
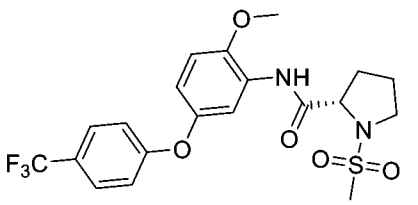
RT下攪拌隔夜。用EtOAc稀釋反應混合物且用水及鹽水洗滌。將有機相脫水且蒸發。藉由逆相急速層析純化粗產物，得到0.056 g標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.17 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 4.07-4.14 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.37-2.63 (m, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 425.0 $[M+H]^+$

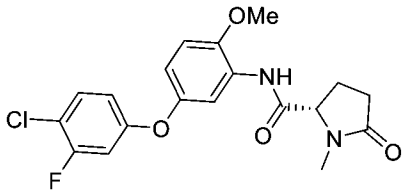
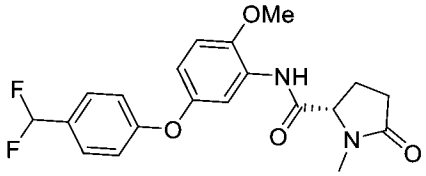
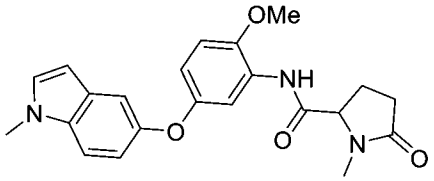
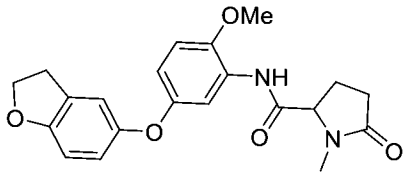
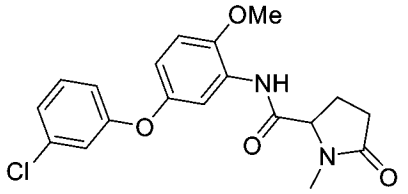
【0236】 根據關於化合物290所述之程序製備以下化合物。化合物編號、結構、起始物質、純化方法及特徵界定資料指示於表中。

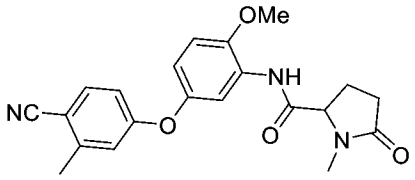
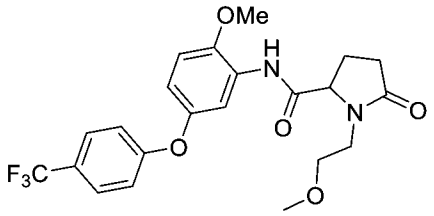
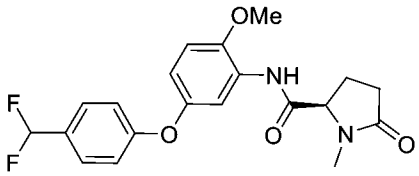
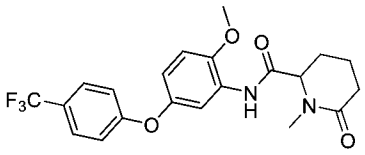
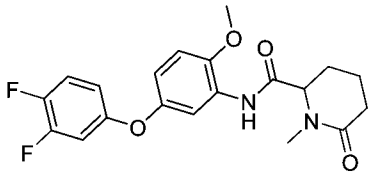
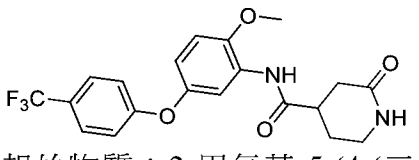
編號	結構及起始物質	特徵界定資料
291	 起始物質：2-甲氧基-5-(3-(三氟甲氧基)-苯氧基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.19 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.85-6.92 (m, 3H), 6.77-6.82 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.37-2.63 (m, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 425.1 $[M+H]^+$
292	 起始物質：5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.18 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 6.95-7.05 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.61 (t, 1H), 4.07-4.14 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.37-2.63 (m, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H)。LCMS: m/z 391.1 $[M+H]^+$
293	 起始物質：5-(4-氟-3-甲氧基苯氧基)-2-甲氧基苯胺及(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.13 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.39-6.46 (m, 1H), 4.07-4.13 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.37-2.63 (m, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H)。LCMS: m/z 389.1 $[M+H]^+$
294	 起始物質：5-(環己基甲氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.05 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.54-2.66 (m, 1H), 2.36-2.54 (m, 2H), 2.11-2.21 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.63-1.81 (m, 4H), 1.12-1.36 (m, 3H), 0.96-1.10

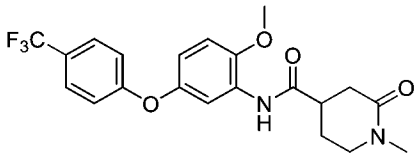
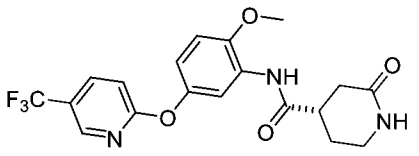
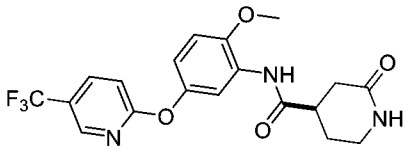
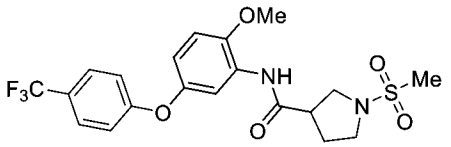
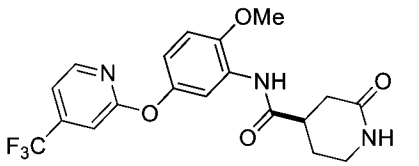
	-2-甲酸	(m, 2H)。LCMS: *m/z* 361.1 $[M+H]^+$
295	 起始物質：5-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.12 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.81-6.95 (m, 2H), 6.67-6.79 (m, 3H), 4.06-4.14 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.36-2.64 (m, 3H), 2.10-2.21 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 389.0 $[M+H]^+$
296	 起始物質：5-((4,4-二甲基環己基)氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.07 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 4.06-4.22 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.36-2.67 (m, 3H), 2.11-2.23 (m, 1H), 1.78-1.91 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.43-1.57 (m, 2H), 1.18-1.32 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。LCMS: m/z 375.4 $[M+H]^+$
297	 起始物質：5-((3,4-二氟苯基)硫基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.51 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.94-7.10 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.37-2.65 (m, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H)。LCMS: m/z 393.3 $[M+H]^+$
298	 起始物質：5-((3,4-二氟苯基)硫基)-2-甲氧基苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.51 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.92-7.10 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.30 (ddd, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.57-2.70 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H), 2.22-2.45 (m, 2H)。LCMS: m/z 379.2 $[M+H]^+$
299	 起始物質：5-(3-溴苯氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.16 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.04-7.07 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.38-2.52 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 419.2 $[M+H]^+$
300		^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 6.91-6.96 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.29 (ddd, 1H),

	起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲氧基)-苯氧基)苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	3.89 (s, 3H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.46-2.54 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.24-2.32 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 411.3 $[M+H]^+$
301	 起始物質：5-(4-異丙氧基苯氧基)-2-甲氧基苯胺及 5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 6.78-6.87 (m, 3H), 6.69 (dd, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.46 (sept, 1H), 4.28 (ddd, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.56-2.68 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 1H), 1.32 (d, 6H)。 LCMS: *m/z* 385.2 $[M+H]^+$
302	 起始物質：5-((3,3-二氟環丁基)甲氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.07 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 4.09-4.13 (m, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.54-2.63 (m, 2H), 2.38-2.53 (m, 4H), 2.12-2.19 (m, 1H)。 LCMS: *m/z* 369.3 $[M+H]^+$
303	 起始物質：5-((3,3-二氟環丁基)甲氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.23 (s, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 1H), 6.99-7.12 (m, 4H), 6.94-6.99 (m, 1H), 4.16 (dd, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.44-2.60 (m, 2H), 2.24-2.39 (m, 1H), 2.09-2.22 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 397.5 $[M+H]^+$
304	 起始物質：5-(4-氯-苯氧基)-2-甲氧基苯胺及 1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.14 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 6.82-6.92 (m, 3H), 6.75 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.36-2.65 (m, 3H), 2.09-2.22 (m, 1H)。 LCMS: *m/z* 375.0 $[M+H]^+$
305	 起始物質：5-(4-氯-3-氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.17 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.22-7.34 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.63-6.75 (m, 2H), 4.04-4.16 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.34-2.65 (m, 3H), 2.08-2.22 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 393.1 $[M+H]^+$

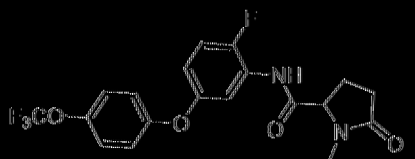
306	 起始物質：3-胺基-5-(4-(三氟甲基)-苯氧基)苯甲腈及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 10.6 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75-7.86 (m, 2H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.16-2.38 (m, 3H), 1.85-1.99 (m, 1H) ◦ LCMS: *m/z* 404.4 $[M+H]^+$
307	 起始物質：5-(4-氯苯氧基)-2-甲氧基苯胺及 (*S*)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.14 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.36-2.63 (m, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H) ◦ LCMS: *m/z* 375.1 $[M+H]^+$
308	 起始物質：5-(4-氯苯氧基)-2-甲氧基苯胺及 (*R*)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.14 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.36-2.63 (m, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H) ◦ LCMS: *m/z* 375.1 $[M+H]^+$
309	 起始物質：4-(3-胺基-4-甲氧基苯氧基)-2-氯苯甲腈及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.20 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.37-2.65 (m, 3H), 2.10-2.21 (m, 1H) ◦ LCMS: *m/z* 400.1 $[M+H]^+$
310	 起始物質：4-(3-胺基-4-甲氧基苯氧基)-2-氯苯甲腈及(*S*)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.20 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.37-2.65 (m, 3H), 2.10-2.21 (m, 1H) ◦ LCMS: *m/z* 400.1 $[M+H]^+$
311		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.08 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.46-7.60 (m, 2H), 6.93-7.06 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 4.34 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.55-3.66 (m, 1H), 3.38-3.49 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.08-

	起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)-苯氧基)苯胺及(甲磺醯基)-*L*-脯胺酸	2.22 (m, 1H), 1.94-2.07 (m, 2H)。 LCMS: *m/z* 459.6 $[M+H]^+$
312	 起始物質：5-(4-氯-3-氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及(*S*)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.17 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.67-6.75 (m, 2H), 4.10 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.36-2.64 (m, 3H), 2.10-2.21 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 393.1 $[M+H]^+$
313	 起始物質：5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2-甲氧基苯胺及(*S*)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.18 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 6.94-7.04 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.61 (t, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.36-2.64 (m, 3H), 2.09-2.20 (m, 1H)。 LCMS: *m/z* 391.3 $[M+H]^+$
314	 起始物質：2-甲氧基-5-((1-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.11 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.33-2.64 (m, 3H), 2.07-2.19 (m, 1H)。 LCMS: *m/z* 394.4 $[M+H]^+$
315	 起始物質：5-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.09 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.75 /dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.35-2.64 (m, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 393.4 $[M+H]^+$
316	 起始物質：5-(3-氯苯氧基)-2-甲氧基苯胺及 1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.16 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.82-6.95 (m, 3H), 6.78 (dd, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.35-2.66 (m, 3H), 2.09-2.22 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 375.1 $[M+H]^+$

317	 起始物質：4-(3-胺基-4-甲氧基苯氧基)-2-甲基苯甲腈及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.18 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.74-6.84 (m, 3H), 4.11 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.37-2.65 (m, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H)。 LCMS: *m/z* 380.4 $[M+H]^+$
318	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)-苯氧基)苯胺及1-(2-甲氧基乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) :δ 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 6.95-7.03 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80-3.89 (m, 1H), 3.49-3.61 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.25-3.36 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 1H), 2.29-2.47 (m, 2H), 2.14-2.27 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 453.6 $[M+H]^+$
319	 起始物質：5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2-甲氧基苯胺及(*R*)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.18 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 6.94-7.04 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.61 (t, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.36-2.64 (m, 3H), 2.09-2.20 (m, 1H)。 LCMS: *m/z* 391.3 $[M+H]^+$
320	 起始物質：2-甲氧基-5-(4- (三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-甲基-6-側氧基哌啶-2-甲酸	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.24 (br. s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.57 (dt, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 2H) 。LCMS: m/z 423.5 $[M+H]^+$
321	 起始物質：5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-6-側氧基哌啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.22 (br. s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.70-6.66 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.56 (dt, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H)。LCMS: m/z 391.2 $[M+H]^+$
322	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.22 (d, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 7.53 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.88 (br. s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.37 (td, 1H), 2.82 (m, 1H) 2.71-

	基)苯氧基)苯胺及2-側氧基哌啶-4-甲酸	2.61 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 1H)。LCMS: m/z 409.2 $[M+H]^+$
323	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-甲基-2-側氧基哌啶-4-甲酸	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.21 (d, 1H), 7.87 (br. s, 1H), 7.53 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.43-3.34 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)。 LCMS: m/z 423.3 $[M+H]^+$
324	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及2-側氧基哌啶-4-甲酸	用光學HPLC純化分離的鏡像異構體之混合物. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.90 (br. s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.37 (td, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.01 (m, 1H)。 LCMS: m/z 408.602 (M-H)- $[M+H]^+$
325	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及2-側氧基哌啶-4-甲酸	用光學HPLC純化分離的鏡像異構體之混合物.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.90 (br. s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.37 (td, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.01 (m, 1H)。LCMS: m/z 408.532 (M-H)-
326	 起始物質：N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺及甲磺醯氯	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.24 - 2.36 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.14 (ddd, 1 H), 3.42 - 3.48 (m, 1H), 3.52 (ddd, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 6.78 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.96 (brs, 1H), 8.17 (d, 1H)。LCMS: m/z 459.168 (M+H)+
327	 起始物質：2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及2-側氧基哌啶-4-甲酸	用製備型對掌性HPLC（甲醇，12 mL/min，管柱：10×250 mm LuxCell）獲得的對映異構體。 ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ: 9.34 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.49 (br. s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.09 (d, 1H) 6.91 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.20-3.06 (m, 3H), 2.27 (d, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)。LCMS: m/z 410.228 $(M+H)^+$

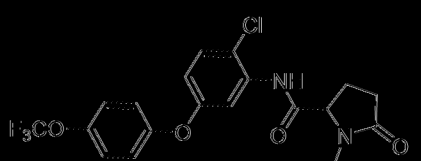
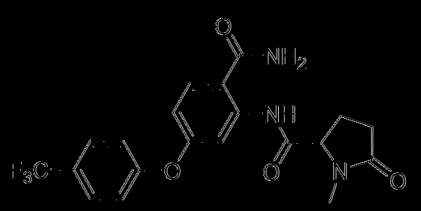
實施例13. *N*-(2-氟-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物328）



化合物328

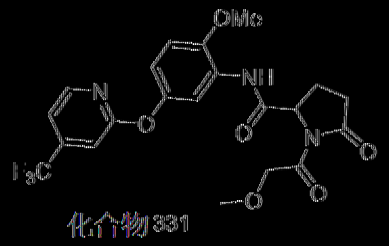
[0237] 向2-氟-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯胺（0.069 g，0.24 mmol）、1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（0.034 g，0.24 mmol）及1-甲基咪唑（0.071 ml, 0.89 mmol）於無水乙腈（1.0 ml）中之混合物中添加N,N,N',N'-四甲基氯甲脒鎓六氟磷酸鹽（0.081 g，0.288 mmol）。將混合物在RT下攪拌隔夜。混合物用EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。將有機相脫水且蒸發。藉由逆相急速層析純化粗產物，得到0.028 g標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.05 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.05-7.14 (m, 1H), 6.92-7.03 (m, 2H), 6.71-6.80 (m, 1H), 4.10-4.19 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.37-2.64 (m, 3H), 2.10-2.21 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 413.0 [M+H]$^+$。

[0238] 根據關於化合物328所述之程序製備以下化合物。化合物編號、結構、起始物質及特徵界定資料指示於表中。

編號	結構及起始物質	特徵界定資料
329	 起始物質：2-氯-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯胺及 1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.14 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 6.99-7.06 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.39-2.65 (m, 3H), 2.12-2.21 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 429.2 [M+H]$^+$
330		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 12.5 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.58-7.74 (m, 3H), 7.44 (br s, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.66 (br s, 1H), 4.11 (dd, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.34-2.66 (m, 3H), 2.09-2.21 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 422.1

	退始物質：2-胺基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯甲醯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	[M+H]+

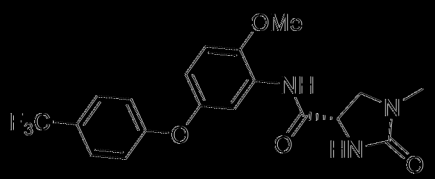
實施例14. *N*-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-(2-甲氧基乙醯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物331）

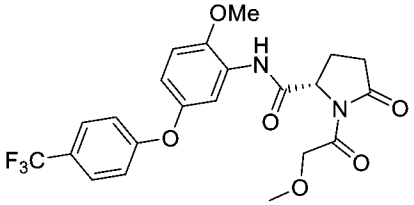
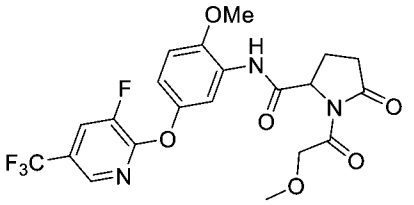
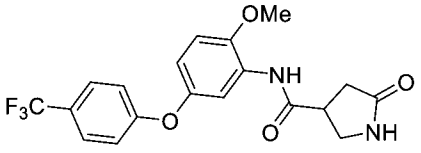
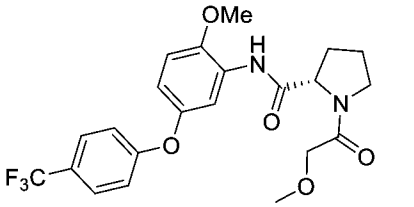
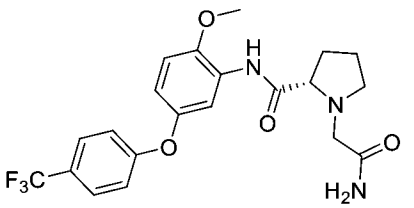


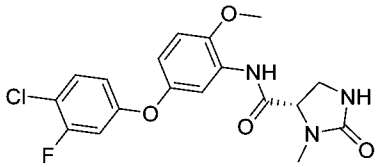
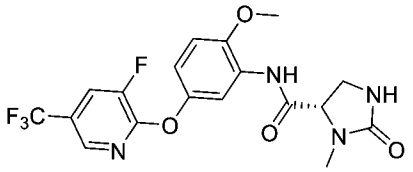
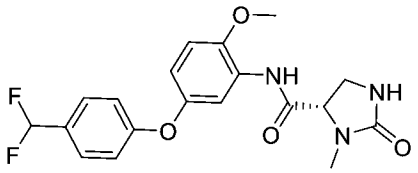
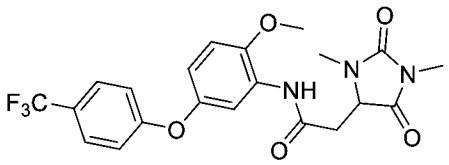
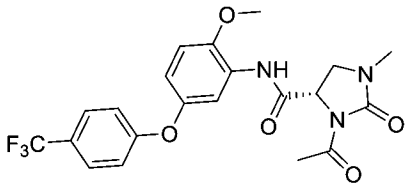
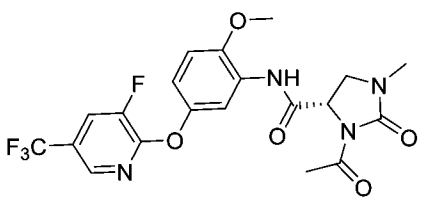
化合物331

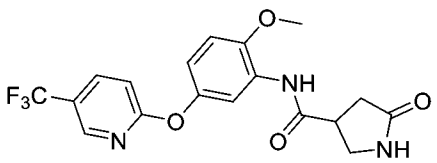
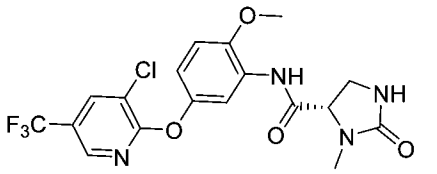
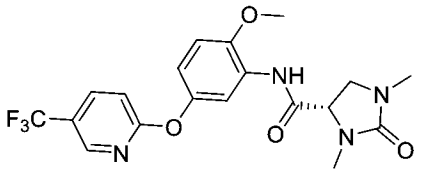
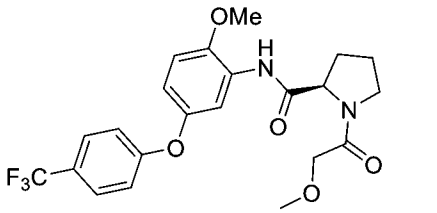
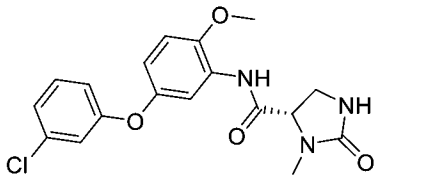
[0239] 向2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺（0.071 g，0.25 mmol）、1-(2-甲氧基乙醯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（0.053 g，0.25 mmol）於EtOAc（0.30 ml）及吡啶（0.15 ml）中之混合物中添加1-丙烷膦酸環酐，50wt.%EtOAc溶液（0.25 ml，0.424 mmol）。在RT下攪拌混合物隔夜。用0.5% HCl溶液淬滅反應物，用水及EtOAc稀釋。分離各相，有機相用0.5% HCl溶液、水及鹽水洗滌，脫水，蒸發。藉由逆相急速層析純化粗產物，得到標題化合物。產量：0.046 g。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.04-7.22 (m, 2H), 6.82-7.00 (m, 2H), 4.88 (d, 1H), 4.52-4.74 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.84-3.03 (m, 1H), 2.47-2.64 (m, 1H), 2.22-2.47 (m, 2H)。LCMS: *m/z* 468.5 [M+H]+

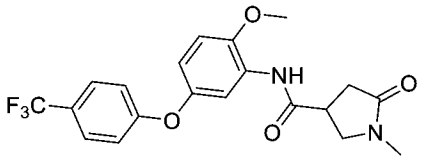
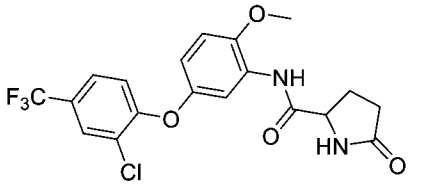
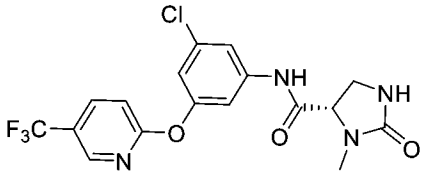
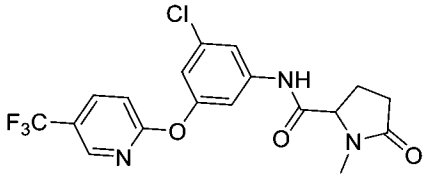
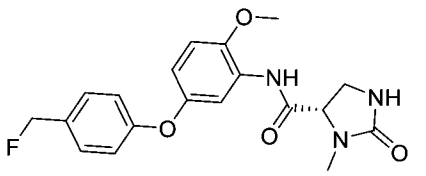
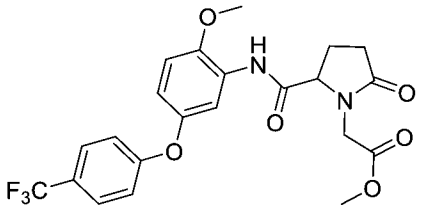
[0240] 根據關於化合物331所述之程序製備以下化合物。化合物編號、結構、退始物質及特徵界定資料指示於表中。

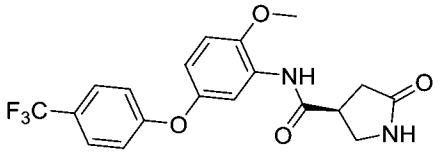
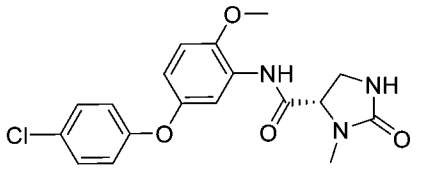
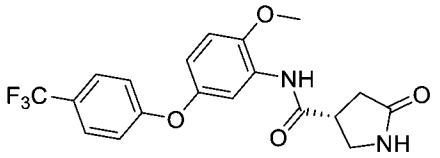
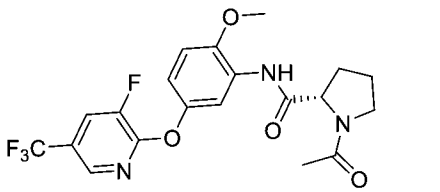
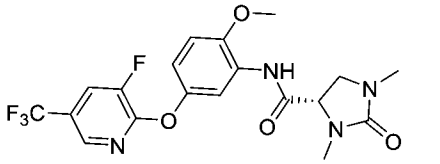
編號	結構及退始物質	特徵界定資料
332	 退始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.05 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 6.96-7.02 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.53 (dd, 1H), 2.83 (s, 3H)。LCMS: *m/z* 410.2 [M+H]+

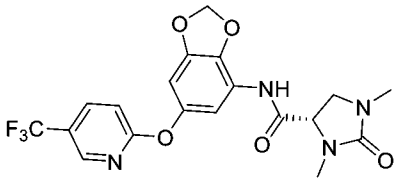
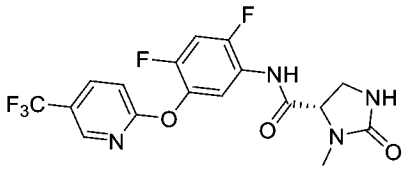
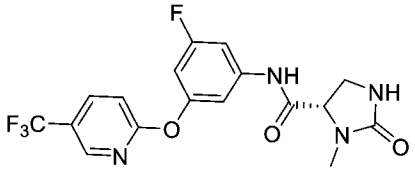
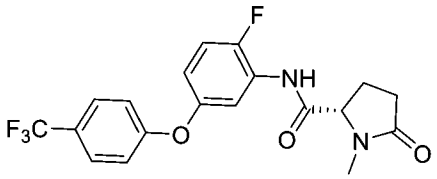
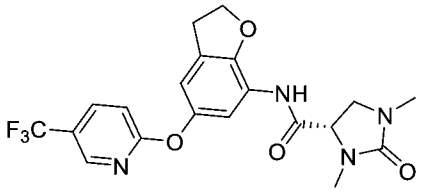
	(*S*)-1-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	
333	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)-苯氧基)苯胺及(*S*)-1-(2-甲氧基乙醯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.44 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 6.94-7.00 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 4.86 (dd, 1H), 4.57-4.69 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.88-3.01 (m, 1H), 2.49-2.59 (m, 1H), 2.25-2.45 (m, 2H)。LCMS: *m/z* 467.5 $[M+H]^+$
334	 起始物質：5-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺及1-(2-甲氧基乙醯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO) δ: 9.80 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.34-8.37 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.09 (dd, 1H), 4.48 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 1H), 1.96-2.02 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 486.5 $[M+H]^+$
335	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)-苯氧基)苯胺及5-側氧基吡咯啶-3-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.20 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 6.95-7.03 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60-3.76 (m, 2H), 3.38 (五重峰, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H)。LC-MS: *m/z* 395.2 $[M+H]^+$
336	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及 (2-甲氧基乙醯基)-*L*-脯胺酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.26 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 6.93-7.00 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 4.78 (dd, 1H), 4.07-4.18 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.42-3.52 (m, 1H), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.09-2.24 (m, 1H), 1.83-2.09 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 453.6 $[M+H]^+$
337	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及 (2-胺基-2-側氧基乙基)-*L*-脯胺酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.46 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 6.95-7.03 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.58 (bs, 1H), 5.81 (bs, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.54 (d, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.19 (d, 1H), 2.49-2.59 (m, 1H), 2.26-2.39 (m, 1H), 1.85-2.07 (m, 3H)。LCMS: *m/z* 438.8 $[M+H]^+$

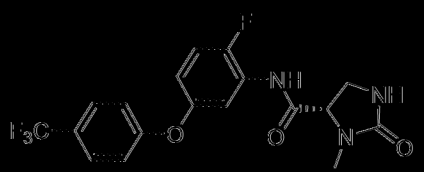
338	 起始物質：5-(4-氯-3-氟苯氧基)-2-甲氧基苯胺及(*S*)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.59 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.66-6.76 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.13 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (t, 1H), 3.46 (t, 1H), 2.92 (s, 3H) ◦ LCMS: *m/z* 394.2 $[M+H]^+$
339	 起始物質：5-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺及(S)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.62 (s, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.13 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (t, 1H), 3.41-3.48 (m, 1H), 2.92 (s, 3H)◦ LCMS: *m/z* 429.4 $[M+H]^+$
340	 起始物質：5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2-甲氧基苯胺及(S)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.58 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 6.96-7.03 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.61 (t, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.85 (t, 1H), 3.45 (t, 1H), 2.91 (s, 3H)◦ LCMS: *m/z* 392.2 $[M+H]^+$
341	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)-苯氧基)苯胺及2-(1,3-二甲基-2,5-二側氧基咪唑啶-4-基)乙酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 6.94-7.03 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 4.34 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.80 (dd, 1H)◦ LCMS: *m/z* 452.6 $[M+H]^+$
342	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)-苯氧基)苯胺及(*S*)-3-乙醯基-1-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.06 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.47-7.58 (m, 2H), 6.93-7.04 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 4.94 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87-3.98 (m, 1H), 3.56 (t, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)◦LCMS: *m/z* 452.5 $[M+H]^+$
343	 起始物質：5-((3-氟-5-(三氟甲基)吡	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.07 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.14-8.18 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 4.95 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.56 (t, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)◦ LCMS: *m/z* 471.4 $[M+H]^+$

	啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺及(*S*)-3-乙醯基-1-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	
344	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及5-側氧基吡咯啶-3-甲酸	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.40-8.43 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H), 3.64 (t, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H)。LCMS: *m/z* 396.7 $[M+H]^+$
345	 起始物質：5-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺及(*S*)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.62 (s, 1H), 8.24-8.29 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.13 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (t, 1H), 3.44 (dd, 1H), 2.92 (s, 3H)。LCMS: *m/z* 445.5 $[M+H]^+$
346	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(*S*)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.67 (s, 1H), 8.40-8.44 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (t, 1H), 3.30 (dd, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.85 (s, 3H)。LCMS: *m/z* 425.8 $[M+H]^+$
347	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(2-甲氧基乙醯基)-*D*-脯胺酸	^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO) δ: 9.45 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H), 4.69 (dd, 1H), 4.03-4.10 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 3H)。LCMS: *m/z* 453.8 $[M+H]^+$
348	 起始物質：5-(3-氯苯氧基)-2-甲氧基苯胺及(*S*)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO) δ: 9.47 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.14 (ddd, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.91 (ddd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.53 (t, 1H), 3.17 (ddd, 1H), 2.62 (s, 3H)。LCMS: *m/z* 376.2 $[M+H]^+$

349	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)-苯氧基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-甲酸	^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO) δ: 9.52 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.45-2.5 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 409.5 $[M+H]^+$
350	 起始物質：5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基)-2-甲氧基苯胺及5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO) δ: 9.39 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.28-2.36 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 429.1 $[M+H]^+$
351	 起始物質：3-氯-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(*S*)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO) δ: 10.42 (s, 1H), 8.60-8.63 (m, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.55 (td, 1H), 3.18-3.23 (m, 1H), 2.63 (s, 3H)。LCMS: *m/z* 415.3 $[M+H]^+$
352	 起始物質：3-氯-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.82 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.14 (dd, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.35-2.62 (m, 3H), 2.11-2.23 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 414.4 $[M+H]^+$
353	 起始物質：5-(4-(氟甲基)苯氧基)-2-甲氧基苯胺及(*S*)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.57 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 6.92-7.02 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.32 (d, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (t, 1H), 3.45 (t, 1H), 2.92 (s, 3H)。LCMS: *m/z* 372.4 $[M+H]^+$
354	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 6.96-7.03 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (d, 1H), 2.43-2.65 (m, 3H), 2.13-

	苯氧基)苯胺及1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	2.25 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 467.5 $[M+H]^+$
355	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(*S*)-5-側氧基吡咯啶-3-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.20 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H)。LCMS: *m/z* 395.2 $[M+H]^+$
356	 起始物質：5-(4-氯苯氧基)-2-甲氧基苯胺及(*S*)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.57 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 6.82-6.94 (m, 3H), 6.76 (dd, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (t, 1H), 3.41-3.48 (m, 1H), 2.92 (s, 3H)。LCMS: *m/z* 376.2 $[M+H]^+$
357	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(*R*)-5-側氧基吡咯啶-3-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.20 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48-7.59 (m, 2H), 6.94-7.05 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.59-3.77 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H)。LCMS: *m/z* 395.2 $[M+H]^+$
358	 起始物質：(*S*)-N-(5-((3-氟-5-(三氟甲基)-吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)吡咯啶-2-甲醯胺及乙酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.51 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.13-8.19 (m, 1H), 7.64 (dd, 1H), 6.83-6.96 (m, 2H), 4.73-4.80 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.45-2.54 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.08-2.22 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 442.6 $[M+H]^+$
359	 起始物質：5-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺及(*S*)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.68 (s, 1H), 8.27-8.33 (m, 1H), 8.14-8.19 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H), 6.87-6.99 (m, 2H), 3.96 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (t, 1H), 3.30 (dd, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.85 (s, 3H)。LCMS: *m/z* 443.3 $[M+H]^+$

360	 起始物質：6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-胺及(S)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.44 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.01-6.08 (m, 2H), 3.96 (dd, 1H), 3.77 (t, 1H), 3.30 (dd, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (s, 3H)。LCMS: *m/z* 439.4 $[M+H]^+$
361	 起始物質：2,4-二氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(*S*)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.38 (s, 1H), 8.27 (t, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.87 (t, 1H), 3.46 (t, 1H), 2.91 (s, 3H)。LCMS: *m/z* 417.4 $[M+H]^+$
362	 起始物質：3-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(*S*)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.93 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.42-7.50 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.65-6.73 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.14 (dd, 1H), 3.83 (t, 1H), 3.42 (t, 1H), 2.86 (s, 3H)。LCMS: *m/z* 399.4 $[M+H]^+$
363	 起始物質：2-氟-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及(*S*)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.10 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 6.80 (ddd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.39-2.54 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 397.4 $[M+H]^+$
364	 起始物質：5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺及(S)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.40-8.45 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.77-6.83 (m, 1H), 4.61-4.72 (m, 2H), 3.95 (dd, 1H), 3.76 (t, 1H), 3.23-3.34 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (s, 3H)。LCMS: *m/z* 437.4 $[M+H]^+$

365	 退始物質：3-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(*S*)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.27 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.99-7.08 (m, 2H), 6.76-6.86 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.87 (t, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.92 (s, 3H)。LCMS: *m/z* 398.3 [M+H]$^+$

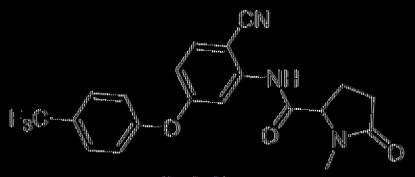
實施例15. *N*-(2-溴-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物366）



化合物366

[0241] 向1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（0.067 g，0.468 mmol）於無水DCM（1.5 ml）中之冷卻（0℃-5℃）混合物中添加1-氯-*N*,*N*,2-三甲基-1-丙烯基胺（0.065 ml，0.488 mmol），且在0℃-5℃下攪拌混合物1 h。隨後添加溶解於無水DMF（0.5 ml）中之2-溴-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯胺（0.18 g，0.390 mmol）及DIPEA（0.34 ml，1.951 mmol），且在RT下攪拌混合物隔夜。蒸發DCM且用EtOAc稀釋混合物。有機相用水及鹽水洗滌，脫水且蒸發。藉由逆相急速層析純化粗產物，得到標題化合物。產量：0.019 g。^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO) δ: 9.88 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 4.31-4.38 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.17-2.35 (m, 3H), 1.94-2.02 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 457.1 [M+H]$^+$。

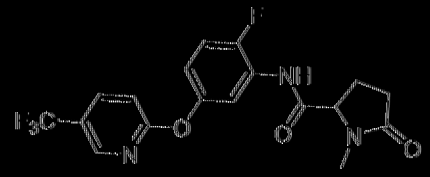
實施例16. *N*-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物367）



化合物367

[0242] 根據前述實施例之程序，以1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸(0.051 g，0.359 mmol)、DCM(1.5 ml)、1-氯-*N*,*N*,2-三甲基-1-丙烯基胺(0.057 ml，0.431 mmol)、2-胺基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯甲腈(0.10 g，0.359 mmol)及DMF(0.75 ml)為起始物質製備化合物。產出：0.022 g。^{1}H NMR (600 MHz, d_6-DMSO) δ: 10.5 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81-7.86 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.30 (dd, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.19-2.36 (m, 3H), 1.94-2.01 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 404.4 [M+H]$^+$。

實施例17. *N*-(2-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物368）

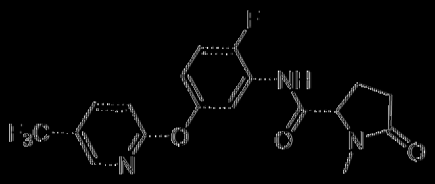


化合物368

[0243] 使用中間物306之程序，以*N*-(2-氟-5-羥苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(0.071 g，0.28 mmol)、2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(0.051 g，0.28 mmol)及K_2CO_3（0.058 g，0.42 mmol）之無水DMF（1.0 ml）溶液為起始物質製備化合物。藉由逆相急速層析純化粗物質，得到標題化合物。產出：0.078 g。^{1}HNMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.40-8.43 (m, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.91 (dq, 1H), 4.15 8dd, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.39-2.53 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 398.6 [M+H]$^+$。

實施例18. *N*-(2-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯

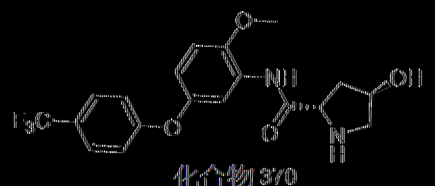
啶-2-甲醯胺（化合物369）



化合物 369

[0244] 使用中間物339之程序，以*N*-(2-氟-5-羥苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（0.071 g，0.28 mmol）、2-氯-5-(三氟甲基)吡啶（0.051 g，0.28 mmol）及K_2CO_3（0.058 g，0.42 mmol）之無水DMF（1.0 ml）溶液為起始物質製備化合物。藉由逆相急速層析純化粗物質，得到標題化合物。產量：0.078 g。^{1}HNMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40-8.43 (m, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.91 (dq, 1H), 4.15 8dd, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.39-2.53 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 398.6 [M+H]$^+$。

實施例19. (2*S*,4*R*)-4-羥基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物370）

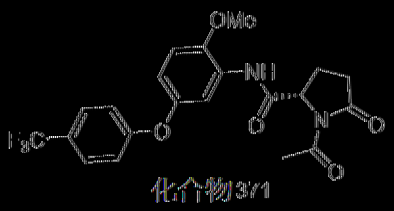


化合物 370

[0245] 向鈀（10 wt.%/碳，0.045 g，0.042 mmol）於甲醇（15 ml）中之混合物中添加溶解於甲醇（2.0 ml）中之(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-((2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯（0.111 g，0.209 mmol）。劇烈攪拌混合物，同時添加甲酸銨（0.132 mg，2.09 mmol）。在50℃下繼續攪拌直至反應達到完成（藉由LC-MS分析）。經由矽藻土塞過濾經冷卻之混合物。用甲醇洗滌矽藻土。蒸發濾液且再溶解於EtOAc中。有機相用水及鹽水洗滌，脫水且蒸發。藉由逆相急速層析純化粗產物，得到標題化合物。產量：0.041 g。^{1}HNMR (600 MHz, d_6-DMSO) δ: 10.3 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.13 (d, 1H),

7.05-7.10 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.48 (bs, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.74 (d, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.72-1.79 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 397.6 [M+H]+。

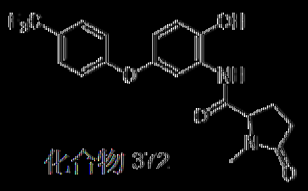
實施例20. (*S*)-1-乙醯基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物371）



化合物371

[0246] 向(*S*)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（0.086 g，0.225 mmol）於無水DCM（2.0 ml）中之冷卻（0℃-5℃）溶液中添加溶解於無水DCM（0.25 ml）及三乙胺（0.039 ml，0.281 mmol）中之乙醯氯(0.018 ml，0.248 mmol)，且在RT下攪拌混合物隔夜。添加更多乙醯氯(0.018 ml，0.248 mmol）及三乙胺(0.039 ml，0.281 mmol)且繼續攪拌，直至反應達到完成（藉由LC-MS分析）。混合物用DCM稀釋且用水、飽和$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌，脫水且蒸發。藉由逆相急速層析純化粗產物，得到標題化合物。產量：0.072 g。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.43-7.60 (m, 2H), 6.91-7.07 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.59 (t, 1H), 3.47 (dd, 1H), 2.41-2.55 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.81-2.22. (m, 3H)。LCMS: *m/z* 423.6 [M+H]+。

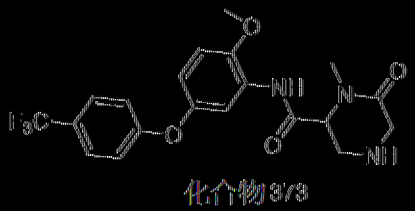
實施例21. N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物372）



化合物372

[0247] 在RT下向化合物48（100 mg，245 μmol）於DCM（5 ml）中之溶液中添加四丁基碘化銨（90 mg，245 μmol）。將溶液冷卻至50℃。隨後逐滴添加BCl_3 1 M之庚烷溶液（1.469 ml，1469 μmol）。混合物在-78℃攪拌10 min且隨後在RT下攪拌1 h 20 min。用DCM（10 ml）稀釋混合物且倒入冰冷1 N HCl（5 ml）中。分離各相。用DCM萃取水相兩次。減壓濃縮經合併之有機相。藉由管柱層析純化粗產物，得到標題化合物（0.055 g）。^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ: 10.06 (br s 1H), 9.57 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.12 (m, 3H), 1.95-1.84 (m, 1H)。LCMS: m/z 395.4 [M+H]$^+$

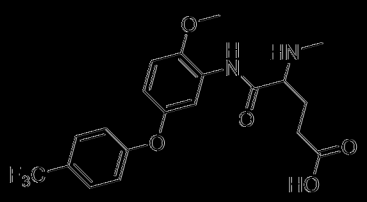
實施例22。N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺（化合物373）



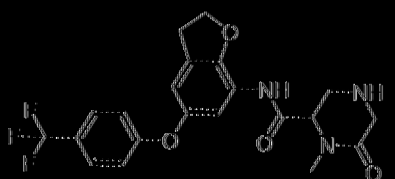
化合物373

[0248] 將3-((2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)胺甲醯基)-4-甲基-5-側氧基哌啶-1-甲酸[三級]酯（30.6 mg，58.5 μmol）溶解於HCl（二㗁烷溶液）（2.13 g，1.43 mL，10 w-%，5.85 mmol）中且在RT下攪拌隔夜。藉由HPLC（方法D）純化混合物，得到12.9 mg標題化合物（12.9 mg，30.5 μmol，52.1%，100%純度）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.93 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.10 (dd, 3H), 6.91 (dd, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.88 (d, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.77 (s, 3H)。LCMS: *m/z* 424.2 [M+H]$^+$。

[0249] 根據關於化合物373所述之程序製備以下化合物。化合物編碼、結構、起始物質、純化方法及特徵界定資料指示於表中。

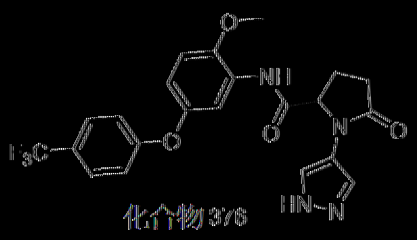
編號	結構及起始物質	純化方法及特徵界定資料
374	 起始物質：4-((三級丁氧羰基)胺基)-5-((2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)胺基)-5-側氧基戊酸三級丁酯	純化方法D. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 8.11-8.01 (m, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.91-6.81 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.90-1.68 (m, 1H)。LCMS: m/z 427.2 [M+H]$^+$

實施例23. 1-甲基-6-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)哌啶-2-甲醯胺（化合物375）


化合物375

[0250] 將4-甲基-3-側氧基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（0.0416 g，1 eq.，77.7 μmol）溶解於甲醇（3 mL）中。逐滴添加TMS-Cl（42.2 mg，49.3 μL，5 eq.，388 μmol）。在25 ℃下攪拌混合物16 h且隨後減壓濃縮。對所得混合物進行HPLC（純化方法D），得到標題化合物（0.01 g，0.02 mmol，30%，95%純度）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 7.70 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.20 (t, 1H), 3.29-3.20 (m, 4H), 3.18-3.02 (m, 2H), 2.74 (s, 3H)。LCMS: *m/z* 436.2 [M+H]$^+$。

實施例24. (R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-6-側氧基-1-(1H-吡唑-4-基)哌啶-2-甲醯胺（化合物376）



化合物376

[0251] 將TEA（335 mg，226 µL，50 eq.，2.94 mmol）添加至(R) N (2 甲氧基 5 (4 (三氟甲基)苯氧基)苯基) 1 (1 (4 甲氧基苯甲基) 1H 吡唑 4 基) 5 側氧基吡咯啶 2 甲醯胺（0.0341 g，1 eq.，58.7 µmol）中，之後回流混合物16 h。隨後蒸發溶劑且藉由HPLC（方法G）純化殘餘物，得到標題化合物（0.0057 g，12 µmol，21%，100%純度）。

^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ: 8.62 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.07 (dd, 3H), 6.88 (dd, 1H), 4.75 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.66 - 2.36 (m, 4H), 2.23 - 2.13 (m, 2H)。LCMS: *m/z* 459.1 [M+H]$^+$。

[0252] 根據關於化合物376所述之程序製備以下化合物。化合物編碼、結構、起始物質、純化方法及特徵界定資料指示於表中。

編號	結構及起始物質	純化方法及特徵界定資料
377	 起始物質：(R) N (2 甲氧基 5 (4 (三氟甲基)苯氧基)苯基) 1 (1 (4 甲氧基苯甲基) 1H 吡唑 4 基) 5 側氧基吡咯啶 2 甲醯胺	純化方法G. ^{1}H NMR (500 MHz, 乙腈-d3) δ: 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.06 (dd, 3H), 6.86 (dd, 1H), 4.73 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.64 - 2.33 (m, 4H)。LCMS: m/z 461.0 [M+H]$^+$

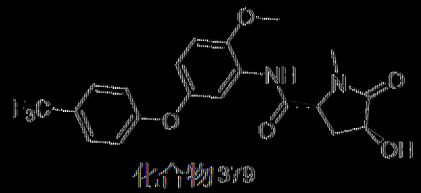
實施例25. 1 (3 疊氮基 3 側氧基丙基) N (2 甲氧基 5 (4 (三氟甲基)苯氧基)苯基) 5 側氧基吡咯啶 2 甲醯胺（化合物378）



化合物378

[0253] 向1-(2-氧乙基)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（158 mg，1 eq.，353 μmol）於DMSO（2 mL）中之溶液中添加碳酸鉀（97.6 mg，2 eq.，706 μmol），之後添加過氧化氫（343 mg，309 μL，35 w-%，10 eq.，3.53 mmol）。在40℃下攪拌混合物36 h。將水（20 mL）添加至殘餘物且所得混合物用乙酸乙酯（2×20 mL）萃取。合併有機層，用鹽水（20 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC（純化方法B）純化殘餘物，得到標題化合物（13.4 mg，28.8 μmol，8.15%，100%純度）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.64 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 3H), 6.92 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 3.20 - 2.96 (m, 2H), 2.31 - 2.12 (m, 4H), 1.96 - 1.85 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 466.2 [M+H]$^+$。

實施例26. (2*S*,4*S*)-4-羥基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物379）

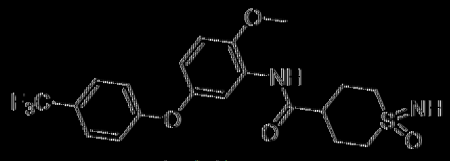


化合物379

[0254] 將(2*S*,4*S*)-4-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（0.185 g，1 eq.，343 μmol）溶解於THF（2 mL）中。隨後在0℃下將TBAF（89.8 mg，343 μL，1莫耳，1 eq.，343 μmol）逐滴添加至混合物中。將所得混合物攪拌20 min且緩慢加熱至20℃，在此溫度下攪拌10 h且藉由HPLC（純化方法A）純化，得到標題化合物（0.0374 g，88.1 μmol，25.7%，100%純度）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ:

9.68 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.96 – 6.88 (m, 1H), 4.31 (t, 1H), 4.12 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 1.74 – 1.57 (m, 1H)。LCMS: *m/z* 425.0 [M+H]⁺。

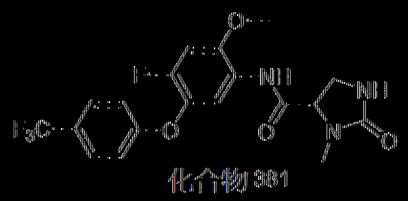
實施例27. 1-甲胺基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)六氫-1λ⁶-硫代哌喃-4-甲醯胺1-氧化物（化合物380）



化合物 380

[0255] 將N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)四氫-2H-硫代哌喃-4-甲醯胺1-氧化物（250 mg，1 eq.，585 μmol）、二乙酸苯基-λ³-碘烷二基酯（565 mg，3 eq.，1.75 mmol）及胺基甲酸銨（183 mg，4 eq.，2.34 mmol）於甲醇（12 mL）中之混合物在22℃下攪拌12 h。濃縮混合物，得到淡黃色淤漿與不混溶無色液體之混合物。藉由傾析用戊烷（2×10 mL）洗滌混合物兩次，且真空脫水。濕固殘餘物且在乙酸乙酯中攪拌，過濾，且用另外乙酸乙酯洗滌所收集之固體。濃縮濾液，得到順式及反式異構體之混合物且藉由HPLC（純化方法A）純化，得到標題化合物（30.5 mg，65 μmol，11%，95%純度）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.34 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.09 (dd, 3H), 6.88 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 0H), 3.48 (s, 1H), 3.16 – 2.79 (m, 4H), 2.16 – 1.92 (m, 4H)。LCMS: *m/z* 443.1 [M+H]⁺。

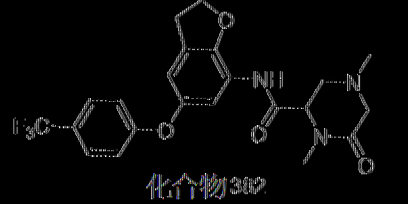
實施例28. N-(4-氟-2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物381）



化合物381

[0256] 將N-(5-(2-氨-4-(三氟甲基)苯氧基)-4-氟-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（0.032 g，1 eq.，69 μmol）溶解於甲醇（5 mL）中。添加甲酸銨（26 mg，6 eq.，0.42 mmol）及鈀（7.4 mg，10 w-%，0.1 eq.，6.9 μmol）。將所得混合物在60℃下攪拌12 h，冷卻至RT且過濾。減壓濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO（2 mL）中且向獲得之溶液添加金屬清除劑（SiliaMetS Dimercaptotriazine，50 mg）。將混合物在RT下攪拌3 h且過濾。藉由DPLC（純化方法B）純化透明濾液，得到標題化合物（0.0038 g，8.4 μmol，12%，95%純度）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.55 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.49 - 4.26 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.52 (t, 1H), 3.16 (t, 1H), 2.61 (s, 3H)。LCMS: m/z 428.0 [M+H]$^+$

實施例29. 1,4-二甲基-6-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)哌啶-2-甲醯胺（化合物382）

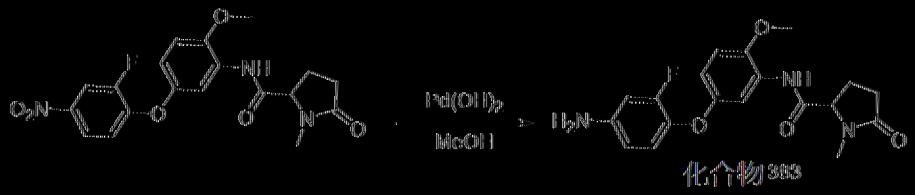


化合物382

[0257] 向1-甲基-6-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)哌啶-2-甲醯胺（0.022 g，1 eq.，51 μmol）於1,4-二㗁烷（2 mL）中之溶液中添加$NaCNBH_4$（6.4 mg，2 eq.，0.10 mmol）及甲醛水溶液（8.2 mg，7.5 μL，37 w-%，2 eq.，0.10 mmol）。其後，添加HOAc（0.01 mL）且在25℃下攪拌混合物12 h且蒸發。將殘餘物溶解於DMSO（2 mL）中且添加金屬清除劑（SiliaMetS Dimercaptotriazine，10 mg）。所得混合物在RT下攪拌3 h，過濾且藉由DPLC（純

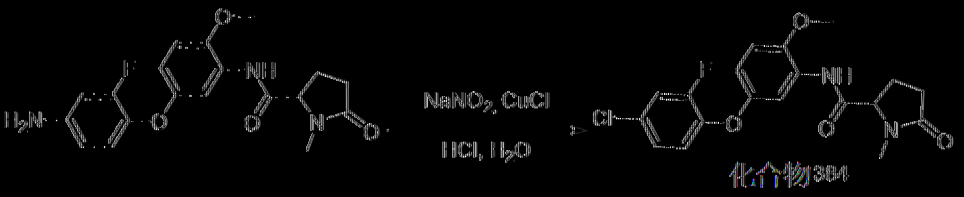
化方法A）純化透明溶液，得到標題化合物（0.0052 g，11 μmol，22%，95%純度）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.97 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.63 (t, 2H), 4.20 (t, 1H), 3.23 (t, 2H), 3.12 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 5H), 2.17 (s, 3H)。LCMS: m/z 450.2 [M+H]$^+$

實施例30. N-(5-(4-胺基-2-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物383）



[0258] 將N-(5-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（0.080 g，1 eq.，0.20 mmol）溶解於MeOH中且添加二羥基鈀（28 mg，10 w %，0.1 eq.，20 μmol）。所得混合物在氫氣氛圍下攪拌16 h，過濾且濃縮，得到標題化合物（0.065 g，0.16 mmol，79%，90%純度）。LCMS: m/z 393.0 [M+H]$^+$

實施例31. N-(5-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物384）

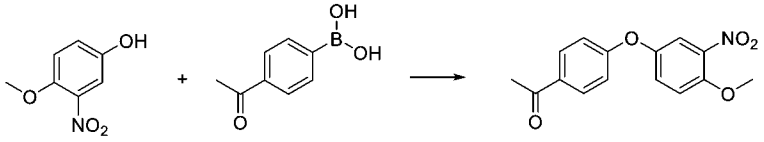


[0259] 在0℃下向N-(5-(4-胺基-2-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（0.056 g，1 eq.，0.15 mmol）於鹽酸22%（0.5 mL）中之溶液中添加亞硝酸鈉（12 mg，1.2 eq.，0.18 mmol）於水（0.1 mL）中之溶液。在相同溫度下攪拌所得混合物15 min，隨後在0℃下將混合物倒入氯化銅(I)（21 mg，

1.4 eq.，0.21 mmol）於37%鹽酸（2 mL）中之溶液中。在22℃下攪拌所得混合物10 h。減壓濃縮混合物且藉由HPLC（純化方法A）純化，得到標題化合物（0.0181 g，46.1 μmol，31%，100%純度）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.61 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.06 (t, 2H), 6.88 - 6.70 (m, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.41 - 2.11 (m, 3H), 1.95 - 1.74 (m, 1H)。LCMS: m/z 393.0 $[M+H]^+$。

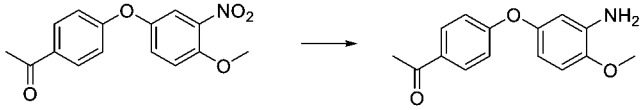
實施例32. N-(5-(3-乙醯基苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物385）

a）1-(4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯基)乙-1-酮



【0260】 將4-乙醯基苯基硼酸（0.33 g，1.99 mmol）、4-甲氧基-3-硝基苯酚（0.28 g，1.66 mmol）、$Cu(OAc)_2$（0.451 mg，2.48 mmol）及新活化之粉狀4Å分子篩添加至無水DCM（20 mL）中。隨後將Et_3N（1.15 mL，8.28 mmol）添加至混合物中。在空氣氛圍下攪拌混合物。藉由LC-MS監測反應進程。在24 h之後，經由矽藻土過濾所得漿液且濃縮。藉由急速管柱層析（庚烷:EtOAc）純化粗產物，得到0.3 g標題化合物。LCMS: m/z 288.21 $[M+H]^+$。

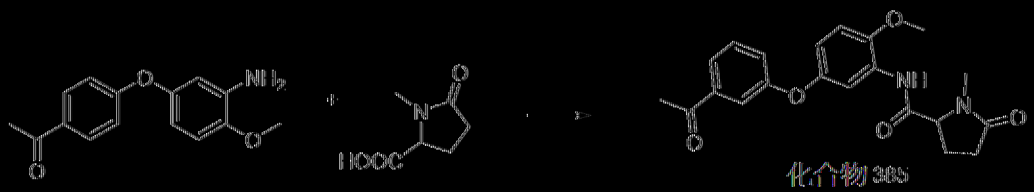
b）1-(4-(3-胺基-4-甲氧基苯氧基)苯基)乙-1-酮



【0261】 將1-(4-(4-甲氧基-3-硝基苯氧基)苯基)乙-1-酮（300 mg，1.04 mmol）、鋅（0.68 g，10 eq.，10.44 mmol）、氯化銨（0.56 g，10 eq.，10.44 mmol）於THF（5 ml）、MeOH（3 ml）及水（3 ml）中之混合物在RT下攪拌4 h。經由矽

蒸上過濾混合物。濾液用水（2×30 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且減壓移除溶劑。藉由急速矽析純化殘餘物，得到（0.19 g）標題化合物。LCMS: m/z 258.65[M+H]+。

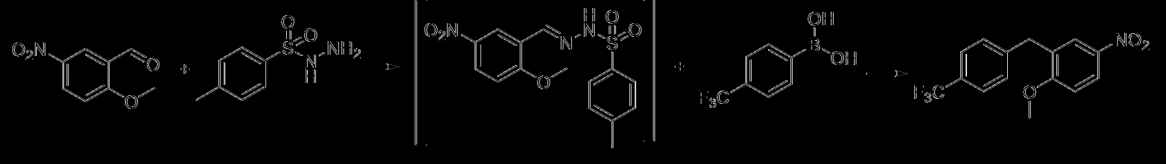
c）N-(5-(4-乙醯基苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物385）



[0262] 在0℃下向1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（22.25 mg，0.15 mmol）、1-(4-(3-胺基-4-甲氧基苯氧基)苯基)乙-1-酮（40 mg，0.16 mmol）及TEA（0.11，0.78 mmol）於無水DMF（2 ml）中之溶液中添加1-丙烷磷酸環酐（0.73 ml，1.24 mmol）。在RT下攪拌混合物隔夜。用水（10 ml）淬滅反應混合物，隨後用乙酸乙酯（2×10 ml）萃取。經合併之有機相用2 M $NaHCO_3$，隨後用水洗滌，經硫酸鈉脫水，蒸發，且隨後藉由逆相矽析純化，得到（40.5 mg）標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ: 1.86 - 1.92 (m, 1H), 2.16 - 2.30 (m, 3H), 2.52 - 2.54 (m, 3H), 2.61 - 2.65 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.47 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.98 - 7.01 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 2H), 9.65 (s, 1H)。LCMS: m/z 383.28 [M+H]+。

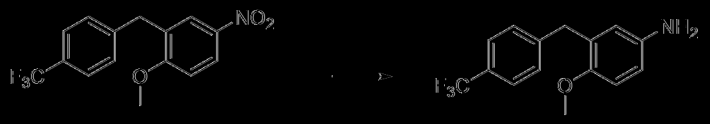
實施例33. N-(5-(3-乙醯基苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物386）

a）1-甲氧基-4-硝基-2-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯



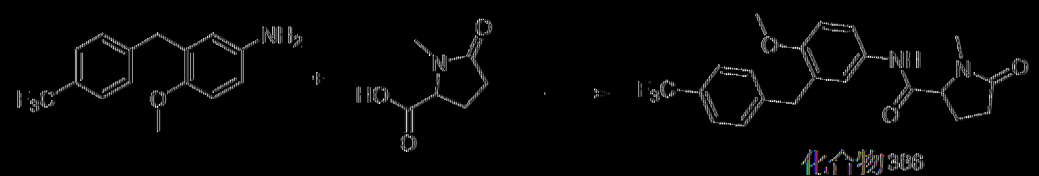
[0263] 在60℃下加熱2-甲氧基-5-硝基苯甲醛（0.5 g，2.8 mmol）及甲苯磺醯肼（0.51 g，2.8 mmol）於1,4-二㗁烷（5 ml）中之混合物90 min。向粗(E)-N'-(2-甲氧基-5-硝基苯亞甲基)-4-甲苯磺醯肼中添加K_2CO_3（0.53 g，3.86 mmol）及4-(三氟甲基)苯基硼酸（0.49 g，2.6 mmol）。在氮氣氛圍下在110℃下加熱混合物4 h。在RT下冷卻之後，用2 M $NaHCO_3$（5 ml）淬滅混合物。用乙酸乙酯（2×10 ml）萃取混合物。將經合併之有機物用水洗滌，脫水，蒸發，且隨後藉由急速層析純化，得到（0.35 g）標題化合物。LCMS: m/z 312.2 [M+H]+。

b）4-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯胺



[0264] 將1-甲氧基-4-硝基-2-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯（100 mg，0.32 mmol）、鋅（0.21 g，10 eq.，3.21 mmol）及氯化銨（0.17 g，10 eq.，3.21 mmol）於THF（10 ml）、MeOH（3 ml）及水（3 ml）中之混合物在RT下攪拌4 h。經由矽藻土過濾混合物。濾液用水（2×30 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且減壓移除溶劑。藉由急速層析純化殘餘物，得到（0.12 g）標題化合物。LCMS: m/z 282.05 [M+H]+。

c）N-(4-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物386）

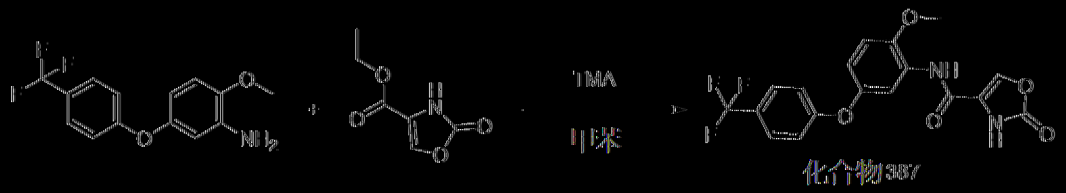


化合物386

[0265] 在0℃下向1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（45.8 mg，0.32 mmol）、4-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苯甲基)苯胺（90 mg，0.32 mmol）及TEA（0.22，1.60

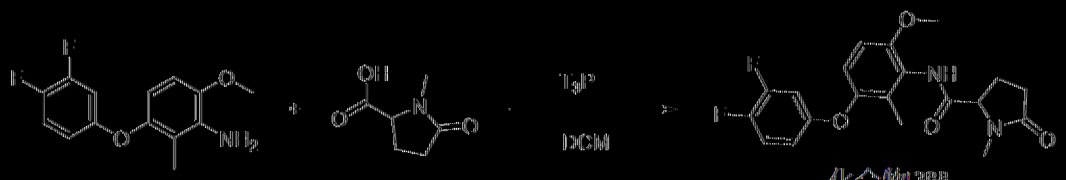
mmol）於無水DMF（2 ml）中之溶液中添加1-丙烷膦酸環酐（1.51 ml，2.56 mmol）。在RT下攪拌混合物隔夜。用水（10 ml）淬滅反應混合物，隨後用乙酸乙酯（2×10 ml）萃取。將經合併之有機層用2 M $NaHCO_3$，隨後用水洗滌，經硫酸鈉脫水，蒸發，且隨後藉由逆相層析純化，得到（5 mg）標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.75 – 2.02 (m, 1H), 2.06 – 2.22 (m, 1H), 2.31 – 2.59 (m, 3H), 2.81 – 2.91 (m, 3H), 3.79 – 3.93 (m, 3H), 3.96 – 4.10 (m, 3H), 6.85 (d, 1H), 7.25 – 7.33 (m, 4H), 7.44 – 7.57 (m, 3H), 7.84 (br s, 1H)。LCMS: m/z 282.05 [M+H]$^+$。

實施例34. N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-2-側氧基-2,3-二氫噁唑-4-甲醯胺（化合物387）



[0266] 將TMA（2M於氯苯中，397 µL，0.794 mmol）添加至2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺（0.075 g，0.265 mmol）及2-側氧基-2,3-二氫噁唑-4-甲酸乙酯（0.064 g，0.397 mmol）於甲苯（2 ml）中之混合物，之後將混合物在90°C下加熱3 h。用冰冷的水淬滅反應混合物。用EtOAc（2x5 ml）萃取水層。蒸發經合併之有機層且隨後藉由逆相層析純化，得到0.029 g標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, m), 7.11 (2H, d), 7.17 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.72 (2H, d), 7.98 (1H, s), 9.46 (1H, s), 11.44 (1H, br s)。LCMS: m/z 395.2 [M+H]$^+$

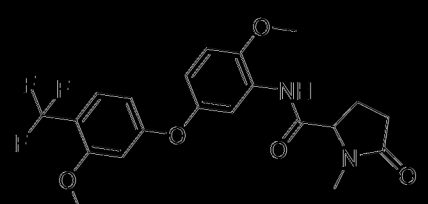
實施例35. N-(3-(3,4-二氟苯氧基)-6-甲氧基-2-甲基苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯烷-2-甲醯胺（化合物388）

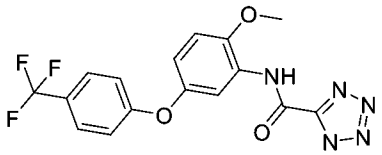
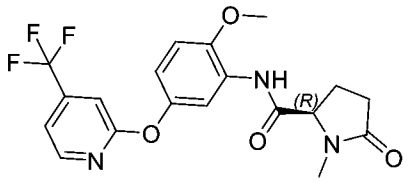
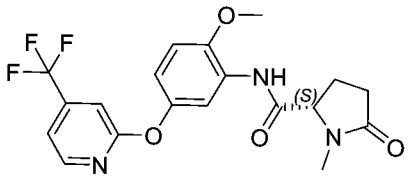
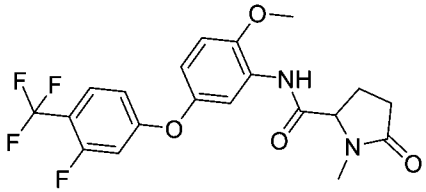
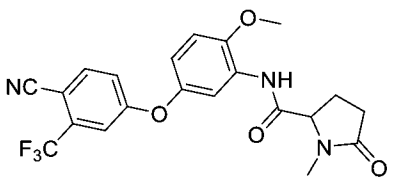


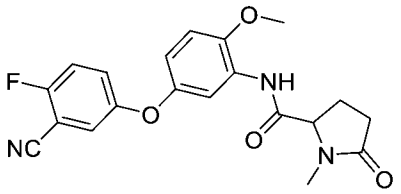
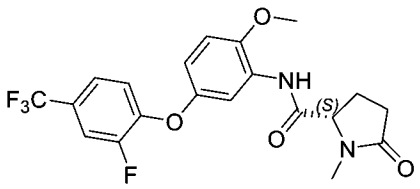
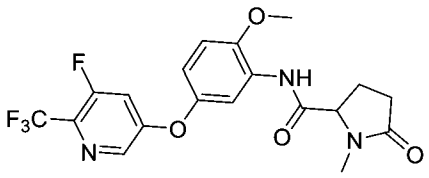
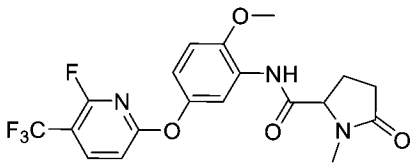
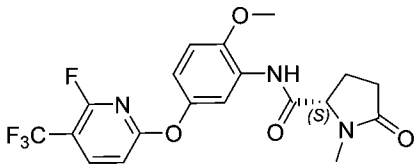
化合物388

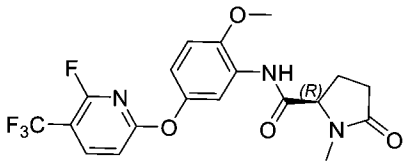
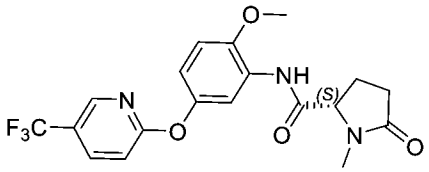
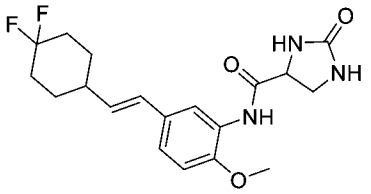
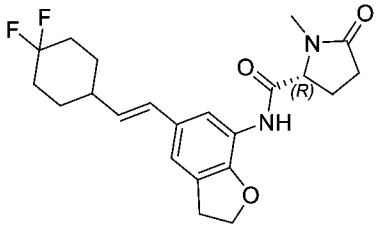
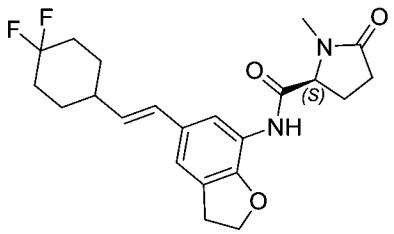
[0267] 向1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（15 mg，0.10 mmol）、3-(3,4-二氟苯氧基)-6-甲氧基-2-甲基苯胺（24 mg，0.09 mmol）、T_3P（50%於EtOAc中，80 µl，0.14 mmol）及DCM（2 ml）之溶液中添加DIPEA（47 µl，0.27 mmol）。回流3 h後，添加另外起始物質及試劑（1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸（1.15 eq.）、T_3P 1.5 eq.、DIPEA 3.0 eq.），之後在密閉容器中在80°C下攪拌7 h。用2 N NaOH（2 ml）淬滅反應混合物。分離有機層且用EtOAc（1×4 ml）萃取水層。蒸發經合併之有機層，且隨後藉由逆相層析純化，得到0.016 g標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.94 (3H, s), 1.94 – 2.03 (1H, m), 2.19 – 2.37 (3H, m), 2.71 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.26 – 4.33 (1H, m), 6.61 (1H, m), 6.90 – 7.02 (3H, m), 7.36 – 7.45 (1H, m), 9.66 (1H, s)。LCMS: m/z 391.1 $[M+H]^+$

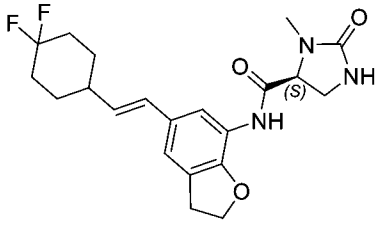
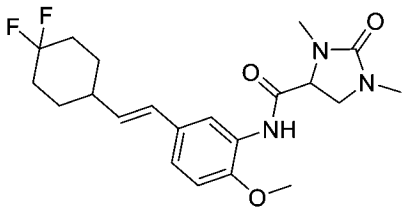
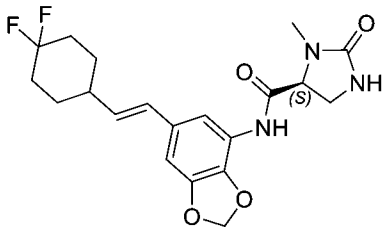
[0268] 根據關於化合物388所述之程序製備以下化合物。化合物編碼、結構、起始物質、純化方法及特徵界定資料揭示於表中。

編號	結構及起始物質	純化方法及特徵界定資料
389	 起始物質：3-(3-胺基-4-甲氧基苯氧基)苯甲腈及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法管柱層析。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.86 – 1.92 (1H, m), 2.15 – 2.30 (3H, m), 2.64 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.47 (1H, m), 6.88 (1H, m), 7.12 (1H, d), 7.26 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.51 – 7.57 (2H, m), 7.85 (1H, d), 9.64 (1H, s)。LCMS: m/z 366.3 $[M+H]^+$
390	 起始物質：2-甲氧基-5-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-	純化方法管柱層析。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.83 – 1.96 (1H, m), 2.13 – 2.34 (3H, m), 2.65 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.43 – 4.50 (1H, m), 6.44 (1H, m), 6.88 – 6.95 (2H, m), 7.13 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.88 (1H, d), 9.65 (1H, s)。

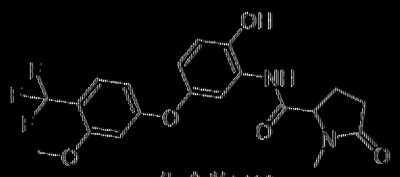
	2-甲酸	LCMS: m/z 439.4 [M+H]+
391	 起始物質：2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯胺及1H-四唑-5-甲酸	純化方法管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 3.98 (3H, s), 6.86 - 6.91 (1H, m), 6.96 (1H, d), 7.01 (2H, d), 7.54 (2H, d), 8.22 (1H, d), 9.72 (1H, s。LCMS: m/z 379.9 [M+H]+
392	 起始物質：2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.83 - 1.96 (1H, m), 2.11 - 2.35 (3H, m), 2.65 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.43 - 4.51 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.41 (1H, br s), 7.46 (1H, d), 7.87 (1H, d), 8.38 (1H, d), 9.62 (1H, s)。LCMS: m/z 410.4 [M+H]+
393	 起始物質：2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.83 - 1.96 (1H, m), 2.11 - 2.35 (3H, m), 2.65 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.43 - 4.51 (1H, m), 6.95 (1H, m), 7.12 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.87 (1H, d), 8.38 (1H, d), 9.62 (1H, s)。LCMS: m/z 410.5 [M+H]+
394	 起始物質：5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法：管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.85 - 1.95 (1H, m), 2.14 - 2.32 (3H, m), 2.65 (3H, s), 3.89 (4H, s), 4.44 - 4.52 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.16 (1H, d), 7.74 (1H, t), 7.90 (1H, d), 9.68 (1H, s)。LCMS: m/z 427.0 [M+H]+
395	 起始物質：4-(3-胺基-4-甲氧基苯氧基)-2-(三氟甲基)苯甲腈及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法：管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.83 - 1.96 (1H, m), 2.14 - 2.36 (3H, m), 2.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.44 - 4.52 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.18 (1H, d), 7.26 (1H, m), 7.52 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.12 (1H, d), 9.71 (1H, s)。LCMS: m/z 434.2 [M+H]+

396	 起始物質：5-(3-胺基-4-甲氧基苯氧基)-2-氟苯甲腈及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法：管柱層析. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.86 - 1.92 (1H, m), 2.15 - 2.30 (3H, m), 2.64 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.47 (1H, m), 6.85 (1H, m), 7.11 (1H, d), 7.35 (1H, m), 7.50 (1H, d), 7.53 (1H, m), 7.84 (1H, d), 9.64 (1H, s)。LCMS: m/z 384.2 [M+H]+
397	 起始物質：5-(2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-2-甲氧基苯胺及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法：管柱層析. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.86 - 1.92 (1H, m), 2.16 - 2.30 (3H, m), 2.64 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.47 (1H, m), 6.93 (1H, m), 7.08 (1H, t), 7.13 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.86 (1H, m), 7.90 (1H, d), 9.66 (1H, s)。LCMS: m/z 427.4 [M+H]+
398	 起始物質：5-((5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法：管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.83 - 1.95 (1H, m), 2.15 - 2.34 (3H, m), 2.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.45 - 4.53 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.17 (1H, d), 7.58 (1H, m), 7.96 (1H, d), 8.33 (1H, d), 9.71 (1H, s)。LCMS: m/z 428.3 [M+H]+
399	 起始物質：5-((6-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺及1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法：管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.83 - 1.97 (1H, m), 2.15 - 2.33 (3H, m), 2.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.41 - 4.54 (1H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.06 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.36 (1H, t), 9.68 (1H, s)。LCMS: m/z 428.4 [M+H]+
400	 起始物質：5-((6-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法：管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.84 - 1.96 (1H, m), 2.15 - 2.35 (3H, m), 2.66 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.44 - 4.53 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.07 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.37 (1H, t), 9.69 (1H, s)。LCMS: m/z 428.4 [M+H]+

401	 起始物質：5-((6-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧基苯胺、(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法：管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.83 - 1.96 (1H, m), 2.14 - 2.34 (3H, m), 2.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.44 - 4.51 (1H, m), 6.99 - 7.03 (1H, m), 7.07 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.36 (1H, t), 9.68 (1H, s)。LCMS: m/z 428.4 [M+H]+
402	 起始物質：2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯胺及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法：管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.82 - 1.95 (1H, m), 2.13 - 2.34 (3H, m), 2.65 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.43 - 4.50 (1H, m), 6.93 - 6.98 (1H, m), 7.12 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.18 - 8.23 (1H, m), 8.54 (1H, s), 9.63 (1H, s)。LCMS: m/z 410.5 [M+H]+
403	 起始物質：(E)-5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2-甲氧基苯胺及2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法：管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.36 - 1.50 (2H, m), 1.77 - 1.97 (4H, m), 1.97 - 2.09 (2H, m), 2.22 - 2.34 (1H, m), 3.24 - 3.31 (1H, m), 3.65 (1H, t), 3.85 (3H, s), 4.30 - 4.37 (1H, m), 6.02 - 6.09 (1H, 範圍), 6.35 (1H, d), 6.48 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.09 - 7.16 (1H, m), 8.15 (1H, d), 9.12 (1H, s)。LCMS: m/z 380.4 [M+H]+
404	 起始物質：(E)-5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺及(2R)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	純化方法：管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 1.48 - 1.60 (2H, m), 1.63 - 1.89 (4H, m), 2.05 - 2.27 (4H, m), 2.34 - 2.66 (3H, m), 2.93 (3H, s), 3.24 (2H, t), 4.07 - 4.13 (1H, m), 4.62 (2H, t), 5.98 - 6.05 (1H, m), 6.34 (1H, d), 7.01 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.05 (1H, s)。LCMS: m/z 405.4 [M+H]+
405	 起始物質：(E)-5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯	純化方法：管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 1.47 - 1.60 (2H, m), 1.67 - 1.89 (4H, m), 2.05 - 2.26 (4H, m), 2.35 - 2.53 (2H, m), 2.54 - 2.66 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.24 (2H, t), 4.08 - 4.13 (1H, m), 4.62 (2H, t),

	基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺及(S)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲酸	5.98 - 6.05 (1H, m), 6.34 (1H, d), 7.01 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.05 (1H, s)。LCMS: m/z 405.4 [M+H]+
406	 起始物質：(E)-5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-胺及(S)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法：管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.36 - 1.48 (2H, m), 1.77 - 1.97 (4H, m), 1.97 - 2.10 (2H, m), 2.27 (1H, br s), 2.63 (3H, s), 3.12 - 3.27 (3H, m), 3.52 (1H, br t), 4.31 (1H, br t), 4.59 (2H, br t), 6.00 - 6.08 (1H, m), 6.32 (1H, br d), 6.42 (1H, br s), 7.11 (1H, br s), 7.66 (1H, br s), 9.62 (1H, br s)。LCMS: m/z 406.3 [M+H]+
407	 起始物質：(E)-5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2-甲氧基苯胺及1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法：管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.37 - 1.49 (2H, m), 1.78 - 1.96 (4H, m), 1.98 - 2.09 (2H, m), 2.22 - 2.39 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.17 - 3.25 (1H, m), 3.56 (1H, t), 3.83 (3H, s), 4.26 - 4.33 (1H, m), 6.02 - 6.10 (1H, m), 6.35 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.11 - 7.16 (1H, m), 8.02 (1H, d), 9.41 (1H, s)。LCMS: m/z 397.5 [M+H]+
408	 起始物質：(E)-6-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-胺、(S)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲酸	純化方法：管柱層析. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.36 - 1.48 (2H, m), 1.77 - 1.96 (4H, m), 1.98 - 2.08 (2H, m), 2.23 - 2.32 (1H, m), 2.63 (3H, s), 3.16 - 3.21 (1H, m), 3.53 (1H, t), 4.25 - 4.31 (1H, m), 6.04 (2H, s), 6.08 - 6.15 (1H, m), 6.31 (1H, d), 6.44 (1H, s), 6.91 (1H, d), 7.23 (1H, br d), 9.93 (1H, s)。LCMS: m/z 408.3 [M+H]+

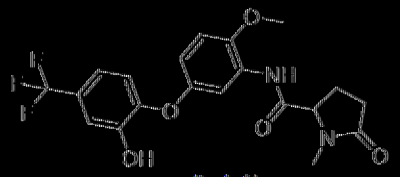
實施例36. N-(2-羥基-5-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物409）



化合物409

[0269] 在-50℃下將BCl_3（1M於庚烷中，798 μL，0.798 mmol）逐滴添加至N-(2-甲氧基-5-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（0.100 g，0.228 mmol）於DCM（9 ml）中之冷卻溶液中，之後在RT下攪拌50 min。用1 N HCl（5 ml）淬滅反應混合物。分離且蒸發有機層。藉由逆相層析純化殘餘物，產生0.066 g標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.85 - 1.95 (1H, m), 2.13 - 2.35 (3H, m), 2.65 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.43 - 4.50 (1H, m), 6.42 (1H, m), 6.78 (1H, m), 6.86 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.79 (1H, d), 9.57 (1H, s), 10.07 (1H, s)。LCMS: m/z 425.2 [M+H]$^+$

實施例37. N-(5-(2-羥基-4-(三氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物410）

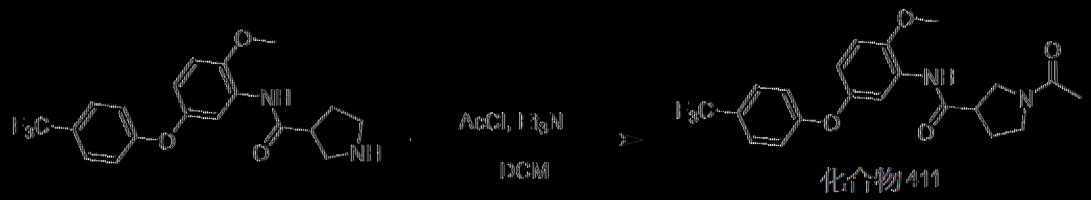


化合物410

[0270] 在0℃下將NaH（60%於油中，0.028 g，0.704 mmol）添加至N-(5-(2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（0.100 g，0.235 mmol）於DMF（2 ml）中之冷卻溶液中，之後在RT下攪拌15 min。隨後添加2-(甲磺醯基)乙醇且在50℃下加熱混合物2.5 h。隨後添加另外的NaH（60%於油中，5 eq.）及2-(甲磺醯基)乙醇兩次且分別在80℃下加熱5 h且在100℃下加熱5.5 h。用2 N HCl（2 ml）淬滅反應混合物且用EtOAc（3×3 ml）萃取。分離且蒸發有機層。藉由逆相層析純化殘餘物，得到0.012 g標題化合物。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.85 - 1.92 (1H, m), 2.16 - 2.31 (3H, m), 2.64 (3H, s), 3.85 (3H,

s), 4.46 (1H, m), 6.76 (1H, m), 6.92 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.11 (1H, m), 7.20 (1H, d), 7.80 (1H, d), 9.58 (1H, s), 10.17 (1H, s)。LCMS: m/z 425.2 [M+H]+

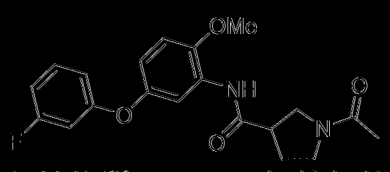
實施例38. 1-乙醯基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺（化合物411）



化合物411

[0271] 將N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺(74 mg，1 Eq.，1.321 mmol）及Et3N（271 μL，10 Eq.，1.945 mmol）在氮氣下溶解於DCM（5 mL）中。在0℃逐滴添加乙醯氯，攪拌混合物，逐漸升溫至RT。反應完成後，將混合物用EtOAc（20 ml）稀釋，用鹽水（2×10 ml）洗滌。有機相經硫酸鈉脫水，過濾，濃縮。藉由逆相HPLC進一步純化殘餘物，得到36 mg標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ 旋轉異構體之混合物，量約1.0:1.2比率) δ: 8.19 (m, 1H), 7.93 (br s, 0.45H), 7.88 (br s, 0.52H), 7.57-7.50 (m, 2.1H), 7.02-6.94 (m, 2.1H), 6.90 (m, 1.1H), 6.78 (m, 1H), 3.93 (s, 1.54H), 3.92 (s, 1.72H), 3.91-3.84 (m, 0.59H), 3.81-3.65 (m, 2.7H), 3.55-3.42 (m, 1.12H), 3.16 (m, 0.5H), 3.06 (s, 重峰, 0.58H) 2.45-2.34 (m, 0.67H), 2.31-2.16 (m, 1.8H), 2.08 (s, 1.44H), 2.07 (s, 1.63H)。LCMS: *m/z* 423.2 [M+H]+

[0272] 根據關於化合物411所述之程序製備以下化合物。化合物編碼、結構、起始物質、純化方法及特徵界定資料指示於表中。

編號	結構及起始物質	純化方法及特徵界定資料
412	 起始物質：N-(5-(3-氟苯氧基)-2-甲氧基苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	純化方法A. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, 旋轉異構體之混合物) δ: 8.14 (d, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.22 (dt, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.74-6.69 (m, 2H), 6.60 (dt, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (dd, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.50 (ddd, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 1H), 2.90 (s,

	2-甲氧苯基)吡咯啶-3-甲醯胺及乙醯氯	3H), 2.36-2.22 (m, 2H)。LCMS: m/z 373.231 (M+H)

實施例39. 1-甲胺醯基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，HCl（化合物413）



化合物413

[02173] 在布赫納（Büchner）燒瓶中，將(2-(2-((2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)胺甲醯基)-5-側氧基吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸苯甲酯（168 mg，0.287 mmol，1 eq.）溶解於EtOH（10 ml）中，且添加鈀（24.4 mg，0.023 mmol，0.08 eq.）及HCl（37%，0.120 ml，1.435 mmol，5 eq.）。將燒瓶連接至H2/N2/真空管線，且在用氮氣替換空氣之後，在氫氣下攪拌混合物2.5 h。經由Celite®墊過濾混合物，且用乙腈/H2O之1:1混合物洗滌。將產物在-78℃下冷凍且在冷凍乾燥器上移除溶劑，獲得標題化合物。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.91 (s, 1H), 8.17 (br.s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.93 (dd, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.71-2.30 (m, 3H), 2.04 (m, 1H)。LCMS: m/z 452.598 [M+H]+。

實施例40. (S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物414）

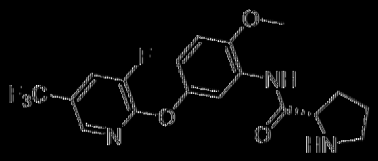


化合物414

[02174] 根據關於中間物364所述之程序，以(S)-2-((2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)胺甲醯基)-5-側氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯作為起始物質製備化

合物。用飽和Na_2CO_3溶液處理最終粗產物，隨後用DCM萃取。將有機相脫水，蒸發，獲得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.2 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 6.96-7.03 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85-3.92 (m, 1H), 2.98-3.15 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 1.68-1.85 (m, 2H)。LCMS: m/z 381.7 [M+H]$^+$

實施例41. (*S*)-*N*-(5-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物415）



化合物415

[0275] 根據關於中間物364所述之程序，以(2*S*)-2-((5-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)胺甲醯基)-1*H*-吡咯-1-甲酸三級丁酯作為起始物質製備化合物。用飽和Na_2CO_3溶液處理最終粗產物，隨後用DCM萃取。將有機相脫水，蒸發，獲得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.2 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.14-8.19 (m, 1H), 7.64 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (dd, 1H), 2.96-3.14 (m, 2H), 2.13 (br, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 1.96-2.07 (m, 1H), 1.67-1.84 (m, 2H)。LCMS: m/z 400.6 [M+H]$^+$

實施例42. (*S*)-*N*-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-*N*,1-二甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物416）



化合物416

[0276] 向(*S*)-*N*-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧

基吡咯啶-2-甲醯胺（0.204 g，0.50 mmol）於無水DMF（2.0 mmol）中之冷卻（0℃-5℃）溶液中添加氫化鈉，60 wt-%油溶液（0.025 g，0.625 mmol），之後在0℃-5℃下攪拌混合物15 min。添加碘甲烷（0.062 ml，1.00 mmol）且在RT下繼續攪拌，直至反應完成（藉由LCMS分析）。用水稀釋反應混合物且用EtOAc萃取。有機相用水及鹽水洗滌，脫水且蒸發。藉由逆相急速層析純化粗產物，得到標題化合物。產量：0.152 g。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 旋轉異構體之混合物。主要旋轉異構體之化學位移：δ: 7.56-7.64 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 3H), 6.96 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.43-2.62 (m, 1H), 2.18-2.31 (m, 1H), 1.77-2.08 (m, 2H)。LCMS: m/z 423.4 $[M+H]^+$。

縮寫

DCM -二氯甲烷

DEAD -偶氮二甲酸二乙酯

DIPEA - N,N-二異丙基乙胺

DMA -二甲基乙醯胺

DMF - N,N-二甲基甲醯胺

DMSO - 二甲亞碸

ee -鏡像異構體過量

eq. - 當量

GCMS - 氣相層析-質譜分析

HATU - 氮雜苯并三唑四甲基脲鎓六氟磷酸鹽

HPLC - 高效液相層析

LCMS -液相層析-質譜分析

MTBE - 甲基三級丁基醚

$Pd_2(dba)_3$ -參(二苯亞甲基丙酮)二鈀

$PdCl_2(dppf)$ -[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)

RT - 室溫

rt - 滯留時間

SPhos Pd G2 - 氯(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)

T_3P = 1-丙烷膦酸環酐

TEA - 三乙胺

TFA - 三氟乙酸

THF - 四氫呋喃

TMA = 三甲基鋁

實驗

實驗1. TEAD抑制

【0277】 使用Hippo路徑TEAD報導體 - MCF-7細胞系（BPS Bioscience，目錄號：60618）分析TEAD抑制，該細胞系含有受TEAD反應性元件控制的螢火蟲螢光素酶基因。在該細胞系中，YAP1保留在細胞核中，誘導螢光素酶報導子之組成性表現。使用ONE-Glo螢光素酶分析系統（Promega）來偵測所表現之螢光素酶之量且用Enspire多模式盤讀取器（PerkinElmer）量測各盤。

【0278】 將Hippo路徑TEAD報導體 - MCF-7細胞以8500個細胞/孔之密度塗鋪於白色/透明的經聚-D-離胺酸塗佈之384盤（Corning# 356660）上。次日，將測試化合物（11種濃度，一式4份）及DMSO對照（0.1%）添加至盤中。在24 h之後，將細胞裂解且量測螢光素酶活性。測定測試化合物對YAP-TEAD抑制之半數最大抑制濃度（IC_{50}）。

【0279】 在上述分析中篩選本發明之化合物，且化合物之IC_{50}值闡述於下表1中，其中「A」係指IC_{50}值小於50 nM之一組化合物，「B」係指IC_{50}值在50 nM至300 nM範圍內之一組化合物，且「C」係指IC_{50}值在301 nM至2000 nM範圍內之一組化合物。

表1.

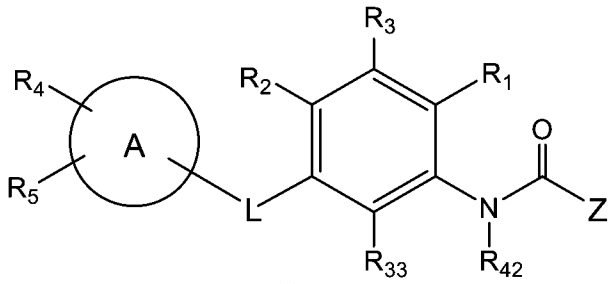
組	化合物編號
A	1、21、22、23、28、33、45、47、48、59、66、67、68、69、70、75、76、81、87、88、91、92、93、97、99、100、101、102、103、105、107、109、110、114、117、118、119、128、129、130、131、133、134、136、139、141、143、149、150、151、152、153、154、156、157、159、162、163、164、165、166、167、168、170、171、175、176、177、178、179、180、182、184、185、186、187、189、192、196、206、208、209、210、213、214、215、216、217、222、223、226、227、229、230、231、234、237、239、240、248、253、255、264、265、276、278、279、282、283、290、292、294、296、297、298、299、300、304、305、307、308、312、313、316、317、318、319、320、322、335、338、339、340、345、348、349、351、352、355、356、361、362、363、365、374、376、381、384、390、394、397、398、399、400、401、402、404、405、406、408及413。
B	8、10、11、17、18、19、24、25、27、29、30、32、34、36、37、39、42、43、49、52、53、55、56、57、60、62、63、71、73、74、77、78、80、82、83、86、89、90、94、95、96、98、104、108、111、112、115、116、125、126、127、135、138、140、144、147、148、155、160、161、169、172、173、174、194、197、198、200、207、211、212、218、232、233、235、238、241、242、244、245、247、249、254、256、257、258、259、260、261、263、266、267、268、269、270、271、273、274、275、277、281、284、285、286、288、291、293、295、309、310、315、321、325、328、331、334、336、337、342、346、350、357、359、360、364、368、369、371、375、378、379、380、382、395、403、407及416。
C	2、3、4、5、6、7、9、12、13、14、15、16、20、26、31、35、38、40、41、44、46、50、51、54、58、61、64、65、72、79、84、85、106、113、120、121、122、123、124、132、137、142、145、146、181、183、188、190、191、193、199、201、202、203、205、224、225、228、236、243、246、251、252、262、272、287、289、301、302、303、306、311、317、323、324、326、327、329、330、332、333、341、343、344、347、353、354、358、366、367、370、372、373、377、385、386、387、388、389、391、392、393、396、409、410、411及412。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式（I）化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I)

其中

A為吡啶基、四氫哌喃基、4員至10員碳環；

L為-O-、-S-、-NH-、-C_{1-7}烷基-、-C_{2-7}烯基-、-C_{1-7}烷基-O-、-O-C_{1-7}烷基-或-NH-C_{1-7}烷基-；

R_1為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、羥基、氰基、-C(O)$NR_{36}R_{37}$或具有1-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員雜環；

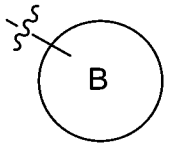
R_2為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基或鹵素；

R_3為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基或氰基，或R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

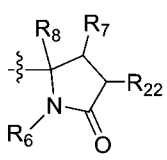
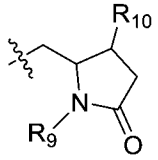
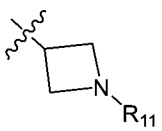
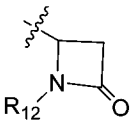
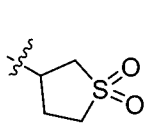
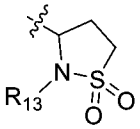
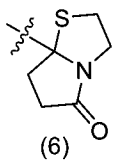
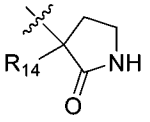
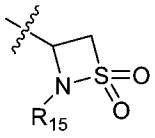
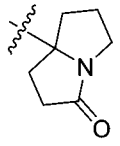
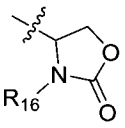
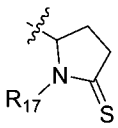
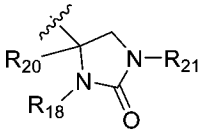
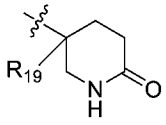
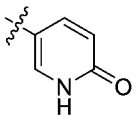
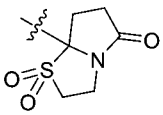
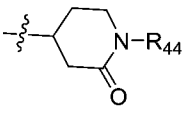
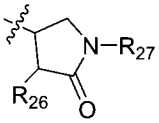
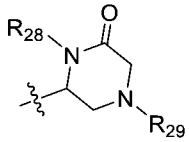
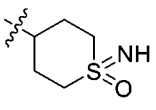
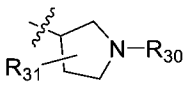
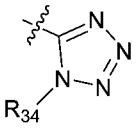
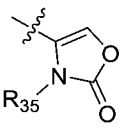
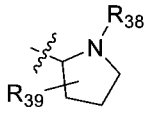
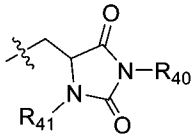
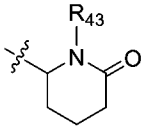
R_4為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷氧基、氰基或C_{1-7}烷基羰基；

R_5為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、硝基、胺基、羥基、鹵素C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷氧基，或R_4及R_5與其所附接之碳原子一起形成具有1-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

Z為-CH(NHR_{25})-$(CH_2)_2$-COOH或下式之基團



其中B為以下基團中之任一者：


(1a)、

(1b)、

(2)、

(3)、

(4)、

(5)、

(6)、

(7)、

(8)、

(9)、

(10)、

(11)、

(12)、

(13)、

(14)、

(15)、

(16)、

(17)、

(18)、

(19)、

(20)、

(21)、

(22)、

(23)、

(24)
及

(25)；

其限制條件為

當B為環（2）時，則L為-O-或-O-C_{1-7}烷基-，且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當B為環（3）時，則L為-O-；

當B為環（4）時，則L為-O-且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當B為環（20）、（21）、（23）、（25）或（26）時，則L為-O-且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當L為-C_{1-7}烷基-O-時，則R_1為C_{1-7}烷氧基，或R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

當A為4員、5員、7員、8員、9員或10員碳環時，則R_1為C_{1-7}烷氧基；

R_6及R_9獨立地為氫、C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基C_{1-7}烷基、-C(O)-R_X、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基羰基C_{1-7}烷基、-SO_2C_{1-7}烷基、-C_{1-7}烷基-C(O)-

$NR_{23}R_{24}$，或具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之4員至6員環；

R_X為C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基-$NR_{36}R_{37}$，或具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的4員至6員環；

R_7、R_8、R_{10}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}及R_{26}獨立地為氫、C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、羥基、C_{1-7}烷氧基或C_{1-7}烷基羰基；

R_{11}為氫、C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷基羰基；

R_{23}、R_{24}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}及R_{45}獨立地為氫或C_{1-7}烷基；

R_{25}為C_{1-7}烷基；

R_{30}為C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基羰基或-SO_2C_{1-7}烷基；

R_{38}為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基羰基、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基羰基或-C_{1-7}烷基-C(O)-$NR_{23}R_{24}$；

R_{39}為氫、C_{1-7}烷基或羥基；

其中視需要選用之取代在每次出現時為1至2個獨立地選自以下之取代基：C_{1-7}烷基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基及側氧基；

其限制條件為該式（I）化合物不為

N-[2-甲基-3-(苯氧基甲基)苯基]-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[5-[(3-氟苯氧基)甲基]-2-甲氧苯基]-1-甲基-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-[(4-氯苯基)甲基]苯基]-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-[(環己氧基)甲基]苯基]-1-甲基-5-側氧基-2-吡咯啶-甲醯胺；

N-[4-甲基-3-[(4-甲基-2-吡啶基)氧基]苯基]-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-(環戊基胺基)苯基]-1-甲基-5-側氧基-2-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-[[(3-甲基環己基)氧基]甲基]苯基]-6-側氧基-3-哌啶-甲醯胺；

1-乙基-5-側氧基-*N*-(3-苯氧基苯基)-3-吡咯啶甲醯胺；

N-[5-[(3-氟苯氧基)甲基]-2-甲氧苯基]-2-吡咯啶甲醯胺；

1-(1-乙基丙基)-*N*-[5-[(3-氟苯氧基)甲基]-2-甲氧苯基]-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-[(4-氯苯基)甲基]苯基]-1,6-二氫-6-側氧基-3-吡啶甲醯胺；

1,6-二氫-*N*-[4-甲氧基-3-(苯基甲基)苯基]-6-側氧基-3-吡啶甲醯胺；

1,6-二氫-6-側氧基-*N*-[3-[2-(2-吡啶基)乙烯基]苯基]-3-吡啶甲醯胺；

N-[3-[(3-氟苯氧基)甲基]苯基]-2,3-二氫-2-側氧基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；

1-甲基-*N*-[2-甲基-3-(苯氧基甲基)苯基]-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

N-[3-[(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基氧基)甲基]苯基]-1-(2-甲基丙基)-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

1,6-二氫-*N*-[3-[[(3-甲基環己基)氧基]甲基]苯基]-6-側氧基-3-吡啶甲醯胺；

N-[3-[(環己氧基)甲基]苯基]-1-乙基-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

1-甲基-*N*-[3-[[(3-甲基環己基)氧基]甲基]苯基]-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

2,3-二氫-3-甲基-*N*-[3-[[(3-甲基環己基)氧基]甲基]苯基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；

2,3-二氫-1,3-二甲基-*N*-[3-[[(3-甲基環己基)氧基]甲基]苯基]-2-側氧基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；

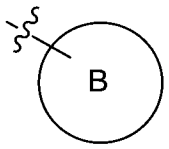
1-乙基-*N*-[4-甲氧基-3-(4-吡啶基甲氧基)苯基]-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；

N-[4-甲氧基-3-(4-甲氧基苯氧基)苯基]-1-(2-甲基丙基)-5-側氧基-3-吡咯啶甲醯胺；或

6-側氧基-*N*-(3-苯氧基苯基)-2-哌啉甲醯胺。

【請求項2】如請求項1之化合物，其中A為苯基、吡啶基或環己基。

【請求項3】如請求項1或2之化合物，其中Z為下式之基團



。

【請求項4】如請求項3之化合物，其中B為環（1a）、（3）、（4）、（6）、（8）、（9）、（10）、（11）、（12）、（13）、（16）、（17）或（18）。

【請求項5】如請求項4之化合物，其中B為環（1a）、（4）、（10）、（11）、（12）、（13）、（16）或（17）。

【請求項6】如請求項5之化合物，其中B為環（1a）、（10）、（11）或（12）。

【請求項7】如請求項6之化合物，其中B為環（1a）或（12）。

【請求項8】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_7及R_8為氫。

【請求項9】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_6為氫、C_{1-7}烷基或C_{3-7}環烷基。

【請求項10】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_6為-C(O)-R_X，其中R_X為C_{1-7}烷基或具有1-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之4員至6員環。

【請求項11】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_{20}為氫且R_{18}為C_{1-7}烷基或C_{3-7}環烷基。

【請求項12】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_{21}為氫或C_{1-7}烷基。

【請求項13】如前述請求項中任一項之化合物，其中L為-O-、-S-、-NH-、-C_{1-7}烷基-、-C_{2-7}烯基-、-C_{1-7}烷基-O-或-O-C_{1-7}烷基-。

【請求項14】如前述請求項中任一項之化合物，其中L為-O-、-C_{2-7}烯基-、-C_{1-7}烷基-O-或-O-C_{1-7}烷基-。

【請求項15】如前述請求項中任一項之化合物，其中L為-O-、-C_{2-7}烯基-或-O-C_{1-7}烷基-。

【請求項16】如前述請求項中任一項之化合物，其中L為-O-或-C_{2-7}烯基-。

【請求項17】如前述請求項中任一項之化合物，其中L為-O-。

【請求項18】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_1為氫、C_{1-7}烷氧基或鹵素。

【請求項19】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_1為C_{1-7}烷氧基或鹵素。

【請求項20】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_1為C_{1-7}烷氧基。

【請求項21】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_2為氫、C_{1-7}烷氧基或鹵素。

【請求項22】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_2為氫或鹵素。

【請求項23】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_2為氫。

【請求項24】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_3為氫、鹵素或C_{1-7}烷氧基。

【請求項25】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_3為氫或C_{1-7}烷氧基。

【請求項26】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_3為氫。

【請求項27】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環。

【請求項28】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有1-2個獨立地選自O及N之雜原子作為環原子的5員至6員環。

【請求項29】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有1-2個雜原子之5員至6員環，其中該雜原子為O。

【請求項30】如前述請求項中任一項之化合物，其中R_4為氫、鹵素、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素C_{1-7}烷基或鹵素C_{1-7}烷氧基，且R_5為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、氰基、胺基或鹵素。

【請求項31】如前述請求項中任一項之化合物，其中

A為苯基或吡啶基；L為-O-；R_1為C_{1-7}烷氧基；R_2、R_3、R_5、R_{33}及R_{42}為氫；Z為環（1a）或（12）；且R_4為鹵素C_{1-7}烷基。

【請求項32】如前述請求項中任一項之化合物，其中該化合物為

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物1）；

(E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物21）；

(E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物22）；

(E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體1（化合物23）；

1-甲基-5-側氧基-N-(5-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物28）；

5-側氧基-N-(6-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物33）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物45）；

1-乙醯基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物47）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物48）；

N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物59）；

5-側氧基-N-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物66）；

1-甲基-5-側氧基-N-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物67）；

1-乙基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物68）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物69）；ODM-210

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物70）；

N-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物75）；

N-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物76）；

1-異丙基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物81）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物87）；

N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物88）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-硫酮基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物91）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-硫酮基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物92）；

(R)-N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物93）；

(R)-N-(7-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物97）；

(R)-1-甲基-5-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物99）；

(S)-N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物100）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物101）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物102）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物103）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物105）；

(S)-1-甲基-5-側氧基-N-(5-(((順)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物107）；

1-環丙基-5-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物109）；

1-環丙基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物110）；

1-環丙基-5-側氧基-N-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物114）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物117）；

N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物118）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-6-側氧基哌啶-3-甲醯胺（化合物119）；

(R)-1-環丙基-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物128）；

(S)-1-環丙基-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物129）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物130）；ODM-212

3-環丙基-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物131）；

1-(環丙基甲基)-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體2（化合物133）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1,2-二甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物134）；

1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物136）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物139）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物141）；

(2S)-4-甲氧基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物143）；

N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物149）；

(S)-1-甲基-5-側氧基-N-(5-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物150）；

(R)-1-甲基-5-側氧基-N-(5-(((反)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物151）；

N-(4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物152）；

N-(4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物153）；

(R)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物154）；

(S)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物156）；

(S)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物157）；

3-甲基-2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物159）；

(R)-1-甲基-5-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物162）；

(S)-1-甲基-5-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物163）；

3-環丙基-2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物164）；

(S)-1-環丙基-5-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物165）；

(R)-1-環丙基-5-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物166）；

3-乙基-2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物167）；

(S)-3-甲基-2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物168）；

(R)-1-乙基-5-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物170）；

(S)-1-乙基-5-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物171）；

(R)-1-甲基-5-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)吭烷-8-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物175）；

3-甲基-2-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)吭烷-8-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物176）；

1-甲基-5-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)吭烷-8-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物177）；

3-甲基-2-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物178）；

1-環丙基-5-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物179）；

(S)-3-甲基-2-側氧基-N-(6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物180）；

3-甲基-2-側氧基-N-(7-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物182）；

3-甲基-2-側氧基-N-(7-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)咪唑啶-4-甲醯胺，鏡像異構體2（化合物184）；

1-甲基-5-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物185）；

3-甲基-2-側氧基-N-(6-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物186）；

2-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)哌啶-4-甲醯胺（化合物187）；

1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-5-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物189）；

3-甲基-2-側氧基-N-(7-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物192）；

(R)-N-(2-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物196）；

N-(5-((4,4-二氟環己基)甲氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物206）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基噁唑啶-4-甲醯胺（化合物208）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(((順)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物209）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(((順)-4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物210）；

N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物213）；

(S)-N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物214）；

(R)-N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物215）；

(S)-3-甲基-2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并呋喃-7-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物216）；

(R)-3-甲基-2-側氧基-N-(5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯并呋喃-7-基)咪唑啶-4-甲醯胺（化合物217）；

N-(5-(3,4-二氯苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物222）；

N-(5-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物223）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物226）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物227）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基-1-(5-側氧基吡咯啶-2-羰基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物229）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-羰基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物230）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基-1-(4-側氧基氮雜環丁烷-2-羰基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物231）；

1-甲基-5-側氧基-N-(7-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)吡咯啶-2-甲醯胺，鏡像異構體1（化合物234）；

1-甲基-5-側氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物237）；

N-(5-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物239）；

N-(7-(3,4-二氟苯氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物240）；

N-(5-((3,4-二氟苯甲基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物248）；

N-(3-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物253）；

N-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物255）；

N-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物264）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物265）；

N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物276）；

(R)-N-(3-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物278）；

N-(3-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物279）；

(R)-N-(3-甲氧基-5-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物282）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物283）；

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物290）；

N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物292）；

N-(5-(環己基甲氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物294)；

N-(5-((4,4-二甲基環己基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物296）；

N-(5-((3,4-二氟苯基)硫基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物297）；

N-(5-((3,4-二氟苯基)硫基)-2-甲氧苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物298）；

N-(5-(3-溴苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物299）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物300）；

N-(5-(4-氯苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物304）；

N-(5-(4-氯-3-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物305)；

(S)-N-(5-(4-氯苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物307）；

(R)-N-(5-(4-氯苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物308）；

(S)-N-(5-(4-氯-3-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物312）；

(S)-N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物313）；

N-(5-(3-氯苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物316）；

N-(5-(4-氰基-3-甲基苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物317）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物318）；

(R)-N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物319）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺（化合物320）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-2-側氧基哌啶-4-甲醯胺（化合物322）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺（化合物335）；

(S)-N-(5-(4-氯-3-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物338）；

(S)-N-(5-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物339）；

(S)-N-(5-(4-(二氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物340）；

(S)-N-(5-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物345）；

(S)-N-(5-(3-氯苯氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物348）；

N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺（化合物349）；

(S)-N-(3-氯-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物351）；

N-(3-氯-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物352）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺（化合物355）；

(S)-N-(5-(4-氯苯氧基)-2-甲氧苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物356）；

(S)-N-(2,4-二氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物361）；

(S)-N-(3-氟-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物362）；

(S)-N-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物363）；

(S)-N-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物365）；

4-胺基-5-((2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)胺基)-5-側氧基戊酸（化合物374）；ODM-210代謝物

(R)-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基-1-(1H-吡唑-4-基)吡咯啶-2-甲醯胺（化合物376）；

N-(4-氟-2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物381）；

N-(5-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺(化合物384）；

N-(2-甲氧基-5-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物390）；

N-(2-甲氧基-5-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物394）；

(S)-N-(5-(2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物397）；

(N-(5-((5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物398）；

N-(5-((6-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物399）；

(S)-N-(5-((6-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物400）；

(R)-N-(5-((6-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物401）；

(S)-N-(2-甲氧基-5-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物402）；

(R,E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物404）；

(S,E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺（化合物405）；

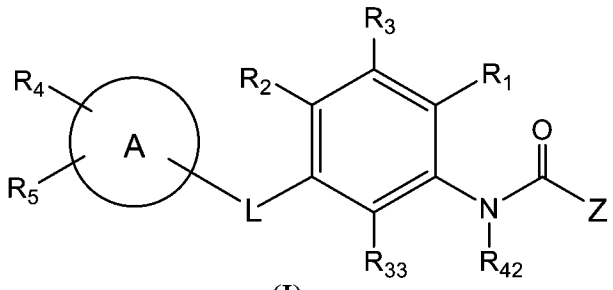
(S,E)-N-(5-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物406）；

((S,E)-N-(6-(2-(4,4-二氟環己基)乙烯基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-3-甲基-2-側氧基咪唑啶-4-甲醯胺（化合物408）；

1-甘胺醯基-N-(2-甲氧基-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺，HCl（化合物413）；

或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。

【請求項33】一種式（I）化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I)

其中

A為吡啶基、四氫哌喃基、4員至10員碳環；

L為-O-、-S-、-NH-、-C_{1-7}烷基-、-C_{2-7}烯基-、-C_{1-7}烷基-O-、-O-C_{1-7}烷基-或-NH-C_{1-7}烷基-；

R_1為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、羥基、氰基、-C(O)$NR_{36}R_{37}$或具有1-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員雜環；

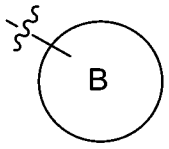
R_2為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基或鹵素；

R_3為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基或氰基，或R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

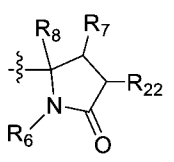
R_4為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷氧基、氰基或C_{1-7}烷基羰基；

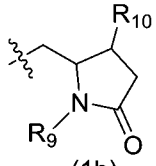
R_5為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、硝基、胺基、羥基、鹵素C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷氧基，或R_4及R_5與其所附接之碳原子一起形成具有1-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

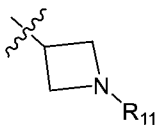
Z為$-CH(NHR_{25})-(CH_2)_2-COOH$或下式之基團

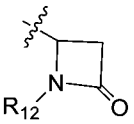


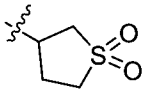
其中B為以下基團中之任一者：

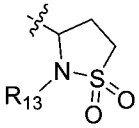

(1a)、

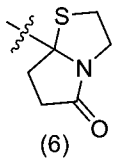

(1b)、

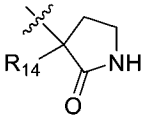

(2)、

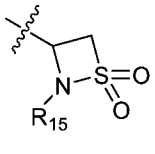

(3)、

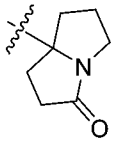

(4)、

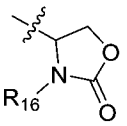

(5)、

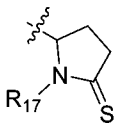

(6)、

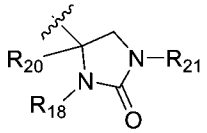

(7)、

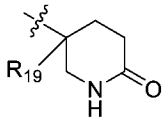

(8)、

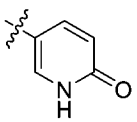

(9)、

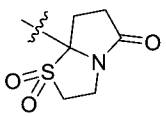

(10)、

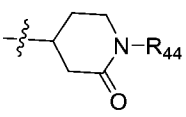

(11)、

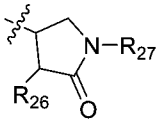

(12)、

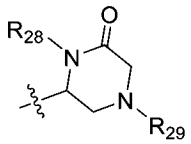

(13)、

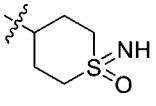

(14)、

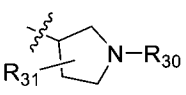

(15)、

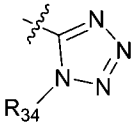

(16)、

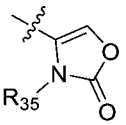

(17)、

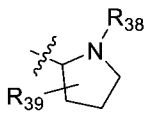

(18)、

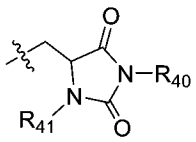

(19)、


(20)、

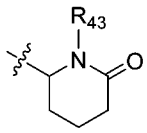

(21)、


(22)、


(23)、


(24)

及


(25)

；

其限制條件為

當B為環（2）時，則L為-O-或-O-C_{1-7}烷基-，且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當B為環（3）時，則L為-O-；

當B為環（4）時，則L為-O-且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當B為環（20）、（21）、（23）、（25）或（26）時，則L為-O-且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當L為-C_{1-7}烷基-O-時，則R_1為C_{1-7}烷氧基，或R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

當A為4員、5員、7員、8員、9員或10員碳環時，則R_1為C_{1-7}烷氧基；

R_6及R_9獨立地為氫、C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基C_{1-7}烷基、-C(O)-R_X、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基羰基C_{1-7}烷基、-SO_2C_{1-7}烷基、-C_{1-7}烷基-C(O)-$NR_{23}R_{24}$，或具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之4員至6員環；

R_X為C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基-$NR_{36}R_{37}$，或具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的4員至6員環；

R_7、R_8、R_{10}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}及R_{26}獨立地為氫、C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、羥基、C_{1-7}烷氧基或C_{1-7}烷基羰基；

R_{11}為氫、C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷基羰基；

R_{23}、R_{24}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}及R_{45}獨立地為氫或C_{1-7}烷基；

R_{25}為C_{1-7}烷基；

R_{30}為C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基羰基或-SO_2C_{1-7}烷基；

R_{38}為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基羰基、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基羰基或-C_{1-7}烷基-C(O)-$NR_{23}R_{24}$；

R_{39}為氫、C_{1-7}烷基或羥基；

其中視需要選用之取代在每次出現時為1至2個獨立地選自以下之取代基：C_{1-7}烷基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基及側氧基；

其供使用作為醫藥品。

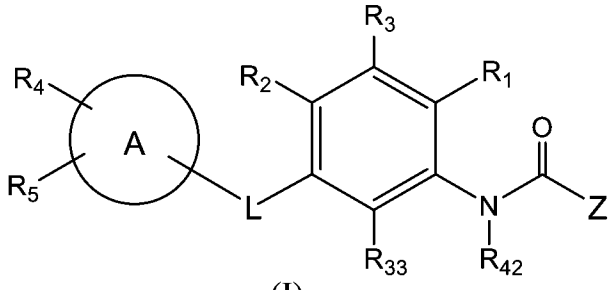
【請求項34】如請求項33之供使用之化合物，其用於治療需要抑制TEAD之疾病或病狀。

【請求項35】如請求項34之供使用之化合物，其中該疾病為癌症或慢性疼痛。

【請求項36】如請求項35之供使用之化合物，其中該癌症為間皮瘤、鱗狀細胞癌、婦科癌症、膀胱癌、胃癌、肝癌、肺癌及大腸癌。

【請求項37】如請求項35之供使用之化合物，其中該慢性疼痛為慢性神經痛或慢性肌肉骨骼痛。

【請求項38】一種式（I）化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療需要抑制TEAD之疾病或病狀的醫藥品，



(I)

其中

A為吡啶基、四氫哌喃基、4員至10員碳環；

L為-O-、-S-、-NH-、-C_{1-7}烷基-、-C_{2-7}烯基-、-C_{1-7}烷基-O-、-O-C_{1-7}烷基-或-NH-C_{1-7}烷基-；

R_1為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、羥基、氰基、-C(O)$NR_{36}R_{37}$或具有1-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員雜環；

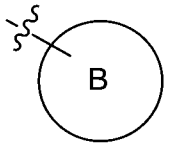
R_2為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基或鹵素；

R_3為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基或氰基，或R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

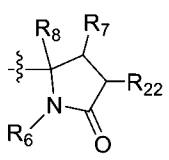
R_4為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷氧基、氰基或C_{1-7}烷基羰基；

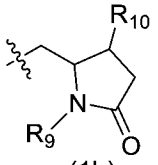
R_5為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基、鹵素、硝基、胺基、羥基、鹵素C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷氧基，或R_4及R_5與其所附接之碳原子一起形成具有1-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

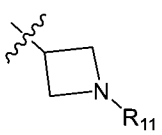
Z為-CH(NHR_{25})-$(CH_2)_2$-COOH或下式之基團

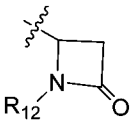


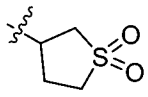
其中B為以下基團中之任一者：

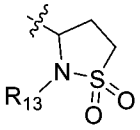

(1a)、

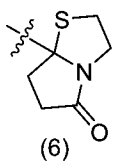

(1b)、

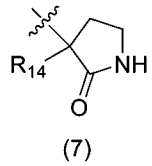

(2)、

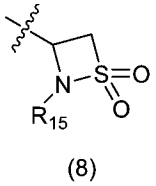

(3)、

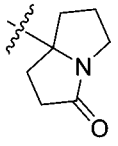

(4)、

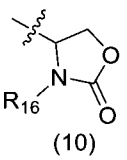

(5)、

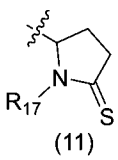

(6)、

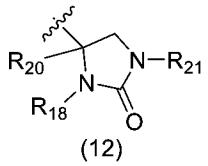

(7)、

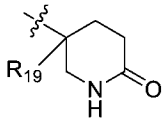

(8)、

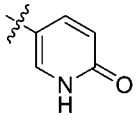

(9)、

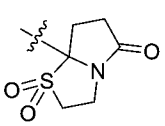

(10)、

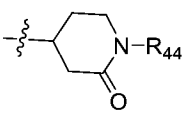

(11)、

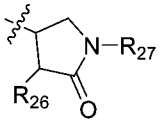

(12)、

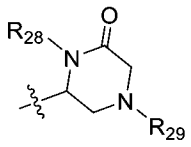
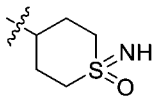
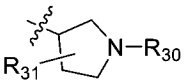
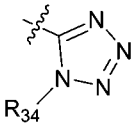
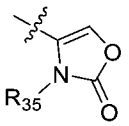
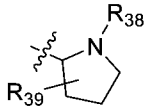
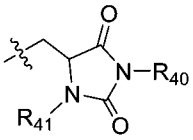
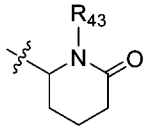

(13)、


(14)、


(15)、


(16)、


(17)、


(18)、 
(19)、 
(20)、 
(21)、 
(22)、 
(23)、 
(24)及 
(25)；

其限制條件為

當B為環（2）時，則L為-O-或-O-C_{1-7}烷基-，且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當B為環（3）時，則L為-O-；

當B為環（4）時，則L為-O-且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當B為環（20）、（21）、（23）、（25）或（26）時，則L為-O-且R_1為C_{1-7}烷氧基；

當L為-C_{1-7}烷基-O-時，則R_1為C_{1-7}烷氧基，或R_1及R_3與其所附接之碳原子一起形成具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之5員至6員環；

當A為4員、5員、7員、8員、9員或10員碳環時，則R_1為C_{1-7}烷氧基；

R_6及R_9獨立地為氫、C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基C_{1-7}烷基、-C(O)-R_X、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基羰基C_{1-7}烷基、-SO_2C_{1-7}烷基、-C_{1-7}烷基-C(O)-$NR_{23}R_{24}$，或具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的視需要經取代之4員至6員環；

R_X為C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基-$NR_{36}R_{37}$，或具有0-3個獨立地選自O、S及N之雜原子作為環原子的4員至6員環；

R_7、R_8、R_{10}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}及R_{26}獨立地為氫、C_{1-7}烷基、C_{3-7}環烷基、羥基、C_{1-7}烷氧基或C_{1-7}烷基羰基；

R_{11}為氫、C_{1-7}烷基、鹵素C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷基羰基；

R_{23}、R_{24}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{40}、R_{41}、

R_{42}、R_{43}、R_{44}及R_{45}獨立地為氫或C_{1-7}烷基；

R_{25}為C_{1-7}烷基；

R_{30}為C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基羰基或-SO_2C_{1-7}烷基；

R_{38}為氫、C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷基羰基、C_{1-7}烷氧基C_{1-7}烷基羰基或-C_{1-7}烷基-C(O)-$NR_{23}R_{24}$；

R_{39}為氫、C_{1-7}烷基或羥基；

其中視需要選用之取代在每次出現時為1至2個獨立地選自以下之取代基：C_{1-7}烷基、鹵素、鹵素C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基及側氧基。

【請求項39】如請求項38之用途，其中該疾病為癌症或慢性疼痛。

【請求項40】如請求項39之用途，其中該癌症為間皮瘤、鱗狀細胞癌、婦科癌症、膀胱癌、胃癌、肝癌、肺癌或大腸癌。

【請求項41】如請求項39之用途，其中該慢性疼痛為慢性神經痛或慢性肌肉骨骼痛。

【請求項42】一種醫藥組成物，其包含如請求項1至32中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。