201827412

(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 201827412 A

(43)公開日： 中華民國 107 (2018) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：106134668 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 10 月 11 日

(51)Int. Cl.： *C07D239/42 (2006.01)* *C07D401/04 (2006.01)*
C07D403/04 (2006.01) *C07D417/12 (2006.01)*
C07D417/14 (2006.01) *A61K31/16 (2006.01)*
A61K31/397 (2006.01) *A61K31/41 (2006.01)*
A61K31/4196 (2006.01) *A61K31/422 (2006.01)*
A61K31/427 (2006.01) *A61K31/428 (2006.01)*
A61K31/4427 (2006.01) *A61K31/505 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61P21/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/10/13 美國 62/407,634

(71)申請人：英商葛蘭素史克智慧財產發展有限公司 (英國) GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：迪頓 大衛 DEATON, DAVID NORMAN (US)；郭 郁 GUO, YU (US)；漢考克 愛希利 HANCOCK, ASHLEY PAUL (GB)；斯庫爾特 克理斯提 SCHULTE, CHRISTIE (US)；歇爾 巴瑞 SHEARER, BARRY GEORGE (US)；湯姆森 史蒂芬 THOMSON, STEPHEN ANDREW (US)；史密斯 愛蜜莉 SMITH, EMILIE DESPAGNET (US)；史都華 尤金 STUART, EUGENE L. (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：1 共 532 頁

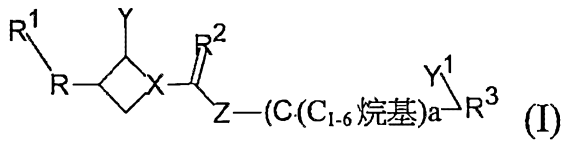
(54)名稱

化學化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

(57)摘要

一種式(I)化合物



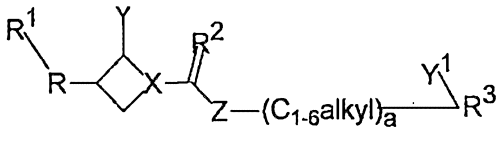
(I)

其中 R、R^1、R^2、R^3、Y、Y^1、a、X 和 Z 係如文中所定義。

本發明之化合物為造血前列腺素 D 合成酶(H-PGDS)之抑制劑並可用於治療裘馨氏肌肉萎縮症(Duchenne Muscular Dystrophy)。因此，本發明進一步係關於包括本發明化合物之醫藥組成物。又本發明進一步係關於抑制 H-PGDS 活性之方法及使用本發明化合物或包括本發明化合物之醫藥組成物治療與其相關的病症。

A compound of formula (I)

TW 201827412 A



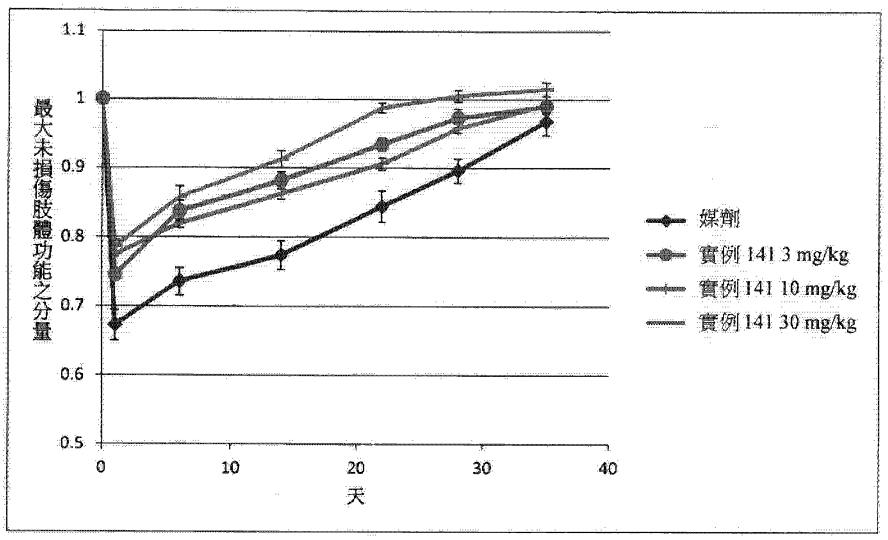
(I)

wherein R, R^1, R^2, R^3, Y, Y^1, a, X, and Z are as defined herein.

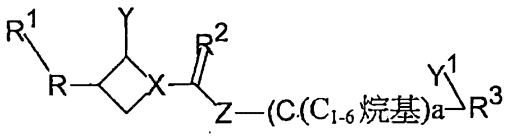
The compounds of the present invention are inhibitors of hematopoietic prostaglandin D synthase (H-PGDS) and can be useful in the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. Accordingly, the invention is further directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention. The invention is still further directed to methods of inhibiting H-PGDS activity and treatment of disorders associated therewith using a compound of the invention or a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention.

指定代表圖：

圖 1



特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

化學化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

【技術領域】

本發明係關於新穎的化合物，此等化合物作為造血前列腺素D合成酶(H-PGDS)抑制劑之用途，包括此等化合物之醫藥組成物以及此等化合物於治療上的用途，特別是治療適用H-PGDS抑制劑之症狀，例如神經退化性疾病和肌肉骨骼疾病，包括裘馨氏肌肉萎縮症，其中PGD_2被認為係扮演一病理角色，用於製造醫藥品供治療適用H-PGDS抑制劑之症狀的用途，以及用於人類中治療或預防其中適用抑制H-PGDS之病症的方法。

【先前技術】

前列腺素D_2 (PGD_2)為花生四稀酸之代謝產物，且為肥大細胞在回應刺激經由多重機制及細胞活化路徑(包括高親和力IgE受體之過敏原媒介的交聯)所合成的主要類前列素媒介質(Lewis et al. (1982) Prostaglandin D_2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE. *J. Immunol.,* **129,** 1627-1631)。其他的細胞，例如樹突細胞、T_h2細胞和上皮細胞亦產生PGD_2，但產量比肥大細胞低。PGD_2經由活化特定的G-蛋白耦合受體DP_1來媒介其效應(Boie et al. (1995) Molecular cloning and characterization of the human prostanoid DP receptor. (*J. Biol. Chem.,* **270**, 18910-18916))及DP_2(CRTH2) (Abe et al. (1999), Molecular cloning, chromosome mapping and characterization of the mouse CRTH2 gene, a putative member of the leukocyte chemo-attractant receptor family. (*Gene,* **227**, 71–77))，且亦經由目標細胞上的血栓素A_2(TXA_2)之受體，TP受體來作用。

前列腺素D合成酶(PGDS)為負責催化異構酶將前列腺素內過氧化物PGH_2轉化為PGD_2之酵素。PGD_2係由H-PGDS(造血-型或H-型)或L-PGDS或(lipocalin型或L-型)酵素之作用所產生(Urade et al., (2000)

Prostaglandin D synthase structure and function. *Vitamins and hormones*, 58, 89-120)。H-PGDS活性係依麩胱甘肽(glutathione)而定並在免疫及發炎細胞，包括肥大細胞、抗原呈現細胞(例如樹突細胞)、巨噬細胞和T_h2細胞(其全部為過敏疾病病理上之關鍵細胞)之產生PGD_2上扮演要角。相反地，L-型為非麩胱甘肽依賴的且主要係位於中樞神經系統、生殖器官和心臟中。這二種PGDS的異構酶似乎具有不同的催化性質、三級結構及細胞和組織分布。

使用抑制劑HQL-79，H-PGDS亦已牽涉不僅參與過敏疾病，亦參與其他疾病，例如裘馨氏肌肉萎縮症(Nakagawa et al. (2013) A prostaglandin D_2 metabolite is elevated in the urine of Duchenne muscular dystrophy patients and increases further from 8 years old, *Clinica Chimica Acta* **423**, 10-14)及(Mohri et al. (2009), Inhibition of prostaglandin D synthase suppresses muscular necrosis, *Am. J. Pathol.* **174**, 1735-1744)及(Okinaga et al. (2002), Induction of hematopoietic prostaglandin D synthase in hyalinated necrotic muscle fibers: its implication in grouped necrosis, *Acta Neuropathologica* **104**, 377-84)，脊椎挫傷(Redensek et al. (2011) Expression and detrimental role of hematopoietic prostaglandin D synthase in spinal cord contusion injury, *Glia* **59**, 603-614)，神經發炎(Mohri et al. (2006) Prostaglandin D_2-mediated microglia/astrocyte interaction enhances astrogliosis and demyelination in *twitcher*. J. Neurosci. *26, 4383-4393*)及神經退化疾病(Ikuko et al. (2007) Hematopoietic prostaglandin D synthase and DP_1 receptor are selectively upregulated in microglia and astrocytes within senile plaques from human patients and in a mouse model of Alzheimer disease. *J. Neuropath. Exp. Neur.* **66**, 469-480)。H-PGDS亦已牽涉參與代謝性疾病，例如糖尿病和肥胖症，因為PGD_2係轉化為15-去氧-$\Delta^{12,14}PGJ_2$，一種能驅動脂肪形成之PPARγ的強力配體(Tanaka et al (2011) Mast cells function as an alternative modulator of adipogenesis through 15-deoxy-delta-12, 14-prostaglandin J_2. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **301**, C1360-C1367)。PGD_2亦牽涉參與菸鹼酸引發的皮膚潮紅(Papaliodis et al (2008)

Niacin-induced "flush" involves release of prostaglandin D_2 from mast cells and serotonin from platelets: Evidence from human cells in vitro and an animal model. *JPET* **327**:665–672)。

Weber et al. (2010), Identification and characterisation of new inhibitors for the human hematopoietic prostaglandin D_2 synthase. *Eur. J. Med. Chem.* **45**, 447-454, Carron et al. (2010), Discovery of an Oral Potent Selective Inhibitor of Hematopoietic Prostaglandin D Synthase (HPGDS). *ACS Med. Chem. Lett.* **1**, 59-63；Christ et al. (2010), Development and Characterization of New Inhibitors of the Human and Mouse Hematopoietic Prostaglandin D_2 Synthases, *J. Med. Chem.*, **53**, 5536-5548；及Hohwy et al. (2008), Novel Prostaglandin D Synthase Inhibitors Generated by Fragment-Based Drug Design. *J. Med. Chem.*, **51**, 2178-2186亦為有益的。

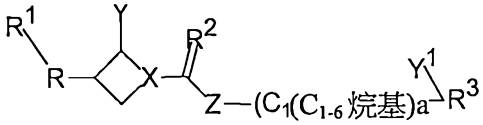
基於此證據，抑制PGD_2形成之H-PGDS的化學抑制劑在多重受體同時抑制PGD_2之生物作用及其代謝物並在治療其中PGD_2被認為扮演病理角色之疾病範疇上提供可能的治療利益。

國際專利申請案WO2005/094805、WO2007/007778、WO2007/041634、2008/121670、WO2008/122787、WO2009/153720、WO2009/153721、WO2010/033977、WO2010/104024、WO2011/043359、WO2011044307、WO2011/090062、日本專利申請案2007-51121及美國專利申請案2008/0146569揭示了特定的H-PGDS抑制劑及其於治療與H-PGDS活性有關的疾病之用途。

本發明之目的係提供適合用於治療肌肉萎縮症之進一步的H-PGDS抑制劑。

【發明內容】

本發明係關於根據式I之化合物：



(I)

其中R、R^1、R^2、R^3、Y、Y^1、a、X和Z係如下所定義。

式(I)化合物及其醫藥上可接受鹽類具有H-PGDS活性且咸信可用

於治療或預防特定病症。

因此，本發明另一方面係提供一醫藥組成物，其係包括根據第一方面之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽以及一或多種醫藥上可接受載劑或賦形劑。

在某些實施例中，此醫藥組成物係用於治療或預防其中抑制H-PGDS為有利的病症。

在另一方面，本發明係提供根據本發明第一方面之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供治療用。

本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療適用H-PGDS 抑制劑之症狀。

本發明亦關於治療裘馨氏肌肉萎縮症之方法，其係包括於一有此需要之對象中投予一有效量的式(I)之 H-PGDS 抑制化合物。

本發明亦關於治療先天性肌強直之方法其係包括於一有此需要之對象中投予一有效量的式(I)之 H-PGDS 抑制化合物。

本發明亦關於治療肌損傷之方法，其係包括於一有此需要之對象中投予一有效量的式(I)之 H-PGDS 抑制化合物。

本發明亦關於治療肌肉撕裂傷之方法，其係包括於一有此需要之對象中投予一有效量的式(I)之 H-PGDS 抑制化合物。

本發明亦關於治療慢性肌肉拉傷之方法，其係包括於一有此需要之對象中投予一有效量的式(I)之 H-PGDS 抑制化合物。

本發明亦關於治療第 I 型肌強直性營養不良之方法，其係包括於一有此需要之對象中投予一有效量的式(I)之 H-PGDS 抑制化合物。

本發明亦關於治療第 II 型肌強直性營養不良之方法，其係包括於一有此需要之對象中投予一有效量的式(I)之 H-PGDS 抑制化合物。

本發明亦關於治療氣喘之方法，其係包括於一有此需要之對象中投予一有效量的式(I)之 H-PGDS 抑制化合物。

本發明亦關於治療慢性阻塞性肺疾病之方法，其係包括於一有此需要之對象中投予一有效量的式(I)之 H-PGDS 抑制化合物。

本發明亦關於治療類風濕性關節炎之方法，其係包括於一有此需要之對象中投予一有效量的式(I)之 H-PGDS 抑制化合物。

本發明亦關於治療發炎性腸疾病之方法，其係包括於一有此需要之對象中投予一有效量的式(I)之 H-PGDS 抑制化合物。

本發明亦關於治療骨關節炎之方法，其係包括於一有此需要之對象中投予一有效量的式(I)之 H-PGDS 抑制化合物。

本發明亦關於乾癬之方法，其係包括於一有此需要之對象中投予一有效量的式(I)之 H-PGDS 抑制化合物。

本發明亦關於治療肌肉退化病症之方法，其係包括於一有此需要之對象中投予一有效量的式(I)之 H-PGDS 抑制化合物。

本發明亦關於治療肌肉萎縮症之方法，其係包括於一有此需要之對象中投予一有效量的式(I)之 H-PGDS 抑制化合物。

本發明亦包括將本發明 H-PGDS 抑制化合物與另外的活性成份共投予之方法。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療裘馨氏肌肉萎縮症。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療先天性肌強直。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療肌損傷。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療肌肉撕裂傷。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療慢性肌肉拉傷。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療第 I 型肌強直性營養不良 。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療第 II 型肌強直性營養不良 。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療氣喘。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療慢性阻塞性肺疾病。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療類風濕

性關節炎。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療發炎性腸疾病。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療骨關節炎。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療乾癬。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療肌肉退化病症。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療肌肉萎縮症。

本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽於製造醫藥品供治療適用 H-PGDS 抑制劑之症狀的用途。

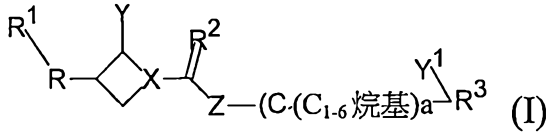
本發明進一步係提供用於治療或預防人類其中適用 H-PGDS 抑制之病症的方法，其係包括對有此需要之人類投予治療上有效量的式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽。

【圖式簡單說明】

圖 1 係描述在正常小鼠中於肢體肌損傷後使用實例 141 化合物抑制 H-PGDS 之保護和加速功能修復劑量反應曲線。

【實施方式】

本發明係關於新穎的式(I)化合物：



(I)

其中：

X 係選自：碳和氮；

Y 係選自：氫和 CH_3；

Y^1 不存或為 CH_3；

Z 為 NH 或 O；

a 為 0 或 1；

R 係選自：O、NH、CH_2 及經鹵素取代之 C_1 烷基；

R^1 係選自：

芳基，

經 R^a 取代 1 至 4 次之芳基，

雜芳基，

經 R^a 取代 1 至 4 次之雜芳基，

雙環雜芳基，及

經 R^a 取代 1 至 4 次之雙環雜芳基；

R^2 係選自：O 和 S；

R^3 係選自：

芳基，

經 R^b 取代 1 至 4 次之芳基，

環烷基，

經 R^b 取代 1 至 4 次之環烷基，

雜環，

經 R^b 取代 1 至 4 次之雜環，

雜芳基，

經 R^b 取代 1 至 4 次之雜芳基，

雙環雜芳基，及

經 R^b 取代 1 至 4 次之雙環雜芳基；

各 R^a 係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

碘，

-OH，

C_{1-6} 烷基，

經 1 至 5 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：氟、氯、溴、碘、C_{1-4} 烷氧基、-OH、C_{1-4} 烷基、側氧基、-COOH、$-NO_2$、$-NH_2$ 和–CN，

氰基，

$-OC_{1-6}$ 烷基，

經 1 至 5 個獨立由下列選出之取代基取代之-OC_{1-6}烷基：氟、氯、溴、碘、C_{1-4}烷氧基、-OH、C_{1-4}烷基、側氧、-COOH、-NO_2、-NH_2和–CN，

-$C(O)OC_{1-6}$烷基，及

經氟取代 1 至 5 次之-$C(O)OC_{1-6}$烷基；

各 R^b 係獨立地選自：

氰基，

氟，

氯，

溴，

碘，

C_{1-6}烷基，

R^e，

-OC_{1-6}烷基，

-OR^e，

側氧基，

羥基，

環烷基，

經 R^f 取代 1 至 4 次之環烷基，

胺基，

-NHR^x，

其中 R^x 係選自芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、-OC_{1-6}烷基、經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之-OC_{1-6}烷基：

氟、側氧基及-OH、C_{1-6}烷基，以及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6}烷基：

氟、側氧基、-OH、-OC_{1-6} 烷基、-COOH、-NH_2、-NH 環烷基及–CN、

雜芳基，

經 R^f 取代 1 至 4 次之雜芳基，

雜環，

經 R^f 取代 1 至 4 次之雜環，

$-SO_2H$，及

$-SO_2C_{1-6}$ 烷基；

各 R^f 係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

碘，

C_{1-6} 烷基，

R^e，

側氧基，

-OH，

胺基，

$-NHR^{x1}$，

其中 R^{x1} 係選自芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、C_{1-6} 烷基，以及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：

氟、側氧基、-OH、$-OC_{1-6}$ 烷基， -COOH、$-NH_2$ 和–CN、

$-NR^{x2}R^{x3}$，

其中 R^{x2} 和 R^{x3} 各自獨立地係選自：

芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、C_{1-6} 烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$ 及–CN、

硝基，及

氰基，及

各 R^e 係獨立地選自：

經 1 至 9 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：

氟，

氯，

溴，

碘，

C_{1-6}烷基，

$-OC_{1-6}$烷基，

經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之$-OC_{1-6}$烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$、–CN 及苯基

側氧基，

=N 基，

羥基，

胺基，

$-NHR^{xx}$或$=NR^{xx}$，

其中 R^{xx}係選自：芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、氰基、C_{1-6}烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6}烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-OC_{1-5}$烷基、經氟取代 1 至 6 次之$-OC_{1-5}$烷基

$-NR^{xx1}R^{xx2}$，

其中 R^{xx1}和 R^{xx2}各自獨立地係選自：

芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、C_{1-6}烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6}烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$和–CN，

芳基，

經 R^{xx3}取代 1 至 4 次之芳基，

其中 R^{xx3}係選自：氟、氯、溴、碘、C_{1-6}烷基、經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6}烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$和–CN，$-OC_{1-5}$烷基，以及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之$-OC_{1-6}$烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$和–CN，

環烷基，

經 R^{xx4}取代 1 至 4 次之環烷基，

其中 R^{xx4} 係選自：氟、氯、溴、碘、C_{1-6} 烷基，經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$ 及–CN，$-OC_{1-5}$ 烷基，以及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 $-OC_{1-6}$ 烷基：

氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$ 和–CN

硝基，及

氰基；

或其醫藥上可接受鹽。

適合地在式(I)化合物中，X 係選自：碳和氮。適合地在式(I)化合物中，X 為氮。適合地在式(I)化合物中，X 為碳。

適合地在式(I)化合物中，Y 係獨立地選自：氫和 CH_3。適合地在式(I)化合物中，Y^1 不存在或為 CH_3。適合地在式(I)化合物中，Y 為氫。適合地在式(I)化合物中，Y^1 不存在。

適合地在式(I)化合物中，Z 為 NH 或 O。適合地在式(I)化合物中，Z 為 NH。適合地在式(I)化合物中，Z 為 O。

適合地在式(I)化合物中，a 為 0 或 1。適合地在式(I)化合物中，a 為 0。適合地在式(I)化合物中，a 為 1。

適合地在式(I)化合物中，R 係選自：O、NH、CH_2 及經鹵素取代之 C_1 烷基。

適合地在式(I)化合物中，R^1 係選自：

苯基，

經 R^a 取代 1 至 3 次之苯基，

苯并噻唑基，

經 R^a 取代 1 至 3 次之苯并噻唑基，

喹啉基，

經 R^a 取代 1 至 3 次之喹啉基，

經 R^a 取代 1 至 3 次之噻吩并吡啶基，

苯并呋喃基，

經 R^a 取代 1 至 3 次之苯并呋喃基，

喹唑啉基，

經 R^a 取代 1 至 3 次之喹唑啉基，

苯并咪唑基，

經 R^a 取代 1 至 3 次之苯并咪唑基，

咪唑并吡啶基，

經 R^a 取代 1 至 3 次之咪唑并吡啶基，

苯并異噻唑基，及

經 R^a 取代 1 至 3 次之苯并異噻唑基；

其中各 R^a 係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

$-CH_3$，

$-CH_2CH_3$，

$-OCH_3$，

$-OCF_3$，及

$-OCHF_2$。

適合地在式(I)化合物中，R^2 係選自：O 和 S，適合地 O。

適合地在式(I)化合物中，R^3 係選自：

環己基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之環己基，

四唑基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之四唑基，

吖啶基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之吖啶基，

環丁基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之環丁基，

噻唑基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之噻唑基，

噁二唑基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之噁二唑基，

哌啶基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之哌啶基，

嘧啶基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之嘧啶基，

吲哚啉基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之吲哚啉基，

四氫喹啉基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之四氫喹啉基，

吡啶基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之吡啶基，

四氫哌喃基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之四氫哌喃基，

吡咯啶基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之吡咯啶基，

螺庚基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之螺庚基，

嗎福啉基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之嗎福啉基，

吲哚基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之吲哚基，

氮螺環庚基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之氮螺環庚基，

噁唑基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之噁唑基，

噻二唑基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之噻二唑基，

三唑基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之三唑基，

二氫茚基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之二氫茚基，

2-氮螺環[3.3]庚烷，

經 R^b 取代 1 至 3 次之 2-氮螺環[3.3]庚烷，

嗒吡基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之嗒吡基，

吡吡基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之吡吡基，

噻吩基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之噻吩基，

四氫噻吩基，

經 R^b 取代 1 至 3 次之四氫噻吩基，

呋喃基，及

經 R^b 取代 1 至 3 次之呋喃基；

其中各 R^b 係獨立地選自：

$-C(OH)(CH_3)_2$，

$-CH_2CH_2CH_2CH_3$，

$-CH_3$，

-OH，

氰基，

$-OCH_2CH(OH)$環丙基，

$-OCH_2C(CH_3)(OH)$環丙基，

$-CH_2OH$，

$-NH_2$，

$-CH_2CHF_2$，

$-C(CH_3)_3$，

$-NHCH(CF_3)CH_2OH$，

$-CH(CH_3)CHF_2$，

$-NHCH(CH_3)CHF_2$，

側氧基，

$-CH(CH_3)OH$，

-CH(OH)環丙基，

-C(CH_3)(CF_3)OH，

-C(O)OCH_2CH_3，

-C(O)環丙基，

-OCH_2C(OH)(CH_3)$_2$，

-C(O)CH_3，

-O$CH_2CH_2OCH_3$，

-C(NHCH_3)N 氰基，

-NHC(O)OC(CH_3)$_3$，

-NHC(O)NH 環己基，

NH 嘧啶基，

-CH(CH_3)CF_3，

-C(O)OCH_2 苯基，

-C(O)NH 四氫哌喃，

-CH_2CF_3，

-C(O)OCH_3，

-C(O)OC(CH_3)$_3$，

-S(O)$_2CH_3$，

環丙基，

-OCH_3，

-CH_2(氯-甲氧基苯基)，

-C(O)N(CH_3)$_2$，

-NHCH(CF_3)CH_3，

-NHC(CH_3)(OH)CHF_2，

-C(O)NH_2，

-C(O)OH，

-C(O)NH(CH_3)，

-CH(CH_3)$_2$，

-CF_3，

-C(CH_2)CH_3，

$-CH_2C(OH)(CH_3)_2$，

$-C(O)CH_2CH_3$，

氟，

$-CH_2C(O)CH_2CH_3$，

$-CH_2C(O)OCH_2CH_3$，

噻唑基，

經 R^f 取代 1 或 2 次之噻唑基，

嘧啶基，

經 R^f 取代 1 或 2 次之嘧啶基，

吡啶基，

經 R^f 取代 1 或 2 次之吡啶基，

吖啶基，

經 R^f 取代 1 或 2 次之吖啶基，

噁唑基，

經 R^f 取代 1 或 2 次之噁唑基，

噁二唑基，

經 R^f 取代 1 或 2 次之噁二唑基，

異四氫噻唑基，

經 R^f 取代 1 或 2 次之異四氫噻唑基，

咪唑啶基，

經 R^f 取代 1 或 2 次之咪唑啶基，

側氧噁唑啶基，

經 R^f 取代 1 或 2 次之側氧噁唑啶基，

嗎福啉基，

經 R^f 取代 1 或 2 次之嗎福啉基，

四唑基，

經 R^f 取代 1 或 2 次之四唑基，

吡咔基，

經 R^f 取代 1 或 2 次之吡咔基，

嗒咔基，

經 R^f 取代 1 或 2 次之嗒咔基，

吡唑基，

經 R^f 取代 1 或 2 次之吡唑基，

噻吩基，及

經 R^f 取代 1 或 2 次之噻吩基；及

各 R^f 係獨立地選自：

氰基，

$-C(NH)OCH_3$，

$-C(O)NH_2$，

氟，

氯，

$-C(O)NH_2$，

$-C(O)NHCH_3$，

$-CH_3$，

$-C(O)OCH_3$，

$-C(O)CH_3$，

$-C(O)OCH_2CH_3$，

$-C(OH)(CH_3)_2$，

$-NHCH(CH_3)_2$，

$-NHCH_2CH_2OCH_3$，

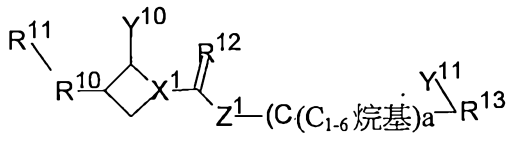
$-N(CH_3)_2$，

側氧基，

$-OCH_3$，及

$-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$。

包括在本發明之式(I)化合物中的為式(II)之化合物：



(II)

其中：

X^1 係選自：碳和氮；

Y^{10}係選自：氫和 CH_3；

Y^{11}不存在或為 CH_3；

Z^1為 NH 或 O；

a^1為 0 或 1；

R^{10}係選自：O、NH、CH_2及經鹵素取代之 C_1烷基；

R^{11}係選自：

芳基，

經 R^{a1}取代 1 至 3 次之芳基，

雙環雜芳基，及

經 R^{a1}取代 1 至 3 次之雙環雜芳基；

R^{12}係選自：O 和 S；

R^{13}係選自：

芳基，

經 R^{b1}取代 1 至 3 次之芳基，

環烷基，

經 R^{b1}取代 1 至 3 次之環烷基，

雜環，

經 R^{b1}取代 1 至 3 次之雜環，

雜芳基，

經 R^{b1}取代 1 至 3 次之雜芳基，

雙環雜芳基，及

經 R^{b1}取代 1 至 3 次之雙環雜芳基；

各 R^{a1}係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

碘，

C_{1-4}烷基，

經 1 至 4 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-4}烷基：

氟，氯，溴，碘，C_{1-4}烷氧基、-OH，側氧基及-COOH，

$-OC_{1-6}$烷基，

經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之$-OC_{1-6}$烷基：

氟，氯，溴，碘，C_{1-4}烷氧基、-OH，側氧基和-COOH，及

$-C(O)OC_{1-3}$烷基；

各 R^{b1} 係獨立地選自：

氰基，

氟，

氯，

C_{1-6}烷基，

R^{e1}，

$-OC_{1-6}$烷基，

$-OR^{e1}$，

側氧基，

羥基，

環烷基，

經 R^{f1} 取代之環烷基，

胺基，

$-NHR^{x10}$，

其中 R^{x10} 係選自芳基，雜芳基，環烷基、雜環烷基，$-OC_{1-6}$烷基， 經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之$-OC_{1-6}$烷基：氟、側氧基和-OH，C_{1-6}烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6}烷基：氟、側氧基、-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-COOH、$-NH_2$、-NH 環烷基及–CN，

雜芳基，

經 R^{f1} 取代 1 至 4 次之雜芳基，

雜環，

經 R^{f1} 取代 1 至 4 次之雜環，

$-SO_2H$，及

$-SO_2C_{1-6}$烷基；

各 R^{f1} 係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

碘，

C_{1-6}烷基，

R^{el}，

側氧基，

-OH，

胺基，

$-NHR^{x11}$，

其中 R^{x11} 係選自芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、C_{1-6}烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6}烷基：氟、側氧基、-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-COOH、$-NH_2$和–CN，

$-NR^{x12}R^{x13}$，

其中 R^{x12}和 R^{x13}各自獨立地係選自：芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、C_{1-6}烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6}烷基：氟、側氧基、-OH 及-COOH，

硝基，及

氰基；及

各 R^{el} 係獨立地選自：

經 1 至 9 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6}烷基：

氟，

氯，

C_{1-6}烷基，

$-OC_{1-6}$烷基，

經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之$-OC_{1-6}$烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH，$-NH_2$和苯基，

側氧基，

=N，

羥基，

胺基，

$-NHR^{xx10}$ 或 $=NR^{xx10}$，

其中 R^{xx10} 係選自芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基，及經 1 至 4 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-3} 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-OC_{1-5}$ 烷基，及經氟取代 1 至 4 次之 $-OC_{1-5}$ 烷基

$-NR^{xx11}R^{xx12}$，

其中 R^{xx11} 和 R^{xx12} 各自獨立地係選自：芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、C_{1-6} 烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：氟、側氧基和 -OH，

芳基，

經 R^{xx13} 取代 1 至 4 次之芳基，

其中 R^{xx13} 係選自：氟、氯、溴，碘、C_{1-3} 烷基，經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-3} 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$ 和–CN，$-OC_{1-3}$ 烷基，及經氟取代 1 至 6 次之 $-OC_{1-6}$ 烷基，

環烷基，及

經 R^{xx14} 取代 1 至 4 次之環烷基，

其中 R^{xx14} 係選自：氟、氯、溴、碘、C_{1-3} 烷基，經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-3} 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$ 和–CN，及 $-OC_{1-5}$ 烷基；

或其醫藥上可接受鹽。

適合地在式(II)化合物中，X^1 係選自：碳和氮。適合地在式(II)化合物中，X^1 為氮。適合地在式(II)化合物中，X^1 為碳。

適合地在式(II)化合物中，Y^{10} 係獨立地選自：氫和 CH_3。適合地在式(II)化合物中，Y^{11} 不存在或為 CH_3。適合地在式(II)化合物中，Y^{10} 為氫。適合地在式(II)化合物中，Y^{11} 不存在。

適合地在式(II)化合物中，Z^1 為 NH 或 O。適合地在式(II)化合物中，

Z^1 為 NH。適合地在式(II)化合物中，Z^1 為 O。

適合地在式(II)化合物中，a^1 為 0 或 1。適合地在式(II)化合物中，a^1 為 0。適合地在式(II)化合物中，a^1 為 1。

適合地在式(II)化合物中，R^{10} 係選自：O、NH、CH_2 及經鹵素取代之 C_1 烷基。

適合地在式(II)化合物中，R^{11} 係選自：

苯基，

經 R^{a1} 取代 1 至 3 次之苯基，

苯并噻唑基，

經 R^{a1} 取代 1 至 3 次之苯并噻唑基，

喹啉基，

經 R^{a1} 取代 1 至 3 次之喹啉基，

噻吩并吡啶基，

經 R^{a1} 取代 1 至 3 次之噻吩并吡啶基，

苯并呋喃基，

經 R^{a1} 取代 1 至 3 次之苯并呋喃基，

喹唑啉基，

經 R^{a1} 取代 1 至 3 次之喹唑啉基，

苯并咪唑基，

經 R^{a1} 取代 1 至 3 次之苯并咪唑基，

咪唑并吡啶基，

經 R^{a1} 取代 1 至 3 次之咪唑并吡啶基，

苯并異噻唑基，及

經 R^{a1} 取代 1 至 3 次之苯并異噻唑基；

其中各 R^{a1} 係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

$-CH_3$，

$-CH_2CH_3$，

$-OCH_3$，

$-OCF_3$，及

$-OCHF_2$。

適合地在式(II)化合物中，R^{12}係選自：O和S，適合地O。

適合地在式(II)化合物中，R^{13}係選自：

環己基，

經R^{b1}取代1至3次之環己基，

四唑基，

經R^{b1}取代1至3次之四唑基，

吖啶基，

經R^{b1}取代1至3次之吖啶基，

環丁基，

經R^{b1}取代1至3次之環丁基，

噻唑基，

經R^{b1}取代1至3次之噻唑基，

噁二唑基，

經R^{b1}取代1至3次之噁二唑基，

哌啶基，

經R^{b1}取代1至3次之哌啶基，

嘧啶基，

經R^{b1}取代1至3次之嘧啶基，

吲哚啉基，

經R^{b1}取代1至3次之吲哚啉基，

四氫喹啉基，

經R^{b1}取代1至3次之四氫喹啉基，

吡啶基，

經R^{b1}取代1至3次之吡啶基，

四氫哌喃基，

經R^{b1}取代1至3次之四氫哌喃基，

吡咯啶基，

經 R^{b1} 取代 1 至 3 次之吡咯啶基，

螺庚基，

經 R^{b1} 取代 1 至 3 次之螺庚基，

嗎福啉基，

經 R^{b1} 取代 1 至 3 次之嗎福啉基，

吲哚基，

經 R^{b1} 取代 1 至 3 次之吲哚基，

氮螺環庚基，

經 R^{b1} 取代 1 至 3 次之氮螺環庚基，

喔唑基，

經 R^{b1} 取代 1 至 3 次之喔唑基，

噻二唑基，

經 R^{b1} 取代 1 至 3 次之噻二唑基，

三唑基，

經 R^{b1} 取代 1 至 3 次之三唑基，

二氫茚基，

經 R^{b1} 取代 1 至 3 次之二氫茚基，

2-氮螺環[3.3]庚烷，

經 R^{b1} 取代 1 至 3 次之 2-氮螺環[3.3]庚烷，

嗒吡基，

經 R^{b1} 取代 1 至 3 次之嗒吡基，

吡吡基，

經 R^{b1} 取代 1 至 3 次之吡吡基，

噻吩基，

經 R^{b1} 取代 1 至 3 次之噻吩基，

四氫噻吩基，

經 R^{b1} 取代 1 至 3 次之四氫噻吩基，

呋喃基，及

經 R^{b1} 取代 1 至 3 次之呋喃基；

其中各 R^{b1} 係獨立地選自：

-C(OH)(CH_3)$_2$，

-$CH_2CH_2CH_2CH_3$，

-CH_3，

-OH

氰基，

-OCH_2CH(OH)環丙基，

-OCH_2C(CH_3)(OH)環丙基，

-CH_2OH，

-NH_2，

-CH_2CHF_2，

-C(CH_3)$_3$，

-NHCH(CF_3)CH_2OH，

-$CH(CH_3)CHF_2$，

-NHCH(CH_3)CHF_2，

側氧基，

-$CH(CH_3)OH$，

-CH(OH)環丙基，

-C(CH_3)(CF_3)OH，

-C(O)OCH_2CH_3，

-C(O)環丙基，

-OCH_2C(OH)(CH_3)$_2$，

-C(O)CH_3，

-$OCH_2CH_2OCH_3$，

-C(NHCH_3)N 氰基，

-NHC(O)OC(CH_3)$_3$，

-NHC(O)NH 環己基，

NH 嘧啶基，

-$CH(CH_3)CF_3$，

-C(O)OCH_2 苯基，

-C(O)NH 四氫哌喃，

$-CH_2CF_3$，

$-C(O)OCH_3$，

$-C(O)OC(CH_3)_3$，

$-S(O)_2CH_3$，

環丙基，

$-OCH_3$，

$-CH_2$(氯-甲氧基苯基)，

$-C(O)N(CH_3)_2$，

$-NHCH(CF_3)CH_3$，

$-NHC(CH_3)(OH)CHF_2$，

$-C(O)NH_2$，

-C(O)OH，

$-C(O)NH(CH_3)$，

$-CH(CH_3)_2$，

$-CF_3$，

$-C(CH_2)CH_3$，

$-CH_2C(OH)(CH_3)_2$，

$-C(O)CH_2CH_3$，

氟，

$-CH_2C(O)CH_2CH_3$，

$-CH_2C(O)OCH_2CH_3$，

噻唑基，

經 R^{fl} 取代 1 至 2 次之噻唑基，

嘧啶基，

經 R^{fl} 取代 1 至 2 次之嘧啶基，

吡啶基，

經 R^{fl} 取代 1 至 2 次之吡啶基，

吖啶基，

經 R^{fl} 取代 1 至 2 次之吖啶基，

噁唑基，

經 R^{fl} 取代 1 至 2 次之噁唑基，

噁二唑基，

經 R^{fl} 取代 1 至 2 次之噁二唑基，

異四氫噻唑基，

經 R^{fl} 取代 1 至 2 次之異四氫噻唑基，

咪唑啶基，

經 R^{fl} 取代 1 至 2 次之咪唑啶基，

側氧噁唑啶基，

經 R^{fl} 取代 1 至 2 次之側氧噁唑啶基，

嗎福啉基，

經 R^{fl} 取代 1 至 2 次之嗎福啉基，

四唑基，

經 R^{fl} 取代 1 至 2 次之四唑基，

吡咯基，

經 R^{fl} 取代 1 至 2 次之吡咯基，

嗒咯基，

經 R^{fl} 取代 1 至 2 次之嗒咯基，

吡唑基，

經 R^{fl} 取代 1 至 2 次之吡唑基，

噻吩基，及

經 R^{fl} 取代 1 至 2 次之噻吩基；及

各 R^{fl} 係獨立地選自：

氰基，

$-C(NH)OCH_3$，

$-C(O)NH_2$，

氟，

氯，

$-C(O)NH_2$，

$-C(O)NHCH_3$，

$-CH_3$，

-C(O)OCH_3，

-C(O)CH_3，

-C(O)OCH_2CH_3，

-C(OH)$(CH_3)_2$，

-NHCH$(CH_3)_2$，

-NH$CH_2CH_2OCH_3$，

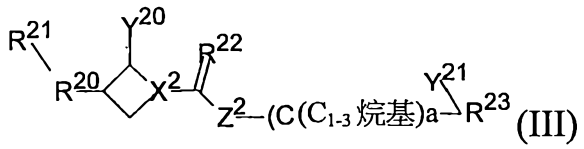
-N$(CH_3)_2$，

側氧基，

-OCH_3，及

-C(O)NH$CH_2CH_2OCH_2CH_3$。

包括在本發明式(I)化合物中的為式(III)之化合物：



(III)

其中：

X^2 係選自：碳和氮；

Y^{20} 係選自：氫和 CH_3；

Y^{21} 不存在或為 CH_3；

Z^2 為 NH 或 O；

a^2 為 0 或 1；

R^{20} 係選自：O、NH、CH_2 和經鹵素取代之 C_1 烷基；

R^{21} 係選自：

芳基，

經 R^{a2} 取代 1 至 3 次之芳基，

雙環雜芳基，及

經 R^{a2} 取代 1 至 3 次之雙環雜芳基；

R^{22} 係選自：O 和 S；

R^{23} 係選自：

芳基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之芳基，

環烷基,

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之環烷基，

雜環，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之雜環，

雜芳基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之雜芳基，

雙環雜芳基，及

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之雙環雜芳基；

各 R^{a2} 係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

碘，

C_{1-3} 烷基，

經氟取代 1 至 4 次之 C_{1-3} 烷基，

$-OC_{1-4}$ 烷基，及

經氟取代 1 至 4 次之 $-OC_{1-4}$ 烷基；

各 R^{b2} 係獨立地選自：

氰基，

C_{1-6} 烷基，

R^{e2}，

$-OC_{1-4}$ 烷基，

$-OR^{e2}$，

側氧基，

羥基，

環烷基，

胺基，

$-NHR^{x20}$，

其中 R^{x20} 係選自雜芳基、$-OC_{1-6}$ 烷基、經氟取代 1 至 4 次之 $-OC_{1-6}$ 烷基，C_{1-6} 烷基，及經 1 至 4 個獨立由下列

選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：氟、側氧基、-OH、-OC_{1-6} 烷基、-NH_2 和-NH 環烷基，

雜芳基，

經 R^{f2} 取代 1 至 3 次之雜芳基，

雜環，

經 R^{f2} 取代 1 至 3 次之雜環，

-SO_2H，及

-SO_2C_{1-6} 烷基；

各 R^{f2} 係獨立地選自：

氟，

氯，

C_{1-4} 烷基，

R^{e2}，

側氧基，

胺基，

-NHR^{x21}，

其中 R^{x21} 係選自 C_{1-4} 烷基，及經-OC_{1-6} 烷基取代之 C_{1-4} 烷基，

-$NR^{x22}R^{x23}$，

其中 R^{x22} 和 R^{x23} 各自獨立地係選自：C_{1-4} 烷基，及經氟取代 1 至 4 次之 C_{1-6} 烷基，及

氰基；及

各 R^{e2} 係獨立地選自：

經 1 至 4 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-4} 烷基：

氟，

-OC_{1-4} 烷基，

經苯基取代之-OC_{1-4} 烷基，

側氧基，

=N，

羥基，

胺基，

$-NHR^{xx20}$ 或 $=NR^{xx20}$，

其中 R^{xx20} 係選自氰基、C_{1-3} 烷基和經 $-OC_{1-5}$ 烷基取代之 C_{1-3} 烷基，

$-NR^{xx21}R^{xx22}$，

其中 R^{xx21} 和 R^{xx22} 各自獨立地係選自：C_{1-4} 烷基，

芳基，

經 $-OC_{1-3}$ 烷基取代之芳基，及

環烷基；

或其醫藥上可接受鹽。

適合地在式(III)化合物中，X^2 係選自：碳和氮。適合地在式(III)化合物中，X^2 為氮。適合地在式(III)化合物中，X^2 為碳。

適合地在式(III)化合物中，Y^{20} 係獨立地選自：氫和 CH_3。適合地在式(III)化合物中，Y^{21} 不存在或為 CH_3。適合地在式(III)化合物中，Y^{20} 為氫。適合地在式(III)化合物中，Y^{21} 不存在。

適合地在式(III)化合物中，Z^2 為 NH 或 O。適合地在式(III)化合物中，Z^2 為 NH。適合地在式(III)化合物中，Z^2 為 O。

適合地在式(III)化合物中，a^2 為 0 或 1。適合地在式(III)化合物中，a^2 為 0。適合地在式(III)化合物中，a^2 為 1。

適合地在式(III)化合物中，R^{00} 係選自：O、NH、CH_2 及經鹵素取代之 C_1 烷基。

適合地在式(III)化合物中，R^{21} 係選自：

苯基，

經 R^{a2} 取代 1 至 3 次之苯基，

苯并噻唑基，

經 R^{a2} 取代 1 至 3 次之苯并噻唑基，

喹啉基，

經 R^{a2} 取代 1 至 3 次之喹啉基，

噻吩并吡啶基，

經 R^{a2} 取代 1 至 3 次之噻吩并吡啶基，

苯并呋喃基，

經 R^{a2} 取代 1 至 3 次之苯并呋喃基，

喹唑啉基，

經 R^{a2} 取代 1 至 3 次之喹唑啉基，

苯并咪唑基，

經 R^{a2} 取代 1 至 3 次之苯并咪唑基，

咪唑并吡啶基，

經 R^{a2} 取代 1 至 3 次之咪唑并吡啶基，

苯并異噻唑基，及

經 R^{a2} 取代 1 至 3 次之苯并異噻唑基；

其中各 R^{a2} 係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

$-CH_3$，

$-CH_2CH_3$，

$-OCH_3$，

$-OCF_3$，及

$-OCHF_2$。

適合地在式(III)化合物中，R^{22} 係選自：O 和 S，適合地 O。

適合地在式(III)化合物中，R^{23} 係選自：

環己基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之環己基，

四唑基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之四唑基，

吖啶基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之吖啶基，

環丁基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之環丁基，

噻唑基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之噻唑基，

噁二唑基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之噁二唑基，

哌啶基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之哌啶基，

嗎啶基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之嗎啶基，

吲哚啉基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之吲哚啉基，

四氫喹啉基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之四氫喹啉基，

吡啶基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之吡啶基，

四氫哌嗪基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之四氫哌嗪基，

吡咯啶基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之吡咯啶基，

螺庚基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之螺庚基，

嗎福啉基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之嗎福啉基，

吲哚啉基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之吲哚啉基，

氮螺環庚基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之氮螺環庚基，

噁唑基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之噁唑基，

噻二唑基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之噻二唑基，

三唑基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之三唑基，

二氫茚基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之二氫茚基，

2-氮螺環[3.3]庚烷，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之 2-氮螺環[3.3]庚烷，

嗒咔基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之嗒咔基，

吡咔基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之吡咔基，

噻吩基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之噻吩基，

四氫噻吩基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之四氫噻吩基，

呋喃基，及

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之呋喃基；

其中各 R^{b2} 係獨立地選自：

$-C(OH)(CH_3)_2$，

$-CH_2CH_2CH_2CH_3$，

$-CH_3$，

-OH

氰基，

$-OCH_2CH(OH)$環丙基，

$-OCH_2C(CH_3)(OH)$環丙基，

$-CH_2OH$，

$-NH_2$，

$-CH_2CHF_2$，

$-C(CH_3)_3$，

$-NHCH(CF_3)CH_2OH$，

$-CH(CH_3)CHF_2$，

$-NHCH(CH_3)CHF_2$，

側氧基，

-$CH(CH_3)OH$，

-CH(OH)環丙基，

-$C(CH_3)(CF_3)OH$，

-$C(O)OCH_2CH_3$，

-C(O)環丙基，

-$OCH_2C(OH)(CH_3)_2$，

-$C(O)CH_3$，

-$OCH_2CH_2OCH_3$，

-$C(NHCH_3)N$ 氰基，

-$NHC(O)OC(CH_{3)3}$，

-NHC(O)NH 環己基，

NH 嘧啶基，

-$CH(CH_3)CF_3$，

-$C(O)OCH_2$ 苯基，

-C(O)NH 四氫哌喃，

-CH_2CF_3，

-$C(O)OCH_3$，

-$C(O)OC(CH_3)_3$，

-$S(O)_2CH_3$，

環丙基，

-OCH_3，

-CH_2(氯-甲氧基苯基)，

-$C(O)N(CH_3)_2$，

-$NHCH(CF_3)CH_3$，

-$NHC(CH_3)(OH)CHF_2$，

-$C(O)NH_2$，

-C(O)OH，

-$C(O)NH(CH_3)$，

-$CH(CH_3)_2$，

$-CF_3$，

$-C(CH_2)CH_3$，

$-CH_2C(OH)(CH_3)_2$，

$-C(O)CH_2CH_3$，

氟，

$-CH_2C(O)CH_2CH_3$，

$-CH_2C(O)OCH_2CH_3$，

噻唑基，

經 R^{f2} 取代 1 至 2 次之噻唑基，

嘧啶基，

經 R^{f2} 取代 1 至 2 次之嘧啶基，

吡啶基，

經 R^{f2} 取代 1 至 2 次之吡啶基，

吖啶基，

經 R^{f2} 取代 1 至 2 次之吖啶基，

噁唑基，

經 R^{f2} 取代 1 至 2 次之噁唑基，

噁二唑基，

經 R^{f2} 取代 1 至 2 次之噁二唑基，

異四氫噻唑基，

經 R^{f2} 取代 1 至 2 次之異四氫噻唑基，

咪唑啶基，

經 R^{f2} 取代 1 至 2 次之咪唑啶基，

側氧噁唑啶基，

經 R^{f2} 取代 1 至 2 次之側氧噁唑啶基，

嗎福啉基，

經 R^{f2} 取代 1 至 2 次之嗎福啉基，

四唑基，

經 R^{f2} 取代 1 至 2 次之四唑基，

吡咔基，

經 R^{f2} 取代 1 至 2 次之吡咿基，

嗒咿基，

經 R^{f2} 取代 1 至 2 次之嗒咿基，

吡唑基，

經 R^{f2} 取代 1 至 2 次之吡唑基，

噻吩基，及

經 R^{f2} 取代 1 至 2 次之噻吩基；及

各 R^{f2} 係獨立地選自：

氰基，

$-C(NH)OCH_3$，

$-C(O)NH_2$，

氟，

氯，

$-C(O)NH_2$，

$-C(O)NHCH_3$，

$-CH_3$，

$-C(O)OCH_3$，

$-C(O)CH_3$，

$-C(O)OCH_2CH_3$，

$-C(OH)(CH_3)_2$，

$-NHCH(CH_3)_2$，

$-NHCH_2CH_2OCH_3$，

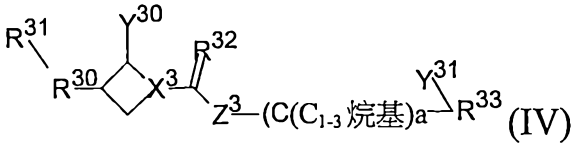
$-N(CH_3)_2$，

側氧基，

$-OCH_3$，及

$-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$。

包括在本發明式(I)化合物內的為式(IV)之化合物：



(IV)

其中：

X^3 係選自：碳和氮；

Y^{30} 係選自：氫和 CH_3；

Y^{31} 不存在或為 CH_3；

Z^3 為 NH 或 O；

a^3 為 0 或 1；

R^{30} 係選自：O、NH、CH_2 及經鹵素取代之 C_1 烷基；

R^{31} 係選自：

苯基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之苯基，

苯并噻唑基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之苯并噻唑基，

喹啉基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之喹啉基，

噻吩并吡啶基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之噻吩并吡啶基，

苯并呋喃基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之苯并呋喃基，

喹唑啉基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之喹唑啉基，

苯并咪唑基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之苯并咪唑基，

咪唑并吡啶基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之咪唑并吡啶基，

苯并異噻唑基，及

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之苯并異噻唑基；

R^{32} 係選自：O 和 S；

R^{33} 係選自：

環己基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之環己基，

四唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之四唑基，

吖啶基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吖啶基，

環丁基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之環丁基，

噻唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之噻唑基，

噁二唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之噁二唑基，

哌啶基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之哌啶基，

嘧啶基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之嘧啶基，

吲哚啉基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吲哚啉基，

四氫喹啉基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之四氫喹啉基，

吡啶基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吡啶基，

四氫哌喃基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之四氫哌喃基，

吡咯啶基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吡咯啶基，

螺庚基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之螺庚基，

嗎福啉基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之嗎福啉基，

吲哚啉基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吲哚啉基，

氮螺環庚基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之氮螺環庚基，

噁唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之噁唑基，

噻二唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之噻二唑基，

三唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之三唑基，

二氫茚基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之二氫茚基，

2-氮螺環[3.3]庚烷，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之 2-氮螺環[3.3]庚烷，

嗒吡基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之嗒吡基，

吡吡基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吡吡基，

噻吩基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之噻吩基，

四氫噻吩基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之四氫噻吩基，

呋喃基，及

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之呋喃基；

各 R^{a3} 係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

$-CH_3$，

$-CH_2CH_3$，

$-OCH_3$，

$-OCF_3$，及

-$OCHF_2$；

各 R^{b3} 係獨立地選自：

-$C(OH)(CH_3)_2$，

-$CH_2CH_2CH_2CH_3$，

-CH_3，

-OH

氰基，

-$OCH_2CH(OH)$環丙基，

-$OCH_2C(CH_3)(OH)$環丙基，

-CH_2OH，

-NH_2，

-CH_2CHF_2，

-$C(CH_3)_3$，

-$NHCH(CF_3)CH_2OH$，

-$CH(CH_3)CHF_2$，

-$NHCH(CH_3)CHF_2$，

側氧基，

-$CH(CH_3)OH$，

-CH(OH)環丙基，

-$C(CH_3)(CF_3)OH$，

-$C(O)OCH_2CH_3$，

-C(O)環丙基，

-$OCH_2C(OH)(CH_3)_2$，

-$C(O)CH_3$，

-$OCH_2CH_2OCH_3$，

-$C(NHCH_3)N$ 氰基，

-$NHC(O)OC(CH_{3)3}$，

-NHC(O)NH 環己基，

NH 嘧啶基，

-$CH(CH_3)CF_3$，

-C(O)OCH_2苯基，

-C(O)NH 四氫哌喃，

-CH_2CF_3，

-C(O)OCH_3，

-C(O)$OC(CH_3)_3$，

-$S(O)_2CH_3$，

環丙基，

-OCH_3，

-CH_2(氯-甲氧基苯基)，

-$C(O)N(CH_3)_2$，

-$NHCH(CF_3)CH_3$，

-$NHC(CH_3)(OH)CHF_2$，

-$C(O)NH_2$，

-C(O)OH，

-$C(O)NH(CH_3)$，

-$CH(CH_3)_2$，

-CF_3，

-$C(CH_2)CH_3$，

-$CH_2C(OH)(CH_3)_2$，

-$C(O)CH_2CH_3$，

氟，

-$CH_2C(O)CH_2CH_3$，

-$CH_2C(O)OCH_2CH_3$，

噻唑基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之噻唑基，

嘧啶基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之嘧啶基，

吡啶基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之吡啶基，

吖啶基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之吖啶基，

噁唑基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之噁唑基，

噁二唑基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之噁二唑基，

異四氫噻唑基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之異四氫噻唑基，

咪唑啶基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之咪唑啶基，

側氧噁唑啶基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之側氧噁唑啶基，

嗎福啉基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之嗎福啉基，

四唑基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之四唑基，

吡咔基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之吡咔基，

嗒咔基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之嗒咔基

吡唑基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之吡唑基，

噻吩基，及

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之噻吩基；及

各 R^{f3} 係獨立地選自：

氰基，

$-C(NH)OCH_3$，

$-C(O)NH_2$，

氟，

氯，

$-C(O)NH_2$，

-C(O)NHCH$_3$，

-CH$_3$，

-C(O)OCH$_3$，

-C(O)CH$_3$，

-C(O)OCH$_2$CH$_3$，

-C(OH)(CH$_3$)$_2$，

-NHCH(CH$_3$)$_2$，

-NHCH$_2$CH$_2$OCH$_3$，

-N(CH$_3$)$_2$，

側氧基，

-OCH$_3$，及

-C(O)NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_3$；

或其醫藥上可接受鹽。

適合地在式(IV)化合物中，X^3 係選自：碳和氮。適合地在式(IV)化合物中，X^3 為氮。適合地在式(IV)化合物中，X^3 為碳。

適合地在式(IV)化合物中，Y^{30} 係獨立地選自：氫和 CH$_3$。適合地在式(IV)化合物中，Y^{31} 不存在或為 CH$_3$。適合地在式(IV)化合物中，Y^{30} 為氫。適合地在式(IV)化合物中，Y^{31} 不存在。

適合地在式(IV)化合物中，Z^3 為 NH 或 O。適合地在式(IV)化合物中，Z^3 為 H。適合地在式(IV)化合物中，Z^3 為 O。

適合地在式(IV)化合物中，a^3 為 0 或 1。適合地在式(IV)化合物中，a^3 為 0。適合地在式(IV)化合物中，a^3 為 1。

適合地在式(IV)化合物中，R^{30} 係選自：O、NH、CH$_2$ 及經鹵素取代之 C_1 烷基。

適合地在式(IV)化合物中，R^{31} 係選自：

苯基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之苯基，

苯并噻唑基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之苯并噻唑基，

喹啉基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之喹啉基，

噻吩并吡啶基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之噻吩并吡啶基，

苯并呋喃基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之苯并呋喃基，

喹唑啉基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之喹唑啉基，

苯并咪唑基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之苯并咪唑基，

咪唑并吡啶基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之咪唑并吡啶基，

苯并異噻唑基，及

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之苯并異噻唑基；

其中各 R^{a3} 係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

$-CH_3$，

$-CH_2CH_3$，

$-OCH_3$，

$-OCF_3$，及

$-OCHF_2$。

適合地在式(IV)化合物中，R^{32} 係選自：O 和 S，適合地 O。

適合地在式(IV)化合物中，R^{33} 係選自：

環己基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之環己基，

四唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之四唑基，

吖啶基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吖啶基，

環丁基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之環丁基，

噻唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之噻唑基，

噁二唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之噁二唑基，

哌啶基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之哌啶基，

嘧啶基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之嘧啶基，

吲哚啉基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吲哚啉基，

四氫喹啉基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之四氫喹啉基，

吡啶基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吡啶基，

四氫哌喃基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之四氫哌喃基，

吡咯啶基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吡咯啶基，

螺庚基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之螺庚基，

嗎福啉基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之嗎福啉基，

吲哚啉基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吲哚啉基，

氮螺環庚基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之氮螺環庚基，

噁唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之噁唑基，

噻二唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之噻二唑基，

三唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之三唑基，

二氫茚基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之二氫茚基，

2-氮螺環[3.3]庚烷，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之 2-氮螺環[3.3]庚烷，

嗒吡基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之嗒吡基，

吡吡基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吡吡基，

噻吩基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之噻吩基，

四氫噻吩基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之四氫噻吩基，

呋喃基，及

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之呋喃基；

其中各 R^{b3} 係獨立地選自：

$-C(OH)(CH_3)_2$，

$-CH_2CH_2CH_2CH_3$，

$-CH_3$，

-OH

氰基，

$-OCH_2CH(OH)$環丙基，

$-OCH_2C(CH_3)(OH)$環丙基，

$-CH_2OH$，

$-NH_2$，

$-CH_2CHF_2$，

$-C(CH_3)_3$，

-NHCH(CF_3)CH_2OH，

-CH(CH_3)CHF_2，

-NHCH(CH_3)CHF_2，

側氧基，

-CH(CH_3)OH，

-CH(OH)環丙基，

-C(CH_3)(CF_3)OH，

-C(O)OCH_2CH_3，

-C(O)環丙基，

-OCH_2C(OH)(CH_3)$_2$，

-C(O)CH_3，

-$OCH_2CH_2OCH_3$，

-C(NHCH_3)N 氰基，

-NHC(O)OC(CH_3)$_3$，

-NHC(O)NH 環己基，

NH 嘧啶基，

-CH(CH_3)CF_3，

-C(O)OCH_2 苯基，

-C(O)NH 四氫哌喃，

-CH_2CF_3，

-C(O)OCH_3，

-C(O)OC(CH_3)$_3$，

-S(O)$_2CH_3$，

環丙基，

-OCH_3，

-CH_2(氯-甲氧基苯基)，

-C(O)N(CH_3)$_2$，

-NHCH(CF_3)CH_3，

-NHC(CH_3)(OH)CHF_2，

-C(O)NH_2，

-C(O)OH，

-C(O)NH(CH_3)，

-$CH(CH_3)_2$，

-CF_3，

-$C(CH_2)CH_3$，

-$CH_2C(OH)(CH_3)_2$，

-$C(O)CH_2CH_3$，

氟，

-$CH_2C(O)CH_2CH_3$，

-$CH_2C(O)OCH_2CH_3$，

噻唑基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之噻唑基，

嘧啶基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之嘧啶基，

吡啶基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之吡啶基，

吖啶基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之吖啶基，

噁唑基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之噁唑基，

噁二唑基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之噁二唑基，

異四氫噻唑基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之異四氫噻唑基，

咪唑啶基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之咪唑啶基，

側氧噁唑啶基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之側氧噁唑啶基，

嗎福啉基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之嗎福啉基，

四唑基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之四唑基，

吡咔基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之吡咔基，

嗒咔基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之嗒咔基，

吡唑基，

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之吡唑基，

噻吩基，及

經 R^{f3} 取代 1 至 2 次之噻吩基；及

各 R^{f3} 係獨立地選自：

氰基，

-C(NH)OCH_3，

-C(O)NH_2，

氟，

氯，

-C(O)NH_2，

-C(O)$NHCH_3$，

-CH_3，

-C(O)OCH_3，

-C(O)CH_3，

-C(O)OCH_2CH_3，

-C(OH)$(CH_3)_2$，

-$NHCH(CH_3)_2$，

-$NHCH_2CH_2OCH_3$，

-$N(CH_3)_2$，

側氧基，

-OCH_3，及

-C(O)$NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$。

包括在本發明式(I)之化合物中的有：

3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-丁基-1H-四唑-5-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(1-甲基-1H-四唑-5-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

2-(3-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噻唑-5-亞胺酸甲酯；

2-(3-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噻唑-5-甲醯胺；

2-(3-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(4-氰基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(4-氯嘧啶-2-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-環丙基-2-羥乙氧基)環己基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(嘧啶-2-基胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-環丙基-2-羥丙氧基)環己基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(5-(羥甲基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-(2-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-基)甲基 3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸酯；

(*反式*)-(2-胺基噻唑-4-基)甲基 3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸酯；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(2,2-二氟乙基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-(*第三丁基*)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(3,3-二氟吖啶-1-基)環己基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(((*S*)-1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(1-(1,1-二氟丙-2-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(嘧啶-5-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(2-側氧吲哚啉-1-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(2-側氧-1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(*反式*)-4-(1-羥乙基)環己基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(環丙基(羥基)甲基)環己基)-3-(2-(二氟甲氧

基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-羥基-4-甲基環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*順式*)-3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺；

2-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸乙酯；

(*反式*)-*N*-(4-(環丙羰基)噻唑-2-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

6-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)菸鹼醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氰基吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

6-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)-*N*-甲基菸鹼醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-甲基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋 3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)

環己基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-7-基氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-7-基氧基)-*N*-(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噁唑-4-羧酸甲酯；

外消旋(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(4-乙醯基噁唑-2-基)吖啶-3-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺；

2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噁唑-5-羧酸乙酯；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-(2-羥丙-2-基)噁唑-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(4-氰基吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(((*S*)-1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(3,3-二氟吖啶-1-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

N-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(吡啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-環己基吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-((E)-*N'*-氰基-*N*-甲基脒基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

((反式)-3-((反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)環丁基)胺甲酸第三丁酯；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-3-(3-環己基脲基)環丁基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-(異丙基胺基)嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噻唑-5-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-((2-甲氧基乙基)胺基)嘧啶-4-

基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-3-(嘧啶-2-基胺基)環丁基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(4-氯嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(4-(二甲基胺基)嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-(二甲基胺基)嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(4-氰基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(6-(2-羥丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

外消旋 3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(1,1,1-三氟丙-2-基)哌啶-4-基)吖

啶-1-甲醯胺；

外消旋 3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

4-(3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-羧酸苯甲酯；

外消旋 3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(四氫-2H-哌喃-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

外消旋 *N*-(1-乙醯基哌啶-3-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺；

外消旋 3-(3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-羧酸甲酯；

外消旋 2-((3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)甲基)嗎福啉-4-羧酸甲酯；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-硫代甲醯胺；

4-(3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1 甲醯胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-(甲基磺醯基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

(S)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(2-側氧吡咯啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

外消旋 3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-環丙基-2-羥丙氧基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(1,1-二氧化異四氫噻唑-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(3-甲基-2-側氧咪唑啶-1-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-側氧噁唑啶-3-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

外消旋 3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-羥基-4-甲基環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

6-(3-((*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)菸鹼醯胺；

2-(3-((*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)-5-甲基吡啶 1-氧化物；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-甲基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-(羥甲基)嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-(羥甲基)嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(6-(2-羥丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)-3-((6-氟苯并

[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷甲醯胺；

3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋 3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-((*順式*)-4-((1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*順式*)-4-((1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

外消旋 3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-N-((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

N-(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)-3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*順式*)-3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

N-(1-(4-氰基吡啶-2-基)吖啶-3-基)-3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)吖啶-1-甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)

環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-環丙基噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

外消旋 *N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)吖啶-1-甲醯胺；

外消旋 3-((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯；

外消旋(*反式*)-*N*-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吡咯啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-*N*-(1-(4-氰基吡啶-2-基)吡咯啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(吲哚啉-1-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(2-(4-氰基吡啶-2-基)-2-氮螺環[3.3]庚-6-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(4-氰基吡啶-2-基)吖啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-甲氧基環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(3-側氧嗎福啉基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(1-(噻唑-2-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(4-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)哌啶-4-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

2-((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺基)-*N*,*N*-二甲基噁唑-4-甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(6-氰基吡啶-2-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(6-(2-羥丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁基)-4-(2-羥丙-2-基)環己烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-乙醯基噻唑-2-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(5-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-環丙基噻唑-2-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯

胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)環己基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-*N*-(6-(2-羥丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噁唑-4-羧酸乙酯；

N,*N*-二甲基-2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噁唑-4-甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-乙醯基噁唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

5-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯；

(*反式*)-*N*-(5-甲基噁唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-環丙基噁唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-(*第三丁基*)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(6-甲基吡啶-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-羥基-4-甲基環己基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(吡啶-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

反式-3-(8-喹啉基氧基)-*N*-1,3-噻唑-2-基環丁烷甲醯胺；

N-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(喹啉-8-基氧基)吖啶-1-甲醯胺；

反式-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)-*N*-(4-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)噻唑-2-

基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-氰基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺,三氟乙酸鹽；

2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-甲醯胺,三氟乙酸鹽；

(*反式*)-*N*-(5-氰基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-5-甲醯胺；

2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸乙酯；

2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸；

(*反式*)-*N*-(4-(環丙羰基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-*N*-((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

N-甲基-2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-甲醯胺,三氟乙酸鹽；

N,*N*-二甲基-2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-甲醯胺,三氟乙酸鹽；

(*反式*)-*N*-(5-異丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)-*N*-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-乙醯基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-(丙-1-烯-2-基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-異丙基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-環丙基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(噁唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺,三氟乙酸鹽；

(*反式*)-*N*-(5-(羥甲基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-(*第三丁基*)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-*N*-(2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(3-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)-*N*-(1,3,4-噻二唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-甲基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)環己基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(喹啉-8-基胺基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(喹啉-8-基胺基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-3-(2-羥丙-2-基)環丁基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

N-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

N-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基氧基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((5-氟苯并呋喃-7-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(3-溴苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2,5-二氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-氯-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲

醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(6-丙醯基螺[3.3]庚-2-基)環丁烷甲醯胺；

N-(2-乙氧基乙基)-6-(3-((*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)嗒咿-3-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(吡咿-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋 3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-2-甲基吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(3-甲基-1-(嗒咿-3-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(3-甲基-1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

外消旋 3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-2-甲基吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-甲基嗒咿-3-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺,三氟乙酸鹽；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-(甲基磺醯基)苯基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-嗎福啉并苯基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(嗒咿-3-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡咁-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(2-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(3-嗎福啉并苯基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(噻吩-2-基甲基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(3-甲基-1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(噻吩-3-基甲基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-環己基環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1,1-二氧化四氫噻吩-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-((5-甲基呋喃-2-基)甲基)環丁烷甲醯胺；

外消旋 3-(氟(喹啉-8-基)甲基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(2；5-二氯苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

N-((*反式*-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并呋喃-7-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)-*N*-(5-氰基噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

2-(2-((*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-基)乙酸乙酯；

2-(5-((反式)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷甲醯胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基)

乙酸乙酯；

(*反式*)-*N*-(5-乙醯基噻唑-2-基)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)-*N*-(5-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)-*N*-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((2,3-二氫苯并呋喃-7-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((3-溴苯并呋喃-7-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-((3-甲基苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-((3-溴苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(5-氯-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氯-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((3-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((3-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-氯苯氧基)-*N*-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(3,5-二氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(3-乙基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

外消旋(*反式*)-3-(3-氯苯氧基)-*N*-(2,3-二氫-1H-茚-1-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(3-氯苯氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(3-氯苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(3-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((5-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺,三氟乙酸鹽；

(*反式*)-3-((5-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-((*反式*)-3-(2-羥丙-2-基)環丁基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(喹唑啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺,二-三氟乙酸鹽；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]異噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

N-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-((2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)氧基)吖啶-1-甲醯胺；

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1H-吡唑-5-基)環丁烷甲醯胺；

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)環丁烷甲醯胺；

(反式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-N-(1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

(2S,3S)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-2-甲基吖啶-1-甲醯胺；

(2R,3R)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-2-甲基吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-(甲基磺醯基)苯基)吖啶-1-甲醯胺；

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(6-甲基嘧啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(2-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-嗎福啉并苯基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4 嗎福啉并苯基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(2-環丙基嘧啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺；–

N-(2-環丙基嘧啶-4-基)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺；

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-(嘧啶-2-基胺基)雙環[1.1.1]戊-1-

基)環丁烷-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-(2-羥丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-(2-羥丙-2-基)立方烷-1-基)吖啶-1-甲醯胺；

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-(2-羥丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環丁烷-1-甲醯胺；

(3-((反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷-1-甲醯胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸乙酯；

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-(2-羥丙-2-基)立方烷-1-基)環丁烷-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-甲氧基吡啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-乙基-1H-四唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺；

4-((反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷-1-甲醯胺基)雙環[2.2.2]辛基-1-羧酸甲酯；

4-(3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)雙環[2.2.2]辛基-1-羧酸甲酯；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-氰基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺；

4-((1-(((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲醯基)吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑-6-甲醯胺；

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)環丁烷-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-(第三丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-異丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺；

(反式)-N-(5-(乙氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-甲基-1,2,4-噻二唑-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-異丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-環丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺；及

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-(第三丁基)-1,2,4-噻二唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺；

及其醫藥上可接受鹽類。

熟習技術者應了解，可製備鹽類，包括醫藥上可接受鹽類。實際上，在本發明的特定實施例中，式(I)化合物之鹽類，包括醫藥上可接受鹽類係優於游離或非鹽化合物。因此，本發明進一步係關於式(I)化合物之鹽類，包括醫藥上可接受鹽類。

熟習本項技術者可容易地製備本發明化合物之鹽類，包括醫藥上可接受鹽類。

代表性的醫藥上可接受酸加成鹽類包括(但不限於)4-乙醯胺基苯甲酸鹽、乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、丁酸鹽、依地酸鈣、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽(十二烷酸鹽)、己酸鹽、辛酸鹽、肉桂酸鹽、檸檬酸鹽、環己基代磺醯胺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、2,5-二羥基苯甲酸鹽、二琥珀酸鹽、十二烷基硫酸鹽、依地酸鹽(乙二胺四乙酸鹽)、依托酸鹽(月桂基硫酸鹽)、乙基-1,2-二磺酸鹽(乙二磺酸鹽)、乙磺酸鹽、甲酸鹽、延胡索酸鹽、黏酸鹽、龍膽酸鹽(2,5-二羥基苯甲酸鹽)、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、甘油磷酸鹽、甘醇酸鹽、己基間苯二酚鹽、馬尿酸鹽、海巴明(*N*,*N*'-二(去氫樅基)-乙二

胺)、氫溴酸鹽、氫氯酸鹽、氫碘酸鹽、羥基萘甲酸鹽、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘-1,5-二磺酸鹽(萘二磺酸鹽)、萘-2-磺酸鹽(萘磺酸鹽)、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、對-胺基苯磺酸鹽、對-胺基水楊酸鹽、帕莫酸鹽(pamoate)(恩波酸鹽(embonate))、泛酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯乙酸鹽、苯乙基巴比妥酸鹽、磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽、焦麩胺酸鹽、丙酮酸鹽、水楊酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、胺基磺酸鹽、硫酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoclate)(8-氯茶鹼酸鹽)、硫氰酸鹽、三乙基碘、十一烷酸鹽、十一烯酸鹽和戊酸鹽。

代表性的醫藥上可接受鹼加成鹽類包括(但不限於)鋁、2-胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇(TRIS, 胺丁三醇(tromethamine))、精胺酸、苯乙苄胺(benethamine)(*N*-苯甲基苯乙胺)、苄乙二胺(benzathine)(N,N'-二苯甲基乙二胺)、雙-(2-羥乙基)胺、鉍、鈣、氯普魯卡因、膽鹼、氯苄咪唑(clemizole)(1-對氯苯甲基-2-吡咯啶-1'-基甲基苯并咪唑)、環己胺、二苯甲基乙二胺、二乙胺、二乙基三胺、二甲胺、二甲基乙醇胺、多巴胺、乙醇胺、乙二胺、L-組胺酸、鐵、異喹啉、勒吡啶(lepidine)、鋰、離胺酸、鎂、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)、哌啡、哌啶、鉀、普魯卡因、奎寧、喹啉、鈉、鍶、第三丁基胺及鋅。

根據式(I)之化合物可含有一或多個不對稱中心(亦稱為對掌中心),因此可以個別的鏡像異構物、非鏡像異構物或其他立體異構物形式存在,或為其混合物。對掌中心,例如對掌性碳原子可存在取代基中,例如烷基基團。當對掌中心的立體化學係存在式(I)之化合物中,或在文中所示之任何化學結構中時,若未指出則結構希望係涵蓋所有個別的立體異構物及其所有的混合物。因此,含有一或多個對掌中心之式(I)化合物可以外消旋混合物、富含鏡像異構物之混合物或以鏡像異構上純的個別立體異構物來使用。

根據式(I)之化合物亦可含有雙鍵或其他幾何不對稱中心。當式(I)或文中所示之任何化學結構中存有幾何不對稱中心之立體化學時,未

指明，則其結構希望係涵蓋反式(E)幾何異構物、順式(Z)幾何異構物及其所有的混合物。同樣的，所有的互變異構物形式亦包括在式(I)中，無論此等互變異構物是否平衡存在或是其中一種形式占優勢。

式(I)之化合物或鹽類，包括其醫藥上可接受鹽類，可以固體或液體形式存在。在固態中，本發明化合物可以晶體或非晶形式存在，或為其混合物。就晶體形式之本發明化合物而言，熟習本項技術者應了解可形成醫藥上可接受的溶劑化物，其中溶劑分子係在結晶期間併入晶格中。因此，式(I)之化合物及其醫藥上可接受鹽類可以溶劑化物和非溶劑化物的形式存在。

熟習本項技術者進一步應了解，以晶體形式存在(包括各其各種溶劑化物)的特定式(I)化合物或鹽類，包括其醫藥上可接受鹽類，可具有多型性(亦即發生不同晶體結構之能力)。這些不同的晶型典型地係稱為「多晶型物」。多晶型物係具有相同的化學組成但晶體固態之堆疊、幾何排列及其他描述性質不同。多晶型物，因此可具有不同的物理性質，例如形狀、密度、硬度、變形性、安定性及溶解性質。多晶型典型地係具有不同的熔點、IR 光譜及 X-光粉末繞射圖譜，其可用來作辨識。熟習技術者應了解，可製造不同的多晶型物，例如藉由改變或調整用於製造化合物之反應條件或反應物。例如，改變溫度、壓力或溶劑可產生多晶型物。此外，在特定的條件下一多晶型物可自發地轉變為另一種多晶型物。因此，式(I)之化合物及其醫藥上可接受鹽類可以單一晶型存在或以不同的多晶型物形式存在。

如文中所用，當指稱式(I)時，應了解除非文中另有指出，否則亦指任一式(II)至(IV)。

定義

應了解，除非文中另有指出，否有下列定義係適用於各前述化學式及這些術語之所有實例。

「**烷基**」係指具有所指「碳原子」數目之烴鏈。例如 C_1-C_6 烷基係指具有 1 至 6 個碳原子之烷基基團。烷基基團可為飽和、不飽和、直鏈或支鏈。代表性的支鏈烷基基團具有一、二或三條支鏈。烷基係包括(但不限於)：甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、丙基(正丙基和異丙

基)、丁烯、丁基(正丁基、異丁基和第三丁基)、戊基及己基。

「**烷氧基**」係指-O-烷基基團，其中「烷基」係如文中所定義。例如，C_1-C_4烷氧基具有1至4個碳原子之烷氧基基團。代表性的支鏈烷氧基基團係具有一、二或三條支鏈。此等基團之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

「**芳基**」係指芳香系烴環系。芳基基團為具有總計 5 至 14 個環原子之單環、雙環和三環系，其中至少一個環系為芳香性且其中環系中的各環係含有 3 至 7 個成員原子，例如(但不限於)：苯基、二氫茚、萘、四氫萘及聯苯。適合地此芳基為苯基。

除非另有定義，否則「**環烷基**」係指具有 3 至 8 個碳原子之飽和或不飽和非芳香烴環系。環烷基基團為單環或雙環系。例如，C_3-C_8環烷係指具有 3 至 8 個成員原子之環烷基基團。如文中所用環烷基之實例包括：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚基及螺庚烷。適合地環烷基係包括：雙環[1.1.1]戊基、立方烷基、雙環 2.2 2 辛基、環己基、螺庚基、環丁基和環丙基。適合地環烷基係包括：環己基、螺庚基、環丁基和環丙基。

適合地「**環烷基**」係指具有 3 至 7 個碳原子之飽和或不飽和非芳香烴環系。環烷基基團為單環或雙環系。例如，C_3-C_7 環烷基係指具有 3 至 7 個成員原子之環烷基基團。如文中所用環烷基之實例包：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚基及螺庚基。

「**鹵素**」係指氟、氯、溴和碘基。

「**雜芳基**」係指含有 1 至 7 個碳原子及 1 至 4 個雜原子之單環芳香系 4 至 8 個成員的環，其限制條件為當碳原子數目為 3 時，此芳香環係含有至少二個雜原子。含有一個以上雜原子之雜芳基基團可含有不同的雜原子。雜芳基包括：吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基、呋呫基、噻吩基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒吩基、吡吩基、三吩基、四吩基、四氫喹啉基。適合地「雜芳基」係包括：吡唑基、噻唑基和四氫喹啉基。

「**雙環雜芳基**」係指二個稠合環，其中至少一個為含有 1 至 6 個

雜原子作為成員原子之芳香系。含有一個以上雜原子之雙環雜芳基基團可含有不同的雜原子。雙環雜芳基環係具有 6 至 11 個成員原子。雙環雜芳基包括：1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶、1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶、1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、噻吩并[3,2-c]吡啶、噻吩并[2,3-d]嘧啶、呋喃并[2,3-c]吡啶、呋喃并[2,3-d]嘧啶、吲哚基、異吲哚基、吲咿基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、喋啶基、啐啉基、氮雜苯并咪唑基、四氫苯并咪唑基、苯并噁二唑基、咪唑并噻唑基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、咪唑并[4.5-c]吡啶、咪唑并[4.5-b]吡啶、呋喃并吡啶基及萘啶基。

「雜環」和**「雜環烷基」**係指含有 4 至 8 個成員原子之飽和或不飽和非芳香單環系，其中有 1 至 7 個為碳原子及 1 至 4 個為雜原子。含有一個以上雜原子之雜環烷基基團可含有不同的雜原子。雜環和雜環烷基包括：吡咯啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、哌喃基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫噻吩基、吡唑啶基、噁唑啶基、氧咀基、噻唑啶基、哌啶基、高哌啶基、哌咿基、嗎福啉基、噻嗎福啉基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-氧硫雜環戊基、1,3-氧硫雜環己基、1,3-二噻吅基及吖啶基。適合地，「雜環」和「雜環烷基」係包括：吡咯啶基、四氫哌喃基、噁唑啶基、哌啶基和吖啶基。

「雜原子」係指氮、硫或氧原子。

縮寫

如文中所用，用於這些製程、流程和實例中的符號和約定係與用於當代科學文獻中的一致，例如 *Journal of the American Chemical Society* 或 the *Journal of Biological Chemistry*。標準的單字母或三字母縮寫一般係用指胺基酸殘基，除非另有註明否則其係假定為 L-構形。除非另有註明否則所有的起始物係由市面供應商取得且使用時並無進一步純化。特言之，下列縮寫可能用於實例及整個說明書：

Ac (乙醯基)；

Ac_2O (乙酸酐)；

ACN (乙腈)；

AIBN (氮雜雙(異丁腈))；

BINAP (2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-二萘基)；

BMS (硼烷-二甲硫醚複合物)；

Bn (苯甲基)；

Boc (第三丁氧基羰基)；

Boc_2O (二-第三丁基二碳酸酯)；

BOP (苯并三唑-1-基-氧基-叁-(二甲基胺基)-六氟磷酸鏻)；

CAN(硝酸鈰銨)；

Cbz (苯甲氧基羰基)；

CSI (氯磺醯基異氰酸酯)；

CsF (氟化銫)；

DABCO (1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷)；

DAST (二乙胺基)三氟化硫)；

DBU (1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯)；

DCC (二環己基碳二亞胺)；

DCE (1,2-二氯乙烷)；

DCM (二氯甲烷)；

DDQ (2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌)；

ATP (三磷酸腺苷)；

雙-頻哪醇二硼(4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧硼戊環)；

BSA (牛血清白蛋白)；

C18 (係指 HPLC 固定相中矽上之 18-碳烷基基團)；

CH_3CN (乙腈)；

Cy (環己基)；

DCM (二氯甲烷)；

DIEA (Hünig's 鹼, *N,N*-二異丙基乙基胺, *N*-乙基-*N*-(1-甲基乙基)-2-丙胺)；

二噁烷(1,4-二噁烷)；

DMAP (4-二甲基胺基吡啶)；

DME (1,2-二甲氧基乙烷)；

DMEDA (*N*,*N*'-二甲基乙二胺)；

DMF (*N*,*N*-二甲基甲醯胺)；

DMSO (二甲基亞碸)；

DPPA (疊氮磷酸二苯酯)；

EDC (*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*'乙基碳二亞胺)；

EDTA (乙二胺四乙酸)；

EtOAc (乙酸乙酯)；

EtOH (乙醇)；

Et_2O (乙醚)；

HEPES (4-(2-羥乙基)-1-哌啡乙烷磺酸)；

HATU (O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基六氟磷酸鎓)；

HOAt (1-羥基-7-氮雜苯并三唑)；

HOBt (1-羥基苯并三唑)；

HOAc (乙酸)；

HPLC (高壓液態層析)；

HMDS (六甲基二矽疊氮)；

IPA (異丙醇)；

吲哚啉(2,3-二氫-1*H*-吲哚)；

KHMDS (六甲基二矽疊氮鉀)；

LAH (氫化鋰鋁)；

LDA (二異丙基醯胺鋰)；

LHMDS (六甲基二矽疊氮鋰)

MeOH (甲醇)；

MTBE (甲基第三丁基醚)；

mCPBA (間-氯過氧苯甲酸)；

NaHMDS (六甲基二矽疊氮鈉)；

NBS (*N*-溴琥珀醯亞胺

PE (石油醚)；

$Pd_2(dba)_3$ (叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)；

$Pd(dppf)Cl_2$•DCM 複合物([1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)•二氯甲烷複合物)；

PyBOP (苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基六氟磷酸鏻)；

PyBrOP (溴三吡咯啶基六氟磷酸鏻)；

RP-HPLC (逆相高壓液態層析)；

RT (室溫)；

Sat. (飽和)

SFC (超臨界流體層析)；

SGC (矽膠層析)；

SM (起始物)；

TLC (薄層層析)；

TEA (三乙胺)；

TEMPO (2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧基，游離基)；

TFA (三氟乙酸)；及

THF (四氫呋喃)。

所有所指的醚為乙醚而食鹽水係指飽和的 NaCl 水溶液。

化合物製備

根據式(I)之化合物係使用習用的有機合成法來製備。適合的合成路徑係描述於下列通用反應流程中。所有的起始物係從市面上購得或由熟習本項技術者從市售的起始物容易地製備。

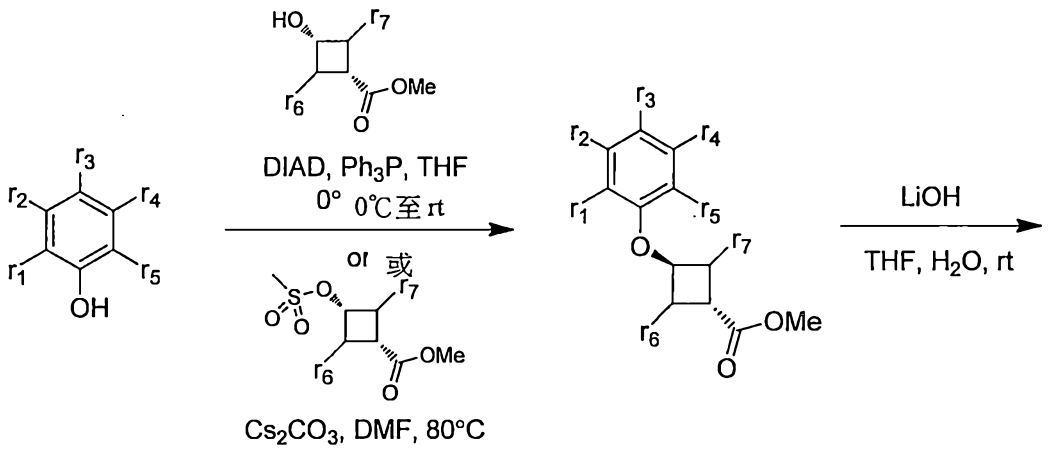
熟習技術者應了解，若文中所述的取代基與文中所述的合成方法不相容，則取代基可用對反應條件穩定的適合保護基團保護。此保護基團可在反應順序的一適合點移除，以提供所欲的中間物或目標化合物。適合的保護基團及使用此等適合保護基團保護和去保護不同取代基之方法已為熟習本項技術者所熟知；其實例可參見 T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis (4th ed.), John Wiley & Sons, NY (2006)。在某些情況下，取代基係經特別選擇在所用的反應條件下為具反應性的。在這些情況下，反應條件將所選的取代基轉變為另外的取代基，其係可用作為中間化合物或為目標化合物所欲之取代基。

如流程中所用，「r」基團係代表式 I 至 IV 任一者上對應位置的基

團。

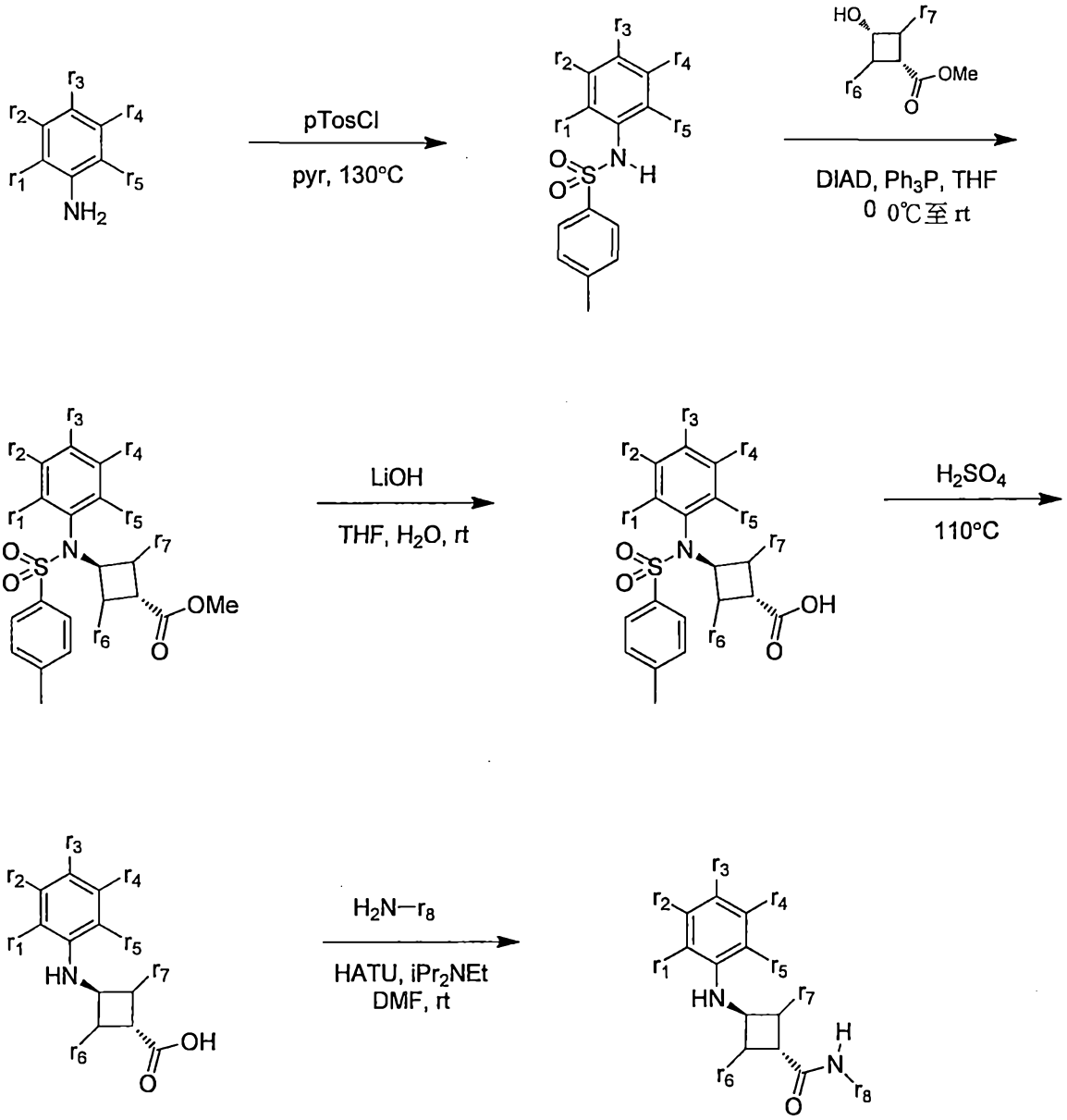
在一製備方法中，環丁烷甲醯胺可從流程 1 中所示的酚來製備。首先，將適合的酚以適當的(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯經由光延條件(Mitsunobu condition)耦合，或以(*反式*)-3-((甲基磺醯基)氧基)環丁烷羧酸甲酯直接烷化，得到經取代的環丁烷羧酸酯。隨後將酯水解並將所生成的酸以適合的胺耦合，產生所欲的環丁烷甲醯胺。

流程 1



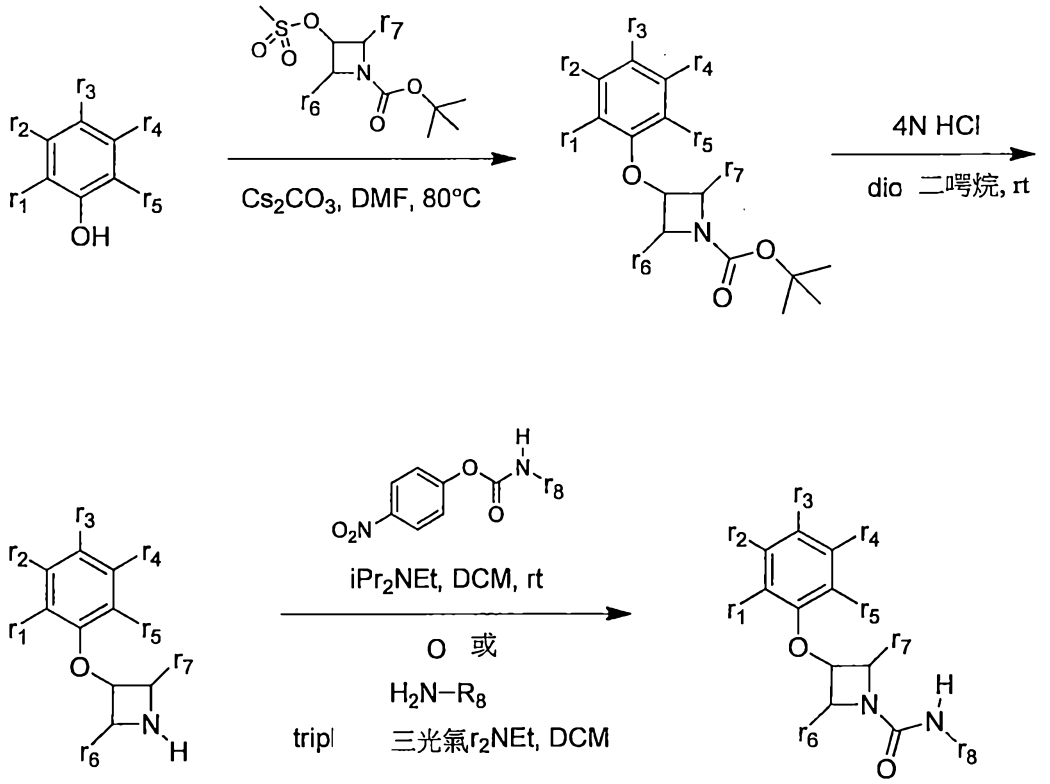
在另外的製備方法中，環丁烷甲醯胺可從流程 2 中所示的苯胺來製備。將適合的苯胺以對甲苯磺醯氯磺醯基化，接著以適當的(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯經由光延條件將磺醯胺耦合，得到經取代之環丁烷羧酸酯。隨後將酯水解，接著將磺醯基基團以酸裂解，得到經取代的環丁烷羧酸。將羧酸以適合的胺耦合，產生所欲的環丁烷甲醯胺。

流程 2



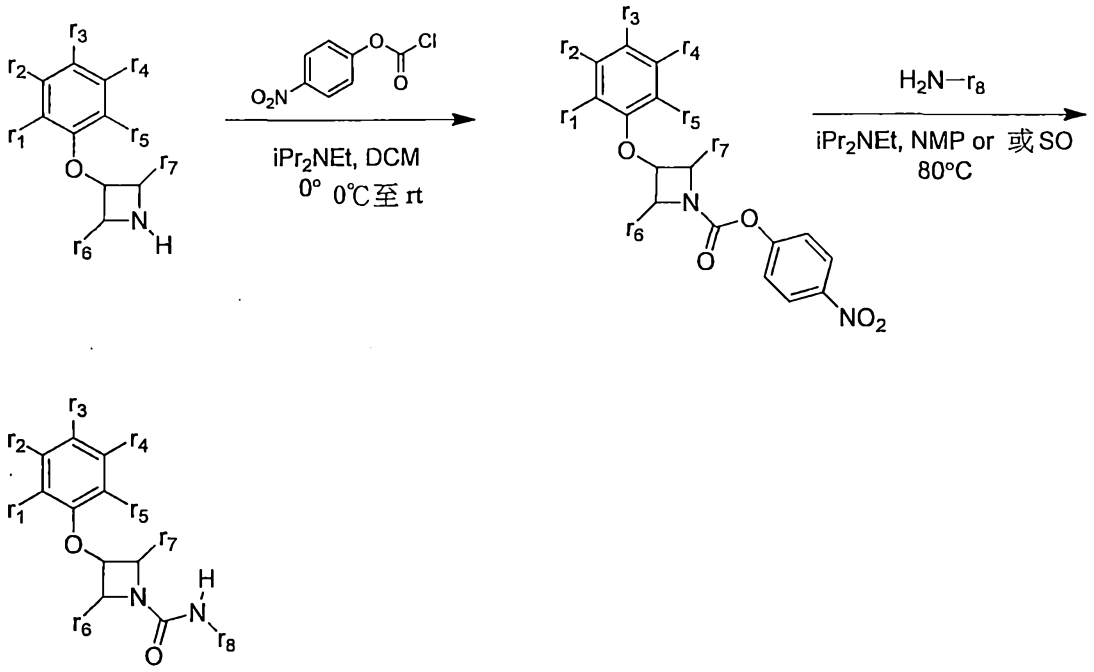
在另外的製備方法中，吖啶脲可如流程 3 中所示從酚來製備。將適合的酚以適當的 3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯烷化，接著酸移除 N-Boc 保護基團，得到經取代的吖啶。將吖啶以衍生自適合胺之對硝基苯基胺甲酸酯耦合，產生所欲的吖啶脲。另一種選擇，將吖啶以適合的胺及三光氣耦合，產生所欲的吖啶脲。

流程 3



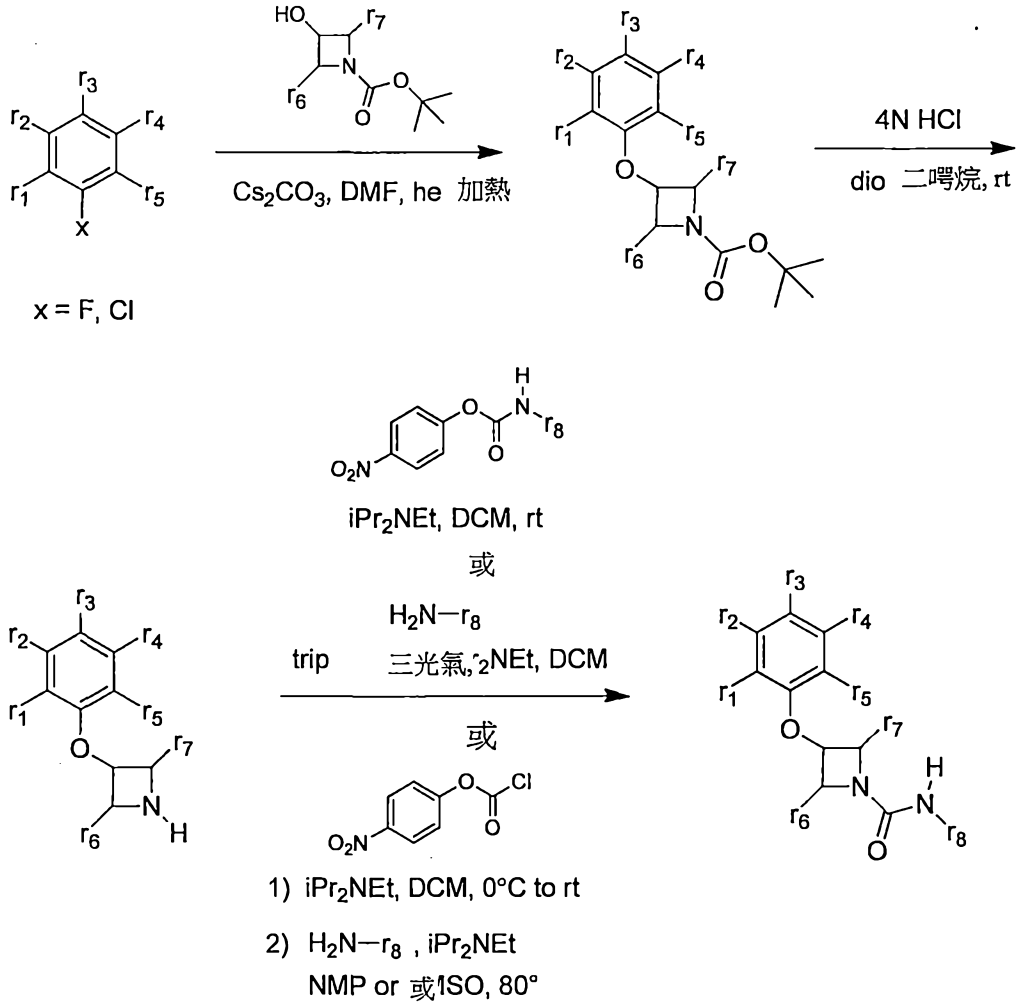
在一替代的製備方法中，吖啶脲可衍生自如流程 4 中所示之流程 3 中描述的經取代吖啶中間物。將適合的吖啶用 4-硝基苯基氯甲酸酯加以醯化，得到吖啶胺甲酸酯，將其與適合的胺加熱後，產生所欲的吖啶脲。

流程 4



在一替代的製備方法中，吖啶脲可如流程 5 中所示來衍生。將含有適合離去基之芳香環以適當的 3-羥基吖啶-1-羧酸第三丁酯之烷氧化物進行芳香取代，接著酸移除 N-Boc 保護基團，得到流程 3 和流程 4 中所述之經取代吖啶。使用流程 3 和流程 4 中所述的方法可進行進一步精製成所欲的吖啶脲。

流程 5



無須進一步詳細闡述，咸信熟習技術者使用前述說明可最充分利用本發明。

使用方法

本發明已顯示，在一活體內肌肉功能之分析中當於肌損傷前投予一造血前列腺素 D 合成酶(HPGDS)之抑制劑時，降低了肌損傷並保存肌肉功能。再者，本發明人已顯示，在一相同的分析中當於肌損傷後投予 HPGDS，增進了肌肉功能之復原。這些結果支持了 HPGDS 抑制劑在治療肌肉退化性病症和肌肉損傷中之用途。

在一方面，本發明係提供治療肌肉退化病症之方法，其係包括於一人類中投予一式(I)之 HPGDS 抑制劑或其醫藥上可接受鹽。

在特定的實施例中，此肌肉退化性病症為肌肉萎縮症、肌強直肌肉萎縮、多發性肌炎或皮肌炎。

例如，式(I)之化合物或其醫藥上可接受鹽可用於治療選自下列之肌肉萎縮症：裘馨氏 MD、貝克氏 MD、先天性 MD(福山型)、艾梅氏 MD、肢帶型 MD 及面肩肱型 MD。

式(I)之化合物或其醫藥上可接受鹽亦可用於治療第 I 型肌強直性營養不良 (DM1 或 Steinert 氏病)、第 II 型肌強直性營養不良 (DM2 或近端肌强直性肌病)，或先天性肌强直。

在某些實施例中，肌損傷為手術相關的肌損傷、創傷性肌損傷、工作相關的骨骼肌損傷或過度訓練有關的肌損傷。

手術相關的肌損傷之非限制實例包括因置換膝蓋、前十字韌帶(ACL)修復、整型手術、髖關節置換手術、關節置換手術、肌腱修復手術、肩迴旋肌疾病和損傷之手術修復及截斷術之肌損傷。

在一實施例中，此肌損傷為手術相關的肌損傷且該治療方法係提供在手術前(例如在手術前一天)投予至少一劑量的式(I)之 HPGDS 抑制劑或其醫藥上可接受鹽，接著在恢復期期間定期投予一劑量的 HPGDS 抑制劑。

在另外的實施例中，此肌損傷為手術相關的肌損傷且該治療方法係提供在手術後一天至一周內投予至少一高劑量的式(I)之 HPGDS 抑制劑或其醫藥上可接受鹽。

又在另外的實施例中，此肌損傷為手術相關的肌損傷且該治療方法係提供在手術後一天至一周內投予至少一高劑量的式(I)之 HPGDS 抑制劑或其醫藥上可接受鹽，接著在恢復期期間定期投予一劑量的 HPGDS 抑制劑。

創傷性肌損傷之非限定實例包括戰場肌損傷、車禍相關的肌損傷和運動相關的肌損傷。肌肉之創傷性損傷可包括撕裂傷、鈍力挫傷、砲彈傷口、肌拉傷或撕裂、燒傷、急性肌肉扭傷、慢性肌肉扭傷、重量或應力損傷、重複使力肌損傷、撕脫肌損傷和腔室症候群。

在一實施例中，此肌損傷為創傷性肌損傷且該治療方法係提供在創傷性損傷後立即投予至少一劑量的式(I)之 HPGDS 抑制劑或其醫藥上可接受鹽，接著在恢復期期間定期投予一劑量的 HPGDS 抑制劑。

工作相關的肌損傷之非限定實例包括由高度重複動作所造成的損

傷、費力的動作、姿勢不良、身體和物件間之長期和費力的機械耦合，以及震動。

過度訓練相關的肌損傷包括未修復或修復中肌損傷碰巧遇到無法復原或無法增加身體作業能力。

在一另外的實施例中，此肌損傷為鍛鍊或運動引起的肌損傷，包括造成運動引起的延遲性肌肉痠痛(DOMS)。

在某些實施例中，本發明係涵蓋一治療組合物，其中式(I)之 HPGDS 抑制劑或其醫藥上可接受鹽係與促進肌肉再生之生物支架植入(例如包括胞外基質之支架)組合投予一對象。此支架已為本項技術所知。參見，例如 Turner and Badylack (2012) *Cell Tissue Res.* 347(3):759-74 及美國專利第 6,576,265 號。包括非交聯胞外基質之材質的支架為較佳。

在另外方面，本發明係提供一治療肌腱損傷之方法，其中該方法係包括將式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽投予一有此需要的對象。在一特定的實施例中，本發明係包括促進穩定的肌腱-骨骼界面形成之方法。在一相關的實施例中，本發明係提供增加對破壞肌腱之應力的方法，例如手術修復肌腱。在一另外的實施例中，本發明係提供治療與肩迴旋肌損傷有關的肌腱損傷，或與肩迴旋肌損傷之手術修復有關的肌腱損傷之方法。

在另外方面，本發明係提供於一有此需要的對象中治療選自下列疾病之方法：過敏性疾病和其他發炎性症狀，例如氣喘，阿司匹靈加重性呼吸疾病(AERD)、咳嗽、慢性阻塞性肺疾病(包括慢性支氣管炎和肺氣腫)，支氣管收縮，過敏性鼻炎(季節性或常年性)，血管舒縮性鼻炎，鼻结膜炎、過敏性結膜炎，食物過敏，超敏性肺疾病、嗜酸性細胞症候群，包括嗜酸性細胞氣喘，嗜酸性細胞肺炎，嗜酸性細胞食道炎，嗜酸性細胞肉芽腫，延遲性超敏病症，動脈粥樣硬化，類風濕性關節炎，胰臟炎，胃炎，發炎性腸疾病，骨關節炎，乾癬，類肉瘤病，肺纖維化，呼吸窘迫症侯群，細支氣管炎，鼻竇炎，囊狀纖維化，日光角化症，皮膚發育不良，慢性蕁麻疹，濕疹及所有類型的皮膚炎，包括異位性皮膚炎或接觸性皮膚炎，其係包括於該對象投予治療上有

效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽。

術語「治療」及其衍生詞語如文中所用，就依症狀而言係指：(1)改善或防止此症狀或此症狀之一或多個生物表徵，(2)干擾(a)導致或造成此症狀之生物級聯的一或多個點或(b)此症狀之一或多個生物表徵，(3)減輕一或多個徵狀或與此症狀有關的效應，或(4)延緩此症狀的進程或此症狀之一或多個生物表徵。

熟習技術者應了解，「防止」並非一絕對術語。在醫藥上，「防止」請了解係指預防性投予一藥物供實質上減少一症狀或其生物表徵之可能或嚴重度，或延緩此症狀或其生物表徵的發生。

如文中所用，術語「有效量」及其衍生詞語係指一藥物或醫藥劑的量將引出，例如研究人員或臨床醫師所尋求的組織、系統或動物或人類之生物或醫療反應。再者，術語「治療上有效量」及其衍生詞語係指相較於未接受此量的對應對象，造成疾病、病症或副作用之治療提升、痊癒、防止或改善，或降低疾病或病症之進展速度的任何量。此術語之範圍亦包括有效增進正常生理功能之量。

本發明方法所治療的對象典型地為需要此治療之哺乳動物，較佳地需要此治療之人類。

組成物

本發明範圍內的醫藥活性化合物可在有此需要的哺乳動物，特別是有人類中有效用作 HPGDS 之抑制劑。

本發明因此係提供治療神經退化疾病、肌肉骨骼疾病及其他需要抑制 HPGDS 之症狀的方法，該方法係包括投予一有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽。式(I)之化合物亦提供用作治療上述適應疾病之方法，因為其展現作為 HPGDS 抑制劑之能力。此藥物可以任何習用的給藥路徑投予有此需要的病患，其包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、口服、局部、皮下、皮膚內、眼內和非經腸。適合地，HPGDS 抑制劑可藉由鞘內或腦室內路徑直接遞送至腦部，或植入於持續釋放 HPGDS 抑制劑藥物之裝置或幫浦內的適當解剖學位置。

本發明之醫藥活性化合物係併入方便的劑型，例如膠囊、錠劑或可注射製劑中。可應用固體或液體醫藥載劑。固體載劑包括澱粉、乳

糖、硫酸鈣二水合物、白土、蔗糖、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂和硬脂酸。液體載劑包括糖漿、花生油、橄欖油、食鹽水和水。同樣地，載體或稀釋劑可包括任何延長釋放物質，例如單獨的單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯或與蠟混合。固體載劑之量大不相同，但較佳地每劑量單位係從約 25 m 至約 1 g。當使用液體載劑時，此製備物將為糖漿、酏劑、乳劑、軟式明膠膠囊、無菌可注射液體，例如安瓶或水性或非水性液體懸浮液。

醫藥組成物係依照醫藥化學家之習用技術來製造，就錠劑形式該技術係涉及混合、造粒以及當需要時，打壓，或混合、填充及若需要溶解此等成份，得到所欲的口服或非經腸產品。

在一如上述之醫藥劑量單位中本發明醫藥上的活性化合物之劑量應為一有效、無毒之量，較佳地係選自範圍從 0.001 - 500 mg/kg 之活性化合物，較佳地 0.001 - 100 mg/kg。當治療一需要 HPGDS 抑制劑之人類病患時，所選的劑量較佳地係每天以口服或非經腸給藥 1-6 次。較佳的非經腸給藥包括局部、直腸、經皮或藉由注射或連續輸注。就人類給藥之口服劑量單位，較佳地係含有 0.05 至 3500 mg 的活性化合物。使用較低劑量的口服給藥為較佳的。然而當對病患為安全和方便時，亦可使用高劑量的非經腸給藥。

最佳的給藥劑量可容易地由熟習本項技術者來決定，且將隨所用的特定 HPGDS 抑制劑、製劑的濃度、給藥模式和疾病症狀的進展而不同。依照所治療的特定病患，另外的因素，包括病患年齡、體重、飲食和給藥時間將使得需要調整劑量。

當在供移植之器官運送中給藥用以防止器官損傷時，式(I)化合物係加至運送期間存放器官的溶液中，適合地於一緩衝溶液中。

在哺乳動物中(包括人類)引發 HPGDS 抑制活性的本發明方法係包括將一有效 HPGDS 抑制量之本發明醫藥活性化合物投予需要此活性的對象。

本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽於製造醫藥品供用作 HPGDS 抑制劑之用途。

本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽於製造醫藥品供用

於治療之用途。

本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽於製造醫藥品供用於治療肌肉骨骼疾病，例如裘馨氏肌肉萎縮症、脊椎挫傷、神經發炎疾病例如多發性硬化症，或神經退化疾病例如阿茲海默症或肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)之用途。

本發明亦提供用作為 HPGDS 抑制劑之醫藥組成物，其係包括式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽及醫藥上可接受載劑。

本發明亦提供用於治療癌症之醫藥組成物，其係包括式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽及醫藥上可接受載劑。

此外，本發明之醫藥活性化合物可與另外的活性成份共投予，例如已知用於治療癌症之其他化合物，或已知具有用於與 HPGDS 抑制劑組合用途之化合物。

術語「共投予」如文中所用係指同時給藥或任何方式的分開先後投予 HPGDS 抑制化合物，如文中所述，以及已知可用於治療適用 H-PGDS 抑制劑之症狀的另外活性劑。術語另外的活性劑，如文中所用，係包括任何當投予需要抑制 H-PGDS 之病患時已知或展現有利性質的化合物或治療劑。較佳地，若給藥並非同時，則此等化合物係在彼此極接近的時間內給藥。再者，無論此等化合物是否以相同的劑型來給藥皆無關緊要，例如，一化合物可藉由注射給藥而另外的化合物則可用口服給藥。

本發明亦關於式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽於製備醫藥品供治療神經退化疾病、肌肉骨骼疾病和與H-PGDS抑制有關的疾病之用途。

本發明亦提供包括 0.5 至 1,000 mg 的式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，以及 0.5 至 1,000 mg 的醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。

在無進一步詳細闡述下，咸信熟習本項技術者使用前述說明，可將本發明做最充分利用。下列實例，因此，僅應理解為說明性而非在任何方面限制本發明之範圍。

實驗詳情

質量導向的自動-製備式 HPLC(MDAP)

於下述條件下進行質量導向的自動-製備式 HPLC。係於 210 nm 至

350 nm 之波長範圍內偵測吸收度並使用隔行掃描正電和負電模式電噴灑離子化將質譜記錄於質譜儀上。

方法A

方法 A 係在周圍溫度下於 Waters SunFire C18 管柱(典型地帶有 5 微米粒徑之 150 mm x 30 mm 內徑)上進行。所用的溶劑為：

A = 0.1% v/v甲酸之水中溶液

B = 0.1% v/v甲酸之乙腈中溶液

方法 B

方法 B 係在周圍溫度下於 Waters XBridge C18 管柱(典型地帶有 5 微米粒徑之 100 mm x 30 mm 內徑)上進行。所用的溶劑為：

A = 10 mM碳酸氫銨水溶液，以氨水調整至pH 10。

B = 乙腈。

方法C

方法 C 係在周圍溫度下於 Waters SunFire C18 管柱(典型地帶有 5 微米粒徑之 150mm x 30mm 內徑)上進行。所用的溶劑為：

A = 0.1% v/v三氟乙酸之水中溶液

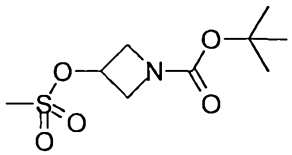
B = 0.1% v/v三氟乙酸之乙腈中溶液。

實例

下列實例係說明本發明。不希望這些實例限制本發明之範圍，而是提供熟習技術者製備和使用本發明之化合物、組成物和方法的指南。在描述本發明之特定實施例的同時，熟習技術者應了解，在無悖離本發明之精神和範圍下，可作各種變化及修改。

中間物

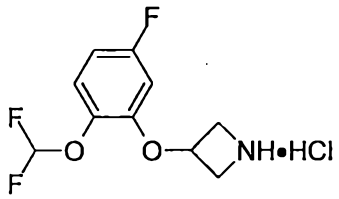
中間物 1：3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯



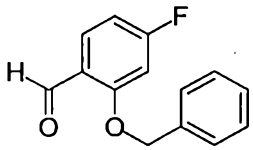
於經攪拌、冷卻的 3-羥基吖啶-1-羧酸第三丁酯(500 mg, 2.89 mmol 之 DCM(5 mL)溶液中加入三乙胺(0.90 mL, 6.46 mmol)接著加入甲磺醯氯 (0.25 mL, 3.21 mmol)。讓混合物升溫至室溫並攪拌至隔夜。將混合

物倒入飽和的食鹽水並以 EtOAc 萃取二次。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質於矽膠上以 0%-50% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適當的溶離份(以 TLC 鑑別，矽膠, 50% EtOAc/己烷, $KMnO_4$ 染色)組合，於減壓下蒸發及置放於真空中，得到標題化合物(699 mg, 96%)為無色油狀物，會緩慢固化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.39 (s, 9 H), 3.25 (s, 3 H), 3.88-3.94 (m, 2 H), 4.19-4.36 (m, 2 H), 5.22-5.28 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H-*tert*-Bu = 196.

中間物2：3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)吖啶鹽酸鹽

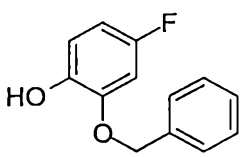


A. 2-(苯甲基氧基)-4-氟苯甲醛



於經攪拌的 4-氟-2-羥基苯甲醛(5.00 g, 35.7 mmol)之 DMF(50 mL)溶液中加入碳酸鉀(5.92 g, 42.8 mmol)及苯甲基溴(4.79 mL, 42.8 mmol)。3 h 後，將反應混合物以水進行驟冷並以乙酸乙酯萃取(3X)。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥，蒸發並於真空下乾燥。將殘餘物於矽膠上以 0%-40% EtOAc 之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(7.3 g, 89%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5.28 (s, 2 H), 6.78-7.01 (m, 1 H), 7.23-7.26 (m, 1 H), 7.29-7.39 (m, 3 H), 7.45-7.54 (m, 2 H), 7.69-7.75 (m, 1 H), 10.29 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 231。

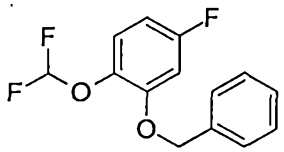
B. 2-(苯甲基氧基)-4-氟酚



將 3-氯過氧苯甲酸(14.0 g, 81.0 mmol)加到 2-(苯甲基氧基)-4-氟苯

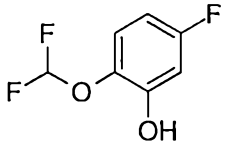
甲醛(中間物 2A)(7.50 g, 32.6 mmol)之 DCM(100 mL)溶液中並於 40°C 攪拌至隔夜，冷卻及以飽和的 $NaHCO_3$(3X)和食鹽水清洗。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥並蒸發。將殘餘物溶於 THF(100 mL)和水(50 mL)，及加入氫氧化鋰(2.34 g, 98.0 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 1h。加入檸檬酸直到 pH 中性，並以乙酸乙酯(3X)萃取水層。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥並蒸發。將殘餘物於矽膠上以 0%-40% EtOAc 之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(5.5 g, 78%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5.11 (s, 2 H), 6.53-6.59 (m, 1 H), 6.74-6.78 (m, 1 H), 6.87-6.91 (m, 1 H), 7.31-7.36 (m, 1 H), 7.39-7.42 (m, 2 H), 7.45-7.49 (m, 2 H), 8.95 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 217.

C. 2-(苯甲基氧基)-1-(二氟甲氧基)-4-氟苯



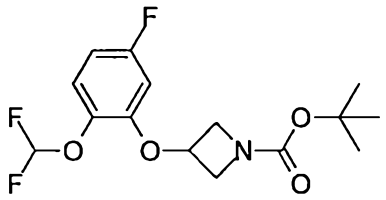
於經攪拌、冷卻的(-78°C)2-(苯甲基氧基)-4-氟酚(中間物 2B)(175 mg, 0.802 mmol)和氫氧化鉀(900 mg, 16.0 mmol)之乙腈(5 mL)和水(5 mL)溶液中加入(溴二氟甲基)磷酸二乙酯(0.30 mL, 1.69 mmol)。移除冷卻浴並讓混合物升溫至室溫。攪拌過周末後，將混合物以 Et_2O 萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-25% EtOAc 之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並真空乾燥，得到標題化合物(92 mg, 43%)為無色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5.19 (s, 2 H), 6.78-6.84 (m, 1 H), 7.18-7.27 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.33-7.38 (m, 1 H), 7.39-7.44 (m, 2 H), 7.45-7.48 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) peak at T = 0.95 min。

D. 2-(二氟甲氧基)-5-氟酚



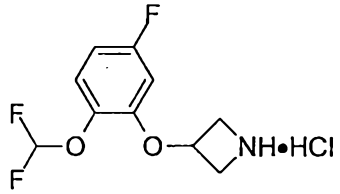
於經攪拌的 2-(苯甲基氧基)-1-(二氟甲氧基)-4-氟苯(中間物 2C)(90 mg, 0.336 mmol)之甲醇(3 mL)溶液中於氮氣壓下加入 10% Pd/C (9 mg, 0.085 mmol)。將反應容器於減壓下排空氣體並通入氫氣三次。將混合物置放於氮氣壓下，裝配上填充氮氣的氣球並於氮氣壓下攪拌至隔夜。將混合物經由矽藻土(Celite®)墊過濾，以 DCM 和 EtOH 清洗。將濾液蒸發至乾，得到粗的標題化合物(30 mg, 50%)，其使用時無進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 6.59-6.65 (m, 1 H), 6.75 (dd, J = 10, 4 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.13 (dd, J = 8, 4 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES)

E. 3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯



於經攪拌的 3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物 1)(40 mg, 0.16 mmol)和 2-(二氟甲氧基)-5-氟酚(中間物 2D)(26 mg, 0.15 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入碳酸銫(55 mg, 0.17 mmol)。將混合物加熱至 80°C 至隔夜，及 LC/MS 顯示仍有起始物。持續加熱至隔夜，並將混合物倒入水中，及以 EtOAc 萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將剩餘的物質於矽膠上以 0%-25% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(27 mg, 55%)為無色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.36 (s, 9 H), 3.76-3.82 (m, 2 H), 4.26-4.32 (m, 2 H), 4.99-5.05 (m, 1 H), 6.79-6.87 (m, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.21-7.26 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H-Boc = 234.

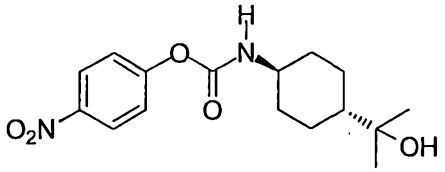
F. 3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)吖啶鹽酸鹽



將4 N鹽酸(1 mL, 4.00 mmol)之二噁烷溶液加到3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物2E)(26 mg, 0.078 mmol)中。

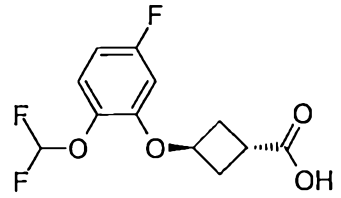
將混合物攪拌4h及然後於減壓下濃縮。將剩餘的物質以DCM稀釋並於減壓下濃縮。重複此程序二次，得到標題化合物(21 mg)。LC-MS (LC-ES)波鋒在T = 0.38 min；M+H = 234.

中間物3：4-硝基苯基((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯

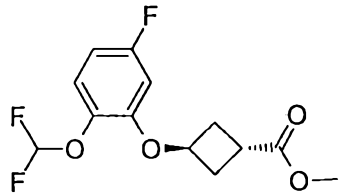


於經攪拌、冷卻的(0°C)4-硝基苯基氯甲酸酯(230 mg, 1.14 mmol)之DCM(4 mL)溶液中加入2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(150 mg, 0.954 mmol)，接著加入*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.20 mL, 1.2 mmol)。將混合物升溫至室溫，攪拌至隔夜並濃縮。將剩餘的物質於矽膠上以0%-60% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(97 mg, 31%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.01 (s, 6 H), 1.03-1.27 (m, 5 H), 1.87 (dd, *J* = 48, 16 Hz, 4 H), 3.22-3.43 (m, 1 H), 4.04 (s, 1 H), 7.39 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7.97 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.25 (d, *J* = 8 Hz, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 323.

中間物4：(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸



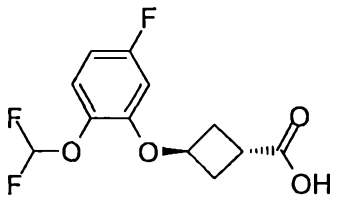
A. (*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦-PS (3.27 g, 12.5 mmol)加到2-(二氟甲氧基)-5-氟酚(中間物2D)(1.85 g, 10.4 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，及加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(1.33 mL, 12.5 mmol)，接著加入DIAD (2.4 mL, 13 mmol)。然後將反應混合物升溫至室溫，攪

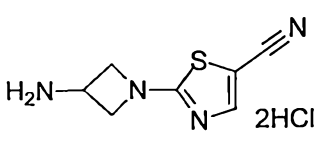
拌12 h，過濾並濃縮。將剩餘的物質於矽膠上以0%-70% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(1.79 g, 58%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.27-2.45 (m, 2 H), 2.57-2.79 (m, 2 H), 3.13-3.27 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 4.90 (dd, *J* = 7, 6 Hz, 1 H), 6.66-6.95 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.11 - 7.34 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES)波鋒在T = 0.86 min。

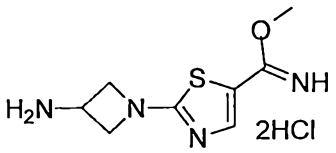
B. (*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸

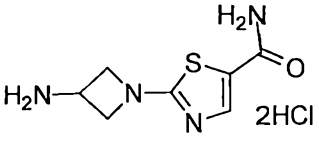


於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物4A)(1.75 g, 6.02 mmol)之THF(30 mL)溶液中加入LiOH(0.432 g, 18.1 mmol)之水溶液(15 mL)。將反應混合物於室溫攪拌1 h。加入檸檬酸直到pH = 4並以乙酸乙酯萃取反應(3X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥並蒸發，得到標題化合物(1.74 g, 定量產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.35 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.61-2.76 (m, 2 H), 3.10 (dd, *J* = 6, 5 Hz, 1 H), 4.89 (dd, *J* = 6, 5 Hz, 1 H), 6.64-6.94 (m, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 7.11-7.38 (m, 1 H), 12.33 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 275.

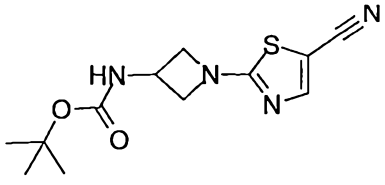
中間物5：2-(3-胺基吖啶-1-基)噻唑-5-甲腈二鹽酸鹽、2-(3-胺基吖啶-1-基)噻唑-5-亞胺酸甲酯二鹽酸鹽及2-(3-胺基吖啶-1-基)噻唑-5-甲醯胺二鹽酸鹽







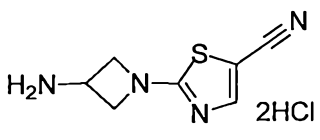
A. (1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯

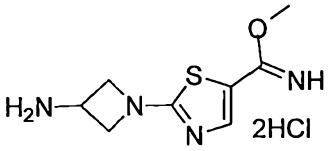


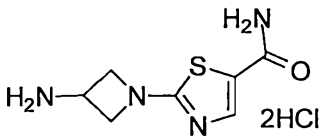
於吖啶-3-基胺甲酸第三丁酯鹽酸鹽(300 mg, 1.44 mmol)之乙腈(10

mL)溶液中加入2-氯噻唑-5-甲腈(208 mg, 1.44 mmol)，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.75 mL, 4.3 mmol)。將混合物以微波於110°C加熱5 h，然後置放於室溫二天有結晶出現。以過濾收集此固體產物，將濾液真空濃縮並將殘餘物於矽膠上以10%-60% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發，與先前收取的晶體固體組合並置放於真空中，得到標題化合物為白色固體(90 mg, 22%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9 H), 4.03-4.07 (m, 2 H), 4.41-4.49 (m, 2 H), 4.71 (br s, 1 H), 5.05 (br s, 1 H), 7.67 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H-Boc = 181。

B. 2-(3-胺基吖啶-1-基)噻唑-5-甲腈二鹽酸鹽、2-(3-胺基吖啶-1-基)噻唑-5-亞胺酸甲酯二鹽酸鹽及2-(3-胺基吖啶-1-基)噻唑-5-甲醯胺二鹽酸鹽







於(1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)胺酸第三丁酯(中間物5A)(370 mg, 1.32 mmol)之DCM(5 mL)溶液中加入HCl (10 mL, 40.0 mmol)(4 M之二噁烷溶液)。將混合物於室溫攪拌1 h並移除溶劑，得到粗標題化合物之混合物為褐色固體，其使用時無進一步純化。

2-(3-胺基吖啶-1-基)噻唑-5-甲腈二鹽酸鹽

LC-MS (LC-ES)波鋒在T = 0.41 min；M+H = 181.

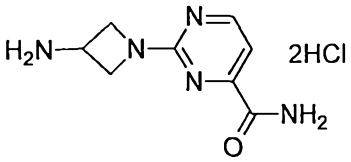
2-(3-胺基吖啶-1-基)噻唑-5-亞胺酸甲酯二鹽酸鹽

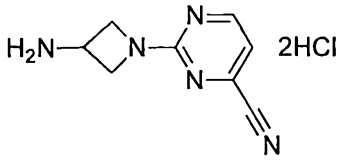
LC-MS (LC-ES)波鋒在T = 0.40 min；M+H = 213.

2-(3-胺基吖啶-1-基)噻唑-5-甲醯胺二鹽酸鹽

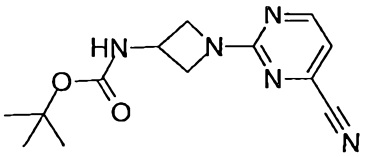
LC-MS (LC-ES)波鋒在T = 0.29 min；M+H = 199.

中間物6：2-(3-胺基吖啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺二鹽酸鹽及2-(3-胺基吖啶-1-基)嘧啶-4-甲腈二鹽酸鹽



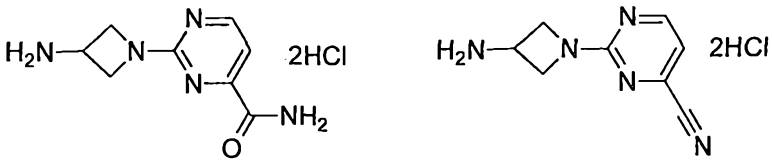


A. (1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



於吖啶-3-基胺甲酸第三丁酯鹽酸鹽(300 mg, 1.44 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中加入2-氯嘧啶-4-甲腈(241 mg, 1.73 mmol)，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.75 mL, 4.3 mmol)。將混合物以微波於90°C加熱3 h，真空濃縮溶劑並將殘餘物於矽膠上以10%-60% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物為白色固體(423 mg, 定量產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 69 1.46 (s, 9 H), 3.91-3.99 (m, 2 H), 4.40-4.48 (m, 2 H), 4.63 (br s, 1 H), 5.03 (br s, 1H), 6.81 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8.45 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H-Boc = 176。

B. 2-(3-胺基吖啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺二鹽酸鹽及2-(3-胺基吖啶-1-基)嘧啶-4-甲腈二鹽酸鹽



於(1-(4-氰基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物6A)(68 mg, 0.25 mmol)之DCM(5 mL)溶液中加入HCl (10 mL, 40 mmol)(4 M溶於二噁烷e)。將混合物於室溫攪拌1 h並移除溶劑，得到標題化合物之混合物為褐色固體其使用時無進一步純化。

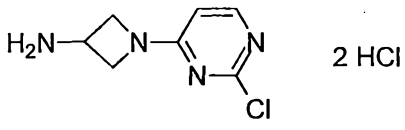
2-(3-胺基吖啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺二鹽酸鹽

LC-MS (LC-ES) M+H = 194.

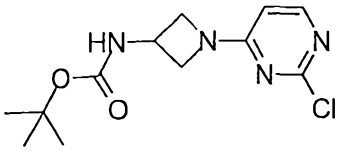
2-(3-胺基吖啶-1-基)嘧啶-4-甲腈二鹽酸鹽

LC-MS (LC-ES) M+H = 176.

中間物7：1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

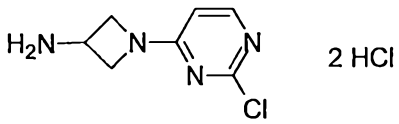


A. (1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



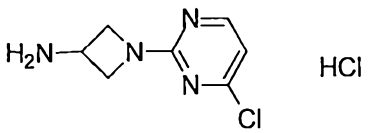
於吖啶-3-基胺甲酸第三丁酯鹽酸鹽(500 mg, 2.40 mmol)之甲醇(10 mL)溶液中加入MP-碳酸酯(3.1 mmol/g)。將混合物攪拌1 h，過濾並以MeOH清洗。於此混合物中加入2,4-二氯嘧啶(428 mg, 2.88 mmol)，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.42 mL, 2.4 mmol)。將混合物於室溫攪拌2 h，真空濃縮溶劑並將殘餘物於矽膠上以10%-60% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(412 mg, 60%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9 H), 3.88-4.00 (m, 2 H), 4.33-4.47 (m, 2 H), 4.55-4.73 (m, 1 H), 4.92-5.10 (m, 1 H), 6.07 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 285, 287 (Cl模式)。

B. 1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

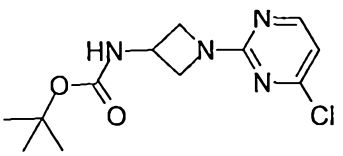


於(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物7A)(410 mg, 1.44 mmol) DCM(3 mL)溶液中加入HCl(6 mL, 24 mmol)(4 M溶於二噁烷)。將混合物於室溫攪拌1 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為白色固體(374 mg, 定量產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.35-4.45 (m, 3 H), 4.68-4.74 (m, 2 H), 6.75 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J* = 7 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 185, 187 (Cl模式).

中間物8：1-(4-氯嘧啶-2-基)吖啶-3-胺鹽酸鹽

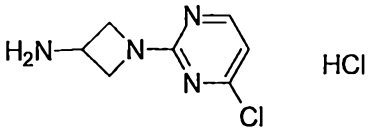


A. (1-(4-氯嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



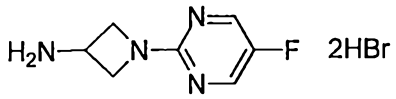
於吖啶-3-基胺甲酸第三丁酯鹽酸鹽(500 mg, 2.40 mmol)之甲醇(10 mL)溶液中加入MP-碳酸酯(3.1 mmol/g)。將混合物攪拌1 h，過濾並以MeOH清洗。於此混合物中加入2,4-二氯嘧啶(428 mg, 2.88 mmol)，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.42 mL, 2.4 mmol)。將混合物於室溫攪拌2 h，真空濃縮溶劑並將殘餘物於矽膠上以10%-60% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(68 mg, 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (s, 9 H), 3.90-3.96 (m, 2 H), 4.42-4.47 (m, 2 H), 4.56-4.66 (m, 1 H), 4.92-5.01 (m, 1 H), 6.57 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 285, 287 (Cl模式)。

B. 1-(4-氯嘧啶-2-基)吖啶-3-胺鹽酸鹽

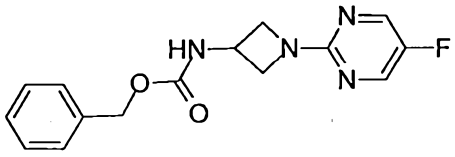


於(1-(4-氯嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物8A)(68 mg, 0.24 mmol)之DCM(1.5 mL)溶液中加入4 M HCl之二噁烷溶液(3 mL, 12 mmol)。將混合物於室溫攪拌1 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為白色固體(60 mg, 定量產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.21-4.29 (m, 3 H), 4.54-4.62 (m, 2 H), 6.92 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 185, 187 (Cl模式).

中間物9：1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二氫溴酸鹽



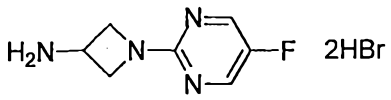
A. (1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸苯甲基酯



於一含有吖啶-3-基胺甲酸苯甲基酯鹽酸鹽(500 mg, 2.0 mmol)之乙腈(8 mL)溶液的微波反應小瓶中加入2-氯-5-氟嘧啶(546 mg, 4.1 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(1.1 mL, 6.2 mmol)。將混合物以加熱槍加熱形成一溶液及以微波於155°C加熱5 h。真空濃縮溶劑並將殘餘物於矽膠上

以0%-60% EtOAc/EtOH (3：1)之已烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(560 mg, 90%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.81-3.85 (m, 2 H), 4.31-4.36 (m, 2 H), 4.55-4.62 (m, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 5.09-5.17 (m, 1 H), 7.19-7.32 (m, 5 H), 8.11 (s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 303。

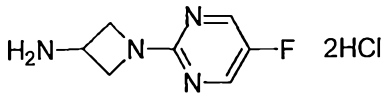
B. 1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二氫溴酸鹽



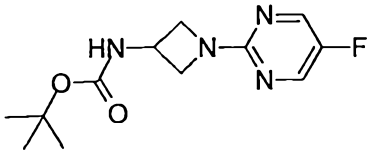
於(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸苯甲基酯(中間物9A)(110 mg, 0.39 mmol)中加入33% HBr之AcOH溶液(0.06 mL, 0.39 mmol)。將混合物於室溫攪拌1.5 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為褐色固體(112 mg, 93%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.21-4.21 (m, 2 H), 4.21-4.26 (m, 1 H), 4.49-4.55 (m, 2 H), 8.45 (s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 169。

另一種選擇，1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-胺可製備成二鹽酸鹽

中間物9：1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

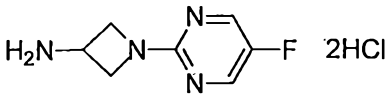


C. (1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



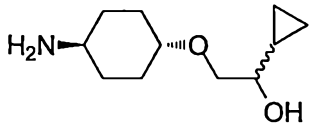
於一含有吖啶-3-基胺甲酸第三丁酯鹽酸鹽(732 mg, 3.51 mmol)之乙腈(2 mL)溶液的微波反應小瓶中加入2-氯-5-氟嘧啶(465 mg, 3.51 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(1.23 mL, 7.02 mmol)。將混合物以微波加熱(125°C)2.5 h，冷卻並以過濾收集一些沉澱的產物。將濾液真空濃縮並將殘餘物於矽膠上以10%-50% EtOAc/EtOH (3：1)之已烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(620 mg, 65%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.47 (s, 9 H), 3.89-3.98 (m, 2 H), 4.32-4.39 (m, 2 H), 4.43-4.53 (m, 1 H), 8.31 (s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 269.

D. 1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

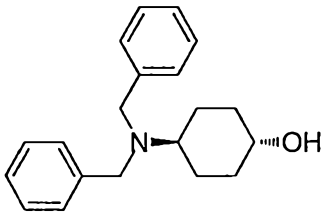


於(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物9C)(620 mg, 2.31 mmol)之MeOH(3 mL)(帶有小部分的DCM用以幫助溶解)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(6 mL, 24 mmol)。將混合物於室溫攪拌3 h，並真空移除溶劑，得到標題化合物為白色固體(652 mg, 定量)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.11-4.20 (m, 2 H), 4.20-4.26 (m, 1 H), 4.50 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 2 H), 8.47 (s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 169.

中間物10：外消旋2-(((*反式*)-4-胺基環己基)氧基)-1-環丙基乙醇

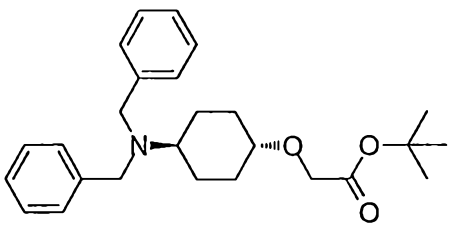


A. *反式*-4-(二苯甲基胺基)環己醇



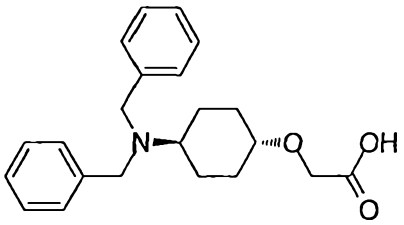
於室溫將苯甲基溴(60 g, 351 mmol)加到(*反式*)-4-胺基環己醇鹽酸鹽(20 g, 174 mmol)和碳酸氫鈉(40 g, 476 mmol)之EtOH(400 mL)溶液中。然後將反應加熱回流36 h，過濾並濃縮，得到一固體。於其中加入己烷並攪拌至隔夜，過濾及風乾，得到標題化合物(33.2 g, 65%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.14-1.28 (m, 2 H), 1.30 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 1.38-1.52 (m, 2 H), 1.91 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.00 (br s, 1 H), 2.53 (tt, *J* = 12, 3 Hz, 1 H), 3.50-3.59 (m, 1 H), 3.62 (s, 4 H), 7.18-7.25 (m, 2 H), 7.27-7.32 (m, 4 H), 7.33-7.38 (m, 4 H).

B. 2-((*反式*-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)乙酸第三丁酯



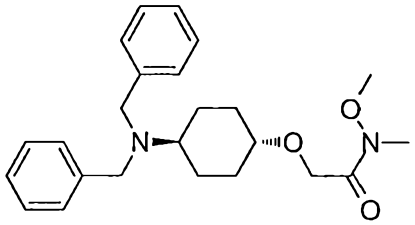
將*反式*-4-(二苯甲基胺基)環己醇(中間物10A)(1.0 g, 3.4 mmol)和2-溴乙酸第三丁酯(1.0 mL, 6.8 mmol)在DMF(5 mL)中於55 °C攪拌。於1 h內分次加入60%NaH之礦物油分散液(0.27 g, 6.8 mmol)。於1 h內分次加入2-溴乙酸第三丁酯(1.00 mL, 6.8 mmol)和NaH (0.27 g, 6.8 mmol)。將反應於55°C攪拌至隔夜，接著小心地以水進行驟冷。將反應以1.0 N NaOH水溶液稀釋並以EtOAc萃取。以水清洗有機層(2X)，接著以食鹽水清洗。以EtOAc萃取組合的水性溶離份並將組合的有機相以硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以2-15%之梯度(3：1比率之EtOAc：EtOH溶於己烷)溶離純化。將適合的溶離份於減壓下濃縮，得到標題化合物為無色油狀物(497 mg, 1.21 mmol)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.43-1.46 (m, 4 H), 1.47 (s, 9 H), 1.92 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.07-2.14 (m, 2 H), 2.48-2.58 (m, 1 H), 3.24-3.30 (m, 1 H), 3.61 (s, 4 H), 3.96 (s, 2 H), 7.17-7.24 (m, 2 H), 7.26-7.32 (m, 4 H), 7.34-7.38 (m, 4 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 410.

C. 2-((*反式*-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)乙酸鹽酸鹽



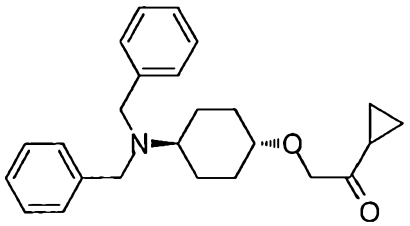
將2-((*反式*-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)乙酸第三丁酯(中間物10B)(2.0 g, 4.9 mmol)於DCM(5.0 mL)中攪拌並加入TFA(3 mL)。將反應於室溫攪拌1 h之後於減壓下濃縮。將殘餘物以1,4-二噁烷(5 mL)處理，並加入4.0 M HCl之二噁烷溶液(2 mL)及然後於0°C攪拌。加入乙醚(20 mL)並將生成的沉澱於相同的溫度攪拌~10 min，之後以真空過率收集。以乙醚清洗固體，得到標題化合物為白色固體(2.03 g, 5.21 mmol)。LC-MS (LC-ES) M+H = 354.

D. 2-((*反式*-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基乙醯胺



2-((*反式*-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)乙酸鹽酸鹽(中間物10C)(2.0 g, 5.1 mmol)溶於DMF(50 mL)接著加入N,N-二異丙基乙基胺(3 mL, 17.2 mmol)和HATU (2.34 g, 6.16 mmol)。將反應於室溫攪拌約5 min，並加入*N,O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽(0.751 g, 7.69 mmol)。將反應於室溫攪拌至隔夜，以EtOAc稀釋並以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗。將有機層分離並以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析純化以50-90%EtOAc/庚烷之梯度溶離純化。將適合的溶離份於減壓下濃縮並於高真空下固化，得到標題化合物為黃色固體(1.74 g, 4.38 mmol)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.17-1.30 (m, 2 H), 1.34-1.46 (m, 2 H), 1.92 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.14 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.49-2.60 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 3.27-3.37 (m, 1 H), 3.61 (s, 4 H), 3.68 (s, 3 H), 4.27 (s, 2 H), 7.18-7.40 (m, 10 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 398.

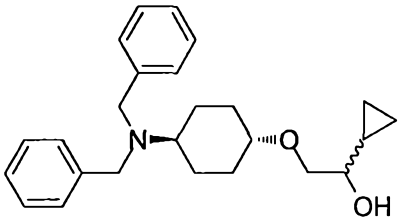
E. 1-環丙基-2-(((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)乙酮



於 2-(((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基乙醯胺(中間物 10D)(4.6 g, 12 mmol)之 THF(15 mL)溶液中於 0°C 加入 1.0 M 環丙基溴化鎂之 2-甲基 THF 溶液(13 mL, 13 mmol)。10 分鐘後，將反應升溫至室溫。1 h 後，加入另外的環丙基溴化鎂溶液(2 mL, 2.0 mmol)。又 1 小時後，將反應以飽和的 NH_4Cl 水溶液(5 mL)進行驟冷並置於水和乙酸乙酯間分溶。將有機層以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗，接著以食鹽水清洗。將組合的水性清洗液以乙酸乙酯反萃取並將組合的有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層

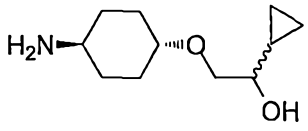
析以 30-70%乙酸乙酯之庚烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份於減壓下濃縮，得到標題化合物為一油狀物，其係轉變為淡黃色固體(3.62 g, 83%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.92 (td, J = 8, 4 Hz, 2 H), 1.08 (quin, J = 4 Hz, 2 H), 1.18-1.32 (m, 2 H), 1.34-1.47 (m, 2 H), 1.94 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.11 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.15-2.23 (m, 1 H), 2.55 (tt, J = 12, 3 Hz, 1 H), 3.20-3.30 (m, 1 H), 3.61 (s, 4 H), 4.17 (s, 2 H), 7.22 (d, J = 7 Hz, 2 H), 7.27-7.32 (m, 4 H), 7.33-7.40 (m, 4 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 378.

F. 外消旋1-環丙基-2-(((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)乙醇



於1-環丙基-2-(((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)乙酮(中間物10E)(1.0 g, 2.7 mmol)之THF(5 mL)溶液中於0°C加入1.0 M的LAH之乙醚溶液(2.7 mL, 2.7 mmol)。30 min後，將反應升溫至室溫歷時2小時，以水(0.3 mL)、20%KOH水溶液(0.3 mL)，然後水(0.5 mL)進行驟冷；並置於水和乙酸乙酯間分溶。將有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以30-70%乙酸乙酯之庚烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份於減壓下濃縮，得到標題化合物為無色油狀物(886 mg, 88% yield)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.21 (dq, J = 9, 5 Hz, 1 H), 0.37 (dq, J = 9, 5 Hz, 1 H), 0.43-0.62 (m, 2 H), 0.75-0.87 (m, 1 H), 1.09-1.23 (m, 2 H), 1.35-1.48 (m, 2 H), 1.93 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.04-2.14 (m, 2 H), 2.38 (d, J = 3 Hz, 1 H), 2.54 (tt, J = 12, 3 Hz, 1 H), 3.02 (tt, J = 8, 3 Hz, 1 H), 3.18-3.29 (m, 1 H), 3.38 (t, J = 9 Hz, 1 H), 3.59 (d, J = 3 Hz, 1 H), 3.62 (s, 4 H), 7.17-7.24 (m, 2 H), 7.29 (t, J = 8 Hz, 4 H), 7.34-7.40 (m, 4 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 380。

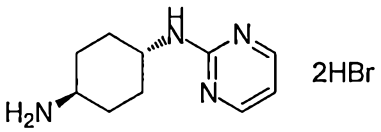
G. 外消旋2-(((*反式*)-4-胺基環己基)氧基)-1-環丙基乙醇



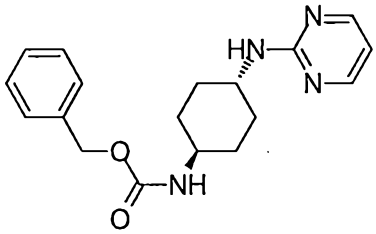
將1-環丙基-2-(((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)乙醇(中間物

10F)(0.886 g, 2.33 mmol)和20重量% Pearlman催化劑(0.164 g, 0.233 mmol)置於乙醇(20 mL)中攪拌並經由氣球通入氫氣(3X)，之後於室溫氫氣壓下攪拌至隔夜。將反應通入氮氣，經由矽藻土墊過濾並以乙酸乙酯沖洗。將濾液於減壓下濃縮，得到標題化合物為無色油狀物(478 mg, 定量產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.22 (dq, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 0.38 (dq, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 0.44-0.61 (m, 2 H), 0.79-0.92 (m, 1 H), 1.06-1.19 (m, 2 H), 1.24-1.40 (m, 2 H), 1.90 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 2.00-2.11 (m, 2 H), 2.73 (tt, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 3.04 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 3.24-3.34 (m, 1 H), 3.43 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 3.63 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 200。

中間物11：(*反式*)-*N*1-(嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺二溴酸鹽

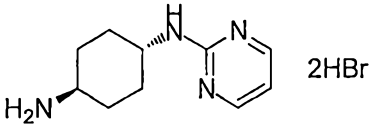


A. ((*反式*)-4-(嘧啶-2-基胺基)環己基)胺甲酸苯甲基酯



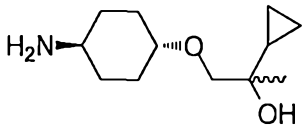
於含有((*反式*)-4-胺基環己基)胺甲酸苯甲基酯(600 mg, 2.4 mmol)之乙腈(8 mL)溶液的微波反應瓶中加入2-氯嘧啶(360 mg, 3.1 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.63 mL, 3.6 mmol)。將混合物以微波(155°C)加熱6 h，真空濃縮溶劑並將殘餘物於矽膠上以15%-80% (EtOAc/EtOH 3/1)-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06-1.37 (m, 4 H), 1.96-2.18 (m, 4 H), 3.42-3.51 (m, 1 H), 3.66-3.76 (m, 1 H), 4.54-4.61 (m, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 5.26-5.34 (m, 1 H), 6.46 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.22-7.33 (m, 5 H), 8.20 (d, *J* = 5 Hz, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 327。

B. (*反式*)-*N*1-(嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺二溴酸鹽

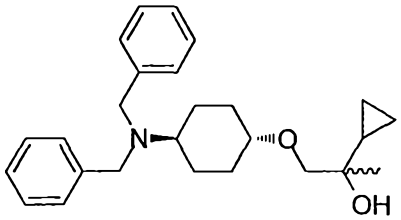


於((*反式*)-4-(嘧啶-2-基胺基)環己基)胺甲酸苯甲基酯(中間物11A)(200 mg, 0.61 mmol)中加入33% HBr之AcOH溶液(4 mL, 24 mmol)。將混合物於室溫攪拌3 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為褐色固體(287 mg, 定量產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.53-1.65 (m, 4 H), 2.04-2.30 (m, 4 H), 3.13-3.27 (m, 1 H), 3.87-4.06 (m, 1 H), 6.82-7.18 (m, 1 H), 8.31-8.94 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 193.

中間物12：外消旋1-(((*反式*)-4-胺基環己基)氧基)-2-環丙基丙-2-醇



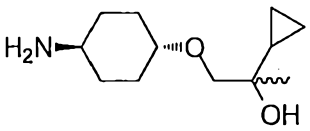
A. 外消旋2-環丙基-1-(((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)丙-2-醇



於1-環丙基-2-(((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)乙酮(中間物10E)(1.0 g, 2.7 mmol)之THF(8 mL)溶液中於0°C加入3.0 M甲基氯化鎂之乙醚溶液(1 mL, 3.0 mmol)。10分鐘後，將混合物升溫至室溫歷時2 h，以飽和的NH_4Cl水溶液(5 mL)進行驟冷及置於水和乙酸乙酯間分溶。將有機層以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗，接著以食鹽水清洗。將組合的水性清洗液以乙酸乙酯反萃取，並將組合的有機層以硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以10-40%乙酸乙酯之庚烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份於減壓下濃縮，得到標題化合物為一油狀物，其係轉變為淡黃色固體(0.95 g, 91%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.31-0.36 (m, 3 H), 0.41-0.46 (m, 1 H), 0.82-0.93 (m, 1 H), 1.07 (s, 3 H), 1.09-1.23 (m, 2 H), 1.34-1.49 (m, 2 H), 1.92 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.07 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.54 (tt, *J* = 12, 3 Hz, 1 H), 3.20 (tt, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 3.30-3.37 (m, 2 H), 3.62 (s, 4 H), 7.19-7.24 (m, 2 H), 7.29 (t, *J* = 7 Hz, 4 H),

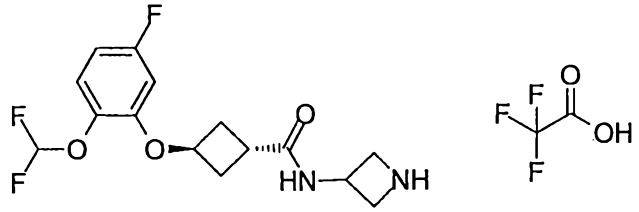
7.34-7.39 (m, 4 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 394。

B. 外消旋1-(((*反式*)-4-胺基環己基)氧基)-2-環丙基丙-2-醇

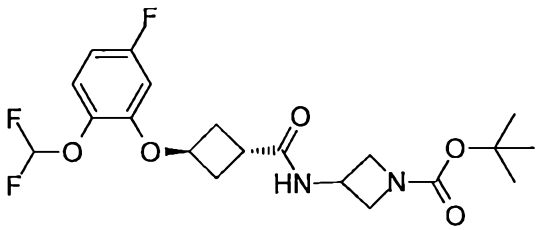


將 2-環丙基-1-(((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)丙-2-醇(中間物 12A)(0.945 g, 2.40 mmol)和 20 重量% Pearlman 催化劑(0.169 g, 0.240 mmol)置於乙醇(20 mL)中攪拌並經由氣球通入氫氣(3X)，之後於室溫氫氣壓下攪拌至隔夜。將反應經由矽藻土墊過濾並以乙酸乙酯沖洗。將濾液於減壓下濃縮，得到標題化合物為黃色油狀物(470 mg, 92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.26-0.39 (m, 3 H), 0.42-0.49 (m, 1 H), 0.82-0.92 (m, 1 H), 1.08-1.20 (m, 5 H), 1.25-1.39 (m, 2 H), 1.89 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.02 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.73 (tt, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 3.21-3.31 (m, 1 H), 3.33-3.41 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 214。

中間物13：(*反式*)-*N*-(吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺,三氟乙酸鹽



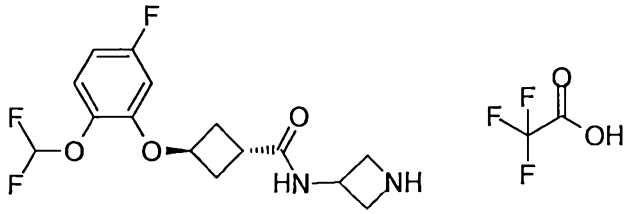
A. 3-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-羧酸第三丁酯



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(50 mg, 0.18 mmol)之 DMF(8 mL)溶液中加入 HATU(578 mg, 1.5 mmol))和 N,N-二異丙基乙基胺(0.44 mL, 2.5 mmol)。5 分鐘後，加入 3-胺基吖啶-1-羧酸第三丁酯(262 mg, 1.5 mmol)並將混合物攪拌 2 h，以水稀釋並以 EtOAc 萃取。將有機萃取液以水和食鹽水清洗，以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾

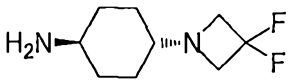
並濃縮。將殘餘物於矽膠上純化以 20%-60% EtOAc/EtOH(3：1)之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物為白色泡沫(434 mg, 80%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (s, 9 H), 2.35-2.53 (m, 2 H), 2.65-2.81 (m, 2 H), 2.93-3.11 (m, 1 H), 3.73 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4.21-4.35 (m, 2 H), 4.58-4.73 (m, 1 H), 4.94 (s, 1 H), 5.92-6.04 (m, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.48-6.55 (m, 1 H), 6.59-6.64 (m, 1 H)，7.12 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 431。

B. (*反式*)-*N*-(吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺，三氟乙酸鹽

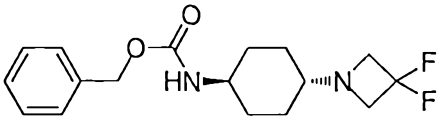


於 3-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物 13A)(430 mg, 1.0 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中加入 HCl(4 M 溶於二噁烷)(4 mL, 16 mmol)。將混合物於室溫攪拌 1 h 並真空移除溶劑，得到黏稠油狀物，將其以乙醚濕磨，得到一白色固體。將此物質載入半製備式 HPLC(TFA 作為修飾劑)，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.39-2.50 (m, 2 H), 2.66-2.75 (m, 2 H), 3.10-3.22 (m, 1H), 4.11-4.22 (m, 2 H), 4.24-4.37 (m, 2 H), 4.56-4.74 (m, 1 H), 4.89-4.96 (m, 1 H), 6.64-6.72 (m, 3 H), 7.10-7.20 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 331。

中間物14：*反式*-4-(3,3-二氟吖啶-1-基)環己胺



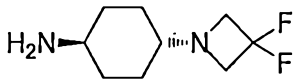
A. (*反式*-4-(3,3-二氟吖啶-1-基)環己基)胺甲酸苯甲基酯



於室溫將 3,3-二氟吖啶鹽酸鹽(0.593 g, 4.58 mmol)加到(4-側氧環己基)胺甲酸苯甲基酯(1.03 g, 4.17 mmol)之 1,2-二氯乙烷(21 mL)溶液中

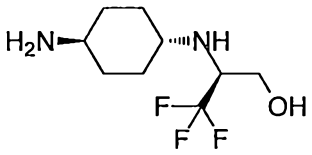
並攪拌 5 分鐘，接著加入乙酸(0.013 g, 0.21 mmol)和 4Å 分子篩(4.0 g)。2 h 後，加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.883 g, 4.17 mmol)，並將反應混合物攪拌 16 h。將反應混合物經由矽藻土(Celite®)過濾，加入飽和的碳酸氫鈉，以 DCM 萃取，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以 EtOAc：己烷(2：3)溶離純化，得到標題化合物(0.590 g, 42%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.97 (q, *J* = 13 Hz, 2 H), 1.14 (dq, *J* = 13, 3 Hz, 2 H), 1.68 (br d, *J* = 12 Hz, 2 H), 1.76 (br d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.03 (t, *J* = 10 Hz, 1 H), 3.16-3.30 (m, 1 H), 3.96 (t, *J* = 12 Hz, 4 H), 4.98 (s, 2 H), 7.18 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.26-7.38 (m, 5 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 325。

B. *反式*-4-(3,3-二氟吖啶-1-基)環己胺

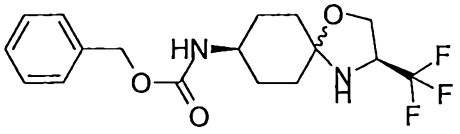


於25°C氮氣壓下將碳上鈀(0.019 g, 0.18 mmol)加到(*反式*-4-(3,3-二氟吖啶-1-基)環己基)胺甲酸苯甲基酯(中間物14A)(0.590 g, 1.82 mmol)之MeOH (9 mL)溶液中。將反應容器裝配上氫氣球，並將容器重複排空氣體及充入氫氣，然後於氫氣壓下攪拌3 h。將容器重複排空氣體及充入氮氣，經由矽藻土過濾並濃縮，得到標題化合物(0.340 g, 93%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.88-1.02 (m, 4 H), 1.54 (br s, 2 H), 1.68-1.74 (m, 4 H), 1.96-2.06 (m, 1 H), 2.40-2.52 (m, 1 H), 3.48 (t, *J* = 12 Hz, 4 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 191.

中間物15：(*S*)-2-((*反式*-4-胺基環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇



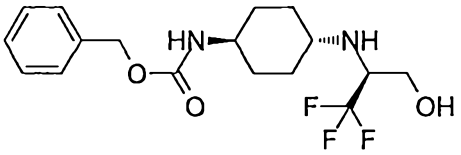
A. (*S*)-(3-(三氟甲基)-1-氧雜-4-氮螺環[4.5]十二-8-基)胺甲酸苯甲基酯



於室溫將(*S*)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽(0.676 g, 4.08 mmol)加到(4-側氧環己基)胺甲酸苯甲基酯(1.01 g, 4.08 mmol)之苯(41 mL)溶液中，並將反應以Dean-Stark分離器加熱16 h。將反應混合物冷卻，加

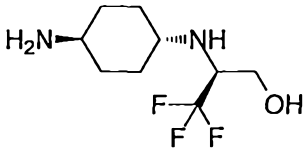
入飽和的碳酸氫鈉，以乙酸乙酯萃取，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(1.52 g, 99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.32-1.80 (m, 8 H), 3.62-4.04 (m, 4 H), 4.98 & 4.99 (s, 2 H), 7.20 & 7.24 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.26-7.40 (m, 5 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 359.

B. (*反式*-4-(((*S*)-1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)胺甲酸苯甲基酯



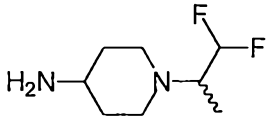
於室溫將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.899 g, 4.24 mmol)加到((3S)-3-(三氟甲基)-1-氧雜-4-氮螺環[4.5]decan-8-基)胺甲酸苯甲基酯(中間物15A)(1.52 g, 4.24 mmol)之1,2-二氯乙烷(21 mL)溶液中，接著加入乙酸(0.013 g, 0.21 mmol)。4 h後，將反應混合物以飽和的碳酸氫鈉稀釋，以DCM萃取，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以EtOAc：己烷(1：1)溶離純化，得到標題化合物(0.771 g, 48%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.02 (q, J = 13 Hz, 2 H), 1.14 (q, J = 13 Hz, 2 H), 1.72-1.92 (m, 5 H), 2.36-2.48 (m, 1 H), 3.14-3.28 (m, 2 H), 3.40-3.50 (m, 1 H), 3.54-3.64 (m, 1 H), 4.96 (t, J = 6 Hz, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.26-7.38 (m, 5 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 361.

C. (*S*)-2-((*反式*-4-胺基環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇

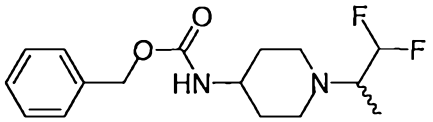


於25°C氮氣壓下將碳上鈀(0.023 g, 0.21 mmol)加到(*反式*-4-(((S)-1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)胺甲酸苯甲基酯(中間物15B)(0.771 g, 2.14 mmol)之MeOH (7 mL)溶液中。將反應容器裝配上氫氣球並將容器重複排空氣體及充入氫氣，然後於氫氣壓下攪拌16 h。將容器重複排空氣體及充入氮氣，經由矽藻土過濾並濃縮，得到標題化合物(0.504 g, 99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.92-1.06 (m, 4 H), 1.46-1.88 (m, 7 H), 2.36-2.50 (m, 2 H), 3.16-3.28 (m, 1 H), 3.40-3.50 (m, 1 H), 3.54-3.64 (m, 1 H), 4.97 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 227。

中間物16：外消旋1-(1,1-二氟丙-2-基)哌啶-4-胺

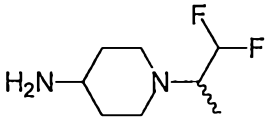


A. 外消旋(1-(1,1-二氟丙-2-基)哌啶-4-基)胺甲酸苯甲基酯



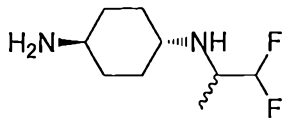
將 1,1-二氟丙-2-酮(0.608 g, 6.47 mmol)加到哌啶-4-基胺甲酸苯甲基酯(1.01 g, 4.31 mmol)之 1,2-二氯乙烷(22 mL)溶液中。5 min 後，加入乙酸(0.013 g, 0.21 mmol)和 4Å 分子篩(4.0 g)。2 h 後，加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.914 g, 4.31 mmol)，並將反應混合物攪拌 20 h。將反應混合物經由矽藻土過濾，加入飽和的碳酸氫鈉，以 DCM 萃取，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以 EtOAc：己烷(1：2 至 2：3)溶離純化，得到標題化合物(0.868 g, 61%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.95-1.10 (m, 3 H), 1.28-1.39 (m, 2 H), 1.67-1.72 (m, 2 H), 2.27-2.40 (m, 2 H), 2.49-2.52 (m, 1 H), 2.71-2.80 (m, 2 H), 2.82-2.98 (m, 1 H), 3.19-3.31 (m, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 5.99 (dt, *J* = 8, 56 Hz, 1 H), 7.25-7.38 (m, 5 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 313。

B. 外消旋1-(1,1-二氟丙-2-基)哌啶-4-胺

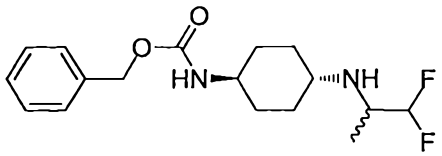


於25°C氮氣壓下將碳上鈀(0.030 g, 0.28 mmol)加到(1-(1,1-二氟丙-2-基)哌啶-4-基)胺甲酸苯甲基酯(中間物16A)(0.868 g, 2.78 mmol)之 MeOH (14 mL)溶液中。將反應容器裝配上氫氣球，並將容器重複排空氣體及充入氫氣，然後於氫氣壓下攪拌2 h。將容器重複排空氣體及充入氮氣，經由矽藻土過濾並濃縮，得到標題化合物(0.452 g, 87%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.93-1.00 (m, 3 H), 1.10-1.21 (m, 2 H), 1.60-1.64 (m, 2 H), 2.02 (br s, 2 H), 2.24-2.34 (m, 2 H), 2.45-2.49 (m, 1 H), 2.68-2.78 (m, 2 H), 2.83-2.95 (m, 1 H), 5.99 (dt, *J* = 8, 56 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 179.

中間物17：外消旋*反式*-*N*1-(1,1-二氟丙-2-基)環己烷-1,4-二胺

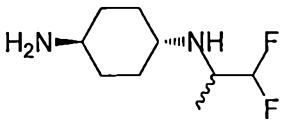


A. 外消旋(*反式*-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)胺甲酸苯甲基酯



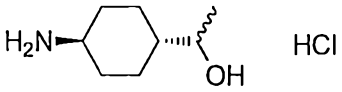
將 1,1-二氟丙-2-酮(3.13 g, 33.3 mmol)加到(*反式*-4-胺基環己基)胺甲酸苯甲基酯(7.52 g, 30.3 mmol)之 1,2-二氯乙烷(151 mL)溶液中。5 min 後，加入乙酸(0.091 g, 1.5 mmol)和 4Å 分子篩(20.0 g)，並將反應於室溫攪拌 2 h。加入三乙醯氧基硼氫化鈉(6.42 g, 30.3 mmol)，並將反應混合物攪拌 20 h。將反應混合物由矽藻土過濾，加入飽和的碳酸氫鈉，以 DCM 萃取，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以 EtOAc：己烷(1：1)溶離純化，得到標題化合物(8.41 g, 81 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.99 (d, J = 7 Hz, 3 H), 0.94-1.06 (m, 2 H), 1.08-1.22 (m, 2 H), 1.45 (br s, 1 H), 1.70-1.88 (m, 4 H), 2.36-2.48 (m, 1 H), 2.86-3.00 (m, 1 H), 3.14-3.28 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 5.74 (dt, J = 56, 4 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.26-7.38 (m, 5 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 327。

B. 外消旋*反式*-*N*1-(1,1-二氟丙-2-基)環己烷-1,4-二胺

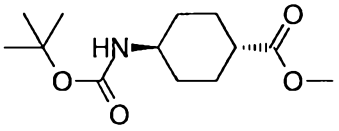


於25°C氮氣壓下將碳上鈀(0.137 g, 1.29 mmol)加到(*反式*-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)胺甲酸苯甲基酯(中間物17A)(8.41 g, 25.8 mmol)之MeOH(51.5 mL)溶液中。將反應容器裝配上氫氣球並將容器重複排空氣體及充入氫氣，然後於氫氣壓下攪拌6 h。將容器重複排空氣體及充入氮氣，經由矽藻土過濾並濃縮，得到標題化合物(5.05 g, 97%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.90-1.04 (m, 4 H), 0.99 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.30-1.60 (m, 3 H), 1.62-1.84 (m, 4 H), 2.34-2.48 (m, 2 H), 2.86-3.00 (m, 1 H), 5.73 (dt, J = 56, 4 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 193.

中間物18：外消旋(*R*,*S*)-1-((*反式*)-4-胺基環己基)乙醇鹽酸鹽

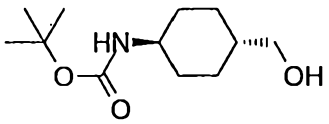


A. *反式*-4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己烷羧酸甲酯



於(*反式*)-4-(甲氧基羰基)環己烷羧酸(2.5 mg, 13 mmol)之第三丁醇(25 mL)溶液中加入疊氮磷酸二苯酯(3.88 g, 14 mmol)和三乙胺(1.97 mL, 14 mmol)。將混合物於60°C加熱1 h及然後回流至隔夜。冷卻至室溫後，將混合物以冰水進行驟冷並以EtOAc萃取。將組合的有機層以飽和$NaHCO_3$和食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶於MeOH (6 mL)並於其中加入水(18 mL)。於冰上攪拌約1 h後，以過濾收集所生成的固體，並以3：1水：MeOH以及己烷清洗，得到標題化合物為白色固體(2.32 g, 67%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.05-1.20 (m, 2 H), 1.25-1.44 (m, 11 H), 1.72-1.91 (m, 4 H), 2.17 (tt, *J* = 12, 3 Hz, 1 H), 3.06-3.21 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 6.72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H).

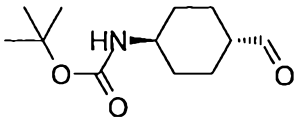
B. ((*反式*)-4-(羥甲基)環己基)胺甲酸第三丁酯



於冰上冷卻的(*反式*)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己烷羧酸甲酯(中間物18A)(1.5 g, 5.8 mmol)之EtOH(24 mL)和THF(2.7 mL)溶液中分次加入氯化鈣(1.29 g, 11.7 mmol)，得到一乳狀懸浮液。然後於約25 min內分次加入$NaBH_4$(882 mg, 23.3 mmol)，並將反應於冰上攪拌1 h。移除冰浴並於室溫攪拌混合物至隔夜。將反應冷卻至10°C並於其中逐滴加入5% K_2CO_3水溶液(5.4 mL)，得到約11之pH。有白色沉澱形成並以過濾分離。將此固體以EtOAc(50 mL)和水(14 mL)攪拌。進行分層並以0.5 M HCl水溶液(5 mL)、水和食鹽水清洗有機層，以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(474 mg)為白色固體。將起初的濾液濃縮，然後以飽和的NH_4Cl水溶液稀釋並以EtOAc萃取(3X)。將組合的有機層以食鹽水清洗及以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(724 mg)為白

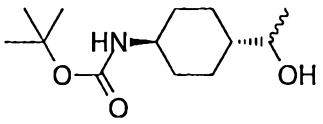
色固體。總計分離的產物為1.19 g (89%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.78-0.93 (m, 2 H), 1.01-1.15 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.64-1.80 (m, 4 H), 3.10 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 3.16 (t, *J* = 6 Hz, 2 H), 4.33 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 6.64 (d, *J* = 8 Hz, 1 H).

C. ((*反式*)-4-甲醯基環己基)胺甲酸第三丁酯



於冰上冷卻的((*反式*)-4-(羥甲基)環己基)胺甲酸第三丁酯(中間物18B (375 mg, 1.64 mmol)之DCM(9 mL)和DMSO (2.8 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(1.14 mL, 6.54 mmol)，接著加入溶於DMSO(2.8 mL)之吡啶三氧化硫(1041 mg, 6.54 mmol)。移除冰浴並將反應於室溫攪拌15 min。將混合物置於Et_2O和1 N HCl水溶液間分溶。將有機相以1 N HCl、水和食鹽水清洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物為白色固體(343 mg, 92%產率)，其使用時無純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.10-1.23 (m, 4 H), 1.35 (s, 9 H), 1.73-1.93 (m, 4 H), 2.07-2.19 (m, 1 H), 3.05-3.20 (m, 1 H), 6.74 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 9.53 (s, 1 H).

D. 外消旋((*反式*)-4-((*R*,*S*)-1-羥乙基)環己基)胺甲酸第三丁酯



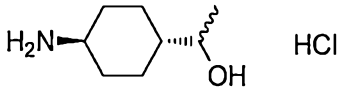
於冷卻至-78°C的((*反式*)-4-甲醯基環己基)胺甲酸第三丁酯(中間物18C)(70 mg, 0.31 mmol)之THF(4 mL)溶液中於約2 min內逐滴加入甲基碘化鎂(0.23 mL, 0.68 mmol, 3 M溶於THF)，並將反應於-78°C攪拌30 min。將反應倒入飽和的NH_4Cl並以TBME萃取。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析純化(0-80% EtOAc-己烷梯度)，得到標題化合物為玻璃狀物(15 mg, 20%產率)。

以下列製程進行第二次反應。

於冷卻至-78°C的((*反式*)-4-甲醯基環己基)胺甲酸第三丁酯(中間物18C)(100 mg, 0.44 mmol)之THF(4 mL)溶液中於約2-3分鐘內逐滴加入

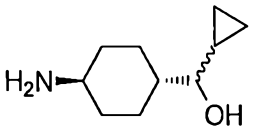
甲基溴化鎂(0.18 mL, 0.55 mmol, 3 M溶於THF)，並將反應於-78°C攪拌30 min。將反應倒入飽和的NH_4Cl並以TBME萃取。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析純化(0-80% EtOAc-己烷梯度)，得到標題化合物為白色泡沫(27 mg, 25%產率)。將此產物和上述產物組合用於下個步驟。^{1}H NMR (400 MHz, 400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.87-1.10 (m, 7 H), 1.35 (s, 9 H), 1.57 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 1.67-1.85 (m, 4 H), 3.08 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 3.25-3.46 (m, 2 H), 6.62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H).

E. 外消旋(*R*,*S*)-1-((*反式*)-4-胺基環己基)乙醇鹽酸鹽

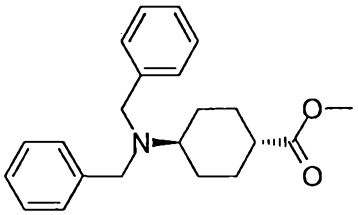


於((*反式*)-4-((*R*,*S*)-1-羥乙基)環己基)胺甲酸第三丁酯(中間物18D)(40 mg, 0.16 mmol)中加入4 N HCl之二噁烷溶液(5 mL)。將混合物於室溫攪拌3.5 h 並濃縮，得到標題化合物為玻璃狀物(33 mg, 112%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.99 (d, *J* = 6 Hz, 3 H), 1.06 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 1.20-1.29 (m, 2 H), 1.63 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 1.84 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.93 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.85 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 3.46 (dd, *J* = 12, 4 Hz, 1 H), 3.62-3.74 (m, 1 H)。

中間物19：外消旋((*反式*)-4-胺基環己基)(環丙基)甲醇



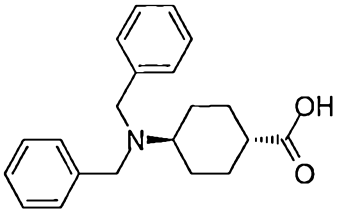
A. (*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己烷羧酸甲酯



於(*反式*)-4-胺基環己烷羧酸甲酯鹽酸鹽(1.7 g, 8.78 mmol)、乙腈(30 mL)和K_2CO_3 (4.85 g, 35.1 mmol)之混合物中加入苯甲基溴(3.75 g, 22.0 mmol)。將反應於80°C加熱至隔夜，冷卻至室溫，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以0-20% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物

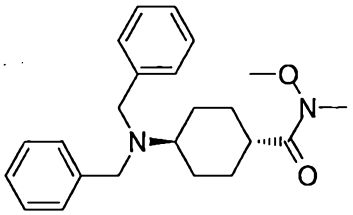
為白色固體(1.55 g, 52 %產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28-1.43 (m, 4 H), 1.54 (s, 3 H), 1.92-2.04 (m, 4 H), 2.13-2.21 (m, 1 H), 2.47-2.55 (m, 1 H), 3.60-3.62 (m, 4 H), 7.16-7.36 (m, 10 H)。

B. (*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己烷羧酸



於(*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己烷羧酸甲酯(中間物19A)(1 g, 2.96 mmol)之THF(10 mL)、甲醇 (5 mL)和水(5 mL)混合物中加入LiOH(0.213 g, 8.89 mmol)。15小時後，將混合物於減壓下濃縮。將殘餘物置於水中處理並以6.0 N HCl水溶液酸化直到白色沉澱形成。以過濾收集沉澱並真空乾燥，得到標題化合物(791 mg, 83%產率)。重複此製程多次。代表性^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.07-1.24 (m, 2 H), 1.31-1.49 (m, 2 H), 1.85 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 1.93 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.05-2.19 (m, 1 H), 2.30-2.45 (m, 1 H), 3.58 (s, 4 H), 7.14-7.24 (m, 2 H), 7.24-7.42 (m, 8 H), 11.98 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 324。

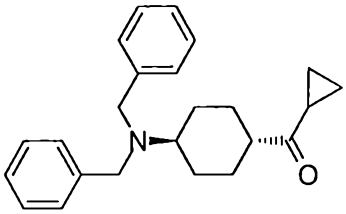
C. (*反式*)-4-(二苯甲基胺基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基環己烷甲醯胺



將(*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己烷羧酸(中間物19B)(0.79 g, 2.4 mmol)溶於DMF(20 mL)接著加入N,N-二異丙基乙基胺(1.3 mL, 7.3 mmol)及HATU(1.11 g, 2.93 mmol)。將反應於室溫攪拌約10 min並加入*N*,*O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽(0.286 g, 2.93 mmol)。15 h後，將反應以EtOAc稀釋並以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗。將有機層分離並以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以30-70% EtOAc/庚烷梯度溶離純化。將適合的溶離份於減壓下濃縮並於高真空下固化，得到標題化合物為白色固體(728 mg, 81%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.39-1.57 (m, 4 H), 1.84-1.92 (m, 2 H), 2.01 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 2.57-2.69

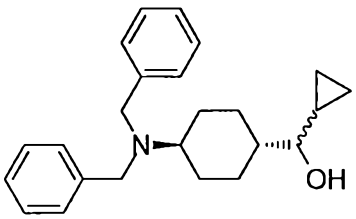
(m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 3.67 (s, 4 H), 3.70 (s, 3 H), 7.20-7.26 (m, 2 H), 7.31 (t, *J* = 7 Hz, 4 H), 7.36-7.43 (m, 4 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 367.

D. 環丙基((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)甲酮



於(*反式*)-4-(二苯甲基胺基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基環己烷甲醯胺(中間物 19C)(0.275 g, 0.75 mmol)之 THF(1.5 mL)溶液中於 0°C 加入 1.0 M 的環丙基溴化鎂之 2-甲基 THF 溶液(0.75 mL, 0.75 mmol)。10 分鐘後，將混合物升溫至室溫並攪拌 2 h。加入另外的環丙基溴化鎂溶液(0.75 mL, 0.75 mmol)並將混合物攪拌 1 h，然後以飽和的 NH_4Cl 水溶液(5 mL)進行驟冷並置於水和乙酸乙酯間分溶。將有機層以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗，接著以食鹽水清洗。將組合的水性清洗液以乙酸乙酯反萃取並將組合的有機層以硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下濃縮，得到標題化合物為黃色油狀物(268 mg, 定量)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.82 (dq, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 0.93-0.99 (m, 2 H), 1.25-1.37 (m, 2 H), 1.38-1.50 (m, 2 H), 1.89-1.96 (m, 1 H), 2.01 (d, *J* = 11 Hz, 4 H), 2.42 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2.53 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 3.64 (s, 4 H), 7.17-7.24 (m, 2 H), 7.27-7.33 (m, 4 H), 7.34 - 7.40 (m, 4 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 348。

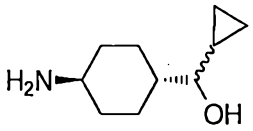
E. 外消旋環丙基((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)甲醇



於環丙基((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)甲酮(中間物19D)(0.260 g, 0.75 mmol)之THF(1.5 mL)溶液中於0°C加入1.0 M的氫化鋰鋁之乙醚溶液(0.85 mL, 0.85 mmol)。20 min後，將混合物升溫至室溫歷時1小時；以水(0.15 mL)、10% NaOH水溶液(0.15 mL)，然後水(0.3 mL)進行驟冷；並置於水和乙酸乙酯間分溶。10 min後，加入硫酸鈉，過濾固體並將濾液於減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以10-50%乙酸乙酯之庚烷溶

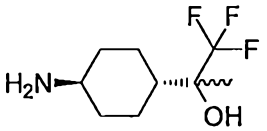
液梯度溶離純化。將適合的溶離份於減壓下濃縮，得到標題化合物(145 mg, 55%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.20 (d, *J* = 2 Hz, 2 H), 0.41-0.49 (m, 1 H), 0.50-0.58 (m, 1 H), 0.82-0.94 (m, 1 H), 0.97-1.14 (m, 2 H), 1.34-1.53 (m, 4 H), 1.88-2.02 (m, 4 H), 2.46-2.57 (m, 2 H), 3.65 (s, 4 H), 7.21 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 7.29 (t, *J* = 7 Hz, 4 H), 7.39 (d, *J* = 7 Hz, 4 H)。

F. 外消旋((*反式*)-4-胺基環己基)(環丙基)甲醇

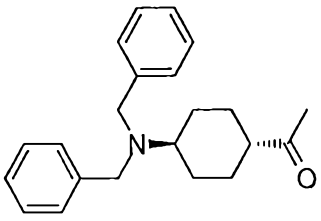


將環丙基((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)甲醇(中間物19E)(0.145 g, 0.42 mmol)和20重量% Pearlman催化劑(0.029 g, 0.04 mmol)置於乙醇(4 mL)中攪拌並經由氣球通入氫氣(3X)，之後於室溫氫氣壓下攪拌至隔夜。將反應經由矽藻土墊過濾並以乙酸乙酯沖洗。將濾液於減壓下濃縮，得到標題化合物為油狀物(68 mg, 97%)。LC-MS (LC-ES) M+H = 170。

中間物20：外消旋2-((*反式*)-4-胺基環己基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



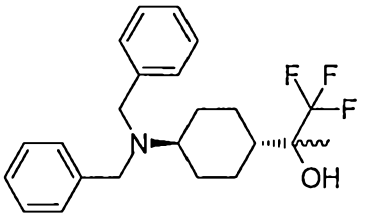
A. 1-((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)乙酮



於(*反式*)-4-(二苯甲基胺基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基環己烷甲醯胺(中間物 19C)(0.395 g, 1.08 mmol)之 THF(2.5 mL)溶液中於 0°C 加入 3.0 M 的甲基溴化鎂之乙醚溶液(0.36 mL, 1.1 mmol)。10 分鐘後，將混合物升溫至室溫，攪拌 2 h，以飽和的 NH_4Cl 水溶液進行驟冷並攪拌 10 min。將混合物置於水和乙酸乙酯間分溶。將有機層以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗，接著以食鹽水清洗。將組合的水性清洗液以乙酸乙酯反萃取並將組合的有機層以硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下濃縮，得到標題化合

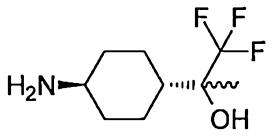
物為無色油狀物，其會緩慢結晶(345 mg, 100%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.21-1.33 (m, 2 H), 1.36-1.49 (m, 2 H), 1.98 (t, *J* = 11 Hz, 4 H), 2.11 (s, 3 H), 2.21-2.31 (m, 1 H), 2.52 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 3.64 (s, 4 H), 7.19-7.25 (m, 2 H), 7.30 (t, *J* = 7 Hz, 4 H), 7.35-7.40 (m, 4 H)；LC-MS (LC-ES) M+H-CH_3CO = 280.

B. 外消旋2-((反式)-4-(二苯甲基胺基)環己基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



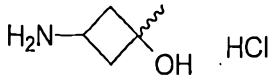
於1-((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)乙酮(中間物20A)(0.34 g, 1.1 mmol)和氟化銫(0.16 g, 1.1 mmol)之THF(2.25 mL)溶液中於0°C緩慢加入三甲基(三氟甲基)矽烷(0.39 mL, 2.6 mmol)。1小時後，加入1.0 M的TBAF之THF溶液(1.27 mL, 1.27 mmol)。將混合物攪拌1小時，以乙酸乙酯稀釋並以水清洗，接著以食鹽水清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮成橙色油狀物，將其藉由矽膠層析以3%乙酸之庚烷溶液溶離純化。將收回的溶離份於減壓下濃縮成標題化合物為白色固體(271 mg, 66%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.90-1.09 (m, 2 H) 1.11-1.66 (m, 6 H), 1.81-2.02 (m, 4 H), 2.39-2.50 (m, 1 H), 3.53-3.68 (m, 4 H), 7.15-7.44 (m, 10 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 392。

C. 外消旋2-((反式)-4-胺基環己基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

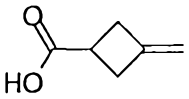


將2-((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(中間物20B)(0.27 g, 0.69 mmol)和20重量%的碳上氫氧化鈀(0.097 g, 0.14 mmol)置於乙醇中攪拌(6 mL)並經由氣球通入氫氣(3X)，之後於室溫氫氣壓下攪拌至隔夜。將反應經由矽藻土墊過濾並以乙醇沖洗。將濾液於減壓下濃縮，得到標題化合物為油狀物(136 mg, 93%)。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.02-1.28 (m, 7 H), 1.51-1.61 (m, 1 H), 1.79-2.00 (m, 4 H), 2.51-2.62 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 212.

中間物21：3-胺基-1-甲基環丁醇鹽酸鹽

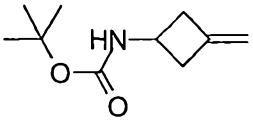


A. 伸甲基環丁烷羧酸



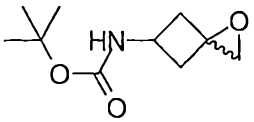
於室溫將氫氧化鉀(12.29 g, 219 mmol)加到3-伸甲基環丁烷甲腈(5.10 g, 54.8 mmol)之EtOH (27 mL)和水(27 mL)的溶液中，並將反應混合物加熱回流16 h。冷卻後，於真空下移除EtOH，加入冰並以濃鹽酸將反應混合物酸化至pH = 1。將反應混合物以EtOAc萃取，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(6.37 g, 99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.82 (dt, *J* = 8, 2 Hz, 4 H), 3.04 (p, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.76 (p, *J* = 2 Hz, 2 H), 12.20 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 111.

B. (3-伸甲基環丁基)胺甲酸第三丁酯



於室溫將三乙胺(11.9 mL, 85 mmol)加到3-伸甲基環丁烷羧酸(中間物21A)(6.37 g, 56.8 mmol)之第三丁醇(57 mL)溶液中，接著加入疊氮磷酸二苯酯(14.7 mL, 68.2 mmol)。將反應混合物於85°C氮氣壓下加熱17 h，以水進行驟冷並濃縮。將殘餘物以乙醚處理，以10%檸檬酸清洗，接著以飽和的碳酸氫鈉清洗，將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以EtOAc：己烷(1：9)溶離純化，得到標題化合物(6.08 g, 56%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.36 (s, 9 H), 2.54-2.64 (m, 2 H), 2.76-2.86 (m, 2 H), 3.92 (h, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.76 (p, *J* = 2 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J* = 7 Hz, 1 H).

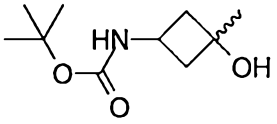
C. 1-氧雜螺[2.3]己-5-基胺甲酸第三丁酯



於0°C將3-氯過苯甲酸(6.30 g, 36.5 mmol)加到(3-伸甲基環丁基)胺甲酸第三丁酯(中間物21B)(6.08 g, 33.2 mmol)之DCM(111 mL)溶液中。4

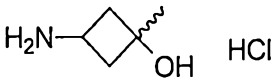
h後，將反應混合物以10%亞硫酸鈉清洗，接著以飽和的碳酸氫鈉和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以EtOAc：己烷(1：4至2：3)溶離純化，得到1：1的1-氧雜螺[2.3]己-5-基胺甲酸第三丁酯(5.34 g, 77%產率)和回收的起始物之混合物(0.98 g, 16%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.37 & 1.37 (s, 9 H), 2.30-2.40 (m, 2 H), 2.44-2.54 (m, 2 H), 2.62 (s, 1 H), 2.66 (s, 1 H), 3.83 (h, *J* = 8 Hz, 0.5 H), 3.94-4.06 (m, 0.5 H), 7.24 (d, *J* = 7 Hz, 0.5 H), 7.34 (d, *J* = 6 Hz, 0.5 H).

D. (3-羥基-3-甲基環丁基)胺甲酸第三丁酯



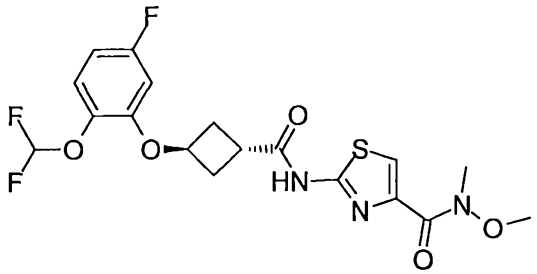
將三乙基硼氫化鋰(34.8 mL, 34.8 mmol)之THF(1.0 M)溶液於0°C氮氣下加到1-氧雜螺[2.3]己-5-基胺甲酸第三丁酯(中間物21C)(5.34 g, 26.8 mmol)之THF(89 mL)溶液中。3 h後，將反應混合物以水進行驟冷，加入固體碳酸鉀，然後以乙酸乙酯萃取，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以EtOAc：己烷(2：3至1：1)溶離純化，得到標題化合物(5.36 g, 94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.17 (s, 1.5 H), 1.19 (s, 1.5 H), 1.35 (s, 9 H), 1.78-1.92 (m, 2 H), 2.08-2.18 (m, 2 H), 3.46 (h, *J* = 8 Hz, 0.5 H), 3.99 (h, *J* = 8 Hz, 0.5 H), 4.70 (br s, 0.5 H), 4.83 (br s, 0.5 H), 7.00 (d, *J* = 6 Hz, 1 H)；LC-MS (ES-MS) M+H = 202。

E. 3-胺基-1-甲基環丁醇鹽酸鹽

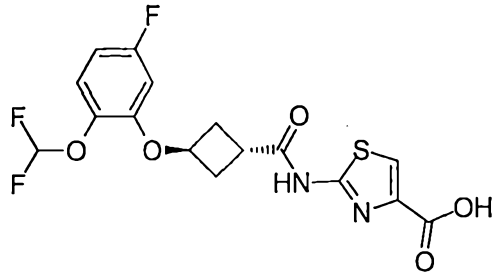


於室溫將4.0 M鹽酸之二噁烷溶液(33.3 mL, 133 mmol)加到(3-羥基-3-甲基環丁基)胺甲酸第三丁酯(中間物21D)(5.36 g, 26.6 mmol)之MeOH(33 mL)溶液中。16 h後，將反應混合物濃縮，得到標題化合物(3.83 g, 99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.22 (s, 1.5 H), 1.25 (s, 1.5 H), 2.04-2.14 (m, 2 H), 2.14-2.26 (m, 2 H), 3.15 (s, 0.5 H), 3.20-3.32 (m, 0.5 H), 3.56 (s, 0.5 H), 3.66-3.78 (m, 0.5 H), 8.09 (br s, 3 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 102.

中間物22：2-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基噻唑-4-甲醯胺

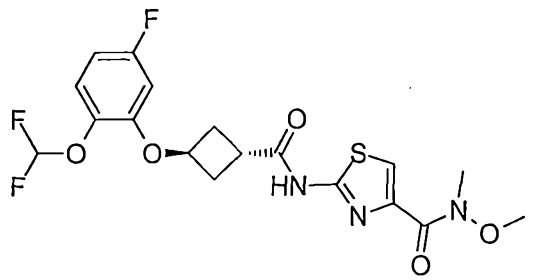


A. 2-((反式)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸



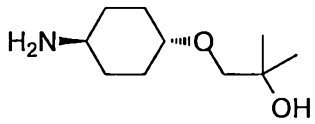
於2-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸乙酯(實例31)(60 mg, 0.14 mmol)之THF(5 mL)溶液中加入LiOH(13 mg, 0.56 mmol)之水溶液(2.5 mL)。1小時後，以檸檬酸水溶液將混合物調整至pH = 4。以EtOAc (3X)萃取混合物，並將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥及於減壓下濃縮，得到標題化合物(119 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ2.30-2.40 (m, 2 H), 2.61-2.71 (m, 2 H), 3.05-3.12 (m, 1 H), 4.82-4.93 (m, 1 H), 6.73-6.80 (m, 2 H), 7.02 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7.19-7.22 (m, 1 H), 7.99 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 403.

B. 2-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基噻唑-4-甲醯胺

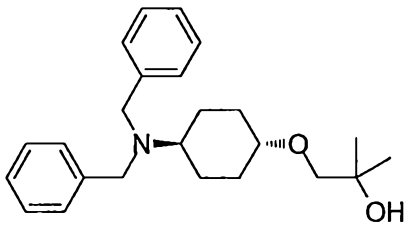


將2-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸(中間物22A)(55 mg, 0.14 mmol)溶於DMF(4 mL)接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.14 mL, 0.82 mmol)和HATU (62 mg, 0.16 mmol)。將反應於室溫攪拌約5 min並加入*N,O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽(16 mg, 0.16 mmol)。3 h後，將反應以水進行驟冷，以EtOAc(3X)萃取並將組合的有機萃取液以硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc-EtOH(3：1)之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(16 mg, 26%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.36-2.42 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.72-2.80 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.37-3.44 (m, 1 H), 4.90-5.07 (m, 1 H), 6.76-6.82 (m, 1 H), 6.85-6.89 (m, 1 H), 7.05 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7.20-7.25 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 446.

中間物23：1-(((*反式*)-4-胺基環己基)氧基)-2-甲基丙-2-醇



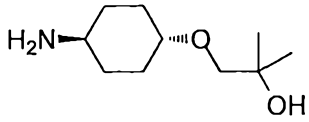
A. 1-((*反式*-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)-2-甲基丙-2-醇



將2-((*反式*-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)乙酸第三丁酯(中間物10B)(0.40 g, 0.98 mmol)在0°C氮氣壓於THF(2.5 mL)中攪拌，然後加入3.0 M的甲基溴化鎂(0.80 mL, 2.4 mmol)之乙醚溶液。將反應於室溫攪拌3 h，然後以飽和的NH_4Cl水溶液(3 mL)進行驟冷並於室溫攪拌至隔夜。將反應以EtOAc稀釋，以飽和的碳酸氫鈉水溶液、水(2X)和食鹽水清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以5-15%梯度((3：1 EtOAc：EtOH)之己烷溶液)溶離純化，得到無色油狀物，其隨時間固化，得到標題化合物(0.168 g, 47%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.09-1.22 (m, 8 H), 1.33-1.47 (m, 2 H), 1.88-1.97 (m, 2 H), 2.04-2.11 (m, 2 H), 2.53 (tt, *J* = 12, 3 Hz, 1 H), 3.19 (tt, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 3.24 (s, 2 H),

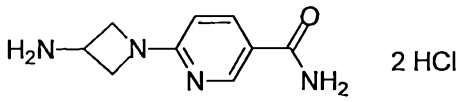
3.61 (s, 4 H), 7.18-7.24 (m, 2 H), 7.26-7.33 (m, 4 H), 7.34-7.39 (m, 4 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 368.

B. 1-(((*反式*)-4-胺基環己基)氧基)-2-甲基丙-2-醇

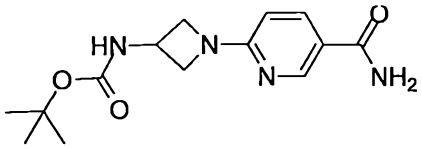


將 1-((*反式*-4-(二苯甲基胺基)環己基)氧基)-2-甲基丙-2-醇(中間物23A)(620 mg, 1.69 mmol)和碳上氫氧化鈀(300 mg, 2.14 mmol)於 EtOH (5 mL)中之混合物以 55 psi (Fisher-Porter 裝置)氫化 2 h。將反應混合物經由矽藻土墊過濾。以 MeOH 和 DCM 清洗催化劑。將濾液濃縮至乾並於高真空下乾燥，得到標題化合物為灰色固體(306 mg)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.07-1.35 (m, 4 H), 1.17 (s, 6 H), 1.92 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 2.45 (br s, 3 H), 2.78 (m, 1 H), 3.25 (m, 3 H).

中間物24：6-(3-胺基吖啶-1-基)菸鹼醯胺二鹽酸鹽

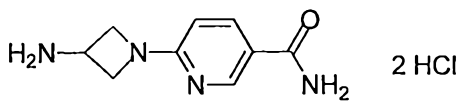


A. (1-(5-胺甲醯基吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



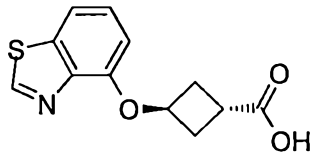
於帶有小量NMP幫助溶解之吖啶-3-基胺甲酸第三丁酯(220 mg, 1.23 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中加入6-氯菸鹼醯胺(200 mg, 1.28 mmol)，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.22 mL, 1.3 mmol)。將混合物以微波於130°C加熱2 h，冷卻，並以過濾收集所生成的沉澱，得到標題化合物(140 mg, 38%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.47 (s, 9 H), 3.88-3.95 (m, 2 H), 4.38 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.50-4.59 (m, 1 H), 6.43 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8.59 (d, *J* = 2 Hz, 1 H) ；LC-MS (LC-ES) M+H = 293。

B. 6-(3-胺基吖啶-1-基)菸鹼醯胺二鹽酸鹽

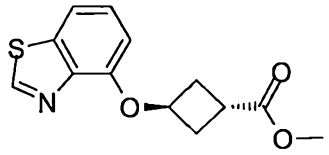


於(1-(5-胺甲醯基吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物24A)(140 mg, 0.48 mmol)之甲醇(3 mL)溶液中加入4 M HCl之二噁烷溶液(2 mL, 8 mmol)。將混合物於室溫攪拌2 h並真空移除溶劑，得到一固體，將其以EtOAc濕磨，得到標題化合物(124 mg, 98%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.39-4.48 (m, 1 H), 4.49-4.57 (m, 2 H), 4.73-4.85 (m, 2 H), 7.06 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8.44 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8.52 (d, *J* = 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 192.

中間物25：(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸

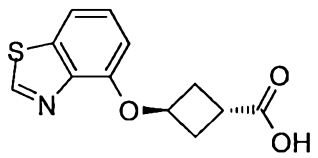


A. (*反式*)- 3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸甲基酯



將三苯基膦(9.72 g, 37.0 mmol)加到苯并[d]噻唑-4-醇(4.00 g, 26.5 mmol)之四氫呋喃溶液(80 mL)。將反應混合物冷卻至0°C並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(4.13 g, 31.7 mmol)，接著逐滴加入DIAD(7.20 mL, 37.0 mmol)。然後將反應混合物升溫至室溫，攪拌過整個周末並濃縮。將剩餘的物質於矽膠上以15%-60% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(6.72 g, 90%)，其含有約1.1當量的還原DIAD雜質。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.51-2.67 (m, 2 H), 2.75 (td, *J* = 7, 4 Hz, 2H), 3.10-3.19 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 5.03-5.10 (m, 1 H), 6.68 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.26 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.45 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 264。

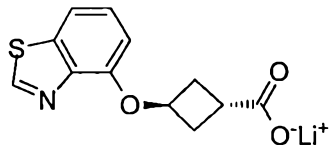
B. (*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物

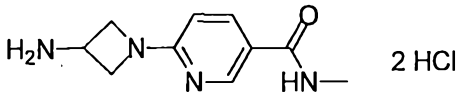
25A)(400 mg, 1.5 mmol)之THF(20 mL)和水(7 mL)溶液中加入LiOH(91 mg, 3.8 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌2 h。真空移除一部分的溶劑並將剩餘物置於EtOAc和水間分溶。分離水層並加入檸檬酸水溶液調整至pH = 4。以過濾收集所生成的白色沉澱，以水清洗並風乾，得到標題化合物(140 mg, 37%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.17-2.34 (m, 2 H), 2.44-2.57 (m, 2 H), 3.11-3.22 (m, 1 H), 4.72-4.89 (m, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.38-7.44 (m, 1 H), 7.71 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 250。

C. **(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸，鋰鹽**

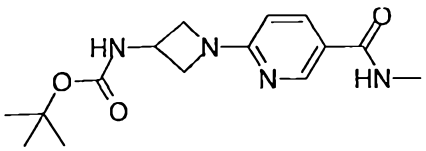


於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物25A)(3.48 g, 13.2 mmol)之THF(40 mL)和水(15 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.790 g, 33.0 mmol)。2 h後，真空移除溶劑並將生成的固體以乙醚濕磨，得到標題化合物(5.7 g, 定量的)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.20 (dd, *J* = 7, 3 Hz, 2 H), 2.61 (dt, *J* = 6, 3 Hz, 2 H), 2.65-2.74 (m, 1 H), 4.96-5.09 (m, 1 H), 6.80 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.37 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.23 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H-Li = 250.

中間物26：6-(3-胺基吖啶-1-基)-*N*-甲基菸鹼醯胺二鹽酸鹽



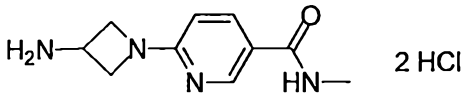
A. (1-(5-(甲基胺甲醯基)吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



於於帶有小量NMP幫助溶解之吖啶-3-基胺甲酸第三丁酯(202 mg, 1.07 mmol)之乙腈(2 mL)溶液中加入6-氯-*N*-甲基菸鹼醯胺(200 mg, 1.17 mmol)，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.41 mL, 2.3 mmol)。將混合物

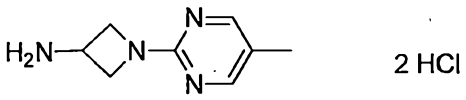
以微波於130°C加熱2 h，冷卻，並以過濾收集所生成的沉澱，得到標題化合物(124 mg, 35%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.47 (s, 9 H), 2.88 (s, 3 H), 3.92 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 2 H), 4.36 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.48-4.55 (m, 1 H), 6.43 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8.52 (d, *J* = 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 307.

B. 6-(3-胺基吖啶-1-基)-*N*-甲基菸鹼醯胺二鹽酸鹽

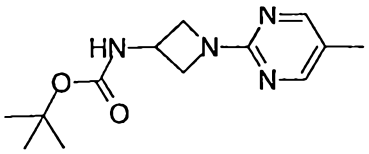


於(1-(5-胺甲醯基吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物26A)(160 mg, 0.52 mmol)之DCM(1.5 mL)溶液中加入4 M HCl之二噁烷溶液(3 mL, 12 mmol)。將混合物於室溫攪拌2 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為棕色固體(142 mg, 97%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.86 (s, 3 H), 4.41-4.47 (m, 1 H), 4.48-4.58 (m, 2 H), 4.73-4.85 (m, 2 H), 7.00-7.10 (m, 1 H), 8.43-8.45 (m, 1 H), 8.52 (d, *J* = 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 207.

中間物27：1-(5-甲基嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

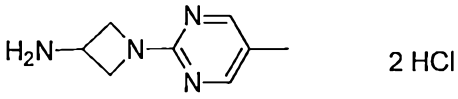


A. (1-(5-甲基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



於吖啶-3-基胺甲酸第三丁酯(649 mg, 3.11 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中加入2-氯-5-甲基嘧啶(400 mg, 3.11 mmol)，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(2.72 mL, 15.6 mmol)。將混合物以微波於130°C加熱3 h。移除溶劑並將殘餘物於矽膠上以30%-100% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物為白色固體(373 mg, 45%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.47 (s, 9 H), 2.17 (s, 3 H), 3.92 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4.34 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.43-4.58 (m, 1 H), 8.21 (s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 265.

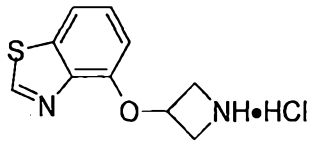
B. 1-(5-甲基嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽



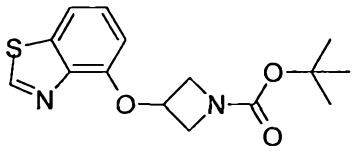
2 HCl

於(1-(5-甲基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物27A)(170 mg, 0.64 mmol)之DCM(6 mL)溶液中加入4 M HCl之二噁烷溶液(6 mL, 24 mmol)。將混合物於室溫攪拌至隔夜並真空移除溶劑，得到標題化合物為淡黃色固體(164 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.31 (s, 3 H), 4.43 (m, 3 H), 4.71 (m, 2 H), 8.55 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 165.

中間物28：4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽

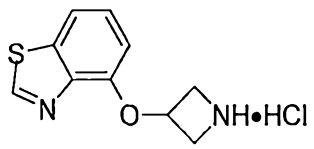


A. 3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯



於經攪拌的3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物1)(1.47 g, 5.85 mmol)和苯并[d]噻唑-4-醇(0.884 g, 5.85 mmol)之DMF(40 mL)溶液中加入碳酸銫(2.10 g, 6.43 mmol)。將混合物加熱至80°C至隔夜，倒入水並以EtOAc萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將剩餘的物質於矽膠上以5%-70% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(1.35 g, 75%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (s, 9 H), 4.21 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4.32-4.42 (m, 2 H), 5.14-5.19 (m, 1 H), 6.64 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.35 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.54-7.64 (m, 1 H), 8.94 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 307.

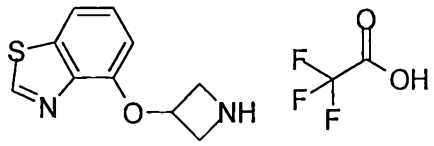
B. 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽



於3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物28A)(1.35 g, 4.41 mmol)之甲醇(3 mL)溶液中加入4M HCL之二噁烷溶液(10 mL, 40 mmol)。將混合物於室溫攪拌2h並真空移除溶劑，得到標題化合物為白色固體(1.23 g, 100%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.32 (dd, J = 12, 5 Hz, 2 H), 4.65 (dd, J = 12, 6 Hz, 2 H), 5.42-5.50 (m, 1 H), 6.98 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 207.

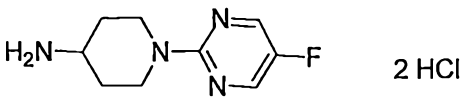
另一種選擇，中間物28A可轉變為三氟乙酸鹽

C. 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽三氟乙酸鹽

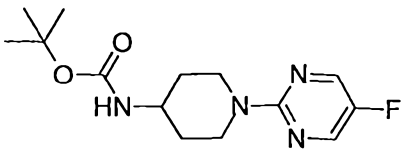


於3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物28A)(4.00 g, 12.4 mmol)之DCM(100 mL)溶液中於0°C加入TFA(16.0 mL, 208 mmol)。4h後，真空移除溶劑並將殘餘物以乙醚濕磨(3 X 100 mL)，得到標題化合物為灰白色固體(3.70 g, 97%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 4.10-4.19 (m, 2 H), 4.48-4.59 (m, 2 H), 5.32-5.40 (m, 1 H), 6.89-6.96 (m, 1 H), 7.39-7.45 (m, 1 H), 7.79-7.86 (m, 1 H), 9.10 (br s, 2 H), 9.35 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 207.

中間物29：1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-胺二鹽酸鹽



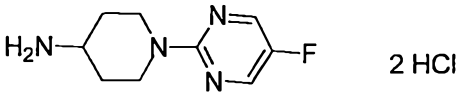
A. (1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺甲酸第三丁酯



於哌啶-4-基胺甲酸第三丁酯(1.10 g, 5.50 mmol)之乙腈(12 mL)溶液中加入2-氯-5-氟嘧啶(0.66 g, 5.0 mmol)。將混合物以微波於125°C加熱3 h。將反應冷卻並以過濾收集所生成的沉澱，得到標題化合物。將濾液濃縮，並將殘餘物於矽膠上以10%-60% EtOAc之己烷溶液梯度溶

離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到另外的標題化合物為白色固體(1.26 g, 85%總產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27-1.42 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 2.02 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 3.06 (t, *J* = 12 Hz, 2 H), 3.63-3.80 (m, 1 H), 4.40-4.49 (m, 1 H), 4.55 (d, *J* = 14 Hz, 2 H), 8.19 (s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 297.

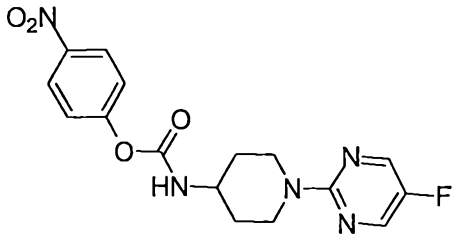
B. 1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-胺二鹽酸鹽



2 HCl

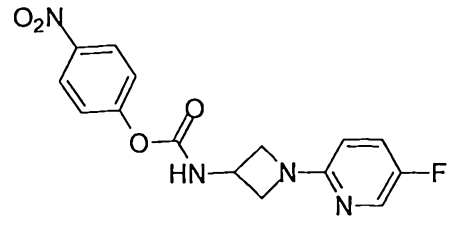
於(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺甲酸第三丁酯(中間物29A)(1.26 g, 4.25 mmol)之DCM(10 mL)溶液中加入4M HCl之二噁烷溶液(10 mL, 40 mmol)。將混合物於室溫攪拌3 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為淡黃色固體(1.11 g, 97%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.57-1.74 (m, 2 H), 2.09-2.23 (m, 2 H), 3.09-3.23 (m, 2 H), 3.45-3.55 (m, 1 H), 4.70-4.82 (m, 2 H), 8.45-8.54 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 197.

中間物30：4-硝基苯基 (1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯

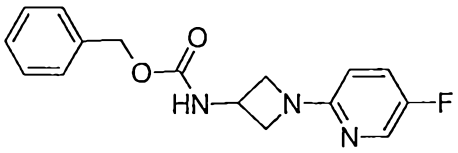


於4-硝基苯基氯甲酸酯(214 mg, 1.06 mmol)之DCM(4 mL)溶液中於0°C緩慢加入1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-胺二鹽酸鹽(中間物29)(220 mg, 0.82 mmol)之DCM(12 mL)溶液和N,N-二異丙基乙基胺(0.29 mL, 1.6 mmol)。1小時後，讓反應緩慢升溫至室溫並攪拌至隔夜。真空移除溶劑，得到標題化合物(290 mg, 98%)，其使用時無進一步純化。LC-MS (LC-ES) M+H = 362.

中間物31：4-硝基苯基 (1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸酯

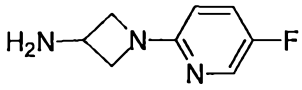


A. (1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸苯甲酯



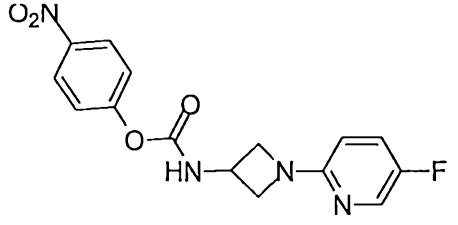
在一反應小瓶中，將氯化烯丙基鈀二聚物(33 mg, 0.091 mmol)、2-(二(金剛烷-1-基)膦基)-*N*,*N*-二甲基苯胺(77 mg, 0.18 mmol)和甲苯(20 mL)攪拌10 min。混合物起先為澄清的及然後轉為混濁。加入第三丁醇鈉(877 mg, 9.12 mmol)，然後2-氯-5-氟吡啶(600 mg, 4.56 mmol)和吖啶-3-基胺甲酸苯甲基酯(1.13 g, 5.47 mmol)。將小瓶密封並加熱至110°C至隔夜。將混合物冷卻，經由矽藻土過濾並以EtOAc清洗。將濾液真空濃縮及將殘餘物於矽膠上以10至65% EtOAc/己烷溶離純化，得到標題化合物(230 mg, 17%產率)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.83 (t, *J* = 7 Hz, 2 H), 4.27 (t, *J* = 7 Hz, 2 H), 4.57 (br s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 6.45 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.23-7.44 (m, 6 H), 7.92 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 302.

B. 1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-胺



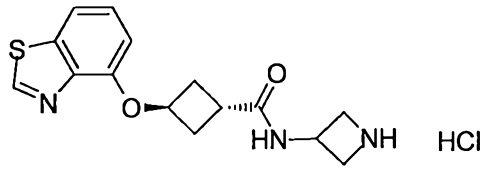
將(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸苯甲基酯(中間物31A)(0.230 g, 0.76 mmol)和20重量% Pearlman催化劑(54 mg, 0.08 mmol)於1：1甲醇：EtOAc(40 mL)中攪拌並經由氣球通入氫氣(3X)，之後於室溫氫氣壓下攪拌至隔夜。將反應經由矽藻土墊過濾並以乙酸乙酯沖洗。將濾液於減壓下濃縮，得到標題化合物為黃色固體(130 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.72-3.89 (m, 2 H), 3.94-4.06 (m, 1 H), 4.27 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.48 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 168.

C. 4-硝基苯基(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸酯

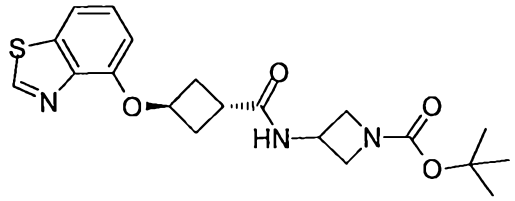


於4-硝基苯基氯甲酸酯(152 mg, 0.754 mmol)之乙腈(3 mL)溶液中於0°C緩慢加入1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-胺(中間物31B)(220 mg, 0.82 mmol)之DCM(12 mL)溶液。1小時後，加入碳酸氫鈉(97 mg, 1.2 mmol)，並讓反應緩慢升溫至室溫並攪拌至隔夜。真空移除溶劑，將殘餘物溶於EtOAc並以水和食鹽水清洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以10至60% EtOAc/己烷溶離純化，得到標題化合物(39 mg, 20%產率)為淡黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.84-4.02 (m, 2 H), 4.42 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.75 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.67 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.34 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7.21-7.31 (m, 1 H), 7.35 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 8.06 (br s, 1 H), 8.28 (d, *J* = 9 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 333.

中間物32：(*反式*)-*N*-(吖啶-3-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽



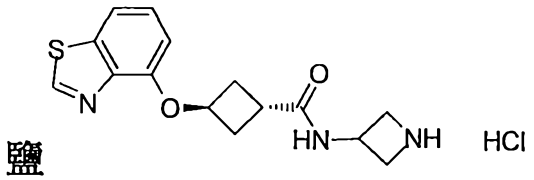
A. 3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-羧酸第三丁酯



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(400 mg, 1.61 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中逐滴加入 3-胺基吖啶-1-羧酸第三丁酯(276 mg, 1.61 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.56 mL, 0.32 mmol)之 50%的 T3P 乙醚溶液(2.04 g, 3.21 mmol)。將反應攪拌 30 min，以水進行驟冷並以 EtOAc 萃取。將有機萃取液以水和食鹽水清洗，以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0 至 20% MeOH/DCM 溶離純化，得到標題化合物(635 mg, 98%產率)為泡沫。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.44 (s, 9 H), 2.49-2.64 (m, 2 H), 2.69-2.82 (m, 2 H), 3.11-3.29 (m, 1 H), 3.82 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4.23 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.57 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.16 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J* = 8 Hz,

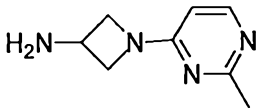
1 H), 7.62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 404.

B. **(*反式*)-*N*-(吖啶-3-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽**

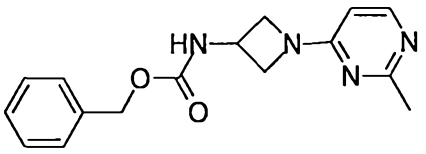


於3-((反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物32A)(630 mg, 1.56 mmol)之DCM(2.5 mL)和甲醇(2.5 mL)溶液中加入4 M HCl之二噁烷溶液(5 mL, 20 mmol)。將混合物於室溫攪拌3 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為吸濕泡沫(596 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.47-2.70 (m, 2 H), 2.74-2.87 (m, 2 H), 3.64-3.69 (m, 1 H), 3.74-3.82 (m, 1 H), 4.17-4.28 (m, 2 H), 4.29-4.38 (m, 2 H), 5.12-5.31 (m, 1 H), 7.06-7.15 (m, 1 H), 7.57-7.65 (m, 1 H), 7.76-7.83 (m, 1 H), 9.98 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 304.

中間物33：1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-胺

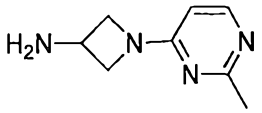


A. (1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-基)胺甲酸苯甲基酯



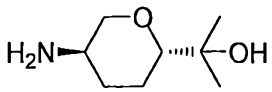
於吖啶-3-基胺甲酸苯甲基酯(810 mg, 3.9 mmol)之乙腈(15 mL)溶液中加入4-氯-2-甲基嘧啶(420 mg, 3.3 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(1.1 mL, 6.5 mmol)。將混合物以微波於120°C加熱1.5 h。將反應濃縮，並將殘餘物於矽膠上以5%-20% MeOH之DCM溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物為白色固體(1.38 g, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.48 (s, 3 H), 3.97-4.13 (m, 2H), 4.45 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.56-4.66 (m, 1 H), 5.12 (s, 2H), 6.32 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7.23-7.48 (m, 5 H), 8.03 (d, *J* = 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 299.

B. 1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-胺

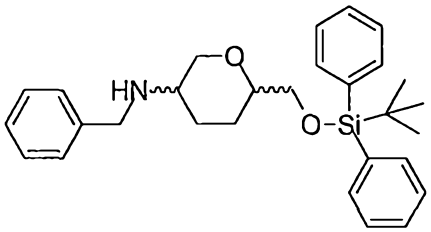


將(1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-基)胺甲酸苯甲基酯(中間物33A)(1.2 g, 4.0 mmol)溶於EtOH (30 mL)和EtOAc(30 mL)，並於氮氣下加入10重量%碳上鈀(0.43 g, 0.40 mmol)及經由氣球通入氫氣(3X)，之後於室溫於氫氣壓下攪拌至隔夜。將反應經由矽藻土墊過濾及以EtOAc和甲醇沖洗。將濾液於減壓下濃縮，得到標題化合物為白色固體(505 mg, 76%)。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.49 (s, 3 H), 4.11 (dd, *J* = 11, 4 Hz, 2 H), 4.19-4.31 (m, 1 H), 4.49 (dd, *J* = 10, 8 Hz, 2 H), 6.38 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8.10 (d, *J* = 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 165.

中間物34：外消旋2-((*反式*)-5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基)丙-2-醇

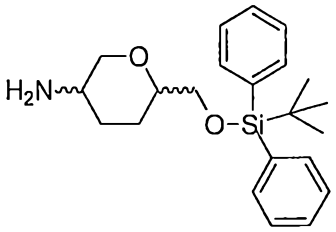


A. 外消旋*N*-苯甲基-6-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)四氫-2H-哌喃-3-胺



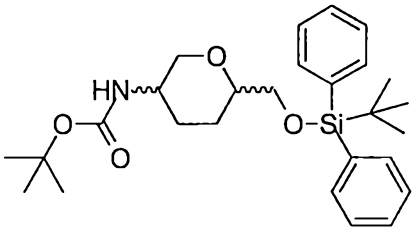
將苯甲基胺(3.17 mL, 32.6 mmol)加到6-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)二氫-2H-哌喃-3(4H)-酮(4 g, 10.9 mmol)(參見；Bioorganic and Medicinal Chemistry 14 (2006), 3953)之MeOH溶液(30 mL)。1 h後，將混合物冷卻至-78°C並加入$LiBH_4$ (5.97 mL, 11.9 mmol)。1 h後，緩慢地升溫至室溫至隔夜。將混合物置於EtOAc和飽和的$NaHCO_3$間分溶，並以EtOAc (2X)萃取水層。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以0%-40% EtOAc/EtOH(3：1)之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為黃色油狀物(3.49 g, 70%產率)(順式和反式異構物之混合物)。LC-MS (ES-MS) M+H = 460.

B. 外消旋6-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)四氫-2H-哌喃-3-胺



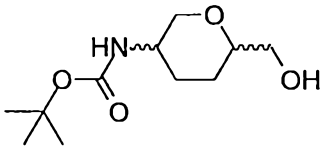
將一Fisher-Porter瓶通入N_2並裝入*N*-苯甲基-6-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)四氫-2H-哌喃-3-胺(中間物34A)(3.9 g, 8.5 mmol)和EtOH (80 mL)。於N_2壓下，加入Pearlman催化劑(1.49 g, 2.12 mmol)，並將容器排空氣體及通入N_2及於50 psi H_2下攪拌4天。將容器排空氣體及通入N_2並經由矽藻土墊過濾，以MeOH清洗。將濾液濃縮，得到標題化合物為澄清濃稠油狀物(2.98 g, 94%)。LC-MS (ES-MS) M+H = 370.

C. 外消旋(6-((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺甲酸第三丁酯



於6-(((*第三丁基*二苯基矽基)氧基)甲基)四氫-2H-哌喃-3-胺(中間物34B)(2.98 g, 8.06 mmol)和Et_3N (1.69 mL, 12.1 mmol)之DCM(100 mL)溶液中於0°C加入Boc_2O (2.15 mL, 9.27 mmol)。將混合物於0°C攪拌1 h，然後於室溫攪拌至隔夜。將反應以DCM稀釋 並以水和食鹽水清洗。以DCM反萃取水層，並將組合的有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮得到濃稠油狀物。將殘餘物藉由矽膠層析以0%-20% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物為濃稠油狀物(2.4 g, 70%產率)。LC-MS (ES-MS) M+H = 470.

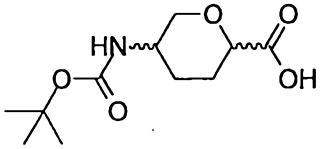
D. 外消旋 (6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺甲酸第三丁酯



於(6-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺甲

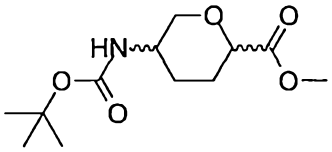
酸第三丁酯(中間物34C)(2.4 g, 5.1 mmol)之THF(60 mL)溶液中於0°C加入TBAF(10.2 mL, 10.2 mmol, 1 M溶於THF)。將反應於室溫攪拌2 h，於減壓下濃縮至約一半的體積，並加入15 mL飽和$NaHCO_3$。以EtOAc(2X)萃取混合物。將組合的有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到一油狀物。將殘餘物藉由矽膠層析純化(0-20% EtOAc-己烷梯度)，得到標題化合物為白色固體(1.12 g, 94%產率)。將此物質直接用於下個步驟。

E. 外消旋5-((第三丁氧基羰基)胺基)四氫-2H-哌喃-2-羧酸



於0°C(6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物34D)(1.10 g, 4.76 mmol)之DCM(10 mL)、乙腈(10 mL)和水(15 mL)溶液中加入高碘酸鈉(4.07 g, 19.0 mmol)和氯化釕(III)(99 mg, 0.48 mmol)。將混合物劇烈攪拌3 h，然後以EtOAc稀釋(50 mL)並過濾移除固體。於濾液中加入10 mL的MeOH，並過濾混合物移除固體。於濾液中加入20 mL的10% $NaHSO_3$水溶液，造成脫色。加入20 % $NaHSO_4$水溶液將pH調整至約2並進行分層。以EtOAc萃取水層(3X)並將組合的有機層以$MgSO_4$乾燥及濃縮，得到標題化合物為黃色泡沫(1.21 g, 定量產率)，其使用時無進一步純化。LC-MS (ES-MS) M-H = 244.

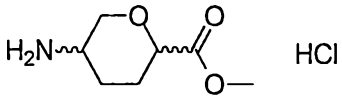
F. 外消旋5-((第三丁氧基羰基)胺基)四氫-2H-哌喃-2-羧酸甲酯



將重氮甲烷(900 mg, 21.4 mmol)之DCM溶液(由*N*-甲基-*N*-亞硝基脲(2.5 g)加到冰上之30%NaOH(50 mL)和DCM(40 mL)水溶液所產生)緩慢地加到0°C的5-((第三丁氧基羰基)胺基)四氫-2H-哌喃-2-羧酸(中間物34E)(1.05 g, 4.28 mmol)之DCM溶液(50 mL)中，並將反應於0°C攪拌30分鐘。移除冰浴並將混合物充分通入N_2移除過量的重氮甲烷。攪拌下於其中加入CH_3CO_2H(2滴)(使任何剩餘的重氮甲烷驟冷)，並以飽和的$NaHCO_3$清洗溶液。將混合物以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉

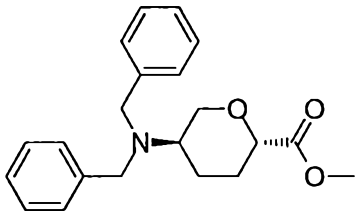
由矽膠層析純化(0-40% EtOAc-己烷梯度)，得到標題化合物為白色蠟狀固體(882 mg, 79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (s, 9 H), 1.71-1.82 (m, 1 H), 2.00-2.17 (m, 2 H), 3.13 (br s, 1 H), 3.66 (dd, *J* = 12, 2 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.86-4.04 (m, 1 H), 4.17 (dd, *J* = 11, 3 Hz, 1 H), 4.35 (br s, 1 H).

G. 外消旋5-胺基四氫-2H-哌喃-2-羧酸甲酯鹽酸鹽



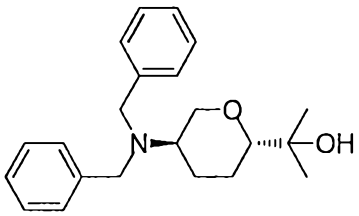
於5-((第三丁氧基羰基)胺基)四氫-2H-哌喃-2-羧酸甲酯(中間物34F)(880 mg, 3.39 mmol)中加入1,4-二噁烷(25 mL)，接著加入4 M HCl之二噁烷溶液(8.48 mL, 33.9 mmol)。將混合物於室溫攪拌至隔夜。將反應濃縮，得到標題化合物為白色固體(670 mg, 101%產率)。LC-MS (ES-MS) M+H = 160.

H. 外消旋(反式)- 5-(二苯甲基胺基)四氫-2H-哌喃-2-羧酸甲酯



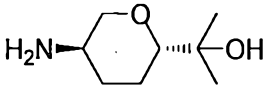
於5-胺基四氫-2H-哌喃-2-羧酸甲酯鹽酸鹽(中間物34G)(670 mg, 3.42 mmol)之乙腈(25 mL)溶液中加入碳酸鉀(1.89 g, 13.7 mmol)和苯甲基溴(0.92 mL, 7.7 mmol)，並將混合物於80°C加熱至隔夜。冷卻至室溫後，將混合物過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析純化(0-40% EtOAc-己烷梯度)，得到標題化合物為澄清油狀物(881 mg, 76%產率)，將以其NMR定為反式異構物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54-1.75 (m, 2 H), 2.05-2.17 (m, 2 H), 2.83 (tt, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 3.42 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 3.58-3.74 (m, 7 H), 3.86 (dd, *J* = 12, 2 Hz, 1 H), 4.09-4.17 (m, 1 H), 7.11-7.48 (m, 10 H)；LC-MS (ES-MS) M+H = 340.

I. 外消旋2-((*反式*)-5-(二苯甲基胺基)四氫-2H-哌喃-2-基)丙-2-醇



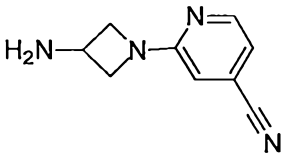
於(*反式*)-5-(二苯甲基胺基)四氫-2H-哌喃-2-羧酸甲酯(中間物34H)(535 mg, 1.58 mmol)之THF(18 mL)溶液中於0°C逐滴加入甲基溴化鎂(4.20 mL, 12.6 mmol, 3 M溶於THF)。讓混合物升溫至室溫至隔夜。然後將混合物冷卻至0°C並緩慢地加入1 M NH_4Cl (25 mL)進行驟冷。以EtOAc萃取混合物(2X)，並將組合的有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析純化(0-45%, EtOAc-己烷梯度)，得到標題化合物為澄清油狀物(268 mg, 50%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.22-1.38 (m, 1 H), 1.58 (dd, *J* = 12, 4 Hz, 1 H), 1.71 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 2.03-2.12 (m, 1 H), 2.39 (s, 1 H), 2.72 (tt, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 2.99 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 3.40 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 3.58-3.73 (m, 4 H), 3.99-4.09 (m, 1 H), 7.06-7.50 (m, 10 H)；LC-MS (ES-MS) M+H = 340.

J. 外消旋2-((*反式*)-5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基)丙-2-醇

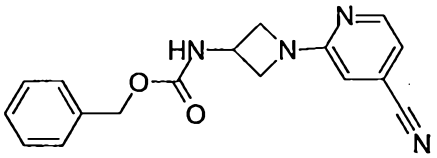


於2-((*反式*)-5-(二苯甲基胺基)四氫-2H-哌喃-2-基)丙-2-醇(中間物34I)(770 mg, 2.01 mmol)和EtOH (15 mL)中於N_2氣壓下加入20%氫氧化鈀(141 mg, 0.201 mmol)，並將容器排空氣體及通入N_2及然後於40 psi H_2下攪拌24 h。將容器排空氣體及通入N_2並將混合物經由矽藻土墊過濾及以EtOH和EtOAc沖洗。將濾液濃縮，得到標題化合物為澄清油狀物(310 mg, 97%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.16 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.26-1.38 (m, 1 H), 1.39-1.52 (m, 1 H), 1.75-1.84 (m, 1 H), 2.09 (dt, *J* = 12, 3 Hz, 1 H), 2.69-2.76 (m, 1 H), 3.01-3.13 (m, 2 H), 3.95-4.04 (m, 1 H)；LC-MS (ES-MS) M+H = 160.

中間物35：2-(3-胺基吖啶-1-基)異菸鹼甲腈

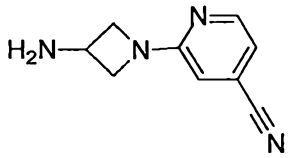


A. (1-(4-氰基吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸苯甲基酯



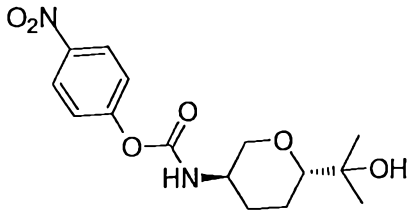
於吖啶-3-基胺甲酸苯甲基酯鹽酸鹽(400 mg, 1.65 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中加入2-氯異菸鹼甲腈(274 mg, 1.98 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.72 mL, 4.1 mmol)。將混合物以微波於135°C加熱2.5 h。將反應濃縮，並將殘餘物於矽膠上以20%-90% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物為白色固體(185 mg, 34%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.91 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4.34 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.56-4.64 (m, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.84 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.17-7.45 (m, 5 H), 8.17 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 309.

B. 2-(3-胺基吖啶-1-基)異菸鹼甲腈



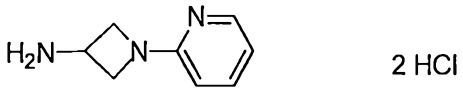
將(1-(4-氰基吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸苯甲基酯(中間物35A)(185 mg, 0.60 mmol)溶於MeOH (5 mL)和EtOAc (5 mL)，並於氮氣下加入10重量%碳上鈀(128 mg, 0.12 mmol)。將反應經由氣球通入氫氣(3X)之後於室溫氫氣壓下攪拌至隔夜。將反應經由矽藻土墊過濾以甲醇沖洗。將濾液濃縮及將殘餘物於矽膠上以20%-90% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物為白色固體(55 mg, 53%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.61-3.78 (m, 2 H), 3.92-4.08 (m, 1 H), 4.20-4.41 (m, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 6.72 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 175.

中間物36：4-硝基苯基 ((反式)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺甲酸酯

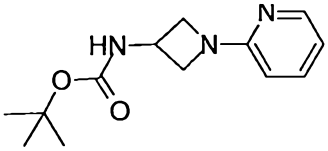


於4-硝基苯基氯甲酸酯(122 mg, 0.604 mmol)之乙腈(2 mL)溶液中於0°C緩慢加入2-((*反式*)-5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基)丙-2-醇(中間物34)(74 mg, 0.47 mmol)之乙腈(2 mL)溶液。30 min後，加入碳酸氫鈉(78 mg, 0.93 mmol)，並讓混合物升溫至室溫。1 h後，真空移除溶劑，並將殘餘物於矽膠上以0%-60% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(78 mg, 52%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.38-1.66 (m, 2 H), 1.81 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 2.27 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 2.42 (br s, 1 H), 3.03-3.26 (m, 2 H), 3.64-3.87 (m, 1 H), 4.26 (dd, *J* = 11, 3 Hz, 1 H), 4.89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 8.27 (d, *J* = 9 Hz, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 325.

中間物37：1-(吡啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽



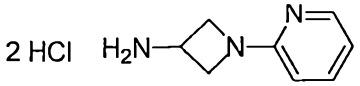
A. (1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



於吖啶-3-基胺甲酸第三丁基酯鹽酸鹽(500 mg, 2.40 mmol)之DMF溶液中(3 mL)加入N,N-二異丙基乙基胺(0.84 mL, 4.8 mmol)，接著加入2-氟吡啶(233 mg, 2.40 mmol)。將混合物於85°C加熱至隔夜，冷卻，以EtOAc稀釋，以水清洗，並以EtOAc萃取水層。將組合的有機層以水(2X)和食鹽水清洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以20%-70% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物為白色固體(90 mg, 15%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (s, 9 H), 3.82 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 2 H),

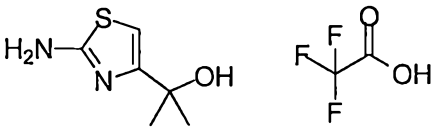
4.38 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.66 (s br, 1 H), 6.33 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.61-6.70 (m, 1 H), 7.42-7.53 (m, 1 H), 8.18 (d, J = 4 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 250.

B. 1-(吡啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

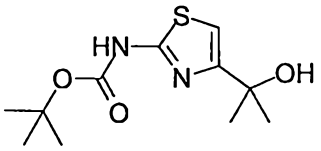


於(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物37A)(90 mg, 0.36 mmol)之DCM(1 mL)溶液中加入4 M HCl之二噁烷溶液(2 mL, 8 mmol)。將混合物於室溫攪拌2 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為白色固體(84 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.38-4.50 (m, 3 H), 4.69-4.78 (m, 2 H), 7.01 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.03-7.09 (m, 1 H), 8.00 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.05-8.12 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 150.

中間物38：2-(2-胺基噻唑-4-基)丙-2-醇三氟乙酸鹽

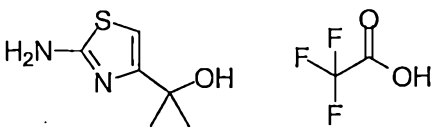


A. (4-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯



於2-((第三丁氧基羰基)胺基)噻唑-4-羧酸甲酯(0.50 g, 1.9 mmol)之THF(13 mL)溶液中於0°C逐滴加入甲基溴化鎂(2.58 mL, 7.7 mmol, 3M溶於THF)。讓混合物升溫至室溫並攪拌36 h。將混合物以水進行驟冷，以EtOAc萃取(2X)並將組合的有機層以$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析純化(30-75% EtOAc-己烷梯度)，得到標題化合物為白色固體(360 mg, 72%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.50 (s, 6 H), 1.54 (s, 9 H), 6.78 (s, 1 H)；LC-MS (ES-MS) M+H = 259.

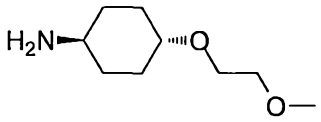
B. 2-(2-胺基噻唑-4-基)丙-2-醇三氟乙酸鹽



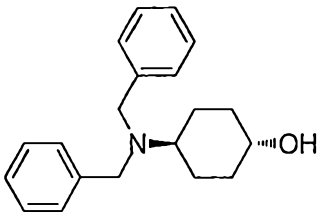
於經攪拌的(4-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯(中間物38A)(700 mg, 2.71 mmol)之MeOH(2.5 mL)溶液中加入三氟乙酸(2.5 mL,

32.4 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌1 h。真空移除溶劑，得到標題化合物(720 mg, 98%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.53 (s, 6 H), 3.98 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H-H_2O = 141.

中間物39：(*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己胺

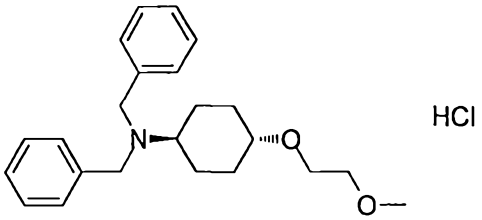


A. 反式-4-(二苯甲基胺基)環己醇



於室溫將苯甲基溴(60 g, 350 mmol)加到(*反式*)-4-胺基環己醇鹽酸鹽(20 g, 174 mmol)和碳酸氫鈉(40 g, 476 mmol)之EtOH溶液中(400 mL)。將反應加熱回流36 h，過濾並濃縮，得到一固體。將此固體以己烷處理。將反應攪拌至隔夜，過濾並風乾，得到標題化合物(33.2 g, 65%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.14-1.28 (m, 2 H), 1.30 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 1.38-1.52 (m, 2 H), 1.91 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.00 (br s, 1 H), 2.53 (tt, *J* = 12, 3 Hz, 1 H), 3.50-3.59 (m, 1 H), 3.62 (s, 4 H), 7.18-7.25 (m, 2 H), 7.27-7.32 (m, 4 H), 7.33-7.38 (m, 4 H).

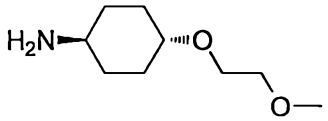
B. (*反式*)-*N*,*N*-二苯甲基-4-(2-甲氧基乙氧基)環己胺鹽酸鹽



製備KOH (175 g)和水(100 g)之飽和溶液並使其冷卻至環境溫度。於上方配置有攪拌器之250 mL三頸圓底燒瓶中裝入(*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己醇(中間物39A)(10 g, 33.9 mmol)、1,4-二噁烷(10 mL)和1-溴-2-甲氧基乙烷(10 g, 71.9 mmol)。於經攪拌的溶液中加入Aliquot 336 (1 g, 約2.25 mmol)，接著加入一部分的飽和KOH溶液(70 mL)。將反應混合物於約42°C內部溫度於N_2氣壓下攪拌4 h又40 min，於此點HPLC顯示77%轉化。加入另外的固體KOH(5 g)和1-溴-2-甲氧基乙烷(10 g)，並持

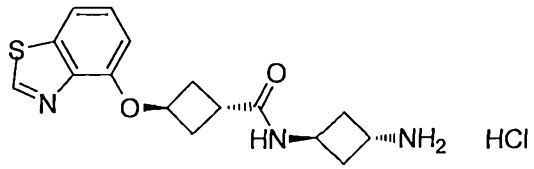
續攪拌至隔夜。將反應混合物冷卻至環境溫度，並加入TBME(100 mL)、水(50 mL)和食鹽水(50 mL)。以TBME(75 mL)萃取水層並將組合的TBME層以食鹽水清洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾，及於室溫攪拌TBME濾液，及於快速攪拌下逐滴加入4 N HCl之二噁烷溶液(10 mL)。將此將液於室溫攪拌20 min並以過濾收集固體，以TBME清洗，得到標題化合物為灰白色固體(13.1 g, 94%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.89-1.02 (m, 2 H), 1.63-1.75 (m, 2 H), 2.07 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.27 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.48-2.53 (m, 1 H), 2.96-3.06 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.35-3.41 (m, 2 H), 3.47-3.51 (m, 2 H), 4.12 (dd, *J* = 13, 5 Hz, 2 H), 4.43 (dd, *J* = 13, 5 Hz, 2 H), 7.37-7.44 (m, 6 H), 7.61-7.68 (m, 4 H), 10.97 (br s, 1 H)。

C. (反式)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己胺



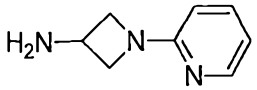
將(*反式*)-*N*,*N*-二苯甲基-4-(2-甲氧基乙氧基)環己胺鹽酸鹽(中間物39B)(19.7 g, 50.5 mmol)於水中(150 mL)攪拌直到近乎形成溶液。加入TBME(150 mL)，然後於5分鐘內緩慢加入1 N NaOH (50 mL)(在無內部冷卻下內部溫度穩定維持在環境溫度)。進行分層，並以TBME(30 mL)萃取水層。將組合的TBME層以食鹽水清洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮以EtOH驅除。將生成的琥珀色油狀物溶於EtOH(150 mL)，並通入N_2。加入活性碳上$Pd(OH)_2$(1.6 g, 10-20% Pd；~50%水作為安定劑)，並將經攪拌的混合物排空氣體及通入N_2及然後通入H_2，並於室溫H_2氣壓下攪拌，以Buchi Pressflow裝置監測吸收。快速攪拌3 h後，反應顯示緩和下來，所以將反應容器排空氣體並通入N_2，及裝入另量的$Pd(OH)_2$ (1.62 g)，並另再持續氫化80 min。將容器排空氣體及通入N_2，並將反應混合物經由含矽藻土之millipore過濾墊過濾。將濾液濃縮，得到標題化合物為近乎無色的油狀物(7.6 g, 87%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.94-1.18 (m, 4 H), 1.68-1.76 (m, 2 H), 1.85-1.93 (m, 2 H), 2.46-2.55 (m, 1 H), 3.11-3.20 (m, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 3.37-3.42 (m, 2 H), 3.47-3.51 (m, 2 H).

中間物40：(*反式*)-*N*-((*反式*)-3-胺基環丁基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽

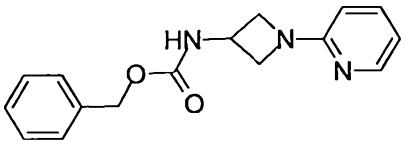


於((*反式*)-3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)環丁基)胺甲酸第三丁基酯(實例66)(185 mg, 0.44 mmol)之DCM(2 mL)溶液中加入4N HCl之二噁烷溶液(4 mL, 16 mmol)。將混合物於室溫攪拌30 min並真空移除溶劑，得到標題化合物為白色固體(194 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.41-2.59 (m, 6 H), 2.72-2.83 (m, 2 H), 3.14-3.27 (m, 1 H), 3.79-4.00 (m, 1 H), 4.40-4.64 (m, 1 H), 5.15-5.24 (m, 1 H), 7.00-7.04 (m, 1 H), 7.53-7.59 (m, 1 H), 7.72-7.77 (m, 1 H), 9.70 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 318.

中間物41：1-(吡啶-2-基)吖啶-3-胺



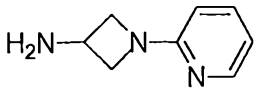
A. (1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸苯甲基酯



於具有吖啶-3-基胺甲酸苯甲基酯鹽酸鹽(800 mg, 3.30 mmol)之DMF(3 mL)溶液的反應小瓶中加入2-氟嘧啶(320 mg, 3.30 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(1.15 mL, 6.59 mmol)。將混合物於85°C加熱至隔夜，冷卻，以EtOAc稀釋並以水清洗(2X)。以EtOAc萃取水層，將組合的有機層以水(3X)和食鹽水清洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以20%-70% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(160 mg, 17%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.81-3.89 (m, 2 H), 4.31-4.41 (m, 2 H), 4.69 (br s, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 5.24 (br s, 1 H), 6.31 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.59-6.70 (m, 1 H), 7.30-7.42 (m, 5 H), 7.44-7.55 (m, 1 H), 8.15 (d, *J*

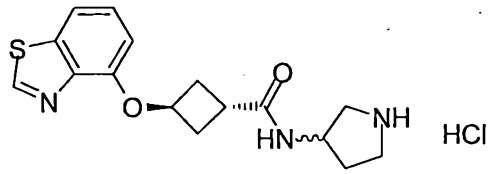
= 4 Hz, 1H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 284.

B. 1-(吡啶-2-基)吖啶-3-胺

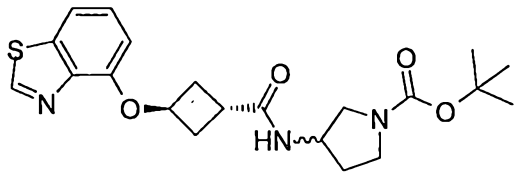


於25°C氮氣壓下將碳上鈀(135 mg, 0.13 mmol)加到(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸苯甲基酯(中間物41A)(0.180 g, 0.64 mmol)之EtOH(10 mL)溶液中。將反應容器裝配上氫氣球，並將容器重複排空氣體及充入氫氣，然後於氫氣壓下攪拌至隔夜。將容器重複排空氣體及充入氮氣，經由矽藻土過濾，並濃縮，得到標題化合物(89 mg, 94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.59-3.74 (m, 2 H), 3.90-4.06 (m, 1 H), 4.16-4.40 (m, 2 H), 6.24-6.32 (m, 1 H), 6.55-6.64 (m, 1 H), 7.41-7.49 (m, 1 H), 8.15 (d, *J* = 4 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 150.

中間物42：外消旋(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(吡咯啶-3-基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽

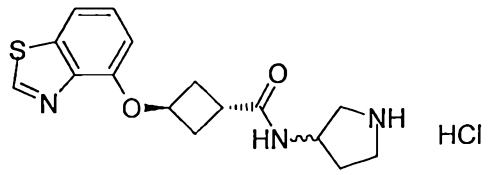


A. 外消旋3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吡咯啶-1-羧酸酯



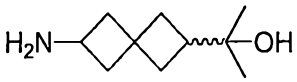
將(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(350 mg, 0.80 mmol)溶於 DMF(8 mL)接著加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.44 mL, 2.5 mmol)和 HATU(578 mg, 1.52 mmol)。將反應於室溫攪拌約 5 min，並加入 3-胺基吖啶-1-羧酸第三丁酯(262 mg, 1.52 mmol)。2 h 後，將反應以水和 MeOH 進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為褐色固體(71 mg, 21%產率)。LC-MS (LC-ES) 波鋒在 T = 0.84 min；M+H = 418.

B. 外消旋(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(吡咯啶-3-基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽

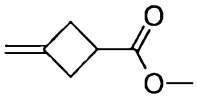


於3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吡咯啶-1-羧酸酯(中間物42A)(76 mg, 0.18 mmol)之DCM(1 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(2 mL, 8 mmol)。將混合物於室溫攪拌2 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為淡黃色固體(70 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.31-2.42 (m, 1 H), 2.55-2.70 (m, 1 H), 2.74-2.89 (m, 2 H), 3.04-3.11 (m, 2 H), 3.45-3.59 (m, 2 H), 3.59-3.71 (m, 1 H), 3.73-3.88 (m, 2 H), 3.90-3.97 (m, 1 H), 4.74 (br s, 1 H), 5.47 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.80-7.88 (m, 1 H), 8.04 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 10.16 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 318.

中間物43：外消旋2-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇

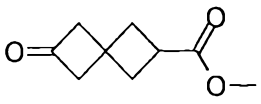


A. 3-伸甲基環丁烷羧酸甲酯



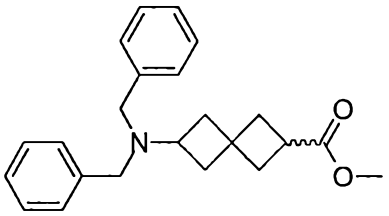
於3-伸甲基環丁烷羧酸(11.6 g, 103 mmol)和碳酸銫(70.8 g, 217 mmol)之DMF(350 mL)混合物中加入碘甲烷(17.6 g, 124 mmol)。攪拌至隔夜後，將反應置於Et_2O和水間分溶，將有機層分離並以Et_2O萃取水層(3X)。將組合的有機層以水清洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(10.9 g, 84%)為黃色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.85-2.92 (m, 2 H), 2.92-3.04 (m, 2 H), 3.09-3.17 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 4.77-4.82 (m, 2 H)。

B. 6-側氧螺[3.3]庚烷-2-羧酸甲酯



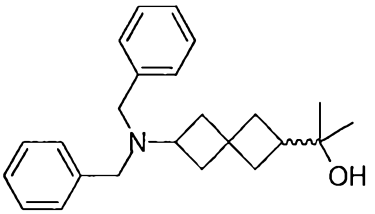
於3-伸甲基環丁烷羧酸甲酯(中間物43A)之乙酸甲酯(45 mL)溶液中加入銅粉(2.77 g, 43.6 mmol)和鋅粉(5.70 g, 87 mmol)。於此混合物中在2 h內逐滴加入2,2,2-三氯乙醯氯(4.86 mL, 43.6 mmol)和氧氯化磷(0.37 mL, 4.0 mmol)之乙酸甲酯(45 mL)溶液。3 h後，將反應冷卻至0°C，並加入另外的鋅粉(5.70 g, 87 mmol)，接著以將溫度保持在7°C以下之速度逐滴加入乙酸(22.7 mL, 400 mmol)。讓反應緩慢升溫至室溫及攪拌至隔夜後經由矽藻土過濾，以EtOAc沖洗。將濾液小心地以飽和的$NaHCO_3$水溶液(2 X 200 mL)清洗(警告：氣體產出)，並以1：1 EtOAc：Et_2O(2 X 100 mL)萃取水層。將組合的有機層以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，並將殘餘物於矽膠上以0%-50% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(4.10 g, 61%)為黃色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.38-2.48 (m, 2 H), 2.50-2.61 (m, 2 H), 3.00-3.09 (m, 2 H), 3.09-3.22 (m, 3 H), 3.68 (s, 3 H)。

C. 外消旋6-(二苯甲基胺基)螺[3.3]庚烷-2-羧酸甲酯



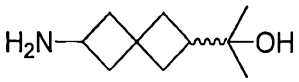
於6-側氧螺[3.3]庚烷-2-羧酸甲酯(中間物43B)(3.89 g, 23.1 mmol)之THF(200 mL)溶液中加入二苯甲基胺(4.67 mL, 24.29 mmol)。10 min後，將反應冷卻至0°C，並於10分鐘內分次加入固體三乙醯氧基硼氫化鈉(7.35 g, 34.7 mmol)，接著加入4-5滴的冰乙酸。讓反應升溫至室溫。4 h後，將反應混合物以水稀釋(20 mL)，以Et_2 (200 mL)萃取並以飽和的碳酸氫鈉(1 00 mL)清洗。以Et_2O(1 X 100 mL)萃取水層及將有機層組合，以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，及將殘餘物於矽膠上以0%-50% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(5.00 g, 62%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.74-1.92 (m, 2 H), 1.97-2.34 (m, 6 H), 2.90-3.09 (m, 2 H), 3.35-3.51 (m, 4 H), 3.64 (s, 3 H), 7.09-7.44 (m, 10 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 350.

D. 外消旋2-(6-(二苯甲基胺基)螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇



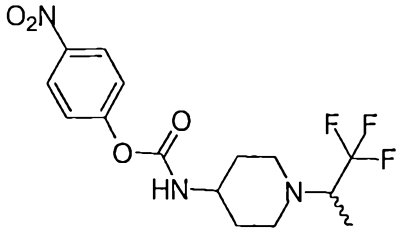
於6-(二苯甲基胺基)螺[3.3]庚烷-2-羧酸甲酯(中間物43C)(5.00 g, 14.3 mmol)之Et_2O(200 mL)溶液中於0°C加入3.0 M甲基氯化鎂之乙醚溶液(15.7 mL, 47.2 mmol)。30分鐘後，將混合物升溫至室溫歷時70 min，冷卻至0°C，以3N HCl進行驟冷並置於飽和的$NaHCO_3$水溶液(150 mL)和Et_2O(100 mL)間分溶。分離水層並以乙酸乙酯萃取100 mL)。將有機層組合，以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，及將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(4.65 g, 93%)為白色固體。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.06 (s, 6 H), 1.66-1.97 (m, 7 H), 2.05-2.31 (m, 2 H), 2.91-3.06 (m, 1 H), 3.45 (s, 4 H), 7.09-7.41 (m, 10 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 350.

E. 外消旋2-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇

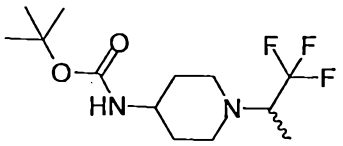


於2-(6-(二苯甲基胺基)螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇(中間物43D)(4.10 g, 11.7 mmol)和EtOH(100 mL)中於N_2氣壓下加入20%氫氧化鈀(329 mg, 2.35 mmol)，並將容器排空氣體及通入N_2及然後於35 psi H_2下攪拌至隔夜。將容器排空氣體及通入N_2並將混合物經由矽藻土墊過濾及以MeOH沖洗。將濾液濃縮，得到標題化合物為白色固體(2.18 g, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (d, J = 1 Hz, 6 H), 1.39 (s, 3 H), 1.52 - 1.61 (m, 1 H), 1.63-1.69 (m, 1 H), 1.74-1.97 (m, 4 H), 2.11-2.27 (m, 2 H), 2.35-2.48 (m, 1 H), 3.30 (quin, J = 8 Hz, 1 H)。

中間物44：外消旋4-硝基苯基(1-(1,1,1-三氟丙-2-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯

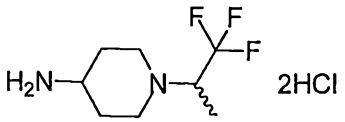


A. 外消旋(1-(1,1,1-三氟丙-2-基)哌啶-4-基)胺甲酸第三丁酯



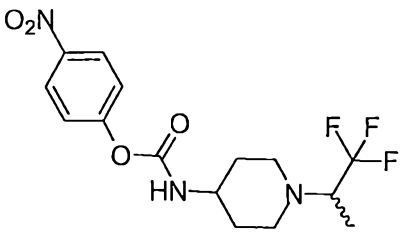
將1,1,1-三氟丙-2-基三氟甲磺酸鹽(0.472 g, 1.92 mmol)懸浮於1,4-二噁烷(3.0 ml)中，然後加入哌啶-4-基胺甲酸第三丁酯(0.30 g, 1.5 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.55 ml, 3.2 mmol)。將反應加熱至90°C歷時24小時，冷卻，以EtOAc稀釋並以飽和的碳酸氫鈉水溶液和食鹽水清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以20至50% EtOAc之庚烷溶液溶離純化，得到標題化合物(243 mg, 55%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.23 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.36 - 1.52 (m, 11 H), 1.83 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 2.50 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 2.61 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 2.92 (t, *J* = 11 Hz, 2 H), 3.26-3.36 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 297.

B. 外消旋1-(1,1,1-三氟丙-2-基)哌啶-4-胺二鹽酸鹽



於(1-(1,1,1-三氟丙-2-基)哌啶-4-基)胺甲酸第三丁酯(中間物44A)(240 mg, 0.81 mmol)之1,4-二噁烷(1 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(1 mL, 4 mmol)。將混合物於室溫攪拌3 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為白色固體(235 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.22 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.29-1.42 (m, 2 H), 1.51-1.67 (m, 2 H), 1.87-1.96 (m, 2 H), 2.94-3.10 (m, 2 H) 3.34-3.49 (m, 1 H), 3.57-3.75 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 197.

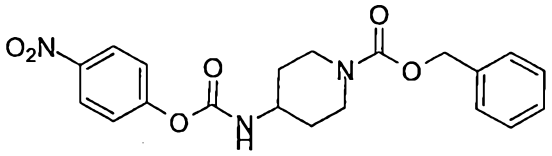
C. 外消旋4-硝基苯基(1-(1,1,1-三氟丙-2-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯



於4-硝基苯基氯甲酸酯(115 mg, 0.571 mmol)之DCM(1 mL)溶液中於0°C緩慢加入1-(1,1,1-三氟丙-2-基)哌啶-4-胺二鹽酸鹽(中間物

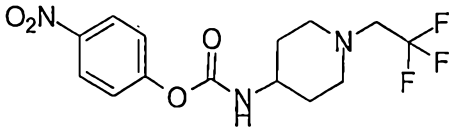
44B)(100 mg, 0.372 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.20 mL, 1.1 mmol)之DCM(2 mL)溶液。讓反應緩慢升溫至室溫至隔夜。真空移除溶劑，並將殘餘物於矽膠上以5至50% EtOAc/Hex溶離純化，得到標題化合物(23 mg, 17%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.16 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.38-1.52 (m, 2 H), 1.77-1.86 (m, 2 H), 2.39-2.50 (m, 2 H), 2.88 (t, *J* = 13 Hz, 2 H), 3.29-3.39 (m, 1 H), 3.40-3.52 (m, 1 H), 7.41 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 8.23-8.31 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 362.

中間物45： 4-(((4-硝基苯氧基)羰基)胺基)哌啶-1-羧酸苯甲基酯

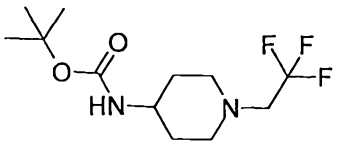


於4-硝基苯基氯甲酸酯(260 mg, 1.29 mmol)之DCM(2 mL)溶液中於0°C緩慢加入4-胺基哌啶-1-羧酸苯甲基酯(200 mg, 0.854 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.15 mL, 0.86 mmol)之DCM(4 mL)溶液。讓反應緩慢升溫至室溫。5 h後，真空移除溶劑，並將殘餘物於矽膠上以0%至50% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(307 mg, 90%產率)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.33-1.46 (m, 2 H) 1.82-1.92 (m, 2 H) 2.99 (br s, 2 H) 3.62 (br s, 1 H) 3.91-4.01 (m, 2 H) 5.09 (s, 2 H) 7.28-7.47 (m, 6 H) 8.12 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 8.24-8.31 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

中間物46：4-硝基苯基(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺甲酸酯



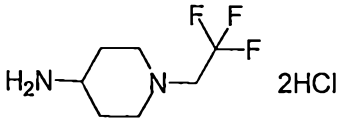
A. (1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺甲酸第三丁酯



於室溫將N,N-二異丙基乙基胺(0.64 mL, 3.7 mmol)加到哌啶-4-基胺甲酸第三丁酯(368 mg, 1.84 mmol)之1,4-二噁烷(3.0 mL)溶液中，接著加入2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸鹽(512 mg, 2.20 mmol)並將反應於75°C

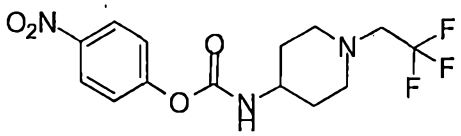
攪拌7天。將混合物濃縮，並將殘餘物藉由矽膠層析以EtOAc：己烷(1：4)溶離純化，得到標題化合物(501 g, 92%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.36 (s, 9 H), 1.37 (dq, *J* = 12, 4 Hz, 2 H), 1.64 (br d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.30 (dt, *J* = 11, 2 Hz, 2 H), 2.83 (br d, *J* = 12 Hz, 2 H), 3.09 (q, *J* = 10 Hz, 2 H), 3.12-3.26 (m, 1 H), 6.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 283。

B. 1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺二鹽酸鹽



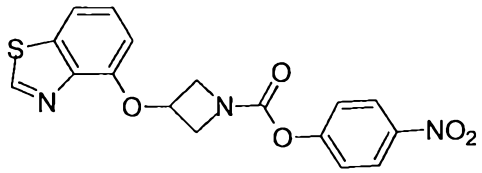
於4.0M鹽酸(4.44 mL, 17.8 mmol)之二噁烷溶液中於室溫加入(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺甲酸第三丁酯(中間物46A)(0.501 g, 1.78 mmol)之MeOH (4.4 mL)溶液，並將反應混合物攪拌17 h。將反應混合物濃縮，得到標題化合物(0.460 g, 97 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.56 (br q, *J* = 11 Hz, 2 H), 1.85 (br d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.38-2.56 (m, 2 H), 2.90-3.08 (m, 3 H), 3.28 (br s, 2 H), 4.95 (br s, 1 H), 8.00 (br s, 3 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 183.

C. 4-硝基苯基(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺甲酸酯



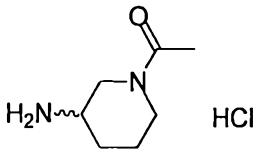
於4-硝基苯基氯甲酸酯(240 mg, 1.19 mmol)之DCM(2 mL)溶液中於0°C緩慢加入1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺二鹽酸鹽(中間物46B)(200 mg, 0.78 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.42 mL, 2.4 mmol)之DCM(4 mL)溶液。讓反應緩慢升溫至室溫至隔夜。將生成的混合物以真空過濾收集所含的固體物質並乾燥，得到標題化合物(87 mg, 32%)為白色固體。將濾液真空蒸發，並將殘餘物於矽膠上以5%至50% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化，得到另外的標題化合物(115 mg, 42%產率)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.44-1.63 (m, 2 H), 1.81 (d, *J* = 14 Hz, 2 H), 2.42 (t, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.91 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 3.08-3.22 (m, 2 H), 3.33-3.43 (m 1 H), 7.41 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 7.99-8.13 (m, 1 H), 8.27 (d, *J* = 9 Hz, 2 H)；LC-MS (LC-ES), M+H = 348.

中間物47：4-硝基苯基3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-羧酸酯

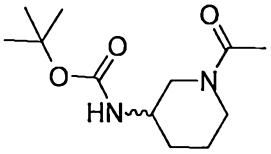


於4-硝基苯基氯甲酸酯(390 mg, 1.94 mmol)之DCM(5 mL)溶液中於0°C緩慢加入4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物28)(300 mg, 1.24 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.50 mL, 2.9 mmol)之DCM(10 mL)溶液。讓反應緩慢升溫至室溫至隔夜。真空移除溶劑，並將殘餘物於矽膠上以0%-50% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(331 mg, 72%產率)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 4.07-4.18 (m, 1 H), 4.29-4.36 (m, 1 H), 4.52-4.61 (m, 1 H), 4.70-4.79 (m, 1 H), 5.32-5.40 (m, 1 H), 6.91 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 7.78 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 8.29 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 9.32 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES), M+H = 372.

中間物48：外消旋1-(3-胺基哌啶-1-基)乙酮鹽酸鹽



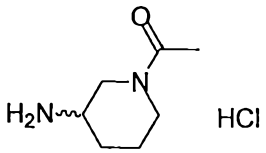
A. 外消旋(1-乙醯基哌啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



於3-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶(400 mg, 2.0 mmol)之DCM(10 mL)溶液中加入三乙胺(0.50 mL, 3.6 mmol)，接著加入乙醯氯(0.20 mL, 2.8 mmol)。攪拌至隔夜後，將反應濃縮，以EtOAc稀釋並以0.5 N HCl水溶液、水和食鹽水清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物為黃色固體(330 mg, 68%產率)。NMR顯示旋轉異構物之混合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.20-1.34 (m, 2 H), 1.38 (s, 4.5 H), 1.40 (s, 4.5 H), 1.62-1.71 (m, 1 H), 1.73-1.82 (m, 1 H), 1.94 (s, 1.5 H), 1.97 (s, 1.5 H), 2.87-2.96 (m, 1 H), 3.01-3.08 (m, 1 H), 3.52-3.63 (m, 1 H), 3.67-3.74 (m, 1 H), 4.13-4.17 (m, 0.5 H), 4.17-4.22 (m, 0.5 H), 6.84 (d,

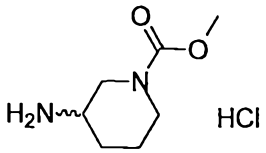
J = 12 Hz, 0.5 H), 6.96 (m, *J* = 12 Hz, 0.5 H)。

B. 外消旋1-(3-胺基哌啶-1-基)乙酮鹽酸鹽

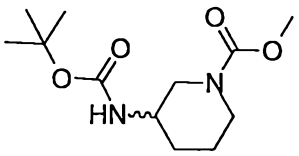


於(1-乙醯基哌啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物48A)(170 mg, 0.70 mmol)之甲醇(0.5 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(1 mL, 4 mmol)。將混合物於室溫攪拌1.5 h並真空移除溶劑。將生成的殘餘物以Et_2O濕磨，得到標題化合物為米色固體(115 mg, 92%)。NMR顯示為旋轉異構物之混合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.35-1.64 (m, 2 H), 1.70-1.77 (m, 1 H), 1.91-1.99 (m, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 2.93-3.28 (m, 3 H), 3.67-3.83 (m, 1 H), 4.10-4.13 (m, 0.5 H), 4.14-4.17 (m, 0.5 H), 8.06 (br s, 1 H), 8.17 (br s, 1 H)。

中間物49：外消旋3-胺基哌啶-1-羧酸甲酯鹽酸鹽

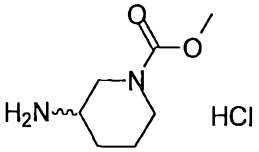


A. 外消旋3-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-1-羧酸甲酯



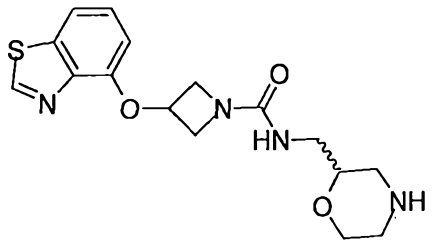
於3-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶(400 mg, 2.0 mmol)之DCM(10 mL)溶液中加入三乙胺(0.50 mL, 3.6 mmol)，接著加入氯甲酸甲酯(0.20 mL, 2.6 mmol)。攪拌至隔夜後，將反應濃縮，以EtOAc稀釋並以0.5 N HCl、水和食鹽水清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物為白色固體(502 mg, 97%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.27-1.35 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.62-1.69 (m, 1 H), 1.72-1.80 (m, 1 H), 2.74-2.83 (m, 1 H), 3.20-3.28 (m, 1 H), 3.52-3.58 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.66-3.74 (m, 1 H), 3.76-3.89 (m, 1 H), 6.85-6.91 (m, 1 H)。

B. 3-胺基哌啶-1-羧酸甲酯鹽酸鹽

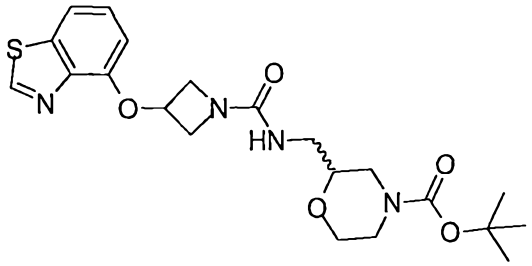


於 3-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-1-羧酸甲酯(中間物49A)(100 mg, 0.39 mmol)之甲醇(0.5 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(1 mL, 4 mmol)。將混合物於室溫攪拌1.5 h並真空移除溶劑。將生成的殘餘物以Et_2O濕磨，得到標題化合物為白色固體(81 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.36-1.59 (m, 2 H), 1.64-1.74 (m, 1 H), 1.89-1.96 (m, 1 H), 2.95-3.19 (m, 3 H), 3.56-3.65 (m, 4 H), 3.87-3.96 (m, 1 H), 8.07 (br s, 2 H)。

中間物50：外消旋3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(嗎福啉-2-基甲基)吖啶-1-甲醯胺



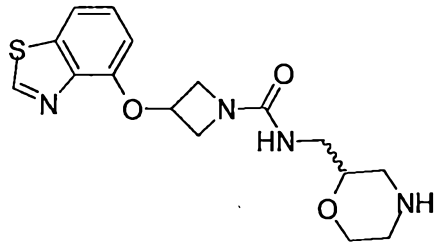
A. 外消旋2-((3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)甲基)嗎福啉-4-羧酸第三丁酯



於2-(胺基甲基)嗎福啉-4-羧酸第三丁酯(370 mg, 1.71 mmol)之NMP(4 mL)溶液中加入4-硝基苯基3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-羧酸酯(中間物47)(250 mg, 0.67 mmol)。將反應加熱至80°C至隔夜，倒入飽和的$NaHCO_3$水溶液並以EtOAc萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮並將殘餘物於矽膠上以0%-75%EtOAc-EtOH(3：1)之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為黏稠黃色油狀物(330 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ

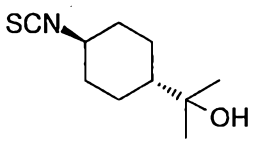
1.38 (s, 9 H), 2.69 (s, 2 H), 2.78-2.90 (m, 1 H), 2.99-3.12 (m, 1 H), 3.28-3.35 (m, 2 H), 3.64-3.71 (m, 1 H), 3.78-3.89 (m, 4 H), 4.29-4.35 (m, 2 H), 5.21-5.26 (m, 1 H), 6.61 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES), M+H = 449.

B. 外消旋3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(嗎福啉-2-基甲基)吖啶-1-甲醯胺



於2-((3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)甲基)嗎福啉-4-羧酸甲基第三丁酯(中間物50A)(328 mg, 0.73 mmol)之DCM(4 mL)溶液中加入三氟乙酸(1 mL, 13 mmol)。將混合物於室溫攪拌1.5 h並小心以飽和$NaHCO_3$水溶液中和。進行分層，並以DCM萃取水層。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物為黃色蠟狀物(48 mg, 19%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.70 (s, 2 H), 2.94-2.99 (m, 2 H), 3.27-3.40 (m, 2 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 3.81-3.88 (m, 3 H), 4.12-4.22 (m, 1 H), 4.27-4.34 (m, 2 H), 5.19-5.25 (m, 1 H), 6.46-6.54 (m, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES), M+H = 349.

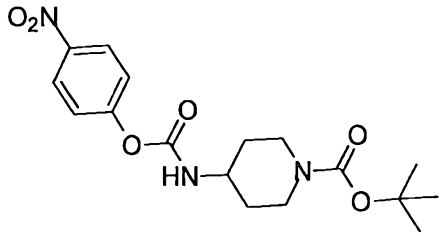
中間物51：2-((*反式*)-4-異硫氰基環己基)丙-2-醇



於經攪拌的1,1'-硫羰基二咪唑(125 mg, 0.701 mmol)之DCM(3 mL)溶液中逐滴加入2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(75 mg, 0.48 mmol)之DCM(2 mL)溶液。2 h後，將*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.13 mL, 0.72 mmol)加到混合物中。攪拌至隔夜後，將混合物倒入水中並以EtOAc萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥並過濾。於減壓下移除

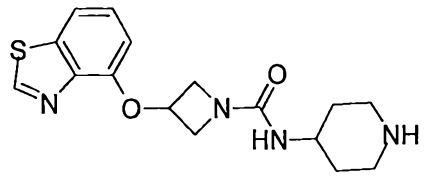
溶劑。將剩餘的物質於矽膠上以0%-50% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(53 mg, 56%)為黃色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.00 (s, 6 H), 1.00-1.08 (m, 2 H), 1.12-1.20 (m, 1 H), 1.36-1.48 (m, 2 H), 1.74-1.82 (m, 2 H), 2.08-2.13 (m, 2 H), 3.64-3.73 (m, 1 H), 4.08 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES), M+H-H_2O = 182.

中間物52：4-(((4-硝基苯氧基)羰基)胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



於4-硝基苯基氯甲酸酯(755 mg, 3.74 mmol)之DCM(5 mL)溶液中於0°C緩慢加入4-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯(500 mg, 2.50 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.50 mL, 2.9 mmol)之DCM(10 mL)溶液。讓反應緩慢升溫至室溫。攪拌至隔夜後，真空移除溶劑，並將殘餘物於矽膠上以0%至50% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(720 mg, 79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.28-1.34 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.76-1.82 (m, 2 H), 2.77-2.90 (m, 2 H), 3.49-3.58 (m, 1 H), 3.81-3.88 (m, 2 H), 7.39 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 8.08 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J* = 8 Hz, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H-*t*-Bu = 310.

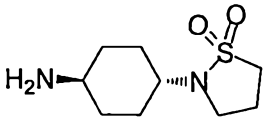
中間物53：3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺



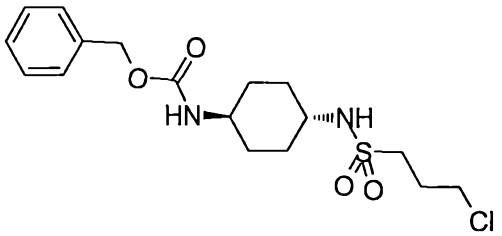
於4-(3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(實例96)(193 mg, 0.446 mmol)之DCM(3 mL)溶液中加入三氟乙酸(0.5 mL, 6.5 mmol)。將混合物於室溫攪拌1.5 h並小心地以飽和$NaHCO_3$水溶液中和及以1 N NaOH水溶液鹼化。進行分層，並以DCM萃取水層。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物為黃色固體(11 mg, 7%)。將水層濃縮並將生成的固體懸浮於

DCM過整個周末，過濾並將濾液濃縮，得到另外的物質為標題化合物黃色固體(88 mg, 59%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.31-1.45 (m, 2 H), 1.65-1.79 (m, 2 H), 2.64-2.72 (m, 2 H), 3.29-3.35 (m, 2 H), 3.48-3.57 (m, 1 H), 3.80-3.87 (m, 2 H), 4.27-4.34 (m, 2 H), 5.19-5.24 (m, 1 H), 6.38 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES), M+H = 333.

中間物54：2-(*反式*-4-胺基環己基)異四氫噻唑1,1-氧化物

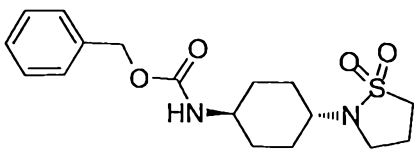


A. (*反式*-4-(3-氯丙基亞磺醯胺基)環己基)胺甲酸苯甲基酯



將(*反式*-4-胺基環己基)胺甲酸苯甲基酯(1.01 g, 4.07 mmol)溶於DMF(8 mL)並加入N,N-二異丙基乙基胺(1.04 g, 8.02 mmol)。緩慢加入3-氯丙-1-磺醯氯(0.786 g, 4.44 mmol)，並將生成的混合物於室溫攪拌3小時。加入水(50 mL)，及以過濾收集沉澱的固體，以水清洗並乾燥，得到標題化合物(1.42 g, 90%產率)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14-1.30 (m, 2 H), 1.30-1.45 (m, 2 H), 1.99-2.14 (m, 4 H), 2.20-2.33 (m, 2 H), 3.12-3.21 (m, 2 H), 3.21-3.33 (m, 1 H), 3.41-3.53 (m, 1 H), 3.67 (t, *J* = 6 Hz, 2 H), 4.22 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)，4.60 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 7.27-7.41 (m, 5 H)。

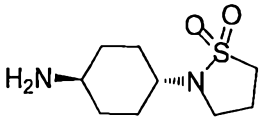
B. (*反式*-4-(1,1-二氧化異四氫噻唑-2-基)環己基)胺甲酸苯甲基酯



將(*反式*-4-(3-氯丙基亞磺醯胺基)環己基)胺甲酸苯甲基酯(中間物54A)(1.42 g, 3.65 mmol)溶於THF(36 mL)並加入氫氧化鈉(60%礦物油中之分散液)(0.325 g, 8.14 mmol)(有氣體產生)。將溶液加熱至60°C歷時

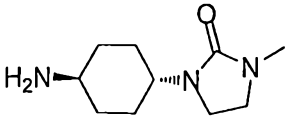
5 h。將混合物冷卻至室溫加入水(50 mL)和飽和的氯化銨水溶液(25 mL)。將二層分離及以乙酸乙酯萃取水層(3 X 20 mL)。將組合的有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以40%-80%乙酸乙酯/庚烷梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(779 mg, 61%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20-1.33 (m, 2 H), 1.50-1.67 (m, 2 H), 1.92-2.03 (m, 2 H), 2.09 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.27-2.39 (m, 2 H), 3.12 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 3.26 (t, *J* = 7 Hz, 2 H), 3.36-3.55 (m, 2 H), 4.62 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 7.28-7.41 (m, 5 H)。

C. 2-(*反式*-4-胺基環己基)異四氫噻唑 1,1-氧化物

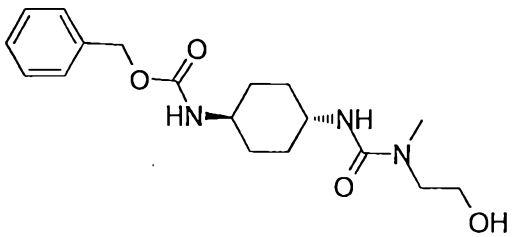


於氮氣壓下及以足夠的甲醇濕潤催化劑下將碳上鈀(233 mg, 2.21 mmol)加到(*反式*-4-(1,1-二氧化異四氫噻唑-2-基)環己基)胺甲酸苯甲基酯(中間物54B)(0.779 g, 2.21 mmol)。將反應容器裝配上氫氣球，並將容器重複排空氣體及充入氫氣，然後於氫氣壓下攪拌2 h。將容器重複排空氣體及充入氮氣，經由矽藻土過濾並濃縮，得到標題化合物(497 mg, 定量的)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.03-1.19 (m, 2 H), 1.40-1.58 (m, 2 H), 1.67-1.87 (m, 4 H), 2.13-2.24 (m, 2 H), 3.06-3.26 (m, 8 H)。

中間物55：1-(*反式*-4-胺基環己基)-3-甲基咪唑啶-2-酮



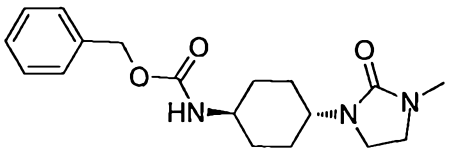
A. (*反式*-4-(3-(2-羥乙基)-3-甲基脲基)環己基)胺甲酸苯甲基酯



於懸浮於甲苯(20 mL)之*反式*-4-(((苯甲基氧基)羰基)胺基)環己烷羧酸(2.43 g, 8.76 mmol)中加入N,N-二異丙基乙基胺(2.30 g, 17.8 mmol)，接著加入疊氮磷酸二苯酯(2.68 g, 9.74 mmol)。將混合物加熱至100°C歷

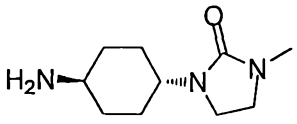
時60分鐘，並加入2-(甲基胺基)乙醇(795 mg, 10.6 mmol)。75分鐘後，將混合物冷卻至室溫，以水(100 mL)和食鹽水(20 mL)清洗並以乙酸乙酯(3 X 20 mL)萃取。將組合的有機層以硫酸鎂乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以10%異丙醇之乙酸乙酯溶液溶離純化，得到標題化合物為白色固體(1.86 g, 61%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.14-1.30 (m, 5 H), 1.69-1.86 (m, 5 H), 2.79 (s, 3 H), 3.15-3.26 (m, 3 H), 3.40-3.50 (m, 2 H), 4.72 (t, J = 5 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 5.88 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.26-7.41 (m, 4 H)。

B. (*反式*-4-(3-甲基-2-側氧咪唑啶-1-基)環己基)胺甲酸苯甲基酯



將(*反式*-4-(3-(2-羥乙基)-3-甲基脲基)環己基)胺甲酸苯甲基酯(中間物55A)(1.86 g, 5.32 mmol)溶於THF(20 mL)並冷卻至0°C。加入第三丁醇鉀(1.49 g, 13.3 mmol)，接著加入對甲苯磺醯氯(1.23 g, 6.44 mmol)。讓混合物緩慢升溫至室溫攪拌至隔夜。加入水(100 mL)和食鹽水(20 mL)，並以乙酸乙酯(4 X 20 mL)萃取混合物。將組合的有機層以硫酸鎂乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以乙酸乙酯溶離純化，得到標題化合物為白色固體(1.19 g, 67%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28 (qd, J = 13, 3 Hz, 2 H), 1.42-1.57 (m, 2 H), 1.75 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.00-2.12 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 3.21-3.28 (m, 4 H), 3.38-3.52 (m, 1 H), 3.65-3.79 (m, 1 H), 4.70 (d, J = 7 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 7.28-7.40 (m, 5 H)。

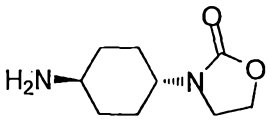
C. 1-(*反式*-4-胺基環己基)-3-甲基咪唑啶-2-酮



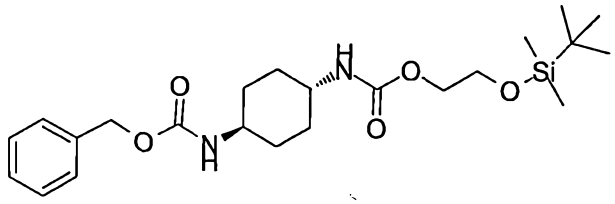
於氮氣壓下及以足夠的甲醇濕潤催化劑下將碳上鈀(130 mg, 0.22 mmol)加到(*反式*-4-(3-甲基-2-側氧咪唑啶-1-基)環己基)胺甲酸苯甲基酯(中間物55B)(402 mg, 1.21 mmol)。將反應容器裝配上氫氣球，並將容器重複排空氣體及充入氫氣，然後於氫氣壓下攪拌2 h。將容器重複排空氣體及充入氮氣，經由矽藻土過濾並濃縮，得到標題化合物(244 mg, 定

量的)為無色薄膜。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.06-1.21 (m, 2 H), 1.35-1.49 (m, 2 H), 1.49-1.58 (m, 2 H), 1.81 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.53-2.57 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 3.18 (s, 4 H), 3.40-3.45 (m, 1 H)。

中間物56：3-(*反式*-4-胺基環己基)噁唑啶-2-酮

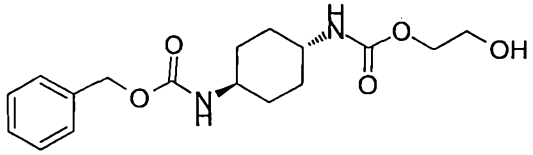


A. (2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)反式-環己烷-1,4-二基二胺甲酸苯甲基酯



於2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙醇(1.08 g, 6.11 mmol)之DCM(12 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(1.55 g, 12.0 mmol)，接著加入三光氣(602 mg, 2.03 mmol)。60分鐘後，將混合物濃縮，並將殘餘物緩慢加到(*反式*-4-胺基環己基)胺甲酸苯甲基酯(1.02 g, 4.10 mmol)之DMF(8 mL)懸浮液中。攪拌至隔夜後，將混合物倒入水(100 mL)並將沉澱的固體以過濾收集，以水清洗及乾燥。將物質藉由矽膠層析以20%-40%乙酸乙酯/庚烷梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(680 mg, 37%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.02 (s, 6 H), 0.83 (s, 9 H), 1.18 (t, *J* = 9 Hz, 4 H), 1.68-1.83 (m, 4 H), 3.11-3.24 (m, 2 H), 3.64-3.75 (m, 2 H), 3.94 (t, *J* = 5 Hz, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 7.04 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.24-7.39 (m, 5 H)。

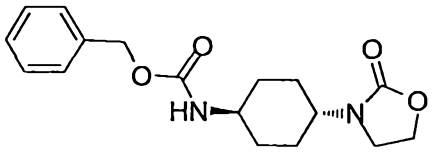
B. *反式*-環己烷-1,4-二基二胺甲酸苯甲基(2-羥乙基)酯



於(2-((*第三丁基*二甲基矽基)氧基)乙基)*反式*-環己烷-1,4-二基二胺甲酸苯甲基酯(中間物56A)(900 mg, 2.00 mmol)之THF(4 mL)溶液中加入1.0 M TBAF之THF溶液(4.0 mL, 4.0 mmol)。2小時後加入水(100 mL)，並以乙酸乙酯(3 X 20 mL)萃取混合物。將組合的有機層以硫酸鎂乾燥

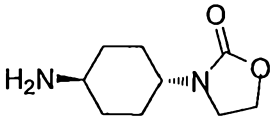
並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以50%-90%乙酸乙酯/庚烷梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(507 mg, 76%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.10-1.29 (m, 4 H), 1.69-1.88 (m, 4 H), 3.19 (br s, 2 H), 3.47-3.55 (m, 2 H), 3.92 (t, *J* = 5 Hz, 2 H), 4.68 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 7.05 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.25-7.41 (m, 5 H)。

C. (反式-4-(2-側氧噁唑啶-3-基)環己基)胺甲酸苯甲基酯



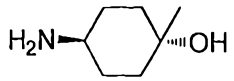
將*反式*-環己烷-1,4-二基二胺甲酸苯甲基(2-羥乙基)酯(中間物56B)(507 mg, 1.51 mmol)溶於THF(9 mL)並冷卻至0°C。加入第三丁醇鉀(423 mg, 3.77 mmol)，接著加入對甲苯磺醯氯(345 mg, 1.81 mmol)。讓混合物緩慢升溫至室溫並攪拌3天。加入水(50 mL)，並以乙酸乙酯(3 X 15 mL)萃取混合物。將組合的有機層以硫酸鎂乾燥並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以50%-90%乙酸乙酯/庚烷梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(346 mg, 72%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (qd, *J* = 13, 3 Hz, 2 H), 1.45-1.60 (m, 2 H), 1.60-1.72 (m, 2 H), 1.87 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 3.20-3.31 (m, 1 H), 3.36-3.42 (m, 1 H), 3.47 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.23 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 7.22 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.27-7.44 (m, 5 H)。

D. 3-(*反式*-4-胺基環己基)噁唑啶-2-酮

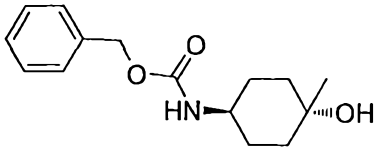


於氮氣壓下及以足夠的甲醇濕潤催化劑下將碳上鈀(123 mg, 0.12 mmol)加到(*反式*-4-(2-側氧噁唑啶-3-基)環己基)胺甲酸苯甲基酯(中間物56C)(346 mg, 1.09 mmol)。將反應容器裝配上氫氣球，並將容器重複排空氣體及充入氫氣，然後於氫氣壓下攪拌至隔夜。將容器重複排空氣體及充入氮氣，經由矽藻土過濾並濃縮，得到標題化合物(197 mg, 99%)為無色凝膠。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.03-1.19 (m, 2 H), 1.38-1.55 (m, 2 H), 1.62 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 1.81 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.52-2.63 (m, 1 H), 3.34-3.42 (m, 1 H), 3.42-3.52 (m, 2 H), 4.16-4.31 (m, 2 H)。

中間物57：*反式*-4-胺基-1-甲基環己醇

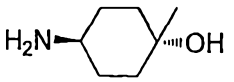


A. (反式-4-羥基-4-甲基環己基)胺甲酸苯甲基酯



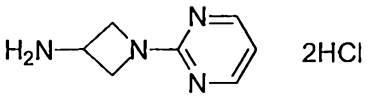
將氯化鈰(III)七水合物(3.12 g, 8.39 mmol)於140°C高真空下乾燥60分鐘，及然後冷卻至室溫，同時維持在真空至隔夜。將固體置放於氮氣壓下並加入THF(16 mL)。將漿液攪拌90分鐘，及然後冷卻至-78°C。加入1.6 M甲基鋰之乙醚溶液(5.10 mL, 8.16 mmol)。60分鐘後，加入(4-側氧環己基)胺甲酸苯甲基酯(1.00 g, 4.05 mmol)之THF溶液(5 mL)。2小時後，將混合物倒入飽和的氯化銨水溶液(50 mL)及水(50 mL)。以乙酸乙酯萃取生成的混合物(3 X 20 mL)並將組合的有機層以硫酸鎂乾燥及濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以40%-70%乙酸乙酯-庚烷梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(524 mg, 49%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20-1.31 (m, 4 H), 1.33-1.46 (m, 2 H), 1.46-1.69 (m, 4 H), 1.88-2.02 (m, 2 H), 3.57-3.72 (m, 1 H), 4.70 (br s, 1 H), 5.09 (br s, 2 H), 7.28-7.43 (m, 5 H)。

B. *反式*-4-胺基-1-甲基環己醇

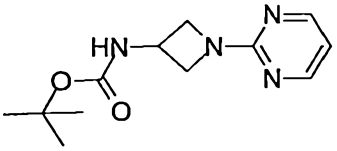


於氮氣壓下及以足夠的甲醇濕潤催化劑下將碳上鈀(217 mg, 0.20 mmol)加到(*反式*-4-羥基-4-甲基環己基)胺甲酸苯甲基酯(中間物57A)(524 mg, 1.99 mmol)中。將反應容器裝配上氫氣球，並將容器重複排空氣體及充入氫氣，然後於氫氣壓下攪拌1 h。將容器重複排空氣體及充入氮氣，經由矽藻土過濾並濃縮，得到標題化合物(257 mg, 定量的)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.08 (s, 3 H), 1.09-1.19 (m, 2 H), 1.26-1.38 (m, 2 H), 1.45-1.56 (m, 2 H), 1.59-1.72 (m, 2 H), 2.59-2.66 (m, 1 H)。

中間物58：1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

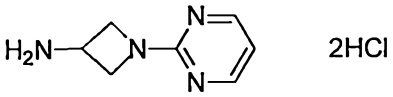


A. (1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁基酯



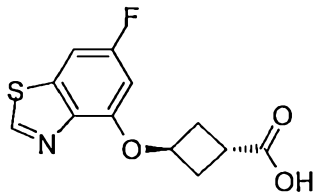
於帶有吖啶-3-基胺甲酸第三丁基酯鹽酸鹽(209 mg, 1.00 mmol)之NMP (2 mL)溶液的微波反應小瓶中加入2-氯嘧啶(115 mg, 1.00 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.35 mL, 2.0 mmol)。將混合物以微波加熱(130°C)2.5 h，冷卻，以水和MeOH稀釋，並載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為淡黃色固體(147 mg, 59%產率)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.45 (s, 9 H), 3.93 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.36 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.42-4.57 (m, 1 H), 6.67 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 5 Hz, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 251.

B. 1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

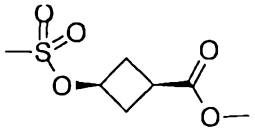


於(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁基酯(中間物58A)(145 mg, 0.51 mmol)之MeOH(2 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(4 mL, 16 mmol)。將混合物於室溫攪拌2 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為淡黃色固體(160 mg, 定量的)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.32-4.40 (m, 1 H), 4.40-4.46 (m, 2 H), 4.72 (dd, *J* = 11, 8 Hz, 2 H), 7.07 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 8.65 (d, *J* = 5 Hz, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 151.

中間物59：(反式)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸

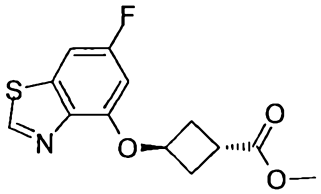


A. (*順式*)-3-((甲基磺醯基)氧基)環丁烷羧酸甲酯



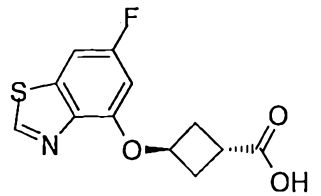
於(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(2.00 g, 15.4 mmol)之DCM(20 ml)溶液中於0°C加入三乙胺(4.71 ml, 33.8 mmol)，接著加入甲磺醯氯(1.94 g, 17.0 mmol)。3 h後，將混合物升溫至室溫。1 h後，過濾移除沉澱，將濾液真空濃縮，並將生成的殘餘物於矽膠上以10%至60% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(3.01 g, 94%)無色液體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.55-2.65 (m, 2 H), 2.68-2.82 (m, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.90-5.01 (m, 1 H)。

B. (*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羧酸甲酯



於85°C攪拌6-氟苯并[d]噻唑-4-醇(400 mg, 2.36 mmol)、(*順式*)-3-((甲基磺醯基)氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物59A)(492 mg, 2.36 mmol)和碳酸銫(924 mg, 2.84 mmol)之DMF(7.5 mL)混合物。攪拌至隔夜後，將反應冷卻至室溫，以水稀釋；以乙酸乙酯萃取(3X)並將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。將生成的殘餘物於矽膠上以10%-60% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(370 mg, 56%)為濃稠油狀物，其係緩慢固化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.57-2.69 (m, 2 H), 2.80-2.91 (m, 2 H), 3.25-3.33 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 5.14 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.12 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 282。

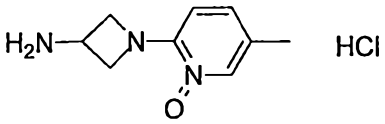
C. (*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸



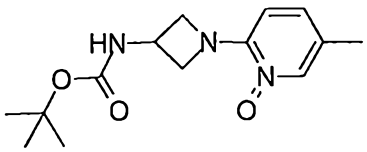
於(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物

59B)(680 mg, 2.42 mmol)之THF(6 mL)和水(2 mL)溶液中加入LiOH(116 mg, 4.80 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌至隔夜。真空移除一部分的溶劑，並將剩餘物置於EtOAc和水間分溶。分離水層並藉由加入檸檬酸水溶液調整至pH = 4，接著以EtOAc萃取(3X)。將組合的有機層以水清洗，以$MgSO_4$乾燥並濃縮，得到標題化合物(582 mg, 90%)為淡褐色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.57-2.69 (m, 2 H), 2.80-2.95 (m, 2 H), 3.19-3.31 (m, 1 H), 5.01-5.24 (m, 1 H), 6.73 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 8.90-9.31 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 268.

中間物60：2-(3-胺基吖啶-1-基)-5-甲基吡啶1-氧化物鹽酸鹽

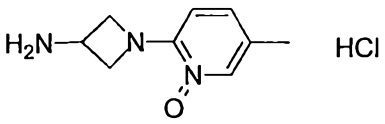


A. 2-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)吖啶-1-基)-5-甲基吡啶1-氧化物



於帶有吖啶-3-基胺甲酸第三丁基酯鹽酸鹽(522 mg, 2.5 mmol)之乙醇(8 mL)溶液的微波反應小瓶中加入2-氯-5-甲基吡啶1-氧化物(359 mg, 2.5 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.87 mL, 5.0 mmol)。將混合物以微波於120°C加熱2 h，冷卻，及然後加入另一份(2.5 mmol)的吖啶-3-基胺甲酸第三丁基酯鹽酸鹽和N,N-二異丙基乙基胺。 將混合物以微波於125°C加熱3 h，冷卻並濃縮。將生成的殘餘物於矽膠上以0%-40% MeOH-DCM梯度溶離純化，得到標題化合物(335 mg, 31%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.47 (s, 9 H), 2.24 (s, 3 H), 3.67-3.83 (m, 2 H), 4.00-4.06 (m, 2 H), 4.44-4.54 (m, 1 H), 6.66 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 280.

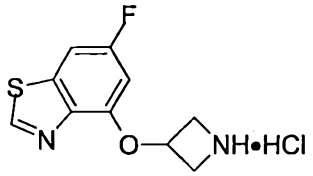
B. 2-(3-胺基吖啶-1-基)-5-甲基吡啶 1-氧化物鹽酸鹽



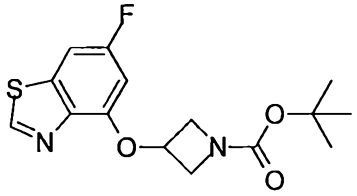
於2-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)吖啶-1-基)-5-甲基吡啶1-氧化物(中間物60A)(330 mg, 1.18 mmol)之MeOH (3 mL)溶液中加入4N HCl之二

噁烷溶液(0.3 mL, 1.2 mmol)。將混合物於室溫攪拌1 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為白色固體(310 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.32 (s, 3 H), 4.28-4.40 (m, 1 H), 4.57 (dd, *J* = 11, 4 Hz, 2 H), 4.83-4.89 (m, 2 H), 7.00 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 180.

中間物61：4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽

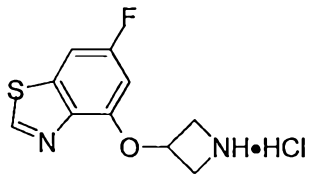


A. 3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯



於經攪拌的3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁基酯(中間物1)(2.67 g, 10.6 mmol)和6-氟苯并[d]噻唑-4-醇(1.50 g, 8.87 mmol)之DMF(19 mL)溶液中加入碳酸銫(3.47 g, 10.6 mmol)。將混合物加熱至85°C至隔夜，倒入水並以EtOAc萃取(3X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將剩餘的物質於矽膠上以20%-70% EtOAc-己烷梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到含有甲磺酸酯起始物之標題化合物。將此物質於矽膠上以5%-60% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(1.30 g, 45%)為無色泡沫。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.48 (s, 9 H), 4.12 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 4.41-4.50 (m, 2 H), 5.21-5.32 (m, 1 H), 6.74 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.48 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 325.

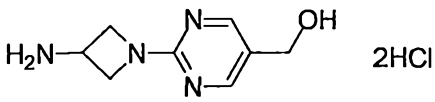
B. 4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽



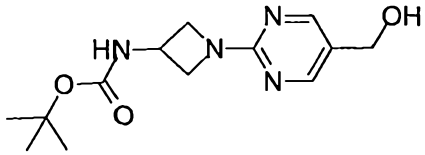
於3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁基酯(中間物

61A)(1.30 g, 4.01 mmol)之DCM(6 mL)溶液中加入4 M HCl之二噁烷溶液(12 mL, 48 mmol)。將混合物於室溫攪拌1 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為灰白色固體(1.26 g, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.33 (dd, *J* = 12, 4 Hz, 2 H), 4.67 (dd, *J* = 12, 7 Hz, 2 H), 5.44-5.51 (m, 1 H), 6.88 (dd, *J* = 10, 2 Hz, 1 H), 7.56 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9.25 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 225.

中間物62：(2-(3-胺基吖啶-1-基)嘧啶-5-基)甲醇 二鹽酸鹽

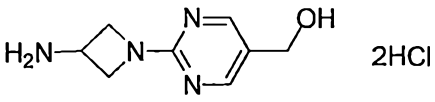


A. (1-(5-(羥甲基)嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



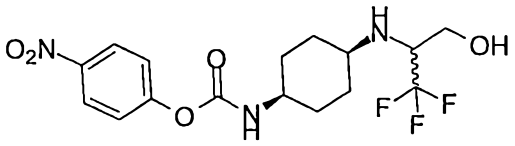
於帶有吖啶-3-基胺甲酸第三丁基酯鹽酸鹽(433 mg, 2.1 mmol)之乙腈(10 mL)溶液的微波反應小瓶中加入(2-氯嘧啶-5-基)甲醇(300 mg, 2.1 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(1.8 mL, 10 mmol)。將混合物以微波於130°加熱3 h，冷卻並濃縮。將生成的殘餘物於矽膠上以30%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(415 mg, 71%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.47 (s, 9 H), 3.96 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 4.38 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.48-4.57 (m, 1 H), 8.34 (s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 281.

B. (2-(3-胺基吖啶-1-基)嘧啶-5-基)甲醇 二鹽酸鹽

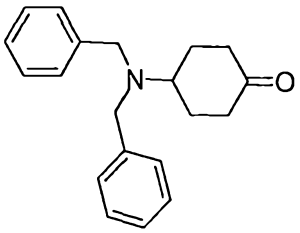


於(1-(5-(羥甲基)嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁基酯(中間物62A)(410 mg, 1.46 mmol)之DCM(6 mL)溶液中加入4N HCl之二噁烷溶液(6 mL, 24 mmol)。將混合物於室溫攪拌3 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為淡黃色固體(382 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.31-4.51 (m, 3 H), 4.61 (s, 2 H), 4.71-4.79 (m, 2 H), 8.64 (s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 181.

中間物63：外消旋4-硝基苯基((*順式*)-4-((1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)胺甲酸酯

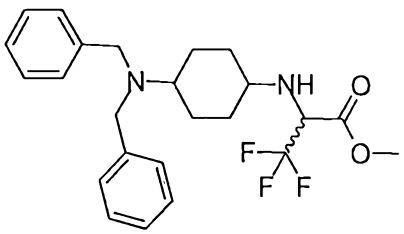


A. 4-(二苯甲基胺基)環己酮



於冷卻至-78°C草醯氯(9.1 mL, 104 mmol)之DCM(160 mL)溶液中於15 min內逐滴加入DMSO(14.5 mL, 2.04 mmol)之DCM(16 mL)溶液，在此期間將反應保持在-68°C以下。15 min後，於15 min內逐滴加入(*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己醇(20 g, 67.7 mmol)之DCM(100 mL)溶液，在此期間將反應保持在-68°C以下。30 min後，於15 min內加入三乙胺(30 mL, 215 mmol)，在此期間將溫度保持在-70°C以下。1 h後，將反應升溫至-3°C，以乙醚稀釋(500 mL)，並以1：1食鹽水：水(2 X 250 mL)清洗。將有機層以$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，以庚烷(50 mL)稀釋並再次濃縮移除剩餘的DCM。將殘餘物以庚烷(50 mL)濕磨，於0°C放置1 h，並以過濾收集所生成的固體，以庚烷清洗及乾燥，得到標題化合物為灰白色固體(17.9 g, 90%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.73-1.88 (m, 2 H), 2.06 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 2 H), 2.13-2.23 (m, 2 H), 2.25-2.37 (m, 2 H), 2.87-2.99 (m, 1 H), 3.61 (s, 4 H), 7.15-7.24 (m, 2 H), 7.27-7.33 (m, 4 H), 7.34-7.41 (m, 4 H)。

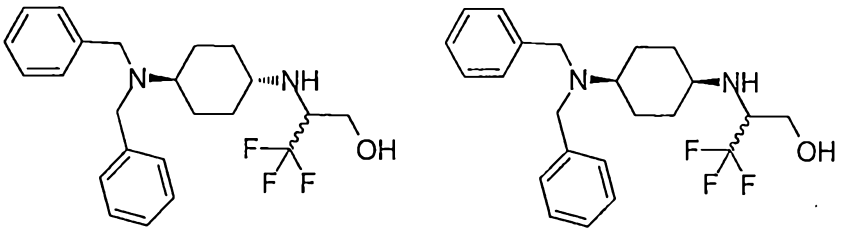
B. 外消旋2-((4-(二苯甲基胺基)環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙酸甲酯



於室溫將2-胺基-3,3,3-三氟丙酸甲酯鹽酸鹽(820 mg, 4.24 mmol)加

到4-(二苯甲基胺基)環己酮(中間物63A)(1.24 g, 4.24 mmol)之1,2-二氯乙烷(21 mL)溶液中並攪拌5分鐘，接著加入4Å分子篩(10 g)。2 h後，加入碳酸氫鈉(356 mg, 4.24 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(0.898 g, 4.24 mmol)，並將反應混合物攪拌過整個周末。將反應混合物過濾，以EtOAc稀釋，以飽和的$NaHCO_3$水溶液清洗及以EtOAc萃取水層。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以2：3 EtOAc：己烷溶離純化，得到標題化合物(730 mg, 40%產率)為順式和反式異構物之混合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.98-1.20 (m, 2 H), 1.31-2.01 (m, 6 H), 2.37-2.47 (m, 1 H), 2.48-2.58 (m, 1 H), 2.75 (br s, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 3.74-3.84 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 7.19-7.25 (m, 2 H), 7.27-7.33 (m, 4 H), 7.34-7.42 (m, 4 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 435.

C. 外消旋2-(((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇及2-(((*順式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇



將1 M氫化鋰鋁之乙醚溶液(2.1 mL, 2.1 mmol)加到2-((4-(二苯甲基胺基)環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙酸甲酯(中間物63B)(690 mg, 1.59 mmol)之THF(10 mL)溶液中。30 min後，將混合物逐滴以水進行驟冷，攪拌15 min並以EtOAc稀釋。於二層間分溶後，將1N NaOH加到水層，將其進一步以EtOAc萃取。將組合的有機層以食鹽水清洗，以$MgSO_4$乾燥並過濾。將濾液濃縮及將殘餘物於矽膠上以5%至40% EtOAc之己烷溶液溶離純化，得到2-(((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇為白色固體(284 mg, 44%)和2-(((*順式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇為白色固體(317 mg, 49%)。

2-(((*反式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇

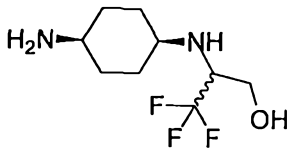
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.35 (t, J = 13 Hz, 2 H), 1.60 (d, J = 11 Hz, 2 H), 1.72-1.94 (m, 4 H), 2.39-2.54 (m, 1 H), 2.94 (br s, 1 H), 3.17 (d, J = 6

Hz, 1 H), 3.55-3.69 (m, 5 H), 3.78 (dd, *J* = 12, 4 Hz, 1 H), 7.13-7.20 (m, 2 H), 7.26 (t, *J* = 7 Hz, 4 H), 7.35 (d, *J* = 7 Hz, 4 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 407.

2-(((*順式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇

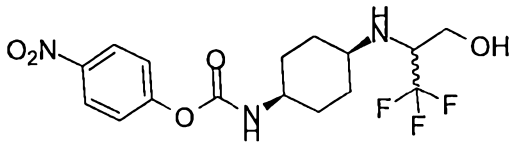
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.89-1.11 (m, 2 H), 1.37-1.58 (m, 2 H), 1.80-2.00 (m, 4 H), 2.37-2.66 (m, 2 H), 3.17-3.25 (m, 1 H), 3.52-3.67 (m, 5 H), 3.75 (dd, *J* = 12, 4 Hz, 1 H), 7.13-7.21 (m, 2 H), 7.21-7.29 (m, 4 H), 7.29-7.40 (m, 4 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 407. LCMS在GADR中不在筆記中

D. 外消旋2-(*順式*)-((4-胺基環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇



將2-(((*順式*)-4-(二苯甲基胺基)環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇(中間物63C)(0.31 g, 0.76 mmol)和20重量% Pearlman催化劑(53.6 mg, 0.076 mmol)置於乙醇中攪拌(20 mL)及於Parr裝置中充入氫氣，之後於40 psi氫氣壓下震盪至隔夜。將反應通入氮氣，經由矽藻土墊過濾並以乙酸乙酯沖洗。將濾液於減壓下濃縮，得到標題化合物為無色油狀物(166 mg, 96%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.03-1.26 (m, 4 H), 1.80-2.13 (m, 4 H), 2.57-2.69 (m, 2 H), 3.22-3.34 (m, 1 H), 3.60-3.67 (m, 1 H), 3.72-3.95 (m, 1 H)。

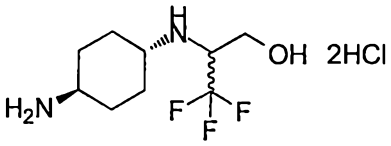
E. 外消旋4-硝基苯基((*順式*)-4-((1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)胺甲酸酯



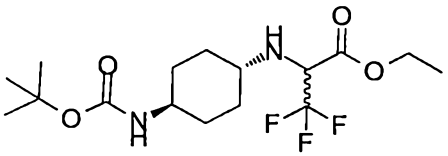
於4-硝基苯基氯甲酸酯(122 mg, 0.604 mmol)之乙腈(2 mL)溶液中於0°C緩慢加入2-(*順式*)-((4-胺基環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇(中間物63D)(130 mg, 0.575 mmol)之乙腈(2 mL)溶液。1 h後，加入碳酸氫鈉(97 mg, 1.2 mmol)，並讓混合物升溫至室溫。攪拌至隔夜後，真空移除

溶劑，並將殘餘物以EtOAc稀釋，以食鹽清洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將小量的DCM加到殘餘物中並以過濾收集所生成的固體，得到標題化合物白色固體(163 mg, 73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.90-1.35 (m, 4 H), 1.75-2.01 (m, 4 H), 2.44-2.54 (m, 3 H), 3.16-3.30 (m, 2 H), 3.43-3.57 (m, 1 H), 3.62-3.69 (m, 1 H), 4.97 (br s, 1 H), 7.40 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 8.26 (d, *J* = 9 Hz, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 392.

中間物64：外消旋2-(((*反式*)-4-胺基環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇二鹽酸鹽

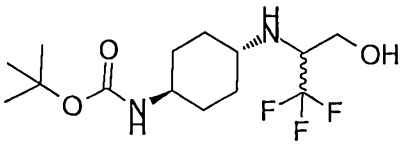


A. 外消旋2-(((*反式*)-4-((*第三丁氧基羰基*)胺基)環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙酸乙酯



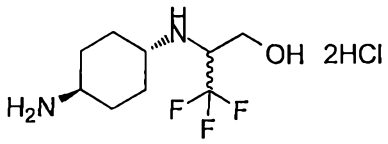
於室溫將((*反式*)-4-胺基環己基)胺甲酸第三丁基酯(1.00 g, 4.67 mmol)加到3,3,3-三氟-2-側氧丙酸乙酯(1.02 g, 5.13 mmol)之1,2-二氯乙烷(23 mL)溶液中並攪拌5分鐘，接著加入乙酸(14 mg, 0.23 mmol)和4Å分子篩(8 g)。2 h後，加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.989 g, 4.67 mmol)，並將反應混合物攪拌至隔夜。將反應混合物過濾，以EtOAc稀釋，以飽和的$NaHCO_3$水溶液清洗及以EtOAc萃取水層。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以10%-60% EtOAc-己烷溶離純化，得到標題化合物(87 mg, 5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.31 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 1.38 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.59-1.72 (m, 2 H), 1.73-1.84 (m, 2 H), 2.00 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 3.31-3.46 (m, 2 H), 3.59 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 4.42 (q, *J* = 7 Hz, 2 H)。

B. 外消旋((*反式*)-4-((1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)胺甲酸酯



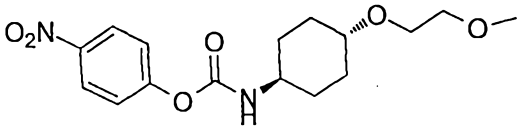
於0°C將1M氫化鋰鋁之乙醚溶液(0.31 ml, 0.31 mmol)加到2-(((*反式*)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙酸乙酯(中間物64A)(87 mg, 0.24 mmol)之THF(1.5 ml)溶液中。1 h後，將反應小心地以水進行驟冷及然後1N NaOH水溶液。將混合物以EtOAc處理，以$MgSO_4$乾燥，濃縮並將殘餘物於矽膠上以10%至70% EtOAc之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物為白色固體(84 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.08-1.30 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H), 1.83-2.03 (m, 4 H), 2.51-2.68 (m, 1 H), 3.21-3.32 (m, 2 H), 3.62 (dd, *J* = 12, 6 Hz, 1 H), 3.77 (d, *J* = 4 Hz, 1 H)。

C. 外消旋2-(((*反式*)-4-胺基環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇二鹽酸鹽



於((*反式*)-4-((1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)胺甲酸第三丁酯(中間物64B)(85 mg, 0.26 mmol)之DCM(2 mL)溶液中加入4N HCl之二噁烷溶液(2 mL, 8 mmol)。將混合物於室溫攪拌2 h並真空移除溶劑，得到標題化合物(79 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.50-1.83 (m, 4 H), 2.15-2.28 (m, 2 H), 2.30-2.41 (m, 2 H), 3.15-3.25 (m, 1 H), 3.42-3.53 (m, 1 H), 3.55-3.61 (m, 1 H), 3.65-3.72 (m, 2 H), 3.74-3.80 (m, 1 H), 3.98-4.15 (m, 2 H), 4.36-4.52 (m, 1 H)。

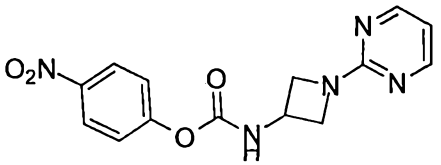
中間物65：4-硝基苯基((*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)胺甲酸酯



於4-硝基苯基氯甲酸酯(326 mg, 1.62 mmol)之乙腈(5 mL)溶液中於0°C緩慢加入(*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己胺(中間物39)(200 mg, 1.15 mmol)之乙腈(5 mL)溶液。30 min後，加入碳酸氫鈉(194 mg, 2.31 mmol)，

並讓混合物升溫至室溫。1 h後，真空移除溶劑，並將殘餘物於矽膠上以0%-60% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(280 mg, 72%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.15-1.32 (m, 4 H), 1.82-1.89 (m, 2 H), 1.90-2.03 (m, 2 H), 2.51 (dt, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 3.21-3.24 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.39-3.45 (m, 2 H), 3.49-3.56 (m, 2 H), 7.36-7.43 (m, 2 H), 8.04 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.24-8.31 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 339.

中間物66：4-硝基苯基(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸酯

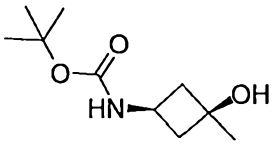


於4-硝基苯基氯甲酸酯(172 mg, 0.853 mmol)之乙腈(2 mL)溶液中於0°C緩慢加入1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物58)(136 mg, 0.61 mmol)之乙腈(2 mL)溶液。30 min後，加入吡啶(145 mg, 1.83 mmol)，並讓混合物升溫至室溫。1 h後，真空移除溶劑，並將殘餘物於矽膠上以0%-60% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(86 mg, 45%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 4.00 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 4.26-4.40 (m, 2 H), 4.48-4.60 (m, 1 H), 6.71 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.45 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 8.28 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 8.34-8.42 (m, 2 H), 8.79 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 316.

中間物67：*(順式)*-3-胺基-1-甲基環丁醇鹽酸鹽



A. *(順式)*-3-羥基-3-甲基環丁基)胺甲酸第三丁酯



將氯化鈰(III)七水合物(10.06 g, 27.0 mmol)於140°C高真空下乾燥17 h，及然後冷卻至室溫，同時保持在真空。將固體置放於氮氣壓下，冷卻至0°C並加入THF(60 mL)。移除冰浴並將漿液攪拌1 h，及然後冷卻至-78°C。以將溫度維持在-70°C以下之速度加入1.6 M甲基鋰之乙醚

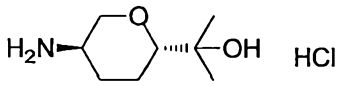
溶液(16.9 mL, 27.0 mmol)。90分鐘後，以將溫度維持在-70°C以下之速度加入(3-側氧環丁基)胺甲酸第三丁酯(2.50 g, 13.5 mmol)之THF(15 mL)溶液。3小時後，讓混合物緩慢升溫至室溫。攪拌至隔夜後，將混合物倒入飽和的氯化銨水溶液(100 mL)和水(100 mL)中，攪拌10 min並過濾。將濾液以乙酸乙酯萃取(2X)並將組合的有機層以硫酸鎂乾燥及縮。將殘餘物藉由矽膠層析以20%-100%乙酸乙酯-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物為無色固體(1.05 g, 39%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 1.98 (td, *J* = 9, 3 Hz, 2 H), 2.46-2.54 (m, 2 H), 3.72 (quin, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.68 (br s, 1 H)。

B. (*順式*)-3-胺基-1-甲基環丁醇鹽酸鹽



於(*順式*)-3-羥基-3-甲基環丁基)胺甲酸第三丁基酯(中間物67B)(1.04 g, 5.17 mmol)之甲醇(18.45 mL)溶液中加入4N HCl之二噁烷溶液(5.81 mL, 23.3 mmol)。將混合物攪拌至隔夜，加入更多的4N HCl之二噁烷溶液(1.30 mL, 5.17 mmol)，及三小時後，真空移除溶劑。將生成的殘餘物再溶解並以二噁烷和乙醚濃縮，得到標題化合物(786 mg, 99%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.14-1.24 (m, 3 H), 1.88 (t, *J* = 10 Hz, 2 H), 2.10-2.20 (m, 2 H), 3.42-3.55 (m, 1 H), 4.85 (s, 1 H)。

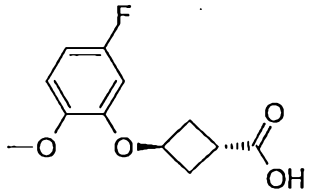
中間物 68：外消旋 2-((*反式*)-5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基)丙-2-醇鹽酸鹽



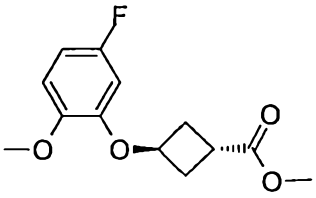
於2-((*反式*)-5-(二苯甲基胺基)四氫-2H-哌喃-2-基)丙-2-醇(中間物34I)(265 mg, 0.781 mmol)和EtOH(7 mL)中於N_2氣壓下加入20%氫氧化鈀(137 mg, 0.195 mmol)，並將容器排空氣體及通入N_2及然後於40 psi H_2下攪拌24 h。將容器排空氣體及通入N_2並將混合物經由矽藻土墊過濾及以EtOH和EtOAc清洗。於濾液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(1 mL, 4 mmol)。將混合物濃縮，得到標題化合物為白色泡沫(147 mg, 96%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.98 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.24-1.38 (m, 1 H), 1.41-1.54 (m, 1 H), 1.75 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 2.06 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 2.87-3.04 (m, 2 H), 3.22 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 3.95-4.07 (m, 1 H)；

LC-MS (ES-MS) M+H = 160.

中間物69：(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸

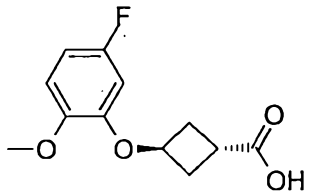


A. (*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(6.14 g, 23.4 mmol)加到2-甲氧基-5-氟酚(2.25 g, 15.6 mmol)之四氫呋喃(40 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(2.44 g, 18.7 mmol)，接著加入DIAD(4.6 mL, 23 mmol)。然後將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天，並以水和EtOAc稀釋。將混合物分溶，並以EtOAc萃取水層。將有機層以水清洗，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以30%-70% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物為無色濃稠油狀物(3.6 g, 91%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.52-2.64 (m, 2 H), 2.74-2.83 (m, 2 H), 3.15-3.27 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.90 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.48 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.62 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6.81 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES)波鋒在T = 0.78 min。

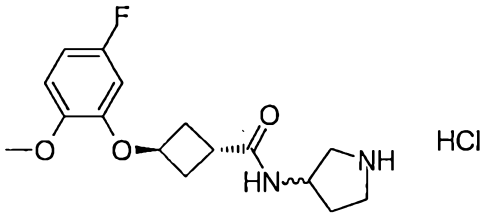
B. (*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸



(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物69A)(3.70 g, 14.6 mmol)之THF(20 mL)溶液中加入LiOH(1.83 g, 43.7 mmol)之水溶液(10 mL)。3 h後，將混合物以濃HCl調整至pH = 5，並以過濾收集所生成的固體及然後與MeOH共沸，得到標題化合物(2.51 g, 72%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.36-2.46 (m, 2 H), 2.69 (ddd, *J* =

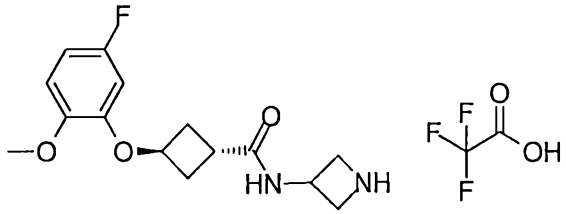
13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.11 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.84 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.55-6.65 (m, 2 H), 6.89 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 239.

中間物 70：外消旋(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(吡咯啶-3-基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽

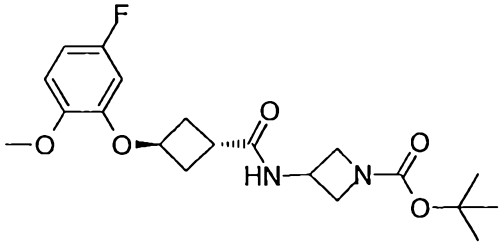


於3-((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(實例143)(90 mg, 0.22 mmol)之DCM(1 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(3 mL, 12 mmol)。將混合物攪拌2 h並真空移除溶劑，得到標題化合物(786 mg, 99%)為淡褐色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.98-2.09 (m, 1 H), 2.26-2.38 (m, 1 H), 2.38-2.49 (m, 2 H), 2.61-2.71 (m, 2 H), 3.09-3.18 (s, 1 H), 3.20-3.29 (m, 1 H), 3.30-3.40 (m, 2 H), 3.42-3.57 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.37-4.42 (m, 1 H), 4.81-4.90 (m, 1 H), 6.55 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.58-6.66 (m, 1 H), 6.92 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8.32 (br s, 1 H)；LC-MS (ES-MS) M+H = 309.

中間物71：(*反式*)-*N*-(吖啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺，三氟乙酸鹽



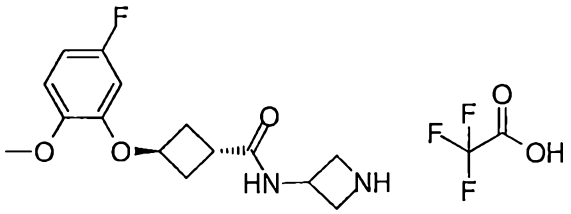
A. 3-((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-羧酸第三丁基酯



於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(120 mg,

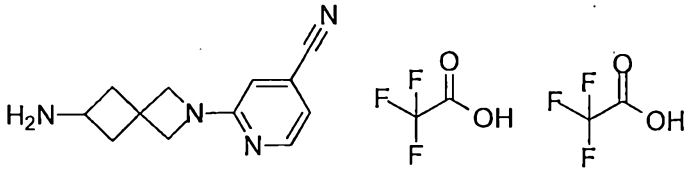
0.50 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(228 mg, 0.599 mmol))和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 3-胺基吖啶-1-羧酸第三丁酯(103 mg, 0.599 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水稀釋並以 EtOAc 萃取。將有機萃取液以水和食鹽水清洗，以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 20%-60% EtOAc/EtOH (3/1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物為白色泡沫(171 mg, 87%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (s, 9 H), 2.48-2.52 (m, 2 H), 2.69-2.73 (m, 2 H), 2.95-3.05 (m, 1 H), 3.72 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.25 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.59-4.68 (m, 1 H), 4.91 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.25-6.31 (m, 1 H), 6.46 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 6.55-6.62 (m, 1 H), 6.77 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 395.

B. (*反式*)-*N*-(吖啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺，三氟乙酸鹽

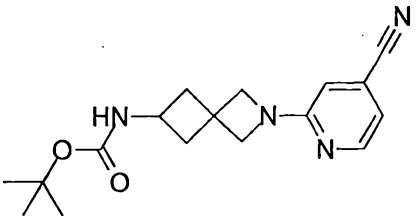


於經攪拌的3-((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-羧酸第三丁基酯(中間物71A)(171 mg, 0.434 mmol)之DCM(2 mL)溶液中加入三氟乙酸(2.0 mL, 26 mmol)。1 h後，真空移除溶劑並以乙醚濕磨，得到標題化合物為白色固體(181 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.36-2.51 (m, 2 H), 2.60-2.75 (m, 2 H), 3.07-3.18 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.14-4.22 (m, 2 H), 4.24-4.34 (m, 2 H), 4.61-4.69 (m, 1 H), 4.80-4.89 (m, 1 H), 6.55 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.61 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 6.92 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 295.

中間物72：2-(6-胺基-2-氮螺環[3.3]庚-2-基)異菸鹼甲腈，二-三氟乙酸鹽

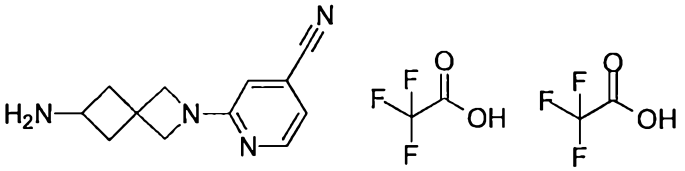


A. (2-(4-氰基吡啶-2-基)-2-氮螺環[3.3]庚-6-基)胺甲酸第三丁酯



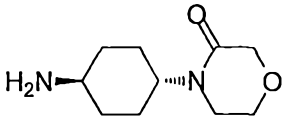
於 2-氮螺環[3.3]庚-6-基胺甲酸第三丁酯(212 mg, 1.00 mmol)和 2-氟異菸鹼甲腈(183 mg, 1.50 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.35 mL, 2.0 mmol)。將混合物加熱至 100°C 歷時 3 h，冷卻，以水稀釋並以 EtOAc 萃取。將有機萃取液以水清洗，以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 20%-60% EtOAc/EtOH (3/1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(245 mg, 78%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (s, 9 H), 2.04-2.14 (m, 2 H), 2.59-2.67 (m, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 4.04-4.11 (m, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 4.61-4.71 (m, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 6.72 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 315.

B. 2-(6-胺基-2-氮螺環[3.3]庚-2-基)異菸鹼甲腈, 二-三氟乙酸鹽

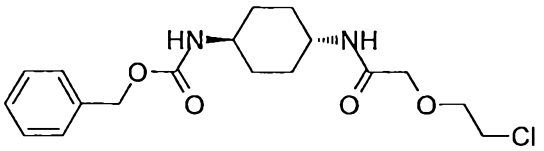


於攪拌的(2-(4-氰基吡啶-2-基)-2-氮螺環[3.3]庚-6-基)胺甲酸第三丁酯(中間物72A)(245 mg, 0.779 mmol)之DCM(2 mL)溶液中加入三氟乙酸(2.0 mL, 26 mmol)。1 h後，真空移除溶劑並以乙醚濕磨，得到標題化合物為淡黃色固體(413 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.38-2.46 (m, 2 H), 2.68-2.75 (m, 2 H), 3.71-3.80 (m, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 6.93-6.96 (m, 1 H), 6.98 (t, *J* = 1 Hz, 1 H), 8.12 (dd, *J* = 6, 1 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 215.

中間物73：4-((反式)-4-胺基環己基)嗎福啉-3-酮

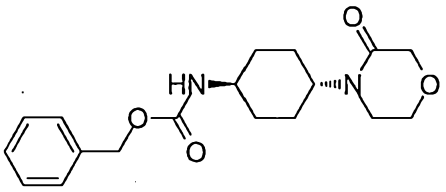


A. ((*反式*)-4-(2-(2-氯乙氧基)乙醯胺基)環己基)胺甲酸苯甲基酯



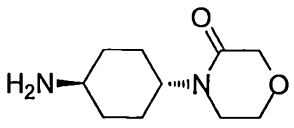
於 2-(2-氯乙氧基)乙醯氯(958 mg, 6.11 mmol)和((*反式*)-4-胺基環己基)胺甲酸苯甲基酯(1.38 g, 5.55 mmol)之 THF 溶液(30 mL)中於室溫加入三乙胺(1.12 g, 11.1 mmol)。攪拌至隔夜後，將有機層以 $CHCl_3$ 處理，以水清洗，以 $MgSO_4$ 乾燥並濃縮，得到標題化合物為淡黃色固體(1.90 g, 93%)，其使用時無進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.18-1.38 (m, 4 H), 1.71-1.84 (m, 4 H), 3.20-3.32 (m, 1 H), 3.49-3.58 (m, 1 H), 3.70-3.74 (m, 2 H), 3.77-3.81 (m, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 7.28-7.40 (m, 5 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 369.

B. ((*反式*)-4-(3-側氧嗎福啉基)環己基)胺甲酸苯甲基酯



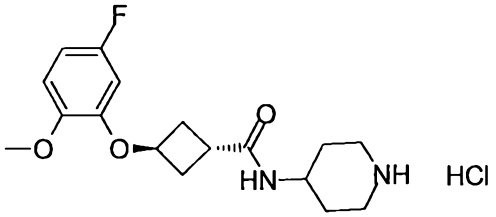
將含有((*反式*)-4-(2-(2-氯乙氧基)乙醯胺基)環己基)胺甲酸苯甲基酯(中間物73A)(1.88 g, 5.10 mmol)和碳酸銫(2.49 g, 7.65 mmol)之乙腈溶液(60 mL)加熱回流。攪拌至隔夜後，將反應冷卻，真空移除溶劑並將殘餘的固體以$CHCl_3$處理，接著小心地以飽和$NaHSO_4$水溶液進行驟冷。將有機層分離並以$CHCl_3$萃取水層。將組合的有機層以$MgSO_4$乾燥及濃縮，並將殘餘物於矽膠上以0%-15% MeOH-DCM梯度溶離純化，得到標題化合物為淡黃色固體(1.37 g, 81%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.31-1.22 (m, 2 H), 1.48-1.62 (m, 4 H), 1.82-1.91 (m, 2 H), 3.20-3.26 (m, 2 H), 3.26-3.32 (m, 1 H), 3.76-3.82 (m, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 4.12-4.22 (m. 1 H), 5.01 (s, 2 H), 7.27-7.39 (m, 5 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 333.

C. 4-((*反式*)-4-胺基環己基)嗎福啉-3-酮

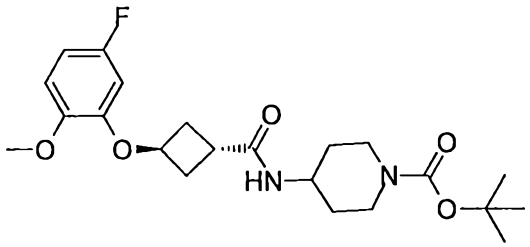


於經攪拌的((*反式*)-4-(3-側氧嗎福啉基)環己基)胺甲酸苯甲基酯(中間物73B)(1.35 g, 4.06 mmol)之甲醇(15 mL)溶液中於氮氣壓下加入10% Pd/C (864 mg, 0.812 mmol)。將反應容器於減壓下排空氣體及充入氫氣三次。將混合物置於氮氣壓下，裝配上填充氫氣的汽球並於氫氣壓下攪拌至隔夜。將混合物經由矽藻土墊過濾，以DCM清洗。將濾液蒸發至乾，得到粗的標題化合物(790 mg, 98%)為蠟狀固體，其使用時無進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.04-1.16 (m, 2 H), 1.45-1.57 (m, 4 H), 1.76-1.85 (m, 2 H), 2.42-2.53 (m, 1 H), 3.20-3.26 (m, 2 H), 3.76-3.81 (m, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 4.13-4.22 (m, 1 H)。

中間物74：(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽



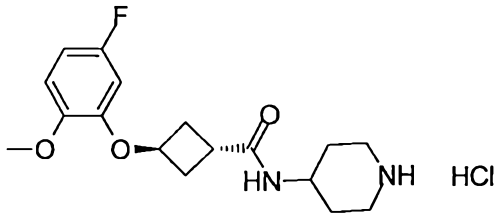
A. 4-((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(300 mg, 1.25 mmol)之 DMF(10 mL)溶液中加入 HATU(570 mg, 1.50 mmol))和 N,N-二異丙基乙基胺(0.44 mL, 2.5 mmol)。5 分鐘後，加入 4-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯(300 mg, 1.50 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡黃色泡沫狀固體(370 mg, 70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21-1.33 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.87-1.95 (m, 2 H), 2.43-2.55 (m, 2 H), 2.68-2.75 (m, 2 H), 2.81-2.90 (m, 2 H), 2.90-2.99 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.88-3.99 (m, 1 H), 3.99-4.14 (m, 2 H), 4.88-4.99 (m, 1 H), 5.29-5.33 (m, 1

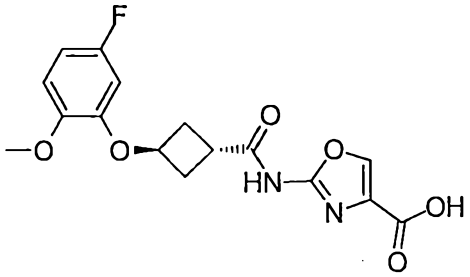
H), 6.47 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.56-6.62 (m, 1 H), 6.78 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 423.

B. (*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽



於經攪拌的4-((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(中間物74A)(370 mg, 0.876 mmol)之DCM(1.5 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(1.5 mL, 6.0 mmol)。15 min後，加入小量的MeOH用以幫助溶解。15 min後，真空移除溶劑，得到標題化合物為白色泡沫狀固體(335 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.58-1.69 (m, 2 H), 2.04-2.14 (m, 2 H), 2.32-2.45 (m, 2 H), 2.56-2.67 (m, 2 H), 3.06-3.11 (m, 3 H), 3.33-3.45 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.89-3.99 (m, 1 H), 4.83-4.92 (m, 1 H), 6.51-6.61 (m, 2 H), 6.84-6.93 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 323.

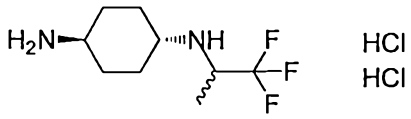
中間物 75：2-((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺基)噁唑-4-羧酸



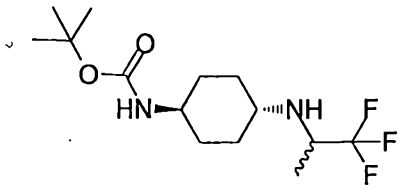
於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(340 mg, 1.42 mmol)之 DMF(12 mL)溶液中加入 HATU(646 mg, 1.70 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.49 mL, 2.8 mmol)。20 分鐘後，加入 2-胺基噁唑-4-羧酸(272 mg, 2.12 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋，並載入半製備式 HPLC(TFA 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡黃色泡沫狀固體(370 mg, 70%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.45-2.55 (m, 2 H), 2.75-2.84 (m, 2 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.85-4.92 (m, 1 H), 6.55-6.65 (m, 2 H), 6.89-6.95 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES)

M+H = 351.

中間物76：外消旋*反式-N*1-(1,1,1-三氟丙-2-基)環己烷-1,4-二胺二鹽酸鹽

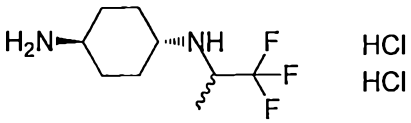


A. 外消旋(反式-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)環己基)胺甲酸第三丁酯



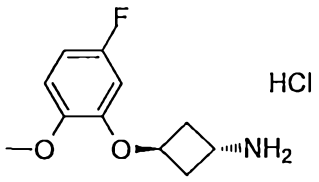
於室溫將N,N-二異丙基乙基胺(1.64 mL, 9.43 mmol)加到(*反式*-4-胺基環己基)胺甲酸第三丁酯(1.01 g, 4.71 mmol)之1,4-二噁烷溶液(7.8 mL)，接著加入1,1,1-三氟丙-2-基三氟甲磺酸鹽(1.39 g, 5.66 mmol)，並將反應混合物於70°C攪拌16 h。將反應混合物濃縮及將殘餘物藉由矽膠層析以EtOAc：己烷(1：4)溶離純化，得到標題化合物(906 mg, 59 %)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.98 (dq, *J* = 11 Hz, 2 H), 1.11 (dq, *J* = 13, 3 Hz, 2 H), 1.11 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.35 (s, 9 H), 1.66-1.82 (m, 4 H), 1.82-1.90 (m, 1 H), 2.30-2.44 (m, 1 H), 3.06-3.18 (m, 1 H), 3.28 (h, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 311。

B. 外消旋*反式-N*1-(1,1,1-三氟丙-2-基)環己烷-1,4-二胺二鹽酸鹽

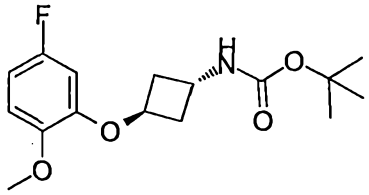


於室溫將4.0 M HCl之二噁烷溶液(7.3 mL, 29 mmol)加到(*反式*-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)環己基)胺甲酸第三丁基酯(中間物76A)(0.91 g, 2.9 mmol)之MeOH (7.3 mL)溶液中。15 h後，將反應混合物濃縮，得到標題化合物(817 mg, 94%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.26-1.70 (m, 6 H), 1.99 (br s, 3 H), 2.14 (br s, 2 H), 2.93 (br s, 1 H), 3.15 (br s, 1 H), 4.41 (br s, 1 H), 8.08 (br s, 3 H), 9.56 (br s, 1 H), 10.25 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 211.

中間物77：(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁胺鹽酸鹽

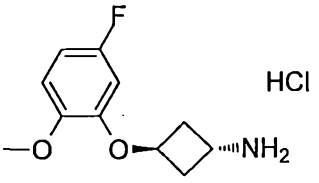


A. ((反式)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁基)胺甲酸第三丁酯



將三苯基膦(1.04 g, 3.96 mmol)加到5-氟-2-甲氧基酚(1.85 g, 10.4 mmol)之四氫呋喃溶液(10 mL)中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入((*順式*)-3-羥基環丁基)胺甲酸第三丁酯(494 mg, 2.64 mmol)，接著加入DIAD (0.77 mL, 4.0 mmol)。然後將反應混合物升溫至室溫，攪拌1周，並部分濃縮。將剩餘的物質以水和EtOAc稀釋，分溶，並以EtOAc萃取水層。將組合的有機層以水清洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以30%-80% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(601 mg, 73%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (s, 9 H), 2.34-2.46 (m, 2 H), 2.63-2.70 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.25-4.34 (m, 1 H), 4.70-4.87 (m, 2 H), 6.41 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 3 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H-Boc = 212。

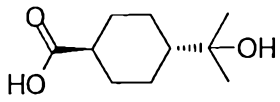
B. (*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁胺鹽酸鹽



將4.0 M HCl之二噁烷溶液(6 mL, 24 mmol)加到((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁基)胺甲酸第三丁基酯(中間物77A)(602 mg, 1.93 mmol)之DCM(2 mL)溶液中。1 h後，將反應混合物濃縮，得到標題化合物(481 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.31 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2.66 (dd, J = 7, 6 Hz, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.96-4.06 (m, 1 H), 4.94-5.01 (m, 1 H), 6.58 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.64-6.73 (m, 1 H), 6.97

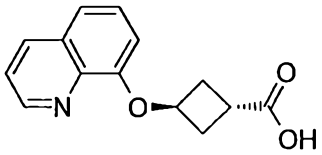
(dd, J = 9, 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 212.

中間物 78：(*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己烷羧酸

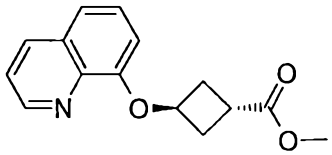


於(*反式*)-4-(甲氧基羰基)環己烷羧酸(5.00 g, 26.9 mmol)之THF(120 mL)溶液中於-20°C以將內部溫度維持在<-15°C之速度逐滴加入3 M MeMgBr之乙醚溶液(26.9 mL, 81 mmol)。將混合物緩慢升溫至室溫至隔夜及30 h後冷卻至-20°C。逐滴加入另一份的MeMgBr(4.5 mL；13.5 mmol)。讓混合物升溫至室溫至隔夜。40 h後，將混合物冷卻至0°C並緩慢加入2N HCl水溶液(50 mL)進行驟冷。進行分層，並以EtOAc萃取水層(3X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥並濃縮。將殘餘物溶於最小量Et_2O，及藉由加入己烷有產物沉澱出並以過濾收集，得到標題化合物為無色固體(4.36 g, 88%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.91-1.04 (m, 8 H), 1.08-1.17 (m, 1 H), 1.23 (qd, J = 13, 3 Hz, 2 H), 1.81 (dd, J = 13, 3 Hz, 2 H), 1.87-1.97 (m, 2 H), 2.01-2.11 (m, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 11.95 (s, 1 H)。

中間物79：(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸



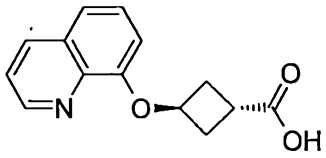
A. (*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(5.42 g, 20.7 mmol)加到喹啉-8-醇(2.00 g, 13.8 mmol)之四氫呋喃(40 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(2.15 g, 16.5 mmol)，接著加入DIAD(4.0 mL, 21 mmol)。然後將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天，並以水和EtOAc稀釋。將混合物分溶，並以EtOAc萃取水層。將有機層以水清洗，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以30%-70% EtOAc-己烷梯度

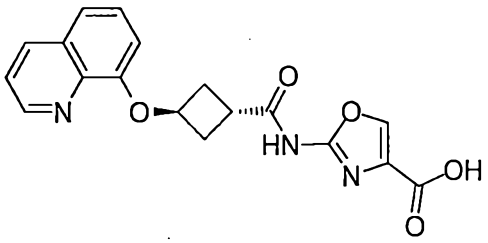
溶離純化，得到標題化合物為濃稠油狀物(2.4 g, 66%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.74-2.84 (m, 2 H), 2.86-2.96 (m, 2 H), 3.23-3.31 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 5.14-5.23 (m, 1 H), 6.91 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.41-7.52 (m, 3 H), 8.16 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.98 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 258.

B. (*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物79A)(2.35 g, 9.13 mmol)之THF(15 mL)溶液中加入LiOH(1.15 g, 27.4 mmol)之水溶液(7.5 mL)。3 h後，將混合物以檸檬酸水溶液調整至pH = 4，並以EtOAc萃取水層(3X)。將有機層組合，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將所產生的黃色固體以乙醚濕磨，得到標題化合物(1.70 g, 77%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.80-2.89 (m, 2 H), 2.94-3.05 (m, 2 H), 3.41 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 5.14-5.19 (m, 1 H), 6.92 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7.34-7.57 (m, 3 H), 8.21 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9.14 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 244.

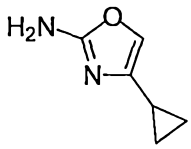
中間物80：2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噁唑-4-羧酸



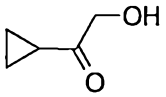
於2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噁唑-4-羧酸乙酯(實例171)(110 mg, 0.288 mmol)之THF(1.6 mL)溶液中加入LiOH(36 mg, 0.87 mmol)之水溶液(0.80 mL)。2 h後，將反應濃縮並與甲苯共沸(3X)，得到標題化合物為淡黃色固體(50 mg, 49%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.40-2.50 (m, 2 H), 2.71-2.81 (m, 2 H), 3.10-3.20 (m, 1 H), 5.03 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.98 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.41-7.58 (m, 3 H)，7.58-7.65 (m, 1 H), 8.30 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.86 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H),

11.55-12.73 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 354.

中間物81：4-環丙基噁唑-2-胺

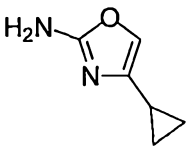


A. 1-環丙基-2-羥基乙酮



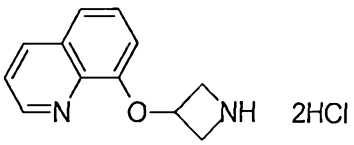
於純的2-溴-1-環丙基乙酮(2 g, 12.3 mmol)中加入1 N NaOH水溶液(12.3 mL, 12.3 mmol)。將混合物攪拌2 h及然後以EtOAc萃取(5X)。將有機層以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，得到1-環丙基-2-羥基乙酮(1.1 g, 90%)為深色液體，其使用時無進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00-1.05 (m, 2 H), 1.15-1.21 (m, 2 H), 1.87 (tt, J = 8, 5 Hz, 1 H), 3.15 (s, 1 H), 4.42 (d, J = 5 Hz, 2 H)。

B. 4-環丙基噁唑-2-胺

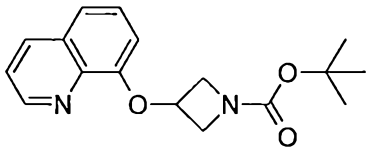


於1-環丙基-2-羥基乙酮(450 mg, 4.49 mmol)和氰胺(227 mg, 5.39 mmol)之THF(2 mL)溶液中逐滴加入2 M NaOH水溶液(2.92 mL, 5.84 mmol)。攪拌至隔夜後，將混合物部分濃縮，以水稀釋並以EtOAc(5X)及氯仿(3X)萃取。將組合的有機層以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物載入半製備式HPLC (NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(92 mg, 16%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.66-0.72 (m, 2H), 0.77-0.83 (m, 2 H), 1.66 (tt, J = 8, 5 Hz, 1 H), 4.64 (br s, 2 H), 6.92 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 125.

中間物82：8-(吖啶-3-基氧基)喹啉二鹽酸鹽

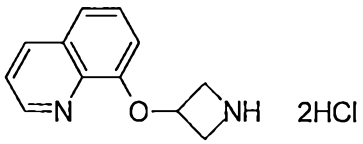


A. 3-(喹啉-8-基氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯



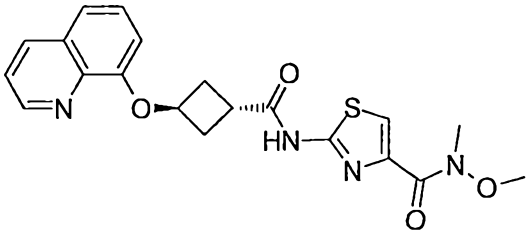
於經攪拌的3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物1)(249 mg, 0.991 mmol)和喹啉-8-醇(145 mg, 0.999 mmol)之DMF(5 mL)溶液中加入碳酸銫(360 g, 1.11 mmol)。將混合物加熱至80°C至隔夜，倒入水並以EtOAc萃取(3X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將剩餘的物質於矽膠上以0%-90% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(144 mg, 48%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.40 (s, 9 H), 3.90-3.96 (m, 2 H), 4.36-4.42 (m, 2 H), 5.17-5.22 (m, 1 H), 6.96 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.48 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 8.32-8.36 (m, 1 H), 8.87-8.90 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 301.

B. 8-(吖啶-3-基氧基)喹啉二鹽酸鹽



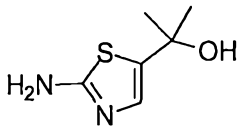
於3-(喹啉-8-基氧基)吖啶-1-羧酸第三丁基酯(中間物82A)(142 mg, 0.473 mmol)之甲醇(1 mL)溶液中加入4 M HCl之二噁烷溶液(4 mL, 16 mmol)。將混合物於室溫攪拌5 h並真空移除溶劑。將殘餘物以乙醚稀釋，並以過濾收集所生成的沉澱，得到標題化合物為白色固體(118 mg, 91%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.43-4.47 (m, 2 H), 4.67-4.74 (m, 2 H), 5.51-5.57 (m, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.87 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)，8.11-8.16 (m, 1 H), 9.14-9.19 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 201.

中間物83：*N*-甲氧基-*N*-甲基-2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-甲醯胺



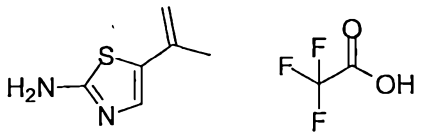
將 2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸(實例193)(97 mg, 0.26 mmol)溶於 DMF(5 mL)接著加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.23 mL, 1.3 mmol)和 HATU(120 mg, 0.32 mmol)。將反應於室溫攪拌約 5 min，並加入 *N,O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽(38 mg, 0.39 mmol)。12 h 後，將反應以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(34 mg, 31%)。LC-MS (LC-ES) M+H = 413.

中間物84：2-(2-胺基噻唑-5-基)丙-2-醇

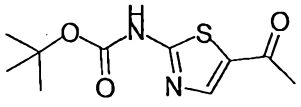


將 3 M 甲基溴化鎂之 THF 溶液(1.17 mL, 3.52 mmol)加到 1-(2-胺基噻唑-5-基)乙酮(0.10 g, 0.70 mmol)之 THF(5 mL)溶液中。3h 後，將反應混合物倒入飽和的氯化銨水溶液，並以 EtOAc 萃取。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥及於減壓下蒸發，得到標題化合物(42 mg, 36%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.39 (s, 6 H), 5.11 (s, 1 H), 6.55-6.66 (m, 3 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 159.

中間物85：5-(丙-1-烯-2-基)噻唑-2-胺，三氟乙酸鹽



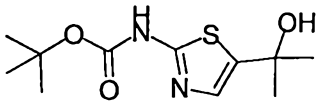
A. (5-乙醯基噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯



將 Boc-酸酐(0.86 mL, 3.7 mmol)於 0°C 加到 1-(2-胺基噻唑-5-基)乙

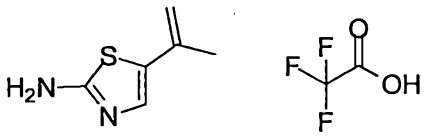
酮(0.50 g, 3.5 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.68 mL, 3.9 mmol)和DMAP (4 mg, 0.04 mmol)之 THF(10 mL)溶液中。將反應混合物升溫至室溫並攪拌至隔夜。將反應濃縮，並將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(409 mg, 48%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.47 (s, 9 H), 2.44 (s, 3 H), 8.22 (s, 1 H), 11.95 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 241.

B. (5-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯



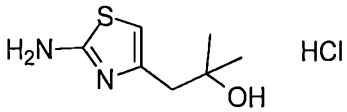
將 3 M 甲基溴化鎂之 THF 溶液(0.55 mL, 1.7 mmol)加到(5-乙醯基噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯(中間物 85A)(0.20 g, 0.83 mmol)之 THF(5 mL)溶液中。3h 後，將反應混合物倒入飽和的氯化銨水溶液，並以 EtOAc 萃取。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥及於減壓下蒸發。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(150 mg, 68%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.44 (s, 15 H), 3.29 (s, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 257.

C. 5-(丙-1-烯-2-基)噻唑-2-胺, 三氟乙酸鹽

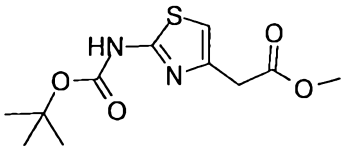


將三氟乙酸(0.46 mL, 6.0 mmol)加到冷卻至0°C的(5-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯(中間物85B)(155 mg, 0.600 mmol)之DCM(5 mL)溶液中。讓反應升溫至室溫至隔夜並濃縮。將生成的殘餘物以己烷濕磨，得到標題化合物(80 mg, 36%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.98 (s, 3 H), 4.96 (d, J = 11 Hz, 2 H), 7.20 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 141.

中間物86：1-(2-胺基噻唑-4-基)-2-甲基丙-2-醇鹽酸鹽

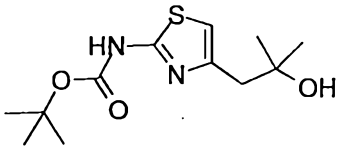


A. 2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)噻唑-4-基)乙酸甲酯



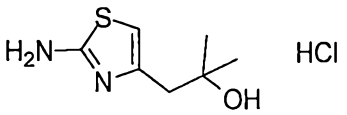
將 Boc-酸酐(1.53 mL, 6.6 mmol)於 0°C 加到 2-(2-胺基噻唑-4-基)乙酸甲酯(1.08 g, 6.28 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(1.21 mL, 6.91 mmol)和 DMAP(8 mg, 0.06 mmol)之 THF(20 mL)溶液中。將反應混合物升溫至室溫並攪拌至隔夜，然後加熱至 90°C。2 h 後，將反應濃縮，並將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(1.35 g, 79%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.44 (s, 9 H), 1.96 (s, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 6.89 (s, 1 H), 11.39 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 271.

B. (4-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯



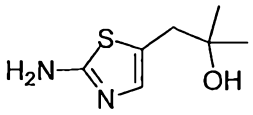
將 3 M 甲基溴化鎂之 THF 溶液(0.98 mL, 2.9 mmol)加到 2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)噻唑-4-基)乙酸甲酯(中間物 86A)(0.20 g, 0.73 mmol)之 THF(5 mL)溶液中。1 h 後，將反應混合物濃縮，並將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(159 mg, 73%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.04 (s, 6 H), 1.44 (s, 9 H), 3.57 (s, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 11.38 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 271.

C. 1-(2-胺基噻唑-4-基)-2-甲基丙-2-醇鹽酸鹽

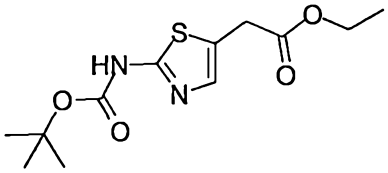


於(4-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁基酯(中間物 86B)(159 mg, 0.582 mmol)之DCM(2 mL)溶液中加入4 M HCl之二噁烷溶液(0.29 mL, 1.2 mmol)。將混合物於室溫攪拌1 h並真空移除溶劑。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(120 mg, 99%)。 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.10 (s, 6 H), 3.63 (s, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 9.31 (br s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 173.

中間物87：1-(2-胺基噻唑-5-基)-2-甲基丙-2-醇

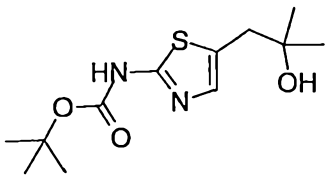


A. 2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)噻唑-5-基)乙酸乙酯



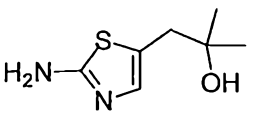
將 Boc-酸酐(1.18 mL, 5.07 mmol)於 0°C 加到 2-(2-胺基噻唑-5-基)乙酸乙酯(900 mg, 4.83 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.93 mL, 5.3 mmol)和 DMAP(6 mg, 0.05 mmol)之 THF(20 mL)溶液中。將反應混合物升溫至室溫。2 h 後，將反應濃縮，並將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(1.01 g, 72%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.17 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.52 (s, 2 H), 4.07 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 11.26 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 285.

B. (5-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯



將 3 M 甲基溴化鎂之 THF 溶液(2.33 mL, 6.98 mmol)加到 2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)噻唑-5-基)乙酸乙酯(中間物 87A)(0.20 g, 0.70 mmol)之 THF(5 mL)溶液中。1 h 後，將反應混合物濃縮，並將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(159 mg, 73%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.05 (s, 6 H), 1.44 (s, 9 H), 2.71 (s, 2 H), 4.49 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 11.08 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES)波鋒在 T = 0.65 min.

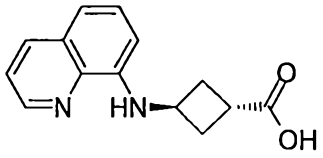
C. 1-(2-胺基噻唑-5-基)-2-甲基丙-2-醇



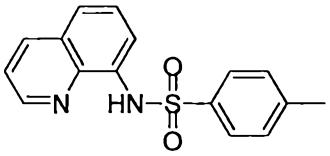
將三氟乙酸(0.36 mL, 4.7 mmol)加到於0°C冷卻的(5-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯(中間物87B)(0.128 g, 0.470 mmol)之

DCM(5 mL)溶液中。將反應混合物升溫至室溫。攪拌至隔夜後，移除溶劑，並將殘餘物藉由加入飽和的$NaHCO_3$水溶液鹼化至pH = 9。以乙酸乙酯萃取水層(3X)，並將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥及蒸發，得到標題化合物(21 mg, 26%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.04 (s, 6 H), 2.57 (s, 2 H), 4.35 (s, 1 H), 6.53 (s, 2 H), 6.56 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 173.

中間物88：(*反式*)-3-(喹啉-8-基胺基)環丁烷羧酸

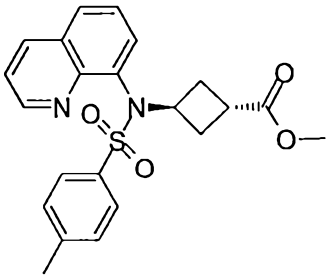


A. 4-甲基-*N*-(喹啉-8-基)苯磺醯胺



將喹啉-8-胺(1.00 g, 6.94 mmol)和甲苯磺醯氯(1.98 g, 10.4 mmol)之吡啶(15 mL)溶液以微波於 130°C 加熱 10 min。將反應混合物倒入水(100 mL)，並經由真空過濾收集固體及乾燥，得到標題化合物(1.88 g, 90%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.23 (m, 3 H), 7.25 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 7.45-7.49 (m, 1 H), 7.53-7.58 (m, 1 H), 7.59-7.67 (m, 2 H), 7.77 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 8.32 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 8.81-8.86 (m, 1 H), 9.84 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 299.

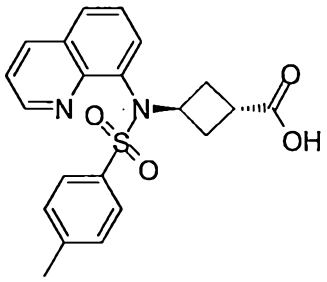
B. (反式)-3-(4-甲基-N-(喹啉-8-基)苯基亞磺醯胺基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(0.948 g, 3.61 mmol)加到4-甲基-*N*-(喹啉-8-基)苯磺醯胺(中間物88A)(1.08 g, 3.61 mmol)之四氫呋喃 (30 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入3-羥基環丁烷羧酸甲酯(0.35 mL, 3.0 mmol)，接著加入DIAD (0.70 mL, 3.6 mmol)。然後將反應混合物升溫至室溫，

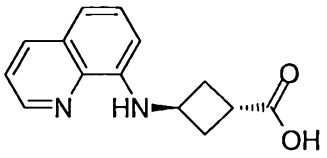
攪拌至隔夜，並以水和EtOAc稀釋。將混合物分溶，並以EtOAc萃取水層。將有機層以水清洗，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(0.691 g, 56%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.79-1.93 (m, 1 H), 2.04 (dt, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 2.25-2.36 (m, 1 H), 2.36-2.46 (m, 4 H), 2.66-2.76 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 4.97 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7.49-7.59 (m, 4 H), 7.65 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.06 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 8.41 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 8.71 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 411.

C. (*反式*)-3-(4-甲基-*N*-(喹啉-8-基)苯基亞磺醯胺基)環丁烷羧酸



將氫氧化鋰(403 mg, 16.8 mmol)之水(5 mL)溶液加到(*反式*)-3-(4-甲基-*N*-(喹啉-8-基)苯基亞磺醯胺基)環丁烷羧酸甲酯(中間物88B)(690 mg, 1.68 mmol)之THF溶液中(15 mL)。3 h後，將反應混合物使用飽和的檸檬酸水溶液調整至pH 4，並以EtOAc萃取水層(3X)。將組合的有機層以Na_2SO_4乾燥並蒸發，得到標題化合物(666 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.11-1.16 (m, 1 H), 1.69-1.74 (m, 1 H), 1.74-1.82 (m, 1 H), 1.91-1.98 (m, 1 H), 2.18-2.24 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 4.83-4.92 (m, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7.45-7.53 (m, 4 H), 7.61 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.38 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.65-8.69 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 397.

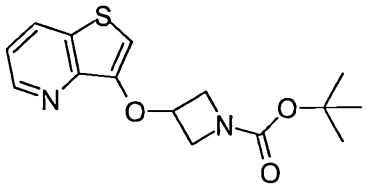
D. (*反式*)-3-(喹啉-8-基胺基)環丁烷羧酸



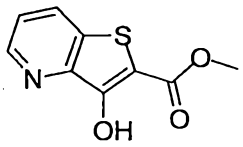
於110°C攪拌(*反式*)-3-(4-甲基-*N*-(喹啉-8-基)苯基亞磺醯胺基)環丁烷羧酸(中間物88C)(666 mg, 1.68 mmol)溶於濃H_2SO_4水溶液(0.38 mL,

71 mmol)之溶液。2 h後，將反應混合物使用1M NaOH水溶液調整至中性pH，並以EtOAc萃取水層(3X)。將組合的有機層以Na_2SO_4乾燥並蒸發，得到標題化合物(326 mg, 80%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.24-2.34 (m, 2 H), 2.60-2.69 (m, 2 H), 3.02-3.11 (m, 1 H), 4.12-4.22 (m, 1 H), 6.50-6.53 (m, 1 H), 6.58-6.62 (m, 1 H), 7.06-7.11 (m, 1 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 7.48-7.54 (m, 1 H), 8.19-8.24 (m, 1 H), 8.72-8.77 (m, 1 H), 12.03 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 243.

中間物89：3-(噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯

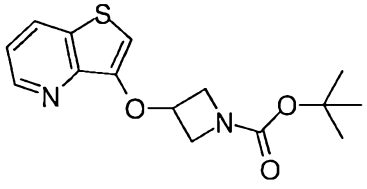


A. 3-羥基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯



於3-氯吡啶甲酸甲酯(1.0 g, 5.8 mmol)和第三丁醇鈉(1.23 g, 12.8 mmol)之DMF(12 ml)溶液中加入巰基乙酸甲酯(0.62 ml, 7.0 mmol)，並將此混合物加熱至65°C至隔夜。讓反應冷卻，並劇烈攪拌混合物及以水稀釋。以過濾收集所生成的沉澱並真空乾燥，得到標題化合物為黃色固體(55 mg, 9%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.82 (s, 3 H), 7.32 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.51 (d, *J* = 4 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 210.

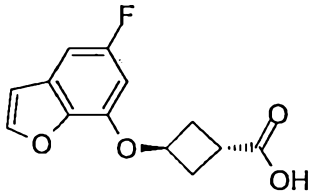
B. 3-(噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯



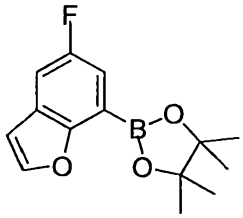
於經攪拌的3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物1)(107 mg, 0.426 mmol)和3-羥基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯(中間物89A)(75 mg, 0.36 mmol)之DMF(0.8 mL)溶液中加入碳酸銫(140 g, 0.430

mmol)。將混合物加熱至110°C至隔夜，倒入水並以EtOAc萃取(3X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將剩餘的物質於矽膠上以30%-90% EtOAc-庚烷梯度溶離純化，得到一物質，將其進一步於逆相矽膠上以5%-95%乙腈-水(TFA添加劑)梯度溶離純化。將適合的溶離份濃縮，並將生成的物質以乙酸乙酯稀釋及以飽和的碳酸氫鈉水溶液和食鹽水清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(50 mg, 46%)為黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (s, 9 H), 4.14-4.23 (m, 2 H), 4.38 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 2 H), 5.01-5.12 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 8.42 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.90 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 307.

中間物90：(*反式*)-3-((5-氟苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷羧酸

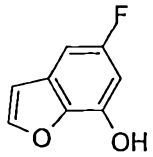


A. 2-(5-氟苯并呋喃-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷



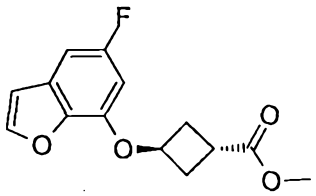
將 7-溴-5-氟苯并呋喃(0.25 g, 1.16 mmol)、雙(頻哪醇并)二硼(0.354 g, 1.40 mmol)、乙酸鉀(0.285 g, 2.91 mmol)及 $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 接合物(0.095 g, 0.12 mmol)置於 DMSO(3.0 ml)中攪拌。將反應溶液脫氣及通入氮氣並加熱至 85°C。5 h 後，讓反應冷卻至隔夜，並以乙酸乙酯稀釋及以水和食鹽水清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將此物質藉由矽膠層析以 10%-60%乙酸乙酯之庚烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(237 mg, 78%)為白色晶體固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (s, 12 H), 6.73 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 263.

B. 5-氟苯并呋喃-7-醇



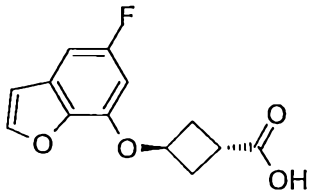
於2-(5-氟苯并呋喃-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷(中間物90A)(0.23 g, 0.88 mmol)之乙醇(1.0 ml)溶液中於0°C加入30% H_2O_2之水溶液(0.1 ml, 1 mmol)。2 h後，將反應以10% $Na_2S_2O_3$水溶液進行驟冷，以水稀釋並以乙酸乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(86 mg, 64%)為油狀物，其使用時無進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 6.55 (dd, J = 11, 3 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 2 Hz, 1 H), 10.52 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 153.

C. (*反式*)-3-((5-氟苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷羧酸甲酯



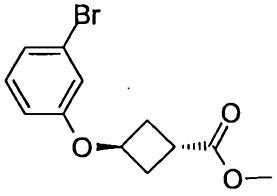
將三苯基膦(161 mg, 0.615 mmol)加到5-氟苯并呋喃-7-醇(中間物90B)(85 mg, 0.56 mmol)之四氫呋喃(0.6 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(87 mg, 0.67 mmol)，接著加入DIAD(0.12 mL, 0.62 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌5天，並以水和EtOAc稀釋。將混合物分溶，並以EtOAc萃取水層。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以10%-50% EtOAc-庚烷梯度溶離純化，得到標題化合物(71 mg, 48%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.54-2.67 (m, 2 H), 2.81 (qd, J = 7, 4 Hz, 2 H), 3.19-3.28 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 6.41 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 1 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 265.

D. (*反式*)-3-((5-氟苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷羧酸



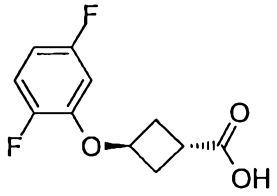
於(*反式*)-3-((5-氟苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物90C)(70 mg, 0.27 mmol)之THF(2 mL)溶液中加入LiOH(17 mg, 0.40 mmol)之水溶液(0.5 mL)。攪拌至隔夜後，將反應濃縮。將殘餘物以1N HCl水溶液處理並以EtOAc萃取(3X)。將組合的有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(72 mg, 定量的)為白色固體。LC-MS (LC-ES) M-H = 249.

中間物91：(*反式*)-3-(3-溴苯氧基)環丁烷羧酸甲酯

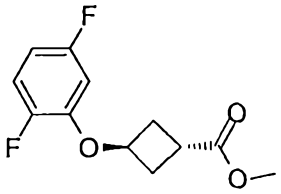


將三苯基膦(364 mg, 1.39 mmol)加到3-溴酚(200 mg, 1.16 mmol)之四氫呋喃(1.2 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(181 mg, 1.39 mmol)，接著加入DIAD(0.25 mL, 1.3 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天，並以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以10%-60% EtOAc-庚烷梯度溶離純化，得到標題化合物(265 mg, 80%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40-2.51 (m, 2 H), 2.74 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.14-3.25 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.88 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.05-7.18 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 285, 287 (Br模式)。

中間物92：(*反式*)-3-(2,5-二氟苯氧基)環丁烷羧酸

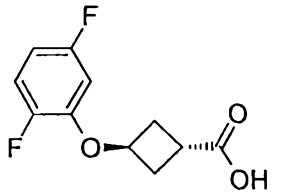


A. (反式)-3-(2,5-二氟苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



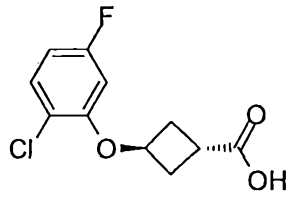
將三苯基膦(484 mg, 1.85 mmol)加到2,5-二氟酚(0.2 g, 1.537 mmol)之四氫呋喃(1.7 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(240 mg, 1.85 mmol)，接著加入DIAD(0.35 mL, 1.8 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天，並以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以10%-60% EtOAc-庚烷梯度溶離純化，得到標題化合物(236 mg, 63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.48-2.59 (m, 2 H), 2.76 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.16-3.26 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.90 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.49-6.63 (m, 2 H), 7.02 (ddd, *J* = 10, 9, 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 243.

B. (*反式*)-3-(2,5-二氟苯氧基)環丁烷羧酸

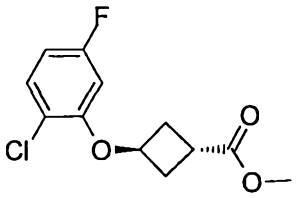


於(*反式*)-3-(2,5-二氟苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物92A)(230 mg, 0.950 mmol)之THF(4 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)溶液中加入LiOH(68 mg, 2.85 mmol)。攪拌至隔夜後，將反應濃縮。將殘餘物置於水中處理及以6 N HCl水溶液處理直到沉澱開始形成。以過濾收集固體並真空乾燥，得到標題化合物(185 mg, 85%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.29-2.40 (m, 2 H), 2.68 (qd, *J* = 7, 5 Hz, 2 H), 3.05-3.15 (m, 1 H), 4.89 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.70-6.80 (m, 1 H), 6.86 (ddd, *J* = 10, 7, 3 Hz, 1 H), 7.26 (ddd, *J* = 11, 9, 6 Hz, 1 H), 12.34 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 227.

中間物93：(反式)-3-(2-氯-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸鋰

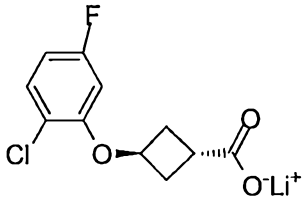


A. (*反式*)-3-(2-氯-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(430 mg, 1.64 mmol)加到2-氯-5-氟酚(200 mg, 1.37 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(213 mg, 1.64 mmol)，接著加入DIAD(0.32 mL, 1.6 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天，並以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以10%-50% EtOAc-庚烷梯度溶離純化，得到標題化合物(264 mg, 64%)為黃色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.50-2.61 (m, 2 H), 2.78 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.18-3.28 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.91 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.49 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.63 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 259, 261 (Cl模式)。

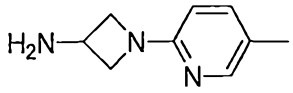
B. (*反式*)-3-(2-氯-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸鋰



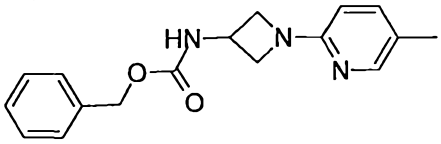
於(*反式*)-3-(2-氯-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物93A)(245 mg, 0.947 mmol)之THF(4 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)溶液中加入LiOH(68 mg, 2.84 mmol)。攪拌至隔夜後，將反應濃縮，得到標題化合物(248 mg, 定量的) 為白色固體，以粗物質來使用。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.03-2.15 (m, 2 H), 2.53-2.66 (m, 3 H), 4.81-4.92 (m, 1 H), 6.69 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 6.80 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS

(LC-ES) M-H = 243, 245 (Cl模式)。

中間物94：1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-胺

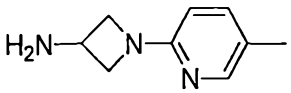


A. (1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸苯甲基酯



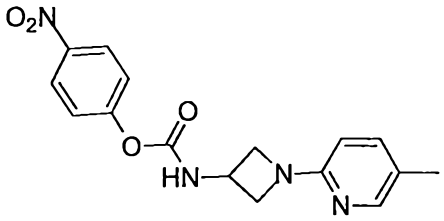
於吖啶-3-基胺甲酸苯甲基酯(1.24 g, 6.00 mmol)和2-氯-5-甲基吡啶(638 mg, 5.00 mmol)之甲苯(8 mL)溶液中加入第三丁醇鈉(577 mg, 6.00 mmol)，接著加入BINAP (78 mg, 0.13 mmol)和$Pd_2(dba)_3$(73 mg, 0.080 mmol)。將生成的混合物加熱至70°C至隔夜。讓反應冷卻，加入乙醚並以食鹽水清洗混合物(3X)。以乙醚萃取清洗液，並將有機層組合及以$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮及於矽膠上以20%至85% EtOAc之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(640 mg, 43%)為淡黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.21 (s, 3 H), 3.79 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4.35 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.70 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 5.25 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.28 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.29-7.42 (m, 6 H), 7.91-8.00 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 298.

B. 1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-胺



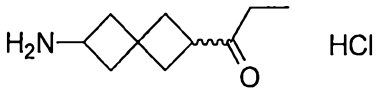
於氮氣壓下將碳上鈀(379 mg, 0.356 mmol)加到(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸苯甲基酯(中間物94A)(0.530 g, 1.78 mmol)之EtOAc(5 mL)和MeOH(15 mL)溶液中。將反應容器裝配上氫氣球，並將容器重複排空氣體及充入氫氣，然後於氫氣壓下攪拌6 h。將容器重複排空氣體及充入氮氣，經由矽藻土過濾並濃縮，得到標題化合物(417 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.30 (s, 3 H), 4.29-4.41 (m, 3 H), 4.60-4.69 (m, 2 H), 6.88 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.90 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 164.

中間物95：4-硝基苯基(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸酯

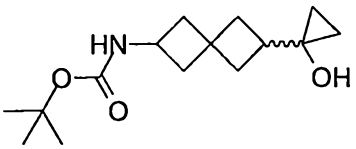


於4-硝基苯基氯甲酸酯(278 mg, 1.38 mmol)和1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-胺(中間物94)(150 mg, 0.919 mmol)之DCM(5 mL)溶液中於0°C加入吡啶(0.11 mL, 1.4 mmol)，並讓混合物升溫至室溫。3 h後，以過濾收集所生成的固體並以DCM和乙腈清洗，得到標題化合物為白色固體(113 mg, 38%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.22 (s, 3 H), 4.74-4.79 (m, 4 H), 4.81-4.91 (m, 1 H), 6.53 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 7.61-7.69 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.92 (br s, 1 H), 8.27 (d, *J* = 9 Hz, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 329.

中間物96：外消旋1-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)丙-1-酮鹽酸鹽

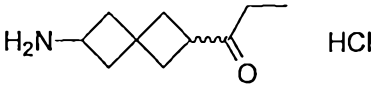


A. 外消旋(6-(1-羥基環丙基)螺[3.3]庚-2-基)胺甲酸第三丁基酯



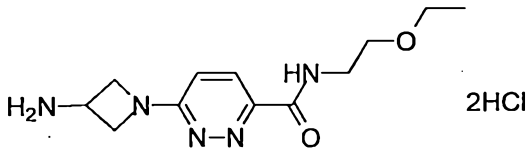
於經攪拌的6-((第三丁氧基羰基)胺基)螺[3.3]庚烷-2-羧酸甲酯(500 mg, 1.87 mmol)和異丙醇鈦(IV)(0.11 mL, 0.37 mmol)之乙醚溶液(7 mL)中於30 min內加入3 M乙基溴化鎂之乙醚溶液(1.86 mL, 5.57 mmol)(使用水浴保持溫度避免升溫)。1 h後，將反應倒入水，並於0°C加入10%硫酸水溶液直到混合物澄清。以EtOAc萃取混合物並將組合的有機層以水、食鹽水清洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾及然後濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%至60% EtOAc之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(62 mg, 12%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.40-0.50 (m, 2 H), 0.66-0.75 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.70-1.97 (m, 6 H), 2.02-2.13 (m, 1 H), 2.18-2.42 (m, 2 H), 2.44-2.56 (m, 1 H), 4.00 (br s, 1 H), 4.61 (br s, 1 H.

B. 外消旋1-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)丙-1-酮鹽酸鹽

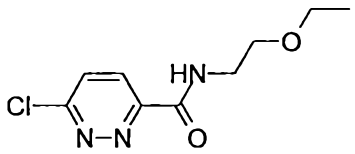


於(6-(1-羥基環丙基)螺[3.3]庚-2-基)胺甲酸第三丁酯(中間物96A)(62 mg, 0.23 mmol)之DCM(1 mL)溶液中於0°C加入4 M HCl之二噁烷溶液(1 mL, 4 mmol)。將混合物於室溫攪拌1 h並於室溫真空移除溶劑，得到標題化合物(56 mg, 定量的)，將其以粗物質使用。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.03 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.15-2.39 (m, 6 H), 2.44 (q, J = 7 Hz, 2 H), 2.55 (ddd, J = 12, 7, 5 Hz, 1 H), 3.24-3.33 (m, 1 H), 3.58-3.72 (m, 2 H)。

中間物97：6-(3-胺基吖啶-1-基)-*N*-(2-乙氧基乙基)嗒吡-3-甲醯胺二鹽酸鹽

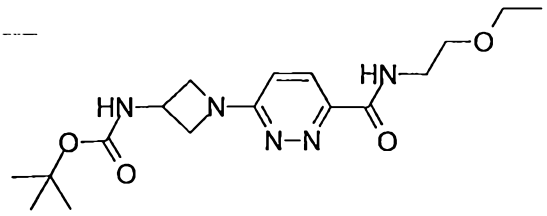


A. 6-氯-*N*-(2-乙氧基乙基)嗒吡-3-甲醯胺



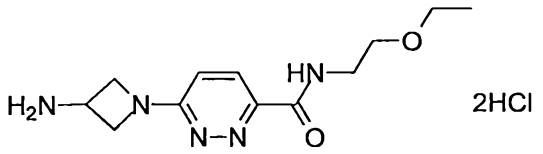
於6-氯嗒吡-3-羧酸(430 mg, 2.71 mmol)和2-乙氧肌乙胺(508 mg, 5.70 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(1.73 mL, 2.71 mmol)。將混合物攪拌至隔夜，以水進行驟冷 10 min 並以 EtOAc 萃取。將組合的有機層以水和食鹽水清洗，以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及然後濃縮，得到標題化合物(536 mg, 86%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17-1.30 (m, 3 H), 3.57 (q, J = 7 Hz, 2 H), 3.61-3.68 (m, 2 H), 3.70-3.79 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.37 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 230.

B. (1-(6-((2-乙氧基乙基)胺甲醯基)嗒吡-3-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



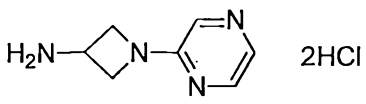
於帶有吖啶-3-基胺甲酸第三丁基酯鹽酸鹽(360 mg, 2.09 mmol)之乙腈(15 mL)溶液的反應小瓶中加入6-氯-*N*-(2-乙氧基乙基)嗒吡-3-甲醯胺(中間物97A)(480 mg, 2.09 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.55 mL, 3.1 mmol)。將混合物於105°C加熱至隔夜，冷卻並濃縮。將生成的殘餘物於矽膠上以5%-25% MeOH之DCM溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(535 mg, 70%)為淡黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.21 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 3.52-3.68 (m, 6 H), 4.06 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 4.49 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.62 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J* = 9 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 366.

C. 6-(3-胺基吖啶-1-基)-*N*-(2-乙氧基乙基)嗒吡-3-甲醯胺二鹽酸鹽

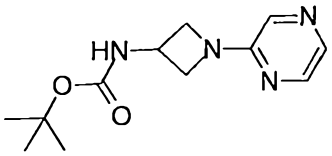


於(1-(6-((2-乙氧基乙基)胺甲醯基)嗒吡-3-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物97B)(535 mg, 1.46 mmol)之DCM(2 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(3 mL, 12 mmol)。將混合物於室溫攪拌2並真空移除溶劑，得到標題化合物為淡褐色固體(388 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.20 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 3.50-3.64 (m, 6 H), 4.41-4.49 (m, 1 H), 4.58 (ddd, *J* = 11, 5, 1 Hz, 2 H), 4.79-4.88 (m, 2 H), 7.61 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 8.32 (d, *J* = 10 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 266.

中間物98：1-(吡啉-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

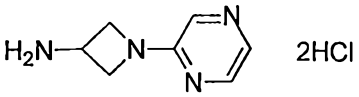


A. (1-(吡啡-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



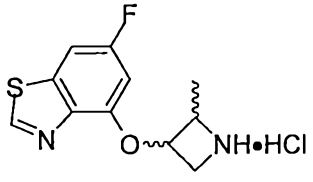
於帶有吖啶-3-基胺甲酸第三丁酯鹽酸鹽(902 mg, 5.24 mmol)之乙腈(15 mL)溶液的反應小瓶中加入2-氯吡啡(600 mg, 5.24 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(1.37 mL, 7.86 mmol)。將混合物加熱至100°C歷時1 h，加熱至90°C至隔夜，冷卻並濃縮。將生成的殘餘物於矽膠上以5%-20% MeOH之DCM溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(595 mg, 45%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.47 (s, 9 H), 3.94 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4.38 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.58 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7.83 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 2 H), 8.03 (dd, *J* = 3, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 251.

B. 1-(吡啡-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

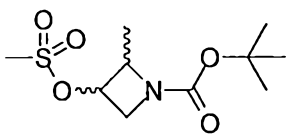


於(1-(吡啡-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物98A)(590 mg, 2.36 mmol)之DCM(2 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(3 mL, 12 mmol)。將混合物於室溫攪拌1.5 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為黃色固體(574 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.30-4.48 (m, 3 H), 4.61-4.79 (m, 2 H), 8.03 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 8.31 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 8.50 (dd, *J* = 4, 1 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 151.

中間物99：外消旋6-氟-4-((2-甲基吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽



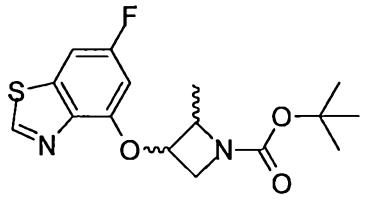
A. 外消旋2-甲基-3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯



於經攪拌、冷卻(0°C)的3-羥基-2-甲基吖啶-1-羧酸第三丁酯(600 mg, 3.20 mmol)之DCM(10 mL)溶液中加入三乙胺(1.0 mL, 7.2 mmol)，接著

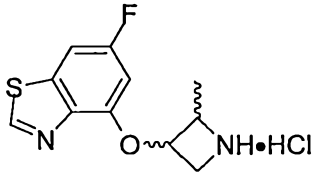
加入甲磺醯氯(0.30 mL, 3.9 mmol)。讓混合物升溫至室溫並攪拌至隔夜。將混合物倒入1 N HCl水溶液並以EtOAc萃取二次。以飽和的$NaHCO_3$水溶液和食鹽水清洗組合的有機層，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(814 mg, 96%)為淡黃色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.32-1.43 (m, 12 H), 3.26 (s, 3 H), 3.80 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 1 H), 4.11 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.20-4.29 (m, 1 H), 4.84 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)。

B. 外消旋3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-2-甲基吖啶-1-羧酸第三丁酯



於經攪拌的2-甲基-3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物99A)(265 mg, 0.999 mmol)和6-氟苯并[d]噻唑-4-醇(170 mg, 1.01 mmol)之DMF(5 mL)溶液中加入碳酸銫(360 mg, 1.11 mmol)。將混合物加熱至100°C至隔夜，然後以120°C加熱至隔夜，倒入水並以EtOAc萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將剩餘的物質於矽膠上以0%-40% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(116 mg, 34%)為黃色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.29 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 3.85 (br s, 1 H), 4.32 (br s, 1 H), 4.70 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.28 (td, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 6.91 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 339.

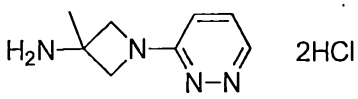
C. 外消旋6-氟-4-((2-甲基吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽



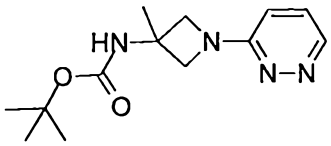
於3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-2-甲基吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物99B)(116 mg, 0.343 mmol)之MeOH(0.5 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(2 mL, 8.0 mmol)。將混合物於室溫攪拌2 h並真空移除溶劑，得到一物質將其以乙醚濕磨，得到標題化合物為淡黃色固體(93 mg, 99%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.46 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 3.97-4.04 (m, 1 H), 4.45 (dd, *J* = 12, 6 Hz, 1 H), 4.89-5.02 (m, 1 H), 5.30-5.43 (m, 1 H),

7.03 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.72 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9.20 (br s, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 239.

中間物100：3-甲基-1-(嗒咿-3-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

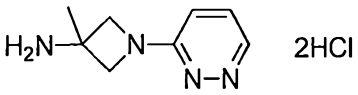


A. (3-甲基-1-(嗒咿-3-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



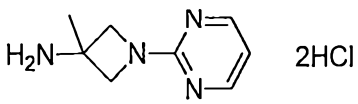
於(3-甲基吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯鹽酸鹽(737 mg, 3.31 mmol)之乙腈(15 mL)溶液中加入3-氯嗒咿鹽酸鹽(500 mg, 3.31 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(1.45 mL, 8.28 mmol)。將混合物加熱至100°C至隔夜，冷卻並濃縮。將生成的殘餘物於矽膠上以5%-30% MeOH之DCM溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(331 mg, 38%)為棕色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.45 (s, 9 H), 1.67 (s, 3 H), 4.02 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.29 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.56 (dd, *J* = 9, 1 Hz, 1 H), 7.20 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8.60 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 265.

B. 3-甲基-1-(嗒咿-3-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

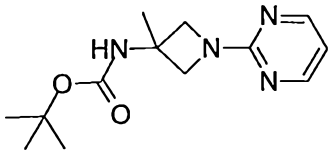


於(3-甲基-1-(嗒咿-3-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物100A)(87 mg, 0.35 mmol)之DCM(1 mL)和MeOH (1 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(1.5 mL, 6.0 mmol)。將混合物於室溫攪拌1 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為褐色固體(84 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.78 (s, 3 H), 4.41-4.50 (m, 2 H), 4.53-4.63 (m, 2 H), 7.63 (dd, *J* = 9, 1 Hz, 1 H), 7.96 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8.65 (d, *J* = 4 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 165.

中間物101：3-甲基-1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

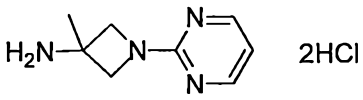


A. (3-甲基-1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



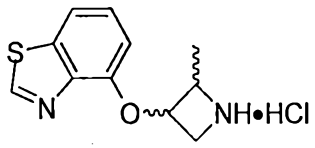
於經攪拌的2-氯嘧啶(500 mg, 4.37 mmol)之乙腈(15 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(2.67 mL, 15.3 mmol)，接著加入(3-甲基吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯鹽酸鹽(972 mg, 4.37 mmol)。將混合物加熱至100°C至隔夜，冷卻並濃縮。將生成的殘餘物於矽膠上以0%-30% MeOH之DCM溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(750 mg, 65%)為淡黃色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9 H), 1.65 (s, 3 H), 4.00 (d, J = 9 Hz, 2 H), 4.29 (d, J = 8 Hz, 2 H), 4.82 (br s, 1 H), 6.56 (t, J = 5 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5, 1 Hz, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 265.

B. 3-甲基-1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

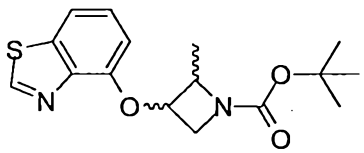


於(3-甲基-1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物101A)(750 mg, 2.84 mmol)之DCM(1 mL)和MeOH(2 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(6 mL, 24 mmol)。將混合物於室溫攪拌1 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為褐色固體(720 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.77 (s, 3 H), 4.38-4.48 (m, 2 H), 4.51-4.60 (m, 2 H), 7.06-7.12 (m, 1 H), 8.68 (d, J = 5 Hz, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 165.

中間物102：外消旋4-((2-甲基吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽



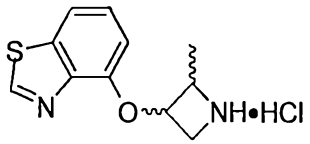
A. 外消旋3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-2-甲基吖啶-1-羧酸第三丁酯



於經攪拌的2-甲基-3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物99A)(184 mg, 0.693 mmol)和苯并[d]噻唑-4-醇(105 mg, 0.693 mmol)

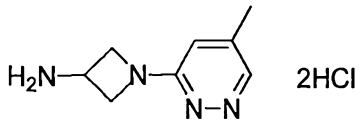
之DMF(4 mL)溶液中加入碳酸銫(250 mg, 0.767 mmol)。將混合物加熱至80°C至隔夜，然後以100°C加熱至隔夜，倒入水並以EtOAc萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將剩餘的物質於矽膠上以0%-50% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(103 mg, 46%)為無色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.25-1.46 (m, 12 H), 3.82-3.92 (m, 1 H), 4.29 (br s, 1 H), 4.84 (dt, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 5.27 (td, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.35-7.44 (m, 1 H), 7.71-7.79 (m, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 321.

B. 外消旋4-((2-甲基吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽

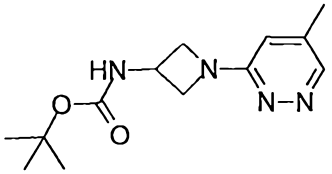


於3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-2-甲基吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物102A)(102 mg, 0.318 mmol)之MeOH(0.5 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(2 mL, 8.0 mmol)。將混合物於室溫攪拌2 h並真空移除溶劑，得到一物質將其以乙醚濕磨，得到標題化合物為白色固體(85 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.43-1.55 (m, 3 H), 3.93-4.09 (m, 1 H), 4.35-4.45 (m, 1 H), 4.85-4.99 (m, 1 H), 5.30-5.44 (m, 1 H), 6.99 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.29 (br s, 1 H), 9.34 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 221.

中間物103：1-(5-甲基嗒哄-3-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽



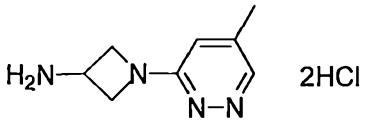
A. (1-(5-甲基嗒哄-3-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



於帶有溶於乙腈(15 mL)之3-氯-5-甲基嗒哄(600 mg, 4.67 mmol)的反應小瓶中加入吖啶-3-基胺甲酸第三丁酯(804 mg, 4.67 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(1.22 mL, 7.00 mmol)。將混合物加熱至100°C至隔夜，

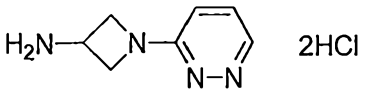
冷卻並濃縮。將生成的殘餘物於矽膠上以5%-30% MeOH之DCM溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(215 mg, 17%)為褐色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.47 (s, 9 H), 2.30 (s, 3 H), 3.93 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4.38 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.51-4.67 (m, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 8.37 (d, *J* = 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 265.

B. 1-(5-甲基嗒吡-3-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

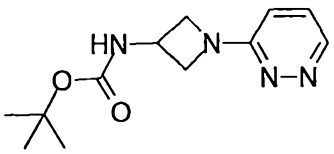


於(1-(5-甲基嗒吡-3-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物103A)(210 mg, 0.794 mmol)之DCM(2 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(3 mL, 12 mmol)。將混合物於室溫攪拌1 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為深褐色固體(206 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.50 (d, *J* = 1 Hz, 3 H), 4.37-4.50 (m, 3 H), 4.68-4.79 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 165.

中間物104：1-(嗒吡-3-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽

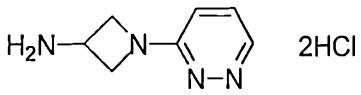


A. (1-(嗒吡-3-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯



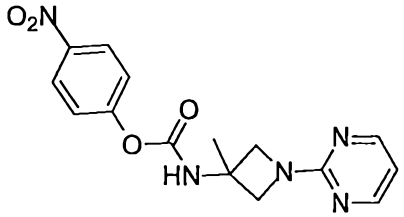
於帶有溶於EtOH(5 mL)之3-氯嗒吡鹽酸鹽(150 mg, 0.993 mmol)的反應小瓶中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.35 mL, 2.0 mmol)，接著加入吖啶-3-基胺甲酸第三丁酯(171 mg, 0.993 mmol)。將混合物加熱至90°C至隔夜，冷卻並濃縮。將生成的殘餘物於矽膠上以5%-25% MeOH之DCM溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(87 mg, 35%) as a tan solid。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.47 (s, 9 H), 3.96 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4.40 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.53-4.70 (m, 1 H), 6.87 (dd, *J* = 9, 1 Hz, 1 H), 7.41 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8.49 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1 H), ；LC-MS (LC-ES) M+H = 251.

B. 1-(嗒吡-3-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽



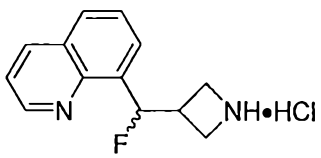
於(1-(嗒吡-3-基)吖啶-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物104A)(87 mg, 0.35 mmol)之DCM(1 mL)和MeOH(1 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(1.5 mL, 6.0 mmol)。將混合物於室溫攪拌1 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為褐色固體(84 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.38-4.54 (m, 3 H), 4.72-4.82 (m, 2 H), 7.63 (dd, *J* = 9, 1 Hz, 1 H), 7.95 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8.63 (d, *J* = 4 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 151.

中間物105：4-硝基苯基(3-甲基-1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸酯

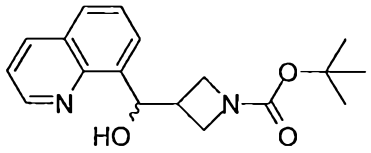


於4-硝基苯基氯甲酸酯(179 mg, 0.886 mmol)和3-甲基-1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物101)(150 mg, 0.633 mmol)之DCM(3 mL)溶液中於0°C逐滴加入吡啶(0.18 mL, 2.2 mmol)之DCM(5 mL)溶液。1 h後，取2/3的反應混合物作為另外用途，並將剩餘的物質以EtOAc稀釋，以水和食鹽水清洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以5%-90% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(65 mg, 31%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.78 (s, 3 H), 4.11 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 4.41 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 5.51 (br s, 1 H), 6.62 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.31-7.39 (m, 2 H), 8.21-8.30 (m, 2 H), 8.36 (d, *J* = 5 Hz, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 330.

中間物106：外消旋8-(吖啶-3-基氟甲基)喹啉二鹽酸鹽

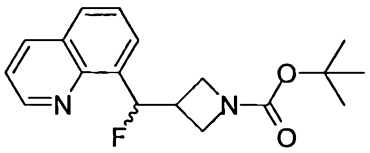


A. 外消旋3-(羥基(喹啉-8-基)甲基)吖啶-1-羧酸第三丁酯



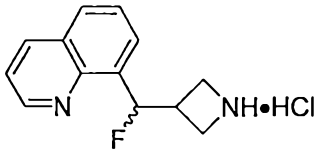
於8-溴喹啉(1.00 g, 4.81 mmol)之THF(25 mL)溶液中於-78°C逐滴加入2.5 M正-BuLi之己烷溶液(1.92 mL, 4.81 mmol)。30 min後，加入3-甲醯基吖啶-1-羧酸第三丁酯(891 mg, 4.81 mmol)之THF(10 ml)溶液。1 h後，將反應升溫至0°C。又1小時後，將反應以飽和的NH_4Cl水溶液進行驟冷。以EtOAc萃取混合物並將組合的有機層以食鹽水清洗，乾燥及過濾。將濾液真空濃縮及將殘餘物於矽膠上以0%至30% MeOH之DCM溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(1.25 g, 83%)為淡黃色泡沫。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42-1.52 (m, 9 H), 3.18-3.30 (m, 1 H), 3.32-3.44 (m, 1 H), 3.66-4.04 (m, 4 H), 7.43-7.58 (m, 3 H), 7.76-7.83 (m, 1 H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 8.83-8.91 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 315.

B. 外消旋3-(氟(喹啉-8-基)甲基)吖啶-1-羧酸第三丁酯



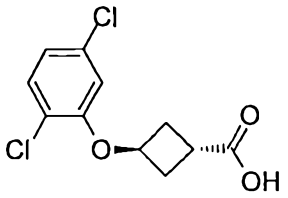
於3-(羥基(喹啉-8-基)甲基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物106A)(110 mg, 0.350 mmol)之DCM(2 mL)溶液中於0°C逐滴加入DAST(0.35 mL, 0.35 mmol)。1.5 h後，將反應升溫至室溫。0.5 h後，將混合物以DCM和飽和的NH_4Cl水溶液稀釋。分離水層及以DCM萃取。將組合的有機層以食鹽水清洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將剩餘的物質於矽膠上以5%-70% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(47 mg, 43%)為無色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9 H), 3.29-3.45 (m, 1 H), 3.70-3.80 (m, 1 H), 4.01 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.05-4.18 (m, 2 H), 6.67-6.89 (m, 1 H), 7.44 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.73-7.90 (m, 2 H), 8.16 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 317.

C. 外消旋8-(吖啶-3-基氟甲基)喹啉二鹽酸鹽

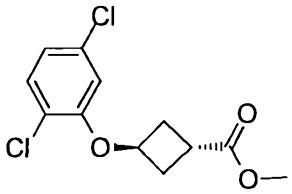


於3-(氟(喹啉-8-基)甲基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物106B)(110 mg, 0.348 mmol)之DCM(2 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(0.087 mL, 0.35 mmol)。將混合物於室溫攪拌1.5 h並真空移除溶劑，得到標題化合物為褐色固體(106 mg, 定量的)。LC-MS (LC-ES) M+H = 217.

中間物107：(*反式*)-3-(2,5-二氯苯氧基)環丁烷羧酸

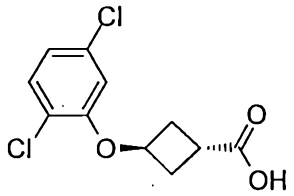


A. (*反式*)-3-(2,5-二氯苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



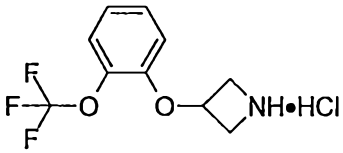
將三苯基膦(644 mg, 2.46 mmol)加到2,5-二氯酚(300 mg, 2.05 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(320 mg, 2.46 mmol)，接著加入DIAD(0.48 mL, 2.5 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天，並以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以10%-50% EtOAc-庚烷梯度溶離純化，得到標題化合物(275 mg, 81%)為黃色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.47-2.58 (m, 2 H), 2.76 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.15-3.26 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.90 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6.87 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 275, 277, 279 (二-Cl模式)。

B. (反式)-3-(2,5-二氯苯氧基)環丁烷羧酸

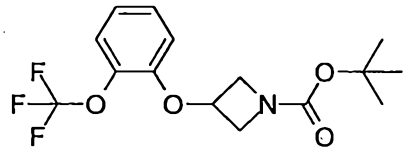


於(*反式*)-3-(2,5-二氯苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物107A)(265 mg, 0.963 mmol)之THF(5 mL)、甲醇(2.5 mL)和水(2.5 mL)溶液中加入LiOH(69 mg, 2.9 mmol)。攪拌至隔夜後，以水稀釋反應並以6 N HCl水溶液酸化。以過濾收集所生成的沉澱並以水和乙醚清洗，得到標題化合物(175 mg, 70%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.03-2.15 (m, 2 H), 2.53-2.66 (m, 3 H), 4.81-4.92 (m, 1 H), 6.69 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 6.80 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 259, 261, 263 (di-Cl模式)。

中間物108：3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)吖啶鹽酸鹽

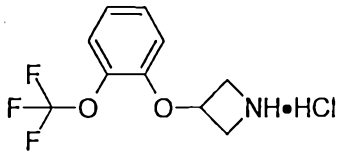


A. 3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯



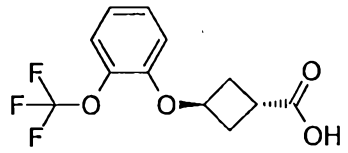
於經攪拌的3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物1)(355 mg, 1.41 mmol)和2-(三氟甲氧基)酚(250 mg, 1.40 mmol)之DMF(4 mL)溶液中加入碳酸銫(510 mg, 1.57 mmol)。將混合物加熱至80°C至隔夜，倒入水並以EtOAc萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將剩餘的物質於矽膠上以2%-20% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(416 mg, 89%)為淡黃色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.40 (s, 9 H), 3.78 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 4.33 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 5.06-5.14 (m, 1 H), 6.99 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.05-7.12 (m, 1 H), 7.30-7.46 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M-*t*-Bu = 278.

B. 3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)吖啶鹽酸鹽

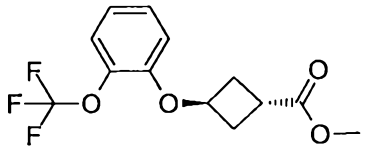


於3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物108A)(414 mg, 1.24 mmol)之甲醇(2 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷溶液(8 mL, 32 mmol)。3 h後，真空移除溶劑並將生成的固體以乙醚濕磨，得到標題化合物為白色固體(297 mg, 89%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.01 (dd, *J* = 12, 4 Hz, 2 H), 4.46 (dd, *J* = 12, 7 Hz, 2 H), 5.17 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.10-7.19 (m, 1 H), 7.37 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.07 (br s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 234.

中間物109：(*反式*)-3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸

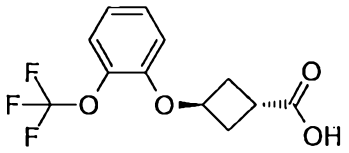


A. (*反式*)-3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



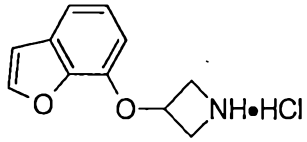
將三苯基膦(504 mg, 1.92 mmol)加到2-(三氟甲氧基)酚(0.21 mL, 1.6 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(250 mg, 1.92 mmol)，接著加入DIAD(0.37 mL, 1.9 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天，並以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(191 mg, 21%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.29-2.39 (m, 2 H), 2.64-2.72 (m, 2 H), 3.14-3.22 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 4.88-4.96 (m, 1 H), 6.99-7.04 (m, 2 H), 7.16-7.26 (m, 1 H), 7.29-7.36 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 289.

B. (反式)-3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸

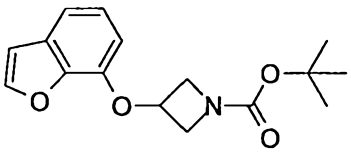


於(*反式*)-3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物109A)(191 mg, 0.658 mmol)之THF(10 mL)溶液中加入LiOH(43 mg, 2.0 mmol)之水溶液(5 mL)。3 h後，將反應以添加飽和的檸檬酸水溶液調整至pH = 4，並以EtOAc萃取混合物(3X)。將組合的有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得到標題化合物(105 mg, 49%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.29 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.64 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 2.97-3.12 (m, 1 H), 4.88 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.91-7.06 (m, 2 H), 7.19-7.40 (m, 2 H), 12.32 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 275.

中間物110：3-(苯并呋喃-7-基氧基)吖啶鹽酸鹽

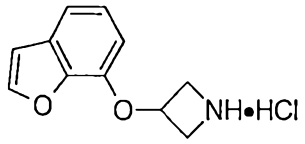


A. 3-(苯并呋喃-7-基氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯



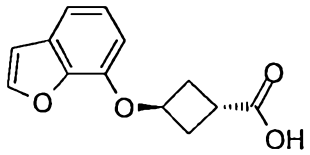
於經攪拌的3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物1)(100 mg, 0.398 mmol)和苯并呋喃-7-醇(50 mg, 0.373 mmol)之DMF(3 mL)溶液中加入碳酸銫(150 mg, 0.460 mmol)。將混合物加熱至80°C至隔夜，倒入水並以EtOAc萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將剩餘的物質於矽膠上以0%-25% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(60 mg, 56%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.39 (s, 9 H), 3.75-3.82 (m, 2 H), 4.32-4.38 (m, 2 H), 5.14-5.19 (m, 1 H), 6.70 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6.94-6.97 (m, 1 H), 7.14 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7.98-8.00 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-*t*-Bu = 234.

B. 3-(苯并呋喃-7-基氧基)吖啶鹽酸鹽

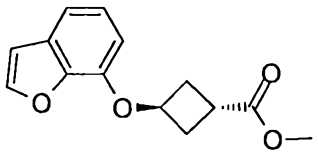


於純的3-(苯并呋喃-7-基氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物110A)(58 mg, 0.20 mmol)中加入4 N HCl之二噁烷溶液(2 mL, 8 mmol)。3 h後，真空移除溶劑並以乙醚濕磨所生成的固體，得到標題化合物為白色固體(40 mg, 88%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 4.04-4.11 (m, 2 H), 4.44-4.51 (m, 2 H), 5.20-5.27 (m, 1 H), 6.72 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6.96-6.98 (m, 1 H), 7.14 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7.98-8.01 (m, 1 H), 9.19 (br s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 190.

中間物111：(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷羧酸

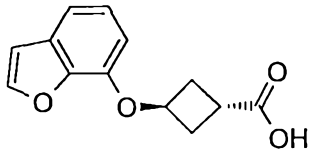


A. (*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷羧酸甲酯



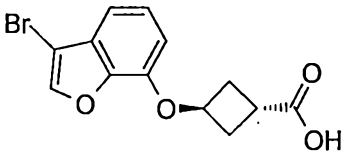
將三苯基膦(892 mg, 3.40 mmol)加到苯并呋喃-7-醇(380 mg, 2.83 mmol)之四氫呋喃(7 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(0.36 mL, 3.4 mmol)，接著加入DIAD(0.66 mL, 3.4 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天，並以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(373 mg, 45%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.34-2.46 (m, 2 H), 2.65-2.73 (m, 2 H), 3.15-3.25 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 4.90-5.01 (m, 1 H), 6.69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.87-6.91 (m, 1 H), 7.10 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.90-7.93 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 247.

B. (*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷羧酸

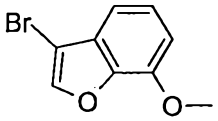


於(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物111A)(373 mg, 1.52 mmol)之THF(10 mL)溶液中加入LiOH(109 mg, 4.54 mmol)之水溶液(5 mL)。3 h後，將反應以添加檸檬酸水溶液調整至pH = 4，並以EtOAc萃取混合物(3X)。將組合的有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(332 mg, 86%)。LC-MS (LC-ES) M+H = 233.

中間物112：(*反式*)-3-((3-溴苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷羧酸

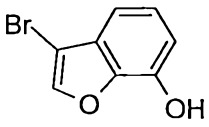


A. 3-溴-7-甲氧基苯并呋喃



將溴(0.33 mL, 6.4 mmol)逐滴加到冷卻至0°C的7-甲氧基苯并呋喃(0.70 mL, 5.4 mmol)之二硫化碳(25 mL)溶液。1 h後，將反應混合物濃縮，並加入乙醇(25 mL)和乙醇鈉(548 mg, 8.05 mmol)。攪拌至隔夜後，將反應濃縮。將此粗物質於矽膠上以0%-40% EtOAc之己烷溶液溶離，及然後逆相矽膠以10%-100% MeCN之水溶液(含0.1% TFA)溶離純化，得到標題化合物(1.25 g, 83%)為淡黃色泡沫。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.91 (s, 3 H), 6.82-6.91 (m, 2 H), 7.36 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J* = 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 226, 228 (Br模式).

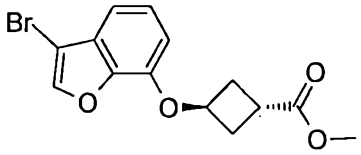
B. 3-溴苯并呋喃-7-醇



將1 M三氯化硼之DCM溶液(8.92 mL, 8.92 mmol)加到冷卻至-78°C的3-溴-7-甲氧基苯并呋喃(中間物112A)(0.60 mL, 3.0 mmol)和TBAI (1.32 g, 3.57 mmol)之DCM(6 mL)溶液。6 h後，然後將反應以冰水(50 mL)

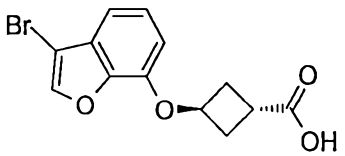
進行驟冷。攪拌至隔夜後，以5 N NaOH水溶液鹼化水層(至pH=10)，攪拌1 h後，以1 N HCl水溶液中和(至pH = 7)，並以DCM萃取(3 x)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之已烷溶液溶離純化，得到標題化合物(660 mg, 88%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 10.33 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 213, 215 (Br模式)。

C. (*反式*)-3-((3-溴苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(443 mg, 1.69 mmol)加到3-溴苯并呋喃-7-醇(中間物112B)(300 mg, 1.41 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(0.18 mL, 1.7 mmol)，接著加入DIAD(0.33 mL, 1.7 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天，並以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-70% EtOAc-已烷梯度溶離純化，得到標題化合物(343 mg, 63%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.30-2.44 (m, 2 H), 2.69 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.12-3.21 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 4.99 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J* = 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 325, 327 (Br模式)。

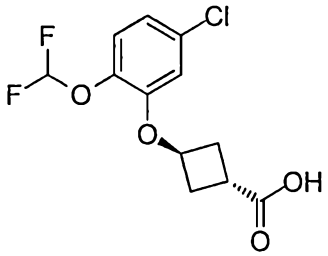
D. (*反式*)-3-((3-溴苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷羧酸



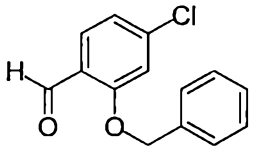
於(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物112C)(343 mg, 1.06 mmol)之THF(5 mL)溶液中加入LiOH(76 mg, 3.2 mmol)之水溶液(2.5 mL)。1 h後，將反應以添加飽和的檸檬酸水溶液調整至pH = 4，並以EtOAc萃取混合物(3X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4

乾燥，過濾及濃縮，得到標題化合物(315 mg, 88%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.32-2.44 (m, 2 H), 2.66 (d, *J* = 6 Hz, 2 H), 3.05-3.14 (m, 1 H), 4.97 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 12.34 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 311, 313 (Br模式).

中間物113：(反式)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸

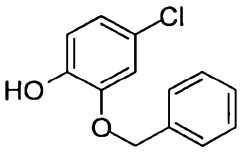


A. 2-(苯甲基氧基)-4-氯苯甲醛



於經攪拌的4-氯-2-羥基苯甲醛(5.00 g, 12.8 mmol)之DMF(20 mL)溶液中加入碳酸鉀(2.12 g, 15.3 mmol)和苯甲基溴(1.72 mL, 15.3 mmol)。3 h後，將反應混合物以水進行驟冷並以乙酸乙酯萃取(3X)。將有機層以Na_2SO_4乾燥，蒸發並於真空下乾燥。將殘餘物於矽膠上以0%-40% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(3.17 g, 98%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5.33 (s, 2 H) 7.04-7.23 (m, 1 H) 7.25-7.58 (m, 6 H) 7.72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 10.34 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 247, 249 (Cl模式)。

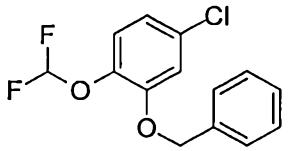
B. 2-(苯甲基氧基)-4-氯酚



將3-氯過氧苯甲酸(5.54 g, 3.21 mmol)加到2-(苯甲基氧基)-4-氯苯甲醛(中間物113A)(3.17 g, 12.9 mmol)之DCM(50 mL)溶液中並於40°C攪拌至隔夜，冷卻及以$NaHCO_3$(飽和的, 3X)和食鹽水清洗。將有機層以Na_2SO_4乾燥並蒸發。將殘餘物溶於THF(50 mL)及水(25 mL)，並加入

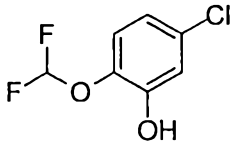
氫氧化鋰(923 mg, 38.6 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌1h。加入檸檬酸直到pH中性，及以乙酸乙酯萃取水層(3X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥並蒸發。將殘餘物於矽膠上以0%-40% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(2.08 g, 63%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5.12 (s, 2 H), 6.80 (d, J = 1 Hz, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.23-7.53 (m, 5 H), 9.31 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 233.

C. 2-(苯甲基氧基)-4-氯-1-(二氟甲氧基)苯



於經攪拌、冷卻的(-78°C)2-(苯甲基氧基)-4-氯酚(中間物113B)(2.08 g, 8.86 mmol)和氫氧化鉀(9.95 g, 177 mmol)之乙腈(80 mL)和水(80 mL)溶液中加入(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(3.15 mL, 17.7 mmol)。移除冷卻浴並讓混合物升溫至室溫。攪拌至隔夜後，將混合物以Et_2O萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-50% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(1.94 g, 77%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5.20 (s, 2 H), 6.91-7.15 (m, 2 H), 7.15-7.32 (m, 1 H), 7.32-7.51 (m, 6 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 283, 285 (Cl模式).

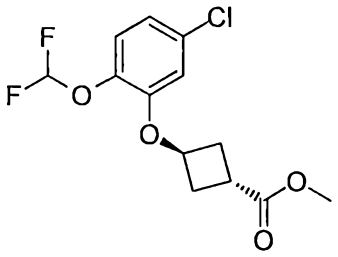
D. 5-氯-2-(二氟甲氧基)酚



於經攪拌的2-(苯甲基氧基)-1-(二氟甲氧基)-4-氟苯(中間物113C)(332 mg, 1.17 mmol)之甲醇(5 mL)溶液中於氮氣壓下加入Pd/C(60 mg, 0.56 mmol)。將反應容器裝配上填充氫氣的汽球並於氫氣壓下攪拌至隔夜。將混合物經由矽藻土墊過濾，以DCM和EtOH清洗。將濾液蒸發至乾，得到粗的標題化合物(194 mg, 86%)，其使用時無進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 6.79-7.19 (m, 4 H) 10.42 (s, 1 H)；

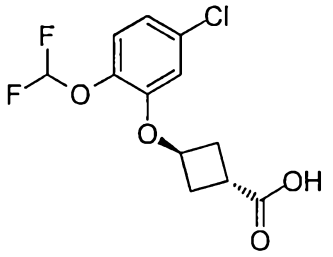
LC-MS (LC-ES) M-H = 193, 195 (Cl模式).

E. (*反式*)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(314 mg, 1.20 mmol)加到5-氯-2-(二氟甲氧基)酚(中間物113D)(194 mg, 0.997 mmol)之四氫呋喃(1 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(0.13 mL, 1.2 mmol)，接著加入DIAD(0.23 mL, 1.2 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天，並以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-70% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(192 mg, 63%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.32-2.42 (m, 2 H), 2.64-2.72 (m, 2 H), 3.20 (dd, *J* = 5, 5 Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 4.93 (dd, *J* = 7, 6 Hz, 1 H), 6.90-7.09 (m, 3 H), 7.21 (d, *J* = 9 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) 波鋒在T = 0.91 min.

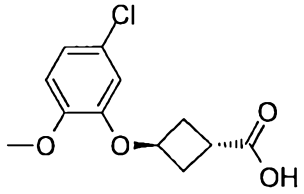
F. (*反式*)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸



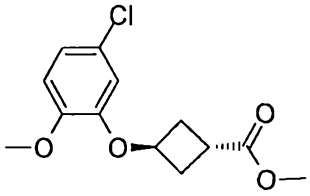
於(*反式*)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物113E)(192 mg, 0.626 mmol)之THF(5 mL)溶液中加入LiOH(45 mg, 1.9 mmol)之水溶液(2.5 mL)。1 h後，將反應以添加飽和的檸檬酸水溶液調整至pH = 4，並以EtOAc萃取混合物(3X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(200 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.32-2.44 (m, 2 H), 2.66 (d, *J* = 6 Hz, 2 H), 3.05-3.14 (m, 1 H), 4.97 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 12.34 (br s, 1 H)；LC-MS

(LC-ES) M-H = 291, 293 (Cl模式)。

中間物114：(*反式*)-3-(5-氯-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸

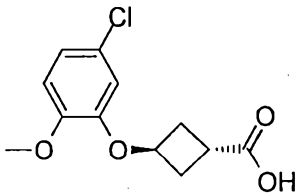


A. (*反式*)-3-(5-氯-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(500 mg, 1.90 mmol)加到5-氯-2-甲氧基酚(250 mg, 1.58 mmol)之四氫呋喃(1 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)3-羥基環丁烷羧酸甲酯(0.30 mL, 1.9 mmol)，接著加入DIAD(0.37 mL, 1.9 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌12 h並以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-50% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(228 mg, 30%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.25-2.38 (m, 2 H), 2.63 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.15 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.72-4.82 (m, 1 H), 6.72 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6.87-6.98 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H-OMe = 239, 241 (Cl模式)。

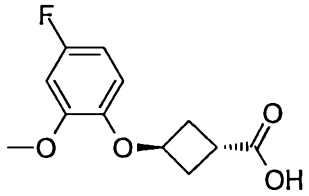
B. (*反式*)-3-(5-氯-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸



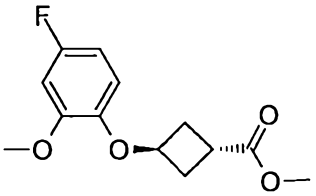
於(*反式*)-3-(5-氯-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物114A)(306 mg, 1.13 mmol)之THF(10 mL)溶液中加入LiOH(81 mg, 3.4 mmol)之水溶液(5 mL)。1 h後， 將反應以添加飽和的檸檬酸水溶液調整至pH = 4，並以EtOAc萃取混合物(3X)。將組合的有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(300 mg, 100%)。^{1}H NMR (400 MHz,

CD_3SOCD_3) δ 2.13-2.30 (m, 2 H), 2.54-2.65 (m, 2 H), 2.92-3.08 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 4.72-4.85 (m, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.85-6.95 (m, 2 H), 12.30 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 255, 257 (Cl模式)。

中間物115：(*反式*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸

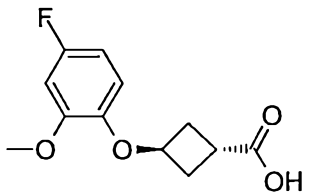


A. (反式)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(830 mg, 3.16 mmol)加到4-氟-2-甲氧基酚(0.300 mL, 2.63 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸酯(0.34 mL, 3.2 mmol)，接著加入DIAD(0.61 mL, 3.2 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌12 h及以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-50% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(666 mg, 100%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.24-2.40 (m, 2 H), 2.58 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.09-3.18 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.71 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.56-6.66 (m, 1 H), 6.67-6.77 (m, 1 H), 6.88 (d, *J* = 3 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 255.

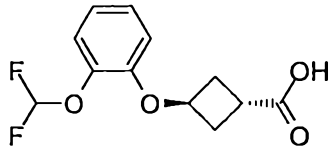
B. (*反式*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸



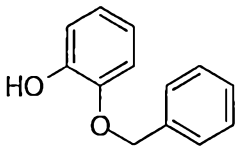
於(*反式*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物115A)(666 mg, 2.62 mmol)之 THF(15 mL)溶液中加入 LiOH(190 mg, 7.86 mmol)之水溶液(7.5 mL)。1 h 後，將反應以添加飽和的檸檬酸水溶

液調整至 pH = 4，並以 EtOAc 萃取混合物(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮，得到標題化合物(690 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.21-2.38 (m, 2 H), 2.53-2.65 (m, 2 H), 2.95-3.08 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.69 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.61 (td, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 6.66-6.72 (m, 1 H), 6.89 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 12.27 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 239.

中間物116：(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸

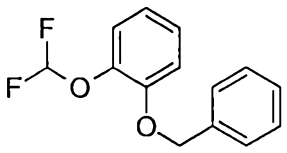


A. 2-(苯甲基氧基)酚



於經攪拌的兒茶酚(3.00 g, 27.2 mmol)之DMF(30 mL)溶液中加入碳酸鉀(4.14 g, 30.0 mmol)和苯甲基溴(3.89 mL, 32.7 mmol)。3 h後，將反應混合物以水進行驟冷並以EtOAc萃取(3X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥及蒸發。將殘餘物於矽膠上以0%-30% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(3.56 g, 59%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5.07 (s, 2 H), 6.64-6.88 (m, 3 H), 6.94 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7.19-7.41 (m, 3 H), 7.45 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 8.97 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 201.

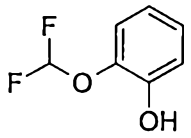
B. 1-(苯甲基氧基)-2-(二氟甲氧基)苯



於經攪拌、冷卻的(-78°C)2-(苯甲基氧基)酚(中間物116A)(2.50 g, 12.5 mmol)和氫氧化鉀(14.0 g, 250 mmol)之乙腈(120 mL)和水(120 mL)溶液中加入(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(4.44 mL, 25.0 mmol)。移除冷卻浴並讓混合物升溫至室溫。攪拌至隔夜後，將混合物以Et_2O萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘

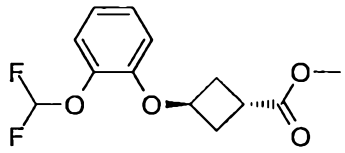
物於矽膠上以0%-50% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(1.54 g, 49%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5.15 (s, 2 H), 6.87-7.00 (m, 2 H), 7.07 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7.12-7.49 (m, 7 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 249.

C. 2-(二氟甲氧基)酚



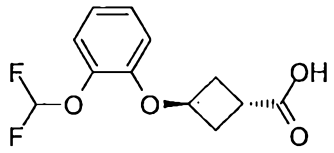
於經攪拌的1-(苯甲基氧基)-2-(二氟甲氧基)苯(中間物116B)(1.53 g, 6.11 mmol)之乙醇(15 mL)溶液中於氮氣壓下加入Pd/C (200 mg, 1.88 mmol)。將反應容器脫氣，裝配上填充氫氣的汽球並於氫氣壓下攪拌14 h。將混合物經由矽藻土墊過濾，以DCM清洗。將濾液濃縮，得到粗的標題化合物(194 mg, 86%)，其使用時無進一步純化。LC-MS (LC-ES) M-H = 159.

D. (*反式*)- 3-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸甲基酯



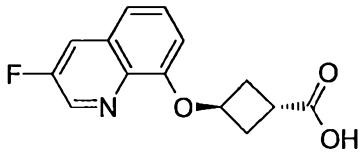
將三苯基膦(786 mg, 3.00 mmol)加到2-(二氟甲氧基)酚(中間物116C)(400 mg, 2.50 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(0.32 mL, 3.0 mmol)，接著加入DIAD(0.58 mL, 3.0 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天，並以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-50% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(228 mg, 30%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.32-2.41 (m, 2 H), 2.64-2.70 (m, 2 H), 3.15-3.20 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 4.84-4.90 (m, 1 H), 6.92-6.99 (m, 2 H), 7.07 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7.14-7.21 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES)波鋒在T = 0.85 min.

E. (*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸

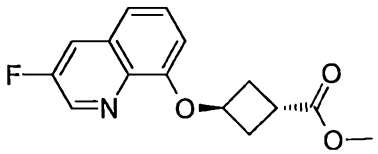


於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物116D)(228 mg, 0.837 mmol)之THF(5 mL)溶液中加入LiOH(60 mg, 2.5 mmol)之水溶液(2.5 mL)。1 h後，將反應以添加飽和的檸檬酸水溶液調整至pH = 4，並以EtOAc萃取混合物(3X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(221 mg, 100%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.25-2.32 (m, 2 H), 2.56-2.65 (m, 2 H), 3.01-3.09 (m, 1 H), 4.84 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.86-6.95 (m, 2 H), 7.05 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7.11-7.19 (m, 2 H), 12.31 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 257.

中間物117：(反式)-3-((3-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸



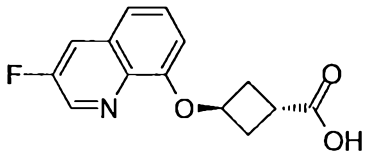
A. (*反式*)-3-((3-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(386 mg, 1.47 mmol)加到3-氟喹啉-8-醇(200 mg, 1.23 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(0.16 mL, 1.5 mmol)，接著加入DIAD(0.29 mL, 1.5 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天及以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(438 mg, 65%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.38-2.52 (m, 2 H), 2.68-2.71 (m, 2 H), 3.15-3.22 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 4.94-5.01 (m, 1 H), 6.92-6.97 (m, 1 H), 7.45-7.55 (m, 2 H), 8.13-8.21 (m, 1 H), 8.85 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES)

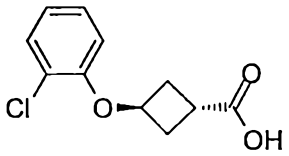
M+H = 276.

B. (*反式*)-3-((3-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸

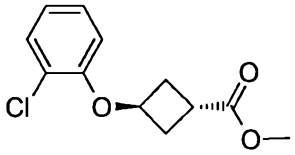


於(*反式*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物117A)(440 mg, 1.60 mmol)之 THF(20 mL)溶液中加入 LiOH(115 mg, 4.80 mmol)之水溶液(10 mL)。1 h 後，將反應以添加飽和的檸檬酸水溶液調整至 pH = 4，並以 EtOAc 萃取混合物(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(430 mg, 100%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.42-2.48 (m, 2 H), 2.70-2.77 (m, 2 H), 3.09-3.14 (m, 1 H), 4.96-5.04 (m, 1 H), 6.92-6.95 (m, 1 H), 7.47-7.55 (m, 2 H), 8.16-8.20 (m, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 12.35 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 262.

中間物118：(反式)-3-(2-氯苯氧基)環丁烷羧酸



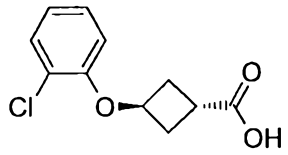
A. (*反式*)-3-(2-氯苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(504 mg, 1.92 mmol)加到2-氯酚(0.17 mL, 1.6 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(250 mg, 1.92 mmol)，接著加入DIAD(0.37 mL, 1.9 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天及以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(365 mg, 83%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.38 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.68 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.11-3.20 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 4.88 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.77-7.00 (m,

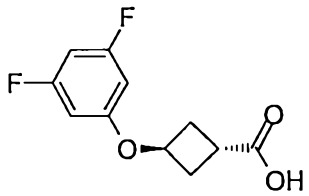
2 H), 7.24 (td, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 241, 243 (Cl模式)。

B. (*反式*)-3-(2-氯苯氧基)環丁烷羧酸

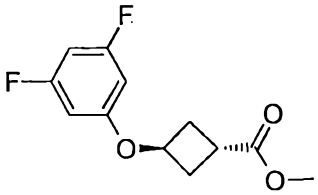


於(*反式*)-3-(2-氯苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物 118A)(365 mg, 1.52 mmol)之 THF(10 mL)溶液中加入 LiOH(109 mg, 4.55 mmol)之水溶液(5 mL)。1 h 後， 將反應以添加飽和的檸檬酸水溶液調整至 pH = 4，並以 EtOAc 萃取混合物(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(327 mg, 93%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.28-2.35 (m, 2 H), 2.65 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.01-3.10 (m, 1 H), 4.86 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.85-6.92 (m, 2 H), 7.24 (td, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 12.32 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 225, 227 (Cl模式)。

中間物119：(反式)-3-(3,5-二氟苯氧基)環丁烷羧酸



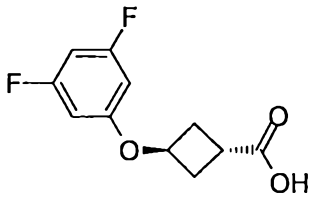
A. (*反式*)-3-(3,5-二氟苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(504 mg, 1.92 mmol)加到3,5-二氟酚(208 mg, 1.60 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(*順式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(250 mg, 1.92 mmol)，接著加入DIAD (0.37 mL, 1.9 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天及以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc-己烷

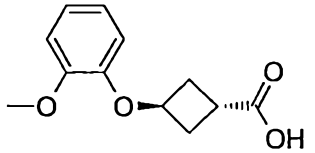
梯度溶離純化，得到標題化合物(371 mg, 82%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.22-2.39 (m, 2 H), 2.63-2.72 (m, 2 H), 3.17 (dd, *J* = 5, 5 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 4.83 (dd, *J* = 7, 6 Hz, 1 H), 6.56 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 2 H), 6.72-6.89 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 240.

B. (*反式*)-3-(3,5-二氟苯氧基)環丁烷羧酸

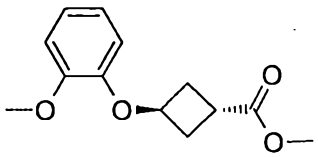


於(*反式*)-3-(3,5-二氟苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物 119A)(371 mg, 1.53 mmol)之 THF(10 mL)溶液中加入 LiOH(110 mg, 4.60 mmol)之水溶液(5 mL)。3 h 後，將反應以添加飽和的檸檬酸水溶液調整至 pH = 4，並以 EtOAc 萃取混合物(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(325 mg, 91%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.19-2.31 (m, 2 H), 2.58-2.63 (m, 2 H), 3.00-3.09 (m, 1 H), 4.82 (dd, *J* = 7, 6 Hz, 1 H), 6.49-6.60 (m, 2 H), 6.75 (tt, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 12.31 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 227.

中間物120：(*反式*)-3-(2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸



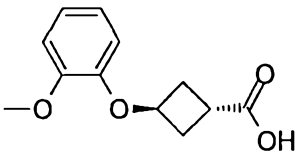
A. (*反式*)-3-(2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(504 mg, 1.92 mmol)加到2-甲氧基酚(0.18 mL, 1.6 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(順式)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(250 mg, 1.92 mmol)，接著加入DIAD(0.37 mL, 1.9 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天及以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100%

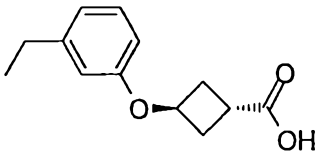
EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(206 mg, 54%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.30-2.40 (m, 2 H), 2.58-2.67 (m, 2 H), 3.10-3.20 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.71-4.79 (m, 1 H), 6.68-6.81 (m, 1 H), 6.78-6.89 (m, 2 H), 6.91-6.95 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H-OMe = 205.

B. (*反式*)-3-(2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸

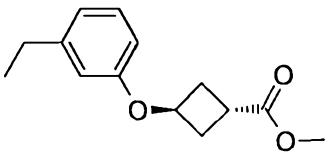


於(*反式*)-3-(2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物 120A)(206 mg, 0.872 mmol)之 THF(10 mL)溶液中加入 LiOH(63 mg, 2.6 mmol)之水溶液(5 mL)。3 h 後，將反應以添加飽和的檸檬酸水溶液調整至 pH = 4，並以 EtOAc 萃取混合物(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(209 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.24-2.31 (m, 2 H), 2.54-2.62 (m, 2 H), 2.98-3.08 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 4.74 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.71 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 6.76-6.88 (m, 2 H), 6.91-6.96 (m, 1 H), 12.30 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 221.

中間物121：(反式)-3-(3-乙基苯氧基)環丁烷羧酸



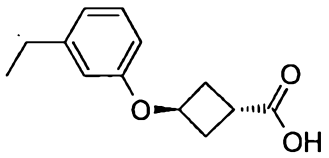
A. (*反式*)-3-(3乙基苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(504 mg, 1.92 mmol)加到3-乙基酚(0.20 mL, 1.6 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(順式)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(250 mg, 1.92 mmol)，接著加入DIAD(0.37 mL, 1.9 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天及以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以

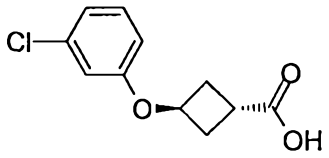
硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(169 mg, 41%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.13 (t, *J* = 8 Hz, 3 H), 2.22-2.31 (m, 2 H), 2.45-2.56 (m, 2 H), 2.58-2.65 (m, 2 H), 3.10-3.19 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 4.72-4.81 (m, 1 H), 6.56-6.61 (m, 2 H), 6.75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.11-7.16 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 235.

B. (*反式*)-3-(3-乙基苯氧基)環丁烷羧酸

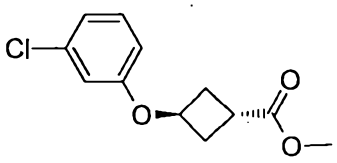


於(*反式*)-3-(3-乙基苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物 121A)(169 mg, 0.721 mmol)之 THF(10 mL)溶液中加入 LiOH(52 mg, 2.2 mmol)之水溶液(5 mL)。3 h 後，將反應以添加飽和的檸檬酸水溶液調整至 pH = 4，並以 EtOAc 萃取混合物(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(172 mg, 96%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.13 (t, *J* = 8 Hz, 3 H), 2.15-2.29 (m, 2 H), 2.42-2.65 (m, 4 H), 2.92-3.02 (m, 1 H), 4.68-4.79 (m, 1 H), 6.56-6.62 (m, 2 H), 6.75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.11-7.16 (m, 1 H), 12.34 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 219.

中間物122：(反式)-3-(3-氯苯氧基)環丁烷羧酸



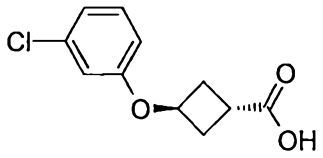
A. (*反式*)-3-(3-氯苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(504 mg, 1.92 mmol)加到3-氯酚(206 mg, 1.60 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(順式)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(250 mg, 1.92 mmol)，接著加入DIAD(0.37 mL, 1.9 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天及以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以

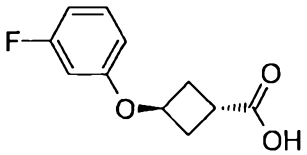
硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(291 mg, 72%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.28-2.36 (m, 2 H), 2.61-2.68 (m, 2 H), 3.11-3.20 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 4.80-4.88 (m, 1 H), 6.76-6.78 (m, 1 H), 6.83-6.86 (m, 1 H), 6.95-6.98 (m, 1 H), 7.24-7.29 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 241, 243 (Cl模式)。

B. (*反式*)-3-(3-氯苯氧基)環丁烷羧酸

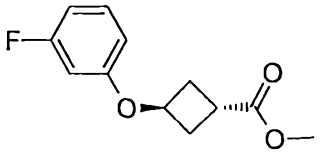


於(*反式*)-3-(3-氯苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物 122A)(291 mg, 1.21 mmol)之 THF(10 mL)溶液中加入 LiOH(87 mg, 3.6 mmol)之水溶液(5 mL)。3 h 後，將反應以添加飽和的檸檬酸水溶液調整至 pH = 4，並以 EtOAc 萃取混合物(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(282 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.24-2.32 (m, 2 H), 2.58-2.65 (m, 2 H), 3.01-3.10 (m, 1 H), 4.78-4.86 (m, 1 H), 6.76-6.79 (m, 1 H), 6.83-6.86 (m, 1 H), 6.94-6.98 (m, 1 H), 7.24-7.30 (m, 1 H), 12.44 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 225, 227 (Cl 模式).

中間物123：(反式)-3-(3-氟苯氧基)環丁烷羧酸



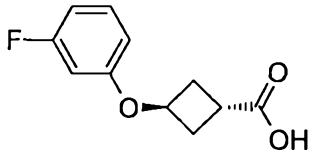
A. (*反式*)-3-(3-氟苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(504 mg, 1.92 mmol)加到3-氟酚(0.14 mL, 1.6 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(順式)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(250 mg, 1.92 mmol)，接著加入DIAD(0.37 mL, 1.9 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天及以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以

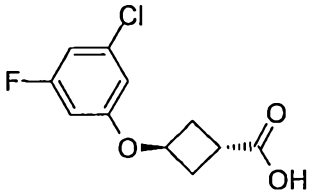
硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(291 mg, 72%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.22-2.35 (m, 2 H), 2.60-2.68 (m, 2 H), 3.12-3.21 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 4.74-4.82 (m, 1 H), 6.59-6.65 (m, 2 H), 6.70-6.76 (m, 1 H), 7.21-7.31 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H+CH_3CN = 266.

B. (*反式*)-3-(3-氟苯氧基)環丁烷羧酸

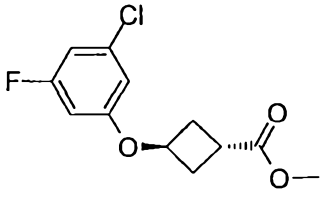


於(*反式*)-3-(3-氟苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物 123A)(330 mg, 1.47 mmol)之 THF(10 mL)溶液中加入 LiOH(106 mg, 4.42 mmol)之水溶液(5 mL)。3 h 後，將反應以添加飽和的檸檬酸水溶液調整至 pH = 4，並以 EtOAc 萃取混合物(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(325 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.21-2.31 (m, 2 H), 2.57-2.67 (m, 2 H), 3.05 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4.70-4.81 (m, 1 H), 6.59-6.65 (m, 2 H), 6.94-6.98 (m, 1 H), 7.21-7.31 (m, 1 H), 12.32 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 209.

中間物124：(反式)-3-(3-氯-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸



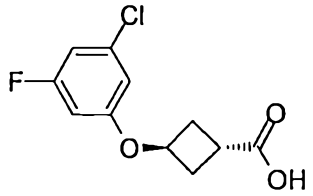
A. (*反式*)-3-(3-氯-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(504 mg, 1.92 mmol)加到3-氯-5-氟酚(0.17 mL, 1.6 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(順式)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(250 mg, 1.92 mmol)，接著加入DIAD(0.37 mL, 1.9 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天及以水

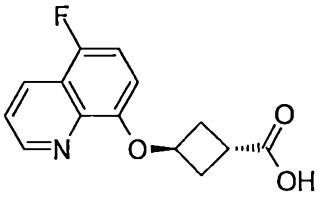
和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(291 mg, 72%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.25-2.31 (m, 2 H), 2.60-2.70 (m, 2 H), 3.12-3.21 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 4.80-4.89 (m, 1 H), 6.51-6.58 (m, 1 H), 6.70-6.78 (m, 1 H), 6.95-6.98 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-CO_2Me = 201, 203 (Cl模式)。

B. (*反式*)-3-(3-氯-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸

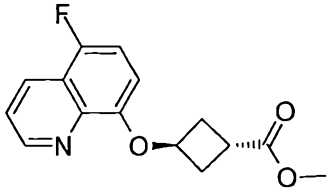


於(反式)-3-(3-氯-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物 124A)(295 mg, 1.14 mmol)之 THF(10 mL)溶液中加入 LiOH(82 mg, 3.4 mmol)之水溶液(5 mL)。3 h 後，將反應以添加飽和的檸檬酸水溶液調整至 pH = 4，並以 EtOAc 萃取混合物(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(244 mg, 65%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.19-2.30 (m, 2 H), 2.58-2.67 (m, 2 H), 3.01-3.11 (m, 1 H), 4.84 (dd, *J* = 7, 6 Hz, 1 H), 6.68-6.75 (m, 2 H), 6.94-6.98 (m, 1 H), 12.30 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 245, 247 (Cl 模式)。

中間物125：(*反式*)-3-((5-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸



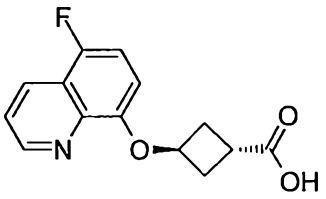
A. (*反式*)-3-((5-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(1.21 g, 4.60 mmol)加到5-氟喹啉-8-醇(500 mg, 3.06 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入3-

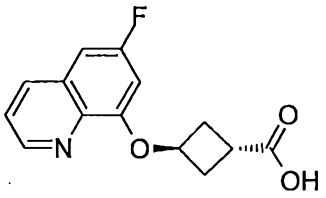
羥基環丁烷羧酸甲酯(0.49 mL, 4.6 mmol)，接著加入DIAD(0.89 mL, 4.6 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天及以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc-己烷梯度，得到順式和反式異構物之混合物，將其於Whelk O RR 20 X 250 mm管柱上以40% EtOH之己烷溶液溶離分離，得到標題化合物(415 mg, 49%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.48-2.55 (m, 2 H), 2.77 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.21-3.29 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 5.04 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 10, 9 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8.44 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.97 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 276.

B. (*反式*)-3-((5-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸

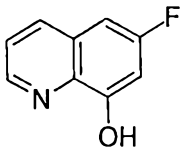


於(反式)-3-((5-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物125A)(415 mg, 1.51 mmol)之 THF(10 mL)溶液中加入 LiOH(108 mg, 4.52 mmol)之水溶液(2 mL)。2 h 後，將反應以添加飽和的檸檬酸水溶液調整至 pH = 4，並以 EtOAc 萃取混合物(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(400 mg, 100%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.38-2.50 (m, 2 H), 2.66-2.75 (m, 2 H), 3.05-3.12 (m, 1 H), 4.92-5.01 (m, 1 H), 6.89-6.93 (m, 1 H), 7.23-7.31 (m, 1 H), 7.61-7.66 (m, 1 H), 8.38-8.42 (m, 1 H), 8.91-8.95 (m, 1 H),12.38 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 262.

中間物126：(*反式*)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸

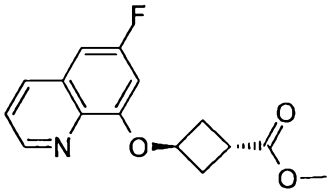


A. 6-氟喹啉-8-醇



將氯化鋁(4.52 g, 33.9 mmol)加到 6-氟-8-甲氧基喹啉(2.00 g, 11.3 mmol)之 1,2-二氯乙烷(20 mL)溶液中，並將反應混合物加熱至 50°C。3 h 後，將混合物冷卻至 0°C，以飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液進行驟冷直到 pH 中性並過濾。保留所收集的固體。以 DCM 萃取濾液之水層(3X)，並將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上使用 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之已烷溶液溶離純化，得到 186 mg 的標題化合物。將先前保留的固體於 THF(20 mL)中攪拌至隔夜，並將混合物經由矽藻土過濾。將濾液濃縮及真空乾燥，得到另外 500 mg 標題化合物(37%總產率)。LC-MS (LC-ES)波鋒在 T = 0.37 min；M+H = 164.

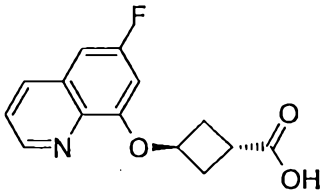
B. (*反式*)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(916 mg, 3.49 mmol)加到6-氟喹啉-8-醇(中間物126A)(380 mg, 2.23 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入3-羥基環丁烷羧酸甲酯(0.37 mL, 3.5 mmol)，接著加入DIAD(0.68 mL, 3.5 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天及以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc-已烷梯度溶離純化，得到順式和反式異構物之混合物，將其於IC 30 X 250 mm管柱上以50% EtOH之已烷溶液溶離分離，得到標題化合物(137 mg, 21%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.48-2.59 (m, 2 H), 2.82 (ddd, *J* = 14, 7, 5 Hz, 2 H), 3.22-3.32 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 5.07 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.91 (dd, *J* = 11, 3 Hz, 1 H), 7.31 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8.30 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.83 (dd, *J* = 4,

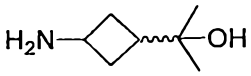
2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 276.

C. (*反式*)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸

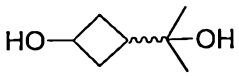


於(*反式*)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物126B)(167 mg, 0.607 mmol)之 THF(5 mL)溶液中加入 LiOH(44 mg, 1.8 mmol)之水溶液(1 mL)。2 h 後，將反應以添加飽和的檸檬酸水溶液調整至 pH = 4，並以 EtOAc 萃取混合物(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(155 mg, 94%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.41-2.51 (m, 2 H), 2.71-2.79 (m, 2 H), 3.07-3.15 (m, 1 H), 4.98-5.05 (m, 1 H), 6.84-6.89 (m, 1 H), 7.25-7.30 (m, 1 H), 7.53-7.58 (m, 1 H), 8.25-8.30 (m, 1 H), 8.78-8.82 (m, 1 H),12.35 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 262.

中間物127：2-(3-胺基環丁基)丙-2-醇

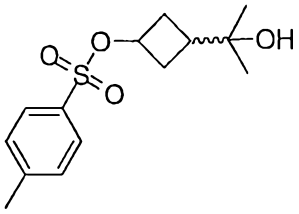


A. 3-(2-羥丙-2-基)環丁醇



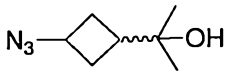
於含有甲基溴化鎂之乙醚(30 mL)溶液中(7.63 mL之3.0 M乙醚溶液)逐滴加入含有3-羥基環丁烷羧酸乙酯(2.05 g, 6.94 mmol)之乙醚溶液(5 mL)。2 h後，將反應小心地以3 MHCl水溶液進行驟冷。加入$MgSO_4$直到氣體停止產出。將溶液過濾，並真空移除溶劑，得到黏稠油狀物，將其藉由矽膠層析純化(50%-100% EtOAc之己烷溶液)，得到標題化合物(419 mg, 46%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.13 (s, 6 H), 1.74-1.86 (m, 4 H), 2.23-2.39 (m, 2 H), 2.66 (br s, 1 H), 4.03-4.09 (m, 1 H).

B. 3-(2-羥丙-2-基)環丁基4-甲基苯磺酸酯



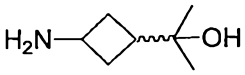
於冷卻至0°C、含有3-(2-羥丙-2-基)環丁醇(中間物127A)(415 mg, 3.19 mmol)之吡啶溶液(15 mL)中加入對甲苯磺醯氯(638 mg, 3.35 mmol)。讓反應緩慢升溫至室溫至隔夜，並將有機層置於Et_2O中處理。以水、飽和的$NaHCO_3$和飽和的$NaHSO_4$清洗溶液，接著以$MgSO_4$乾燥，真空移除溶劑，得到標題化合物(792 mg)為黏稠油狀物，將其以粗物質使用。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.08 (s, 6 H), 1.71-1.88 (m, 1 H), 1.98-2.11 (m, 2 H), 2.12-2.23 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 4.65 (quin, J = 8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 2 H).

C. 2-(3-疊氮環丁基)丙-2-醇



將3-(2-羥丙-2-基)環丁基4-甲基苯磺酸酯(中間物127B)(2.50 g, 8.79 mmol)和疊氮鈉(686 mg, 10.6 mmol)之DMF溶液(40 mL)加熱至90°C至隔夜。冷卻後，將有機層置於Et_2O中處理並以水(2X)和飽和的$NaHCO_3$清洗，接著以$MgSO_4$乾燥。小心地真空移除溶劑，得到標題化合物(1.19 g)為油狀物，將其以粗物質使用。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.14 (s, 6 H), 2.03-2.16 (m, 2 H), 2.26-2.34 (m, 2 H), 2.35-2.44 (m, 1 H), 3.87-4.01 (m, 1 H)。

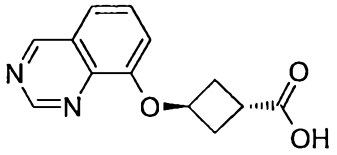
D. 2-(3-胺基環丁基)丙-2-醇



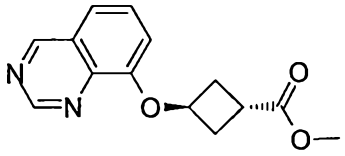
於含有10%Pd/C(809 mg, 濕的Degussa)之EtOH溶液(25 mL)中加入2-(3-疊氮環丁基)丙-2-醇(中間物127C)(1.18 g, 7.60 mmol)之EtOH溶液(5 mL)。然後將燒瓶於真空下排空氣體及經由氣球再填入氫氣。再重複此程序二次及然後將反應於1大氣壓的氫氣下攪拌至隔夜。經由矽藻土塞真空過濾移除催化劑。以DCM沖洗矽藻土並真空移除溶劑，得到標題化合物(920 mg)為油狀物。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.12 (s, 6 H), 1.66-1.77

(m, 2 H), 2.16-2.28 (m, 2 H), 2.27-2.42 (m, 1 H), 3.40-3.52 (m, 1 H).

中間物128：(*反式*)-3-(喹唑啉-8-基氧基)環丁烷羧酸

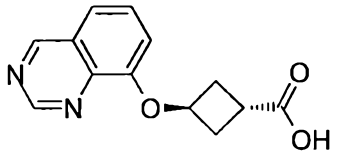


A. (*反式*)-3-(喹唑啉-8-基氧基)環丁烷羧酸甲酯



將三苯基膦(538 mg, 2.05 mmol)加到喹唑啉-8-醇(250 mg, 1.71 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(順式)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(245 mg, 1.88 mmol)，接著加入DIAD(0.40 mL, 2.1 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌2天及以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(178 mg, 40%)為淡棕色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.65-2.75 (m, 2 H), 2.80-2.90 (m, 2 H), 3.20-3.28 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 5.10-5.15 (m, 1 H), 7.04-7.08 (m, 1 H), 7.47-7.57 (m, 2 H), 9.35-9.37 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 258.

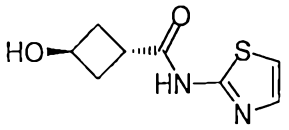
B. (*反式*)-3-(喹唑啉-8-基氧基)環丁烷羧酸



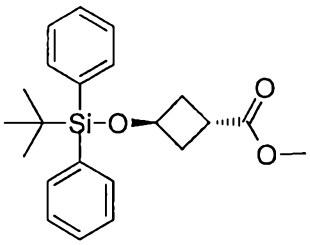
於(*反式*)-3-(喹唑啉-8-基氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物 128A)(175 mg, 0.678 mmol)之 THF(3 mL)溶液中加入 LiOH 水合物(85 mg, 2.0 mmol)之水溶液(1.5 mL)。攪拌至隔夜後，將反應以加入 10%檸檬酸水溶液調整至 pH = 4.5，並以 EtOAc 萃取混合物(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮，得到標題化合物(190 mg, 定量的)為褐色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.40-2.49 (m, 2 H), 2.68-2.77 (m, 2 H), 3.08-3.17 (m, 1 H), 4.99-5.05 (m, 1 H), 7.21-7.25 (m, 1 H),

7.58-7.66 (m, 2 H), 9.24-9.27 (m, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 12.40 (br s, 1 H)。

中間物129：(*反式*)-3-羥基-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺

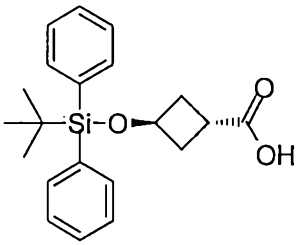


A. (*反式*)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)環丁烷羧酸甲酯



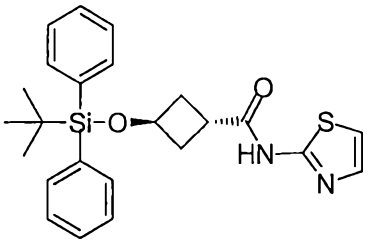
於(*反式*)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(1.00 g, 7.68 mmol)和咪唑(1.15 g, 16.9 mmol)之DMF(35 mL)溶液中於0°C加入第三丁基氯二苯基矽烷(2.32 g, 8.45 mmol)。將反應升溫至室溫至隔夜，並濃縮，以EtOAc稀釋，及以水和食鹽水清洗。將有機層分離，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析純化(0%-30% EtOAc之己烷溶液) ，得到標題化合物(3.05 g, 定量的)為澄清油狀物。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.01 (s, 9 H), 2.28-2.44 (m, 4 H), 2.92-2.98 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 4.50-4.56 (m, 1 H), 7.32-7.42 (m, 6 H), 7.59-7.66 (m, 4 H)。

B. (*反式*)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)環丁烷羧酸



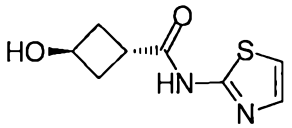
於(*反式*)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物129A)(3.00 g, 1.84 mmol)之 THF(40 mL)溶液中加入 LiOH 水合物(1.03 g, 24.4 mmol)之水溶液(20 mL)。攪拌至隔夜後，將反應以加入 1 N HCl 水溶液變成酸性，並以 EtOAc 萃取混合物(4X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(2.80 g, 97%)為油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (s, 9 H), 2.28-2.42 (m, 4 H), 2.93-3.01 (m, 1 H), 4.48-4.56 (m, 1 H), 7.32-7.42 (m, 6 H), 7.58-7.62 (m, 4 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 353.

C. (反式)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-N-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺



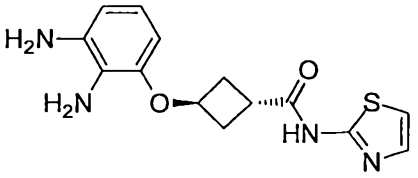
於(*反式*)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)環丁烷羧酸(中間物129B)(2.00 g, 5.64 mmol)之 DMF(50 mL)溶液中加入 HATU(2.68 g, 5.64 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(2.96 mL, 16.9 mmol)。5 分鐘後，加入噻唑-2-胺(706 mg, 7.05 mmol)，並將混合物攪拌 6.5 h，倒入水，及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以0%-65% EtOAc之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(1.92 g, 78%)為白色泡沫。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 (s, 9 H), 2.38-2.46 (m, 2 H), 2.52-2.60 (m, 2 H), 3.12-3.20 (m, 1 H), 4.61-4.68 (m, 1 H), 6.96 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7.33-7.44 (m, 7 H), 7.61-7.65 (m, 4 H), 10.90 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 437.

D. (*反式*)-3-羥基-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺(中間物129C)(1.92 g, 4.40 mmol)之THF溶液(25 mL)中於0°C加入1 M TBAF之THF(22.0 mL, 22.0 mmol)溶液。讓反應升溫至室溫。攪拌至隔夜後，將反應濃縮，並加入飽和的$NaHCO_3$水溶液溶液(30 mL)。以EtOAc萃取混合物(6X)，並將組合的有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-75% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(1.92 g, 78%)為白色固體。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.90-1.95 (m, 1 H), 2.26-2.35 (m, 2 H), 2.68-2.74 (m, 2 H), 3.18-3.26 (m, 1 H), 4.62-4.70 (m, 1 H), 7.00 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 11.20 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 199.

中間物130：(反式)-3-(2,3-二胺基苯氧基)-N-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺

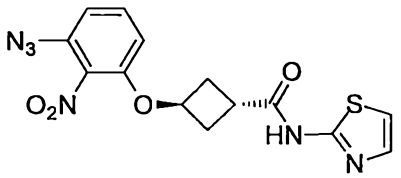


A. 1-疊氮-3-氟-2-硝基苯



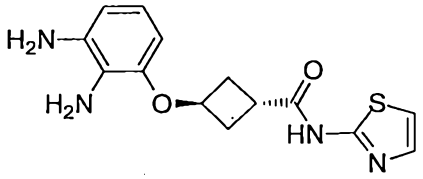
於1,3-二氟-2-硝基苯(4.80 g, 30.2 mmol)之DMSO(35 mL)溶液中加入疊氮鈉(2.26 g, 34.7 mmol)。攪拌至隔夜後，以EtOAc(150 mL)稀釋反應，以水(2 X 150 mL)清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(5.40 g, 98%)為淡黃色固體。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.99-7.11 (m, 2 H), 7.46-7.52 (m, 1 H)。

B. (*反式*)-3-(3-疊氮-2-硝基苯氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺



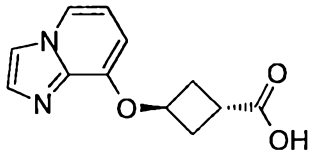
於(*反式*)-3-羥基-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺(中間物 129)(105 mg, 0.527 mmol)之 THF(2 mL)溶液加入 60%的 NaH 礦物油分散液(39 mg, 0.97 mmol)。40 min 後，將反應冷卻至-78°C，並加入 1-疊氮-3-氟-2-硝基苯(中間物 130A)(80 mg, 0.44 mmol)之 THF(2.0 mL)溶液。讓混合物於 2 h 內升溫至室溫並以飽和的 NH_4Cl 水溶液進行驟冷。以 EtOAc 萃取混合物(3X)，並將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(30 mg, 19%)為黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.49-2.57 (m, 2 H), 2.80-2.89 (m, 2 H), 3.31-3.39 (m, 1 H), 5.04-5.11 (m, 1 H), 6.63-6.66 (m, 1 H), 6.84-6.86 (m, 1 H), 7.04-7.06 (m, 1 H), 7.35-7.39 (m, 1 H), 7.44-7.46 (m, 1 H), 11.20 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 361.

C. (反式)-3-(2,3-二胺基苯氧基)-N-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺

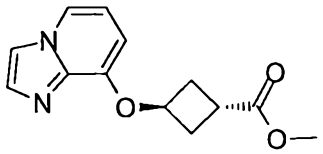


於含有10% Pd/C (12 mg, 0.011 mmol)之MeOH溶液(4 mL)中加入(*反式*)-3-(3-疊氮-2-硝基苯氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺(中間物130B)(27 mg, 0.075 mmol)。然後將燒瓶於真空下排空氣體及經由氣球再填入氫氣。將反應於1大氣壓的氫氣下攪拌5 h，經由注射器過濾器過濾並濃縮，得到標題化合物(27 mg, 定量的)為玻璃狀物。LC-MS (LC-ES) M+H = 305.

中間物131：(*反式*)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)環丁烷羧酸

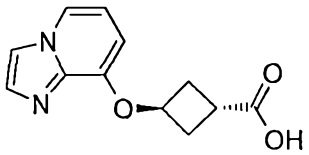


A. (*反式*)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)環丁烷羧酸甲酯



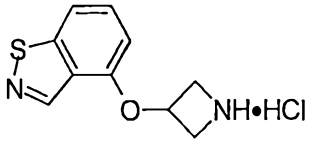
將三苯基膦(293 mg, 1.12 mmol)加到咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇(125 mg, 0.932 mmol)之四氫呋喃(4 mL)溶液中。將反應混合物冷卻至0°C，並加入(順式)-3-羥基環丁烷羧酸甲酯(133 mg, 1.03 mmol)，接著加入DIAD(0.22 mL, 1.1 mmol)。10 min後，將反應混合物升溫至室溫，攪拌3天及以水和EtOAc稀釋。將混合物分層，並以EtOAc萃取水層(2X)。以水清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(110 mg, 48%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.61-2.70 (m, 2 H), 2.75-2.82 (m, 2 H), 3.18-3.27 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 6.23-6.26 (m, 1 H), 6.60-6.66 (m, 1 H), 7.53-7.56 (m, 2 H), 7.73-7.76 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 248.

B. (反式)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)環丁烷羧酸

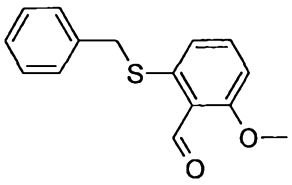


於(*反式*)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物131A)(80 mg, 0.33 mmol)之 THF(4 mL)溶液中加入 LiOH 單水合物(34 mg, 0.81 mmol)之水溶液(2 mL)。攪拌至隔夜後，將反應以加入飽和的檸檬酸水溶液調整至 pH = 4，並以 EtOAc 萃取混合物(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(72 mg, 96%)為發黏的白色固體。LC-MS (LC-ES) M+H = 233.

中間物132：4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]異噻唑鹽酸鹽

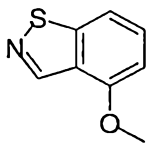


A. 2-(苯甲基硫基)-6-甲氧基苯甲醛



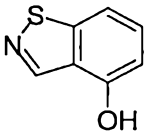
於經攪拌、冷卻的(0°C)第三丁醇鈉(750 mg, 7.80 mmol)之THF(10 mL)懸浮液中加入苯甲基硫醇(0.80 mL, 6.8 mmol)。30分鐘後，逐滴加入2-氟-6-甲氧基苯甲醛(1.00 g, 6.49 mmol)之THF(2 mL)溶液中。將混合物升溫至室溫及1 h後倒入水(30 mL)。將生成的沉澱攪拌5分鐘，經由真空過濾收集及以水(10 mL)和Et_2O (10 mL)清洗並真空乾燥，得到標題化合物(1.71 g, 定量的)為淡黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.91 (s, 3 H), 4.21 (s, 2 H), 6.98 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.32-7.38 (m, 2 H), 7.40-7.47 (m, 2 H), 7.56 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 10.45 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 259.

B. 4-甲氧基苯并[d]異噻唑



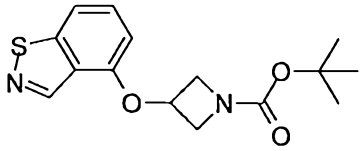
將2-(苯甲基硫基)-6-甲氧基苯甲醛(中間物132A)(1.71 g, 6.62 mmol)和茴香硫醚(1.60 mL, 13.5 mmol)之乙腈(15 mL)和水(15 mL)中混合物攪拌30分鐘。於混合物中加入羥基胺-*O*-磺酸(1.15 g, 10.2 mmol)。2 h後，將混合物以飽和的$NaHCO_3$水溶液(40 mL)進行驟冷並以EtOAc萃取。將有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-10% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(682 mg, 62%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 4.00 (s, 3 H), 6.99 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.57 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.07 (d, *J* = 1 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 166.

C. 苯并[d]異噻唑-4-醇



將4-甲氧基苯并[d]異噻唑(中間物132B)(674 mg, 4.08 mmol)和吡啶鹽酸鹽(4.30 g, 37.2 mmol)之混合物加熱至195°C。5 h後，將反應冷卻並以水和EtOAc稀釋及攪拌至隔夜。將混合物倒入1N HCl水溶液並以EtOAc萃取。將有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥並過濾。將殘餘物於矽膠上以0%-25% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(480 mg, 78%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 6.81 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.06 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 10.72 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 152.

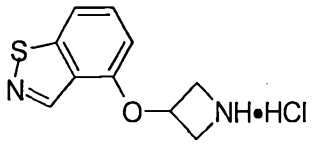
D. 3-(苯并[d]異噻唑-4-基氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯



於經攪拌的3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物1)(260 mg, 1.04 mmol)和苯并[d]異噻唑-4-醇(中間物132C)(150 mg,

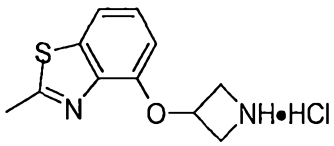
0.992 mmol)之DMF(4 mL)溶液中加入碳酸銫(360 mg, 1.11 mmol)。將混合物加熱至80°C至隔夜，倒入水並以EtOAc萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將剩餘的物質於矽膠上以0%-40% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(178 mg, 69%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.40 (s, 9 H), 3.95 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 4.35-4.46 (m, 2 H), 5.18-5.27 (m, 1 H), 6.73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.53 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.13 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 307.

E. 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]異噻唑鹽酸鹽

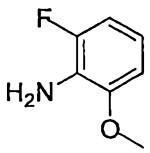


於純的3-(苯并[d]異噻唑-4-基氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物132D)(177 mg, 0.578 mmol)中加入4 N HCl之二噁烷溶液(3.0 mL, 12 mmol)。2.5 h後，將混合物以乙醚稀釋並以過濾收集所生成的固體，得到標題化合物為白色固體(138 mg, 98%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 4.05-4.19 (m, 2 H), 4.45-4.60 (m, 2 H), 5.32 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.54 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.15 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 207.

中間物133：4-(吖啶-3-基氧基)-2-甲基苯并[d]噻唑鹽酸鹽



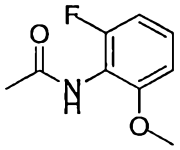
A. 2-氟-6-甲氧基苯胺



於含有10% Pd/C (7.46 g, 70.1 mmol)之EtOH溶液(400 mL)的Parr容器中加入1-氟-3-甲氧基-2-硝基苯(40.0 g, 234 mmol)。將容器於真空下排空氣體並再填入氫氣(50 psi)。將反應震盪5 h後，經由矽藻土過濾及濃縮，得到標題化合物(30.0 g, 83%)為無色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz,

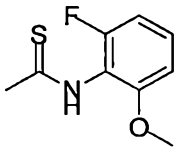
$CDCl_3$) δ 3.75 (br s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 6.58-6.71 (m, 3 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 142.

B. *N*-(2-氟-6-甲氧基苯基)乙醯胺



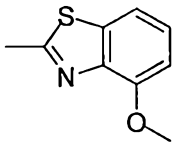
於2-氟-6-甲氧基苯胺(中間物133A)(30.0 g, 193 mmol)之乙酸酐(21.9 mL, 232 mmol)和DCM(200 mL)懸浮液中逐滴加入三乙胺(40.4 mL, 290 mmol)。12 h後，將反應混合物濃縮，並將殘餘物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液(250 mL)中處理。以過濾收集所生成的固體，得到標題化合物(25.0 g, 65%)。LC-MS (LC-ES)波鋒在T = 1.29 min；M+H = 184.

C. *N*-(2-氟-6-甲氧基苯基)硫代乙醯胺



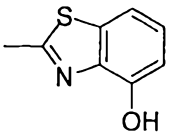
於*N*-(2-氟-6-甲氧基苯基)乙醯胺(中間物133B)(5.00 g, 24.8 mmol)之甲苯(100 mL)溶液中加入Lawesson試劑(5.02 g, 12.4 mmol)，並將反應加熱至120°C。3 h後，將反應混合物於減壓下蒸發及將殘餘物以戊烷(50 mL)濕磨，得到標題化合物(5.20 g, 77%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.77 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.69-6.90 (m, 3 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 200.

D. 4-甲氧基-2-甲基苯并[d]噻唑



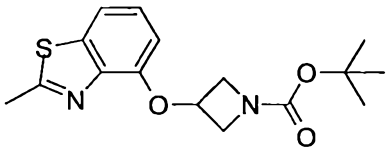
於*N*-(2-氟-6-甲氧基苯基)硫代乙醯胺(中間物133C)(5.20 g, 19.1 mmol)之DMF(50 mL)溶液中加入60%的NaH礦物油分散液(762 mg, 19.1 mmol)。將反應加熱至80°C。12 h後，將混合物冷卻至室溫並以水進行驟冷(200 mL)及以EtOAc萃取(2 X 150 mL)。將組合的有機層以食鹽水(100 mL)清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(4.00 g, 86%)為黃色固體。LC-MS (LC-ES) M+H = 180.

E. 2-甲基苯并[d]噻唑-4-醇



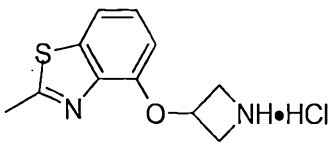
將4-甲氧基-2-甲基苯并[d]噻唑(中間物133D)(4.00 g, 16.4 mmol)和吡啶鹽酸鹽(18.90 g, 164 mmol)之混合物加熱至150°C。1 h後，將反應冷卻並以冰水(100 mL)稀釋及以EtOAc(2 X 150 mL)萃取。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(3.00 g, 75%)為黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.81 (s, 3 H), 6.94-6.98 (m, 1 H), 7.23-7.28 (m, 1 H), 7.31-7.36 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 166.

F. 3-((2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯



於經攪拌的3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物1)(3.39 g, 13.5 mmol)和2-甲基苯并[d]噻唑-4-醇(中間物133E)(3.00 g, 12.3 mmol)之DMF(15 mL)溶液中加入碳酸銫(5.19 g, 15.9 mmol)。將混合物加熱至80°C歷時3 h，倒入冰水(100 mL)並以EtOAc(2 X 250 mL)萃取。將組合的有機層以食鹽水(50 mL)清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-15% EtOAc-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(800 mg, 20%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9 H), 2.86 (s, 3 H), 4.20-4.28 (m, 2 H), 4.33-4.40 (m, 2 H), 5.09-5.19 (m, 1 H), 6.57-6.61 (m, 1 H), 7.21-7.28 (m, 1 H), 7.43-7.49 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 321.

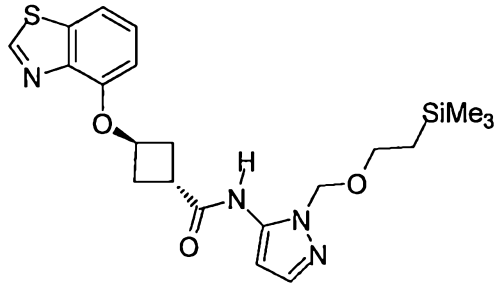
G. 4-(吖啶-3-基氧基)-2-甲基苯并[d]噻唑鹽酸鹽



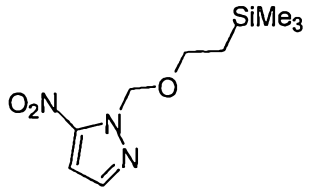
於3-((2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物133F)(800 mg, 2.49 mmol)之MeOH (8 mL)溶液中加入4 N HCl之二噁烷

溶液(2.49 mL, 9.96 mmol)。1 h後，將混合物濃縮，並將殘餘物以乙醚(20 mL)濕磨，得到標題化合物為灰白色固體(610 mg, 94%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.79 (s, 3 H), 4.05-4.15 (m, 2 H), 4.43-4.52 (m, 2 H), 5.26-5.35 (m, 1 H), 6.86-6.89 (m, 1 H), 7.29-7.35 (m, 1 H), 7.63-7.70 (m, 1 H), 9.49 (br s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 221.

中間物134：(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)環丁烷甲醯胺

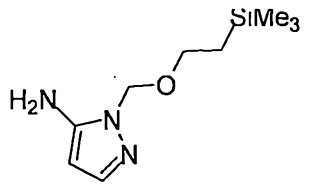


A. 5-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基-1H-吡唑



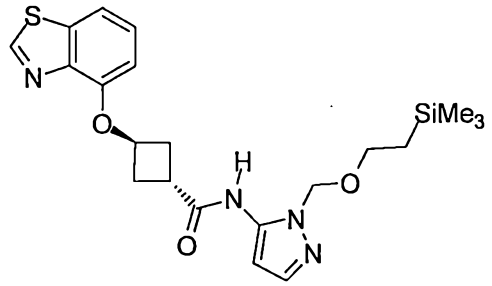
於經攪拌、冷卻的(0°C)5-硝基-1H-吡唑(1.00 g, 8.84 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中緩慢加入碳酸鉀(2.44 g, 17.1 mmol)，接著加入(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(1.77 g, 10.6 mmol)。以TLC監測反應進程(矽氧, 30%EtOAc之己烷溶液)。完成後，將混合物以水稀釋(100 mL)及以乙酸乙酯萃取(3X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下蒸發，得到標題化合物(560 mg, 17.5%)。使用此物質時無進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.08-0.01 (m, 9 H), 0.84-0.96 (m, 2 H), 3.54-3.64 (m, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 6.96 (d, J = 3 Hz, 1 H) 7.60-7.73 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 244。

B. 1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-胺



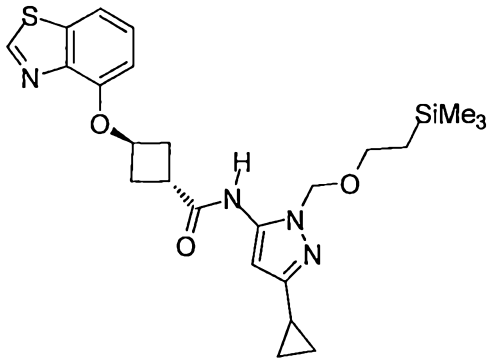
於5-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(560 mg, 2.30 mmol)之乙酸乙酯(20 mL)溶液中加入碳上鈀(245 mg)。將混合物於氫氣壓下攪拌12小時，經由矽藻土墊過濾及於減壓下濃縮。將粗物質以二氯甲烷稀釋，預吸附於矽膠上，並於矽膠上以10-20%乙酸乙酯之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(250 mg, 47%)為淡黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.09-0.02 (m, 9 H), 0.80-0.99 (m, 2 H), 3.47-3.63 (m, 2 H), 3.86 (br s, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 7.14-7.36 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 214.

C. (反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)環丁烷甲醯胺

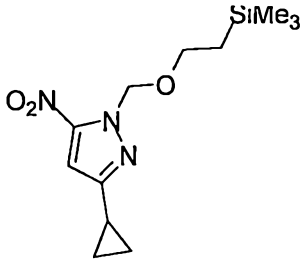


於經攪拌、冷卻的(0°C)(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物25)(150 mg, 0.602 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中緩慢逐滴地加入N,N-二異丙基乙基胺(0.315 mL, 1.805 mmol)，接著加入1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-胺(128 mg, 0.602 mmol)及然後1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(458 mg, 1.203 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌3 hr。將反應混合物以冰水(10 mL)稀釋並以乙酸乙酯萃取(3X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下蒸發，得到標題化合物(250 mg, 83%)為膠黏油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.06-0.08 (m, 9 H), 0.76-0.95 (m, 2 H), 2.40-2.54 (m, 2 H), 2.69-2.81 (m, 2 H)，3.30-3.42 (m, 1 H), 3.51-3.60 (m, 2 H), 5.12-5.21 (m, 1 H), 5.79 (s, 2 H), 6.67 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.41-7.51 (m, 1 H), 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 10.58 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 445。

中間物135：(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-環丙基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)環丁烷甲醯胺

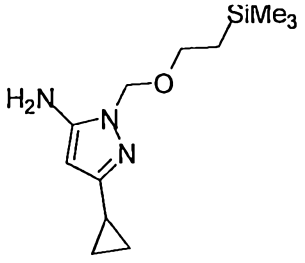


A. 3-環丙基-5-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑



於經攪拌、冷卻的(0°C)3-環丙基-5-硝基-1H-吡唑(600 mg, 3.92 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中加入碳酸鉀(1.08 g, 7.84 mmol)，接著加入(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(719 mg, 4.31 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌3小時。將水(10 mL)加到混合物中，接著以乙酸乙酯萃取(3X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下蒸發。將粗物質藉由矽膠層析以4：1乙酸乙酯之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(500 mg, 45%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ -0.08-0.03 (m, 9 H), 0.75-0.80 (m, 2 H), 0.84-0.95 (m, 2 H), 0.94-1.02 (m, 2 H), 1.83-2.05 (m, 1 H), 3.55-3.65 (m, 2 H), 5.59 (s, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.48 (s, 0.4 H), 6.78 (s, 0.6 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 284。

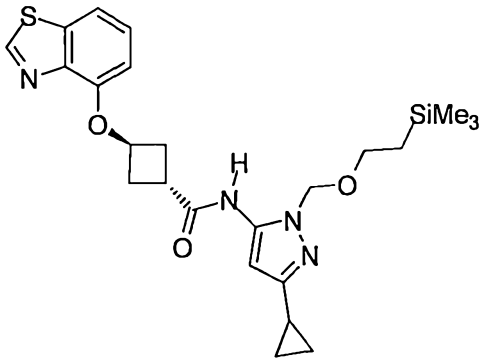
B. 3-環丙基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-胺



於3-環丙基-5-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(500

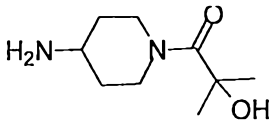
mg, 0.998 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中加入碳上鈀(500 mg)。將混合物於氫氣壓下攪拌17小時，經由矽藻土墊過濾及於減壓下濃縮。將粗物質藉由矽膠層析以10-15%乙酸乙酯之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(150 mg, 54%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ -0.02 (s, 9 H), 0.62-0.68 (m, 2 H), 0.85-1.00 (m, 4 H), 1.73-1.91 (m, 1 H), 3.51-3.71 (m, 4 H), 5.27 (s, 1 H), 5.32 (s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 254。

C. (反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-環丙基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)環丁烷甲醯胺

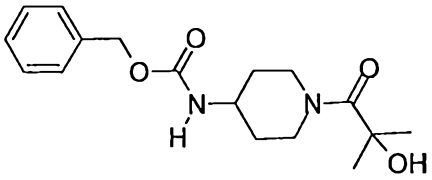


於經攪拌、冷卻的(0°C)(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物25)(150 mg, 0.602 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中加入1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-胺(167 mg, 0.66 mmol)，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.312 mL, 1.79 mmol)，及然後1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(453 mg, 1.19 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌3小時。將反應混合物以冰水(10 mL)稀釋並以乙酸乙酯萃取(3X)。將組合的有機層以水、食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下蒸發。將粗物質藉由矽膠層析以10-15%乙酸乙酯之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(220 mg, 64%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.09 (s, 9 H), 0.69-0.83 (m, 2 H), 0.86-1.06 (m, 2 H), 1.25-1.34 (m, 3 H), 2.61-2.77 (m, 2 H), 2.85-2.92 (m, 2 H), 3.14-3.28 (m, 1 H), 3.54-3.65 (m, 2 H), 5.20-5.28 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 6.78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.34 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 485。

中間物136：1-(4-胺基哌啶-1-基)-2-羥基-2-甲基丙-1-酮

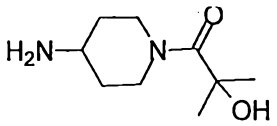


A. (1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)哌啶-4-基)胺甲酸苯甲基酯



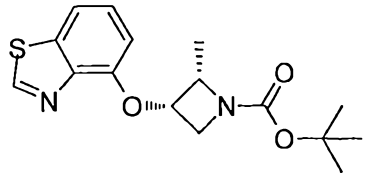
於室溫將哌啶-4-基胺甲酸苯甲基酯(512 mg, 2.18 mmol)加到2-羥基-2-甲基丙酸(227 mg, 2.18 mmol)之1,4-二噁烷(11 mL)溶液中。將N,N-二異丙基乙基胺(1.14 mL, 6.55 mmol)加到混合物中並持續攪拌5分鐘。加入1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(830 mg, 2.18 mmol)並將反應混合物攪拌16小時。將反應混合物倒入飽和的碳酸氫鈉，以乙酸乙酯萃取(3X)，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將反應混合物藉由矽膠層析以乙酸乙酯：己烷(1：1至0：1)溶離純化，得到標題化合物(315 mg, 43 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.28 (s, 6 H), 1.28-1.36 (m, 2 H), 1.74 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.60-3.24 (m, 2 H), 3.48-3.62 (m, 1 H), 4.10-4.70 (m, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 5.33 (s, 1 H), 7.26-7.40 (m, 6 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 321。

B. 1-(4-胺基哌啶-1-基)-2-羥基-2-甲基丙-1-酮



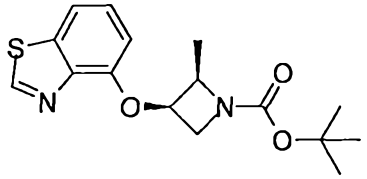
將碳上鈀(0.105 g, 0.098 mmol)於氮氣壓下加到(1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)哌啶-4-基)胺甲酸苯甲基酯(0.315 g, 0.984 mmol)之甲醇(3.3 mL)溶液中。將反應容器裝配上氫氣球並將容器重複排空氣體及充入氫氣，然後攪拌16小時。將容器重複排空氣體及充入氮氣，經由矽藻土過濾並濃縮，得到標題化合物(0.175 g, 91 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.00-1.80 (m, 2 H), 1.29 (s, 6 H), 1.54 (br s, 2 H), 1.67 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.76 (p, *J* = 5 Hz, 1 H), 2.54-3.18 (m, 2 H), 4.02-4.72 (m, 2 H), 5.28 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 187。

中間物137：(2S,3S)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-2-甲基吖啶-1-羧酸第三丁酯



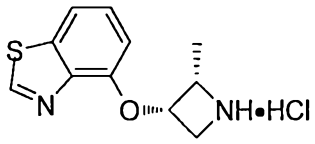
及

中間物138：(2R,3R)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-2-甲基吖啶-1-羧酸第三丁酯



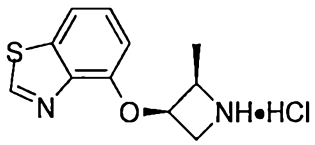
於經攪拌的2-甲基-3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物99A)(1.40 g, 5.28 mmol)和苯并[d]噻唑-4-醇(0.800 g, 5.29 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中加入碳酸銫(1.90 g, 5.83 mmol)。將混合物加熱至100°C並攪拌至隔夜。冷卻至室溫後，將混合物倒入水並以乙酸乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥,並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以0%-50%乙酸乙酯至己烷梯度溶離層析，得到所欲的產物(1.20 g, 71%)為非鏡像異構物之混合物。將異構物以對掌SFC於IC管柱上分離(30mm x 250mm x 5um管柱帶有45% IPA。得到中間物137 (29 mg, 1.7%)為黏稠泡沫。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.31 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 3.85 (br s, 1 H), 4.30 (br s, 1 H), 4.68 (t, J = 6 Hz, 1 H), 5.27 (td, J = 7, 4 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 321。得到中間物138 (18 mg, 1.1%)為黏稠泡沫。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.31 (d, J = 6 Hz, 3 H) 1.41 (s, 9 H) 3.85 (br s, 1 H) 4.30 (br s, 1 H) 4.68 (t, J = 6 Hz, 1 H) 5.27 (td, J = 7, 4 Hz, 1 H) 6.92 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7.40 (t, J = 8 Hz, 1 H) 7.75 (d, J = 8 Hz, 1 H) 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 321。

中間物139：4-(((2S,3S)-2-甲基吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽



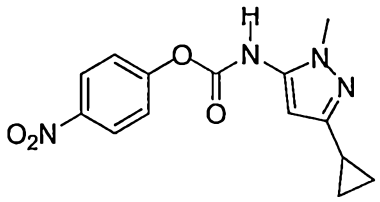
於經攪拌的(2S,3S)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-2-甲基吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物137)(29 mg, 0.091 mmol)之甲醇(0.5 mL)溶液中加入4N鹽酸(0.5 mL, 2.00 mmol)之二噁烷溶液。攪拌3小時後，於減壓下移除溶劑及將剩餘的物質置於真空下，得到標題化合物。此物質使用時無進一步定性。LC-MS (LC-ES) M+H = 221。

中間物140：4-(((2R,3R)-2-甲基吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽



於經攪拌的(2R,3R)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-2-甲基吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物138)(18 mg, 0.056 mmol)之甲醇(0.5 mL)溶液中加入4N鹽酸(0.5 mL, 2.00 mmol)之二噁烷溶液。攪拌3小時後，於減壓下移除溶劑及將剩餘的物質置於真空下，得到標題化合物。此物質使用時無進一步定性。LC-MS (LC-ES) M+H = 221。

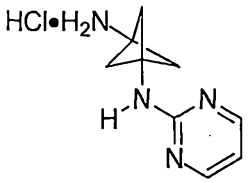
中間物141：4-硝基苯基(3-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺甲酸酯



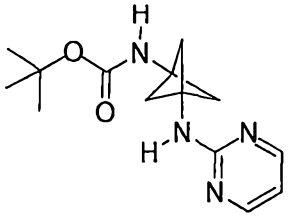
將溶於二氯甲烷(3 mL)的3-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg, 0.729 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.125 mL, 0.716 mmol)之混合物中於10分鐘內逐滴加入經攪拌、冷卻的(0°C)4-硝基苯基氯甲酸酯(150 mg, 0.744 mmol)之二氯甲烷(5 mL)溶液。將混合物攪拌1.5小時及然後置於水和乙酸乙酯間分溶。將雙層的混合物過濾以移除不溶的物質及進一步以乙酸乙酯萃取水層。將組合的有機層以食鹽水清洗及進行分層。有固體物質開始沉澱。於減壓下移除溶劑及將剩餘的固體物質以1：1乙酸乙酯：己烷濕磨，經由真空過濾收集並真空乾燥，得到標題化合

物(117 mg, 53%)為淡黃色固體。此物質使用時無進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.54-0.61 (m, 2 H), 0.75-0.82 (m, 2 H), 1.71-1.80 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 5.86 (s, 1 H), 7.75 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 8.38-8.43 (m, 2 H), 9.34 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 302。

中間物142：N1-(嘧啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1,3-二胺鹽酸鹽

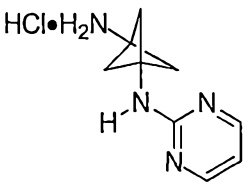


A. (3-(嘧啶-2-基胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸第三丁酯



於小瓶中(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸第三丁基酯(140 mg, 0.706 mmol)和2-氯嘧啶(81 mg, 0.706 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液加入N,N-二異丙基乙基胺(0.247 mL, 1.412 mmol)。將小瓶密封並以油浴加熱至125°C歷時1.5小時。冷卻至室溫後，將混合物以甲醇稀釋並以逆相HPLC以乙腈：水(1%氫氧化銨修飾劑)梯度溶離純化，得到標題化合物(21 mg, 11%)為淡黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9 H), 2.24-2.52 (m, 6 H), 5.06 (br s, 1 H), 5.68-6.03 (m, 1 H), 6.59 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 8.29 (d, *J* = 5 Hz, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 277。

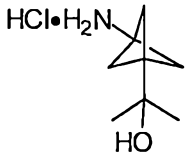
B. N1-(嘧啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1,3-二胺鹽酸鹽



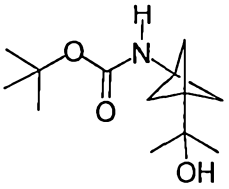
於經攪拌的(3-(嘧啶-2-基胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸第三丁酯(20 mg, 0.072 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中加入4M鹽酸之二噁烷溶液(1 mL, 4.00 mmol)。攪拌5小時後，混合物之LCMS分析顯示反應完全。加入另外的4M鹽酸之二噁烷溶液。於減壓下移除溶劑，得到標題化合物(18 mg, 117%)為淡黃色固體. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.59 (s, 6

H), 7.13 (br s, 1 H), 8.68 (br s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 177。

中間物143：2-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽

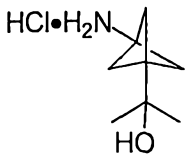


A. (3-(2-羥丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸第三丁酯



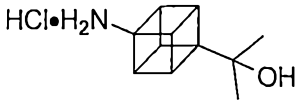
於經攪拌、冷卻的(0°C)3-((第三丁氧基羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-羧酸乙酯(200 mg, 0.829 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中緩慢加入3M甲基溴化鎂之乙醚溶液(0.9 mL, 2.70 mmol)。攪拌~10分鐘後，將混合物升溫至室溫及攪拌2小時。將混合物再冷卻至0°C及緩慢加入另外的3M甲基溴化鎂之乙醚溶液(0.9 mL, 2.70 mmol)。讓混合物升溫至室溫，攪拌30分鐘及然後以飽和的氯化銨水溶液進行驟冷。以乙酸乙酯萃取混合物及將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑，得到標題化合物(176 mg, 88%)為無色油狀物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.03 (s, 6 H), 1.37 (s, 9 H), 1.70 (s, 6 H), 4.11 (s, 1 H), 7.38 (br s, 1 H)。

B. 2-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽

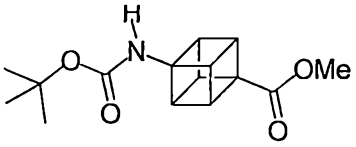


於經攪拌的(3-(2-羥丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸第三丁酯(170 mg, 0.704 mmol)之甲醇(2.5 mL)溶液中加入4M鹽酸之二噁烷溶液(0.88 mL, 3.52 mmol)。將混合物攪拌至隔夜。於減壓下移除溶劑且該剩餘的無色油狀物在刮下後變成固體，得到標題化合物(144 mg, 115 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.05 (s, 6 H), 1.80 (s, 6 H), 3.17 (s, 1 H), 8.72 (br s, 3 H)。

中間物144：4-(胺基立方烷-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽

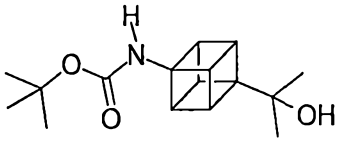


A. 4-((第三丁氧基羰基)胺基)立方烷-1-羧酸甲酯



於經攪拌的4-(甲氧基羰基)立方烷-1-羧酸(500 mg, 2.42 mmol)之第三丁醇(10 mL)溶液中加入三乙胺(1.40 mL, 10.0 mmol)，接著加入疊氮磷三二苯酯(0.80 mL, 3.71 mmol)。將混合物於室溫攪拌1小時及然後加熱回流，同時攪拌至隔夜。冷卻至室溫後，將混合物於減壓下蒸發。將剩餘的殘餘物溶於乙酸乙酯，以飽和的食鹽水清洗(3X)，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的固體以乙酸乙酯-己烷濕磨，以真空過濾收集並丟棄。將濾液於減壓下蒸發。將剩餘的物質於矽膠上以5%-25%乙醇之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(134 mg, 20%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.39 (s, 9 H), 3.62 (s, 3 H), 3.98 (br s, 6 H)。

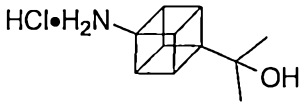
B. 4-(2-羥丙-2-基)立方烷-1-基)胺甲酸第三丁酯



於經攪拌、冷卻的(0°C)甲基-4-((第三丁氧基羰基)胺基)立方烷-1-羧酸酯(132 mg, 0.476 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中加入3M甲基溴化鎂(0.7 mL, 2.10 mmol)之乙醚溶液。讓混合物升溫至室溫同時至隔夜。混合物的TLC分析(矽膠, 1：1乙酸乙酯-己烷, PMA染色)顯示2種主要的漬點。將混合物再冷卻至0°C及逐滴加入另外的3M甲基溴化鎂(0.35 mL, 1.05 mmol)之乙醚溶液。讓混合物升溫至室溫同時攪拌6小時。將混合物以飽和的氯化銨水溶液進行驟冷，倒入水並以乙酸乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥,並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以0%-100%乙

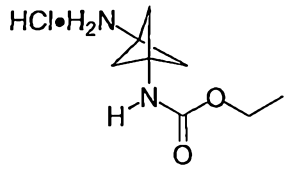
酸乙酯之已烷溶液溶離層析，得到標題化合物(58 mg, 44%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.99 (s, 6 H), 1.38 (s, 9 H), 3.62 (br s, 3 H), 3.73 (br s, 3 H), 4.07 (s, 1 H)。

C. 4-(胺基立方烷-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽

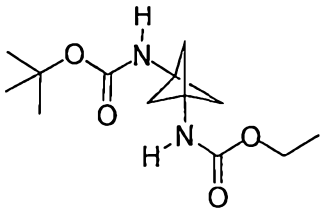


於經攪拌、冷卻的(0°C)4-(2-羥丙-2-基)立方烷-1-基)胺甲酸第三丁酯(58 mg, 0.209 mmol)之甲醇(1 mL)溶液中加入4M鹽酸之二噁烷溶液(0.5 mL, 2.000 mmol)。讓混合物升溫至室溫同時攪拌4小時。於減壓下移除溶劑並將剩餘的物質以乙醚濕磨，於減壓下蒸發及以已烷濕磨。於減壓下移除溶劑並將剩餘的物質置於真空下，得到標題化合物(45 mg, 101%)為褐色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.62 (s, 6 H), 2.61 (t, J = 5 Hz, 1 H), 3.00 (dd, J = 7, 5 Hz, 2 H), 3.30-3.38 (m, 3 H), 5.30 (s, 1 H), 8.50 (br s, 3 H)。

中間物145：(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸乙酯鹽酸鹽

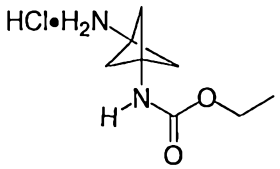


A. 雙環[1.1.1]戊-1,3-二基二胺甲酸第三丁基乙基酯



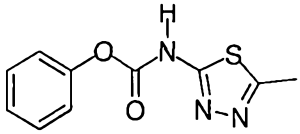
於經攪拌、冷卻的(0°C)(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸第三丁酯(200 mg, 1.01 mmol)之四氫呋喃(3.5 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.25 mL, 1.43 mmol)，接著加入氯甲酸乙酯(0.11 mL, 1.15 mmol)。5分鐘後，將混合物升溫至室溫並攪拌2小時。將生成的白色懸浮液以乙酸乙酯稀釋，以水、食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑，得到標題化合物(300 mg, 110%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.14 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 2.03 (s, 6 H), 3.95 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 7.52 (br s, 1 H), 7.78 (br s, 1 H)。

B. (3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸乙酯鹽酸鹽



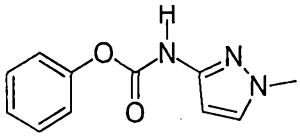
將4N鹽酸之二噁烷溶液(1.5 mL, 6.00 mmol)加到雙環[1.1.1]戊-1,3-二基二胺甲酸第三丁基乙基酯(300 mg, 1.11 mmol)。將生成的懸浮液攪拌1.75小時。於減壓下移除溶劑及將剩餘的物質置於真空下，得到標題化合物(225 mg, 98%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.15 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.14 (s, 6 H), 3.98 (q, J = 7 Hz, 2 H), 8.76 (br s, 3 H)。

中間物146：(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺甲酸苯酯



於經攪拌、冷卻的(5°C)5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺(100 mg, 0.868 mmol)之四氫呋喃(7 mL)溶液中加入吡啶(0.28 mL, 3.47 mmol)。將混合物攪拌10分鐘及然後加入氯甲酸苯基酯(204 mg, 1.30 mmol)。讓混合物升溫至室溫並攪拌2小時。將混合物以乙醚稀釋(10 mL)並攪拌10分鐘。以過濾收集所生成的固體，以乙醚清洗並乾燥，得到標題化合物(185 mg, 83%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.61 (s, 3 H), 7.20-7.34 (m, 3 H), 7.42-7.51 (m, 2 H), 12.45 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 236。

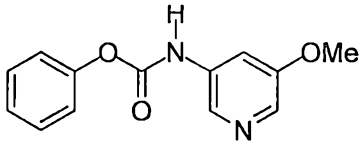
中間物147：(1-甲基-1H-吡唑-3-基)胺甲酸苯基酯



於經攪拌、冷卻的(0°C) 1-甲基-1H-吡唑-3-胺(1.00 g, 10.30 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中加入吡啶(3.33 mL, 41.2 mmol)。將混合物攪拌5分鐘及然後加入苯基氯甲酸酯(2.42 g, 15.5 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌5分鐘。於減壓下移除溶劑，得到標題化合物(500 mg, 13%)純度59%。此物質使用時無進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.74 (s, 3 H), 6.23 (s, 1 H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.22-7.31 (m, 1 H),

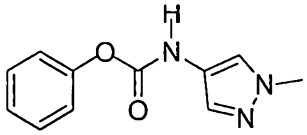
7.37-7.45 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 10.42 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 218。

中間物148： (5-甲氧基吡啶-3-基)胺甲酸苯基酯



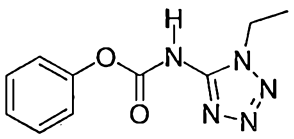
於經攪拌、冷卻的(0°C)5-甲氧基吡啶-3-胺(100 mg, 0.806 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中加入吡啶(0.26 mL, 3.22 mmol)。將混合物攪拌5分鐘及然後加入氯甲酸苯基酯(189 mg, 1.21 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌3小時。於減壓下移除溶劑，得到標題化合物(120 mg, 45%)純度3%為粉紅色固體。此物質使用時無進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.84 (s, 3 H), 7.20-7.53 (m, 5 H), 7.73 (s, 1 H), 8.13 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.38 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 10.70 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 245.

中間物149：(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺甲酸苯基酯



於經攪拌、冷卻的(0°C)1-甲基-1H-吡唑-4-胺(100 mg, 1.03 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中加入吡啶(0.33 mL, 4.12 mmol)。將混合物攪拌5分鐘及然後加入氯甲酸苯基酯(177 mg, 1.13 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌2小時。於減壓下移除溶劑，得到標題化合物(200 mg, 55%)純度62%。此物質使用時無進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ ppm 3.79 (s, 3 H), 7.14-7.20 (m, 2 H), 7.25-7.37 (m, 4 H), 7.46-7.53 (m, 1 H), 9.98 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 218.

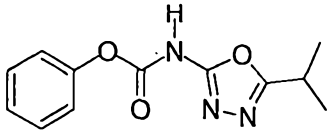
中間物150：(1-乙基-1H-四唑-5-基)胺甲酸苯基酯



於經攪拌的1-乙基-1H-四唑-5-胺(250 mg, 2.21 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中加入碳酸鉀(611 mg, 4.42 mmol)，接著加入氯甲酸苯基酯

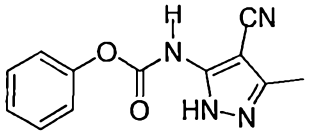
(519 mg, 3.32 mmol)。將混合物攪拌4小時，以真空過濾收集固體物質，以戊烷清洗並乾燥，得到標題化合物(180 mg, 27%)純度77%為灰白色固體。此物質使用時無進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 4.64 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 7.18-7.29 (m, 3 H), 7.37-7.46 (m, 2 H), 7.90 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 234。

中間物151：(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲酸苯基酯



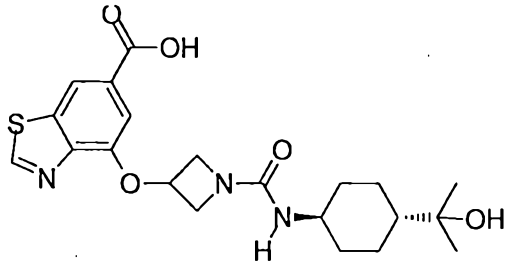
於經攪拌冷卻的(0°C)5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-胺(100 mg, 0.787 mmol)之四氫呋喃(8 mL)溶液中加入氯甲酸苯基酯(135 mg, 0.865 mmol)和吡啶(0.254 mL, 3.15 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌4小時。於減壓下移除溶劑，得到標題化合物(180 mg, 32%)純度34%。此物質使用時無進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.16-1.35 (m, 6 H), 2.94-3.03 (m, 1 H), 7.17 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.26-7.41 (m, 2 H), 7.46-7.58 (m, 2 H), 9.40 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 248.

中間物152：(4-氰基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺甲酸苯基酯

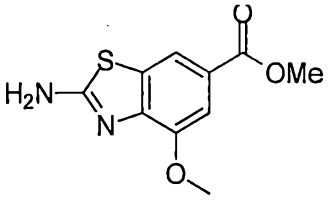


於經攪拌、冷卻的(0°C)5-胺基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(300 mg, 2.46 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中加入氯甲酸苯基酯(423 mg, 2.70 mmol)和吡啶(0.795 mL, 9.83 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌4小時。於減壓下移除溶劑，得到標題化合物(245 mg, 11%)純度26%。此物質使用時無進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.12 (s, 3 H), 7.09-7.54 (m, 5 H), 9.34 (br s, 1 H), 13.15 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 243。

中間物153：4-((1-(((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲醯基)吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑-6-羧酸

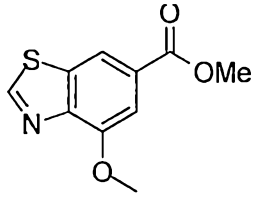


A. 2-胺基-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯



於經攪拌的4-胺基-3-甲氧基苯甲酸甲酯(2.00 g, 11.04 mmol)之甲醇(25 mL)溶液中一次加入硫代氰酸鉀(10.0 g, 103 mmol)和無水硫化銅(II)(8.00 g, 50.1 mmol)之混合物。將生成的黑色混合物加熱回流3小時。將反應懸浮液過濾並以甲醇清洗濾餅。將濾液蒸發至乾，得到深色固體。將此物質再溶於甲醇，以水稀釋，並加熱至沸騰，直到形成澄清的溶液。讓混合物冷卻室溫同時放置至隔夜。經由空過濾收集所生成的固體，以水清洗並真空乾燥，得到標題化合物(1.26 g, 48%)為黃色固體來自前一天的水性濾液含有固體物質並以乙酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑及將剩餘的物質真空乾燥，得到標題化合物(181 mg, 1.6%)為黃色固體。水層仍含有固體。經由真空過濾收集固體，以水清洗並真空乾燥，得到另外的標題化合物(988 mg, 9%)為黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.85 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.41 (s, 1 H), 8.03 (br s, 1 H), 8.24 (br s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 239。

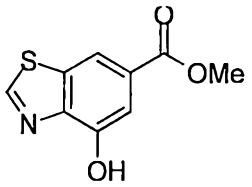
B. 4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯



於經攪拌的2-胺基-4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(200 mg, 0.839 mmol)之1,4-二噁烷(3 mL)懸浮液中加入亞硝酸異戊酯(0.60 mL, 4.46 mmol)。將混合物攪拌6小時後，倒入水並以乙酸乙酯萃取(2X)。

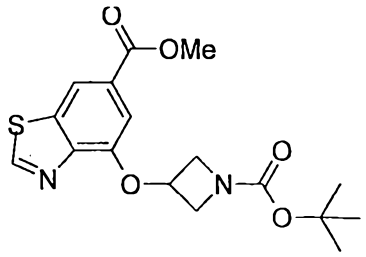
將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以5%-40%乙酸乙酯之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(62 mg, 33%)為黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.91 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 7.53 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 1 Hz, 1 H), 9.47 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 224.

C. 4-羥基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯



於經攪拌、冷卻的(-78°C)4-甲氧基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(775 mg, 3.47 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中逐滴加入1M三溴化硼(16.5 mL, 16.5 mmol)之二氯甲烷溶液。將混合物於-78°C攪拌3小時及然後升溫至室溫，同時攪拌至隔夜。於減壓下移除溶劑。將甲醇(20 mL)逐滴加到殘餘物中攪拌5分鐘及然後於減壓下蒸發。將剩餘的物質以水濕磨並經由真空過濾收集固體，以水清洗及真空乾燥，得到標題化合物(157 mg, 22%)為黃色固體。從濾液得到另外的固體將其以甲醇再結晶，同時放置3天，得到另外的標題化合物(44 mg, 6%)為黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.88 (s, 3 H), 7.47 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 210.

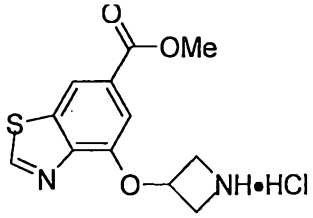
D. 4-((1-(第三丁氧基羰基)吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯



於經攪拌的3-((甲基磺醯基)氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物1)(265 mg, 1.055 mmol)和4-羥基苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(198 mg, 0.946 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中加入碳酸銫(340 mg, 1.044 mmol)。將混合物加熱至80°C並攪拌至隔夜。將混合物倒入水並以乙酸

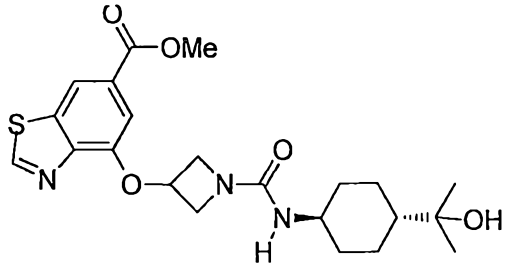
乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以5%-50%乙酸乙酯之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(199 mg, 58%)為油狀物，其會緩慢固化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.41 (s, 9 H), 3.91 (s, 3 H), 3.94 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 4.38 (br s, 2 H), 5.32-5.38 (m, 1 H), 7.27 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 8.49 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 365.

E. 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯鹽酸鹽



於經攪拌的4-((1-(第三丁氧基羰基)吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(197 mg, 0.541 mmol)之甲醇(2 mL)溶液中加入4M鹽酸之二噁烷溶液(2 mL, 8.00 mmol)。將混合物攪拌2小時，在此期間有黃色沉澱形成。於減壓下移除溶劑並將剩餘的物質真空乾燥，得到標題化合物(183 mg, 113%)為黃色固體。此物質使用時無進一步純化。LC-MS (LC-ES) M+H = 301。

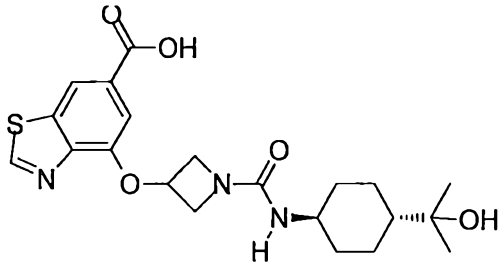
F. 4-((1-(((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲醯基)吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯



於經攪拌的4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯鹽酸鹽(163 mg, 0.542 mmol)之二氯甲烷(5 mL)混合物中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.30 mL, 1.718 mmol)，接著加入4-硝基苯基((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯(中間物3)(200 mg, 0.620 mmol)。將生成的黃色混合物攪拌至隔夜。將混合物倒入1N氫氧化鈉水溶液並以二氯甲烷萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除

溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以5%-80%乙酸乙酯:乙醇(3:1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(151 mg, 62%)為淡黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.02 (s, 6 H), 1.06-1.15 (m, 5 H), 1.79 (t, J = 11 Hz, 4 H), 3.25 (m, 1 H)，3.86 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.00-4.07 (m, 1 H), 4.31 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 5.30 (t, J = 4 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 1 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 448.

G. 4-((1-(((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲醯基)吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑-6-羧酸

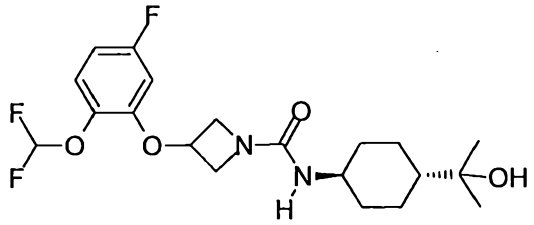


於經攪拌的 4-((1-(((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲醯基)吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑-6-羧酸甲酯(136 mg, 0.304 mmol)之四氫呋喃(3 mL)和甲醇(1 mL)混合物中加入1M氫氧化鋰水溶液(1 mL, 1.000 mmol)。將混合物攪拌 1.5 小時及然後於減壓下蒸發。將剩餘的物質以水稀釋，倒入 1N 鹽酸水溶液並以乙酸乙酯萃取。在水層中形成一白色明膠狀懸浮液。分離水層並嘗試以二氯甲烷萃取。混合物仍為明膠狀懸浮液並將其真空過濾。將收集的固體置於真空下，得到標題化合物(84 mg, 64%)為白色固體。將來自最初萃取的乙酸乙酯層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑並將剩餘的固體置於真空下，得到另外的標題化合物(30 mg, 23%)為黃色固體。將經後續處理的二層水層組合並進一步以乙酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑並將剩餘的固體置於真空下，得到另外的標題化合物(17 mg, 13%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02 (s, 6 H), 1.06-1.18 (m, 5 H), 1.74-1.84 (m, 4 H), 3.29 (br s, 1 H), 3.86 (dd, J = 9, 3 Hz, 2 H), 4.30 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 5.29 (br s, 1 H), 6.22 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 1 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES)　M+H = 434。

實例

實例1

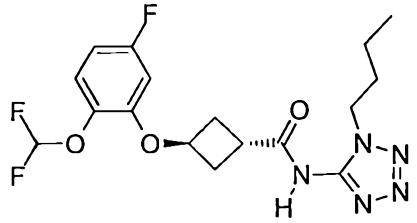
3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)吖啶鹽酸鹽(中間物2)(21 mg, 0.08 mmol)之DCM(2 mL)混合物中加入*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)，接著加入4-硝基苯基((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯(中間物3)(27 mg, 0.084 mmol)。將混合物攪拌至隔夜，倒入1 N NaOH水溶液並以DCM萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質於矽膠上以0%-50% EtOAc-EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(25 mg, 77%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.99 (s, 6 H), 1.01-1.16 (m, 5 H), 1.71-1.79 (m, 4 H), 3.18-3.28 (m, 1 H), 3.70 (dd, *J* = 12, 8 Hz, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.20 (dd, *J* = 12, 8 Hz, 2 H), 4.97-5.03 (m, 1 H), 6.13 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6.78-6.87 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.21-7.26 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 417.

實例2

(反式)-N-(1-丁基-1H-四唑-5-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺

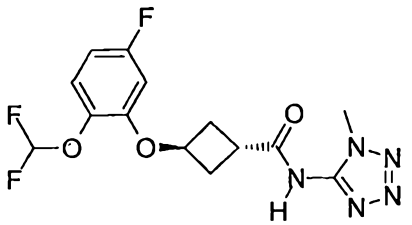


於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物4)(75 mg, 0.27 mmol)之DMF(3 mL)溶液中加入1-正丁基-1H-四唑-5-胺(19 mg, 0.2 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.14 mL, 0.8 mmol)，接著逐滴加入

50% T3P之EtOAc (346 mg, 0.54 mmol)溶液。將生成的混合物攪拌至隔夜，以MeOH稀釋並載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物(5 mg, 5%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.97 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.38 (dq, *J* = 15, 7 Hz, 2 H), 1.82-1.96 (m, 2 H), 2.52-2.70 (m, 2 H), 2.76-2.95 (m, 2 H), 3.57 (br s,1 H,) 4.42 (t, *J* = 7 Hz, 2 H), 4.90-4-95 (m, 1 H), 6.50 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.50-6.54 (m, 1 H), 6.59-6.66 (m, 1 H), 7.13 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

實例3

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(1-甲基-1H-四唑-5-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物4)(75 mg, 0.27 mmol)之DMF(3 mL)溶液中加入1-甲基-1H-四唑-5-胺(19 mg, 0.2 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.14 mL, 0.82 mmol)，接著逐滴加入T3P(346 mg, 0.54 mmol)(50%之EtOAc溶液)。將生成的混合物攪拌至隔夜，以MeOH稀釋並載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物(5 mg, 5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.57-2.73 (m, 2 H), 2.76-2.87 (m, 2 H), 3.46-3.85 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 4.90-4.96 (m, 1 H), 6.50 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6.49-6.53 (m, 1 H), 6.57-6.65 (m, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H) 1 ；LC-MS (LC-ES) M+H = 358.

實例4

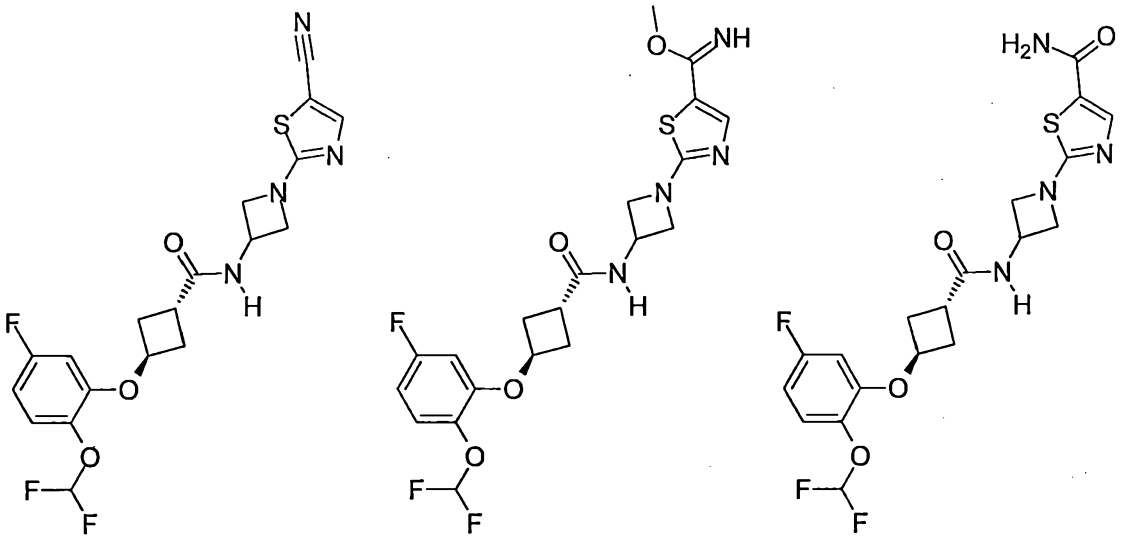
(*反式*)-*N*-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺,

2-(3-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噻唑-5-亞胺酸甲酯,

和

2-(3-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)

噻唑-5-甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物4)(75 mg, 0.27 mmol)之DMF(3 mL)溶液中加入2-(3-胺基吖啶-1-基)噻唑-5-甲腈二鹽酸鹽(粗的, 中間物5)(69 mg, ~0.27 mmol)、2-(3-胺基吖啶-1-基)噻唑-5-亞胺酸甲酯二鹽酸鹽(粗的, 中間物5)(77 mg, ~0.27 mmol)、2-(3-胺基吖啶-1-基)噻唑-5-甲醯胺二鹽酸鹽(粗的, 中間物5)(74 mg, ~0.27 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.14 mL, 0.82 mmol)，接著逐滴加入50% T3P之EtOAc溶液(346 mg, 0.54 mmol)。將生成的混合物攪拌20分鐘，以水和MeOH稀釋並載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到(*反式*)-*N*-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺(42 mg, 35%)、2-(3-((反式)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噻唑-5-亞胺酸甲酯(8 mg, 6%)和2-(3-((反式)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噻唑-5-甲醯胺(30 mg, 24%)。

(*反式*)-*N*-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.29-2.51 (m, 2 H), 2.61-2.74 (m, 2 H), 3.04-3.25 (m, 1 H), 4.01-4.11 (m, 2 H), 4.46-4.50 (m, 2 H), 4.78-4.85 (m, 1 H), 4.86-4.97 (m, 1 H), 6.64-6.68 (m, 2 H), 6.67 (t, J = 72 Hz, 1 H), 7.07-7.29 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 439。

2-(3-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)

噻唑-5-亞胺酸甲酯

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.33-2.51 (m, 2 H), 2.66-2.73 (m, 2 H), 3.09-3.22 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.95-4.02 (m, 2 H), 4.36-4.42 (m, 2 H), 4.77-4.85 (m, 1 H), 4.89-4.98 (m, 1 H), 6.62-6.69 (m, 2 H), 6.67 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 7.12-7.17 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 471。

2-(3-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噻唑-5-甲醯胺

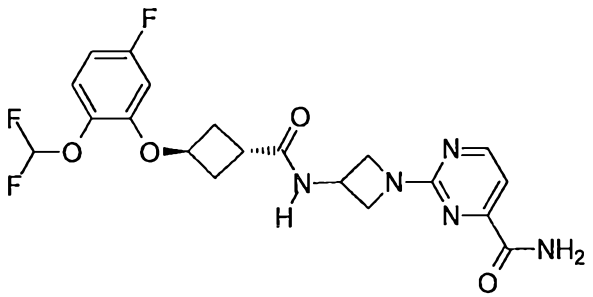
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.36-2.52 (m, 2 H), 2.63-2.76 (m, 2 H), 3.08-3.24 (m, 1 H), 3.96-4.02 (m, 2 H), 4.39-4.44 (m, 2 H), 4.74-4.85 (m, 1 H), 4.89-5.01 (m, 1 H), 6.60-6.69 (m, 2 H), 6.67 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 457.

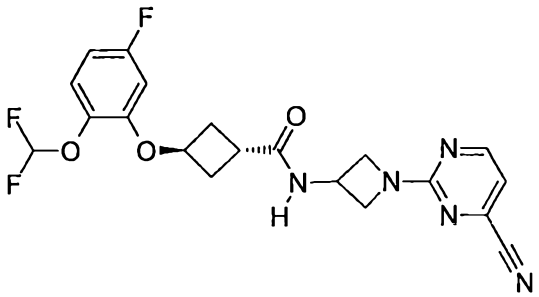
實例5

2-(3-((反式)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺,

和

(反式)-N-(1-(4-氰基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺





於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物4)(75 mg, 0.27 mmol)之DMF(3 mL)溶液中加入2-(3-胺基吖啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺二鹽酸鹽(粗的, 中間物6)(33 mg, ~0.12 mmol)、2-(3-胺基吖啶-1-基)嘧啶-4-甲腈二鹽酸鹽(粗的, 中間物6)(47 mg, ~0.19 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.14 mL, 0.82 mmol)，接著逐滴加入50% T3P之EtOAc溶液(346 mg, 0.54 mmol)。將生成的混合物攪拌20分鐘後，以水和MeOH

稀釋並載入半製備式HPLC (NH_4OH作為修飾劑)，得到2-(3-((反式)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺(60 mg, 49%)和(反式)-N-(1-(4-氰基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺(35 mg, 30%)。

2-(3-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺

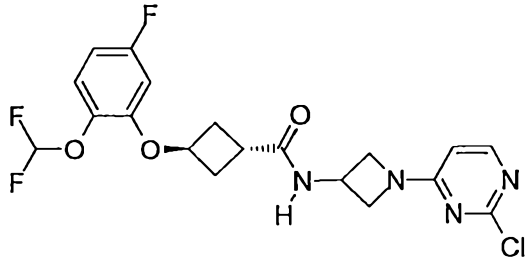
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40-2.51 (m, 2 H), 2.70-2.79 (m, 2 H), 2.94-3.14 (m, 1 H), 3.94-4.00 (m, 2 H)，4.48-4.57 (m, 2 H), 4.81-4.90 (m, 1 H), 4.91-5.00 (m, 1 H), 5.57 (br s, 1 H), 6.08 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.48-6.55 (m, 1 H), 6.56-6.66 (m, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)，7.36 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.62 (br s, 1 H), 8.54 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 452。

(*反式*)-*N*-(1-(4-氰基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40-2.52 (m, 2 H), 2.71-2.81 (m, 2 H), 2.92-3.13 (m, 1 H), 3.85-4.06 (m, 2 H), 4.48-4.58 (m, 2 H), 4.81-4.88 (m, 1 H), 4.88-5.00 (m,1 H), 5.83-5.96 (m, 1 H), 6.47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.50-6.56 (m, 1 H), 6.59-6.65 (m, 1 H), 6.84 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7.06-7.16 (m, 1 H), 8.47 (d, *J* = 4 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 434.

實例6

(*反式*)-*N*-(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺

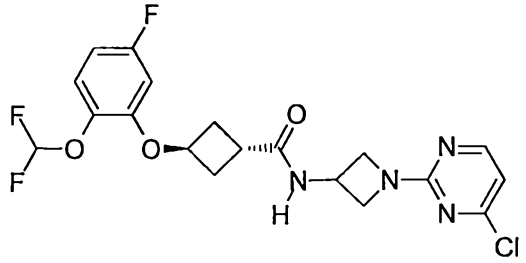


於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物4)(50 mg, 0.18 mmol)之DMF(2 mL)溶液中加入1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物7)(40 mg, 0.18 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.095 mL, 0.54 mmol)，接著逐滴加入50% T3P之EtOAc溶液(230 mg, 0.36 mmol)。

將生成的混合物攪拌2 h，以水和MeOH稀釋並載入半製備式HPLC (NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物(48 mg, 60%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.31-2.51 (m, 2 H), 2.64-2.79 (m, 2 H), 2.96-3.11 (m,1 H), 3.86-4.04 (m, 2 H), 4.36-4.56 (m, 2 H), 4.75-5.06 (m, 2 H), 6.04-6.31 (m, 2 H), 6.44-6.66 (m, 3 H), 7.04-7.16 (m, 1 H), 7.95-8.11 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 443, 445 (Cl模式).

實例7

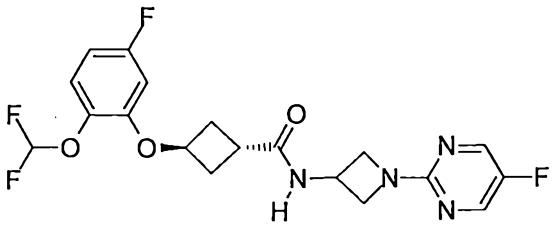
(反式)-N-(1-(4-氯嘧啶-2-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物4)(25 mg, 0.09 mmol)之DMF(1 mL)溶液中加入1-(4-氯嘧啶-2-基)吖啶-3-胺鹽酸鹽(中間物8)(20 mg, 0.09 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)，接著逐滴加入50% T3P之EtOAc溶液(115 mg, 0.18 mmol)。將生成的混合物攪拌1 h，以水和MeOH稀釋並載入半製備式HPLC (NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物(37 mg, 92%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.37-2.55 (m, 2 H), 2.67-2.84 (m, 2 H), 2.96-3.07 (m,1 H), 3.93-3.99 (m, 2 H), 4.46-4.55 (m, 2 H), 4.81-4.87 (m, 1 H), 4.92-5.00 (m, 1 H), 5.86-5.94 (m, 1 H), 6.47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.52-6.56 (m, 1 H), 6.59-6.66 (m, 2 H), 7.12 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J* = 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 443, 445 (Cl模式)。

實例8

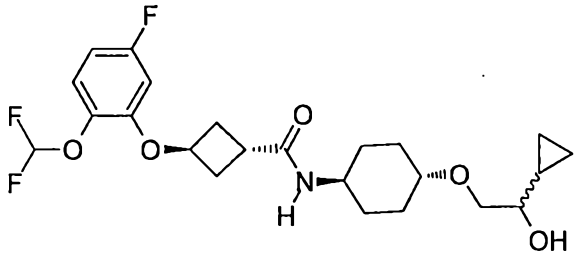
(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物4)(40 mg, 0.15 mmol)之DMF(2 mL)溶液中加入1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二溴酸鹽(中間物9)(48 mg, 0.15 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.4 mmol)，接著逐滴加入50% T3P之EtOAc溶液(184 mg, 0.29 mmol)。將生成的混合物攪拌2 h，以水和MeOH稀釋，並載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(11 mg, 18%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40-2.50 (m, 2 H), 2.71-2.79 (m, 2 H), 2.95-3.04 (m,1 H), 3.89-3.94 (m, 2 H), 4.44-4.51 (m, 2 H), 4.80-4.90 (m, 1 H), 4.91-5.00 (m, 1 H), 5.89-5.96 (m, 1 H), 6.47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.53-6.56 (m, 1 H), 6.56-6.65 (m, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 8.22 (s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 427.

實例9

外消旋(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-環丙基-2-羥乙氧基)環己基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺

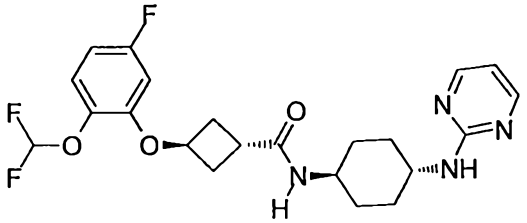


於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物4)(40 mg, 0.15 mmol)之DMF(2 mL)溶液中加入2-(((*反式*)-4-胺基環己基)氧基)-1-環丙基乙醇(中間物10)(35 mg, 0.17 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.4 mmol)，接著逐滴加入50% T3P之EtOAc溶液(184 mg, 0.29 mmol)。將生成的混合物攪拌18 h，以水和MeOH稀釋，並載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(48 mg, 73%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.21 (dq, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 0.37 (dq, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 0.43-0.59 (m, 2 H), 0.76-0.93 (m, 1 H), 1.31-1.49 (m, 2

H), 1.33-1.44 (m, 2 H), 1.95-2.14 (m, 4 H), 2.31-2.51 (m, 2 H), 2.72 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2.84-2.97 (m, 1 H), 3.03 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 3.18-3.33 (m, 1 H)，3.36-3.45 (m, 1 H), 3.63 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 3.71-3.88 (m, 1 H), 4.95 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.28 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.50-6.55 (m, 1 H), 6.61-6.67 (m, 1 H), 7.11 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 458.

實例10

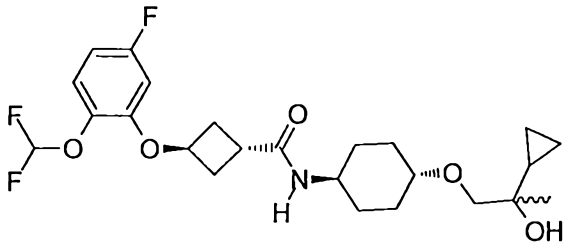
(反式)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-N-((反式)-4-(嘧啶-2-基胺基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(50 mg, 0.18 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入(*反式*)-*N*1-(嘧啶-2-基)環己烷-1,4-二胺二溴酸鹽(中間物 11)(64 mg, 0.18 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.10 mL, 0.5 mmol)，接著逐滴加入 50% T3P 之 EtOAc 溶液(230 mg, 0.36 mmol)。將生成的混合物攪拌 1 h，以水和 MeOH 稀釋並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(47 mg, 58%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19-1.51 (m, 4 H), 2.10 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.20 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.34-2.55 (m, 2 H), 2.66-2.82 (m, 2 H), 2.89-3.07 (m, 1 H), 3.77-3.90 (m, 2 H), 4.91-5.05 (m, 1 H), 5.32 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 5.46 (br s, 1 H), 6.50 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6.59-6.66 (m, 3 H), 7.14 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 1 H), 8.32 (br s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 451.

實例11

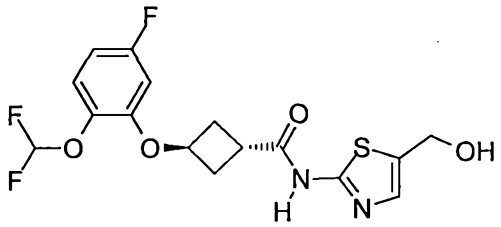
外消旋(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-環丙基-2-羥丙氧基)環己基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(40 mg, 0.15 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 1-(((*反式*)-4-胺基環己基)氧基)-2-環丙基丙-2-醇(中間物 12)(37 mg, 0.17 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.4 mmol)，接著逐滴加入 50% T3P 之 EtOAc 溶液(184 mg, 0.29 mmol)。將生成的混合物攪拌 1 h，以水和 MeOH 稀釋，並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(46 mg, 67%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.29-0.37 (m, 3 H), 0.40-0.46 (m, 1 H), 0.79-0.93 (m, 1 H), 1.09 (s, 3 H), 1.11-1.27 (m, 2 H), 1.33-1.50 (m, 2 H), 2.03 (d, *J* = 9 Hz, 4 H), 2.34-2.49 (m, 2 H), 2.67-2.77 (m, 2 H), 2.89-2.96 (m, 1 H), 3.20-3.31 (m, 1 H), 3.32-3.40 (m, 2 H), 3.67-3.92 (m, 1 H)，4.85-5.05 (m, 1 H), 5.26 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.53 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.60 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 470.

實例12

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(5-(羥甲基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺

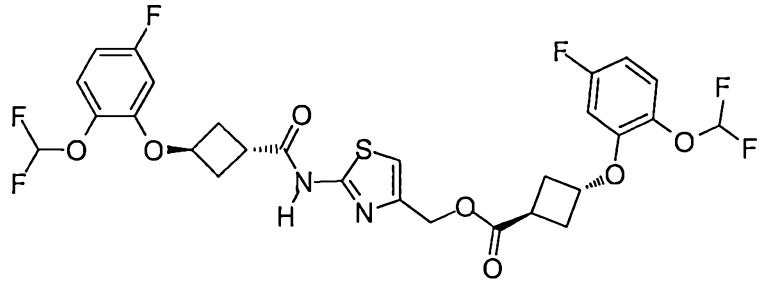


於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(50 mg, 0.18 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(103 mg, 0.27 mmol)，接著加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.4 mmol)。10 分鐘後，加入(2-胺基噻唑-5-基)甲醇(24 mg, 0.18 mmol)，並將混合物攪拌 18 h，以水和 MeOH 稀釋，及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(24 mg, 34%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.48-2.66

(m, 2 H), 2.82-2.97 (m, 2 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 4.94-5.04 (m, 1 H), 6.50 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.54-6.59 (m, 1 H), 6.61-6.66 (m, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 7.36 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 389.

實例13

(反式)-(2-((反式)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-基) 3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸甲基酯



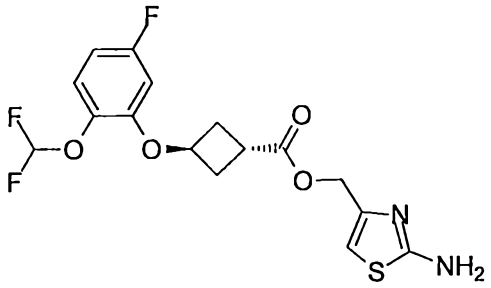
於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(50 mg, 0.18 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(103 mg, 0.27 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.4 mmol)。10 分鐘後，加入(2-胺基噻唑-4-基)甲醇(24 mg, 0.18 mmol)。將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋，並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(16 mg, 13%)以及(反式)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-N-(5-(羥甲基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺(19 mg, 27%, 參見實例 14)和反式-(2-胺基噻唑-4-基)甲基 3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸酯(16 mg, 23%, 參見實例 14)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.43-2.63 (m, 4 H), 2.75 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 2.87 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.13-3.41 (m, 2 H), 4.81-4.91 (m, 1 H), 4.96-5.06 (m, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 6.46 (s, 1 H), 6.47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.48-6.56 (m, 2 H), 6.61-6.68 (m, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 7.08-7.19 (m, 2 H), 9.22 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 647.

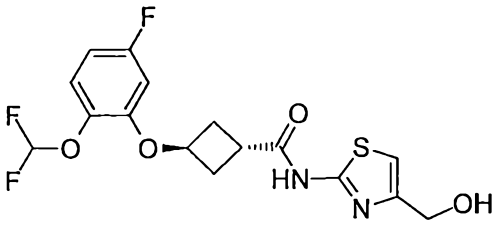
實例14

(*反式*)-(2-胺基噻唑-4-基)甲基 3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸酯,

和

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺





於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(50 mg, 0.18 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(103 mg, 0.27 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.063 mL, 0.36 mmol)。10 分鐘後，加入(2-胺基噻唑-4-基)甲醇(24 mg, 0.18 mmol)。將混合物攪拌 18 h，以水和 MeOH 稀釋，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到(反式)-(2-胺基噻唑-4-基)甲基 3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸酯為白色固體(16 mg, 22%)以及反式-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-N-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺(9 mg, 13%)為白色固體。

(*反式*)-(2-胺基噻唑-4-基)甲基 3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸酯

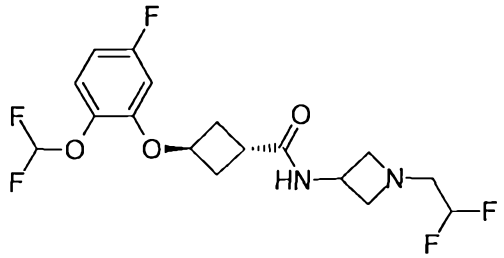
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.39-2.57 (m, 2 H), 2.71-2.79 (m, 2 H), 3.14-3.31 (m, 1 H), 4.84-4.92 (m, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 5.15 (br s, 2 H), 6.46 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.47-6.51 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.58-6.64 (m, 1 H), 7.11 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 389.

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.44-2.56 (m, 2 H), 2.79-2.88 (m, 2 H), 3.21-3.31 (m, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.91-5.05 (m, 1 H), 6.48 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6.51-6.56 (m, 1 H), 6.59-6.68 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.13 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 389。

實例15

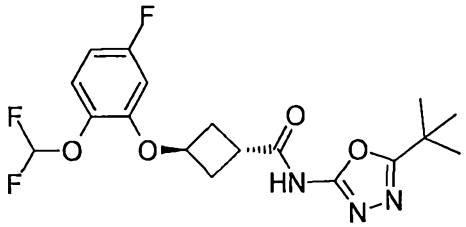
(反式)-N-(1-(2,2-二氟乙基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-*N*-(吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺三氟乙酸鹽(30 mg, 0.07 mmol)(中間物 13)之二噁烷(2 mL)溶液中加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.2 mmol)和 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸鹽(29 mg, 0.14 mmol)。將反應攪拌 18 h，濃縮並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為灰白色固體(8 mg, 30%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.29-2.43 (m, 2 H), 2.61-2.71 (m, 2 H), 2.84-2.94 (m, 1 H), 3.04-3.07 (m, 2 H), 3.62-3.68 (m, 2 H), 4.45-4.61 (m, 1 H), 4.86-4.91 (m, 1 H), 5.54-5.91 (m, 2 H), 6.40 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.44-6.49 (m, 1 H), 6.50-6.60 (m, 1 H), 7.03-7.08 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 395.

實例16

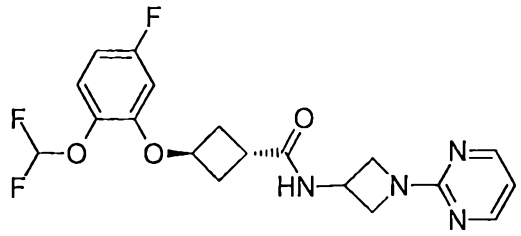
(*反式*)-*N*-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(50 mg, 0.18 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(103 mg, 0.27 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.4 mmol)。10 分鐘後，加入 5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-胺(26 mg, 0.18 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋，及載入半製備式 HPLC(TFA 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(39 mg, 54%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (s, 9 H), 2.56-2.70 (m, 2 H), 2.81-2.87 (m, 2 H), 3.45-3.60 (m, 1 H), 4.89-5.00 (m, 1 H), 6.50 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.51-6.56 (m, 1 H), 6.59-6.63 (m, 1 H), 7.13 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

實例17

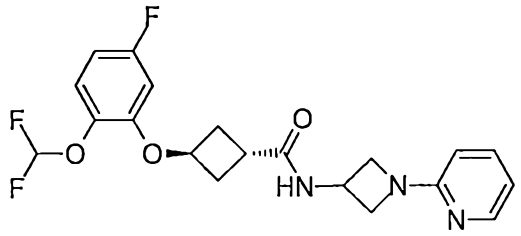
(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於微波反應小瓶中的(*反式*)-*N*-(吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺三氟乙酸鹽(中間物 13)(33 mg, 0.07 mmol)和 2-氯嘧啶(17 mg, 0.15 mmol)之 NMP(1 mL)溶液中加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.2 mmol)。將反應以微波加熱(150°C)90 分鐘，濃縮並載入半製備式 HPLC (TFA 作為修飾劑)進行純化。收集適合的溶離份，濃縮及置於 DCM 及飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液間分溶。將 DCM 層以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物為白色固體(19 mg, 63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.41-2.52 (m, 2 H), 2.71-2.81 (m, 2 H), 2.99-3.06 (m, 1 H), 3.91-3.96 (m, 2 H), 4.48-4.54 (m, 2 H), 4.83-4.89 (m, 1 H), 4.90-5.00 (m, 1 H), 5.91-5.99 (m, 1 H), 6.47 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6.53-6.56 (m, 1 H), 6.61-6.67 (m, 2 H), 7.12 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 8.33 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 409.

實例18

(反式)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-N-(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺

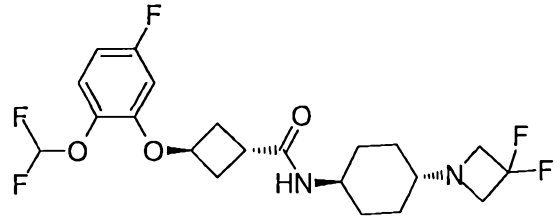


於微波反應小瓶中的(*反式*)-*N*-(吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺三氟乙酸鹽(中間物 13)(80 mg, 0.2 mmol)和 2-氟吡啶(22 mg, 0.23 mmol)之 NMP(1 mL)溶液中加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.1 mL, 0.6 mmol)。將反應以微波加熱(120°C)2 h，濃縮並載入半製備

式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為褐色固體(6 mg, 12%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.43-2.52 (*m*, 2 H), 2.66-2.76 (m, 2 H), 3.17-3.24 (m, 1 H), 4.21-4.27 (m, 2 H), 4.59-4.66 (m, 2 H), 4.79-4.88 (m, 1 H), 4.91-5.03 (m, 2 H), 6.64-6.76 (m, 3 H), 6.86-6.99 (m, 2 H), 7.13-7.20 (m, 1 H), 7.93 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7.95-8.03 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 408.

實例19

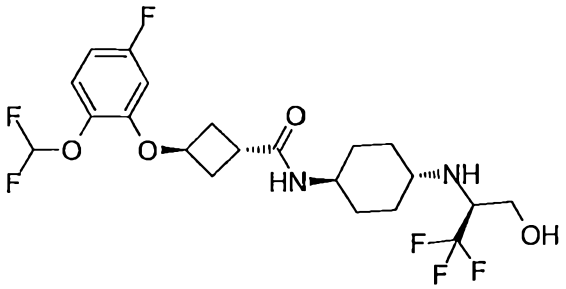
(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(3,3-二氟吖啶-1-基)環己基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(50 mg, 0.18 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU(103 mg, 0.27 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.4 mmol)。10 分鐘後，加入*反式*-4-(3,3-二氟吖啶-1-基)環己胺(中間物 14)(34 mg, 0.18 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋，及載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(54 mg, 67%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05-1.29 (m, 4 H), 1.72-1.83 (m, 2 H), 1.99-2.11 (m, 3 H), 2.29-2.44 (m, 2 H), 2.64-2.75 (m, 2 H), 2.80-2.94 (m, 1 H), 3.47-3.57 (m, 4 H), 3.66-3.81 (m,1 H), 4.89-4.99 (m, 1 H), 5.24 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.46 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.48-6.54 (m, 1 H), 6.56-6.63 (m, 1 H), 7.10 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 449。

實例20

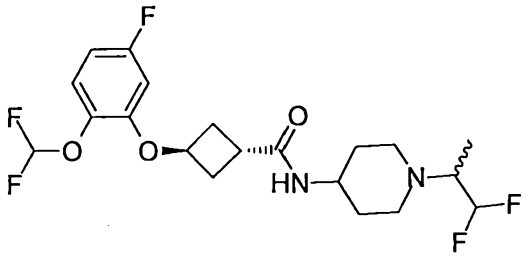
(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(((*S*)-1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(50 mg, 0.18 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(103 mg, 0.27 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.4 mmol)。10 分鐘後，加入(*S*)-2-((*反式*-4-胺基環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇(中間物 15)(31 mg, 0.18 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋，及載入半製備式 HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(43 mg, 49%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09-1.29 (m, 3 H), 1.29-1.39 (m, 2 H), 1.86-1.92 (m, 1 H), 1.99-2.08 (m, 3 H), 2.39-2.46 (m, 2 H), 2.46-2.52 (m, 1 H), 2.66-2.76 (m, 3 H), 2.93 (tt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 3.45-3.51 (m, 1 H), 3.72-3.81 (m, 2 H), 4.94-5.00 (m, 1 H), 5.26 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.47 (t, *J* = 80 Hz, 1 H), 6.50-6.57 (m, 1 H), 6.59-6.66 (m, 1 H), 7.11 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 485.

實例21

外消旋(反式)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-N-(1-(1,1-二氟丙-2-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺

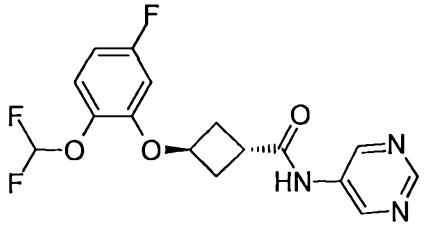


於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(50 mg, 0.18 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU (103 mg, 0.27 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.4 mmol)。10 分鐘後，加入 1-(1,1-二氟丙-2-基)哌啶-4-胺(中間物 16)(32 mg, 0.18 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為黏稠油狀物(49 mg, 61%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

1.13 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.36-1.48 (m, 2 H), 1.89-1.99 (m, 2 H), 2.41-2.50 (m, 3 H), 2.48-2.59 (m, 2 H), 2.70-2.79 (m, 2 H), 2.81-2.91 (m, 2 H), 2.89-3.03 (m, 2 H), 3.75-3.87 (m, 1 H), 4.93-5.03 (m, 1 H), 5.29-5.38 (m, 1 H), 5.80 (dt, *J* = 4, 56 Hz , 1 H), 6.50 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.54-6.57 (m, 1 H), 6.59-6.66 (m, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 437.

實例22

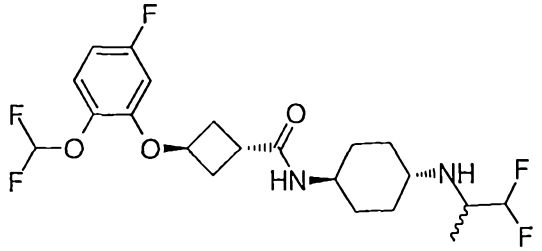
(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(嘧啶-5-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(50 mg, 0.18 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU (103 mg, 0.27 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.4 mmol)。10 分鐘後，加入嘧啶-5-胺(21 mg, 0.22 mmol)。將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為褐色固體(43 mg, 67%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.49-2.59 (m, 2 H), 2.82-2.92 (m, 2 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 4.95-5.02 (m, 1 H), 6.48 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6.51-6.59 (m, 1 H), 6.61-6.69 (m, 1 H), 7.13 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 7.65 (br s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 9.04 (s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 354.

實例23

外消旋(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺

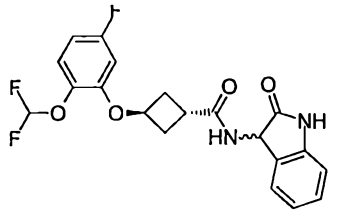


於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(50 mg, 0.18 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU (103 mg, 0.27 mmol)和

N,*N*-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.4 mmol)。10 分鐘後，加入(*反式*)-*N*1-(1,1-二氟丙-2-基)環己烷-1,4-二胺(中間物 17)(42 mg, 0.22 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋，並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(47 mg, 58%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (d, *J* = 4 Hz, 3 H), 1.12-1.29 (m, 4 H), 1.90-1.98 (m, 2 H), 1.98-2.07 (m, 2 H), 2.35-2.46 (m, 2 H), 2.52-2.62 (m, 1 H), 2.68-2.74 (m, 2 H), 2.87-2.97 (m, 1 H), 2.97-3.09 (m, 1 H), 3.69-3.81 (m, 1 H), 4.92-5.00 (m, 1 H), 5.26 (br d, *J* = 8 Hz, 1 H), 5.59 (dt, *J* = 4, 56 Hz, 1 H), 6.47 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6.52 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.60 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H)，7.11 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 451.

實例24

外消旋(反式)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-N-(2-側氧吲哚啉-3-基)環丁烷甲醯胺

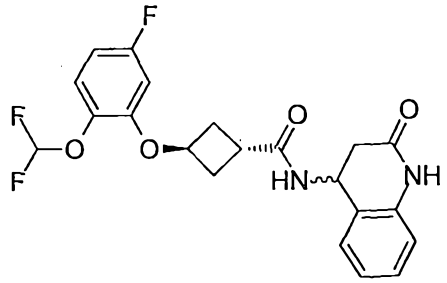


於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(50 mg, 0.18 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU(103 mg, 0.27 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.4 mmol)。10 分鐘後，加入 3-胺基吲哚啉-2-酮鹽酸鹽(33 mg, 0.18 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋，及載入半製備式 HPLC(TFA 作為修飾劑)，得到產物，將其以矽膠層析，以 10-60% EtOAc 溶於 EtOAc：己烷(3：1)溶液溶離純化，得到標題化合物為白色固體(27 mg, 37%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.44-2.54 (m, 2 H), 2.74-2.84 (m, 2 H), 3.05-3.16 (m, 1 H), 4.91-5.02 (m, 1 H), 5.29 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.12-6.18 (m, 1 H), 6.47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.49-6.55 (m, 1 H), 6.59-6.66 (m, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.04-7.13 (m, 2 H), 7.25-7.34 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 407。

實例25

外消旋(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫

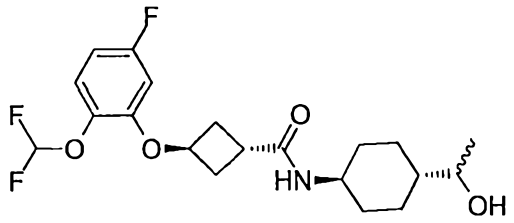
喹啉-4-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(50 mg, 0.18 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU(103 mg, 0.27 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.10 mL, 0.54 mmol)。10 分鐘後，加入 4-胺基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽(36 mg, 0.18 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(53 mg, 70%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.36-2.48 (m, 2 H), 2.69-2.79 (m, 2 H), 2.89 (dd, *J* = 5, 2 Hz, 1 H), 2.89-3.01 (m, 1 H), 3.49 (d, *J* = 6 Hz, 2 H), 4.90-5.01 (m, 1 H), 5.29-5.39 (m, 1 H), 5.66-5.76 (m, 1 H), 6.46 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6.53 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.57-6.68 (m, 1 H), 6.81 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.04-7.14 (m, 2 H), 7.27-7.40 (m, 1 H), 7.74-7.87 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 421.

實例26

外消旋(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(*反式*)-4-(1-羥乙基)環己基)環丁烷甲醯胺

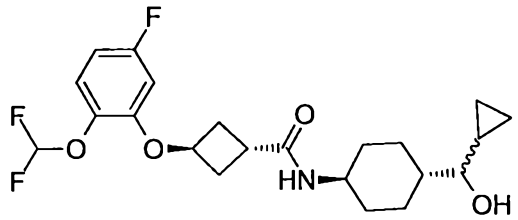


於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(0.10 g, 0.36 mmol)、(*R*,*S*)-1-((*反式*)-4-胺基環己基)乙醇鹽酸鹽(中間物 18)(0.078 g, 0.43 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.25 mL, 1.4 mmol)之 DMF(1.2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(0.33 mL, 0.56 mmol)。將混合物攪拌 18 小時，以飽和的碳酸氫鈉水溶液進行驟冷，並以乙酸乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以水清洗，接著以食鹽水清洗，然後以硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層

析以 10-60%乙酸乙酯之庚烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份於減壓下濃縮，得到標題化合物為白色固體(40 mg, 26%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06-1.32 (m, 9 H), 1.68-1.76 (m, 1 H), 1.88-1.96 (m, 3 H), 2.34 - 2.46 (m, 2 H), 2.60-2.68 (m, 2 H), 3.10 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3.49 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 3.55-3.64 (m, 1 H), 4.94 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.61-6.73 (m, 2 H), 6.67 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 402。

實例27

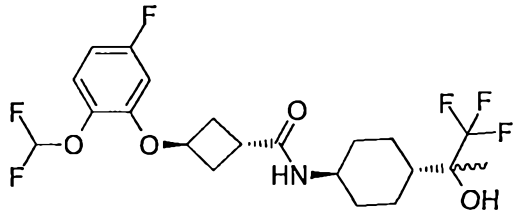
外消旋(反式)-N-((反式)-4-(環丙基(羥基)甲基)環己基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(0.08 g, 0.3 mmol), ((*反式*)-4-胺基環己基)(環丙基)甲醇(中間物 19)(0.068 g, 0.40 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.20 mL, 1.1 mmol)之 DMF(1.2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(0.26 mL, 0.44 mmol)。將混合物攪拌 17 小時，以飽和的碳酸氫鈉水溶液於 8-9 之 pH 進行驟冷。將反應以乙酸乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以水清洗，接著以食鹽水清洗，然後以硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以 10-50%乙酸乙酯之庚烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份於減壓下濃縮，得到標題化合物(95 mg, 76%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.16-0.30 (m, 2 H), 0.41-0.57 (m, 2 H), 0.79-0.92 (m, 1 H), 1.15-1.31 (m, 4 H), 1.39-1.50 (m, 1 H), 1.84-2.05 (m, 4 H), 2.33-2.44 (m, 2 H), 2.57 (dd, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 2.66 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.10 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3.62 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 4.94 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.44-6.89 (m, 3 H), 7.14 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 428.

實例28

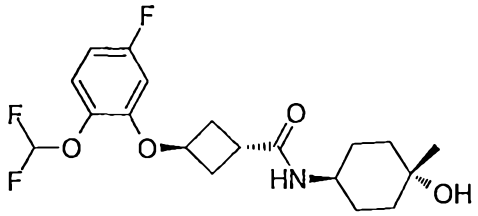
外消旋(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物4)(0.15 g, 0.54 mmol), 2-((*反式*)-4-胺基環己基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(中間物20)(0.126 g, 0.597 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.38 mL, 2.2 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(0.49 mL, 0.82 mmol)。將混合物攪拌 17 小時，以飽和的碳酸氫鈉水溶液於 8-9 之 pH 進行驟冷。將反應以乙酸乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以水清洗，接著以食鹽水清洗，然後以硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以 10-50%乙酸乙酯之庚烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份於減壓下濃縮，得到標題化合物 (190 mg, 67%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.14-1.37 (m, 7 H), 1.66 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 1.90 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 1.94-2.05 (m, 3 H), 2.31-2.47 (m, 2 H), 2.66 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.05-3.14 (m, 1 H), 3.56-3.68 (m, 1 H), 4.94 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.63-6.72 (m, 2 H), 6.67 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 470.

實例29

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-羥基-4-甲基環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(75 mg, 0.27 mmol)、(*反式*)-4-胺基-1-甲基環己醇(39 mg, 0.30 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.19 mL, 1.1 mmol)之 DMF(1 mL)溶液中逐滴加入

50% T3P之乙酸乙酯溶液(0.25 mL, 0.42 mmol)。將混合物攪拌17小時，以飽和的碳酸氫鈉水溶液於 8-9 之 pH 進行驟冷。將反應以乙酸乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以水清洗，接著以食鹽水清洗，然後以硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析以 10-50%乙酸乙酯之庚烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份於減壓下濃縮，得到標題化合物(54 mg, 51%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.23 (s, 3 H), 1.34-1.46 (m, 2 H), 1.50-1.60 (m, 2 H), 1.63-1.72 (m, 2 H), 1.80-1.92 (m, 2 H), 2.36-2.46 (m, 2 H), 2.59-2.70 (m, 2 H), 3.06-3.18 (m, 1 H), 3.70-3.82 (m, 1 H), 4.93 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.61-6.71 (m, 2 H), 6.66 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) ；LC-MS (LC-ES) M+H = 388.

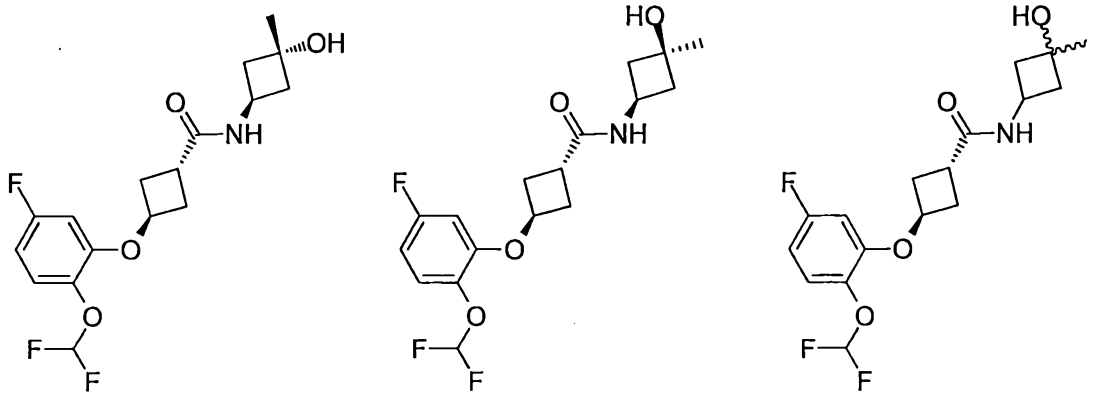
實例30

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺，

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*順式*)-3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺，

和

(反式)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺



將(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物4)(0.05 g, 0.2 mmol)溶於DMF(1.8 mL)，接著加入*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.03 mL, 0.2 mmol)和HATU(0.083 g, 0.22 mmol)。將反應於室溫攪拌約2 min，並加入3-胺基-1-甲基環丁醇鹽酸鹽(中間物21)(0.030 g, 0.22 mmol)。於室溫下將反應攪拌15 h，之後藉由逆相HPLC以20-95% ACN：

H_2O：0.1% NH_4OH之梯度溶離純化，得到標題化合物(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺(9 mg, 11%)、(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*順式*)-3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺(12 mg, 14%)和混合物(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺(40 mg, 55%)。

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.43 (s, 3 H), 1.94-2.03 (m, 2 H), 2.36-2.48 (m, 2 H), 2.50-2.59 (m, 2 H), 2.74 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2.91-3.00 (m, 1 H), 4.53 (sxt, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.96 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.55 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 6.46 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6.54 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.61 (ddd, *J* = 9, 8, 3 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 360.

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*順式*)-3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺

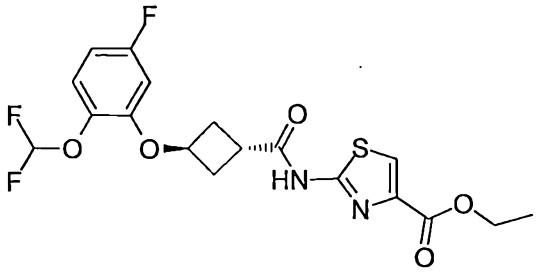
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.39 (s, 3 H), 2.00-2.09 (m, 2 H), 2.38-2.47 (m, 2 H), 2.52-2.58 (m, 2 H), 2.73 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2.91-3.01 (m, 1 H), 4.02 (sxt, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.95 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.77 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.54 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.61 (ddd, *J* = 9, 8, 3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 360.

(反式)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.34 (s, 3 H), 1.94-2.06 (m, 2 H), 2.37-2.44 (m, 4 H), 2.65 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.06-3.17 (m, 1 H), 3.89-3.98 (m, 1 H), 4.30-4.41 (m, 1 H), 4.89-4.97 (m, 1 H), 6.42 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6.45-6.59 (m, 2 H), 7.13 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 360.

實例31

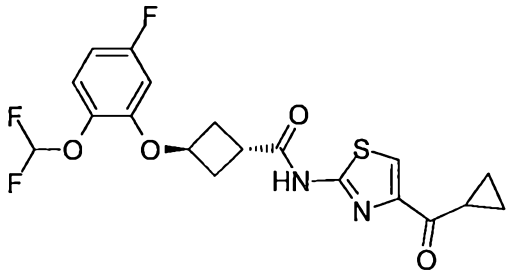
2-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸乙酯



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(200 mg, 0.73 mmol)之 DMF(8 mL)溶液中加入 HATU(330 mg, 0.87 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.38 mL, 2.2 mmol)。5 分鐘後，加入 2-胺基噻唑-4-羧酸乙酯(15 mg, 0.87 mmol)並將混合物攪拌 12 h 後，以水稀釋並以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc-EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(70 mg, 23%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.21-1.29 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2.29-2.45 (m, 2 H), 2.68-2.77 (m, 2 H), 3.23-3.33 (m, 1 H), 4.25 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 4.82-4.91 (m, 1 H), 6.70-6.80 (m, 2 H), 7.03 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 7.12-7.20 (m, 1 H), 8.05 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 431.

實例32

(*反式*)-*N*-(4-(環丙羰基)噻唑-2-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺

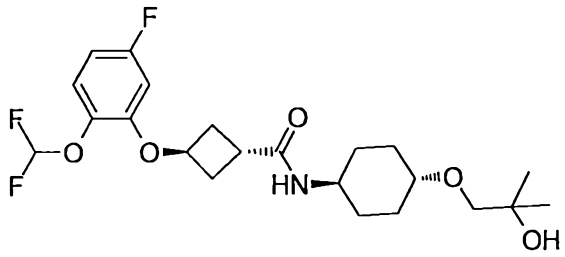


於 2-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基噻唑-4-甲醯胺(中間物 22)(15 mg, 0.03 mmol)之 THF(5 mL)溶液中於 0°C 加入 1.0 M 環丙基溴化鎂之 2-甲基 THF 溶液(0.034 mL, 0.34 mmol)。將反應混合物加熱至 65°C 歷時 1 h，冷卻至室溫並以飽和的 NH_4Cl 水溶液進行驟冷。以 EtOAc 萃取混合物(3X)，並將組合的有機萃取液以硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將殘餘物於矽膠上以

0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(10 mg, 73%)。(400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.10-1.21 (m, 2 H)，1.21-1.58 (m, 2 H), 2.30-2.41 (m, 2 H), 2.66-2.77 (m, 2 H), 2.89-2.94 (m, 1 H), 3.35-3.41 (m, 1 H), 4.94-4.97 (m, 1 H), 6.76-6.80 (m, 1 H), 6.81-6.89 (m, 1 H), 7.05 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7.18-7.25 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 427.

實例33

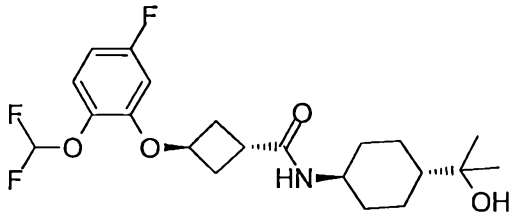
(反式)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-N-((反式)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(80 mg, 0.29 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(147 mg, 0.39 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 0.96 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(((*反式*)-4-胺基環己基)氧基)-2-甲基丙-2-醇(中間物 23)(60 mg, 0.32 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，以水稀釋及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化。 將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(104 mg, 73%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.05 (s, 6 H), 1.12-1.31 (m, 4 H), 1.79 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 1.95 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 2.11-2.36 (m, 2 H), 2.54-2.64 (m, 1 H), 3.01 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3.15 (s, 2 H), 3.16-3.22 (m, 1 H), 3.54 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 4.87 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.68-6.93 (m, 2 H), 7.02 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7.17-7.29 (m, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 446.

實例34

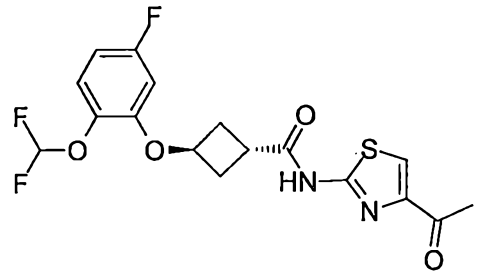
(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(80 mg, 0.29 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(147 mg, 0.39 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 0.96 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(50 mg, 0.32 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，以水稀釋及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(69 mg, 52%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.02 (s, 6 H), 1.03-1.10 (m, 5 H), 1.72-1.93 (m, 4 H), 2.24 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.56 (ddd, *J* = 13, 7, 6 Hz, 2 H), 2.91-3.07 (m, 1 H), 3.38-3.45 (m, 1 H), 4.88 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.71-6.81 (m, 2 H), 7.02 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7.13-7.36 (m, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 416.

實例35

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺

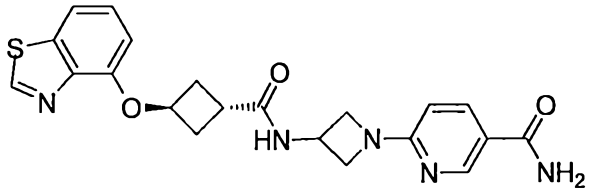


於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 4)(80 mg, 0.29 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(132 mg, 0.35 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.15 mL, 0.87 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(2-胺基噻唑-4-基)乙酮 (45 mg, 0.32 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，以水稀釋及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合

物(50 mg, 41%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.25-2.44 (m, 2 H), 2.74 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.36-3.49 (m, 1 H), 4.91 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.65-6.71 (m, 1 H), 6.72-6.88 (m, 1 H), 7.03 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7.15-7.21 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

實例36

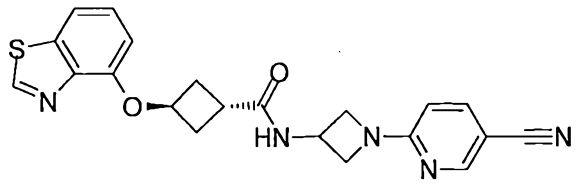
6-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)菸鹼醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(20 mg, 0.08 mmol)、6-(3-胺基吖啶-1-基)菸鹼醯胺二鹽酸鹽(中間物 24)(21 mg, 0.08 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(102 mg, 0.16 mmol)。將混合物攪拌 15 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物 (21 mg, 62%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.25-2.46 (m, 2 H), 2.61-2.78 (m, 2 H), 3.02-3.15 (m, 1 H), 3.84 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.29 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.58-4.76 (m, 1 H), 5.07 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.41 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.16 (br s, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.78 (br s, 1 H), 7.96 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8.60 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.63 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 424.

實例37

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氰基吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺

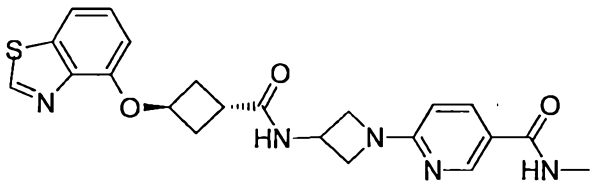


於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(20 mg,

0.08 mmol)、6-(3-胺基吖啶-1-基)菸鹼醯胺二鹽酸鹽(中間物 24)(21 mg, 0.08 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(102 mg, 0.16 mmol)。將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(16 mg, 49%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.51-2.66 (m, 2 H), 2.79 (qd, *J* = 7, 5 Hz, 2 H), 3.25 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4.01 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4.46 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4.80 (tt, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 5.17 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.48 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.75 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8.38 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 9.18 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 406.

實例38

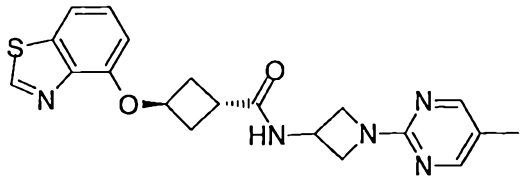
6-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)-*N*-甲基菸鹼醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(30 mg, 0.12 mmol)、6-(3-胺基吖啶-1-基)-*N*-甲基菸鹼醯胺二鹽酸鹽(中間物 26)(34 mg, 0.12 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(153 mg, 0.24 mmol)。將混合物攪拌 20 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(41 mg, 78%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.34-2.45 (m, 2 H), 2.68 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2.75 (d, *J* = 5 Hz, 3 H), 3.11 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3.84 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.29 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4.60-4.77 (m, 1 H), 5.07 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.42 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.93 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8.23 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8.56 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.63 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 438.

實例39

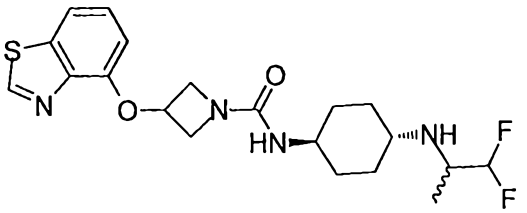
(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-(5-甲基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(40 mg, 0.16 mmol)、1-(5-甲基嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 27)(46 mg, 0.19 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.10 mL, 0.56 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(204 mg, 0.32 mmol)。將反應攪拌 20 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(10.1 mg, 15.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.15 (s, 3 H), 2.60-2.72 (m, 2 H), 2.87 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.04-3.19 (m, 1 H), 3.93 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.49 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4.82-4.96 (m, 1 H), 5.22 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.18 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.36 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.19 (s, 2 H), 8.93 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 396.

實例40

外消旋3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)吖啶-1-甲醯胺

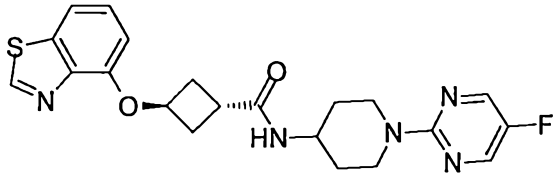


於 4-硝基氯甲酸苯基酯(42 mg, 0.21 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 0°C 緩慢加入(*反式*)-*N*1-(1,1-二氟丙-2-基)環己烷-1,4-二胺(中間物 17)(40 mg, 0.21 mmol)之 DCM(3 mL)溶液。1 小時後，加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.2 mmol)，及 3 h 後，真空移除溶劑。於殘餘物中加入 DMF(1 mL)，然後 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(43 mg, 0.21 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.62 mmol)。將

混合物攪拌 18 h 並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(31 mg, 35%產率)為淡褐色固體。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.07-1.36 (m, 7 H), 1.77-2.09 (m, 4 H), 2.60 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 2.97-3.19 (m, 1 H), 3.51 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 4.09 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.32-4.50 (m, 2 H), 5.17-5.36 (m,1 H), 5.68 (dt, *J* = 56, 4 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.19 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 425.

實例41

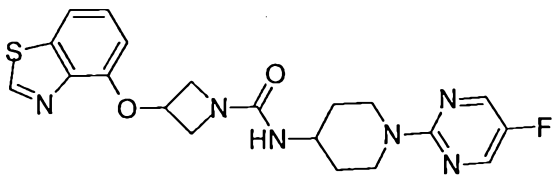
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(40 mg, 0.16 mmol)、1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-胺二鹽酸鹽(中間物 29)(43 mg, 0.16 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(204 mg, 0.32 mmol)。將反應攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為灰白色固體(37 mg, 54%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 1.82 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.29-2.41 (m, 2 H), 2.55-2.69 (m, 2 H), 3.02-3.17 (m, 3 H), 3.84-3.93 (m, 1 H), 4.43 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 5.03-5.11 (m, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.31-7.47 (m, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 2 H), 9.25 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 428.

實例42

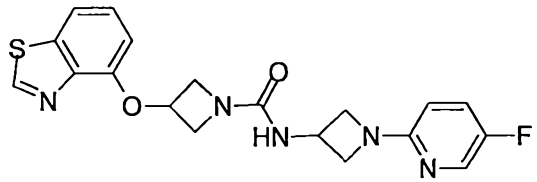
3-(苯并[d]噻唑-7-基氧基)-N-(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺



於 4-硝基苯基(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯(中間物30)(145 mg, 0.40 mmol)之 DMF(1 mL)溶液中加入 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑(中間物 28)(16 mg, 0.06 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.03 mL, 0.2 mmol)。將反應攪拌 18 h 並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(20 mg, 81%產率)白色固體。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.35-1.56 (m, 2 H), 1.92 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 3.00 (t, *J* = 12 Hz, 2 H), 3.80 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 4.11 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 2 H), 4.37-4.51 (m, 2 H), 4.67 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 5.29 (br s, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.26 (s, 2 H), 9.19 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 429.

實例43

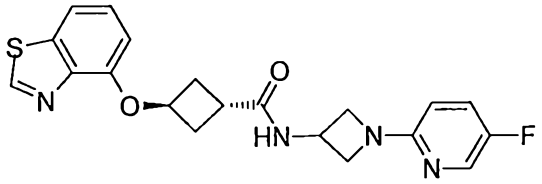
3-(苯并[d]噻唑-7-基氧基)-*N*-(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺



於 4-硝基苯基(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸酯(中間物31)(19 mg, 0.06 mmol)之 DMF(1 mL)溶液中加入 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑(中間物 28)(16 mg, 0.06 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(22 mg, 0.2 mmol)。將反應攪拌 18 h 並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(21 mg, 90%產率)為白色固體。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63-3.88 (m, 2 H), 4.22-4.29 (m, 2 H), 4.32 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.44 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.69-4.81 (m, 1 H), 4.85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 5.27 (br s, 1 H), 6.26 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.20-7.30 (m, 1 H), 7.33-7.43 (m, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.01 (br s, 1 H), 8.95 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

實例44

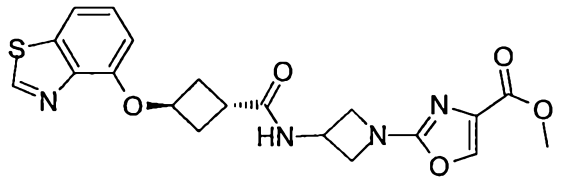
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(18 mg, 0.072 mmol)、1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-胺(中間物 31B)(12 mg, 0.072 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.03 mL, 0.1 mmol)之 DMF(1 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(91 mg, 0.14 mmol)。將反應攪拌 10 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為泡沫(21 mg, 73%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.44-2.66 (m, 2 H), 2.71-2.81 (m, 2 H), 3.15-3.30 (m, 1 H)，3.75-3.97 (m, 2 H), 4.32 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.69-4.80 (m, 1 H), 5.10-5.29 (m, 1 H), 6.33-6.57 (m, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.31-7.48 (m, 2 H), 7.62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.94 (br s, 1 H), 9.16 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 399.

實例45

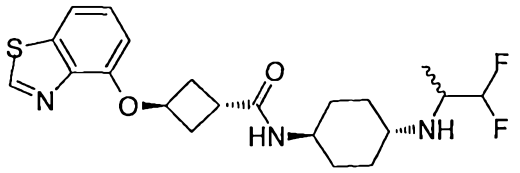
2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噁唑-4-羧酸甲酯



於(*反式*)-*N*-(吖啶-3-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽(中間物 32)(100 mg, 0.27 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.14 mL, 0.80 mmol)之乙腈(15 mL)溶液中加入 2-氯噁唑-4-羧酸乙酯(45 mg, 0.28 mmol)。將混合物以微波於 125°C 加熱 2 h，濃縮並將殘餘物於矽膠上以 5%-20% MeOH 之 DCM 溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為黃色固體(46 mg, 40%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.48-2.65 (m, 2 H), 2.70-2.84 (m, 2 H), 3.24 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.07 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4.47 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.74-4.82 (m, 1 H), 5.05-5.24 (m, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 429.

實例46

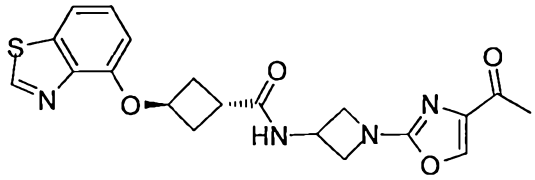
外消旋(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(50 mg, 0.20 mmol)、(*反式*)-*N*1-(1,1-二氟丙-2-基)環己烷-1,4-二胺(中間物 17)(39 mg, 0.20 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(255 mg, 0.40 mmol)。將反應攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為灰白色固體(54 mg, 64%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 1.17-1.39 (m, 4 H), 1.89-2.04 (m, 4 H), 2.50-2.59 (m, 2 H), 2.59-2.67 (m, 1 H), 2.74 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.08 (ddd, *J* = 10, 7, 3 Hz, 1 H), 3.16 (td, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3.67 (ddd, *J* = 11, 7, 4 Hz, 1 H), 5.12-5.20 (m, 1 H), 5.71 (t, *J* = 56 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 424.

實例47

(反式)-N-(1-(4-乙醯基噁唑-2-基)吖啶-3-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺

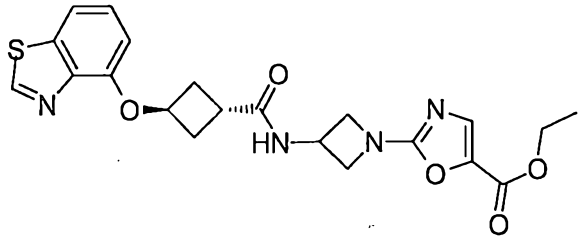


將2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噁唑-4-羧酸甲酯(實例45)(40 mg, 0.09 mmol)置於THF(3.5 mL)中攪拌，並加入3.0 M甲基溴化鎂(0.07 mL, 0.2 mmol)之乙醚溶液。將反應攪拌1 h，以水進行驟冷，以EtOAc萃取，並將有機萃取液以$MgSO_4$乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物載入半製備式HPLC，得到標題化合物(3.5 mg, 9%)。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.41 (s, 3 H), 2.54-2.64 (m, 2 H),

2.72-2.80 (m, 2 H), 3.16-3.29 (m, 1 H), 3.98-4.13 (m, 2 H), 4.47 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.75-4.81 (m, 1 H), 5.16 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 413.

實例48

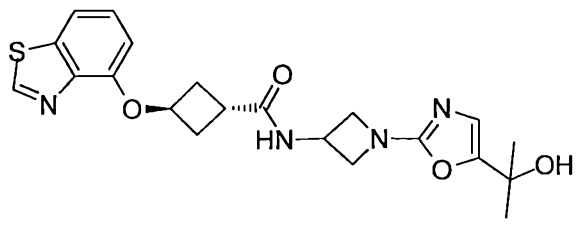
2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噁唑-5-羧酸乙基酯



於(*反式*)-*N*-(吖啶-3-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽(中間物 32)(100 mg, 0.27 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.14 mL, 0.80 mmol)之乙腈(15 mL)溶液中加入 2-氯噁唑-5-羧酸乙酯(56 mg, 0.34 mmol)。將混合物以微波於 125°C 加熱 2 h，濃縮並將殘餘物於矽膠上以 5%-20% MeOH 之 DCM 溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(96 mg, 82%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.35 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2.49-2.66 (m, 2 H), 2.71-2.87 (m, 2 H), 3.18-3.29 (m, 1 H), 4.14 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4.14 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4.32 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 4.54 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 5.11-5.21 (m, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.53-7.72 (m, 2 H), 9.16 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 443.

實例49

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-(2-羥丙-2-基)噁唑-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺

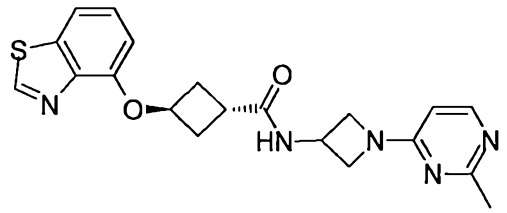


將2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噁唑-5-羧酸乙酯(實例48)(40 mg, 0.09 mmol)置於THF(2 mL)中於

0°C攪拌，並加入3.0 M甲基溴化鎂(0.07 mL, 0.2 mmol)之乙醚溶液。於1 h內將反應緩慢升溫至室溫，以水進行驟冷，以EtOAc萃取，並將有機萃取液以$MgSO_4$乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將殘餘物載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物(6 mg, 15%)。^1H NMR (CD_3OD) δ 1.52 (s, 6 H), 2.47-2.66 (m, 2 H), 2.69-2.86 (m, 2 H), 3.16-3.29 (m, 1 H), 3.94-4.07 (m, 2 H), 4.42 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.74-4.83 (m, 1 H), 5.17 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H-H_2O = 411.

實例50

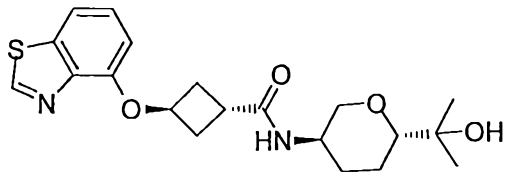
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(35 mg, 0.14 mmol)、1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-胺(中間物 33)(23 mg, 0.14 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(179 mg, 0.28 mmol)。將反應攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為灰白色固體(39 mg, 70%)。^1H NMR (CD_3OD) δ 2.45 (s, 3 H), 2.49-2.66 (m, 2 H), 2.79 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.25 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4.00 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.45 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4.79 (tt, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 5.17 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.27 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 8.05 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 9.18 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 396。

實例51

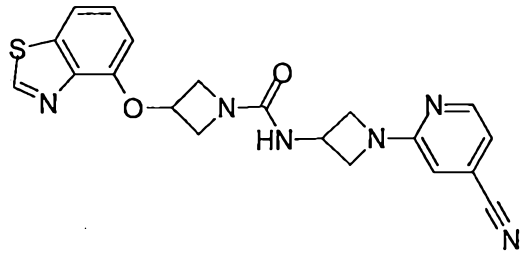
外消旋(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(40 mg, 0.16 mmol)、2-((*反式*)-5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基)丙-2-醇(中間物 34)(26 mg, 0.16 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(204 mg, 0.32 mmol)。將反應混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為灰白色固體(36 mg, 58%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.18 (d, *J* = 7 Hz, 6 H), 1.42-1.59 (m, 2 H), 1.78-1.88 (m, 1 H), 1.99-2.11 (m, 1 H), 2.47-2.61 (m, 2 H)，2.69-2.78 (m, 2 H), 3.00-3.23 (m, 3 H), 3.71-3.91 (m, 1 H), 3.96-4.15 (m, 1 H), 5.11-5.20 (m, 1 H), 6.87 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 391.

實例52

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-(4-氰基吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺

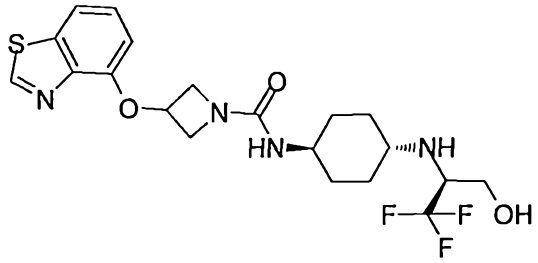


於 4-硝基氯甲酸苯基酯(12 mg, 0.06 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 0°C 緩慢加入 2-(3-胺基吖啶-1-基)異菸鹼甲腈(中間物 35)(10 mg, 0.06 mmol)。3 h 後，加入 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.03 mL, 0.2 mmol)和 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(16 mg, 0.06 mmol)之 DCM(1 mL)溶液。將反應攪拌 3 h 並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(6 mg, 26%產率)為白色固體。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.86 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.26 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.34-4.51 (m, 4 H), 4.66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.73-4.88 (m, 1 H), 5.14-5.36 (m, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 6.67 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.36

(t, J = 8 Hz, 1 H), 7.54-7.72 (m, 1 H), 8.24 (d, J = 5 Hz,1 H), 8.95 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 407.

實例53

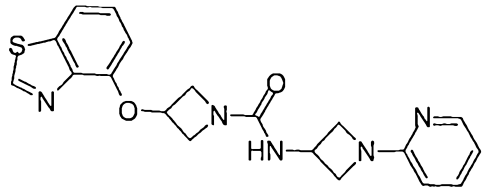
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(((*S*)-1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的三光氣(9.6 mg, 0.032 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 5 分鐘內逐滴加入(*S*)-2-(((*反式*)-4-胺基環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇(中間物 15)(24 mg, 0.11 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.03 mL, 0.2 mmol)之 DCM(1.5 mL)混合物。將混合物另再攪拌 10 分鐘，及然後一次加入 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(30 mg, 0.11 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。18 h 後，將混合物載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(12 mg, 24%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09-1.21 (m, 4 H), 1.96-2.07 (m, 4 H), 2.60-2.72 (m, 1 H), 3.20-3.30 (m, 1 H), 3.44-3.52 (m, 1 H), 3.52-3.66 (m, 1 H), 3.71-3.81 (m, 1 H), 3.95 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.19 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.32-4.40 (m, 2 H), 5.14-5.30 (m, 1 H), 6.66 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.94 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 459.

實例54

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺

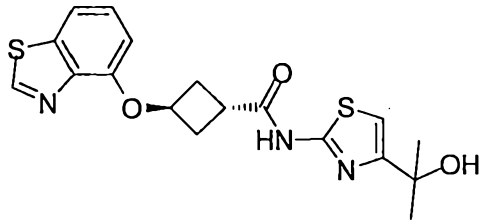


於經攪拌的三光氣(21 mg, 0.070 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 5 分鐘內逐滴加入 1-(吡啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 37)(50 mg,

0.23 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.70 mmol)之 DCM(1.5 mL)混合物。將混合物另再攪拌 10 分鐘，及然後一次加入 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物28)(65 mg, 0.23 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.70 mmol)之 DCM(1 mL)溶液。18 h 後，將反應載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(46 mg, 52%),為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.76 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.24 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.34 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.42 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H), 4.70-4.80 (m, 1 H), 4.81-4.89 (m, 1 H), 5.18-5.28 (m, 1 H), 6.27 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6.57-6.63 (m, 1 H), 6.65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.31-7.36 (m, 1 H), 7.39-7.48 (m, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

實例55

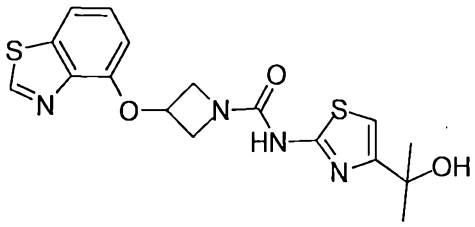
(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(50 mg, 0.20 mmol)、2-(2-胺基噻唑-4-基)丙-2-醇三氟乙酸鹽(中間物 38)(55 mg, 0.20 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.09 mL, 0.5 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(255 mg, 0.40 mmol)。將反應攪拌 1 h 並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(33 mg, 42%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.53 (s, 6 H), 2.61-2.69 (m, 2 H), 2.80-2.96 (m, 2 H), 3.39-3.53 (m, 1 H), 5.18-5.25 (m, 1 H), 6.74-7.00 (m, 2 H), 7.39-7.44 (m, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 390.

實例56

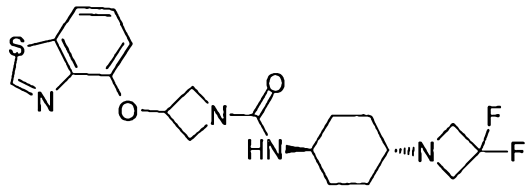
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺



於 4-硝基氯甲酸苯基酯(120 mg, 0.60 mmol)之 DCM(10 mL)溶液中於 0°C 緩慢加入 2-(2-胺基噻唑-4-基)丙-2-醇三氟乙酸鹽(中間物 38)(136 mg, 0.50 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙基胺(0.3 mL, 2 mmol)。30 min 後，加入 THF(10 mL)、N,N-二異丙基乙基胺(0.3 mL, 2 mmol)和 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(133 mg, 0.5 mmol)。將反應攪拌 2 h，以 EtOAc 稀釋，以水清洗，並以 EtOAc 萃取水層。將組合的有機層以水(2X)和食鹽水清洗，以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。將所生成的固體以 DCM 濕磨並以過濾收集，得到標題化合物為白色固體(10.5 mg, 5.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.51 (s, 6 H), 4.11-4.36 (m, 2 H), 4.52-4.69 (m, 2 H), 5.24-5.44 (m, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.84-6.97 (m, 1 H), 7.34-7.49 (m, 1 H), 7.64-7.87 (m, 1 H), 9.20 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 391.

實例57

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(3,3-二氟吖啶-1-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺

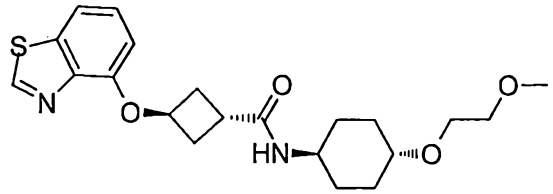


於經攪拌的三光氣(31 mg, 0.11 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 5 分鐘內逐滴加入(*反式*)-4-(3,3-二氟吖啶-1-基)環己胺(中間物 14)(68 mg, 0.36 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。將混合物另再攪拌 10 分鐘，及然後一次加入 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(100 mg, 0.36 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.19 mL, 1.1 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。18 h 後，將反應載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(38 mg, 25%)為

白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.99-1.32 (m, 4 H), 1.76 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 1.99-2.08 (m, 3 H), 3.43-3.69 (m, 5 H), 3.93 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.20 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.38 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H), 5.17-5.25 (m, 1 H), 6.66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.31-7.41 (m, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.94 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 423.

實例58

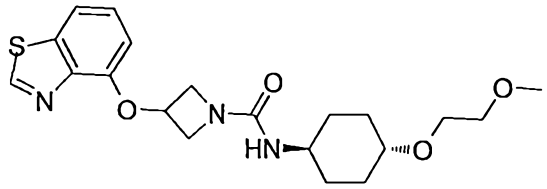
(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-((反式)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(50 mg, 0.20 mmol)、(*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己胺(中間物 39)(42 mg, 0.24 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.09 mL, 0.5 mmol)之 DMF(1.5 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(255 mg, 0.40 mmol)。將反應攪拌 1 h，以水和 MeOH 稀釋，並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到部分純產物，將其藉由矽膠層析以 10-70% 3：1 EtOAc：EtOH 之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(59 mg, 73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94-1.17 (m, 2 H), 1.25-1.46 (m, 2 H), 1.87-2.09 (m, 4 H), 2.48-2.61 (m, 2 H), 2.67-2.76 (m, 2 H), 2.85-2.97 (m, 1 H), 3.11-3.24 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.41-3.48 (m, 2 H), 3.50-3.59 (m, 2 H), 3.64-3.83 (m, 1 H), 5.06-5.15 (m, 1 H), 5.28 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.83 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 405.

實例59

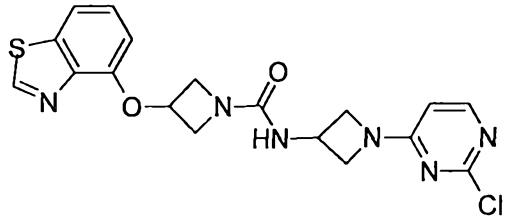
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的三光氣(26 mg, 0.09 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 5 分鐘內逐滴加入(*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己胺(中間物 39)(50 mg, 0.29 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。將混合物另再攪拌 10 分鐘，及然後一次加入 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(80 mg, 0.29 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.15 mL, 0.9 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。18 h 後，將反應載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(68 mg, 59%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05-1.19 (m, 2 H), 1.31-1.47 (m, 2 H), 1.88-2.16 (m, 4 H), 3.16-3.30 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.46-3.54 (m, 2 H), 3.56-3.65 (m, 3 H), 3.92 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.15-4.20 (m, 2 H), 4.34-4.40 (m, 2 H), 5.14-5.28 (m, 1 H), 6.65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)，7.31-7.37 (m, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 406.

實例60

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺

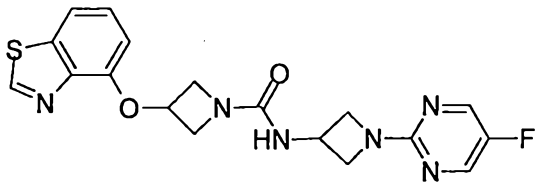


於 4-硝基氯甲酸苯基酯(70 mg, 0.35 mmol)之 DCM(2 mL)溶液中於 0°C 緩慢加入 1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 7)(75 mg, 0.30 mmol)和碳酸鉀(80 mg, 0.58 mmol)之 THF(2 mL)懸浮液。2 h 後，加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.4 mmol)和 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(60 mg, 0.29 mmol)之 DCM 溶液。將反應攪拌 18 h 並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(55 mg, 45%產率)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.25 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.36-4.50 (m, 4 H), 4.73-4.81

(m, 1 H), 5.18-5.28 (m, 1 H), 5.31 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.03 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.31-7.37 (m, 1 H), 7.59 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 6 Hz, 1 H 後，8.93 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 417.

實例61

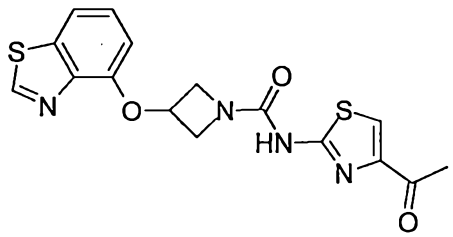
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺



於 4-硝基氯甲酸苯基酯(40 mg, 0.20 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 0°C 緩慢加入 1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 9)(40 mg, 0.17 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.09 mL, 0.5 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。2 h 後，加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.09 mL, 0.5 mmol)和 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(34 mg, 0.17 mmol)之 DCM(1 mL)溶液。將反應攪拌 2.5 h 後，濃縮，於 MeOH 中處理並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(24 mg, 36%產率)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.92-4.01 (m, 2 H), 4.10-4.19 (m, 2 H), 4.31-4.40 (m, 2 H), 4.42-4.51 (m, 2 H), 4.56-4.68 (m,1 H), 5.20-5.40 (m, 1 H), 6.75-6.96 (m, 1 H), 7.32-7.53 (m, 1 H), 7.61-7.81 (m, 1 H), 8.29 (s, 2 H), 9.19 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

實例62

***N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺**

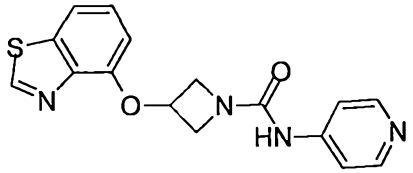


於 4-硝基氯甲酸苯基酯(102 mg, 0.51 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 0°C 緩慢加入 1-(2-胺基噻唑-4-基)乙酮 (60 mg, 0.42 mmol)和碳酸鈉(1.03 g, 9.71 mmol)之 THF(1 mL)懸浮液。3 h 後，將反應過濾，濃縮濾

液並將殘餘物溶於DCM(1 mL)。加入N,N-二異丙基乙基胺(0.22 mL, 1.3 mmol)和 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(118 mg, 0.42 mmol)之 DCM(1 mL)溶液。將反應攪拌 18 h 並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(7 mg, 4%產率)為白色固體。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.56 (s, 3 H), 4.41 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.58-4.65 (m, 2 H), 5.33-5.42 (m, 1 H), 6.70-6.77 (m, 1 H), 7.35-7.44 (m, 1 H), 7.63-7.68 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 375.

實例63

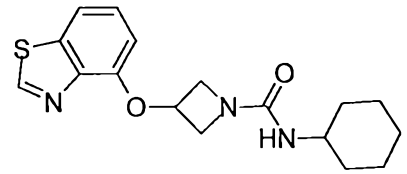
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(吡啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺



於 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(25 mg, 0.09 mmol)之 DCM(2 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)和 4-異氰酸酯吡啶(14 mg, 0.12 mmol)。18 h 後，將反應濃縮並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到部分純產物，將其藉由矽膠層析以 10-80% 3：1 EtOAc：EtOH 之已烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(10 mg, 34%產率)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.24 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4.57 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 2 H), 5.27-5.35 (m, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.35-7.44 (m, 1 H), 7.55 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 7.66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.26 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 9.16 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 327.

實例64

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-環己基吖啶-1-甲醯胺

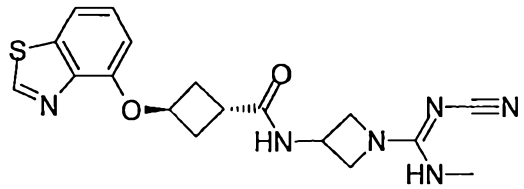


於 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(25 mg, 0.09 mmol)之 DCM(2 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3

mmol)和環己基異氰酸酯(15 mg, 0.12 mmol)。0.5 h 後，將反應濃縮並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(23 mg, 77%產率)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.99-1.45 (m, 5 H), 1.56-1.98 (m, 5 H), 3.47 (t, *J* = 4 Hz, 1 H), 4.08 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4.41 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 2 H), 5.16-5.43 (m, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.39-7.44 (m, 1 H), 7.67 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.18 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 332.

實例65

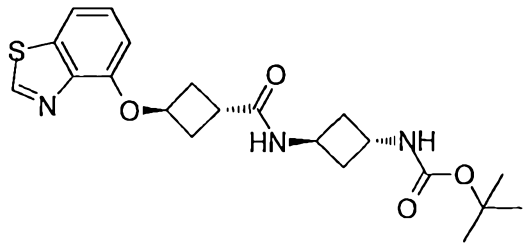
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-((E)-*N'*-氰基-*N*-甲基脒基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-*N*-(吖啶-3-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽(中間物 32)(70 mg, 0.19 mmol)和三乙胺(0.08 mL, 0.6 mmol)之 EtOH(15 mL)溶液中加入(E)-*N'*-氰基-*N*-甲基甲脒硫代酸甲酯(24 mg, 0.19 mmol)。將混合物以微波於 150°C 加熱 3 h，然後於 160°C 加熱 5 h，以 MeOH 稀釋並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(7 mg, 10%產率)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.52-2.61 (m, 2 H), 2.70-2.84 (m, 5 H), 3.19-3.27 (m, 1 H), 4.06-4.17 (m, 2 H), 4.51-4.59 (m, 2 H), 4.59-4.69 (m, 1 H), 5.10-5.19 (m, 1 H), 6.87 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.15 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) 波鋒在 0.45 min.

實例66

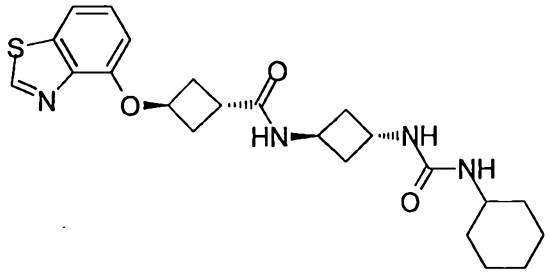
((反式)-3-((反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)環丁基)胺甲酸第三丁酯



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物25)(150 mg, 0.60 mmol)、((*反式*)-3-胺基環丁基)胺甲酸第三丁酯鹽酸鹽(174 mg, 0.78 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.32 mL, 1.8 mmol)之DMF(2 mL)溶液中逐滴加入50% T3P之乙酸乙酯溶液(766 mg, 1.20 mmol)。將反應攪拌30 min，以水和MeOH稀釋，並載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(191 mg, 76%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (s, 9 H), 2.13-2.41 (m, 4 H), 2.51-2.69 (m, 2 H), 2.74-2.85 (m, 2 H), 2.95-3.05 (m, 1 H), 4.14-4.26 (m, 1 H), 4.39-4.46 (m, 1 H), 4.74-4.83 (m, 1 H), 5.16-5.24 (m, 1 H), 5.67-5.76 (m, 1 H), 6.77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.32-7.40 (m, 1 H), 7.52 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 418.

實例67

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-3-(3-環己基脲基)環丁基)環丁烷甲醯胺

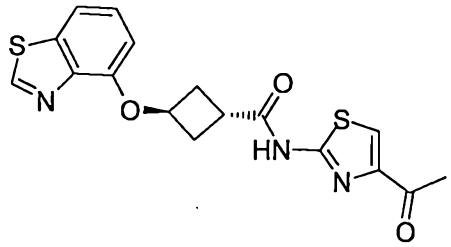


於(*反式*)-*N*-((*反式*)-3-胺基環丁基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽(中間物 40)(60 mg, 0.15 mmol)之 DCM(2 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.5 mmol)和環己基異氰酸酯(19 mg, 0.15 mmol)。0.5 h 後，將反應濃縮並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(31 mg, 46%產率)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.06-1.25 (m, 4 H), 1.27-1.44 (m, 2 H), 1.55-1.66 (m, 1 H), 1.67-1.78 (m, 2 H), 1.79-1.90 (m, 2 H), 2.15-2.37 (m, 3 H), 2.49-2.59

(m, 2 H), 2.68-2.78 (m, 2 H), 3.11-3.23 (m, 1 H), 3.40-3.52 (m, 1 H), 4.16-4.25 (m, 1 H), 4.26-4.35 (m, 1 H), 5.09-5.16 (m, 1 H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.35-7.41 (m, 1 H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.15 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 443.

實例68

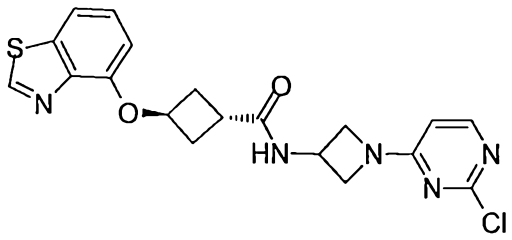
(反式)-N-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(3.48 g, 13.2 mmol)之 THF(40 mL)和水(15 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.790 g, 33.0 mmol)。將混合物於室溫攪拌 2 h，真空移除溶劑並將生成的殘餘物以乙醚濕磨，得到鋰鹽為白色固體。於一部分的鋰鹽(70 mg, 0.27 mmol)、1-(2-胺基噻唑-4-基)乙酮(39 mg, 0.27 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.14 mL, 0.8 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 T3P (50%之乙酸乙酯溶液)(348 mg, 0.55 mmol)。將反應攪拌 18 h，以 MeOH 稀釋並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到部分純產物，將其藉由矽膠層析以 10-70% 3：1 EtOAc：EtOH 之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(10 mg, 10%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.57 (s, 3 H), 2.61-2.78 (m, 2 H), 2.83-3.00 (m, 2 H), 3.41-3.50 (m, 1 H), 5.14-5.22 (m, 1 H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.35-7.43 (m, 1 H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 374.

實例69

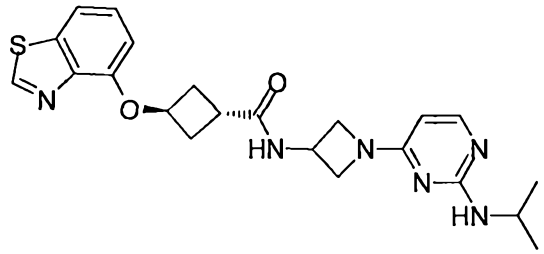
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(75 mg, 0.30 mmol)、1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 7)(42 mg, 0.24 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.16 mL, 0.9 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(383 mg, 0.60 mmol)。將反應攪拌 1 h，以水和 MeOH 稀釋，並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(101 mg, 81%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.67 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.84 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.06-3.14 (m, 1 H), 3.94-4.01 (m, 2 H), 4.44-4.54 (m, 2 H), 4.81-4.90 (m, 1 H), 5.19-5.25 (m, 1 H), 6.04-6.11 (m, 2 H), 6.77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.32-7.38 (m, 1 H), 7.54 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 416, 418 (Cl 模式).

實例70

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-(異丙基胺基)嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺(實例 69)(21 mg, 0.05 mmol)之乙腈(2.5 mL)溶液中加入丙-2-胺(38 mg, 0.64 mmol)。將反應以微波於 135°C 加熱 3 h 後，以 MeOH 稀釋並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(4 mg, 18%產率)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.18 (d, *J* = 7 Hz, 6 H), 2.51-2.61 (m, 2 H), 2.76 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.16-3.25 (m, 1 H), 3.88 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 3.97-4.11 (m, 1 H), 4.30-4.38 (m, 2 H), 4.65-4.76 (m, 1 H), 5.11-5.20 (m, 1 H), 5.67 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.35-7.41 (m, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 9.14 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 439.

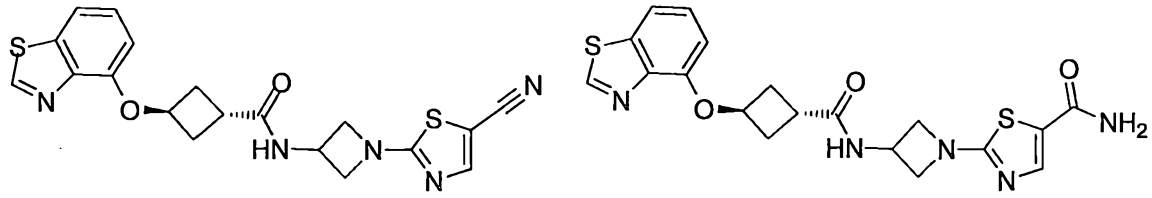
實例71

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)環

丁烷甲醯胺,

和

2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噻唑-5-甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(100 mg, 0.40 mmol)、2-(3-胺基吖啶-1-基)噻唑-5-甲腈二鹽酸鹽(中間物 5)(102 mg, 0.40 mmol)、2-(3-胺基吖啶-1-基)噻唑-5-甲醯胺二鹽酸鹽(中間物 5)(109 mg, 0.40 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.28 mL, 1.6 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(522 mg, 0.80 mmol)。將反應攪拌 20 min，以水和 MeOH 稀釋，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺為白色固體(31 mg, 19%產率)和 2-(3-((反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噻唑-5-甲醯胺且為白色固體(13 mg, 8%產率)。

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.63-2.70 (m, 2 H), 2.78-2.89 (m, 2 H), 3.04-3.19 (m, 1 H), 4.06 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.48-4.55 (m, 2 H), 4.90-5.02 (m, 1 H), 5.15-5.23 (m, 1 H), 6.06 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.30-7.38 (m, 1 H), 7.54 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 412.

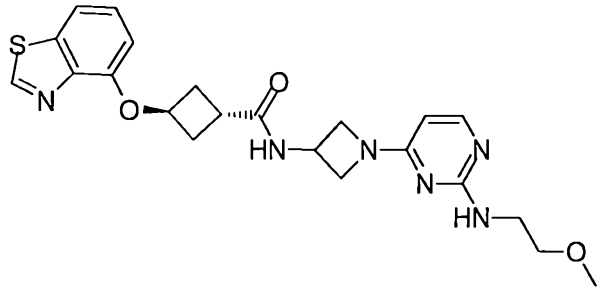
2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噻唑-5-甲醯胺

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.53-2.64 (m, 2 H), 2.72-2.86 (m, 2 H), 3.21-3.27 (m, 1 H), 4.03 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 4.39-4.49 (m, 2 H), 4.78-4.84 (m, 1 H), 5.10-5.19 (m, 1 H), 6.87 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.38-7.46

(m, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 430.

實例72

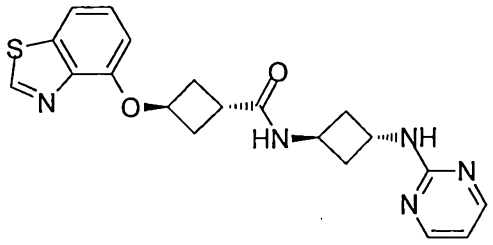
(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-(2-((2-甲氧基乙基)胺基)嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺(實例69)(21 mg, 0.05 mmol)之乙腈(2.5 mL)溶液中加入2-甲氧基乙胺(38 mg, 0.51 mmol)。將反應以微波於 130°C 加熱 2 h。加入另外的胺(20 eq)並將反應以微波於 140°C 加熱 5 h，以 MeOH 稀釋及載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(19 mg, 83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.56-2.72 (m, 2 H), 2.83 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.02-3.16 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.50-3.62 (m, 4 H), 3.80 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.30-4.31 (m, 2 H), 4.79-4.90 (m, 1 H), 5.08-5.15 (m, 1 H), 5.19-5.23 (m, 1 H), 5.57 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.21 (br s, 1 H), 6.77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.32-7.38 (m, 1 H), 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 455.

實例73

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-3-(嘧啶-2-基胺基)環丁基)環丁烷甲醯胺

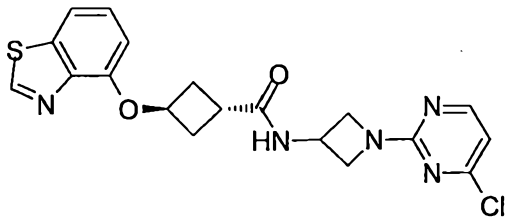


於(*反式*)-*N*-((*反式*)-3-胺基環丁基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽(中間物 40)(40 mg, 0.10 mmol)之乙腈(2 mL)溶液中加

入 N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)和 2-氯嘧啶(18 mg, 0.15 mmol)。將反應以微波於 150°C 加熱 5 h，以 MeOH 稀釋及載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(22 mg, 54%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.36-2.44 (m, 4 H), 2.57-2.70 (m, 2 H), 2.79-2.86 (m, 2 H), 3.02-3.09 (m, 1 H), 4.46-4.56 (m, 2 H), 5.16-5.24 (m, 1 H), 5.44-5.51 (m, 1 H), 5.81 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.56 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.30-7.38 (m, 1 H), 7.52 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.28 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 8.91 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 396.

實例74

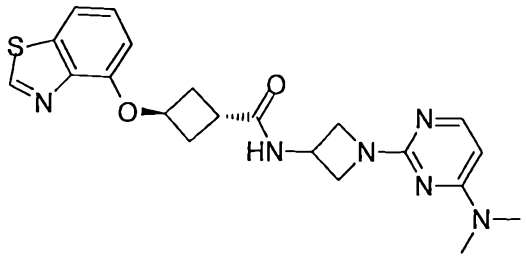
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(4-氯嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(30 mg, 0.12 mmol)、1-(4-氯嘧啶-2-基)吖啶-3-胺鹽酸鹽(中間物 8)(27 mg, 0.12 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.4 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(153 mg, 0.24 mmol)。將反應攪拌 1 h，以水和 MeOH 稀釋並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(34 mg, 68%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.60-2.70 (m, 2 H), 2.80-2.88 (m, 2 H), 3.06-3.14 (m,1 H), 3.98 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4.49-4.58 (m, 2 H), 4.77-4.91 (m, 1 H), 5.16-5.26 (m, 1 H), 5.92 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.60 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.35 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 416, 418 (Cl 模式)。

實例75

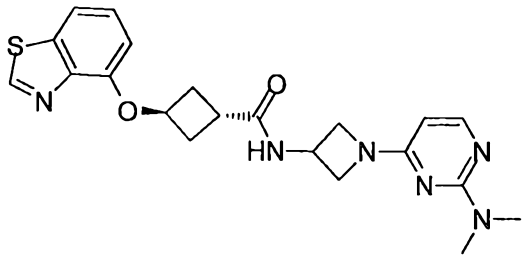
(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-(4-(二甲基胺基)嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(4-氯嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺(實例 74)(10 mg, 0.02 mmol)之乙腈(1 mL)溶液中加入二甲基胺(0.12 mL, 0.24 mmol)。將反應以微波於 130°C 加熱 2 h，以 MeOH 稀釋及載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(8 mg, 74%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.55-2.69 (m, 2 H), 2.84 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.03 (s, 6 H), 3.05-3.14 (m, 1 H), 3.85 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.40-4.48 (m, 2 H), 4.74-4.81 (m, 1 H), 5.16-5.24 (m, 1 H), 5.84 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.12 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 7.52 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 425。

實例76

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-(二甲基胺基)嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺(實例 69)(25 mg, 0.06 mmol)之乙腈(2.5 mL)溶液中加入二甲基胺(0.3 mL, 0.6 mmol)。將反應以微波於 130°C 加熱 2 h，以 MeOH 稀釋及載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(18 mg, 70%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.59-2.70 (m, 2 H), 2.84 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.78 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 2.98-3.22 (m, 7 H), 4.31-4.39 m, 2 H), 4.81-4.89 (m, 1 H), 5.19-5.23 (m, 1 H), 5.50 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.47 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.29-7.36 (m, 1 H), 7.52 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8.91 (s,

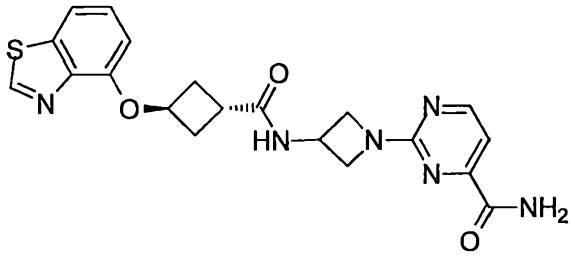
1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 425.

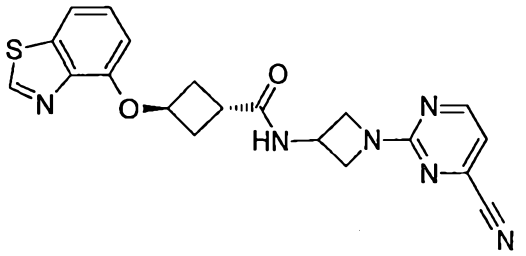
實例77

2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺,

和

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(4-氰基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺





於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(130 mg, 0.52 mmol)、2-(3-胺基吖啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺二鹽酸鹽(中間物 6)(139 mg, 0.52 mmol)、2-(3-胺基吖啶-1-基)嘧啶-4-甲腈二鹽酸鹽(中間物 6)(129 mg, 0.52 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.27 mL, 1.6 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(664 mg, 1.04 mmol)。將反應攪拌 20 min，以水和 MeOH 稀釋，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到2-(3-((反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺為白色固體(110 mg, 50%產率)和(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-(4-氰基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺為白色固體(58 mg, 27%產率)。

2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.34-2.45 (m, 2 H), 2.63-2.70 (m, 2 H), 3.04-3.15 (m, 1 H), 3.94 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.34-4.41 (m, 2 H), 4.61-4.69 (m, 1 H), 5.04-5.14 (m, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.35-7.42 (m, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.74-7.85 (m, 1 H), 7.94-8.04 (m, 1 H), 8.56 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8.61 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 9.25 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 425。

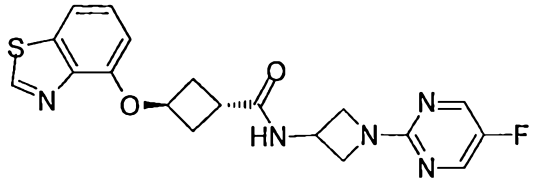
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(4-氰基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環

丁烷甲醯胺

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.32-2.45 (m, 2 H), 2.62-2.77 (m, 2 H), 3.05-3.14 (m, 1 H), 3.94 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4.31-4.38 (m, 2 H), 4.61-4.71 (m, 1 H), 5.03-5.11 (m, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8 Hz,1 H), 7.22 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.36-7.43 (m, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.53-8.73 (m, 2 H), 9.25 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 407.

實例78

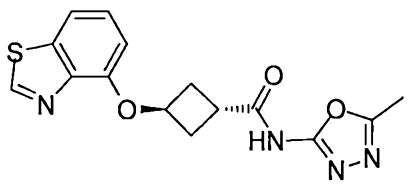
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(20 mg, 0.08 mmol)、1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二溴酸鹽(中間物 9)(27 mg, 0.08 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.2 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(102 mg, 0.16 mmol)。將反應攪拌 18 h，以水和 MeOH 稀釋，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(3 mg, 9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.59-2.70 (m, 2 H), 2.85 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.05-3.14 (m, 1 H), 3.93 (dd, *J* = 10, 5.0 Hz, 2 H), 4.45-4.54 (m, 2 H), 4.84-4.91 (m, 1 H), 5.16-5.25 (m, 1 H), 5.97 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.31-7.38 (m, 1 H), 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.22 (s, 2 H), 8.92 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

實例79

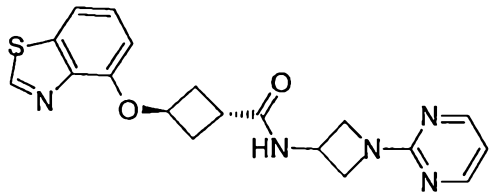
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)環丁烷甲醯胺



將(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(50 mg, 0.20 mmol)溶於 DMF(2 mL)，接著加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)和 HATU(92 mg, 0.24 mmol)。將反應於室溫攪拌約 5 min，並加入 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺(20 mg, 0.20 mmol)。2 h 後，將反應以水和 MeOH 進行驟冷，並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(29 mg, 44%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.54 (s, 3 H), 2.73-2.84 (s, 2 H), 2.89-2.96 (m,2 H), 3.51-3.63 (m, 1 H), 5.19-5.27 (m, 1 H), 6.75-6.80 (m, 1 H), 7.34-7.38 (s, 1 H), 7.50-7.56 (m, 1 H), 8.96 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 331.

實例80

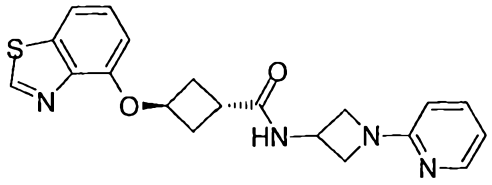
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-*N*-(吖啶-3-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽(中間物 32)(22 mg, 0.07 mmol)之 NMP (2 mL)溶液中加入 2-氯嘧啶(10 mg, 0.08 mmol)。將反應以微波於 145°C 加熱 2.5 h，以 MeOH 稀釋及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡褐色固體(17 mg, 70%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.60-2.70 (m, 2 H), 2.85 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.05-3.20 (m, 1 H), 3.99 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4.46-4.55 (m, 2 H)，4.86-4.95 (m, 1 H), 5.18-5.26 (m, 1 H), 6.10 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.59 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.30-7.37 (m, 1 H), 7.49-7.56 (m, 1 H), 8.34 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 8.91 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

實例81

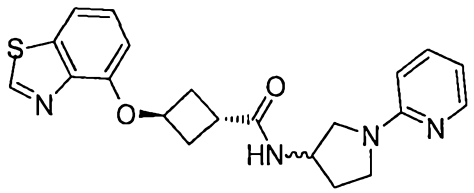
(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



將(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(50 mg, 0.20 mmol)溶於 DMF(8 mL)，接著加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)和 HATU(92 mg, 0.24 mmol)。將反應於室溫攪拌約 5 min，並加入 1-(吡啶-2-基)吖啶-3-胺(中間物 41)(30 mg, 0.20 mmol)。1 h 後，將反應以水和 MeOH 進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(49 mg, 64%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.58-2.72 (m, 2 H), 2.78-2.88 (m, 2 H), 3.06-3.14 (m, 1 H), 3.82 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.36-4.42 (m, 2 H), 4.86-4.94 (m, 1 H), 5.16-5.24 (m, 1 H), 6.13 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.31 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.64 (dd, *J* = 7, 6 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.43-7.50 (m, 1 H), 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 381.

實例82

外消旋(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-基)環丁烷甲醯胺

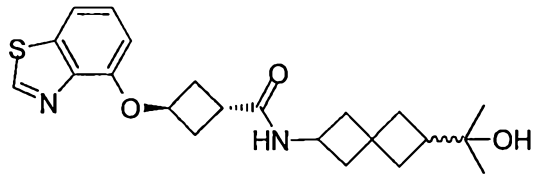


於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(吡咯啶-3-基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽(中間物 42)(30 mg, 0.09 mmol)之 NMP(1 mL)溶液中加入 2-氟吡啶(25 mg, 0.25 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.3 mmol)。將反應以微波於 120°C 加熱 2 h，然後於 150°C 加熱 2 h 及載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(2 mg, 6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.97-2.10 (m, 1 H), 2.24-2.38 (m, 1 H), 2.47-2.63 (m, 2 H), 2.68-2.84 (m, 2 H), 3.16-3.25 (m, 1 H), 3.30-3.47 (m, 1 H), 3.45-3.66 (m, 2 H), 3.71-3.78 (m, 1 H), 4.45-4.61 (m, 1 H), 5.10-5.24 (m, 1 H), 6.45-6.54 (m, 1 H), 6.56-6.63 (m, 1 H), 6.82-6.92 (m, 1 H),

7.33-7.43 (m, 1 H), 7.49-7.55 (m, 1 H), 7.58-7.64 (m, 1 H), 7.96-8.07 (m, 1 H), 9.14 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 395.

實例83

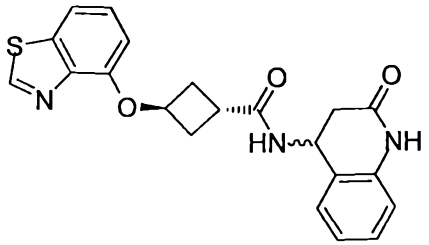
外消旋(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(6-(2-羥丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)環丁烷甲醯胺



將(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(50 mg, 0.20 mmol)溶於 DMF(2 mL)，接著加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)和 HATU (114 mg, 0.30 mmol)。將反應於室溫攪拌約 10 min，並加入2-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇(中間物43)(41 mg, 0.24 mmol)。2 h 後，將反應載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(15 mg, 19%產率)。^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.03-1.09 (m, 6 H), 1.71-2.07 (m, 6 H), 2.15-2.38 (m, 2 H), 2.49-2.68 (m, 2 H), 2.76-2.88 (m, 2 H), 2.93-3.02 (m, 1 H), 4.23-4.39 (m, 1 H), 5.14-5.23 (m, 1 H), 5.52 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.34 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

實例84

外消旋(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)環丁烷甲醯胺

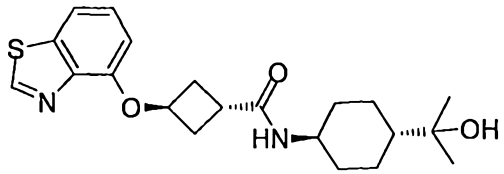


於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物25)(50 mg, 0.18 mmol)之DMF(2 mL)溶液中加入HATU(114 mg, 0.30 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)。10分鐘後，加入4-胺基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽(48 mg, 0.24 mmol)，並將混合物攪拌2 h，以水和MeOH稀釋，並載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化

合物為淡褐色固體(13 mg, 17%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.56-2.67 (m, 2 H), 2.78-2.86 (m, 2 H), 2.89 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 3.02 (td, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 5.22 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 5.32-5.42 (m, 1 H), 5.90 (br s, 1 H), 6.76-6.82 (m, 2 H), 7.04-7.10 (m, 1 H), 7.20-7.29 (m, 1 H), 7.30-7.39 (m, 2 H), 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.23 (br s, 1 H), 8.90 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 394.

實例85

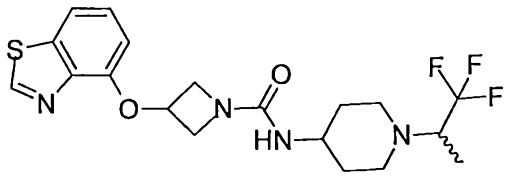
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(2.80 g, 11.2 mmol)、2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(2.12 g, 13.5 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(4.90 mL, 28.1 mmol)之 DMF(32.1 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(14.3 g, 22.5 mmol)。將反應攪拌 1 h，以水稀釋並有白色固體沉澱出，將其以過濾收集。以 EtOAc 萃取濾液(3X)，將有機層組合，以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮，並將殘餘物與先前收取的固體產物於矽膠上以 10%-70% 3：1 EtOAc/EtOH 之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(3.88 g, 89%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.15 (s, 6 H), 1.16-1.30 (m, 5 H), 1.89-1.94 (m, 2 H), 1.95-2.04 (m, 2 H), 2.49-2.59 (m, 2 H), 2.70-2.73 (m, 2 H), 3.11-3.24 (m, 1 H), 3.55-3.69 (m, 1 H), 5.10-5.19 (m, 1 H), 6.87 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.35-7.42 (m, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.15 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 389.

實例86

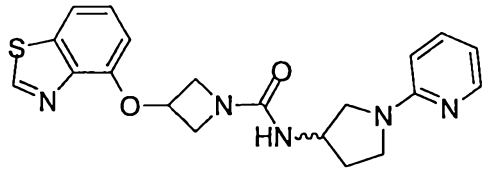
外消旋3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-(1,1,1-三氟丙-2-基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺



於 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(15 mg, 0.06 mmol)之 DCM(2 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.2 mmol)和 4-硝基苯基(1-(1,1,1-三氟丙-2-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯(中間物 44)(21 mg, 0.06 mmol)。18 h 後，將反應倒入 1 N NaOH 水溶液並以 DCM 萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮並藉由矽膠層析以 10-75% 3：1 EtOAc：EtOH 之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(16 mg, 60%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.15 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.37 (dt, *J* = 11, 6 Hz, 2 H), 1.70 (br s, 2 H), 2.30-2.48 (m, 2 H), 2.84 (t, *J* = 12 Hz, 2 H), 3.38-3.54 (m, 1 H), 3.84 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.23-4.35 (m, 2 H), 5.22 (br s, 1 H), 6.25 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 429.

實例87

外消旋3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺

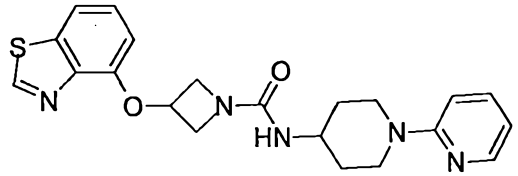


於 4-硝基氯甲酸苯基酯(45 mg, 0.22 mmol)之 DCM(2 mL)溶液中於 0°C 緩慢加入 1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-胺(35 mg, 0.21 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.2 mmol)之 DCM(2 mL)混合物。30 min 後，讓混合物升溫至 rt。3 h 後，加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.09 mL, 0.5 mmol)和 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(50 mg, 0.21 mmol)之 DCM(2 mL)溶液。18 h 後，將反應倒入 1 N NaOH 水溶液並以 DCM 萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮並藉由矽膠層析以 10-100% 3：1 EtOAc：EtOH 之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為黃色固體(46 mg, 54%產率)。^{1}H NMR (400

MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.81-1.93 (m, 1 H), 2.14 (dd, *J* = 13, 6 Hz, 1 H), 3.14-3.25 (m, 1 H), 3.37-3.67 (m, 3 H), 3.89 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 4.17-4.39 (m, 3 H), 5.24 (br s, 1 H), 6.41 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.48-6.57 (m, 1 H), 6.64 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.35-7.54 (m, 2 H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 396.

實例88

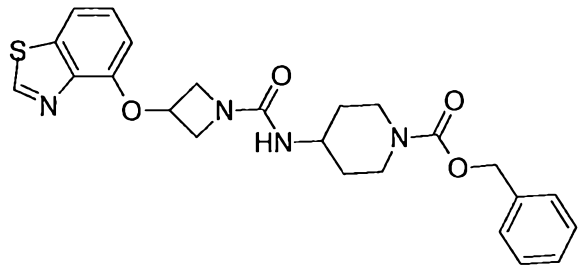
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺



於 4-硝基氯甲酸苯基酯(45 mg, 0.22 mmol)之 DCM(2 mL)溶液中於 0°C 緩慢加入 1-(吡啶-2-基)哌啶-4-胺(40 mg, 0.23 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.2 mmol)之 DCM(2 mL)混合物。30 min 後，讓反應升溫至 rt。3 h 後，加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.09 mL, 0.5 mmol)和 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(50 mg, 0.21 mmol)之 DCM(2 mL)溶液。18 h 後，將反應倒入 1 N NaOH 水溶液並以 DCM 萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮並藉由矽膠層析以 5-100% 3：1 EtOAc：EtOH 之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為黃色固體(43 mg, 47%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.30-1.45 (m, 2 H), 1.71-1.83 (m, 2 H), 2.87 (t, *J* = 12 Hz, 2 H), 3.68 (br s, 1 H), 3.81-3.91 (m, 2 H), 4.18-4.38 (m, 4 H), 5.23 (br s, 1 H), 6.28 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.53-6.64 (m, 1 H), 6.80-6.91 (m, 2 H), 7.40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.10 (br s, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 410.

實例89

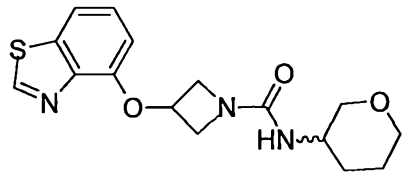
4-(3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-羧酸苯甲基酯



於 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(75 mg, 0.31 mmol)之 DCM(2 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 0.97 mmol)和 4-(((4-硝基苯氧基)羰基)胺基)哌啶-1-羧酸苯甲基酯(中間物 45)(125 mg, 0.31 mmol)。18 h 後，將反應倒入 1 N NaOH 水溶液並以 DCM 萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮並藉由矽膠層析以 5-75% 3：1 EtOAc：EtOH 之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為黃色固體(98 mg, 68%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.22-1.36 (m, 2 H), 1.68-1.80 (m, 2 H), 2.91 (br s, 2 H), 3.59 (br s, 1 H), 3.85 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 3.95 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 4.25-4.37 (m, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 5.23 (br s, 1 H), 6.29 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.28-7.45 (m, 5 H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES), M+H = 467.

實例90

外消旋3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(四氫-2H-哌喃-3-基)吖啶-1-甲醯胺

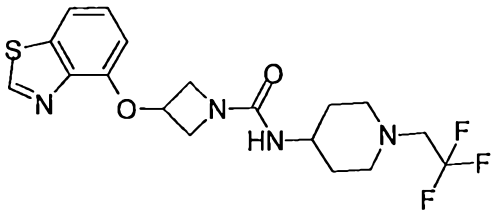


於 4-硝基氯甲酸苯基酯(42 mg, 0.21 mmol)之 DCM(2 mL)溶液中於 0°C 緩慢加入四氫-2H-哌喃-3-胺(20 mg, 0.20 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.2 mmol)之 DCM(2 mL)混合物。15 min 後，讓混合物升溫至 rt。3 h 後，加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.09 mL, 0.5 mmol)和 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(50 mg, 0.21 mmol)之 DCM(2 mL)溶液。18 h 後，將反應倒入 1 N NaOH 水溶液並以 DCM 萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮並載入半製備式 HPLC(TFA 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體

(8.5 mg, 13%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.34-1.56 (m, 2 H), 1.61-1.69 (m, 1 H), 1.78-1.87 (m, 1 H), 3.01 (t, *J* = 10 Hz, 1 H), 3.18-3.26 (m, 1 H), 3.45-3.55 (m, 1 H), 3.71 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 3.86 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 4.26-4.36 (m, 2 H), 5.23 (br s, 1 H), 6.24 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 334.

實例91

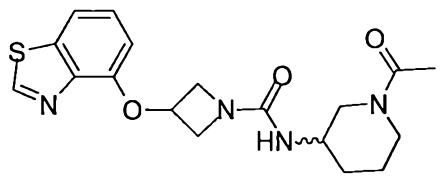
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺



於 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(55 mg, 0.23 mmol)之 DCM(2 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.13 mL, 0.72 mmol)和 4-硝基苯基(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺甲酸酯(中間物 46)(80 mg, 0.23 mmol)。18 h後，將反應倒入 1 N NaOH 水溶液並以 DCM 萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮並載入半製備式 HPLC (TFA 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(32 mg, 35%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.37-1.48 (m, 2 H) 1.69 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.36 (t, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.88 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 3.13 (q, *J* = 10 Hz, 2 H), 3.33-3.43 (m, 1 H), 3.85 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 2 H), 4.24-4.36 (m, 2 H), 5.23 (br s, 1 H), 6.23 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES), M+H = 415.

實例92

外消旋N-(1-乙醯基哌啶-3-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺

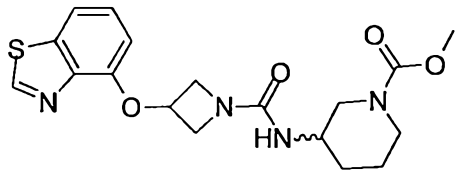


於 1-(3-胺基哌啶-1-基)乙酮鹽酸鹽(中間物 48)(50 mg, 0.28 mmol)

之 DMSO(1 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)和 4-硝基苯基 3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-羧酸酯(中間物 47)(40 mg, 0.11 mmol)。將反應加熱至 80°C 歷時 18 h，倒入 1 N NaOH 水溶液並以 EtOAc 萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮及載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為米色固體(6 mg, 14%產率)。NMR 顯示為旋轉異構物之混合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.22-1.32 (m, 1 H), 1.35-1.49 (m, 1 H), 1.62-1.72 (m, 1 H), 1.79-1.86 (m, 1 H), 1.95 (s, 1.5 H), 1.99 (s, 1.5 H), 2.62-2.74 (m, 1 H), 2.85-2.93 (m, 1 H), 3.35-3.46 (m, 1 H), 3.64-3.74 (m, 1 H), 3.82-3.89 (m, 2 H), 3.93-4.00 (m, 1 H), 4.26-4.38 (m, 2 H), 5.19-5.26 (m, 1 H), 6.31 (d, *J* = 12 Hz, 0.5 H), 6.41 (d, *J* = 12 Hz, 0.5 H)，6.85 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES), M+H = 375.

實例93

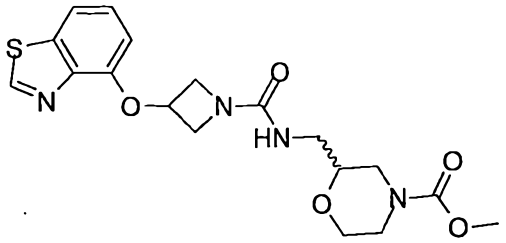
外消旋3-(3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-羧酸甲酯



於 3-胺基哌啶-1-羧酸甲酯鹽酸鹽(中間物 49)(80 mg, 0.41 mmol)之 DMSO (1 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.10 mL, 0.57 mmol)和 4-硝基苯基 3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-羧酸酯(中間物 47)(50 mg, 0.14 mmol)。將反應加熱至 80°C 歷時 66 h 並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為米色固體(14 mg, 27%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.31-1.39 (m, 2 H), 1.62-1.71 (m, 1 H), 1.75-1.82 (m, 1 H), 2.55-2.67 (m, 2 H), 2.70-2.79 (m, 1 H), 3.34-3.45 (m, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.73-3.81 (m, 1 H), 3.82-3.90 (m, 2 H), 4.28-4.35 (m, 2 H), 5.19-5.26 (m, 1 H), 6.34 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES), M+H = 391.

實例94

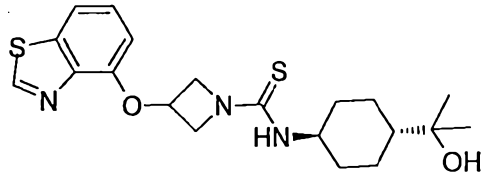
外消旋2-((3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)甲基)嗎福啉-4-羧酸甲酯



於3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(嗎福啉-2-基甲基)吖啶-1-甲醯胺(中間物50)(18 mg, 0.05 mmol)之DCM(1 mL)溶液中加入三乙胺(0.03 mL, 0.2 mmol)，接著加入氯甲酸甲酯(0.01 mL, 0.1 mmol)。18 h後，將反應濃縮並載入半製備式HPLC (NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(8 mg, 39%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.52-2.65 (m, 1 H), 2.82-2.96 (m, 1 H), 2.99-3.14 (m, 2 H), 3.30-3.39 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.69-3.74 (m, 1 H), 3.78-3.89 (m, 4 H), 4.28-4.36 (m, 2 H), 5.20-5.27 (m, 1 H), 6.63 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES), M+H = 407.

實例95

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-硫代甲醯胺

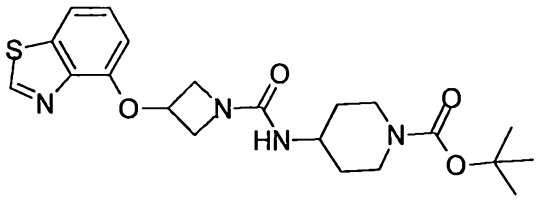


於經攪拌的2-((*反式*)-4-環己基異硫氰酸酯)丙-2-醇(中間物51)(51 mg, 0.256 mmol)之DCM(3 mL)溶液中加入三乙胺(0.04 mL, 0.3 mmol)，接著加入4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物28)(60 mg, 0.25 mmol)。18 h後，將混合物倒入水並以EtOAc萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質於矽膠上以10%-75% EtOAc-EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題

化合物(23 mg, 23%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.02 (s, 6 H), 1.04-1.25 (m, 5 H), 1.76-1.84 (m, 2 H), 1.86-1.93 (m, 2 H), 3.87-3.95 (m, 1 H), 3.95-4.02 (m, 2 H), 4.44-4.49 (m, 2 H), 5.23-5.28 (m, 1 H), 6.89 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 406.

實例96

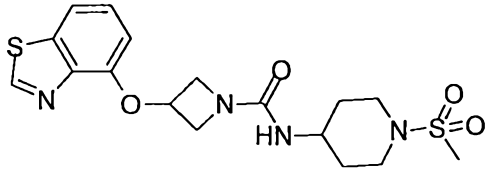
4-(3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



於 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(145 mg, 0.597 mmol)之 DCM(5 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.35 mL, 2.0 mmol)和 4-(((4-硝基苯氧基)羰基)胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(中間物 52)(237 mg, 0.649 mmol)。18 h 後，將反應倒入飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液並以 DCM 萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，並將殘餘物於矽膠上以 0%至 75% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷中溶液溶離純化，得到標題化合物為白色固體(195 mg, 75%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.20-1.29 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.65-1.72 (m, 2 H), 2.71-2.82 (m, 2 H), 3.52-3.59 (m, 1 H), 3.82-3.90 (m, 4 H), 4.28-4.32 (m, 2 H), 5.19-5.24 (m, 1 H), 6.28 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES), M+H = 433.

實例97

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺

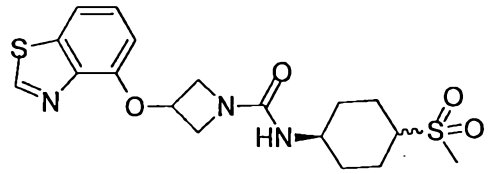


於 3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺(中間物 53)(30 mg, 0.09 mmol)之 DCM(2 mL)溶液中加入三乙胺(0.04 mL, 0.3 mmol)，接著加入甲磺醯氯(0.02 mL, 0.2 mmol)。1 h 後，於減壓下移除

溶劑，並將剩餘的物質置於 EtOAc 和 0.5 N HCl 水溶液間分溶。進一步以 EtOAc 萃取水層並將組合的有機層以飽和的 $NaHCO_3$ 和食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮及載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(10 mg, 27%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.36-1.49 (m, 2 H), 1.78-1.86 (m, 2 H), 2.72-2.82 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 3.45-3.56 (m, 3 H), 3.82-3.88 (m, 2 H), 4.29-4.35 (m, 2 H), 5.19-5.26 (m, 1 H), 6.37 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES), M+H = 411.

實例98

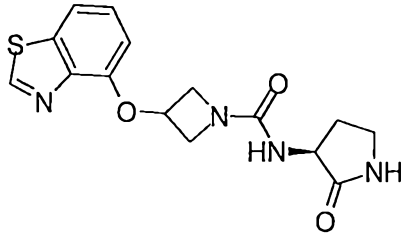
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-(甲基磺醯基)環己基)吖啶-1-甲醯胺



於 4-(甲基磺醯基)環己胺鹽酸鹽(50 mg, 0.23 mmol)之 NMP (0.5 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)和 4-硝基苯基 3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-羧酸酯(中間物 47)(40 mg, 0.11 mmol)。將反應加熱至 80°C 歷時 18 h，並另再加入 4-(甲基磺醯基)環己胺,鹽酸鹽(50 mg, 0.23 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)。將反應加熱至 100°C 歷時 4 h 後，溶於 MeOH，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為米色固體(16 mg, 35% 產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.42-1.55 (m, 2 H), 1.73-1.85 (m, 6 H), 2.89 (s, 3 H), 2.98-3.07 (m, 1 H), 3.62-3.69 (m, 1 H), 3.81-3.89 (m, 2 H), 4.29-4.36 (m, 2 H), 5.17-5.23 (m, 1 H), 6.21 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7.38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES), M+H = 410.

實例99

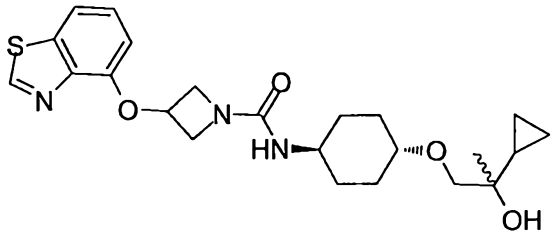
(S)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(2-側氧吡咯啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的三光氣(20 mg, 0.07 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 5 分鐘內逐滴加入(S)-3-胺基吡咯啶-2-酮(22 mg, 0.22 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)之 DCM(1 mL)中混合物。將混合物另再攪拌 5 分鐘，及然後一次加入 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(50 mg, 0.21 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.5 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。18 h 後，將反應濃縮，以 MeOH (4 mL)稀釋及載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(31 mg, 45%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.73-1.88 (m, 1 H), 2.18-2.27 (m, 1 H), 3.09-3.17 (m, 2 H), 3.81-3.89 (m, 2 H), 4.11-4.19 (m, 1 H), 4.28-4.35 (m, 2 H), 5.19-5.26 (m, 1 H), 6.67 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.69 (br s, 1 H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 333.

實例100

外消旋3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-環丙基-2-羥丙氧基)環己基)吖啶-1-甲醯胺

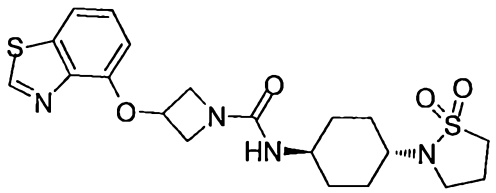


於經攪拌的三光氣(20 mg, 0.07 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 5 分鐘內逐滴加入 1-(((*反式*)-4-胺基環己基)氧基)-2-環丙基丙-2-醇(中間物 12)(38 mg, 0.18 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.2 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。將混合物另再攪拌 10 分鐘，及然後一次加入 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(40 mg, 0.17 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。18 h 後，將反應濃縮，以 MeOH (4 mL)稀釋及載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為

修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(24 mg, 32%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.07 - 0.21 (m, 2 H), 0.22 - 0.35 (m, 2 H), 0.78 - 0.90 (m, 1 H), 1.03 (s, 3 H), 1.13 - 1.21 (m, 4 H), 1.75 (br s, 2 H), 1.84 - 1.96 (m, 2 H), 3.12 -3.22 (m, 3 H), 3.81 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 2 H), 3.85 (s, 1 H), 4.27 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5.15 - 5.23 (m, 1 H), 6.17 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 446。

實例101

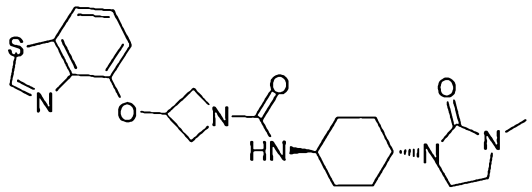
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(1,1-二氧化異四氫噻唑-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的三光氣(20 mg, 0.07 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 5 分鐘內逐滴加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)異四氫噻唑 1,1-氧化物(中間物 54)(40 mg, 0.18 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)之 DCM(2 mL)混合物。將混合物另再攪拌 10 分鐘，及然後一次加入 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(44 mg, 0.18 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.5 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。18 h 後，將反應濃縮，以 MeOH (4 mL)稀釋及載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(43 mg, 53%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.18-1.30 (m, 2 H), 1.44-1.58 (m, 2 H), 1.71-1.83 (m, 4 H), 2.11-2.20 (m, 2 H), 3.18-3.21 (m, 5 H), 3.26-3.38 (m, 1 H), 3.78-3.83 (m, 2 H), 4.23-4.30 (m, 2 H), 5.15-5.22 (m, 1 H), 6.22 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 451.

實例102

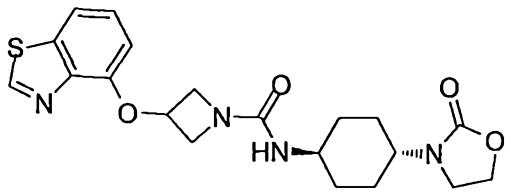
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(3-甲基-2-側氧咪唑啶-1-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的三光氣(20 mg, 0.07 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 5 分鐘內逐滴加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)-3-甲基咪唑啶-2-酮(中間物 55)(41 mg, 0.21 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)之 DCM(2 mL)混合物。將混合物另再攪拌 10 分鐘，及然後一次加入 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(50 mg, 0.21 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.5 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。18 h 後，將反應濃縮，以 MeOH(4 mL)稀釋及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(49 mg, 55%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.18-1.31 (m, 2 H), 1.41-1.58 (m, 4 H), 1.77-1.85 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 3.14-3.22 (m, 4 H), 3.28-3.37 (m, 1 H), 3.38-3.49 (m, 1 H), 3.80-3.86 (m, 2 H), 4.25-4.32 (m, 2 H), 5.19-5.24 (m, 1 H), 6.24 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 430.

實例103

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-側氧噁唑啶-3-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺

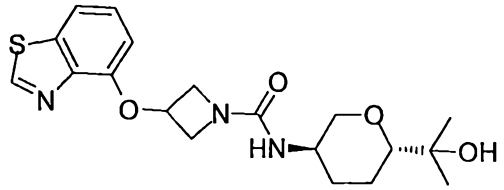


於經攪拌的三光氣(20 mg, 0.07 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 5 分鐘內逐滴加入 3-(*反式*-4-胺基環己基)噁唑啶-2-酮(中間物 56)(38 mg, 0.21 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)之 DCM(2 mL)混合物。將混合物另再攪拌 10 分鐘，及然後一次加入 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(50 mg, 0.21 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.5 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。18 h 後，將反應濃縮，以 MeOH(4 mL)稀釋及載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得

到標題化合物為白色固體(43 mg, 50%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.19-1.31 (m, 2 H), 1.45-1.58 (m, 2 H), 1.59-1.68 (m, 2 H), 1.77-1.85 (m, 2 H), 3.31-3.41 (m, 2 H), 3.42-3.50 (m, 2 H), 3.79-3.85 (m, 2 H), 4.18-4.24 (m, 2 H), 4.25-4.32 (m, 2 H), 5.17-5.22 (m, 1 H), 6.23 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 417.

實例104

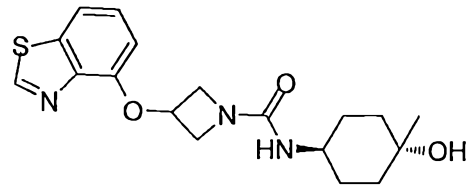
外消旋3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的三光氣(20 mg, 0.07 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 5 分鐘內逐滴加入 2-((*反式*)-5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基)丙-2-醇(中間物 34)(35 mg, 0.22 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)之 DCM(2 mL)混合物。將混合物另再攪拌 10 分鐘，及然後一次加入 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(50 mg, 0.21 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.5 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。18 h 後，將反應置於 DCM 和 0.5N HCl 水溶液間分溶。進一步以 DCM 萃取水層，並將組合的有機層以飽和的 $NaHCO_3$ 和食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮並藉由矽膠層析以 10%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(41 mg, 51%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.99 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.23-1.42 (m, 2 H), 1.69-1.75 (m, 1 H), 1.81-1.87 (m, 1 H), 2.85-2.96 (m, 2 H), 3.36-3.47 (m, 1 H), 3.77-3.86 (m, 3 H), 4.17 (s, 1 H), 4.26-4.31 (m, 2 H), 5.16-5.22 (m, 1 H), 6.20 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 392.

實例105

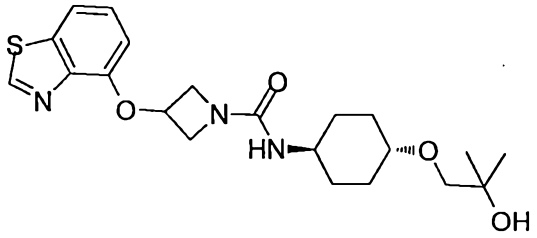
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-((反式)-4-羥基-4-甲基環己基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的三光氣(20 mg, 0.07 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 5 分鐘內逐滴加入*反式*-4-胺基-1-甲基環己醇(中間物 57)(30 mg, 0.23 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)之 DCM(2 mL)混合物。將混合物另再攪拌 10 分鐘，及然後一次加入 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(50 mg, 0.21 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.5 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。18 h 後，將反應置於 DCM 和 0.5N HCl 水溶液間分溶。進一步以 DCM 萃取水層，並將組合的有機層以飽和的 $NaHCO_3$ 和食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮並藉由矽膠層析以 10%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(28 mg, 38%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.08 (s, 3 H), 1.20-1.39 (m, 4 H), 1.44-1.52 (m, 2 H), 1.59-1.67 (m, 2 H), 3.32-3.40 (m, 1 H), 3.78-3.84 (m, 2 H), 4.19 (s, 1 H), 4.25-4.30 (m, 2 H), 5.16-5.22 (m, 1 H), 6.10 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 362.

實例106

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)環己基)吖啶-1-甲醯胺

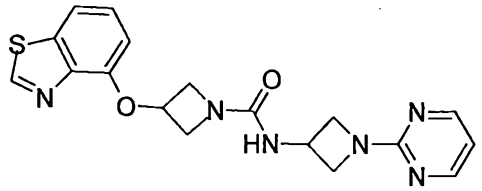


於經攪拌的三光氣(20 mg, 0.07 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 5 分鐘內逐滴加入 1-(((*反式*)-4-胺基環己基)氧基)-2-甲基丙-2-醇(中間物 23)(40 mg, 0.21 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。將混合物另再攪拌 10 分鐘，及然後一次加入 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(50 mg, 0.21 mmol)和 N,N-

二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.5 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。18 h 後，將反應置於 DCM 和 0.5N HCl 水溶液間分溶。進一步以 DCM 萃取水層，並將組合的有機層以飽和的 $NaHCO_3$ 和食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮並藉由矽膠層析以 0%-75% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(41 mg, 47%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.01 (s, 6 H), 1.11-1.22 (m, 4 H), 1.71-1.78 (m, 2 H), 1.89-1.95 (m, 2 H), 3.11 (s, 2 H), 3.11-3.18 (m, 1 H), 3.28-3.35 (m, 1 H), 3.79-3.84 (m, 2 H), 4.18 (s, 1 H), 4.23-4.29 (m, 2 H), 5.16-5.22 (m, 1 H), 6.17 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 420.

實例107

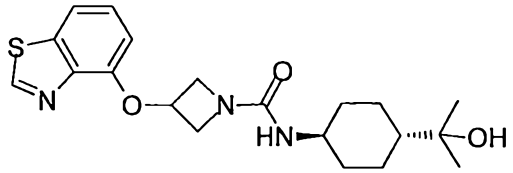
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的三光氣(20 mg, 0.07 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 5 分鐘內逐滴加入 1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 58)(60 mg, 0.22 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.69 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。將混合物另再攪拌 10 分鐘，及然後一次加入 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 28)(50 mg, 0.21 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.5 mmol)之 DCM(1 mL)混合物。18 h 後，於減壓下移除溶劑，並將殘餘物以 MeOH(4 mL)稀釋及載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(44 mg, 56%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.81-3.89 (m, 4 H), 4.17-4.23 (m, 2 H), 4.29-4.36 (m, 2 H), 4.46-4.55 (m, 1 H), 5.18-5.25 (m, 1 H), 6.63 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.32 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 9.27 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 383.

實例108

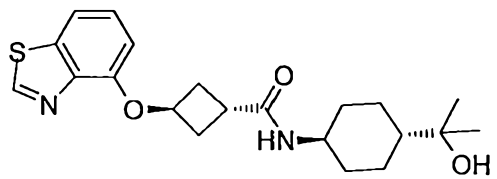
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物28)(4.85 g, 20.0 mmol)之DCM(100 mL)混合物中加入N,N-二異丙基乙基胺(11.0 mL, 63.0 mmol)，接著加入4-硝基苯基((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯(中間物3)(6.50 g, 20.2 mmol)。將混合物攪拌至隔夜，倒入1 N NaOH水溶液並以DCM萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥及過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質於矽膠上以10%-75% EtOAc-EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(5.36 g, 69%)為淡黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.97-1.02 (m, 6 H), 1.06-1.22 (m, 4 H), 1.79 (t, *J* = 12 Hz, 4 H), 3.23-3.32 (m, 1 H), 3.45 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 3.83 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 2 H), 4.00 (s, 1 H), 4.24-4.33 (m, 2 H), 5.22 (br s, 1 H), 6.18 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 390.

實例109

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺

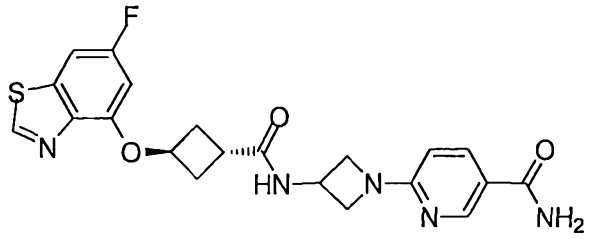


將(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(200 mg, 0.80 mmol)溶於 DMF(5 mL)接著加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.42 mL, 2.4 mmol)和 HATU(366 mg, 0.963 mmol)。將反應於室溫攪拌約 5 min，並加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(139 mg, 0.883 mmol)。18 h 後，

將反應以水進行驟冷並以 EtOAc 萃取(4X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮，並將殘餘物於矽膠上以 0%-65% EtOAc-EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(44 mg, 14%)為褐色泡沫。^{1}H NMR (CD_3SOCD_3) δ 1.00 (s, 6 H), 1.01-1.18 (m, 5 H), 1.73-1.88 (m, 4 H), 2.29-2.37 (m, 2 H), 2.57-2.65 (m, 2 H), 2.98-3.07 (m, 1 H), 3.41-3.50 (m, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 5.02-5.09 (m, 1 H), 6.82 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.37 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.66-7.74 (m, 2 H), 9.25 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 389.

實例110

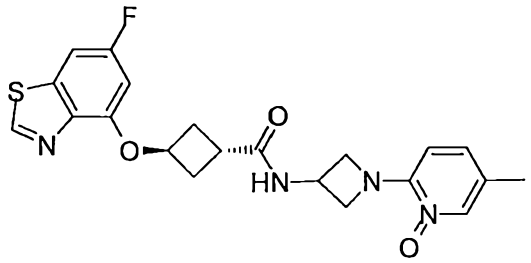
6-(3-((*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)菸鹼醯胺



於(*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 59)(30 mg, 0.11 mmol)、6-(3-胺基吖啶-1-基)菸鹼醯胺二鹽酸鹽(中間物 24)(30 mg, 0.11 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(143 mg, 0.22 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(33 mg, 67%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.60 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.81 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.21-3.28 (m, 1 H), 3.37 (s, 2 H), 3.99 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.45 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.77-4.85 (m, 1 H), 5.16 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.47 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6.76 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.02 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8.61 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 9.14 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 442.

實例111

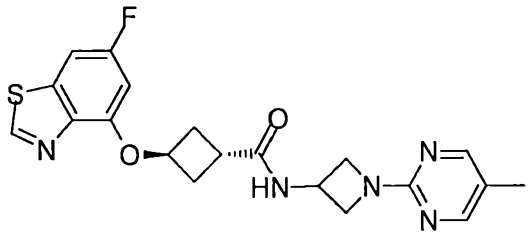
2-(3-((反式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)-5-甲基吡啶1-氧化物



於(*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 59)(25 mg, 0.094 mmol), 2-(3-胺基吖啶-1-基)-5-甲基吡啶 1-氧化物鹽酸鹽(中間物 60)(25 mg, 0.12 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)之 DMF(1 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(119 mg, 0.19 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物(14 mg, 35%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.24 (s, 3 H), 2.52-2.65 (m, 2 H), 2.80 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.25 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4.12 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 4.62 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.67-4.80 (m, 1 H), 5.15 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6.74 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 9, 1 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 429.

實例112

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-甲基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺

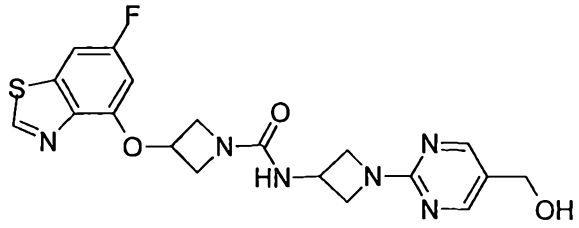


於(*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 59)(40 mg, 0.15 mmol)、1-(5-甲基嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 27)(43 mg, 0.18 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.09 mL, 0.5 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(190 mg, 0.30 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC (NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物(27 mg, 44%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.16 (s, 3 H), 2.56-2.75 (m, 2 H), 2.82-2.96 (m, 2 H),

3.06-3.19 (m, 1 H), 3.94 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.44-4.57 (m, 2 H), 4.81-4.98 (m, 1 H), 5.15-5.25 (m, 1 H), 6.09 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.52-6.65 (m, 1 H), 7.23 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.20 (s, 2 H), 8.84-8.94 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 414.

實例113

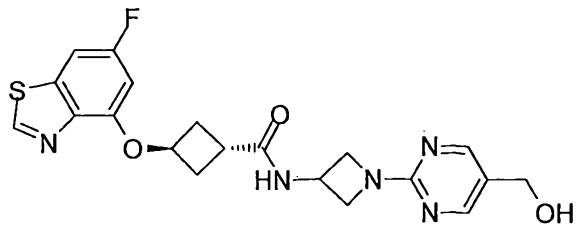
3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-(羥甲基)嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺



於4-硝基氯甲酸苯基酯(38 mg, 0.19 mmol)之DCM(1 mL)溶液中於0°C 緩慢加入(2-(3-胺基吖啶-1-基)嘧啶-5-基)甲醇二鹽酸鹽(中間物62)(34 mg, 0.14 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)之DCM(1 mL)溶液。1小時後，將混合物升溫至rt，及再一小時後濃縮。於殘餘物中加入DMF(1 mL)，然後4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物61)(40 mg, 0.14 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)。將混合物攪拌3 h並載入半製備式HPLC (NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物(19 mg, 33%產率)為淡黃色固體。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.02 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 2 H), 4.14 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4.41 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4.45-4.54 (m, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.60-4.75 (m, 1 H), 5.23-5.40 (m, 1 H), 6.75 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.34 (s, 2 H), 9.17 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 431.

實例114

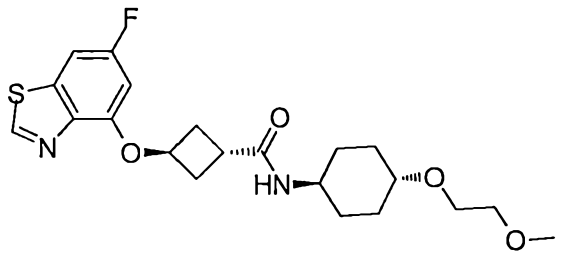
(反式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-N-(1-(5-(羥甲基)嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 59)(25 mg, 0.094 mmol)、(2-(3-胺基吖啶-1-基)嘧啶-5-基)甲醇二鹽酸鹽(中間物 62)(46 mg, 0.18 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.09 mL, 0.5 mmol)之 DMF(1 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(119 mg, 0.19 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物(42 mg, 65%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.80 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.20-3.27 (m, 1 H), 4.01 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.41-4.51 (m, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 4.65-4.82 (m, 1 H), 5.16 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.75 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.36 (s, 2 H), 9.14 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 430.

實例115

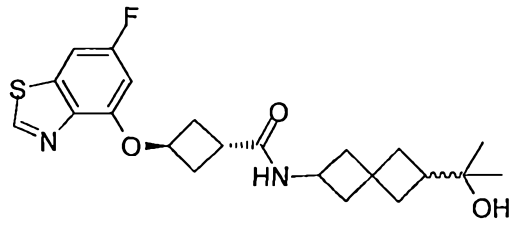
(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 59)(40 mg, 0.15 mmol)、(*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己胺(中間物 39)(26 mg, 0.15 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.4 mmol)之 DMF(1 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(190 mg, 0.30 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物 (39 mg, 62%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06-1.28 (m, 2 H), 1.33-1.54 (m, 2 H), 1.97-2.21 (m, 4 H), 2.50-2.70 (m, 2 H), 2.76-2.89 (m, 2 H), 2.93-3.08 (m, 1 H), 3.28 (t, *J* = 10 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.51-3.58 (m, 2 H), 3.60-3.67 (m, 2 H), 3.73-3.91 (m, 1 H), 5.13-5.21 (m, 1 H), 5.31 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.58 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 423.

實例116

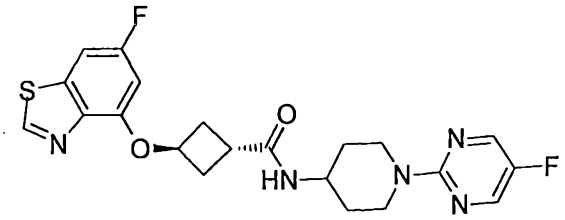
外消旋(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(6-(2-羥丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 59)(31 mg, 0.12 mmol)、2-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇(中間物 43)(20 mg, 0.12 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)之 DMF(1 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(148 mg, 0.23 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物 (39 mg, 80%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 (d, J = 5 Hz, 6 H), 1.61-2.08 (m, 6 H), 2.14-2.39 (m, 2 H), 2.48-2.65 (m, 3 H), 2.81 (d, J = 4 Hz, 2 H), 2.92-3.09 (m, 1 H), 4.16-4.40 (m, 1 H), 5.16 (t, J = 6 Hz, 1 H), 5.70 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.57 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 419.

實例117

(反式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-N-(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺

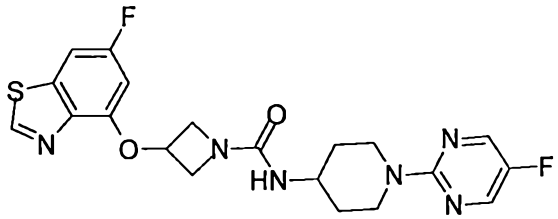


於(*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 59)(40 mg, 0.16 mmol)、1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-胺二鹽酸鹽(中間物 29)(40 mg, 0.15 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(204 mg, 0.32 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修

飾劑)，得到標題化合物為灰白色固體(18.6 mg, 27.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.33-1.50 (m, 2 H), 1.93 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.44-2.62 (m, 2 H), 2.66-2.82 (m, 2 H), 3.08 (t, *J* = 13 Hz, 2 H), 3.14-3.24 (m, 1 H), 3.97 (t, *J* = 10 Hz, 1 H), 4.62 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 5.15 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.26 (s, 2 H), 9.11 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 446.

實例118

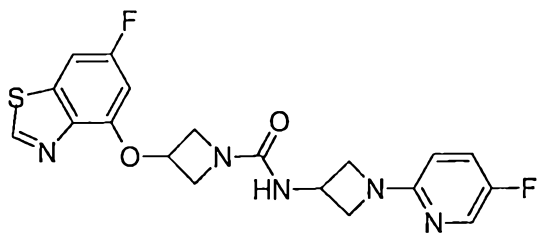
3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺



於 4-硝基苯基(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)胺甲酸酯(中間物 30)(145 mg, 0.40 mmol)之 DMF(1 mL)溶液中加入 4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 61)(30 mg, 0.10 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(39 mg, 0.30 mmol)。將反應攪拌 3 h 並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物 (22 mg, 49%產率)為淡褐色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.44 (m, 2 H), 2.04 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.96-3.11 (m, 2 H), 3.85-3.98 (m, 1 H), 4.03 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.23 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.43 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.61 (d, *J* = 14 Hz, 2 H), 5.24 (br s, 1 H), 6.48 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.20 (s, 2 H), 8.90 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 447.

實例119

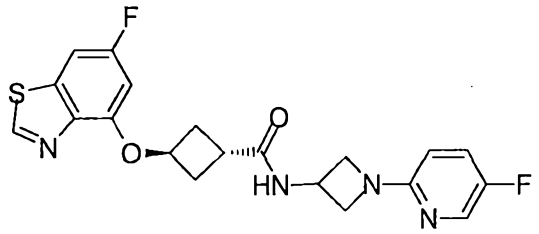
3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺



於 4-硝基苯基(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸酯(中間物31)(18 mg, 0.05 mmol)之 DMF(1 mL)溶液中加入 4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 61)(16 mg, 0.05 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(21 mg, 0.16 mmol)。將反應攪拌 18 h 並載入半製備式 HPL (NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(17 mg, 77%產率)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.77-3.84 (m, 2 H), 4.27 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.37 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.47 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.68 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.74-4.85 (m, 1 H), 5.28 (br s, 1 H), 6.26-6.38 (m, 1 H), 6.50 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 7.24-7.38 (m, 2 H), 8.03 (br s, 1 H), 8.91 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 418.

實例120

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺

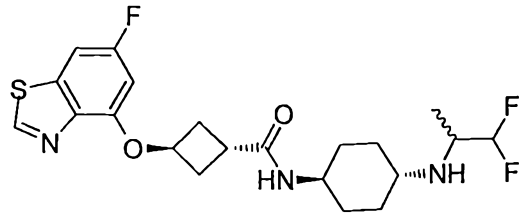


於(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物59)(40 mg, 0.15 mmol)、1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-胺(中間物 31B)(30 mg, 0.18 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)之 DMF(1 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(190 mg, 0.30 mmol)。將反應攪拌 10 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(37 mg, 59%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.60-2.72 (m, 2 H), 2.81-2.93 (m, 2 H), 3.05-3.18 (m, 1 H), 3.74-3.89 (m, 2 H), 4.31-4.45 (m, 2 H), 4.81-4.95 (m, 1 H), 5.14-5.24 (m, 1 H), 6.06 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.30 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.58 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7.21-7.30 (m, 2 H), 8.04 (br s, 1 H), 8.87 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 417.

實例121

外消旋(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)-3-((6-氟苯并

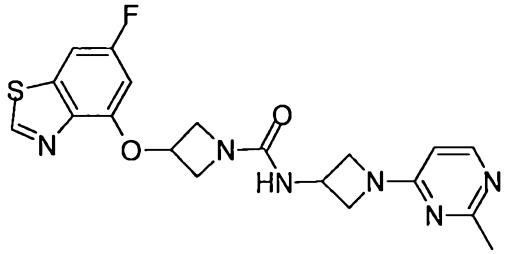
[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物 59)(20 mg, 0.075 mmol)、(*反式*)-*N*1-(1,1-二氟丙-2-基)環己烷-1,4-二胺(中間物 17)(14 mg, 0.075 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.03 mL, 0.2 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(95 mg, 0.15 mmol)。將反應攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為灰白色固體(27 mg, 80%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.14 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.19-1.35 (m, 4 H), 1.90-2.05 (m, 4 H), 2.47-2.59 (m, 2 H), 2.59-2.69 (m, 1 H), 2.70-2.81 (m, 2 H), 3.03-3.12 (m, 1 H), 3.13-3.23 (m, 1 H), 3.63-3.73 (m, 1 H), 5.10-5.19 (m, 1 H), 5.71 (t, *J* = 56 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.12 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 442.

實例122

3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-N-(1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺

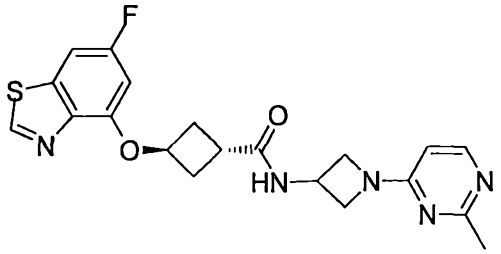


於 4-硝基氯甲酸苯基酯(59 mg, 0.29 mmol)之乙腈(5 mL)溶液中於 0°C 緩慢加入 1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-胺(中間物 33)(40 mg, 0.24 mmol)之乙腈(5 mL)溶液。1 小時後，加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.2 mmol)並讓反應升溫至室溫歷時 18 h。於此混合物中加入 4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 61)(72 mg, 0.24 mmol)。將混合物攪拌 4 h 後，濃縮，以 MeOH 稀釋，濃縮減少體積並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(19 mg, 19%產率)為灰白

色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.44 (s, 3 H), 3.96-4.06 (m, 2 H), 4.15 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 2 H), 4.41 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4.46-4.55 (m, 2 H), 4.69 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.33 (br s, 1 H), 6.25 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 415.

實例123

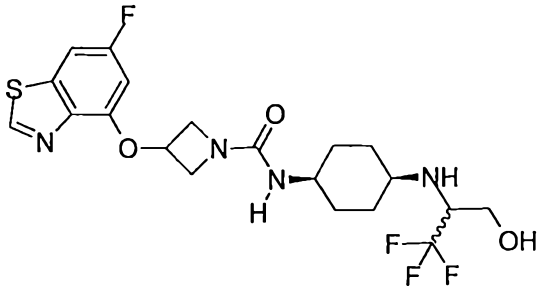
(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物59)(28 mg, 0.11 mmol)、1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-胺(中間物 33)(17 mg, 0.11 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.2 mmol)之DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(133 mg, 0.21 mmol)。將反應攪拌30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為灰白色固體(31 mg, 72%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.45 (s, 3 H), 2.53-2.68 (m, 2 H), 2.74-2.85 (m, 2 H), 3.21-3.30 (m, 1 H), 3.92-4.03 (m, 2 H), 4.45 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4.76-4.83 (m, 1 H), 5.16 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.26 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.75 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.01-8.06 (m, 1 H), 9.14 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 414.

實例124

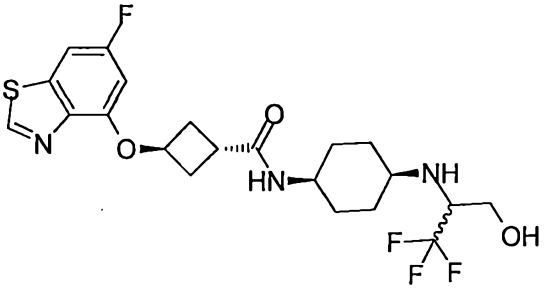
外消旋3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-((*順式*)-4-((1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)吖啶-1-甲醯胺



於4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物61)(35 mg, 0.12 mmol)之DMF(1 mL)混合物中加入N,N-二異丙基乙基胺(46 mg, 0.35 mmol)，接著加入4-硝基苯基((*順式*)-4-((1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)胺甲酸酯(中間物63)(46 mg, 0.12 mmol)。將混合物攪拌18 h及然後載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為淡黃色固體(37 mg, 66%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.07-1.23 (m, 2 H), 1.23-1.40 (m, 2 H), 1.89 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 1.96-2.10 (m, 3 H), 2.61-2.72 (m, 1 H), 3.18-3.36 (m, 1 H), 3.40-3.52 (m, 1 H), 3.55-3.72 (m, 1 H), 3.73-3.84 (m, 1 H), 3.92-4.02 (m, 1 H), 4.19 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.27-4.44 (m, 2 H), 5.21 (br s, 1 H), 6.46 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 477.

實例125

外消旋(反式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-N-((順式)-4-((1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺

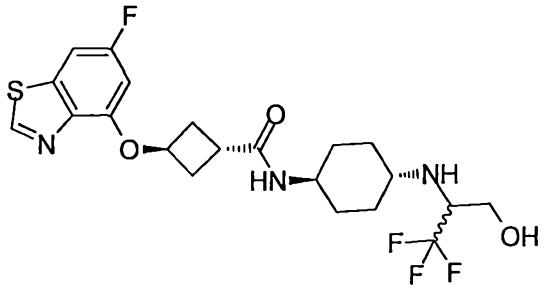


於(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物59)(25 mg, 0.094 mmol)、2-(*順式*)-((4-胺基環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇(中間物 63D)(21 mg, 0.094 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(24 mg, 0.2 mmol 之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(119 mg, 0.19 mmol)。將反應攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為灰白色固體(37 mg,

83%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.18-1.37 (m, 4 H), 1.86-2.12 (m, 4 H), 2.49-2.60 (m, 2 H), 2.60-2.69 (m, 1 H), 2.71-2.82 (m, 2 H), 3.17 (s, 1 H), 3.26-3.32 (m, 1 H), 3.58-3.73 (m, 2 H), 3.78 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 5.10-5.21 (m, 1 H), 6.74 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.39 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9.13 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 476.

實例126

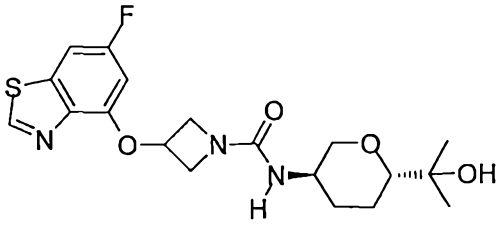
外消旋(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物59)(22 mg, 0.082 mmol)、2-(((*反式*)-4-胺基環己基)胺基)-3,3,3-三氟丙-1-醇 二鹽酸鹽(中間物 64)(19 mg, 0.082 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.2 mmol)之 DMF(1 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(105 mg, 0.17 mmol)。將反應攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(18 mg, 46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08-1.56 (m, 4 H), 2.02-2.23 (m, 4 H), 2.55-2.70 (m, 2 H), 2.75-2.83 (m, 3 H), 2.95-3.10 (m, 1 H), 3.33-3.40 (m, 1 H), 3.49-3.64 (m, 1 H), 3.77-3.90 (m, 2 H), 5.11-5.23 (m, 1 H), 6.59 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 476。

實例127

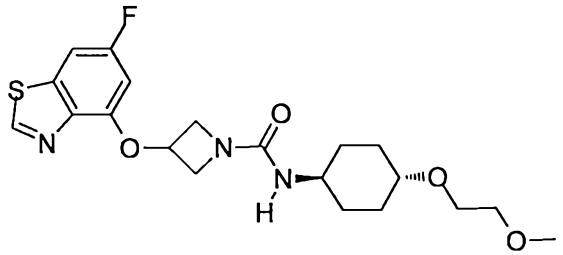
外消旋3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-N-((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)吖啶-1-甲醯胺



於4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物61)(35 mg, 0.12 mmol)之DMF(1 mL)混合物中加入N,N-二異丙基乙基胺(46 mg, 0.35 mmol)，接著加入4-硝基苯基((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺甲酸酯(中間物36)(38 mg, 0.12 mmol)。將混合物攪拌1 h及然後載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為淡黃色固體(32 mg, 66%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.17 (d, *J* = 8 Hz, 6 H), 1.48 (t, *J* = 10 Hz, 2 H), 1.81 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 2.05 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 3.00-3.17 (m, 2 H), 3.57-3.74 (m, 1 H), 4.01 (dd, *J* = 11, 3 Hz, 1 H), 4.09 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 2 H), 4.40-4.49 (m, 2 H), 5.25-5.34 (m, 1 H), 6.74 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 410.

實例128

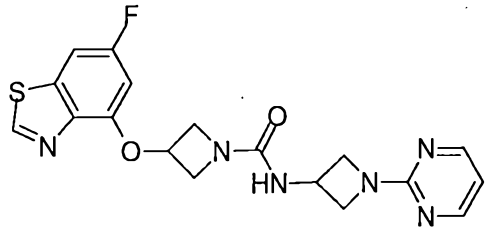
3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-N-((反式)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)吖啶-1-甲醯胺



於4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物61)(70 mg, 0.24 mmol)之乙腈(5 mL)混合物中加入N,N-二異丙基乙基胺(91 mg, 0.71 mmol)，接著加入4-硝基苯基((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺甲酸酯(中間物65)(80 mg, 0.24 mmol)。將混合物攪拌1 h及然後載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為固體(46 mg, 46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05-1.21 (m, 2 H), 1.31-1.50 (m, 2 H), 2.04 (d, *J* = 10 Hz, 4 H), 3.24 (ddd, *J* = 11, 7, 4 Hz, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.51-3.56 (m, 2 H), 3.57-3.70 (m, 3 H), 4.00 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.20 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.32-4.44 (m, 2 H), 5.16-5.24 (m, 1 H), 6.46 (dd, *J* = 10, 2 Hz, 1 H), 7.25-7.31 (m, 1 H), 8.90 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 424.

實例129

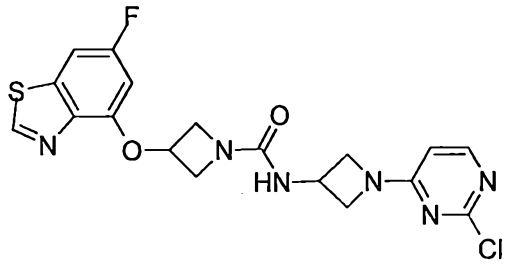
3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺



於4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物61)(35 mg, 0.12 mmol)之乙腈(5 mL)混合物中加入N,N-二異丙基乙基胺(46 mg, 0.35 mmol)，接著加入4-硝基苯基(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸酯(中間物66)(37 mg, 0.12 mmol)。將混合物攪拌1 h及然後載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(29 mg, 62%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.97 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.27 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.44-4.60 (m, 4 H), 4.75-4.91 (m, 2 H), 5.21-5.30 (m, 1 H), 6.48 (dd, *J* = 10, 2 Hz,1 H), 6.59 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.31 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 8.91 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

實例130

***N*-(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)-3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)吖啶-1-甲醯胺**

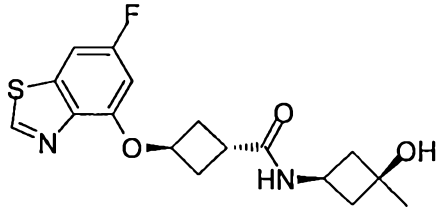


於 4-硝基氯甲酸苯基酯(77 mg, 0.38 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 0°C 緩慢加入 1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 7)(70 mg, 0.27 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.14 mL, 0.82 mmol)之 DCM(1.5 mL)溶液。2 h 後，加入 4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 61)(71 mg, 0.27 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.14 mL, 0.82 mmol)。將混合物升溫至 rt，攪拌 30 min，濃縮並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(42 mg, 36%產率)為白色固體。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.93 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4.25 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2

H), 4.36-4.52 (m, 4 H), 4.71-4.82 (m, 1 H), 4.87 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 5.25 (br s, 1 H), 6.07 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.47 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 435, 437 (Cl 模式).

實例131

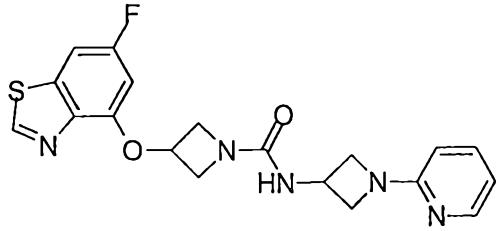
(反式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-N-((順式)-3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物59)(40 mg, 0.15 mmol)、(*順式*)-3-胺基-1-甲基環丁醇鹽酸鹽(中間物67)(21 mg, 0.15 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(190 mg, 0.30 mmol)。將反應攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(29 mg, 55%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.35 (s, 3 H), 1.91-2.05 (m, 2 H), 2.34-2.45 (m, 2 H), 2.45-2.60 (m, 2 H), 2.68-2.74 (m, 2 H), 3.10-3.24 (m, 1 H), 3.81-3.95 (m, 1 H), 5.10-5.21 (m, 1 H), 6.66-6.74 (m, 1 H), 7.32-7.40 (m, 1 H), 9.11 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 351.

實例132

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺

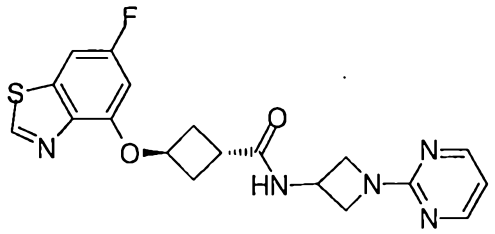


於 4-硝基氯甲酸苯基酯(64 mg, 0.32 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 0°C 緩慢加入 1-(吡啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 37)(59 mg, 0.23

mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(87 mg, 0.68 mmol)之 DCM(2 mL)溶液。1 h 後，加入 4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 61)(59 mg, 0.23 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.18 mL, 0.68 mmol)。將混合物升溫至 rt，攪拌 1 h，濃縮並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(43 mg, 48%產率)為白色固體。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.77 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 2 H), 4.23 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.35 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.40-4.45 (m, 2 H), 4.74-4.86 (m, 2 H), 5.20-5.26 (m, 1 H), 6.28 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.41-6.50 (m, 1 H), 6.60-6.69 (m, 1 H), 7.25-7.31 (m, 1 H), 7.44 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

實例133

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺

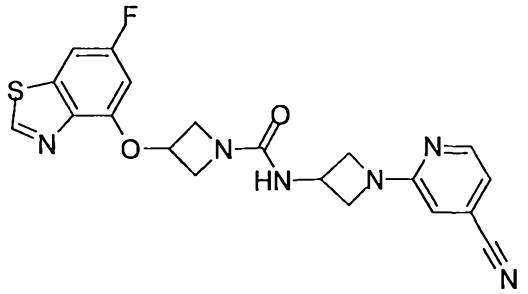


於(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物 59)(40 mg, 0.15 mmol)、1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 58)(33 mg, 0.15 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(190 mg, 0.30 mmol)。將反應攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(46 mg, 77%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.30-2.44 (m, 2 H), 2.65-2.74 (m, 2 H), 3.06-3.19 (s, 1 H), 3.87 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 4.25-4.34 (m, 2 H), 4.59-4.68 (m, 1 H), 5.04-5.11 (m, 1 H), 6.69 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 8.59 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

實例134

N-(1-(4-氰基吡啶-2-基)吖啶-3-基)-3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)吖啶

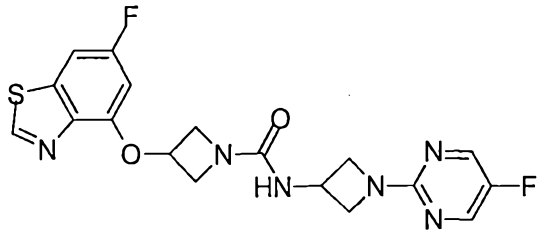
-1-甲醯胺



於 4-硝基氯甲酸苯基酯(57 mg, 0.28 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 0°C 緩慢加入 2-(3-胺基吖啶-1-基)異菸鹼甲腈二鹽酸鹽(中間物 35)(50 mg, 0.20 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.61 mmol)之 DCM(1 mL)溶液。1 h 後，加入 4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 61)(57 mg, 0.20 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.61 mmol)。將混合物升溫至 rt，攪拌 1 h，濃縮並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(28 mg, 33%產率)為白色固體。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.86 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.25 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.40 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.43-4.49 (m, 2 H), 4.65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.76-4.87 (m, 1 H), 5.21-5.32 (m, 1 H), 6.45-6.52 (m, 2 H), 6.77 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.28-7.33 (m, 1 H), 8.25 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8.89 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 425.

實例135

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺

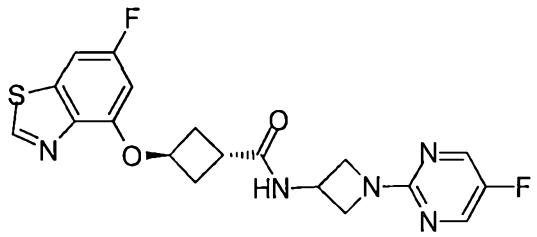


於 4-硝基氯甲酸苯基酯(70 mg, 0.35 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中於 0°C 緩慢加入 1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 9)(60 mg, 0.25 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.13 mL, 0.75 mmol)之 DCM(1 mL)溶液。1 h 後，加入 4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 61)(65 mg, 0.25 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.61 mmol)。將

混合物升溫至 rt，攪拌 1 h，濃縮並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(49 mg, 47%產率)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.89 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.25 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.40-4.51 (m, 4 H), 4.63 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.71-4.81 (m, 1 H), 5.20-5.30 (m, 1 H), 6.47 (dd, *J* = 10, 2 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 8.88 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 419.

實例136

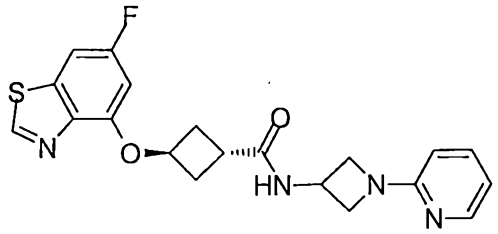
(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物59)(40 mg, 0.15 mmol)、1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物9)(36 mg, 0.15 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(190 mg, 0.30 mmol)。將反應攪拌 20 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(44 mg, 70%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.32-2.46 (m, 2 H), 2.63-2.81 (m, 2 H), 3.05-3.19 (m, 1 H), 3.88 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.22-4.36 (m, 2 H), 4.57-4.72 (m 1 H), 5.07 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.75 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.60 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.46 (s, 2 H), 8.58 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 418.

實例137

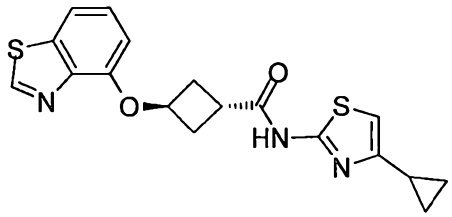
(反式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-N-(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物59)(40 mg, 0.15 mmol)、1-(吡啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 37)(33 mg, 0.15 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.4 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(190 mg, 0.30 mmol)。將反應攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(49 mg, 82%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.59-2.71 (m, 2 H), 2.79-2.89 (m, 2 H), 3.03-3.17 (m, 1 H), 3.76-3.84 (m, 2 H), 4.35-4.46 (m, 2 H), 4.80-4.93 (m, 1 H), 5.12-5.21 (m, 1 H), 6.00 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.28-6.35 (m, 1 H), 6.57 (d, *J* = 11 Hz,1 H), 6.61-6.70 (m, 1 H), 7.21 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7.47 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8.85 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 399.

實例138

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-環丙基噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺

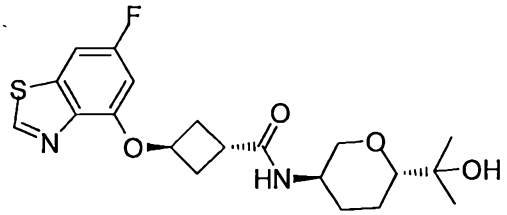


於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸鋰鹽(中間物25C)(50 mg, 0.20 mmol)、4-環丙基噻唑-2-胺(27 mg, 0.20 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.10 mL, 0.59 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(248 mg, 0.390 mmol)。將反應攪拌 18 h，以 MeOH 稀釋及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(8 mg, 11%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.74-0.92 (m, 4 H), 1.90-1.99 (m, 1 H), 2.60-2.69 (m, 2 H), 2.79-2.88 (m, 2 H), 3.37-3.46 (m, 1 H), 5.14-5.22 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H)，7.62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H)；LC-MS

(LC-ES) M+H = 372.

實例139

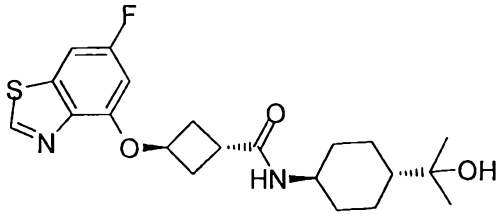
外消旋(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物59)(25 mg, 0.094 mmol)、2-((*反式*)-5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基)丙-2-醇鹽酸鹽(中間物 68)(24 mg, 0.12 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.1 mL, 0.6 mmol)之 EtOAc (1 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(0.1 mL, 0.2 mmol)。將反應攪拌 1 h，以乙酸乙酯稀釋，並以飽和的碳酸氫鈉水溶液、水和食鹽水清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮及於矽膠上以 20-70%乙酸乙酯：乙醇(3：1)之庚烷溶液的梯度溶離純化，得到標題化合物為黃色油狀物(23 mg, 57%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (d, *J* = 11 Hz, 6 H), 1.32-1.40 (m, 1 H), 1.46 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 1.48-1.60 (m, 1 H), 1.75 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 2.15 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 2.59-2.68 (m, 2 H), 2.83 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 2.98-3.12 (m, 3 H), 3.88-4.03 (m, 1 H), 4.17-4.22 (m, 1 H), 5.14-5.20 (m, 1 H), 6.58 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.22 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 409.

實例140

(反式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺

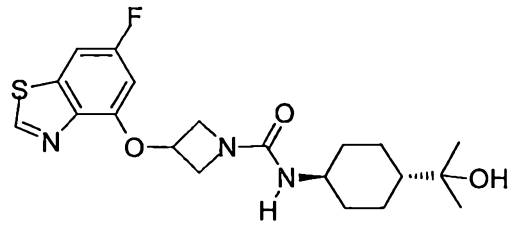


於(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物59)(37 mg, 0.14 mmol)、2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(28 mg, 0.18

mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.1 mL, 0.6 mmol)之 EtOAc(1 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(0.2 mL, 0.3 mmol)。將反應攪拌 1 h，以乙酸乙酯稀釋，並以飽和的碳酸氫鈉水溶液、水和食鹽水清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物為褐色固體(69 mg, 91%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04-1.20 (m, 11 H), 1.88 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.06 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.55-2.66 (m, 2 H), 2.76-2.85 (m, 2 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 3.68-3.77 (m, 1 H), 5.16 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.49 (br s, 1 H), 6.56 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 407.

實例141

3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺

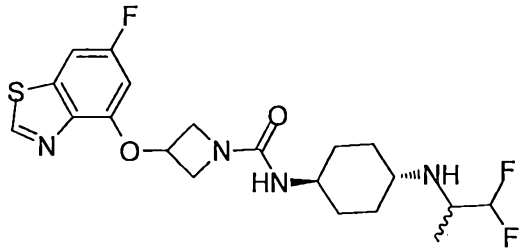


於經攪拌的4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物61)(115 mg, 0.441 mmol)之DCM(3.5 mL)混合物中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.4 mL, 2 mmol)，接著加入4-硝基苯基((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯(中間物3)(156 mg, 0.485 mmol)。將混合物攪拌1 h，以DCM稀釋，以1 N NaOH水溶液、水和食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將殘餘物於矽膠上以10%-50% EtOAc-EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(128 mg, 71%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.14 (s, 6 H), 1.15-1.24 (m, 5 H), 1.89 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 1.95 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 4.07 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.42 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5.24-5.31 (m, 1 H), 6.25 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.73 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9.14 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 408.

實例142

外消旋*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)-3-((6-氟苯并[d]噻

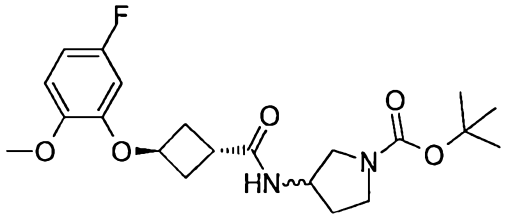
唑-4-基)氧基)吖啶-1-甲醯胺



於4-硝基氯甲酸苯基酯(103 mg, 0.51 mmol)之乙腈(3 mL)溶液中於0°C 緩慢加入(*反式*)-*N*1-(1,1-二氟丙-2-基)環己烷-1,4-二胺(中間物17)(70 mg, 0.36 mmol)之乙腈(3 mL)溶液。1 小時後，加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.4 mmol)，及 5 h 後真空移除溶劑。於殘餘物中加入 DMF(2 mL)，然後加入 4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 61)(108 mg, 0.36 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.4 mmol)。將混合物攪拌 18 h 並載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為淡褐色固體(43.4 mgs, 26.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04-1.23 (m, 8 H), 1.78-1.90 (m, 2 H), 1.91-2.07 (m, 2 H), 2.53 (br s, 1 H), 2.90-3.08 (m, 1 H), 3.55-3.65 (m, 1 H), 3.99 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.17 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.32-4.40 (m, 2 H), 5.15-5.25 (m, 1 H), 5.57 (td, *J* = 56, 4 Hz 1 H), 6.44 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 443.

實例143

外消旋3-((反式)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

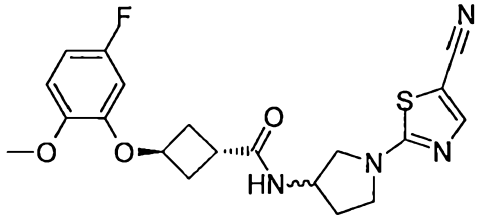


於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(115 mg, 0.479 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(273 mg, 0.718 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.25 mL, 1.4 mmol)。5 分鐘後，加入 3-胺基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(134 mg, 7.18 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題

化合物為白色固體(39 mg, 54%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (s, 9 H), 1.74-1.90 (m, 1 H), 2.10-2.20 (m, 1 H), 2.44-2.54 (m, 2 H), 2.69-2.78 (m, 2 H), 2.94-3.00 (m, 1 H), 3.10-3.29 (m, 1 H), 3.32-3.47 (m, 2 H), 3.59-3.68 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.43-4.52 (m, 1 H), 4.89-5.00 (m, 1 H), 5.56 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.48 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6.78 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 409.

實例144

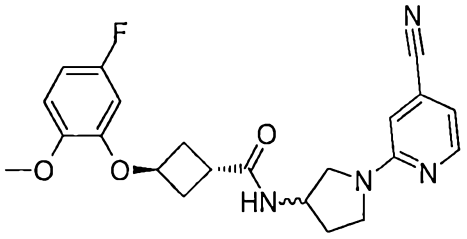
外消旋(*反式*)-*N*-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吡咯啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺



於微波反應小瓶內的(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(吡咯啶-3-基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽(中間物 70)(38 mg, 0.11 mmol)和 2-氯噻唑-5-甲腈(16 mg, 0.11 mmol)之 NMP(1 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.4 mmol)。將反應以微波加熱(135°C)3.5 h，濃縮並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)進行純化，得到標題化合物為褐色固體(31 mg, 62%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.09 (dd, *J* = 13, 7 Hz, 1 H), 2.42 (dd, *J* = 13, 6 Hz, 1 H), 2.46-2.58 (m, 2 H), 2.74 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 2.95-3.04 (m, 1 H), 3.40 (dd, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 3.57-3.69 (m, 2 H), 3.81-3.89 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.64-4.74 (m, 1 H), 4.94 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 5.59-5.72 (m, 1 H), 6.47 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6.78 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 417.

實例145

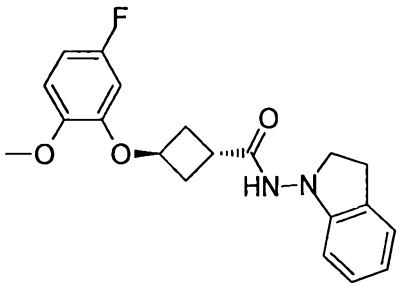
外消旋(*反式*)-*N*-(1-(4-氰基吡啶-2-基)吡咯啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺



於微波反應小瓶內的(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(吡咯啶-3-基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽(中間物 70)(38 mg, 0.11 mmol)和 2-氟異菸鹼甲腈(20 mg, 0.16 mmol)之 NMP(1 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.4 mmol)。將反應以微波加熱(120°C)2 h，濃縮並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)進行純化，得到標題化合物為褐色固體(31 mg, 69%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.96-2.11 (m, 1 H), 2.28-2.31 (m, 1 H), 2.46-2.57 (m, 2 H), 2.75 (ddd, *J* = 12, 8, 4 Hz, 2 H), 2.92-3.00 (m, 1 H), 3.37 (dd, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 3.52-3.60 (m, 2 H), 3.79 (dd, *J* = 11, 6 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.59-4.70 (m, 1 H), 4.92-4.99 (m, 1 H), 5.62 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.47 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 6.78 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8.26 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 411.

實例146

(反式)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(吲哚啉-1-基)環丁烷甲醯胺

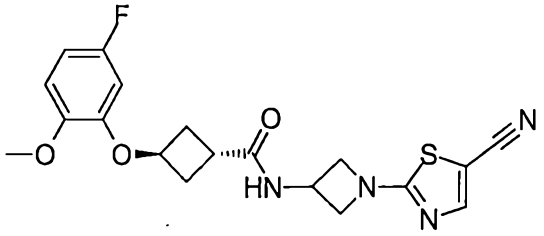


於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(50 mg, 0.21 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(119 mg, 0.312 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.62 mmol)。5 分鐘後，加入吲哚啉-1-胺鹽酸鹽(53 mg, 0.34 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡黃色泡沫(49 mg, 66%)。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)顯示為互變異構物之混合物：δ 2.45-2.60 (m, 2 H), 2.77-2.89 (m, 2 H), 2.93-3.19 (m, 3 H),

3.56-3.80 (m, 2 H), 3.81-3.92 (m, 3 H), 4.79-5.02 (m, 1 H), 6.42-6.64 (m, 3 H), 6.65-6.97 (m, 3 H), 7.08-7.21 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 357.

實例147

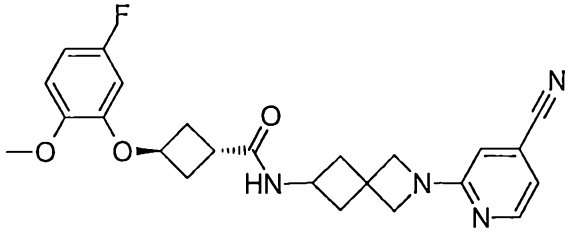
(*反式*)-*N*-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺



於微波反應小瓶內的(*反式*)-*N*-(吖啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺三氟乙酸鹽(中間物 71)(27 mg, 0.066 mmol)和 2-氯噻唑-5-甲腈(14 mg, 0.099 mmol)之 NMP(1 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.2 mmol)。將反應以微波加熱(145°C)1.5 h，濃縮並載入半製備式 HPLC(TFA 作為修飾劑)進行純化。將純化的樣本溶於 DCM，以飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液清洗，及然後濃縮，得到標題化合物為淡黃色固體(22 mg, 84%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.53 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.75 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 2.96-3.09 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.04 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4.50 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4.92-5.01 (m, 2 H), 5.96 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.46 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.60 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6.79 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 403.

實例148

(*反式*)-*N*-(2-(4-氰基吡啶-2-基)-2-氮螺環[3.3]庚-6-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺

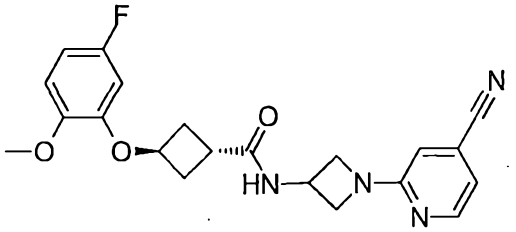


於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(50 mg, 0.21 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(95 mg, 0.25 mmol))和 N,N-

二異丙基乙基胺(0.15 mL, 0.83 mmol)。5 分鐘後，加入 2-(6-胺基-2-氮螺環[3.3]庚-2-基)異菸鹼甲腈二-三氟乙酸鹽(*中*間物 72)(120 mg, 0.27 mmol)，並將混合物攪拌 1 h，以水稀釋及以 DCM 萃取。將有機萃取液以水及飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液清洗，以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以 25%-60% EtOAc/EtOH(3/1)之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物為白色固體(50 mg, 55%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.11-2.22 (m, 2 H), 2.44-2.55 (m, 2 H), 2.68-2.79 (m, 4 H), 2.86-2.96 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.99 (s, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 4.31-4.41 (m, 1 H), 4.93 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 5.55 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 6.47 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6.72-6.84 (m, 2 H), 8.23 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 437.

實例149

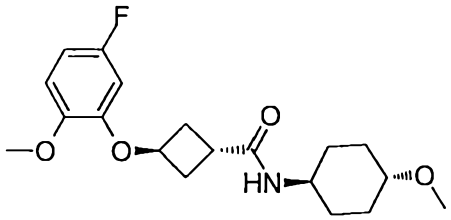
(反式)-N-(1-(4-氰基吡啶-2-基)吖啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺



於微波反應小瓶內的(*反式*)-*N*-(吖啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺三氟乙酸鹽(中間物 71)(80 mg, 0.20 mmol)和 2-氟異菸鹼甲腈(48 mg, 0.39 mmol)之 NMP(1 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.10 mL, 0.59 mmol)。將反應以微波加熱(110°C)80 min，濃縮並載入半製備式 HPLC(TFA 作為修飾劑)進行純化。將純化的樣本溶於 DCM，以飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液清洗，及然後濃縮，得到標題化合物為白色固體(75 mg, 97%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.53 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.77 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 2.96-3.05 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.88 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.42 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.85-4.96 (m, 2 H), 5.91 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.46-6.50 (m, 2 H), 6.59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6.76-6.81 (m, 2 H), 8.26 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 397.

實例150

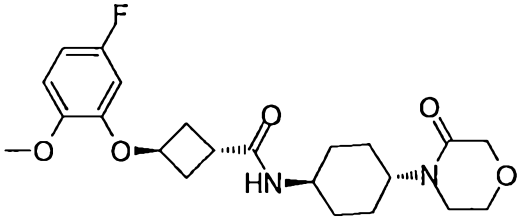
(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-甲氧基環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(43 mg, 0.18 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(102 mg, 0.268 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.09 mL, 0.5 mmol)。10 分鐘後，加入(*反式*)-4-甲氧基環己胺(23 mg, 0.18 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋，及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(36 mg, 58%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06-1.20 (m, 2 H), 1.26-1.46 (m, 2 H), 1.91-2.14 (m, 4 H), 2.41-2.56 (m, 2 H), 2.66-2.81 (m, 2 H), 2.82-3.00 (m, 1 H), 3.06-3.18 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.71-3.85 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.89-5.05 (m, 1 H), 5.18-5.31 (m, 1 H), 6.45-6.52 (m, 1 H), 6.52-6.65 (m, 1 H), 6.68-6.83 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 352.

實例151

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(3-側氧嗎福啉基)環己基)環丁烷甲醯胺

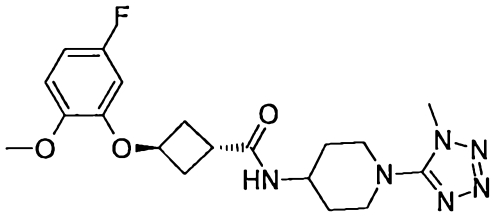


於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(50 mg, 0.21 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(119 mg, 0.312 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.62 mmol)。10 分鐘後，加入 4-((*反式*)-4-胺基環己基)嗎福啉-3-酮(中間物 73)(41 mg, 0.21 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡褐色固體(43 mg, 49%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.26-1.41 (m, 2 H), 1.60-1.70 (m, 4 H), 1.90-1.99 (m, 2 H),

2.29-2.41 (m, 2 H), 2.59 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.04 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3.27 (dt, *J* = 3, 2 Hz, 2 H), 3.29-3.34 (m, 2 H), 3.56-3.62 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.80-3.86 (m, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 4.25-4.34 (m, 1 H), 6.48-6.61 (m, 2 H), 6.87 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 421.

實例152

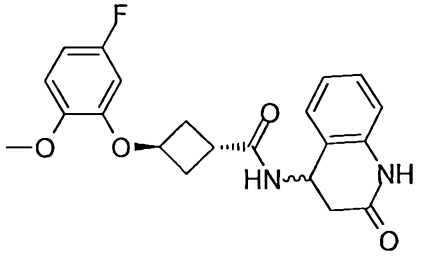
(反式)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(133 mg, 0.554 mmol)之 DMF(6 mL)溶液中加入 HATU(316 mg, 0.830 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.29 mL, 1.7 mmol)。10 分鐘後，加入 1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-胺(61 mg, 0.33 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋，及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡褐色固體(62 mg, 46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.55-1.66 (m, 2 H)，2.07 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 2.46-2.55 (m, 2 H), 2.74 (ddt, *J* = 10, 7, 4, 4 Hz, 2 H), 2.90-3.00 (m, 1 H), 3.14-3.23 (m, 2 H), 3.58 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.03-4.11 (m, 1 H), 4.89-5.00 (m, 1 H), 5.46 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.47 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6.78 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 405.

實例153

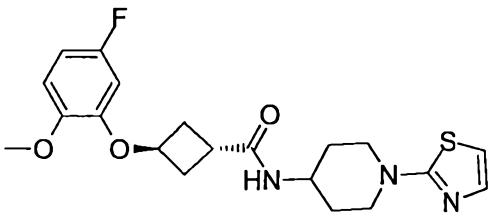
外消旋(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(120 mg, 0.500 mmol)之 DMF(6 mL)溶液中加入 HATU(285 mg, 0.749 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.26 mL, 1.5 mmol)。10 分鐘後，加入 4-胺基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(81 mg, 0.50 mmol)，並將混合物攪拌 2 h，以水和 MeOH 稀釋，及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡褐色固體(89 mg, 46%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.43-2.52 (m, 2 H), 2.68-2.82 (m, 2 H), 2.88 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 2.91-3.02 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.89-5.01 (m, 1 H), 5.29-5.38 (m, 1 H), 5.73 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.48 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6.75-6.86 (m, 2 H), 7.05-7.12 (m, 1 H), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.36 (m, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.98 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 385.

實例154

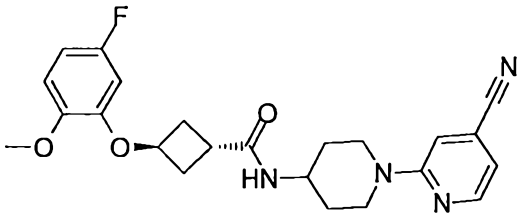
(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(1-(噻唑-2-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺



於微波反應小瓶內的(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽(中間物 74)(30 mg, 0.093 mmol)和 2-氯噻唑(16.69 mg, 0.140 mmol)之 NMP(1 mL)溶液中加入三乙胺(0.06 mL, 0.5 mmol)。將反應以微波於 130°C 加熱 3 h，然後於 140°C 加熱 2 h 後，濃縮並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡褐色固體(16 mg, 42%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45-1.68 (m, 2 H), 2.06 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2.42-2.58 (m, 2 H), 2.70-2.79 (m, 2 H), 2.90-3.01 (m, 1 H), 3.10-3.25 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.95-4.08 (m, 3 H), 4.95 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.34 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.42-6.51 (m, 1 H)，6.54-6.64 (m, 2 H), 6.78 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 3 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 406.

實例155

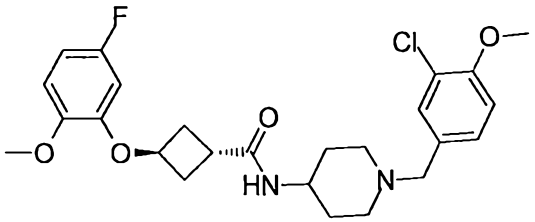
(反式)-N-(1-(4-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺



於微波反應小瓶內的(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽(中間物 74)(40 mg, 0.12 mmol)和 2-氟異菸鹼甲腈(23 mg, 0.19 mmol)之 NMP(1 mL)溶液中加入三乙胺(0.09 mL, 0.6 mmol)。將反應以微波於 120°C 加熱 2 h 及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為褐色固體(18 mg, 34%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33-1.48 (m, 2 H), 2.07 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 2.50 (ddd, *J* = 13, 10, Hz, 2 H), 2.75 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 2.90-3.00 (m, 1 H), 3.06 (t, *J* = 12 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.08 (dt, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 4.28 (d, *J* = 14 Hz, 2 H), 4.90-5.02 (m, 1 H), 5.31 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.48 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6.72-6.81 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 8.27 (d, *J* = 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 425.

實例156

(*反式*)-*N*-(1-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)哌啶-4-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺

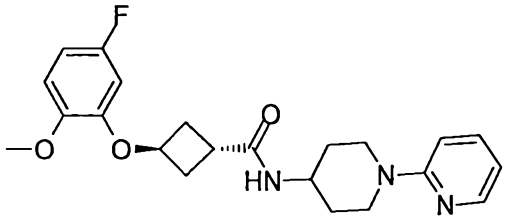


於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺鹽酸鹽(中間物 74)(100 mg, 0.279 mmol)和 4-(溴甲基)-2-氯-1-甲氧基苯(79 mg, 0.33 mmol)之 DMF(10 mL)溶液中加入三乙胺(0.19 mL, 1.4 mmol)。3 h 後，將混合物載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡褐色固體(92 mg, 69%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40-1.52 (m, 2 H), 1.92 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.06-2.18 (m, 2 H), 2.44-2.55

(m, 2 H), 2.69-2.84 (m, 4 H), 2.88-2.95 (m, 1 H), 3.41 (s, 2 H), 3.75-3.83 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.89-4.97 (m, 1 H), 5.29 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.48 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.58 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6.77 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J* = 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 477.

實例157

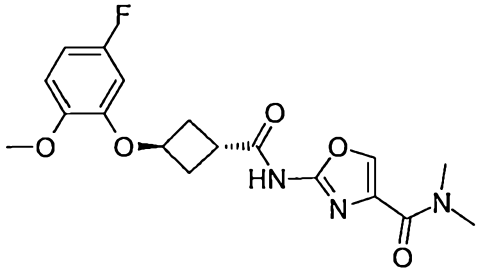
(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(63 mg, 0.26 mmol)之 DMF(10 mL)溶液中加入 HATU(150 mg, 0.393 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.66 mmol)。1 h 後，加入 1-(吡啶-2-基)哌啶-4-胺(35 mg, 0.20 mmol)，並將混合物攪拌 2 天，以水和 MeOH 稀釋，及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡褐色固體(40 mg, 38%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36-1.49 (m, 2 H), 2.05 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.41-2.53 (m, 2 H), 2.66-2.77 (m, 2 H), 2.89-3.06 (m, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.00-4.10 (m, 1 H), 4.25 (d, *J* = 14 Hz, 1 H), 4.89-5.03 (m, 1 H), 5.29-5.34 (m, 1 H), 6.49 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 6.60-6.64 (m, 2 H), 6.68 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.74-6.83 (m, 1 H), 7.42-7.53 (m, 1 H), 8.18 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

實例158

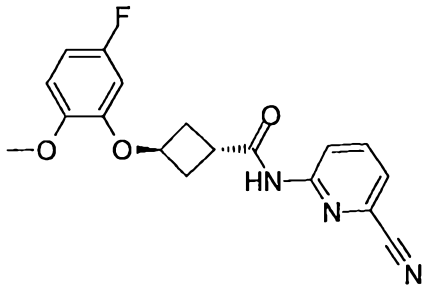
2-((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺基)-*N*,*N*-二甲基噁唑-4-甲醯胺



於 2-((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺基)噁唑-4-羧酸(中間物 75)(30 mg, 0.086 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(39 mg, 0.10 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.03 mL, 0.2 mmol)。5 分鐘後，加入二甲基胺(0.05 mL, 0.1 mmol)，並將混合物攪拌 2 h 及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為褐色固體(2 mg, 6%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.45-2.56 (m, 2 H), 2.72-2.84 (m, 2 H), 3.04-3.16 (m, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.81-4.90 (m, 1 H), 6.54-6.66 (m, 2 H), 6.86-6.96 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 378.

實例159

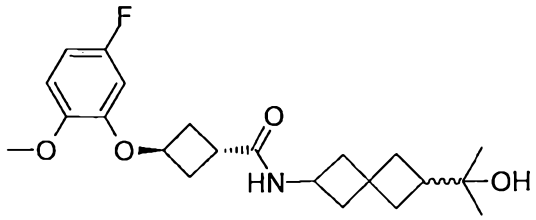
(*反式*)-*N*-(6-氰基吡啶-2-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(152 mg, 0.400 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.66 mmol)。1 h 後，加入 6-胺基氰基吡啶(59.5 mg, 0.500 mmol)，並將混合物攪拌 18 h，以水和 MeOH 稀釋，及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡褐色固體(9 mg, 8%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.41-2.52 (m, 2 H), 2.66-2.77 (m, 2 H), 3.30-3.38 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.78-4.90 (m, 1 H), 6.54-6.65 (m, 2 H), 6.89-6.96 (m, 1 H), 7.83 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.35-8.42 (m, 1 H), 8.85 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 342.

實例160

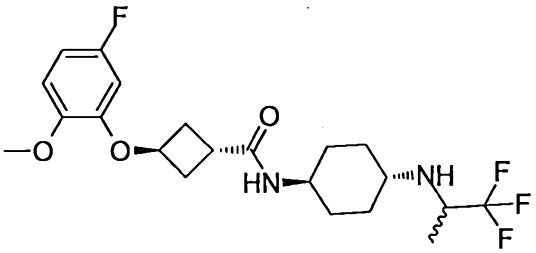
外消旋(反式)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(6-(2-羥丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(50 mg, 0.21 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(95 mg, 0.25 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)。5 分鐘後，加入 2-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇(中間物 43)(42 mg, 0.25 mmol)，並將混合物攪拌 2 h 及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡黃色固體(31 mg, 38%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (d, J = 4 Hz, 6 H), 1.70-2.08 (m, 6 H), 2.15-2.38 (m, 2 H), 2.40-2.61 (m, 3 H), 2.66-2.80 (m, 2 H), 2.85-2.96 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.22-4.39 (m, 1 H), 4.86-5.0 (m, 1 H), 5.58 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 10 Hz, 1 H), 6.59 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.74-6.84 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 392.

實例161

外消旋(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺

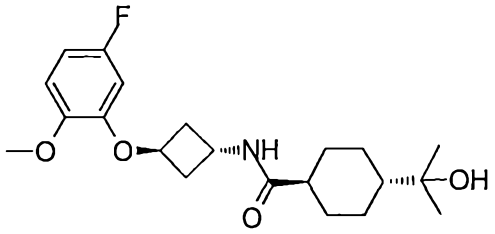


於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(40 mg, 0.17 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(76 mg, 0.20 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.09 mL, 0.5 mmol)。5 分鐘後，加入(*反式*)-*N*1-(1,1,1-三氟丙-2-基)環己烷-1,4-二胺二鹽酸鹽(中間物 76)(47 mg, 0.17 mmol)，並將混合物攪拌 2 h 及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡黃色固體(42 mg, 58%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.16-1.30 (m, 7 H), 1.87-2.01 (m, 4 H), 2.34-2.41 (m, 2 H), 2.54-2.65 (m, 3 H), 3.06-3.11 (m, 1 H), 3.29-3.34 (m, 1 H), 3.57-3.68 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.84-4.90 (m, 1 H), 6.54-6.64 (m, 2 H), 6.83-6.84 (m, 1 H)；LC-MS

(LC-ES) M+H = 433.

實例162

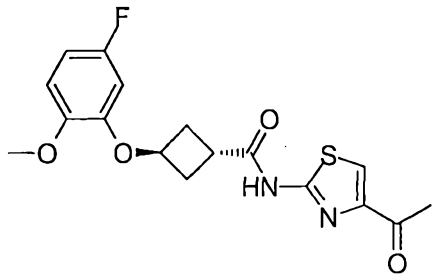
(*反式*)-*N*-((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁基)-4-(2-羥丙-2-基)環己烷甲醯胺



於(*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己烷羧酸(中間物 78)(60 mg, 0.32 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU(147 mg, 0.387 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.14 mL, 0.77 mmol)。5 分鐘後，加入(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁胺鹽酸鹽(中間物 77)(96 mg, 0.39 mmol)，並將混合物攪拌 2 h 及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(99 mg, 81%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.01-1.14 (m, 2 H), 1.14 (s , 6 H), 1.30 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 1.46 (dd, *J* = 12, 3 Hz, 2 H), 1.83-1.95 (m, 4 H), 2.06-2.15 (m, 1 H), 2.36-2.46 (m, 2 H), 2.48-2.61 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.43 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 4.78-4.85 (m, 1 H), 6.53 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6.61 (td, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 6.92 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 380.

實例163

(反式)-N-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺

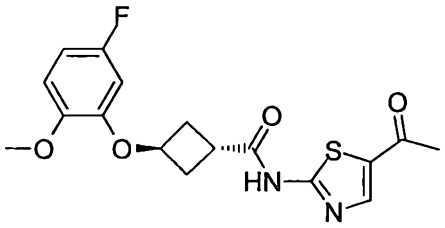


於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(100 mg, 0.416 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(190 mg, 0.500 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.22 mL, 1.2 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(2-胺基噻唑-4-基)乙酮 (65 mg, 0.46 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，以水進行驟

冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(108 mg, 64%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.22-2.40 (m, 2 H), 2.37 (m, 3 H), 2.67-2.81 (m, 2 H), 3.39 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.81 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.61-6.70 (m, 2 H), 6.93 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 12.44 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 365.

實例164

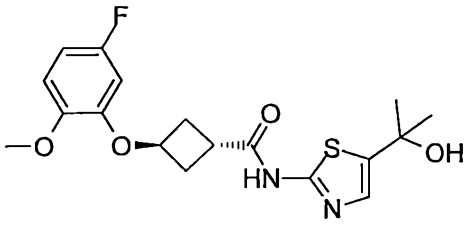
(*反式*)-*N*-(5-乙醯基噻唑-2-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(100 mg, 0.416 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(190 mg, 0.500 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.22 mL, 1.2 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(2-胺基噻唑-5-基)乙酮(59 mg, 0.42 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(65 mg, 42%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.29-2.35 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.72 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.35-3.42 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.74-4.83 (m, 1 H), 6.59-6.67 (m, 2 H), 6.93 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 12.55 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 365.

實例165

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(5-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺

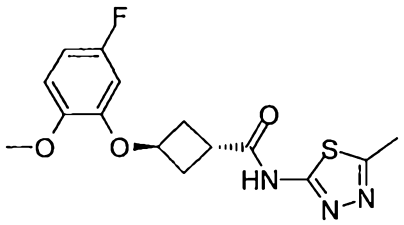


將(*反式*)-*N*-(5-乙醯基噻唑-2-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷

甲醯胺(實例164)(33 mg, 0.091 mmol)置於THF(5 mL)中於0°C攪拌，並加入3.0 M甲基溴化鎂(0.06 mL, 0.2 mmol)之乙醚溶液。將反應攪拌1 h，以飽和的NH_4Cl水溶液進行驟冷，以EtOAc萃取，並將有機萃取液以Na_2SO_4乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc：EtOH(3：1)之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(25 mg, 66%)。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.47 (s, 6 H), 2.25-2.39 (m, 2 H), 2.61-2.72 (m, 2 H), 3.31-3.40 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.79-4.83 (m, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 6.54-6.76 (m, 2 H), 6.93 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 11.87 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 381.

實例166

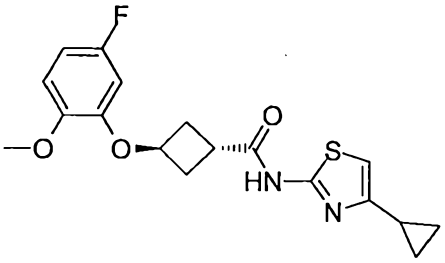
(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(50 mg, 0.21 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(95 mg, 0.25 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.62 mmol)。5 分鐘後，加入 5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺(24 mg, 0.21 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(42 mg, 60%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.25-2.39 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.70 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.41 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4.80 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.54-6.69 (m, 2 H), 6.93 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 12.37 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 338.

實例167

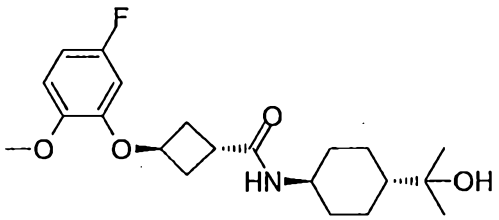
(*反式*)-*N*-(4-環丙基噻唑-2-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(50 mg, 0.21 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(95 mg, 0.25 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.62 mmol)。5 分鐘後，加入 4-環丙基噻唑-2-胺(29 mg, 0.21 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，及以水進行驟冷。以過濾收集所生成的固體並乾燥，得到標題化合物(30 mg, 38%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.65-0.71 (m, 2 H), 0.78-0.88 (m, 2 H), 1.91-1.99 (m, 1 H), 2.26-2.38 (m, 2 H), 2.59-2.75 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.31-3.39 (m, 1 H), 4.79 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.56-6.70 (m, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 6.93 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 12.02 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 363.

實例168

(反式)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺

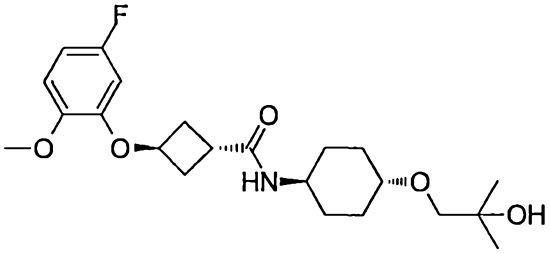


於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(100 mg, 0.416 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(190 mg, 0.500 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.22 mL, 1.2 mmol)。5 分鐘後加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(72 mg, 0.46 mmol))，並將混合物攪拌 12 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(118 mg, 75%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.82-1.12 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.63-1.76 (m, 4 H), 2.12-2.21 (m, 2 H), 2.47-2.51 (m, 2 H), 2.89-3.00 (m, 1 H), 3.46-3.52 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.99 (s, 1 H), 4.76 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.45-6.51 (m, 1 H), 6.66 (td, *J* = 9, 3 Hz, 1 H),

6.91 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 380.

實例169

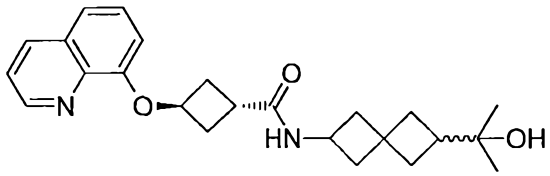
(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 69)(100 mg, 0.416 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(198 mg, 0.520 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.22 mL, 1.2 mmol)。5 分鐘後加入 1-(((*反式*)-4-胺基環己基)氧基)-2-甲基丙-2-醇(中間物 23)(97 mg, 0.52 mmol)，並將混合物攪拌 18 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(118 mg, 69%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.03 (s, 6 H), 1.10-1.22 (m, 4 H), 1.71-1.79 (m, 2 H), 1.89-1.96 (m, 2 H), 2.14-2.24 (m, 2 H), 2.50-2.56 (m, 2 H), 2.92-3.00 (m, 1 H), 3.12 (s, 2 H), 3.13-3.19 (m, 1 H), 3.45-3.54 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 4.18 (s, 1 H), 4.72-4.79 (m, 1 H), 6.51-6.58 (m, 1 H), 6.62-6.71 (m, 1 H), 6.87-6.95 (m, 1 H), 7.65-7.73 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 410.

實例170

外消旋(*反式*)-*N*-(6-(2-羥丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺

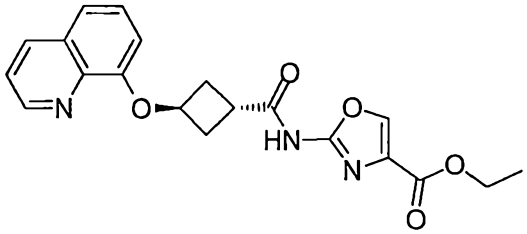


於(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(50 mg, 0.21 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(94 mg, 0.25 mmol)和 N,N-

二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)。15 分鐘後加入 2-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇(中間物 43)(42 mg, 0.25 mmol)，並將混合物攪拌 2 h 及然後載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡黃色固體(43 mg, 53%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (d, J = 5 Hz, 6 H), 1.72-2.04 (m, 6 H), 2.16-2.26 (m, 1 H), 2.26-2.31 (m, 1 H), 2.48-2.58 (m, 1 H), 2.60-2.75 (m, 2 H), 2.83 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2.93-3.02 (m, 1 H), 4.24-4.34 (m, 1 H), 5.19 (t, J = 7 Hz, 1 H), 5.59 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 7, 1 Hz, 1 H), 7.35-7.46 (m, 3 H), 8.11 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.93 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 395.

實例171

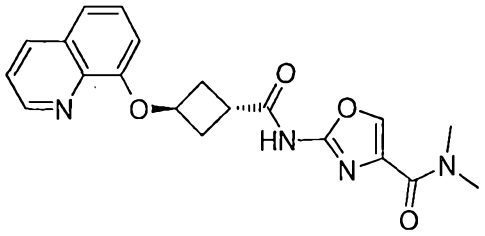
2-((反式)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噁唑-4-羧酸乙酯



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(400 mg, 1.64 mmol)之 DMF(15 mL)溶液中加入 HATU(750 mg, 1.97 mmol))和 N,N-二異丙基乙基胺(0.57 mL, 3.3 mmol)。15 min 後，加入 2-胺基噁唑-4-羧酸乙酯(385 mg, 2.47 mmol)，及 2 h 後，將混合物載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色(95 mg, 15%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.75-2.88 (m, 2 H), 2.95-3.02 (m, 2 H), 3.50-3.60 (m, 1 H), 4.36 (q, J = 7 Hz, 2 H), 5.21 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.39-7.50 (m, 3 H), 8.05 (s, 1 H), 8.16 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.97 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

實例172

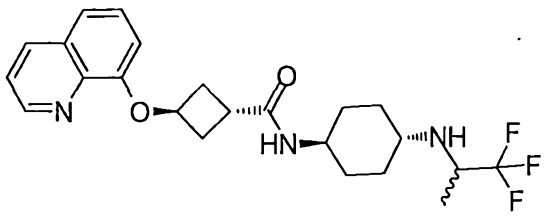
***N,N*-二甲基-2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噁唑-4-甲醯胺**



於 2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噁唑-4-羧酸(中間物 80)(50 mg, 0.14 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(65 mg, 0.17 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)。5 分鐘後，加入二甲基胺(0.085 mL, 0.170 mmol)，並將混合物攪拌 2 h 及然後載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡黃色泡沫狀固體(10 mg, 19%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.66-2.79 (m, 2 H), 2.85-2.95 (m, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 3.41-3.57 (m, 1 H), 5.10-5.19 (m, 1 H), 7.02 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1 H), 7.48-7.52 (m, 2 H), 7.56 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.32 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (d, *J* = 3 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 381.

實例173

外消旋(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺

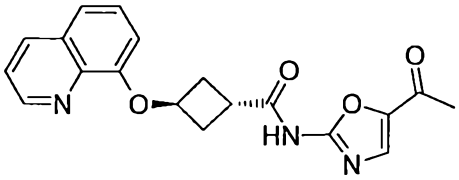


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(70 mg, 0.29 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU(131 mg, 0.345 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.10 mL, 0.58 mmol)。5 分鐘後，加入(*反式*)-*N*1-(1,1,1-三氟丙-2-基)環己烷-1,4-二胺二鹽酸鹽(中間物 76)(98 mg, 0.35 mmol)，並將混合物攪拌 2 h 及然後載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為淡黃色固體(73 mg, 58%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07-1.34 (m, 7 H), 1.90-2.10 (m, 4 H), 2.55-2.77 (m, 3 H), 2.81-2.92 (m, 2 H), 2.94-3.09 (m, 1 H), 3.24 (dt, *J* = 14, 7 Hz, 1 H), 3.72-3.87 (m, 1 H), 5.19-5.31 (m, 3 H), 6.93 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.36-7.49 (m, 3 H), 8.15 (d,

J = 8 Hz, 1 H), 8.97 (d, *J* = 3 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 436.

實例174

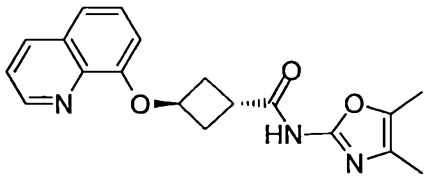
(*反式*)-*N*-(5-乙醯基噁唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(30 mg, 0.12 mmol)之 DMF(1.5 mL)溶液中加入 HATU(56 mg, 0.15 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.2 mmol)。15 分鐘後，加入 1-(2-胺基噁唑-5-基)乙酮(19 mg, 0.15 mmol)，並將混合物攪拌 2 h 及然後載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(7 mg, 15%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.44 (m, 3 H), 2.66-2.75 (m, 2 H), 2.89-2.96 (m, 2 H), 3.49 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 5.09-5.21 (m, 1 H), 6.95-7.03 (m, 1 H), 7.48-7.51 (m, 2 H), 7.55 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.31 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.83 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 352.

實例175

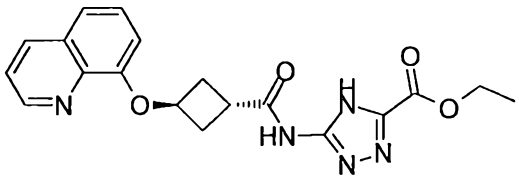
(*反式*)-*N*-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(40 mg, 0.16 mmol)之 DMF(1.5 mL)溶液中加入 HATU(75 mg, 0.20 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)。15 分鐘後，加入 4,5-二甲基噁唑-2-胺(22 mg, 0.20 mmol)，並將混合物攪拌 2 h 及然後載入半製備式 HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為褐色固體(34 mg, 61%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.93 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.55-2.72 (m, 2 H), 2.85 (ddt, *J* = 10, 7, 3 Hz, 2 H), 3.14-3.31 (m, 1 H), 5.04-5.15 (m, 1 H), 6.74-6.79 (m, 1 H), 7.24-7.32 (m, 3 H), 8.01 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.82 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 338.

實例176

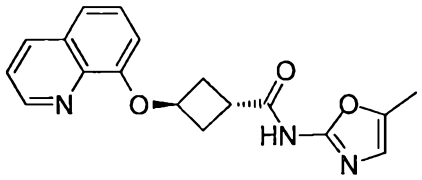
5-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(40 mg, 0.16 mmol)之 DMF(1.5 mL)溶液中加入 HATU(75 mg, 0.20 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)。15 分鐘後，加入 5-胺基-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯(39 mg, 0.25 mmol)，並將混合物攪拌 2 h 及然後載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為褐色固體(32 mg, 51%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.40 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2.68-2.76 (m, 2 H), 2.92-2.99 (m, 2 H), 3.42-3.52 (m, 1 H), 4.41 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 5.23-5.28 (m, 1 H), 7.16-7.23 (m, 1 H), 7.64 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 7.73-7.80 (m, 1 H), 8.61-8.66 (m, 1 H), 8.92-8.96 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

實例177

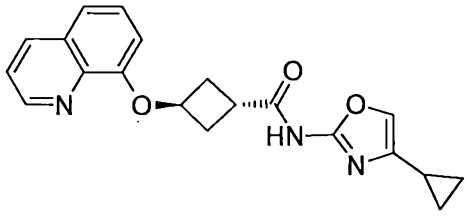
(*反式*)-*N*-(5-甲基噁唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(40 mg, 0.16 mmol)之 DMF(15 mL)溶液中加入 HATU(75 mg, 0.20 mmol))和 N,N-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)。15 min 後，加入 5-甲基噁唑-2-胺(24 mg, 0.25 mmol)，及 2 h 後，將混合物載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(31 mg, 58%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.27 (s, 3 H), 2.61-2.71 (m, 2 H), 2.82-2.92 (m, 2 H), 3.31-3.43 (m, 1 H), 5.09-5.18 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.96-7.02 (m, 1 H), 7.42-7.50 (m, 2 H), 7.50-7.57 (m, 1 H), 8.39 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.78-8.84 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 324.

實例178

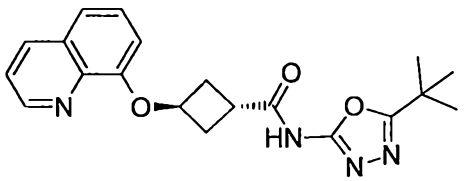
(*反式*)-*N*-(4-環丙基噁唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(50 mg, 0.21 mmol)之 DMF(1.5 mL)溶液中加入 HATU(94 mg, 0.25 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)。15 分鐘後，加入 4-環丙基噁唑-2-胺(中間物 81)(31 mg, 0.25 mmol)，並將混合物攪拌 2 h 及然後載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(31 mg, 43%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.65-0.74 (m, 2 H), 0.79-0.87 (m, 2 H), 1.69-1.79 (m, 1 H), 2.70-2.79 (m, 2 H), 2.94-3.01 (m, 2 H), 3.45-3.51 (m, 1 H), 4.92-5.40 (m, 1 H), 5.14-5.24 (m, 1 H), 6.90 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.37-7.47 (m, 3 H), 8.14 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 8.91-8.97 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 350.

實例179

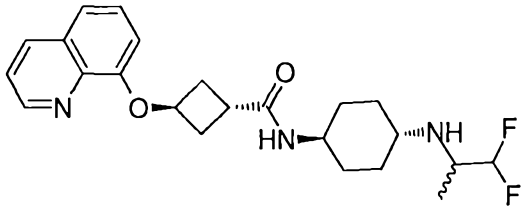
(*反式*)-*N*-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(40 mg, 0.16 mmol)之 DMF(15 mL)溶液中加入 HATU(75 mg, 0.20 mmol))和 N,N-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)。15 min 後，加入 5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-胺(35 mg, 0.25 mmol)，及 2 h 後，將混合物載入半製備式 HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(35 mg, 58%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30 (s, 9 H), 2.67-2.77 (m, 2 H), 2.84 (td, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 3.39-3.51 (m, 1 H), 5.06-5.15 (m, 1 H)，5.73 (br s, 1 H), 6.79 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.23-7.32 (m, 3 H), 7.99 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.81 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 367.

實例180

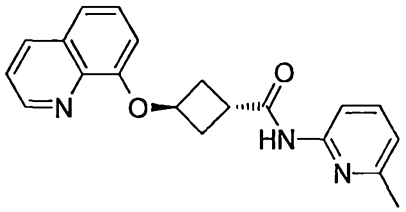
外消旋(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(50 mg, 0.21 mmol)之 DMF(1 mL)溶液中加入 HATU(103 mg, 0.271 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.5 mmol)。15 分鐘後，加入(*反式*)-*N*1-(1,1-二氟丙-2-基)環己烷-1,4-二胺(中間物 17)(65 mg, 0.34 mmol)，並將混合物攪拌 2 h 及然後載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(94 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.14-1.29 (m, 4 H), 1.90-1.99 (m, 2 H), 2.00-2.09 (m, 2 H), 2.54-2.61 (m, 1 H), 2.63-2.72 (m, 2 H), 2.78-2.89 (m, 2 H), 2.92-3.07 (m, 2 H), 3.72-3.84 (m, 1 H), 5.18-5.28 (m, 1 H), 5.32 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 5.59 (td, 56, 4 Hz, 1 H), 6.91 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.35-7.45 (m, 3 H), 8.12 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.94 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 418.

實例181

(*反式*)-*N*-(6-甲基吡啶-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺

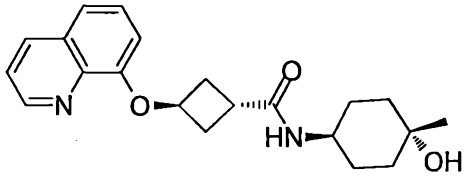


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(51 mg, 0.21 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(96 mg, 0.25 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)。15 分鐘後，加入 6-甲基吡啶-2-胺(34 mg, 0.31 mmol)，並將混合物攪拌 18 h 及然後載入半製備式 HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(44 mg, 63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.46 (s, 3 H), 2.75-2.82 (m, 2 H), 3.00 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.23-3.34 (m, 1 H), 5.18-5.26 (m, 1 H),

6.90-6.94 (m, 2 H), 7.39-7.44 (m, 3 H), 7.62 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.86 (br s, 1 H), 8.06 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.11-8.15 (m, 1 H), 8.97 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 334.

實例182

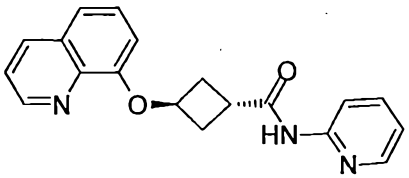
(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-羥基-4-甲基環己基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(35 mg, 0.14 mmol)之 DMF(1.5 mL)溶液中加入 HATU(66 mg, 0.17 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)。15 分鐘後，加入(*反式*)-4-胺基-1-甲基環己醇(中間物 57)(30 mg, 0.22 mmol)，並將混合物攪拌 18 h 及然後載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(31 mg, 61%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.24 (s, 3 H), 1.36-1.7 (m, 2 H), 1.51-1.61 (m, 2 H), 1.62-1.72 (m, 2 H), 1.81-1.91 (m, 2 H), 2.55-2.65 (m, 2 H), 2.69-2.80 (m, 2 H), 3.19 (dq, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3.78 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 5.13-5.19 (m, 1 H), 6.98 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.43-7.49 (m, 2 H), 7.53 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8.29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.81 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 355.

實例183

(*反式*)-*N*-(吡啶-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺

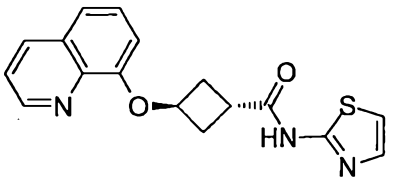


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(54 mg, 0.22 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(101 mg, 0.266 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.4 mmol)。15 分鐘後，加入吡啶-2-胺(31 mg, 0.33 mmol)，並將混合物攪拌 18 h 及然後載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物為白色固體(46 mg, 65%)。^1H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 2.72-2.84 (m, 2 H), 2.92-3.02 (m, 2 H), 3.24.3.33 (m, 1 H), 5.18-5.27 (m, 1 H), 6.92 (dd, *J* = 7, 1 Hz, 1 H), 7.02-7.10 (m, 1 H), 7.39-7.49 (m, 2 H), 7.74 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.14 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 8.24-8.34 (m, 3 H), 8.96 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 320.

實例184

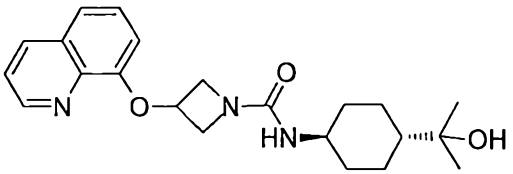
***反式*-3-(8-喹啉基氧基)-*N*-1,3-噻唑-2-基環丁烷甲醯胺**



於經攪拌的混合物 3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷-1-羧酸(中間物79)(100 mg, 0.411 mmol)和 2-胺基噻唑(45 mg, 0.449 mmol)之二氯甲烷(3 mL)溶液中加入 HATU(190 mg, 0.500 mmol)，接著加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.075 mL, 0.429 mmol)。將生成的懸浮液攪拌 70 h，以水稀釋(1 mL)，攪拌 3 分鐘並過濾，得到一糊狀固體。將此物質轉置於二氯甲烷-乙醚之混合物中並攪拌 5 分鐘。將分離的固體溶於 DMF(5 mL)並藉由逆相 HPLC(C18, 6 x 0.9 mL 注射量)以含有 0.1%氫氧化銨修飾劑之 20%-95%乙腈-水梯度溶離以 230 nM 偵測純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(39 mg, 29%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.47-2.59 (m, 2 H), 2.83 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.49 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 5.03-5.14 (m, 1 H), 7.01 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7.41-7.61 (m, 4 H), 8.32 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.88 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12.17 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 326.

實例185

***N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(喹啉-8-基氧基)吖啶-1-甲醯胺**

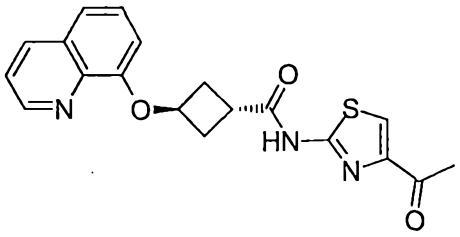


於經攪拌的8-(吖啶-3-基氧基)喹啉二鹽酸鹽(中間物82)(50 mg, 0.18 mmol)之DCM(2 mL)混合物中加入*N*,*N*-二異丙基乙基胺(0.13 mL,

0.74 mmol)，接著加入4-硝基苯基((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯(中間物3)(60 mg, 0.19 mmol)。將混合物攪拌至隔夜，倒入1 N NaOH水溶液並以DCM萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質於矽膠上以0%-75% EtOAc之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(48 mg, 68%)為淡粉紅色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.00 (s, 6 H), 1.00-1.20 (m, 5 H), 1.66-1.80 (m, 4 H), 3.20-3.28 (m, 1 H), 3.80-3.84 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.27-4.32 (m, 2 H), 5.12-5.17 (m, 1 H), 6.14 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)，7.44 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 7.51-7.56 (m, 2 H), 8.29-8.33 (m, 1 H), 8.83-8.87 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 384.

實例186

***反式*-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺**

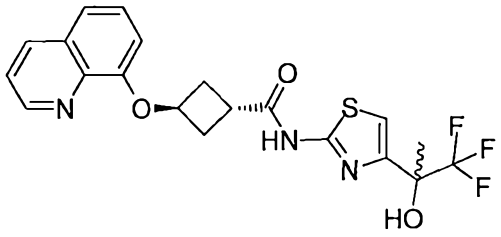


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(150 mg, 0.617 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(281 mg, 0.740 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.32 mL, 1.9 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(2-胺基噻唑-4-基)乙酮(96 mg, 0.68 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(133 mg, 53%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.41-2.55 (m, 5 H), 2.75-2.85 (m, 2 H), 3.40-3.51 (m, 1 H), 5.00-5.05 (m, 1 H), 6.98 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.18-7.22 (m, 1 H), 7.41-7.52 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 8.29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.85 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12.50 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 368.

實例187

外消旋(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)-*N*-(4-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)噻唑-2-

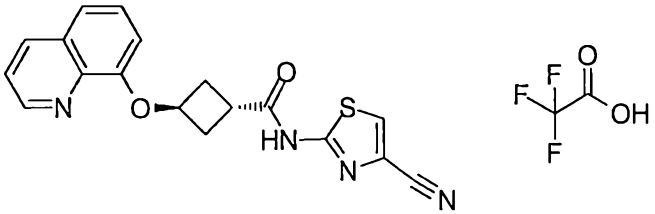
基)環丁烷甲醯胺



將三甲基(三氟甲基)矽烷(0.06 mL, 0.4 mmol)加到冷卻至 0°C 的(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺(實例 186)(80 mg, 0.22 mmol)和氟化銫(99 mg, 0.65 mmol)之 THF(5 mL)溶液中。將反應混合物升溫至室溫歷時 3 h，並加入 1 N TBAF 之 THF(0.218 mL, 0.218 mmol)溶液。30 min.後，將混合物倒入 1 N HCl 水溶液，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH(3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(25 mg, 26%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.51-2.59 (m, 2 H), 2.78-2.85 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.51-3.57 (m, 1 H), 5.01-5.08 (m, 1 H), 6.61-6.65 (m, 1 H), 6.95-7.01 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.48-7.58 (m, 2 H), 8.30 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.85 (dd, *J* = 4, 1 Hz, 1 H), 12.31 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 438.

實例188

(*反式*)-*N*-(4-氰基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺,三氟乙酸鹽

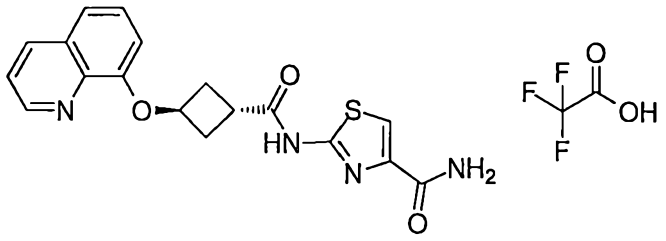


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(150 mg, 0.617 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(281 mg, 0.740 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.32 mL, 1.9 mmol)。5 分鐘後，加入 2-胺基噻唑-4-甲腈(85 mg, 0.68 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於逆相矽膠上以 10%-100%乙腈-水(TFA 添加劑)梯度溶離純化，得到標題化合物(46 mg,

14%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.49-2.58 (m, 2 H), 2.79-2.89 (m, 2 H), 3.65-3.75 (m, 1 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 7.04-7.10 (m, 1 H), 7.48-7.60 (m, 2 H), 7.63-7.71 (m, 1 H)，8.36 (s, 1 H), 8.45-8.54 (m, 1 H), 8.91-8.95 (m, 1 H), 12.60 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 351.

實例189

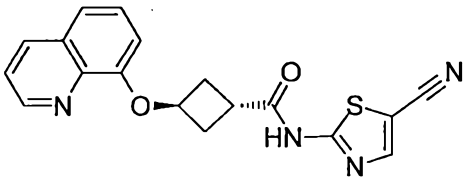
2-((反式)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-甲醯胺,三氟乙酸鹽



將(*反式*)-*N*-(4-氰基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺(實例 188)(46 mg, 0.13 mmol)之 DMSO(0.500 mL)和乙醇(2 mL)溶液以 1 N NaOH 水溶液(0.13 mL, 0.13 mmol)和 H_2O_2(0.01 mL, 0.1 mmol)處理。1 h 後，將反應以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於逆相矽膠上以 10%-100%乙腈-水(TFA 添加劑)梯度溶離純化，得到標題化合物(15 mg, 23%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.54 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.76-2.92 (m, 2 H), 3.45-3.55 (m, 1 H), 5.04-5.13 (m, 1 H), 7.12-7.18 (m, 1 H), 7.18-7.23 (m, 1 H), 7.52-7.65 (m, 2 H), 7.71-7.79 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.99 (dd, *J* = 4, 1 Hz, 1 H), 12.33 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 369.

實例190

(*反式*)-*N*-(5-氰基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺

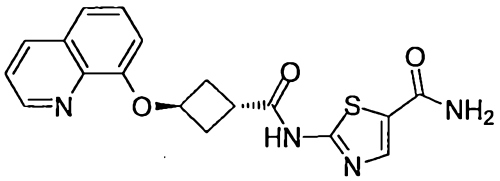


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(53 mg, 0.22 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(99 mg, 0.26 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.65 mmol)。5 分鐘後，加入 2-胺基噻唑-5-甲腈(30

mg, 0.24 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(59 mg, 54%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.52-2.64 (m, 2 H), 2.79-2.89 (m, 2 H), 3.45-3.54 (m, 1 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 7.01 (dd, *J* = 7, 1 Hz, 1 H), 7.42-7.54 (m, 2 H), 8.11-8.18 (m, 1 H), 8.32 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.87 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 13.01 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 351.

實例191

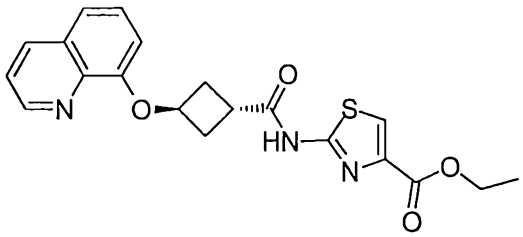
2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-5-甲醯胺



將(*反式*)-*N*-(5-氰基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺(實例 190)(37 mg, 0.11 mmol)之 DMSO(0.500 mL)和乙醇(2 mL)溶液以 1 N NaOH 水溶液(0.11 mL, 0.11 mmol)和 H_2O_2(0.01 mL, 0.1 mmol)處理。1 h 後，將反應以飽和的 NH_4Cl 水溶液進行驟冷，並以過濾收集所生成的沉澱，得到標題化合物(12 mg, 30%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.48-2.55 (m, 2 H), 2.85 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 3.41-3.52 (m, 1 H), 5.07-5.15 (m, 1 H), 7.21 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.38-7.48 (m, 1 H), 7.62-7.74 (m, 2 H), 7.81 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 7.91-7.98 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.71 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.01 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 12.38 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 369.

實例192

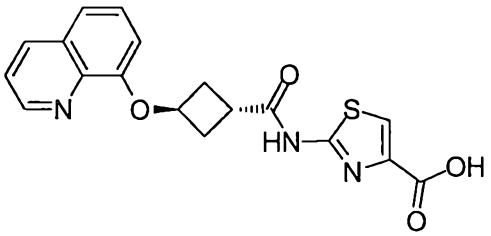
2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸乙酯



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(210 mg, 0.863 mmol)之 DMF(8 mL)溶液中加入 HATU(394 mg, 1.04 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.45 mL, 2.6 mmol)。5 分鐘後，加入 2-胺基噻唑-4-羧酸乙酯(164 mg, 0.950 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，以水進行驟冷，及以過濾收集所生成的沉澱，得到標題化合物(260 mg, 72%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.16-1.29 (m, 3 H), 2.40-2.51 (m, 2 H), 2.75-2.82 (m, 2 H), 3.39-3.49 (m, 1 H), 4.25 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 5.02-5.11 (m, 1 H), 6.98 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.42-7.56 (m, 3 H), 8.05 (s, 1 H), 8.29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.85 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12.59 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 398.

實例193

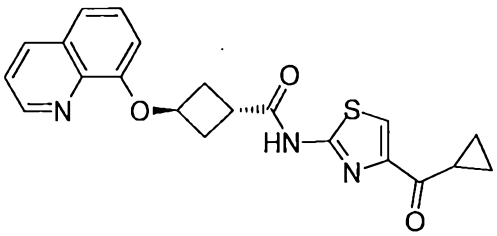
2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸



於 2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸乙酯(實例 192)(0.260 g, 0.654 mmol)之 THF(20 mL)溶液中加入氫氧化鋰(0.047 g, 2.0 mmol)之水溶液(10 mL)。3 h 後，使用飽和的檸檬酸水溶液將 pH 調整至 pH 4，並以乙酸乙酯萃取水層(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(280 mg, 定量的)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.40-2.49 (m, 2 H), 2.79-2.85 (m, 2 H), 3.39-3.45 (m, 1 H), 5.02-5.08 (m, 1 H), 6.96-7.00 (m, 1 H), 7.46-7.52 (m, 3 H), 7.98 (s, 1 H), 8.28-8.34 (m, 1 H), 8.84-8.87 (m, 1 H), 12.20-12.45 (br s, 1 H), 12.50 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 370.

實例194

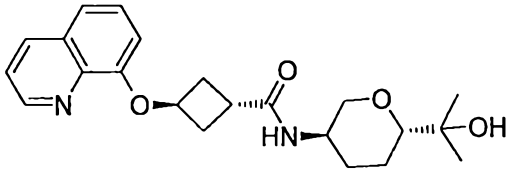
(反式)-N-(4-(環丙羰基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於 *N*-甲氧基-*N*-甲基-2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-甲醯胺(中間物 83)(34 mg, 0.082 mmol)之 THF(2 mL)溶液中於 0°C加入1.0 M環丙基溴化鎂之2-甲基THF溶液(0.12 mL, 0.25 mmol)。1 h 後，將反應升溫至 rt，以飽和的 NH_4Cl 水溶液進行驟冷並以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機萃取液以硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化。將適合的溶離份組合，於減壓下蒸發並置放於真空中，得到標題化合物(10 mg, 24%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.90-1.02 (m, 4 H), 2.57 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.78-3.00 (m, 3 H), 3.42-3.51 (m, 1 H), 5.09-5.20 (m, 1 H), 7.21 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.59-7.70 (m, 2 H), 7.81 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.01-9.09 (m, 1 H), 12.52 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 394.

實例195

外消旋(*反式*)-*N*-((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺

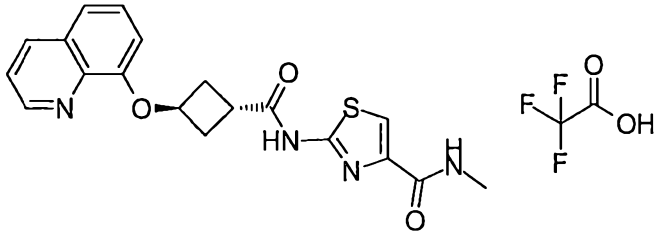


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(62 mg, 0.26 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(117 mg, 0.307 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.13 mL, 0.77 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基)丙-2-醇(中間物 34)(45 mg, 0.28 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(10 mg, 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.71-0.82 (m, 2 H), 0.98-1.05 (m, 6 H), 1.19-1.24 (m, 1 H), 1.33 (d, *J* = 9

Hz, 2 H), 2.29-2.42 (m, 2 H), 2.63 (dd, *J* = 6, 4 Hz, 2 H), 2.85-2.95 (m, 2 H), 2.98-3.09 (m, 1 H), 3.80-3.88 (m, 1 H), 4.95-5.05 (m, 1 H), 6.92 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.46-7.51 (m, 2 H), 7.51-7.55 (m, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.28 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.83 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 385.

實例196

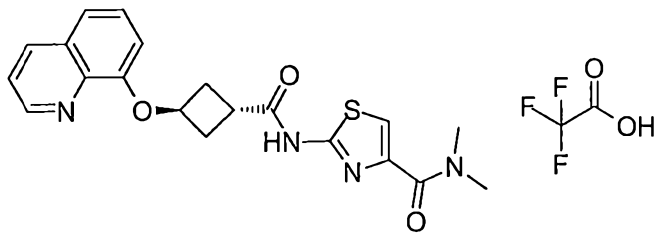
***N*-甲基-2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-甲醯胺,三氟乙酸鹽**



於 2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸(實例193)(80 mg, 0.22 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(99 mg, 0.26 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.65 mmol)。5 分鐘後，加入 2 M 甲基胺之 THF 溶液(0.54 mL, 1.1 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於逆相矽膠上以 10%-100%乙腈-水(TFA 添加劑)梯度溶離純化，得到標題化合物(15 mg, 13%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.52-2.61 (m, 2 H), 2.80 (m, 3 H), 2.82-2.95 (m, 2 H), 3.45-3.58 (m, 1 H), 5.11-5.21 (m, 1 H), 7.23 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.60-7.70 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.78-7.90 (m, 2 H), 8.73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.04 (dd, *J* = 5, 2 Hz, 1 H), 12.29 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 383.

實例197

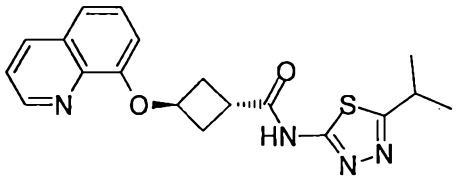
N,N-二甲基-2-((反式)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-甲醯胺, 三氟乙酸鹽



於 2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸 (實例193)(80 mg, 0.22 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(99 mg, 0.26 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.65 mmol)。5 分鐘後，加入 2 M 二甲基胺之 THF 溶液(0.54 mL, 1.1 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於逆相矽膠上以 10%-100%乙腈-水(TFA 添加劑)梯度溶離純化，得到標題化合物(15 mg, 13%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.45-2.52 (m, 2 H), 2.76-2.82 (m, 2 H), 2.95 (br s, 3 H), 3.09 (br s, 3 H), 5.03-5.12 (m, 1 H), 7.04 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.45-7.56 (m, 3 H), 7.58-7.63 (m, 1 H), 8.40 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.89 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 12.32 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 397.

實例198

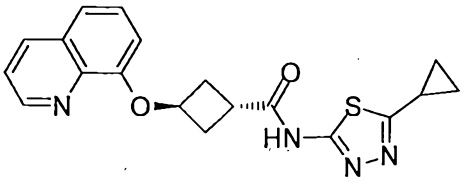
(*反式*)-*N*-(5-異丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(50 mg, 0.21 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(94 mg, 0.25 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.62 mmol)。5 分鐘後，加入 5-異丙基-1,3,4-噻二唑-2-胺(35 mg, 0.25 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，並以過濾收集所生成的沉澱，得到標題化合物(53 mg, 67%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.33 (d, *J* = 7 Hz, 6 H), 2.48-2.58 (m, 2 H), 2.76-2.85 (m, 2 H), 3.25-3.31 (m, 1 H), 3.41-3.51 (m, 1 H), 5.01-5.04 (m, 1 H), 6.97 (dd, *J* = 7, 1 Hz, 1 H), 7.38-7.52 (m, 3 H), 8.29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.85 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12.45 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 369.

實例199

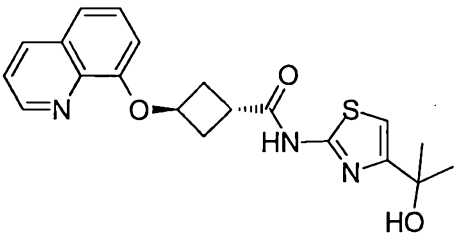
(*反式*)-*N*-(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(50 mg, 0.21 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(94 mg, 0.25 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.62 mmol)。5 分鐘後，加入 5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-胺(35 mg, 0.25 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，及以過濾收集所生成的沉澱，得到標題化合物(41 mg, 54%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.89-1.01 (m, 2 H), 1.08-1.15 (m, 2 H), 2.34-2.40 (m, 1 H), 2.48-2.53 (m, 2 H), 2.71-2.82 (m, 2 H), 3.43-3.50 (m, 1 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.41-7.55 (m, 3 H), 8.29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.85 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12.43 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 367.

實例200

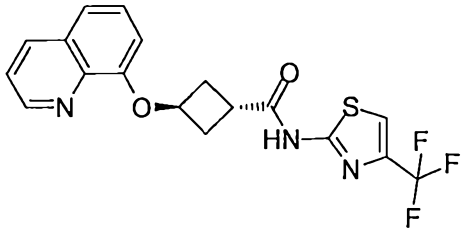
(*反式*)-*N*-(4-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於冷卻至 0°C 的(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺(實例 186)(57 mg, 0.16 mmol)之 THF(5 mL)溶液中加入 3 M 甲基溴化鎂之乙醚溶液(0.10 mL, 0.31 mmol)。1 h 後，將混合物倒入飽和的 NH_4Cl 水溶液，以 EtOAc 萃取(3X)，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(18 mg, 29%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.39 (s, 6 H), 2.39-2.46 (m, 2 H), 2.72-2.79 (m, 2 H), 3.35-3.46 (m, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.97 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.41-7.56 (m, 3 H), 8.29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.85 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12.64 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 384.

實例201

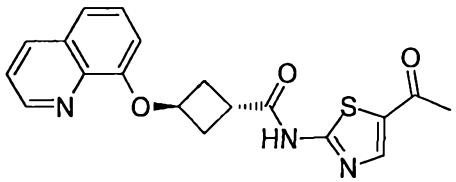
(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)-*N*-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(100 mg, 0.411 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(188 mg, 0.493 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.22 mL, 1.2 mmol)。5 分鐘後，加入 4-(三氟甲基)噻唑-2-胺(83 mg, 0.49 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(20 mg, 10%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.48-2.55 (m, 2 H), 2.69-2.81 (m, 2 H), 3.42-3.50 (m, 1 H), 4.89-5.09 (m, 1 H), 6.92-7.02 (m, 1 H), 7.41-7.66 (m, 4 H), 8.28-8.35 (m, 1 H), 8.84-8.88 (m, 1 H), 12.65 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 394.

實例202

(*反式*)-*N*-(5-乙醯基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺

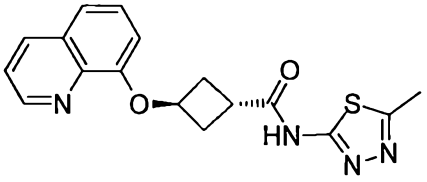


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(100 mg, 0.411 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(188 mg, 0.493 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.22 mL, 1.2 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(2-胺基噻唑-5-基)乙酮(70 mg, 0.49 mmol)，並將混合物攪拌 3 h 後，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(75 mg, 38%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.31 (s, 3 H), 2.42-2.52 (m, 2 H), 2.78-2.85 (m, 2 H), 3.45-3.55 (m, 1 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 6.94-7.00

(m, 1 H), 7.41-7.59 (m, 3 H), 7.91-7.99 (m, 1 H), 8.26-8.31 (m, 1 H), 8.85 (br s, 1 H), 12.60 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 368.

實例203

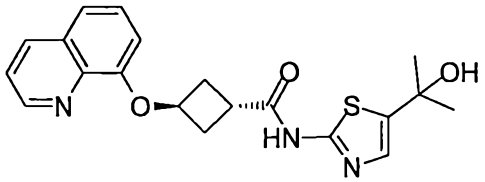
(*反式*)-*N*-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(45 mg, 0.19 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(84 mg, 0.22 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.1 mL, 0.6 mmol)。5 分鐘後，加入 5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺(26 mg, 0.22 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH(3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(30 mg, 46%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.41-2.49 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.72-2.83 (m, 2 H), 3.41-3.51 (m, 1 H), 4.98-5.03 (m, 1 H), 6.97 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.41-7.51 (m, 3 H), 8.29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.85 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12.41 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 341.

實例204

(反式)-N-(5-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺

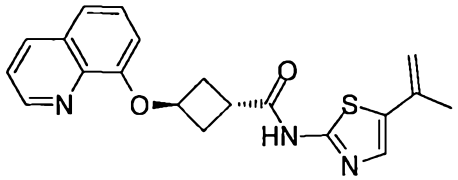


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(45 mg, 0.19 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(84 mg, 0.22 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.1 mL, 0.6 mmol)。5 分鐘後，加入 2-(2-胺基噻唑-5-基)丙-2-醇(中間物 84)(35 mg, 0.22 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(27 mg, 37%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.48 (s, 6 H), 2.43-2.53

(m, 2 H), 2.71-2.80 (m, 2 H), 3.38-3.47 (m, 1 H), 5.02-5.08 (m, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 6.97 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.41-7.54 (m, 3 H), 8.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.85 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 11.92 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 384.

實例205

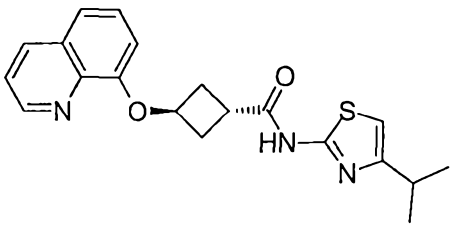
(*反式*)-*N*-(5-(丙-1-烯-2-基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(40 mg, 0.16 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(75 mg, 0.20 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 5-(丙-1-烯-2-基)噻唑-2-胺, 三氟乙酸鹽(中間物85)(50 mg, 0.20 mmol)，並將混合物攪拌3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(31 mg, 49%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.06 (s, 3 H), 2.41-2.53 (m, 2 H), 2.79 (ddd, J = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.45 (dd, J = 10, 5 Hz, 1 H), 4.96 (s, 1 H), 5.01-5.11 (m, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 6.97 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.41-7.61 (m, 4 H), 8.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 12.16 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 366.

實例206

(*反式*)-*N*-(4-異丙基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺

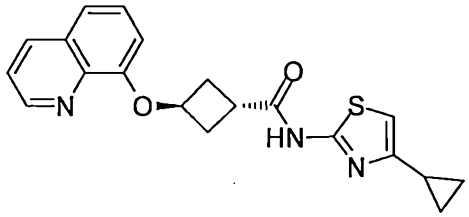


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(150 mg, 0.395 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 4-異丙基噻唑-2-胺

(56.1 mg, 0.395 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(55 mg, 41%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.19 (d, *J* = 7 Hz, 6 H), 2.39-2.51 (m, 2 H), 2.71-2.79 (m, 2 H), 2.87 (q, *J* = 7 Hz, 1 H), 3.38-3.48 (m, 1 H), 4.95-5.03 (m, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.97 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.42-7.54 (m, 3 H), 8.29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.85 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12.11 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 368.

實例207

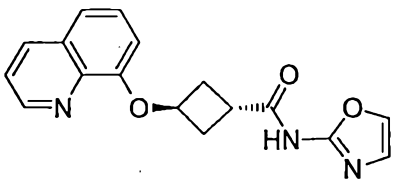
(*反式*)-*N*-(4-環丙基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(150 mg, 0.395 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 4-環丙基噻唑-2-胺(55.3 mg, 0.395 mmol)，並將混合物攪拌 3 h 後，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(25 mg, 21%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.63-0.71 (m, 2 H), 0.82-0.90 (m, 2 H), 1.96-2.00 (m, 1 H), 2.41-2.51 (m, 2 H), 2.69-2.85 (m, 2 H), 3.39-3.45 (m, 1 H), 5.01-5.09 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.41-7.56 (m, 3 H), 8.29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12.06 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 366.

實例208

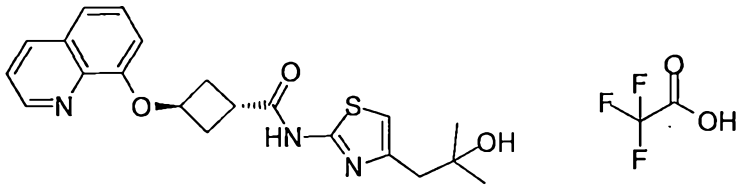
(*反式*)-*N*-(噁唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(150 mg, 0.395 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入噁唑-2-胺(33 mg, 0.40 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(35 mg, 33%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.38-2.49 (m, 1 H), 2.72-2.83 (m, 2 H), 3.30-3.52 (m, 1 H), 4.89-5.04 (m, 1 H), 6.95 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.41-7.69 (m, 3 H), 7.85 (s, 1 H), 8.28 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 8.84 (dd, *J* = 4, 1 Hz, 1 H), 11.20 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 310.

實例209

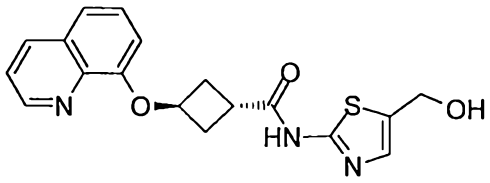
(*反式*)-*N*-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺三氟乙酸鹽



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU(150 mg, 0.395 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(2-胺基噻唑-4-基)-2-甲基丙-2-醇鹽酸鹽(中間物 86)(82 mg, 0.40 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度，得到不純的產物，將其於逆相矽膠上以 0%-100%乙腈-水(TFA 添加劑)梯度溶離純化，得到標題化合物(20 mg, 11%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.08 (s, 6 H), 2.50-2.62 (m, 2 H), 2.68 (s, 2 H), 2.82 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.38-3.47 (m, 1 H), 5.09-5.18 (m, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.20 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.60-7.69 (m, 3 H), 7.81 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 8.71 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.01 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1 H), 12.12 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 398.

實例210

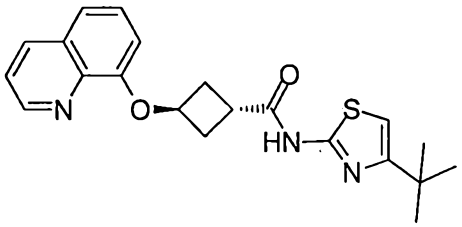
(*反式*)-*N*-(5-(羥甲基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(150 mg, 0.395 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入(2-胺基噻唑-5-基)甲醇(51.4 mg, 0.395 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(26 mg, 21%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.39-2.51 (m, 2 H), 2.79 (qd, *J* = 7, 5 Hz, 2 H), 3.40-3.48 (m, 1 H), 4.57 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 5.00-5.10 (m, 1 H), 5.35 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.42-7.59 (m, 3 H), 8.29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12.00 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 356.

實例211

(反式)-N-(4-(第三丁基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺

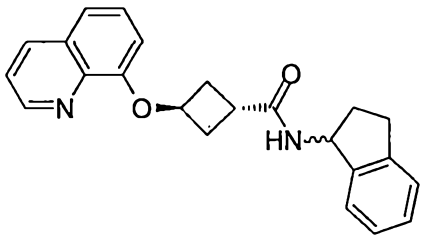


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(150 mg, 0.395 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 4-(*第三丁基*)噻唑-2-胺(62 mg, 0.40 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(48 mg, 36%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.24 (s, 9 H), 2.36-2.50 (m, 2 H),

2.67-2.80 (m, 2 H), 3.38-3.45 (m, 1 H), 4.96-5.04 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.42-7.56 (m, 3 H), 8.29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12.12 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

實例212

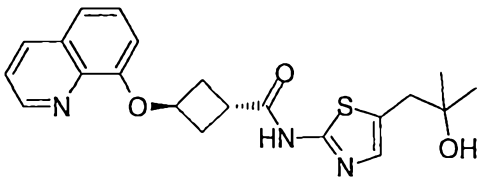
外消旋(*反式*)-*N*-(2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU(150 mg, 0.395 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 1-胺基二氫茚(0.05 mL, 0.4 mmol)，並將混合物攪拌 3 h 後，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(48 mg, 36%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.68-1.79 (m, 1 H), 2.31-2.45 (m, 3 H), 2.59-2.97 (m, 4 H), 3.05-3.12 (m, 1 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 5.29-5.35 (m, 1 H), 6.92-6.99 (m, 1 H), 7.12-7.22 (m, 4 H), 7.45-7.58 (m, 3 H), 8.21-8.30 (m, 2 H), 8.83 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 359.

實例213

(*反式*)-*N*-(5-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺

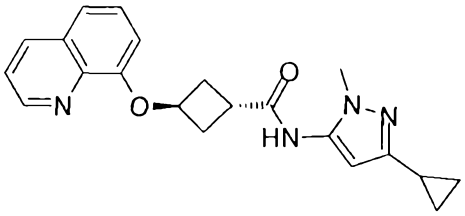


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(24 mg, 0.10 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(44 mg, 0.12 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(2-胺基噻唑-5-基)-2-

甲基丙-2-醇(中間物 87)(20 mg, 0.12 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(48 mg, 36%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.07 (s, 6 H), 2.39-2.49 (m, 2 H), 2.71-2.83 (m, 4 H), 3.39-3.45 (m, 1 H), 4.53 (s, 1 H), 5.05-5.14 (m, 1 H), 6.97 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.44-7.55 (m, 3 H), 8.28 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 11.88 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 398.

實例214

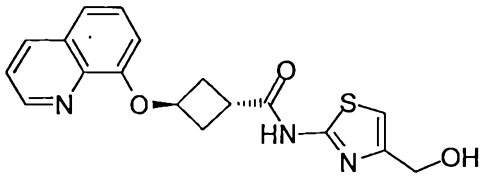
(*反式*)-*N*-(3-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU(150 mg, 0.395 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 3-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(54 mg, 0.40 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH(3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(48 mg, 36%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.45-0.53 (m, 2 H), 0.72-0.80 (m, 2 H), 1.74 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 1 H), 2.39-2.54 (m, 2 H), 2.71-2.80 (m, 2 H), 3.02-3.15 (m, 3 H), 3.53-3.62 (m, 1 H), 4.99-5.09 (m, 1 H), 6.98 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7.40-7.59 (m, 3 H), 8.13 (br s, 1 H), 8.33 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.85 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 9.86 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 361.

實例215

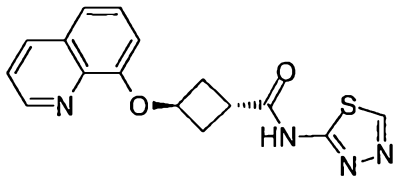
(*反式*)-*N*-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU(150 mg, 0.395 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入(2-胺基噻唑-4-基)甲醇(51 mg, 0.40 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(30 mg, 19%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.49-2.53 (m, 2 H), 2.72-2.81 (m, 2 H), 3.44 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4.43 (d, *J* = 1 Hz, 2 H), 5.08-5.16 (m, 1 H), 6.88-6.91 (m, 1 H), 7.11-7.18 (m, 1 H), 7.51-7.60 (m, 3 H), 7.71-7.79 (m, 1 H), 8.59-8.69 (m, 1 H), 8.92-8.97 (m, 1 H), 12.10 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 356.

實例216

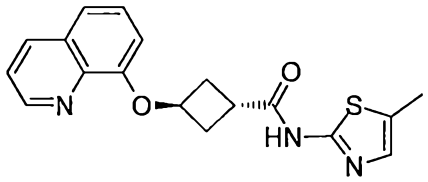
(反式)-3-(喹啉-8-基氧基)-N-(1,3,4-噻二唑-2-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU(150 mg, 0.395 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 1,3,4-噻二唑-2-胺(40 mg, 0.40 mmol) was added，並將混合物攪拌 3 h 後，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(91 mg, 83%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.42-2.53 (m, 2 H), 2.71-2.85 (m, 2 H), 3.42-3.53 (m, 1 H), 4.98-5.07 (m, 1 H), 6.97 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.16 (br s, 1 H), 7.42-7.59 (m, 3 H), 8.29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12.61 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 327.

實例217

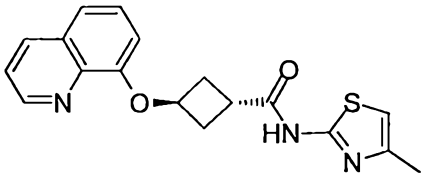
(*反式*)-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU(150 mg, 0.395 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 5-甲基噻唑-2-胺(45 mg, 0.40 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(67 mg, 60%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.32 (s, 3 H), 2.49-2.50 (m, 2 H), 2.72-2.80 (m, 2 H), 3.38-3.45 (m, 1 H), 5.00-5.08 (m, 1 H), 6.96 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.41-7.51 (m, 3 H), 8.29 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8.82-8.86 (m, 1 H), 11.93 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 340.

實例218

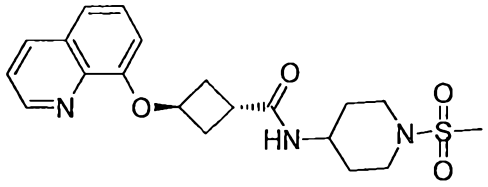
(*反式*)-*N*-(4-甲基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU(150 mg, 0.395 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 4-甲基噻唑-2-胺(45 mg, 0.40 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(42 mg, 38%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.23 (m, 3 H), 2.39-2.51 (m, 2 H), 2.72-2.82 (m, 2 H), 3.42 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 5.01-5.10 (m, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.40-7.59 (m, 3 H), 8.28 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12.05 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 340.

實例219

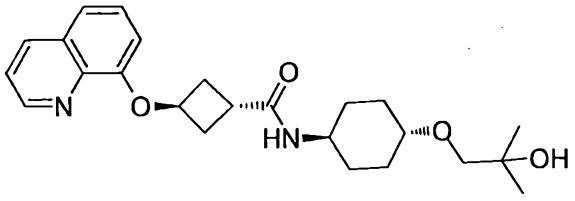
(*反式*)-*N*-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU (150 mg, 0.395 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(甲基磺醯基)哌啶-4-胺(70 mg, 0.40 mmol)並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(27 mg, 19%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.32-1.45 (m, 2 H), 1.78-1.86 (m, 2 H), 2.31-2.41 (m, 2 H), 2.59-2.68 (m, 2 H), 2.80-2.85 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 3.01-3.13 (m, 3 H), 3.55-3.62 (m, 2 H), 4.95-5.01 (m, 1 H), 6.91-6.95 (m, 1 H), 7.44-7.48 (m, 1 H), 7.51-7.56 (m, 1 H), 7.87-7.91 (m, 1 H), 8.13 (br s, 1 H), 8.30 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 8.83-8.86 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 404.

實例220

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)環己基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺

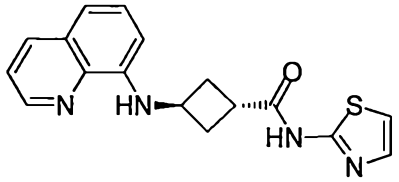


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(65 mg, 0.27 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU(122 mg, 0.320 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.28 mL, 1.6 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(((*反式*)-4-胺基環己基)氧基)-2-甲基丙-2-醇酸(中間物 23)(60 mg, 0.32 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶

離純化，得到標題化合物(45 mg, 41%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.01 (s, 6 H), 1.13-1.19 (m, 4 H), 1.72-1.80 (m, 2 H), 1.89-1.96 (m, 2 H), 2.29-2.39 (m, 2 H), 2.58-2.65 (m, 2 H), 2.99-3.08 (m, 1 H), 3.08-3.15 (m, 3 H), 3.54-3.62 (m, 1 H), 4.18 (br s, 1 H), 4.92-5.02 (m, 1 H), 6.89-6.93 (m, 1 H), 7.44-7.47 (m, 1 H), 7.49-7.54 (m, 1 H), 7.69-7.74 (m, 1 H), 8.13 (br s, 1 H), 8.27 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 8.81-8.85 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 413.

實例221

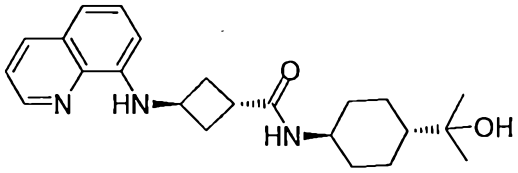
(*反式*)-3-(喹啉-8-基胺基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基胺基)環丁烷羧酸(中間物 88)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(151 mg, 0.396 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入噻唑-2-胺(36 mg, 0.36 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物以濕磨己烷，過濾並真空乾燥，得到標題化合物(62 mg, 58%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.28-2.34 (m, 2 H), 2.62-2.71 (m, 2 H), 3.31-3.40 (m, 1 H), 4.15-4.24 (m, 1 H), 6.50-6.53 (m, 1 H), 6.59-6.63 (m, 1 H), 7.04-7.09 (m, 1 H), 7.18-7.20 (m, 1 H), 7.30-7.36 (m, 1 H), 7.42-7.45 (m, 1 H), 7.46-7.50 (m, 1 H), 8.18-8.21 (m, 1 H), 8.72-8.76 (m, 1 H), 12.00 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 325.

實例222

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(喹啉-8-基胺基)環丁烷甲醯胺

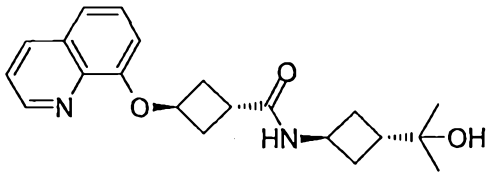


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基胺基)環丁烷羧酸(中間物 88)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(151 mg, 0.396 mmol)和 N,N-二

異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(57 mg, 0.36 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH(3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(95 mg, 75%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.96 (s, 6 H), 0.96-1.13 (m, 5 H), 1.70-1.81 (m, 4 H), 2.11-2.20 (m, 2 H), 2.48-2.55 (m, 2 H), 2.92-2.98 (m, 1 H), 3.40-3.48 (m, 1 H), 3.98 (s, 1 H), 4.11-4.19 (m, 1 H), 6.42-6.49 (m, 1 H), 6.49-6.52 (m, 1 H), 7.02-7.07 (m, 1 H), 7.20-7.25 (m, 1 H), 7.45-7.50 (m, 1 H), 7.55-7.61 (m, 1 H), 8.16-8.21 (m, 1 H), 8.69-8.74 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

實例223

(反式)-N-((反式)-3-(2-羥丙-2-基)環丁基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺

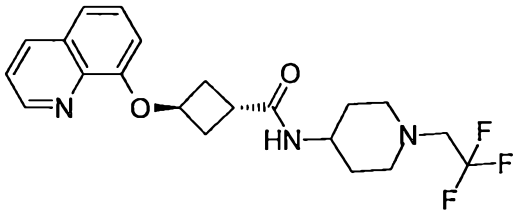


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(60 mg, 0.25 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(113 mg, 0.296 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.13 mL, 0.74 mmol)。5 分鐘後，加入 2-(3-胺基環丁基)丙-2-醇(35 mg, 0.27 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100%乙腈-水(TFA 添加劑)梯度，得到產物為異構物之混合物。將此混合物溶於 EtOAc(2 mL)並以飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液(2 mL)攪拌 2 h。將水層分離及以 EtOAc 萃取，並將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將生成的固體於 IC 管柱上以 50% EtOH 之己烷溶液作為移動相純化，得到標題化合物(6 mg, 7%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.03 (s, 6 H), 1.76-1.91 (m, 2 H), 2.12-2.30 (m, 3 H), 2.33-2.45 (m, 2 H), 2.66 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.08 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4.04-4.20 (m, 1 H), 4.17 (s, 1 H), 4.99-5.07 (m, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.43-7.52 (m, 2 H), 7.55 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 7 Hz, 1 H),

8.31 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.87 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 355.

實例224

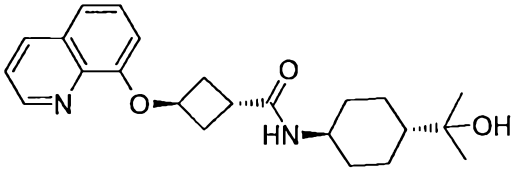
(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(60 mg, 0.25 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中加入 HATU(113 mg, 0.296 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.26 mL, 1.5 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺二鹽酸鹽(中間物 46B)(69 mg, 0.27 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100%乙腈-水(TFA 添加劑)梯度溶離純化，得到一產物為 TFA 鹽，將其溶於 EtOAc(2 mL)並以飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液溶液(2 mL)攪拌 2 h。將水層分離及以 EtOAc 萃取，並將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮，得到標題化合物(78 mg, 78%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.30-1.43 (m, 2 H), 1.66-1.74 (m, 2 H), 2.28-2.40 (m, 4 H), 2.59-2.67 (m, 2 H), 2.81-2.89 (m, 2 H), 3.00-3.09 (m, 1 H), 3.09-3.18 (m, 2 H), 3.48-3.60 (m, 1 H), 4.97-5.04 (m, 1 H), 6.89-6.95 (m, 1 H), 7.44-7.48 (m, 2 H), 7.49-7.54 (m, 1 H), 7.76-7.80 (m, 1 H), 8.26-8.30 (m, 1 H), 8.81-8.85 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 408.

實例225

***N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺**

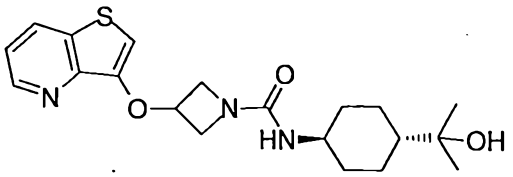


於(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 79)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(152 mg, 0.40 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己

基)丙-2-醇(63 mg, 0.53 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度，得到一油狀物，將其於己烷：DCM(2：1)中緩慢蒸發至隔夜結晶，得到標題化合物(64 mg, 50%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.04 (s, 6 H), 1.05-1.22 (m, 5 H), 1.74-1.90 (m, 4 H), 2.32-2.45 (m, 2 H), 2.66 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.01-3.12 (m, 1 H), 3.43-3.54 (m, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 5.00-5.08 (m, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.43-7.51 (m, 2 H), 7.55 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.31 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.86 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 383.

實例226

N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基氧基)吖啶-1-甲醯胺

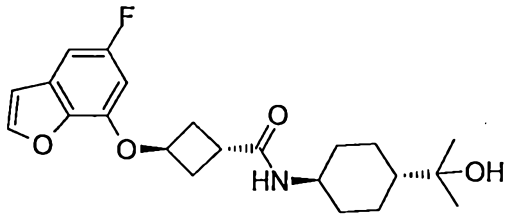


於3-(噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基氧基)吖啶-1-羧酸第三丁酯(中間物89)(50 mg, 0.16 mmol)之1,4-二噁烷(0.5 mL)溶液中加入4 M HCl之二噁烷溶液(0.1 mL, 0.4 mmol)。將混合物於室溫攪拌1 h及真空移除溶劑，並將生成的物質以乙醚濕磨，得到黃色固體。於經攪拌的此物質之DCM(0.5 mL)混合物中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.1 mL, 0.6 mmol)，接著加入4-硝基苯基((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯(中間物3)(63 mg, 0.20 mmol)。將混合物攪拌1 h後，以EtOAc稀釋，以1 NNaOH水溶液和食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質於逆相矽膠上以5%-95%乙腈-水(TFA添加劑)梯度溶離純化。將適合的溶離份濃縮，並將生成的物質以乙酸乙酯稀釋及以飽和的碳酸氫鈉水溶液和食鹽水清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(12 mg, 19%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02-1.23 (m, 4 H), 1.16 (s, 6 H), 1.80-1.91 (m, 3 H), 2.03-2.10 (m, 2 H), 3.55 (dt, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 4.00 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.22 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.37 (dd,

J = 9, 7 Hz, 2 H), 5.13 (tt, *J* = 6, 4 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 8.12 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.72 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 390.

實例227

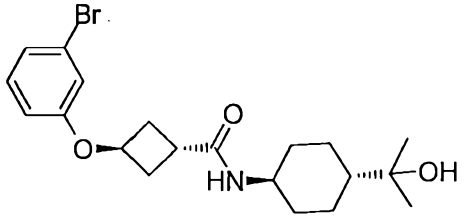
(*反式*)-3-((5-氟苯并呋喃-7-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-((5-氟苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物 90)(60 mg, 0.24 mmol)、2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(45 mg, 0.29 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 0.96 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(229 mg, 0.360 mmol)。將反應攪拌 3 h，以飽和的碳酸氫鈉水溶液進行驟冷並以 EtOAc 萃取(3X)。將有機層組合，以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮，及將殘餘物於矽膠上以 10%-60% EtOAc 之庚烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(56 mg, 60%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.13 (s, 6 H), 1.16-1.33 (m, 5 H), 1.82-1.99 (m, 4 H), 2.41-2.51 (m, 2 H), 2.64-2.74 (m, 2 H), 3.12 (tt, *J* = 9, 4 Hz, 1 H), 3.61 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 5.08 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.50 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6.87 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 390.

實例228

(*反式*)-3-(3-溴苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺

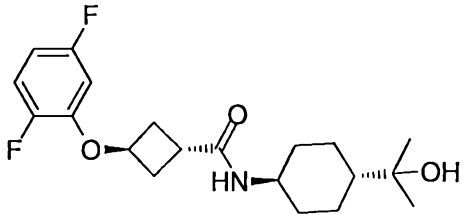


於(*反式*)-3-(3-溴苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(中間物 91)(245 mg, 0.859 mmol)之 THF(4 mL)和甲醇(2 mL)溶液中加入水(2 mL)和 LiOH(62 mg, 2.58 mmol)。18 h 後，將反應濃縮。將殘餘物置於水中處理並以 6 N HCl

水溶液處理直到沉澱開始形成。以過濾收集固體並真空乾燥。加入DMF(5 mL)，及然後 HATU(327 mg, 0.859 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.45 mL, 2.6 mmol)。2 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(162 mg, 1.03 mmol)，並將混合物攪拌 18 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將生成的物質於逆相矽膠上以 20%-95%乙腈-水(TFA 添加劑)梯度溶離純化，得到標題化合物(170 mg, 48%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.10-1.33 (m, 11 H), 1.85-2.00 (m, 4 H), 2.28-2.39 (m, 2 H), 2.62 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.03-3.11 (m, 1 H), 3.53-3.65 (m, 1 H), 4.87-4.92 (m, 1 H), 6.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.05 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.09-7.20 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 410, 412 (Br 模式).

實例229

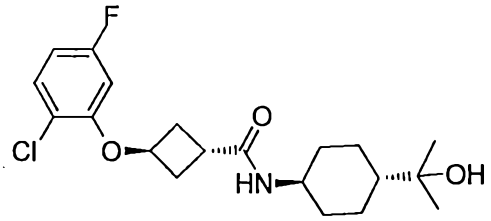
(*反式*)-3-(2,5-二氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2,5-二氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 92)(185 mg, 0.811 mmol 之 DMF(8 mL)溶液中加入 HATU(308 mg, 0.811 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.43 mL, 2.5 mmol)。2 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇 (127 mg, 0.811 mmol)，並將混合物攪拌 15 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於逆相矽膠上以 20%-95%乙腈-水(NH_4OH 添加劑)梯度溶離純化，得到標題化合物(164 mg, 52%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.14 (s, 6 H), 1.16-1.34 (m, 5 H), 1.85-2.00 (m, 4 H), 2.34-2.46 (m, 2 H), 2.65 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 3.10 (tt, *J* = 9, 4 Hz, 1 H), 3.50-3.67 (m, 1 H), 4.89-4.99 (m, 1 H), 6.56-6.72 (m, 2 H), 7.06 (ddd, *J* = 11, 9, 5 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 368.

實例230

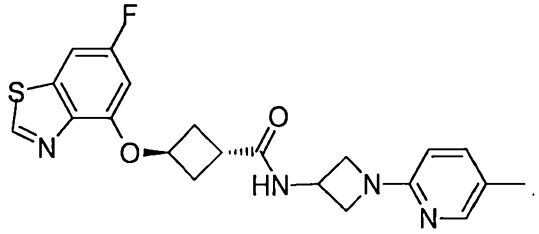
(*反式*)-3-(2-氯-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-氯-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸鋰(中間物 93)(248 mg, 1.01 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(432 mg, 1.14 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.50 mL, 2.9 mmol)。10 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇 (179 mg, 1.14 mmol)，並將混合物攪拌 15 h，以水進行驟冷，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於逆相矽膠上以 20%-95%乙腈-水(NH_4OH 添加劑)梯度溶離純化，得到標題化合物(45 mg, 12%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.14 (s, 6 H), 1.16-1.31 (m, 5 H), 1.85-2.02 (m, 4 H), 2.35-2.45 (m, 2 H), 2.66 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.06-3.16 (m, 1 H), 3.54-3.64 (m, 1 H), 4.93 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.62-6.71 (m, 2 H), 7.33 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 385, 387 (Cl 模式).

實例231

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺

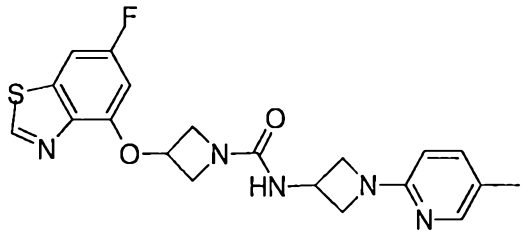


於(*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 59)(30 mg, 0.11 mmol), 1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-胺(中間物 94)(18 mg, 0.11 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(143 mg, 0.224 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，

得到標題化合物(43 mg, 93%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.18 (s, 3 H), 2.55-2.68 (m, 2 H), 2.84 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.09 (td, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3.77 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.33 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.80-4.92 (m, 1 H), 5.15 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.24 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6.55 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 6.59 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7.25-7.33 (m, 1 H), 7.91-8.01 (m, 1 H), 8.85 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 413.

實例232

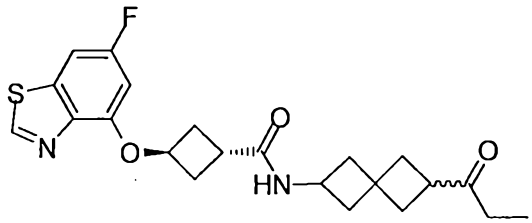
3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-N-(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的4-(吖啶-3-基氧基)-6-氟苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物61)(40 mg, 0.14 mmol)之DMF(2 mL)混合物中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)和4-硝基苯基(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸酯(中間物95)(44 mg, 0.14 mmol)。將混合物攪拌20 min，以水和MeOH稀釋並載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物(48 mg, 86%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.19 (s, 3 H), 3.83 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4.13 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4.27 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.48 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 2 H), 4.60-4.70 (m, 1 H), 5.22-5.31 (m, 1 H), 6.38 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.73 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.37-7.49 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 414.

實例233

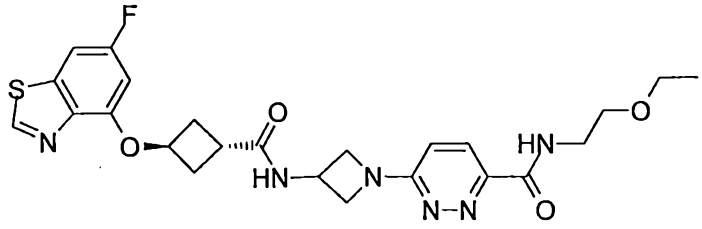
(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(6-丙醯基螺[3.3]庚-2-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 59)(20 mg, 0.075 mmol)、1-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)丙-1-酮鹽酸鹽(中間物 96)(15 mg, 0.075 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.03 mL, 0.2 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(95 mg, 0.15 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，將得到的物質進一步藉由矽膠層析以 0%-30% MeOH 之 DCM 溶液溶離純化，得到標題化合物(22 mg, 71%)為白色固體。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.03 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.89 (dd, *J* = 11, 9 Hz, 1 H), 2.00 (dd, *J* = 11, 9 Hz, 1 H), 2.09-2.36 (m, 5 H), 2.36-2.62 (m, 5 H), 2.74 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.10-3.19 (m, 1 H), 4.20 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 5.14 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.73 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.39 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9.13 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 417.

實例234

***N*-(2-乙氧基乙基)-6-(3-((*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)嗒吡-3-甲醯胺**

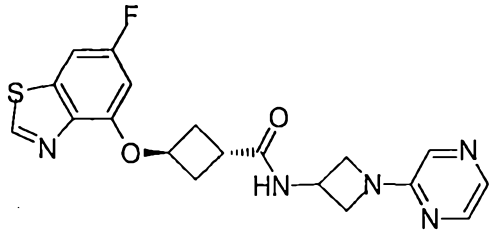


於(*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 59)(30 mg, 0.11 mmol)、6-(3-胺基吖啶-1-基)-*N*-(2-乙氧基乙基)嗒吡-3-甲醯胺二鹽酸鹽(中間物 97)(38 mg, 0.11 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(143 mg, 0.224 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(47 mg, 81%)為白色固體。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2.70 (ddd,

J = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.89 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 3.10-3.24 (m, 1 H), 3.49-3.56 (m, 2 H), 3.58-3.63 (m, 2 H), 3.66-3.77 (m, 2 H), 4.10-4.24 (m, 2 H), 4.65 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4.95-5.07 (m, 1 H), 5.20 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.23-6.43 (m, 1 H), 6.59 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.24 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8.15 (br s, 1 H), 8.89 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 515.

實例235

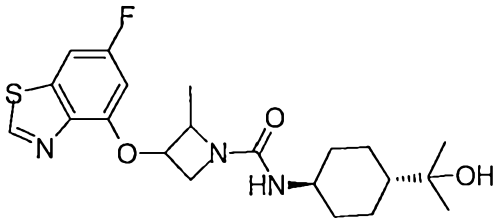
(反式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(吡啡-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 59)(25 mg, 0.094 mmol)、1-(吡啡-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 98)(25 mg, 0.11 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.3 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(119 mg, 0.187 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(34 mg, 91%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.60-2.74 (m, 2 H), 2.88 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 3.12 (td, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3.94 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.41-4.53 (m, 2 H), 4.90-5.04 (m, 1 H), 5.19 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.20 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.58 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.23 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7.77-7.85 (m, 1 H), 7.91 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 8.05 (dd, *J* = 3, 2 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

實例236

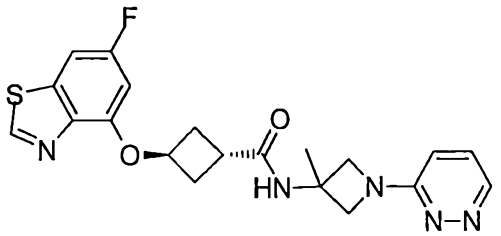
外消旋3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-2-甲基吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的6-氟-4-((2-甲基吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物99)(92 mg, 0.34 mmol)之DCM(3 mL)混合物中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.18 mL, 1.0 mmol)和4-硝基苯基((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯(中間物3)(110 mg, 0.341 mmol)。將混合物攪拌18 h，倒入1 N NaOH水溶液並以DCM萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以5%-75% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(116 mg, 82%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.94-1.20 (m, 11 H), 1.26 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.73-1.85 (m, 4 H), 3.24-3.36 (m, 1 H), 3.85 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 4.21 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 1 H), 4.65 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 5.26 (td, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 6.04 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.90 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7.65 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 422.

實例237

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(3-甲基-1-(嗒吡-3-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺

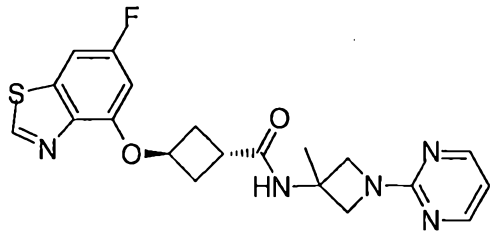


於(*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 59)(30 mg, 0.11 mmol)、3-甲基-1-(嗒吡-3-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物100)(27 mg, 0.11 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)之DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(143 mg, 0.224 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物(32 mg, 69%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.74 (s, 3 H), 2.47-2.67 (m, 2 H), 2.82 (ddd,

J = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.07-3.23 (m, 1 H), 4.03-4.12 (m, 2 H), 4.34 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 5.15 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.51-6.62 (m, 2 H), 7.14-7.27 (m, 3 H), 8.55 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 8.85 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 414.

實例238

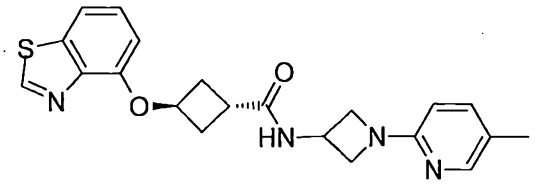
(反式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-N-(3-甲基-1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 59)(30 mg, 0.11 mmol)、3-甲基-1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 101)(27 mg, 0.11 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(143 mg, 0.224 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物(33 mg, 71%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.71 (s, 3 H), 2.52-2.69 (m, 2 H), 2.75-2.89 (m, 2 H), 2.97-3.16 (m, 1 H), 4.00-4.14 (m, 2 H), 4.27-4.38 (m, 2 H), 5.15 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.03 (br s, 1 H), 6.48-6.64 (m, 2 H), 7.20 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.32 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 8.85 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 414.

實例239

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺

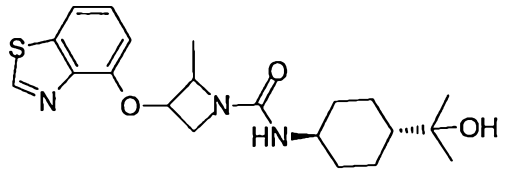


於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(50 mg, 0.20 mmol)、1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-胺(中間物 94)(33 mg, 0.20 mmol)

和 N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.70 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(255 mg, 0.401 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(58 mg, 73%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.21 (s, 3 H), 2.50-2.65 (m, 2 H), 2.79 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.24 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3.83 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4.32 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.70-4.82 (m, 1 H), 5.17 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.42 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.42-7.50 (m, 2 H), 7.63 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 395.

實例240

外消旋3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-2-甲基吖啶-1-甲醯胺

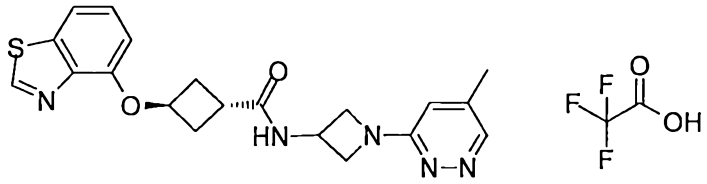


於經攪拌的4-((2-甲基吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物102)(82 mg, 0.32 mmol)之DCM(3 mL)混合物中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.18 mL, 1.0 mmol)和4-硝基苯基((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯(中間物3)(105 mg, 0.326 mmol)。將混合物攪拌18 h，倒入1 N NaOH水溶液並以DCM萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以5%-75% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(41 mg, 32%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.03 (s, 6 H), 1.08-1.20 (m, 5 H), 1.27 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.73-1.86 (m, 4 H), 3.22-3.29 (m, 1 H), 3.87 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.19 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.64 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 5.25 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 5.99 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.91 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.34-7.46 (m, 1 H), 7.74 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 404.

實例241

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-甲基嗒咿-3-基)吖啶-3-基)環

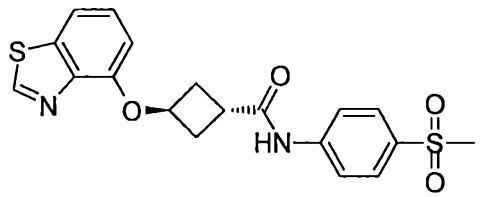
丁烷甲醯胺,三氟乙酸鹽



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(30 mg, 0.12 mmol)、1-(5-甲基嗒吡-3-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 103)(29 mg, 0.12 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.4 mmol)之 DMF(1.5 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(153 mg, 0.241 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(TFA 作為修飾劑)，得到標題化合物(49 mg, 80%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.46 (d, *J* = 1 Hz, 3 H), 2.55-2.67 (m, 2 H), 2.80 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.27 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4.32 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4.68 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4.79-4.88 (m, 1 H), 5.17 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 9.12-9.24 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 396.

實例242

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-(甲基磺醯基)苯基)環丁烷甲醯胺

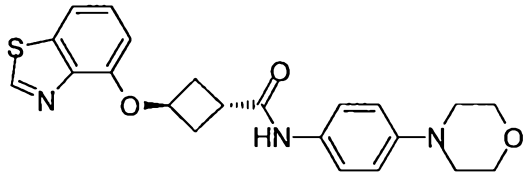


於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物25)(150 mg, 0.599 mmol)中加入草醯氯(3.0 mL, 34 mmol)，並將反應加熱至70°C。2 h後，將反應冷卻並濃縮，得到酸氯。在一分開的燒瓶中，於經攪拌的4-(甲基磺醯基)苯胺(154 mg, 0.898 mmol)之THF(2.5 mL)溶液中加入K_2CO_3(248 mg, 1.80 mmol)。10分鐘後，加入上述新鮮製備的酸氯之THF(2.5 mL)溶液。二小時後，將反應以水稀釋(50 mL)，以EtOAc萃取(3 X 50 mL)，並將組合的有機層以食鹽水(100 mL)清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以45%-80% EtOAc之石油醚溶液

梯度溶離純化，得到標題化合物(65 mg, 27%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.42-2.55 (m, 2 H), 2.75-2.82 (m, 2 H), 3.17 (s, 3 H), 3.53-3.62 (m, 1 H), 5.08-5.18 (m, 1 H), 6.88-6.92 (m, 1 H), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.68-7.73 (m, 1 H), 7.85-7.92 (m, 4 H), 9.28 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 403.

實例243

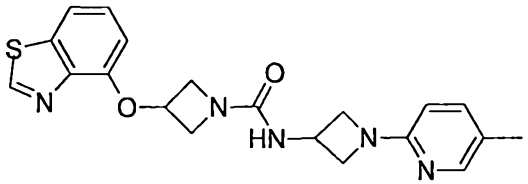
(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-嗎福啉基苯基)環丁烷甲醯胺



於 (*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(40 mg, 0.16 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中於 5°C 加入 HATU(91 mg, 0.24 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.08 mL, 0.5 mmol)。10 分鐘後，加入 4-嗎福啉并苯胺(28 mg, 0.16 mmol)，並將混合物升溫至 rt。18 h 後，將反應於冰水中進行驟冷，並以過濾收集所生成的棕色固體，得到標題化合物(60 mg, 91%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.40-2.50 (m, 2 H), 2.69-2.78 (m, 2 H), 3.03-3.09 (m, 4 H), 3.26-3.35 (m, 1 H), 3.72-3.78 (m, 4 H), 5.08-5.16 (m, 1 H), 6.85-6.95 (m, 3 H), 7.39-7.43 (m, 1 H), 7.47-7.52 (m, 2 H), 7.67-7.75 (m, 1 H), 9.25 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 410.

實例244

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺

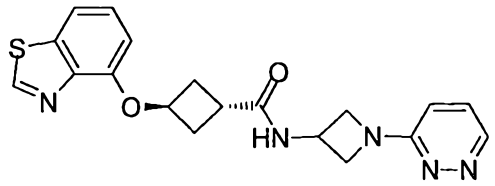


於經攪拌的混合物4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物28)(30 mg, 0.12 mmol)之DMF(2 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.025 mL, 0.15 mmol)和4-硝基苯基(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸酯(中間物95)(48 mg, 0.15 mmol)。將混合物攪拌30 min，以水和MeOH稀釋並載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合

物(39 mg, 68%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.19 (s, 3 H), 3.83 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4.14 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4.27 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.47 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H), 4.61-4.72 (m, 1 H), 5.22-5.36 (m, 1 H), 6.38 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.36-7.49 (m, 2 H), 7.68 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 396.

實例245

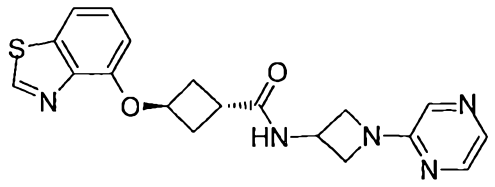
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(嗒吡-3-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(18 mg, 0.072 mmol)、1-(吡啶-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 104)(19 mg, 0.087 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.04 mL, 0.3 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(92 mg, 0.14 mmol)。將混合物攪拌 30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(18 mg, 65%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.52-2.67 (m, 2 H), 2.80 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.19-3.30 (m, 1 H), 4.01 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.47 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.79-4.87 (m, 1 H), 5.13-5.21 (m, 1 H), 6.85-6.94 (m, 2 H), 7.37-7.47 (m, 2 H), 7.63 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.51 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

實例246

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡哄-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺

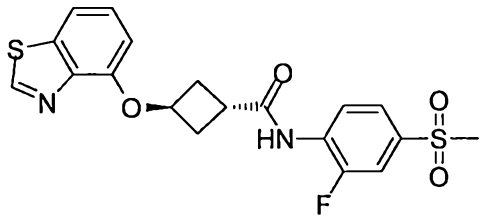


於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(25 mg,

0.10 mmol)、1-(吡啉-2-基)吖啶-3-胺二鹽酸鹽(中間物 98)(27 mg, 0.12 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.06 mL, 0.4 mmol)之DMF(2 mL)溶液中逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(128 mg, 0.201 mmol)。將混合物攪拌30 min，以水進行驟冷，並載入半製備式HPLC(NH_4OH作為修飾劑)，得到標題化合物(31 mg, 81%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.60-2.73 (m, 2 H), 2.87 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.09-3.17 (m, 1 H), 3.94 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4.43-4.52 (m, 2 H), 4.90-5.02 (m, 1 H), 5.23 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.19 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.36 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.91 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.94 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

實例247

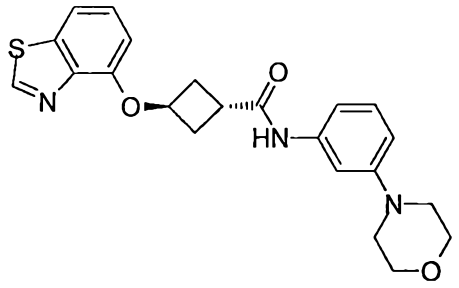
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(2-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物25)(150 mg, 0.599 mmol)中加入草醯氯(1.0 mL, 11 mmol)，並將反應加熱至70°C。2 h後，將反應冷卻並濃縮，得到酸氯。於一分開的燒瓶中，於經攪拌的2-氟-4-(甲基磺醯基)苯胺(170 mg, 0.898 mmol)之THF(2.5 mL)溶液中加入K_2CO_3(248 mg, 1.80 mmol)。10分鐘後，加入上述新鮮製備的酸氯之THF(2.5 mL)溶液。二小時後，將反應以水稀釋(50 mL)，以EtOAc萃取(3 X 50 mL)，並將組合的有機層以食鹽水(100 mL)星喜，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以45%-80% EtOAc之石油醚溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(185 mg, 72%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.43-2.56 (m, 2 H), 2.76-2.82 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.53-3.60 (m, 1 H), 5.07-5.15 (m, 1 H), 6.88-6.92 (m, 1 H), 7.37-7.43 (m, 1 H), 7.68-7.72 (m, 1 H), 7.74-7.79 (m, 1 H), 7.80-7.85 (m, 1 H), 8.54-8.62 (m, 1 H)，9.27 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 421.

實例248

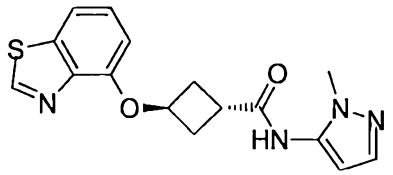
(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-嗎福啉基苯基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(150 mg, 0.594 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中於 0°C 加入 3-嗎福啉并苯胺鹽酸鹽(128 mg, 0.594 mmol)、HATU(452 mg, 1.19 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.311 mL, 1.8 mmol)，並將混合物升溫至 rt。2 h 後，將反應於冰水(10 mL)中進行驟冷並以 EtOAc 萃取(4 X 10 mL)。將有機層組合，以水(20 mL)和食鹽水(15 mL)清洗並濃縮。將生成的物以正戊烷(15 mL)和乙醚(10 mL)濕磨，並乾燥，得到標題化合物(83 mg, 34%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.40-2.50 (m, 2 H), 2.70-2.80 (m, 2 H), 3.02-3.10 (m, 4 H), 3.28-3.33 (m, 1 H), 3.71-3.78 (m, 4 H), 5.08-5.15 (m, 1 H), 6.63-6.69 (m, 1 H), 6.85-6.89 (m, 1 H), 7.03-7.07 (m, 1 H), 7.13-7.18 (m, 1 H), 7.38-7.42 (m, 2 H), 7.67-7.75 (m, 1 H), 9.28 (s, 1 H) 9.87 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 410.

實例249

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環丁烷甲醯胺

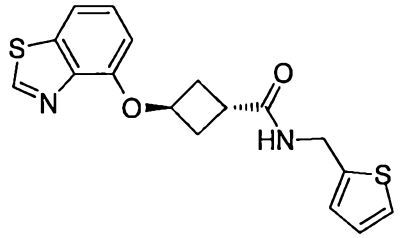


於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(150 mg, 0.593 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中於 0°C 加入 1-甲基-1H-吡唑-5-胺(58 mg, 0.59 mmol)、HATU(451 mg, 1.19 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.311 mL, 1.8 mmol)，並將混合物升溫至 rt。3 h 後，將反應於冰水(10 mL)中進行驟冷並以 EtOAc 萃取(3 X 20 mL)。將有機層組合，以食鹽

水(20 mL)清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將生成的物質以正己烷(10 mL)濕磨及乾燥，得到標題化合物(55 mg, 28%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.46-2.56 (m, 2 H), 2.75-2.82 (m, 2 H), 3.38-3.45 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 5.06-5.15 (m, 1 H), 6.23-6.26 (m, 1 H), 6.87-6.93 (m, 1 H), 7.34-7.38 (m, 1 H), 7.40-7.47 (m, 1 H), 7.68-7.73 (m, 1 H), 9.25 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 329.

實例250

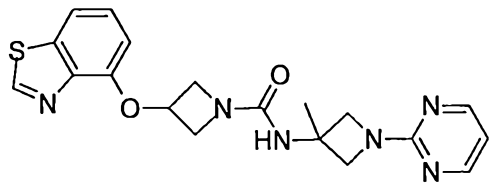
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(噻吩-2-基甲基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(120 mg, 0.476 mmol)、噻吩-2-基甲胺(54 mg, 0.48 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.25 mL, 1.4 mmol)之 DMF(6 mL)溶液中於 0°C 逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(0.57 mL, 0.95 mmol)。將混合物升溫至室溫歷時 4 h，以冰冷水進行驟冷(50 mL)並以 EtOAc 萃取(3 X 30 mL)。將有機層組合，以食鹽水(50 mL)清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將生成的物質以正戊烷(5 mL)和乙醚(5 mL) 濕磨，並乾燥，得到標題化合物(78 mg, 46%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.34-2.42 (m, 2 H), 2.63-2.71 (m, 2 H), 3.08-3.18 (m, 1 H), 4.45-4.50 (m, 2 H), 5.08-5.13 (m, 1 H), 6.81-6.86 (m, 1 H), 6.92-6.99 (m, 2 H), 7.38-7.42 (m, 2 H), 7.65-7.73 (m, 1 H), 8.51-8.56 (m, 1 H), 9.25 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 345.

實例251

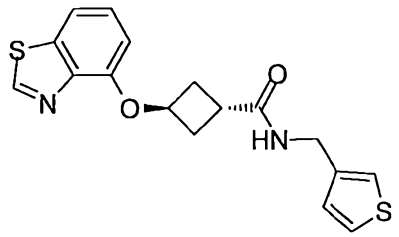
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-甲基-1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺



於 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑三氟乙酸鹽(中間物 28C)(64 mg, 0.20 mmol)中加入粗(4-硝基苯基(3-甲基-1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)胺甲酸酯(66 mg, 0.20 mmol)(中間物 105)之 DCM(2.6 mL)和吡啶(0.060 mL, 0.74 mmol)溶液。66 h 後，將反應混合物濃縮並加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.11 mL, 0.60 mmol)，攪拌 1 h，以水和 MeOH 稀釋及載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(35 mg, 44%)為淡褐色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.68 (s, 3 H), 4.03 (d, J = 9 Hz, 2 H), 4.23 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.30 (d, J = 9 Hz, 2 H), 4.42 (dd, J = 9, 7 Hz, 2 H), 4.57 (s, 1 H), 5.18-5.31 (m, 1 H), 6.50-6.57 (m, 1 H), 6.67 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.26-8.38 (m, 2 H), 8.95 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 397。

實例252

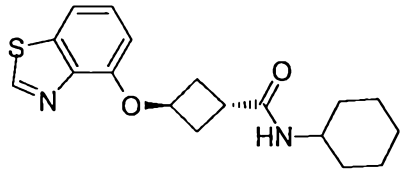
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(噻吩-3-基甲基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(150 mg, 0.602 mmol)、噻吩-3-基甲胺(68 mg, 0.60 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.32 mL, 1.8 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中於 0°C 逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(0.72 mL, 1.2 mmol)。將混合物升溫至室溫歷時 2 h，以冰冷水進行驟冷(50 mL)並以 EtOAc 萃取(3 X 30 mL)。將有機層組合，以食鹽水(50 mL)清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以 90% EtOAc 之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(64 mg, 31%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.32-2.42 (m, 2 H), 2.63-2.72 (m, 2 H), 3.11-3.21 (m, 1 H), 4.28-4.34 (m, 2 H), 5.05-5.15 (m, 1 H), 6.83-6.88 (m, 1 H), 7.02-7.07 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H)，7.38-7.42 (m, 1 H), 7.48-7.53 (m, 1 H), 7.68-7.72 (m, 1 H), 8.40-8.46 (m, 1 H), 9.23 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 345.

實例253

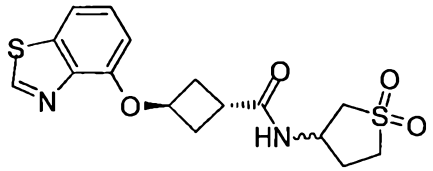
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-環己基環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(120 mg, 0.476 mmol)、環己胺(82 mg, 0.48 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.25 mL, 1.4 mmol)之 DMF(6 mL)溶液中於 0°C 逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(0.57 mL, 0.95 mmol)。將混合物升溫至室溫歷時 2 h，以冰冷水進行驟冷(20 mL) 並以過濾收集所生成的固體，得到標題化合物(100 mg, 63%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.07-1.35 (m, 5 H), 1.55-1.79 (m, 5 H), 2.35-2.42 (m, 2 H), 2.59-2.68 (m, 2 H), 3.04-3.14 (m, 1 H), 3.50-3.60 (m, 1 H), 5.03-5.12 (m, 1 H), 6.83-6.88 (m, 1 H), 7.39-7.43 (m, 1 H), 7.67-7.70 (m, 1 H), 9.22 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 331.

實例254

外消旋(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1,1-二氧化四氫噻吩-3-基)環丁烷甲醯胺

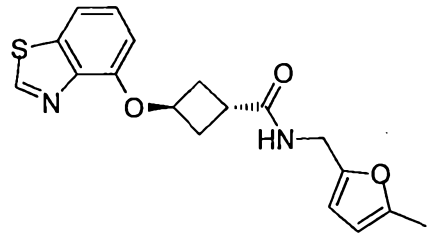


於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 25)(150 mg, 0.599 mmol)、3-胺基四氫噻吩 1,1-氧化物鹽酸鹽(103 mg, 0.599 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.31 mL, 1.8 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中於 0°C 逐滴加入 50% T3P 之乙酸乙酯溶液(0.71 mL, 1.2 mmol)。將混合物升溫至室溫歷時 2 h，以冰冷水(10 mL)進行驟冷並以 EtOAc 萃取(3 X 10 mL)。將有機層組合，以水(20 mL)和食鹽水(15 mL)清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將生成的物質以正戊烷(15 mL)和乙醚(10 mL)濕磨，並乾燥，得到標題化合物(85 mg, 38%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.05-2.15 (m, 1 H), 2.35-2.44 (m, 3 H), 2.65-2.72 (m, 2 H),

2.91-2.99 (m, 1 H), 3.09-3.20 (m, 2 H), 3.26-3.34 (m, 1 H), 3.42-3.50 (m, 1 H), 4.46-4.55 (m, 1 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 6.85-6.89 (m, 1 H), 7.38-7.45 (m, 1 H), 7.68-7.73 (m, 1 H), 9.21 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 367.

實例255

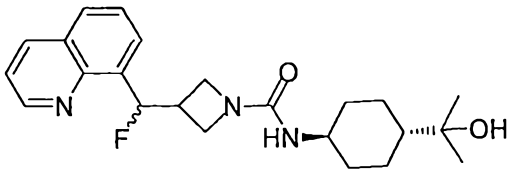
(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-((5-甲基呋喃-2-基)甲基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(中間物25)(100 mg, 0.396 mmol)、(5-甲基呋喃-2-基)甲胺(44 mg, 0.40 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.4 mmol)之DMF(5 mL)溶液中於0°C加入T3P(126 mg, 0.396 mmol)。將混合物升溫至室溫歷時4 h，以冰冷水(50 mL)進行驟冷並以EtOAc萃取(3 X 30 mL)。將有機層組合，以水和食鹽水(50 mL)清洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以10%-80%EtOAc之石油醚溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(65 mg, 47%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.25 (s, 3 H), 2.35-2.45 (m, 2 H), 2.63-2.72 (m, 2 H), 3.10-3.20 (m, 1 H), 4.22-4.29 (m, 2 H), 5.05-5.13 (m, 1 H), 5.98-6.02 (m, 1 H), 6.12-6.16 (m, 1 H), 6.83-6.89 (m, 1 H), 7.39-7.45 (m, 1 H), 7.68-7.73 (m, 1 H), 9.25 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 343.

實例256

外消旋3-(氟(喹啉-8-基)甲基)-N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺

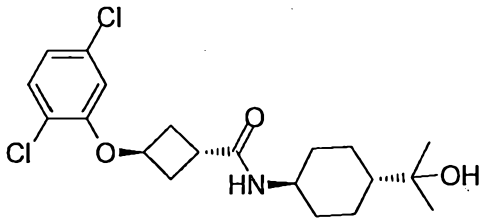


於 8-(吖啶-3-基氟甲基)喹啉二鹽酸鹽(中間物 106)(36 mg, 0.12 mmol)和 4-硝基苯基((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯(66 mg, 0.20 mmol)(中間物 3)之 1,4-二噁烷(10 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙

基胺(16 mg, 0.12 mmol)。30 min 後，將反應以水和 MeOH 稀釋並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(23 mg, 46%)為白色固體。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01-1.31 (m, 11 H), 1.87 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.04-2.15 (m, 2 H), 3.36-3.63 (m, 2 H), 3.75 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 3.88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.00 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.05-4.15 (m, 2 H), 6.68-6.95 (m, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 7.55-7.68 (m, 1 H), 7.79-7.91 (m, 2 H), 8.19 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.91 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

實例257

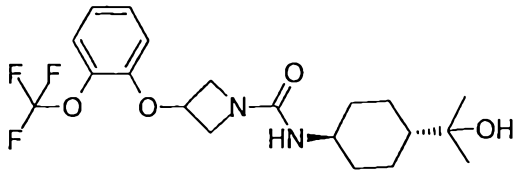
(*反式*)-3-(2,5-二氯苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2,5-二氯苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 107)(50 mg, 0.19 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中加入 HATU(87 mg, 0.23 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.10 mL, 0.57 mmol)。10 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(36 mg, 0.23 mmol)，並將混合物攪拌 18 h，倒入飽和的碳酸氫鈉水溶液，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於逆相矽膠上以 20%-95%乙腈-水(NH_4OH 添加劑)梯度溶離純化，得到標題化合物(49 mg, 60%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08-1.34 (m, 11 H), 1.87-1.95 (m, 2 H), 2.06-2.13 (m, 2 H), 2.43-2.52 (m, 2 H), 2.76 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2.92-3.01 (m, 1 H), 3.75 (tdt, *J* = 12, 8, 4 Hz, 1 H), 5.01 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.32 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6.88 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 400, 402, 404 (二-Cl 模式).

實例258

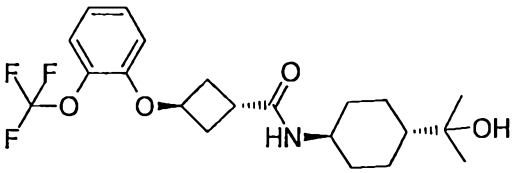
***N*-((*反式*-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)吖啶-1-甲醯胺**



於 3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)吖啶鹽酸鹽(中間物 108)(100 mg, 0.371 mmol)和 4-硝基苯基((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯(120 mg, 0.371 mmol)(中間物 3)之 DCM(3 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.20 mL, 1.1 mmol)。18 h 後，將反應倒入 1 N NaOH 水溶液並以 DCM 萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 5%-75% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(88 mg, 57%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96-1.19 (m, 5 H), 1.03 (s, 6 H), 1.72-1.86 (m, 4 H), 3.21-3.27 (m, 1 H), 3.66-3.77 (m, 2 H), 3.98 (s, 1 H), 4.19-4.29 (m, 2 H), 5.07 (br s, 1 H), 6.14 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.07 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.31-7.43 (m, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 417。

實例259

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)環丁烷甲醯胺

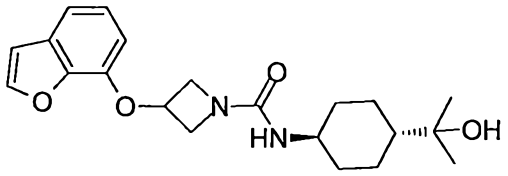


於(*反式*)-3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 109)(50 mg, 0.18 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(83 mg, 0.22 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.10 mL, 0.54 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(31 mg, 0.20 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水，以 EtOAc 萃取(3X)，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 5%-75% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(53 mg, 71%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.92-1.18 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.78 (t, *J* = 12 Hz, 4 H), 2.09-2.20 (m, 2 H), 2.53 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2.90-3.02 (m, 1 H), 3.42 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.88 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.89-7.02 (m, 2 H), 7.25-7.34 (m, 2 H), 7.69 (d, *J* = 8 Hz,

1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 416.

實例260

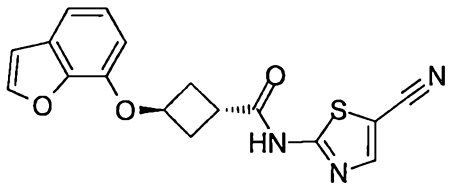
3-(苯并呋喃-7-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺



於 3-(苯并呋喃-7-基氧基)吖啶鹽酸鹽(中間物 110)(38 mg, 0.17 mmol)和 4-硝基苯基((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯(60 mg, 0.19 mmol)(中間物 3)之 DCM(2 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.10 mL, 0.57 mmol)。5 h 後，將反應倒入 1 N NaOH 水溶液並以 DCM 萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物於矽膠上以 5%-30% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(54 mg, 86%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.94-1.13 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.70-1.80 (m, 4 H), 3.21-3.28 (m, 1 H), 3.74-3.80 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.21-4.26 (m, 2 H), 5.08-5.13 (m, 1 H), 6.14 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.92-6.94 (m, 1 H), 7.12 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.94-7.97 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 373.

實例261

(反式)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)-N-(5-氰基噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺

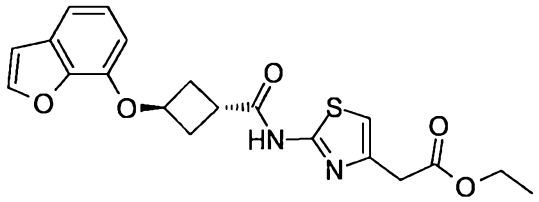


於(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 111)(80 mg, 0.34 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(157 mg, 0.413 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.18 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 2-胺基噻唑-5-甲腈(47 mg, 0.38 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水，以 EtOAc 萃取(3X)，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於逆相矽膠上以 0%-100%乙腈-水(0.1 %TFA 添加劑)溶離純化，得到標題化合物(48 mg,

29%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.35-2.45 (m, 2 H), 2.72-2.80 (m, 2 H), 3.42-3.48 (m, 1 H), 5.00-5.08 (m, 1 H), 6.72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.88-6.91 (m, 1 H), 7.11 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7.88-7.91 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 12.97 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 340.

實例262

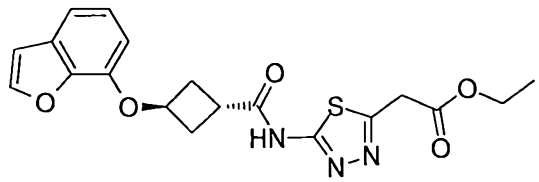
2-(2-((*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-基)乙酸乙酯



於(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 111)(80 mg, 0.34 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(157 mg, 0.413 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.18 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 2-(2-胺基噻唑-4-基)乙酸乙酯(71 mg, 0.38 mmol)，及將混合物攪拌 12 h，倒入水並以過濾收集所生成的固體。將此殘餘物於逆相矽膠上以 0%-100%乙腈-水(0.1 % TFA 添加劑)溶離純化，得到標題化合物(61 mg, 29%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.16 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2.29-2.46 (m, 4 H), 2.73 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 3.39 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 4.05 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 4.95-5.05 (m, 1 H), 6.71 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.86-6.90 (m, 1 H), 6.95-6.98 (m, 1 H), 7.10 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.15-7.20 (m, 1 H), 7.90-7.95 (m, 1 H), 12.19 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

實例263

2-(5-((反式)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷甲醯胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酸乙酯

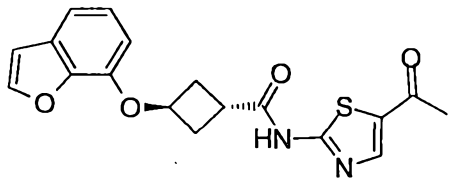


於(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 111)(80 mg,

0.34 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(157 mg, 0.413 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.18 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 2-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酸酯(71 mg, 0.38 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以過濾收集所生成的固體。以己烷沖洗此固體，得到標題化合物(113 mg, 59%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.20 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.67 (s, 2 H), 2.71-2.86 (m, 2 H), 3.47 (s, 1 H), 4.01-4.26 (m, 4 H), 5.03 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.11 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 2 Hz, 1 H), 12.51 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 402.

實例264

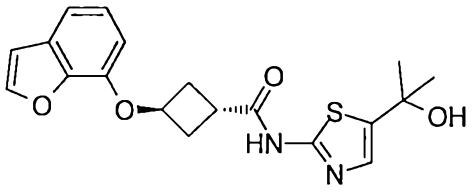
(*反式*)-*N*-(5-乙醯基噻唑-2-基)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 111)(100 mg, 0.43 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU (196 mg, 0.517 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.23 mL, 1.3 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(2-胺基噻唑-5-基)乙酮(67 mg, 0.47 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc 之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(100 mg, 62%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.36-2.45 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.77 (ddd, J = 14, 7, 5 Hz, 2 H), 3.41-3.55 (m, 1 H), 5.03 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.11 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 12.58 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 357.

實例265

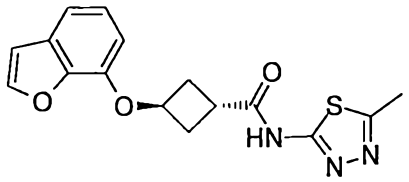
(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)-*N*-(5-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺



將(*反式*)-*N*-(5-乙醯基噻唑-2-基)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷甲醯胺 (實例264)(23 mg, 0.065 mmol)置於THF(5 mL)中於0°C攪拌，並加入3.0 M甲基溴化鎂(0.04 mL, 0.1 mmol)之乙醚溶液。將反應攪拌1 h，以飽和的NH_4Cl水溶液進行驟冷，以EtOAc萃取(3X)，並將有機萃取液以Na_2SO_4乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液梯度溶離純化，得到標題化合物(19 mg, 74%)。^{1}H NMR (CD_3SOCD_3) δ 1.48 (s, 6 H), 2.32-2.50 (m, 2 H), 2.65-2.82 (m, 2 H), 3.40 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 5.03 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 6.71 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.11 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.15-7.28 (m, 2 H), 7.94 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 11.91 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 373.

實例266

(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)-*N*-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)環丁烷甲醯胺

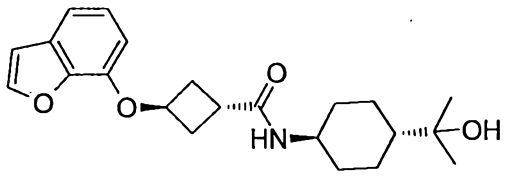


於(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 111)(80 mg, 0.34 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(157 mg, 0.413 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.18 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺(44 mg, 0.38 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以過濾收集所生成的固體。以己烷沖洗此固體，得到標題化合物(80 mg, 68%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.36-2.45 (m, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.74 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.45 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 5.02 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.10 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 12.40 (s, 1 H)；

LC-MS (LC-ES) M+H = 330.

實例267

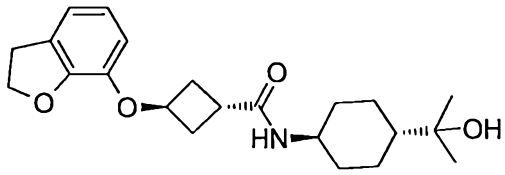
(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 111)(80 mg, 0.34 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(157 mg, 0.413 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.18 mL, 1.0 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(60 mg, 0.38 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(112 mg, 83%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.92-1.16 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.64-1.82 (m, 4 H), 2.21-2.31 (m, 2 H), 2.51-2.61 (m, 2 H), 2.89-3.02 (m, 1 H), 3.36-3.51 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.98 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.84-6.98 (m, 1 H), 7.10 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 372.

實例268

(反式)-3-((2,3-二氫苯并呋喃-7-基)氧基)-N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺

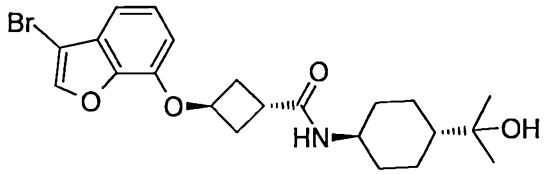


將通入氮氣的(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺(實例 267)(25 mg, 0.067 mmol)和碳上鈀(9 mg, 0.08 mmol)之 EtOH (10 mL)中的混合物於 50 psi 氫氣壓下攪拌 3 天。將反應混合物經由矽藻土塞過濾並濃縮，得到標題化合物(18 mg, 65%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.89-1.14 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.77

(t, *J* = 11 Hz, 4 H), 2.07-2.28 (m, 2 H), 2.38-2.46 (m, 2 H), 2.93 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 3.13 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 3.41 (br s, 1 H), 3.95-4.01 (m, 1 H), 4.40-4.50 (m, 2 H), 4.78 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.54 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.69 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.74-6.81 (m, 1 H), 7.64 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 374.

實例269

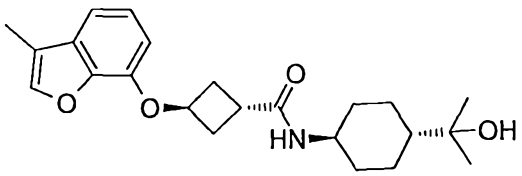
(*反式*)-3-((3-溴苯并呋喃-7-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-((3-溴苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物 112)(100 mg, 0.321 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(147 mg, 0.386 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 0.96 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(51 mg, 0.32 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘次於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(132 mg, 79%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.89-1.18 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.68-1.91 (m, 4 H), 2.23-2.37 (m, 2 H), 2.56-2.64 (m, 2 H), 2.90-3.07 (m, 1 H), 3.43 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 4.98 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J* = 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 450, 452 (Br 模式).

實例270

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-((3-甲基苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷甲醯胺

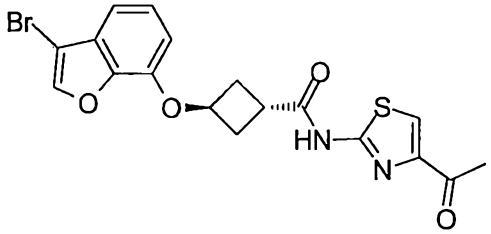


將碳酸銫(109 mg, 0.333 mmol)、(*反式*)-3-((3-溴苯并呋喃-7-基)氧

基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺(實例 269)(50 mg, 0.111 mmol)、三氟(甲基)硼酸鉀(16 mg, 0.13 mmol)和 $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(9 mg, 0.01 mmol)之 THF(2 mL)懸浮液以微波於 120°C 加熱 45 min，於 140°C 加熱 2 h，然後於 170°C 加熱 2 h。將反應混合物經由矽藻土墊過濾，濃縮並於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(3 mg, 5%)。LC-MS (LC-ES) Peak T = 0.81；M+H = 386.

實例271

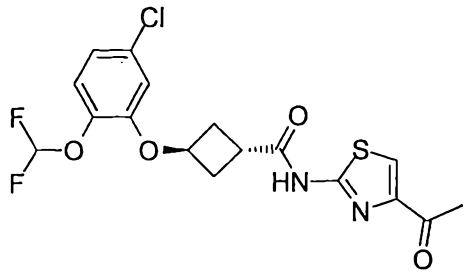
(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-((3-溴苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-((3-溴苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物 112)(100 mg, 0.321 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(147 mg, 0.386 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 0.96 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(2-胺基噻唑-4-基)乙酮(50 mg, 0.35 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(97 mg, 58%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.37-2.44 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.67-2.75 (m, 2 H), 3.42 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 5.03 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 6.82-6.94 (m, 1 H), 7.32-7.41 (m, 1 H), 8.03-8.15 (m, 2 H), 12.50 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 435, 437 (Br 模式).

實例272

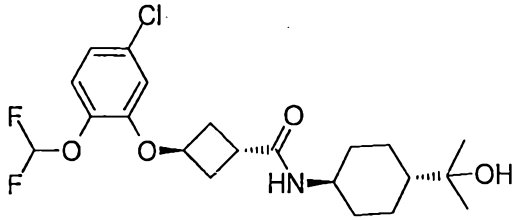
(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸(中間物113)(80 mg, 0.27 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(125 mg, 0.328 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.14 mL, 0.82 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(2-胺基噻唑-4-基)乙酮(39 mg, 0.27 mmol)，並將混合物攪拌 5 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(28 mg, 20%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.22-2.39 (m, 2 H), 2.60-2.69 (m, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 4.89-4.99 (m, 1 H), 6.89-7.09 (m, 3 H), 7.13-7.22 (m, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 12.47 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 417, 419 (Cl 模式).

實例273

(反式)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯氧基)-N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺

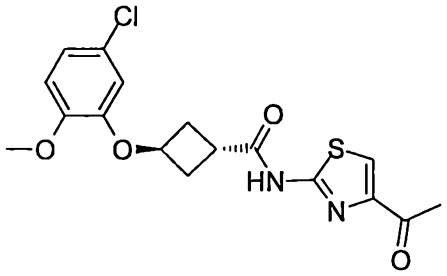


於(*反式*)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸(中間物113)(80 mg, 0.27 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(125 mg, 0.328 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.14 mL, 0.82 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(43 mg, 0.27 mmol)，並將混合物攪拌 5 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(80 mg, 63%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.96-1.22 (m, 5 H), 1.02 (s, 6 H)，1.80 (t, J = 13 Hz, 4 H),

2.13-2.36 (m, 2 H), 2.54-2.63 (m, 2 H), 2.99 (dq, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3.45 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 4.91 (t, *J* = 6.35 Hz, 1 H), 6.90-7.27 (m, 4 H), 7.70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 432, 434 (Cl 模式).

實例274

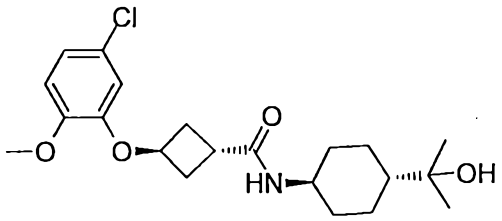
(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(5-氯-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(5-氯-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 114)(80 mg, 0.31 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(141 mg, 0.370 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.16 mL, 0.93 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(2-胺基噻唑-4-基)乙酮(52 mg, 0.37 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(33 mg, 23%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.19-2.35 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.59-2.70 (m 2 H), 3.32-3.42 (m, 1 H), 3.76 (d, *J* = 6 Hz, 3 H), 4.72-4.89 (m, 1 H), 6.72-6.78 (m, 1 H), 6.89-7.01 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 12.46 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 381, 383 (Cl 模式).

實例275

(*反式*)-3-(5-氯-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺

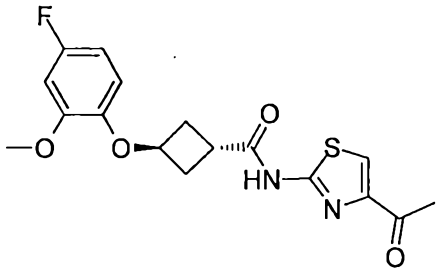


於(*反式*)-3-(5-氯-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 114)(80 mg, 0.31 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(141 mg, 0.37 mmol)和 N,N-

二異丙基乙基胺(0.16 mL, 0.93 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(59 mg, 0.37 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到一油狀物，將其使用 2：1 己烷：DCM 於 18 h 期間緩慢蒸發結晶，得到標題化合物(58 mg, 47%)為白色晶體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.95-1.22 (m, 5 H), 1.02 (s, 6 H), 1.80 (t, *J* = 13 Hz, 4 H), 2.23 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.43-2.52 (m, 2 H), 2.91-3.00 (m, 1 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.01 (s, 1 H), 4.80 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6.91-7.00 (m, 2 H), 7.68 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 396, 398 (Cl 模式).

實例276

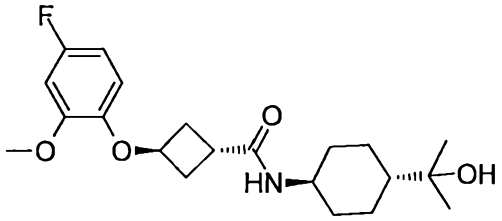
(反式)-N-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 115)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(152 mg, 0.400 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 0.99 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(2-胺基噻唑-4-基)乙酮(57 mg, 0.40 mmol，並將混合物攪拌 3 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(46 mg, 35%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.23-2.38 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.60-2.69 (m, 2 H), 3.35-3.47 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.78 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.58-6.65 (m, 1 H), 6.72-6.78 (m, 1 H), 6.92 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 12.46 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 365.

實例277

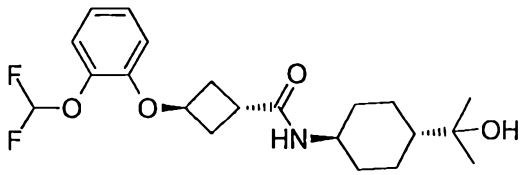
(*反式*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 115)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(152 mg, 0.40 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 0.99 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(63 mg, 0.40 mmol)，並將混合物攪拌 3 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到一油狀物，將其使用 2：1 己烷：DCM 於 18 h 期間緩慢蒸發結晶，得到標題化合物(58 mg, 47%)為白色晶體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.92-1.11 (m, 5 H), 1.02 (s, 6 H), 1.72-1.83 (m, 4 H), 2.12-2.21 (m, 2 H), 2.46 (td, *J* = 6, 4 Hz, 2 H), 2.95 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.43 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 4.73 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.59-6.65 (m, 2 H), 6.88 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 380.

實例278

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺

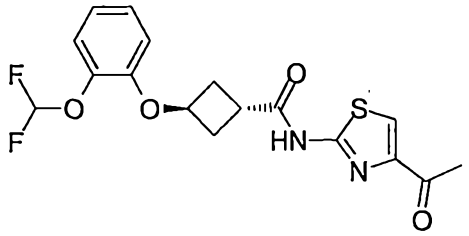


於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 116)(100 mg, 0.321 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(147 mg, 0.386 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 0.97 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(54 mg, 0.34 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並

濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(49 mg, 39%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.95-1.16 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.77 (t, *J* = 12 Hz, 4 H), 2.17-2.23 (m, 2 H), 2.49-2.59 (m, 2 H), 2.88-3.00 (m, 1 H), 3.39-3.47 (m, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 4.84 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.83-6.88 (m, 1 H), 6.88--6.95 (m, 1 H), 7.04 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7.11-7.19 (m, 2 H), 7.70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 398.

實例279

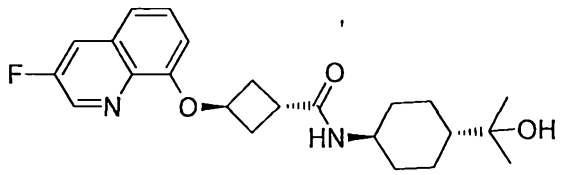
(反式)-N-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 116)(80 mg, 0.310 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 HATU(141 mg, 0.372 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.16 mL, 0.93 mmol)。5 分鐘後，加入 1-(2-胺基噻唑-4-基)乙酮(49 mg, 0.34 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(35 mg, 25%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.28-2.38 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.61-2.65 (m, 2 H), 3.32-3.49 (m, 1 H), 4.82-4.92 (m, 1 H), 6.89-6.95 (m, 2 H), 7.04 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7.12-7.20 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 12.47 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 383.

實例280

(*反式*)-3-((3-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺

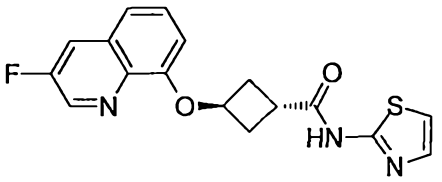


於(*反式*)-3-((3-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物 117)(80 mg,

0.31 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(140 mg, 0.367 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.16 mL, 0.92 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((反式)-4-胺基環己基)丙-2-醇(53 mg, 0.34 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(42 mg, 34%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.97-1.09 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.69-1.80 (m, 4 H), 2.26-2.35 (m, 2 H), 2.56-2.62 (m, 2 H), 3.03 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3.44 (dd, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 5.00 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.90 (dd, *J* = 7, 1 Hz, 1 H), 7.42-7.55 (m, 2 H), 7.70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 8.84 (d, *J* = 3 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

實例281

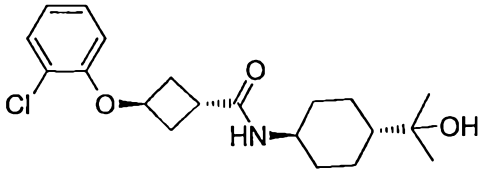
(反式)-3-((3-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺



於(反式)-3-((3-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物 117)(80 mg, 0.31 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(140 mg, 0.367 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.16 mL, 0.92 mmol)。5 分鐘後，加入噻唑-2-胺(37 mg, 0.37 mmol)，並將混合物攪拌 3 h 及倒入水。以過濾收集所生成的固體，得到標題化合物(45 mg, 41%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.45-2.55 (m, 2 H), 2.75-2.82 (m, 2 H), 3.39-3.49 (m, 1 H), 5.06 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7.41-7.54 (m, 3 H), 8.19 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 8.86 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 12.14 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 344.

實例282

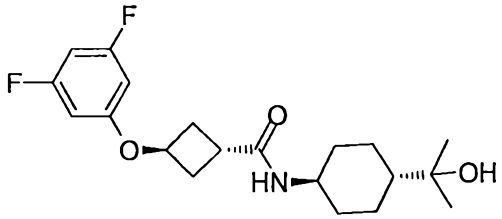
(反式)-3-(2-氯苯氧基)-*N*-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-氯苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 118)(80 mg, 0.35 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(161 mg, 0.424 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.19 mL, 1.1 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(61 mg, 0.39 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(105 mg, 72%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.97-1.15 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.72-1.81 (m, 4 H), 2.19-2.30 (m, 2 H), 2.54 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2.91-3.01 (m, 1 H), 3.38-3.45 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.87 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.81-6.88 (m, 1 H), 6.88-6.93 (m, 1 H), 7.21-7.26 (m, 1 H), 7.39 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 366, 368 (Cl 模式)。

實例283

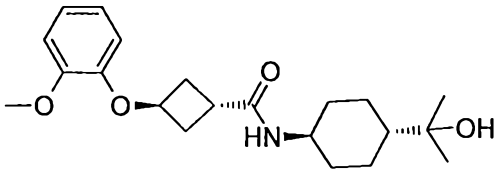
(*反式*)-3-(3,5-二氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(3,5-二氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 119)(80 mg, 0.35 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(160 mg, 0.421 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.18 mL, 1.1 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(61 mg, 0.39 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(78 mg, 59%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.96-1.11 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.78 (t, *J* = 12 Hz, 4 H), 2.13-2.20 (m, 2 H), 2.53 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2.96 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3.42 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.81 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.46-6.55 (m, 2 H), 6.75 (tt, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 368.

實例284

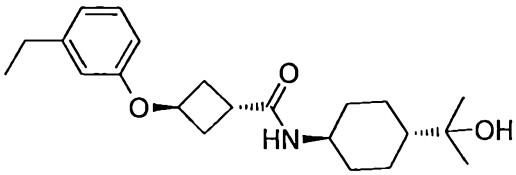
(反式)-N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(2-甲氧基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 120)(80 mg, 0.36 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(164 mg, 0.432 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.19 mL, 1.1 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(62 mg, 0.40 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc:EtOH (3:1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(57 mg, 43%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.95-1.10 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.77 (t, *J* = 12 Hz, 4 H), 2.12-2.20 (m, 2 H), 2.45-2.52 (m., 2 H), 2.94 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.42 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.75 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6.67 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 6.82-6.89 (m, 2 H), 6.93 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 362.

實例285

(*反式*)-3-(3-乙基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺

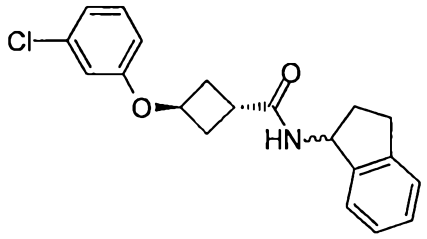


於(*反式*)-3-(3-乙基苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 121)(80 mg, 0.36 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(166 mg, 0.436 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.19 mL, 1.1 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(63 mg, 0.40 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc:EtOH (3:1)之己烷溶液溶離純化，

得到標題化合物(58 mg, 31%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.95-1.15 (m, 8 H), 1.00 (s, 6 H), 1.71-1.82 (m, 4 H), 2.12-2.22 (m, 2 H), 2.46-2.60 (m, 4 H), 2.94 (t, *J* = 4 Hz, 1 H), 3.36-3.48 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.77 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.54-6.62 (m, 2 H), 6.74 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.11-7.18 (m, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 360.

實例286

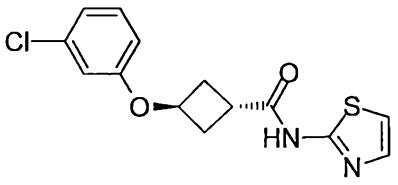
外消旋(*反式*)-3-(3-氯苯氧基)-*N*-(2,3-二氫-1H-茚-1-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(3-氯苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 122)(80 mg, 0.35 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(161 mg, 0.424 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.19 mL, 1.1 mmol)。5 分鐘後，加入 1-胺基二氫茚(0.05 mL, 0.4 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH(3：1)之已烷溶液溶離純化，得到標題化合物(70 mg, 57%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.74 (dd, *J* = 13, 8 Hz, 1 H), 2.14-2.24 (m, 2 H), 2.24-2.36 (m, 1 H), 2.61 (tt, *J* = 8, 4 Hz, 2 H), 2.76-2.82 (m, 1 H), 2.83-2.92 (m, 1 H), 3.05 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 4.88-4.91 (m, 1 H), 5.21-5.30 (m, 1 H), 6.75-6.85 (m, 2 H), 6.95-6.98 (m, 1 H), 7.11-7.19 (m, 3 H), 7.20-7.30 (m, 2 H), 8.22 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 342, 344 (Cl 模式).

實例287

(*反式*)-3-(3-氯苯氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺

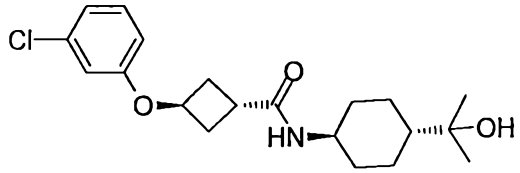


於(*反式*)-3-(3-氯苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 122)(80 mg, 0.35 mmol)

之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(161 mg, 0.424 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.19 mL, 1.1 mmol)。5 分鐘後，加入噻唑-2-胺(35 mg, 0.35 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(70 mg, 57%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.22-2.35 (m, 2 H), 2.66-2.81 (m, 2 H), 3.32-3.44 (m, 1 H), 4.75-4.85 (m, 1 H), 6.72-6.82 (m, 2 H), 6.94-7.00 (m, 1 H), 7.16-7.20 (m, 1 H), 7.21-7.30 (m, 1 H), 7.41-7.45 (m, 1 H), 12.11 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 309, 311 (Cl 模式)。

實例288

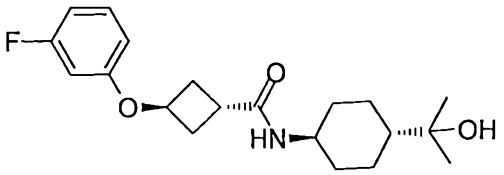
(*反式*)-3-(3-氯苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(3-氯苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 122)(80 mg, 0.35 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(161 mg, 0.424 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.19 mL, 1.1 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(61 mg, 0.39 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(40 mg, 29%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.95-1.10 (m, 5 H), 0.99 (s, 6 H), 1.71-1.81 (m, 4 H), 2.14-2.22 (m, 2 H), 2.47-2.54 (m., 2 H), 2.90-2.98 (m, 1 H), 3.38-3.47 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.76-4.84 (m, 1 H), 6.72-6.77 (m, 1 H), 6.79-6.83 (m, 1 H), 6.94-6.97 (m, 1 H), 7.24-7.29 (m, 1 H), 7.63-7.68 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 366, 368 (Cl 模式)。

實例289

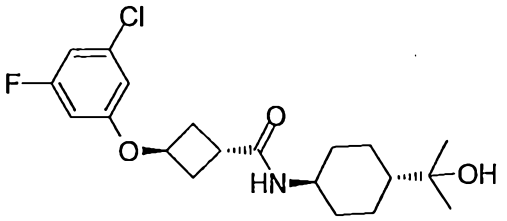
(反式)-3-(3-氟苯氧基)-N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(3-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 123)(80 mg, 0.38 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(174 mg, 0.457 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.20 mL, 1.1 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(66 mg, 0.42 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(105 mg, 70%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.96-1.10 (m, 5 H), 0.99 (s, 6 H), 1.71-1.80 (m, 4 H), 2.18 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.42-2.55 (m., 2 H), 2.95 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.79 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.54-6.61 (m, 2 H), 6.68-6.73 (m, 1 H), 7.21-7.29 (m, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-H = 348.

實例290

(*反式*)-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺

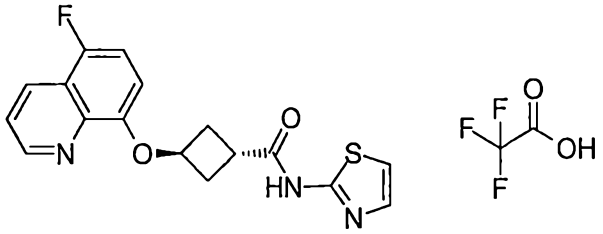


於(*反式*)-3-(3-氟苯氧基)環丁烷羧酸(中間物 124)(80 mg, 0.33 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(145 mg, 0.392 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 0.98 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(57 mg, 0.36 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(63 mg, 41%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.93-1.10 (m, 5 H), 0.99 (s, 6 H), 1.69-1.80 (m, 4 H), 2.18 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.47-2.54 (m., 2 H), 2.95-2.99 (m, 1 H), 3.34-3.43 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.82 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.61-6.70 (m, 2 H), 6.94 (dt, *J* = 9, 2 Hz, 1 H),

7.66 (d, J = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M-OH = 366, 368 (Cl 模式).

實例291

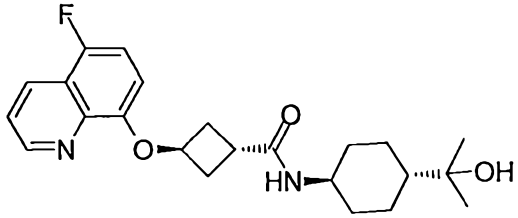
(*反式*)-3-((5-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺, 三氟乙酸鹽



於(*反式*)-3-((5-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物 125)(80 mg, 0.31 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(140 mg, 0.367 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.16 mL, 0.92 mmol)。5 分鐘後，加入噻唑-2-胺(34 mg, 0.34 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100%水中 AcCN 溶液(含 0.1% TFA 添加劑)溶離純化，得到標題化合物(50 mg, 35%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.42-2.49 (m, 2 H), 2.72-2.81 (m, 2 H), 3.40-3.48 (m, 1 H), 5.01-5.09 (m, 1 H), 6.96-7.00 (m, 1 H), 7.19-7.22 (m, 1 H), 7.29-7.35 (m, 1 H), 7.44-7.47 (m, 1 H), 7.67-7.70 (m, 1 H), 8.46-8.49 (m, 1 H), 8.96-8.99 (m, 1 H), 12.15 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 344。

實例292

(反式)-3-((5-氟喹啉-8-基)氧基)-N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺

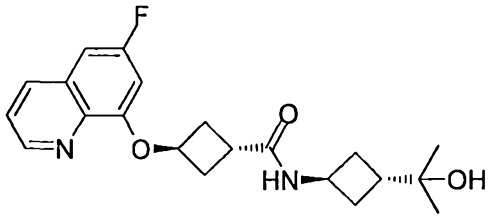


於(*反式*)-3-((5-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物 125)(80 mg, 0.31 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(140 mg, 0.367 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.16 mL, 0.92 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇 (53 mg, 0.34 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入

水及以EtOAc萃取(3X)。將組合的有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(65 mg, 53%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.95-1.11 (m, 5 H), 0.99 (s, 6 H), 1.71-1.83 (m, 4 H), 2.28-2.37 (m, 2 H), 2.55-2.62 (m., 2 H), 2.98-3.03 (m, 1 H), 3.38-3.45 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.94-5.00 (m, 1 H), 6.84-6.90 (m, 1 H), 7.25-7.32 (m, 1 H), 7.61-7.66 (m, 1 H), 7.66-7.71 (m, 1 H), 8.38-8.42 (m, 1 H), 8.92-8.95 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

實例293

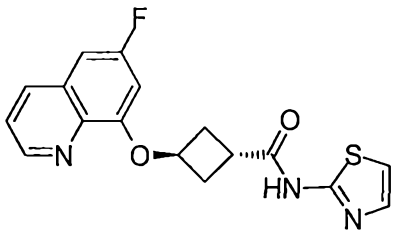
(*反式*)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-((*反式*)-3-(2-羥丙-2-基)環丁基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物 126)(60 mg, 0.23 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(105 mg, 0.276 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.69 mmol)。5分鐘後，加入2-(3-胺基環丁基)丙-2-醇(中間物 127)(33 mg, 0.25 mmol)，並將混合物攪拌12 h，倒入水及以EtOAc萃取(3X)。將組合的有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到順式和反式異構物之混合物，然後進一步於Whelk O管柱上以40% EtOH之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(13 mg, 15%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.03 (s, 6 H), 1.77-1.92 (m, 2 H), 2.13-2.28 (m, 3 H), 2.33-2.42 (m, 2 H), 2.69 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.03-3.17 (m, 1 H), 4.12 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.17 (s, 1 H), 5.05 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.84 (dd, *J* = 11, 3 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 8.30 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 373.

實例294

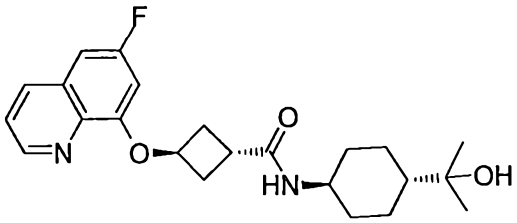
(*反式*)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物 126)(26 mg, 0.10 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(46 mg, 0.12 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.3 mmol)。5 分鐘後，加入噻唑-2-胺(11 mg, 0.11 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(16 mg, 47%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.44-2.51 (m, 2 H), 2.78-2.86 (m, 2 H), 3.41-3.50 (m, 1 H), 5.04-5.11 (m, 1 H), 6.86-6.92 (m, 1 H), 7.20-7.22 (m, 1 H), 7.26-7.31 (m, 1 H), 7.44-7.47 (m, 1 H), 7.53-7.59 (m, 1 H), 8.26-8.29 (m, 1 H), 8.80-8.83 (m, 1 H), 12.11 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 344.

實例295

(反式)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)-N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺

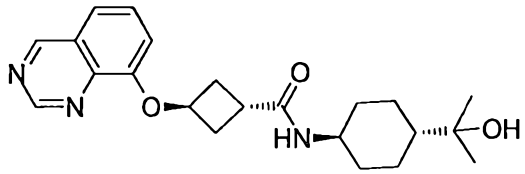


於(*反式*)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)環丁烷羧酸(中間物 126)(60 mg, 0.23 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(105 mg, 0.276 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.69 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(40 mg, 0.25 mmol)，並將混合物攪拌 12 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離

純化，得到標題化合物(72 mg, 79%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.92-1.12 (m, 5 H), 0.99 (s, 6 H), 1.71-1.83 (m, 4 H), 2.30-2.40 (m, 2 H), 2.60-2.69 (m., 2 H), 3.00-3.09 (m, 1 H), 3.41-3.49 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.98-5.03 (m, 1 H), 6.76-6.81 (m, 1 H), 7.21-7.26 (m, 1 H), 7.51-7.56 (m, 1 H), 7.66-7.72 (m, 1 H), 8.21-8.23 (m, 1 H), 8.75-8.80 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

實例296

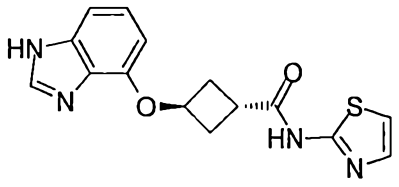
(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(喹唑啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(喹唑啉-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物 128)(100 mg, 0.409 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(195 mg, 0.512 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.22 mL, 1.2 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環己基)丙-2-醇(80 mg, 0.51 mmol)，並將混合物攪拌 18 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-75% EtOAc：EtOH (3：1)之己烷溶液溶離純化，得到標題化合物(72 mg, 46%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.96-1.12 (m, 5 H), 0.99 (s, 6 H), 1.73-1.83 (m, 4 H), 2.29-2.38 (m, 2 H), 2.59-2.67 (m., 2 H), 2.99-3.07 (m, 1 H), 3.39-3.49 (m, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 4.99-5.05 (m, 1 H), 7.16-7.19 (m, 1 H), 7.61-7.66 (m, 2 H), 7.70-7.75 (m, 1 H), 9.23-9.25 (m, 1 H), 9.53 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 384.

實例297

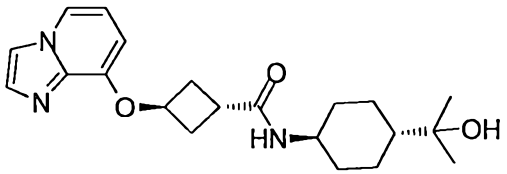
(*反式*)-3-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺, 二-三氟乙酸鹽



於*反式*)-3-(2,3-二胺基苯氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺(中間物130)(26 mg, 0.10 mmol)中加入原甲酸三乙酯(5.00 mL, 30.0 mmol)。將混合物加熱回流 1.5 h 並濃縮。將殘餘物於矽膠上以 0%-60% AcCN 之水溶液(含 0.1% TFA 添加劑)溶離純化，得到標題化合物(11 mg, 23%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.47-2.56 (m, 2 H), 2.78-2.88 (m, 2 H), 3.42-3.50 (m, 1 H), 5.09-5.18 (m, 1 H), 6.89-6.94 (m, 1 H), 7.23-7.26 (m, 1 H), 7.35-7.45 (m, 3 H), 7.48-7.50 (M, 1 H), 9.39 (br s, 1 H), 12.10 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 315.

實例298

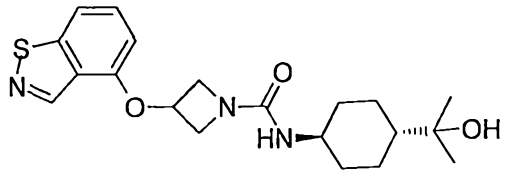
(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環已基)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)環丁烷甲醯胺



於(*反式*)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)環丁烷羧酸(中間物131)(75 mg, 0.32 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中加入 HATU(160 mg, 0.420 mmol)和 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 mL, 0.97 mmol)。5 分鐘後，加入 2-((*反式*)-4-胺基環已基)丙-2-醇(66 mg, 0.42 mmol)，並將混合物攪拌 6 h，倒入水及以 EtOAc 萃取(3X)。將組合的有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將此殘餘物於矽膠上以 0%-100% EtOAc 之己烷溶液溶離純化二次，得到標題化合物(12 mg, 10%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.97-1.12 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.72-1.82 (m, 4 H), 2.34-2.42 (m, 2 H), 2.60-2.69 (m., 2 H), 2.98-3.07 (m, 1 H), 3.39-3.49 (m, 1 H), 5.07-5.16 (m, 1 H), 7.12-7.16 (m, 1 H), 7.27-7.34 (m, 1 H), 7.71-7.76 (m, 1 H), 8.12-8.16 (m, 1 H), 8.32-8.35 (m, 1 H), 8.42-8.47 (m, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 372.

實例299

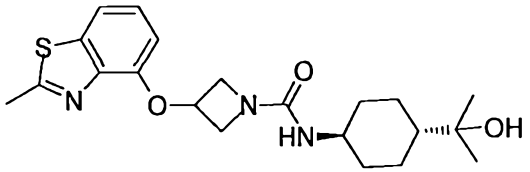
3-(苯并[d]異噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環已基)吖啶-1-甲醯胺



於 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]異噻唑鹽酸鹽(中間物 132)(60 mg, 0.25 mmol)和 4-硝基苯基((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯(80 mg, 0.25 mmol)(中間物 3)之 DCM(2 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.13 mL, 0.74 mmol)。18 h 後，將反應倒入 1 N NaOH 水溶液並以 DCM 萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物於矽膠上以 5%-75% EtOAc：EtOH (3：1)-己烷梯度溶離純化，得到標題化合物(79 mg, 82%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.95-1.20 (m, 5 H), 1.02 (s, 6 H), 1.70-1.88 (m, 4 H), 3.27 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 3.86 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.02 (s, 1 H), 4.25-4.36 (m, 2 H), 5.14-5.27 (m, 1 H), 6.22 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.53 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.14 (d, *J* = 1 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 390.

實例300

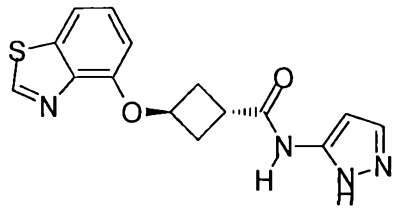
N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-((2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)氧基)吖啶-1-甲醯胺



於 7-(吖啶-3-基氧基)-2-甲基苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物 133)(26 mg, 0.10 mmol)和 4-硝基苯基((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯(33 mg, 0.10 mmol)(中間物 3)之 DMF(2 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.02 mL, 0.1 mmol)。30 min 後，將反應以 MeOH 稀釋並載入半製備式 HPLC(NH_4OH 作為修飾劑)，得到標題化合物(37 mg, 91%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.15 (s, 6 H), 1.17-1.35 (m, 5 H), 1.81-2.06 (m, 4 H), 2.85 (s, 3 H), 3.38-3.46 (m, 1 H)，4.09 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4.41 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5.16-5.32 (m, 1 H), 6.79 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.34 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 404.

實例301

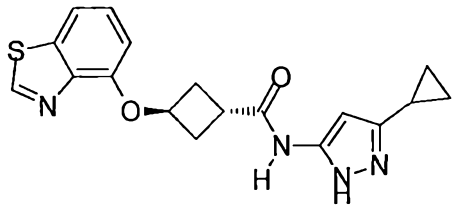
(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1H-吡唑-5-基)環丁烷甲醯胺



於經攪拌、冷卻的(0°C)(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)環丁烷甲醯胺(250 mg, 0.562 mmol, 中間物 134)之四氫呋喃(10 mL)溶液中緩慢地逐滴加入三乙胺(0.094 mL, 0.675 mmol)，接著加入 1M 四丁基氟化銨之四氫呋喃溶液(5.62 mL, 5.62 mmol)。將混合物加熱至 70°C 並攪拌 12 小時。將混合物冷卻至室溫，以冰水(20 mL)稀釋並以乙酸乙酯萃取(3X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑及將剩餘的物質溶於二氯甲烷，預吸附至矽膠上並於矽膠上以 4：1 乙酸乙酯之己烷溶液梯度溶離層析，接著以 4：96 甲醇之二氯甲烷梯度溶離。將適合的溶離份組合並於減壓下蒸發。將剩餘的固體以乙醚清洗並乾燥，得到標題化合物(43 mg, 22%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz CD_3SOCD_3) δ 2.38-2.45 (m, 2 H) 2.71-2.79 (m, 2 H)，3.29-3.40 (m, 1 H), 5.05-5.17 (m, 1 H), 6.55 (br s, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.69 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 10.39 (br s, 1 H), 12.35 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 315。

實例302

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)環丁烷甲醯胺

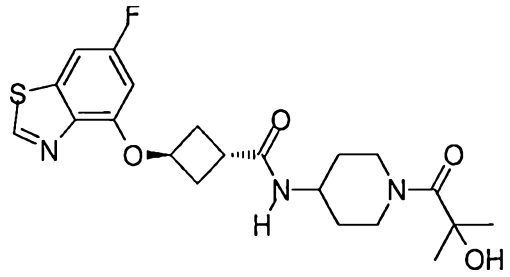


於經攪拌、冷卻的(0°C)(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-環丙基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)環丁烷甲醯胺(220 mg, 0.379 mmol, 中間物135)之四氫呋喃(10 mL)溶液中加入三乙胺

(1.59 mL, 11.4 mmol)，接著加入1M四丁基氟化銨之四氫呋喃溶液(3.79 mL, 3.79 mmol)。將混合物加熱至70°C並攪拌18小時。將混合物冷卻至室溫，以冰冷水(20 mL)稀釋並以乙酸乙酯萃取(4X)。將組合的有機層以冷水、食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑及將剩餘的物質於矽膠上以40%-45%乙酸乙酯之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(50 mg, 35%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.59-0.70 (m, 2 H), 0.85-0.97 (m, 2 H), 1.74-1.91 (m, 1 H), 2.32-2.46 (m, 2 H), 2.60-2.76 (m, 2 H), 3.28-3.35 (m, 1 H) 5.05-5.14 (m, 1 H), 6.23 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 10.30 (br s, 1 H) 12.05 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 355。

實例303

(反式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-N-(1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺

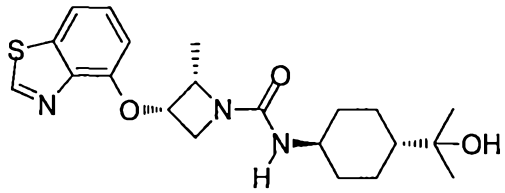


於經攪拌的(反式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羧酸(20 mg, 0.075 mmol, 中間物59)之N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.033 mL, 0.187 mmol)，接著加入1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(28.5 mg, 0.075 mmol)。將混合物攪拌5分鐘及然後加入1-(4-胺基哌啶-1-基)-2-羥基-2-甲基丙-1-酮(13.94 mg, 0.075 mmol, 中間物136)。將生成的混合物攪拌30分鐘，以水稀釋(0.5 mL)並另再攪拌5分鐘。將混合物以甲醇(0.5 mL)稀釋及載入半製備式逆相HPLC(氫氧化銨作為修飾劑)，得到標題化合物(32 mg, 98%)為白色固體。^{1}H NMR (??? MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 (qd, *J* = 12, 4 Hz, 2 H), 1.51 (d, *J* = 1 Hz, 6 H), 1.98-2.14 (m, 2 H), 2.53-2.71 (m, 2 H), 2.77-2.90 (m, 2 H), 2.94-3.19 (m, 3 H), 4.09 (d, *J* = 7 Hz, 1 H),

4.45 (br s, 3 H), 5.17 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.44-5.71 (m, 1 H), 6.57 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.87 (d, *J* = 1 Hz, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 436。

實例304

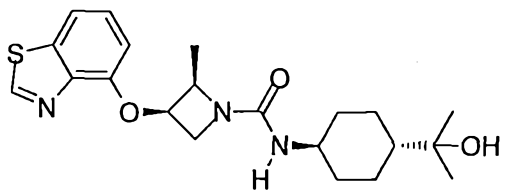
(2S,3S)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-2-甲基吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的4-(((2S,3S)-2-甲基吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(23 mg, 0.090 mmol, 中間物139)之二氯甲烷(2 mL)混合物中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.05 mL, 0.286 mmol)，接著加入4-硝基苯基((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯(30 mg, 0.093 mmol, 中間物5)。將生成的黃色混合物攪拌至隔夜。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以5%-75%乙酸乙酯：乙醇(3：1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析。將適合的溶離份組合並於減壓下蒸發。將剩餘的物質以己烷濕磨並置於真空下，得到標題化合物(32 mg, 89%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.03 (s, 9 H), 1.08-1.21 (m, 3 H), 1.27 (d, *J* = 6 Hz, 3 H), 1.79 (d, *J* = 9 Hz, 4 H), 3.87 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 1 H), 4.00-4.07 (m, 2 H), 4.19 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 1 H), 4.64 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.25 (td, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 6.02 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 404。

實例305

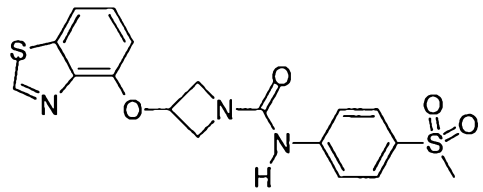
(2R,3R)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-2-甲基吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的4-(((2R,3R)-2-甲基吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(14.4 mg, 0.056 mmol, 中間物140)之二氯甲烷(2 mL)混合物中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.03 mL, 0.172 mmol)，接著加入4-硝基苯基((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲酸酯(20 mg, 0.062 mmol, 中間物5)。將生成的黃色混合物攪拌至隔夜。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以5%-75%乙酸乙酯：乙醇(3：1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析。將適合的溶離份組合並於減壓下蒸發。將剩餘的物質以己烷濕磨並置於真空下，得到標題化合物(13 mg, 57%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.01 (s, 6 H), 0.96-1.18 (s, 5 H), 1.27 (d, *J* = 6 Hz, 3 H), 1.79 (d, *J* = 9 Hz, 4 H), 3.22-3.32 (m, 1 H), 3.87 (dd, *J* = 9, 4.02 Hz, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 4.19 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 1 H), 4.64 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.25 (td, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 6.02 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 404。

實例306

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-(甲基磺醯基)苯基)吖啶-1-甲醯胺

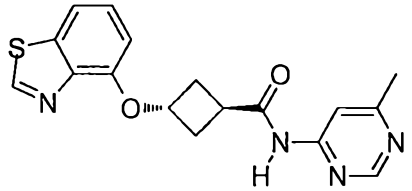


於經攪拌、冷卻的(0°C)4-硝基氯甲酸苯基酯(90 mg, 0.447 mmol)之二氯甲烷(1 mL)溶液中逐滴加入4-(甲基磺醯基)苯胺(70 mg, 0.409 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.401 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液。將混合物攪拌2.5小時及然後逐滴加入4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(100 mg, 0.412 mmol, 中間物28)和N,N-二異丙基乙基胺(0.20 mL, 1.145 mmol)之二氯甲烷(2 mL)混合物。將混合物升溫至室溫並攪拌至隔夜。將混合物倒入1N氫氧化鈉水溶液並以二氯甲烷萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷，並於矽膠上以5%-70%乙酸乙酯：乙醇(3：1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析。將適合的

溶離份組合並於減壓下蒸發。將剩餘的物質以己烷濕磨及經由真空過濾收集固體並於真空乾燥，得到標題化合物(68 mg)。將此物質溶於3：1乙腈-甲醇(4 mL)及進一步藉由逆相HPLC(4X1 mL注射)以含有1%氫氧化銨之20%-90%乙腈：水梯度溶離純化，得到標題化合物(51 mg, 31%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.15 (s, 3 H), 4.08 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4.55 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 2 H), 5.28-5.35 (m, 1 H), 6.91 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.75-7.82 (m, 5 H), 9.10 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 404。

實例307

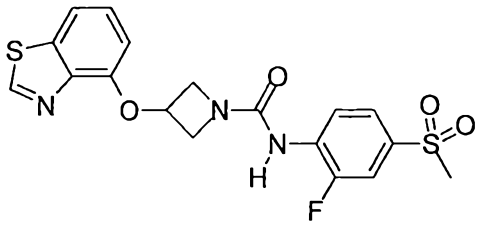
(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(6-甲基嘧啶-4-基)環丁烷甲醯胺



於經攪拌、冷卻的(0°C)(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸 (150 mg, 0.602 mmol, 中間物25)和6-甲基嘧啶-4-胺(65.7 mg, 0.602 mmol)之吡啶(6 mL)溶液中加入氧氯化磷(V)(0.168 mL, 1.81 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌16小時。將混合物以冰冷水(25 mL)稀釋並以二氯甲烷萃取(2X)。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發至乾。將粗產物藉由製備式TLC以1：9甲醇：二氯甲烷溶離純化，得到不純的物質(55 mg)。將此物質藉由逆相HPLC以乙腈之水溶液(碳酸氫銨修飾劑)溶離純化，得到標題化合物(10 mg, 4.8%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.41 (s, 3 H), 2.42-2.52 (m, 2 H), 2.71 - 2.89 (m, 2 H), 3.45-3.52 (m, 1 H), 5.05-5.13 (m, 1 H), 6.86 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.70 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.73 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 10.83 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 341。

實例308

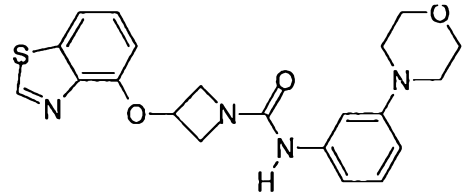
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(2-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的三光氣(30 mg, 0.101 mmol)之二氯甲烷(1 mL)溶液中於5分鐘內逐滴加入2-氟-4-(甲基磺醯基)苯胺(60 mg, 0.317 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.401 mmol)之二氯甲烷(1 mL)混合物。將混合物另再攪拌10分鐘及然後一次加入4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(75 mg, 0.309 mmol, 中間物28)和N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.687 mmol)之二氯甲烷(1 mL)混合物。攪拌至隔夜後，將混合物以二氯甲烷稀釋，以1N鹽酸水溶液、食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷，並於矽膠上以5%-75%乙酸乙酯：乙醇(3：1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(81 mg, 62%)為黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.23 (s, 3 H), 4.12 (dd, J = 10, 3 Hz, 2 H), 4.57 (dd, J = 10, 7 Hz, 2 H), 5.28-5.35 (m, 1 H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 7.75-7.80 (m, 2 H), 8.09 (t, J = 8 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 422。

實例309

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-嗎福啉基苯基)吖啶-1-甲醯胺

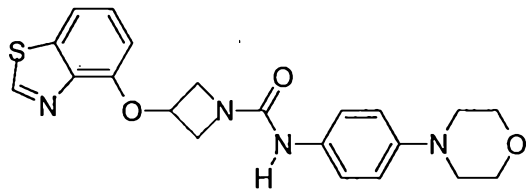


於經攪拌的三光氣(30 mg, 0.101 mmol)之二氯甲烷(1 mL)溶液中於5分鐘內逐滴加入3-嗎福啉并苯胺(60 mg, 0.337 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.401 mmol)之二氯甲烷(1 mL)混合物。將混合物另再攪拌10分鐘及然後一次加入4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(75 mg, 0.309 mmol, 中間物28)和N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.687 mmol)之二氯甲烷(1 mL)混合物。混合物變成懸浮液並攪拌至隔夜。將

懸浮液過濾及以二氯甲烷清洗所收集的固體並真空乾燥，得到標題化合物(34 mg, 27%)為白色固體。將濾液於減壓下蒸發至乾並將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷，及於矽膠上以5%-70%乙酸乙酯：乙醇(3：1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析，得到另外的標題化合物(43 mg, 34%)為米色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.07-3.12 (m, 4 H), 3.74-3.78 (m, 4 H), 4.02 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.49 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5.26-5.32 (m, 1 H), 6.63 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.03-7.08 (m, 1 H), 7.09-7.15 (m, 1 H), 7.23 (br s, 1 H), 7.43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 411。

實例310

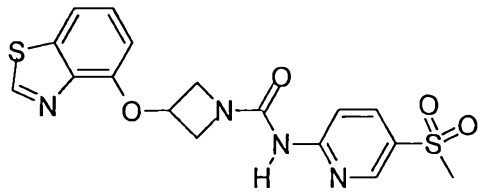
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-嗎福啉基苯基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的三光氣(30 mg, 0.101 mmol)之二氯甲烷(1 mL)溶液中於5分鐘內逐滴加入4-嗎福啉并苯胺(60 mg, 0.337 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.401 mmol)之二氯甲烷(1 mL)混合物。將混合物另再攪拌30分鐘及然後一次加入4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(75 mg, 0.309 mmol, 中間物28)和N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.687 mmol)之二氯甲烷(1 mL)混合物。混合物變成懸浮液並攪拌至隔夜。將懸浮液過濾及以二氯甲烷清洗所收集的固體並真空乾燥，得到標題化合物(47 mg, 37%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.99-3.03 (m, 4 H), 3.70-3.75 (m, 4 H), 3.99 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.5 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5.25-5.31 (m, 1 H), 6.83-6.91 (m, 4 H), 7.35 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 411。

實例311

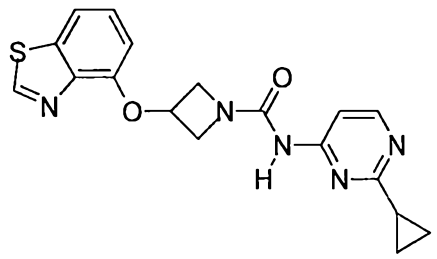
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的三光氣(30 mg, 0.101 mmol)之二氯甲烷(1 mL)溶液中於5分鐘內逐滴加入5-(甲基磺醯基)吡啶-2-胺(55 mg, 0.319 mmol)和N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.401 mmol)之二氯甲烷(1 mL)混合物。將混合物另再攪拌30分鐘及然後一次加入4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(75 mg, 0.309 mmol, 中間物28)和N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.687 mmol)之二氯甲烷(1 mL)混合物。將混合物攪拌至隔夜及然後於減壓下蒸發。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以5%-70%乙酸乙酯：乙醇(3：1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(44 mg, 35%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.24 (s, 3 H), 4.08 (br d, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.56 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H), 5.24-5.30 (m, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8.18 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8.69 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 10.04 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 405。

實例312

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(2-環丙基嘧啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺

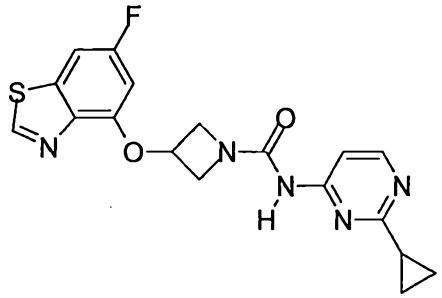


於經攪拌、冷卻的(0°C)4-硝基氯甲酸苯基酯(112 mg, 0.555 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中加入2-環丙基嘧啶-4-胺(50 mg, 0.370 mmol)，接著加入吡啶(1 mL, 12.36 mmol)。讓混合物於3小時內緩慢升溫至室溫。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)並加入4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑三氟乙酸鹽(118 mg, 0.370 mmol, 中間物28C)。將混合物攪拌1小時，以水進行驟冷，以甲醇稀釋，並藉由逆相HPLC以乙腈：水(氫氧化銨作為修飾劑)梯度溶離純化，得到標題化合

物(74 mg, 54%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96-1.15 (m, 4 H), 2.04-2.23 (m, 1 H), 4.42 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4.62 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H), 5.38 (tt, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.96 (br s, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 368。

實例313

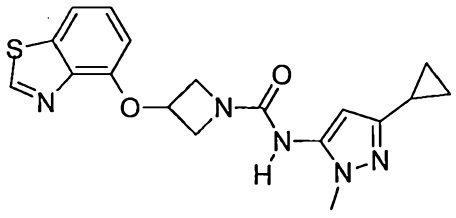
N-(2-環丙基嘧啶-4-基)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌、冷卻的(0°C)4-硝基氯甲酸苯基酯(112 mg, 0.555 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中加入2-環丙基嘧啶-4-胺(50 mg, 0.370 mmol)，接著加入吡啶(1 mL, 12.36 mmol)。讓混合物於3小時內緩慢升溫至室溫。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)並加入4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑三氟乙酸鹽(118 mg, 0.370 mmol, 中間物28C)。將混合物攪拌1小時，以水進行驟冷，以甲醇稀釋，並藉由逆相HPLC以乙腈：水(氫氧化銨作為修飾劑)梯度溶離純化，得到標題化合物(95 mg, 66%)為淡黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93-1.14 (m, 4 H), 1.99-2.20 (m, 1 H), 4.40 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4.54-4.74 (m, 2 H), 5.36 (ddd, *J* = 6, 4, 2 Hz, 1 H), 6.54 (dd, *J* = 10, 2 Hz, 1 H), 6.86 (br s, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 386。

實例314

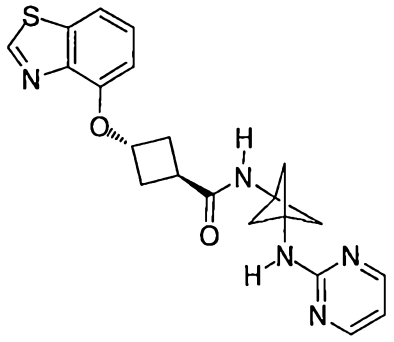
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(75 mg, 0.309 mmol, 中間物28)之二氯甲烷(3 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.16 mL, 0.916 mmol)，接著加入4-硝基苯基(3-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺甲酸酯(115 mg, 0.301 mmol, 中間物141)。將生成的黃色混合物攪拌至隔夜。將混合物倒入1N氫氧化鈉水溶液並以二氯甲烷萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以5%-100%乙酸乙酯：乙醇(3：1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(34 mg)純度71%。將此物質藉由逆相HPLC以20%-95%乙腈：水(0.1%氫氧化銨修飾劑)梯度溶離再純化，得到標題化合物(21 mg, 18%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.55-0.60 (m, 2 H), 0.77-0.82 (m, 2 H), 1.72-1.80 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 4.00 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4.47 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 2 H), 5.27-5.33 (m, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 370。

實例315

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-(嘧啶-2-基胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環丁烷-1-甲醯胺

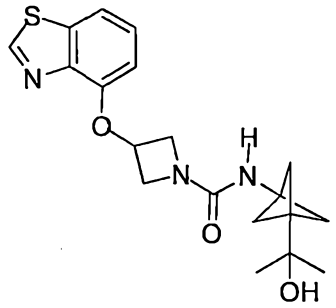


於經攪拌的(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷羧酸(21 mg, 0.084 mmol, 中間物25)和N1-(嘧啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1,3-二胺鹽酸鹽(17.9 mg, 0.084 mmol, 中間物142)之N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.044 mL, 0.253 mmol)，接著加入50%重量比的2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(T3P)之乙酸乙酯溶液(0.054 mL, 0.084 mmol)。將混合物攪拌20分鐘後，以水進行

驟冷，載入半製備式HPLC並以乙腈：水梯度(氫氧化銨修飾劑)溶離純化，得到標題化合物(16.8 mg, 49%產率)為淡黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.52 (s, 6 H), 2.58-2.73 (m, 2 H), 2.87 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 5.24 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 3.04 (s, 1 H), 5.79 (br s, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 6.63 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.36 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.32 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 8.94 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 408。

實例316

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-(2-羥丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)吖啶-1-甲醯胺

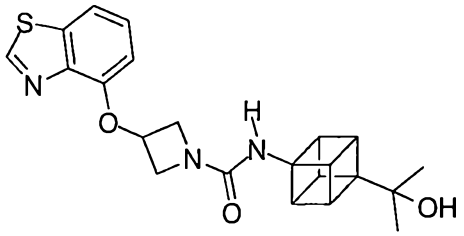


於經攪拌、冷卻的(0°C)4-硝基氯甲酸苯基酯(35 mg, 0.174 mmol)和2-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽(25 mg, 0.177 mmol, 中間物143)之二氯甲烷(1 mL)溶液中加入吡啶(0.50 mL, 6.18 mmol)。讓混合物緩慢升溫至室溫，同時攪拌至隔夜。於減壓下移除溶劑並將剩餘的物質溶於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)。於該攪拌中的混合物中加入4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(40 mg, 0.165 mmol, 中間物28)。將混合物攪拌30分鐘及然後加入N,N-二異丙基乙基胺(0.10 mL, 0.573 mmol)。攪拌1小時後，將混合物倒入1N氫氧化鈉水溶液並以二氯甲烷萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以0%-75%乙酸乙酯：乙醇(3：1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(22 mg, 36%)為白色固體。^{1}H NMR (400, MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.04 (s, 6 H), 1.75 (s, 6 H), 3.82 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.11 (s, 1 H), 4.30 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5.21 (t, *J* = 4 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；

LC-MS (LC-ES) M+H = 374。

實例317

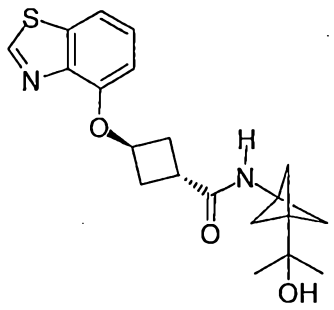
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-(2-羥丙-2-基)立方烷-1-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌、冷卻的(0°C)4-硝基氯甲酸苯基酯(40 mg, 0.198 mmol)和(4-胺基立方烷-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽(43 mg, 0.201 mmol, 中間物144)之二氯甲烷(1 mL)溶液中加入吡啶(0.50 mL, 6.18 mmol)。讓混合物緩慢升溫至室溫，同時攪拌5小時。於此混合物中加入4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(42 mg, 0.173 mmol, 中間物28)，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.10 mL, 0.573 mmol)。攪拌至隔夜後，將混合物倒入1N氫氧化鈉水溶液並以二氯甲烷萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以5%-75%乙酸乙酯：乙醇(3：1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(12.3 mg, 17%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.63 (s, 6 H), 2.90 (t, *J* = 6 Hz, 3 H), 3.22-3.27 (m, 3 H), 3.84 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.31 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5.07 (s, 1 H), 5.19-5.25 (m, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 410。

實例318

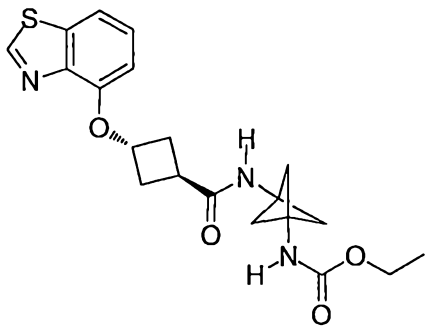
(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-(2-羥丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環丁烷-1-甲醯胺



於經攪拌、冷卻的(0°C)(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷-1-羧酸 (60 mg, 0.241 mmol, 中間物25)和2-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽(30 mg, 0.169 mmol, 中間物143)之N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.075 mL, 0.429 mmol)，接著加入50%重量比的2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(T3P)之乙酸乙酯溶液(0.25 mL, 0.420 mmol)。讓混合物於3小時內緩慢升溫至室溫。混合物的LCMS分析顯示反應完全。將另外的T3P溶液(0.125 mL, 0.21 mmol)加到混合物中並持續攪拌至隔夜。將混合物倒入1N氫氧化鈉水溶液及以乙酸乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以5%-75%乙酸乙酯：乙醇(3：1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(36 mg, 57%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.05 (s, 6 H), 1.81 (s, 6 H), 2.28-2.37 (m, 2 H), 2.62 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 3.02 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 4.16 (s, 1 H), 5.04 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 373。

實例319

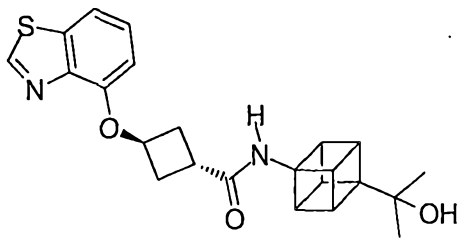
(3-((反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷-1-甲醯胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸乙酯



於經攪拌、冷卻的(0°C)(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷-1-羧酸(42 mg, 0.168 mmol, 中間物25)和(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸乙酯鹽酸鹽(30 mg, 0.145 mmol, 中間物145)之N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.075 mL, 0.429 mmol)，接著加入50%重量比的2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(T3P)之乙酸乙酯溶液(0.25 mL, 0.420 mmol)。讓混合物升溫至室溫並攪拌至隔夜。混合物的LCMS分析顯示反應完全。將另外的T3P溶液(0.125 mL, 0.21 mmol)加到混合物中並持續攪拌1小時。將混合物倒入1N氫氧化鈉水溶液及並以乙酸乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以5%-75%乙酸乙酯：乙醇(3：1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(46 mg, 79%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.15 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2.15 (s, 6 H), 2.29-2.38 (m, 2 H), 2.58-2.66 (m, 2 H), 3.03 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3.97 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 5.04 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.83 (br s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 402.

實例320

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-(2-羥丙-2-基)立方烷-1-基)環丁烷-1-甲醯胺

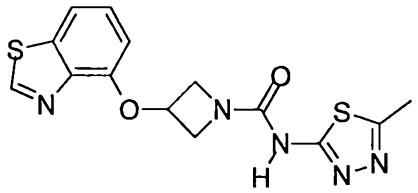


於經攪拌、冷卻的(0°C)(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷-1-羧酸 (35 mg, 0.140 mmol, 中間物25)和(4-胺基立方烷-1-基)丙-2-醇鹽酸鹽(30 mg, 0.140 mmol, 中間物144)之N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.07 mL, 0.401 mmol)，接著加入50%重量比的2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(T3P)之乙酸乙酯溶液(0.20 mL, 0.336 mmol)。讓混合物緩慢升溫至室溫，同時

攪拌至隔夜。將混合物倒入1N氫氧化鈉水溶液並以乙酸乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以%-75%乙酸乙酯：乙醇(3：1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(35 mg, 61%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.65 (s, 6 H), 2.31-2.39 (m, 2 H), 2.56-2.66 (m, 4 H), 2.93-2.98 (m, 2 H), 3.06 (td, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3.27-3.31 (m, 2 H), 5.05 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.13 (s, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 409。

實例321

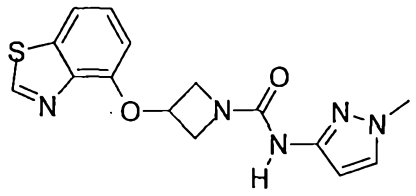
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌、冷卻的(0°C)4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑三氟乙酸鹽(50 mg, 0.150 mmol, 中間物28C)之乙腈(4 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.105 mL, 0.599 mmol)。將混合物攪拌10分鐘及然後加入(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺甲酸苯基酯(42.3 mg, 0.180 mmol, 中間物146)。讓混合物升溫至室溫並攪拌16小時。於減壓下移除溶劑，得到55 mg的粗物質。重複此反應(中間物28C (150 mg)和中間物146 (127 mg))得到175 mg的粗物質。將二批的粗物質(230 mg)組合，溶於1：9甲醇：二氯甲烷，預吸附至中性氧化鋁上並藉由矽膠層析以1：1乙酸乙酯之己烷溶液梯度溶離純化，接著5：95甲醇之二氯甲烷溶液梯度，得到標題化合物(121 mg, 61%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.55 (s, 3 H), 3.98-4.19 (m, 2 H), 4.56 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H), 5.21-5.38 (m, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.71-7.84 (m, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 11.29 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 348。

實例322

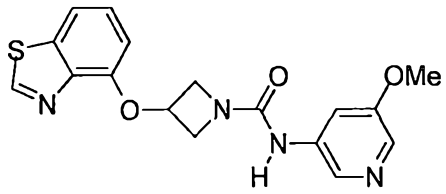
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌、冷卻的(0°C)4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑三氟乙酸鹽(700 mg, 3.30 mmol, 中間物28C)之四氫呋喃(50 mL)溶液中加入三乙胺(1.84 mL, 13.2 mmol)。將混合物攪拌5分鐘及然後加入(1-甲基-1H-吡唑-3-基)胺甲酸苯基酯(500 mg, 0.920 mmol, 中間物147)。讓混合物升溫至室溫及然後於75°C加熱18小時。將混合物以冰冷水進行驟冷並以乙酸乙酯萃取(3X)。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥及過濾。於減壓下移除溶劑及將剩餘的物質於矽膠上以5：95 甲醇：二氯甲烷梯度溶離層析，得到標題化合物(80 mg, 7%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.70 (s, 3 H), 3.97 (dd, J = 9, 3 Hz, 2 H), 4.32-4.48 (m, 2 H), 5.16-5.34 (m, 1 H), 6.27 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.32-7.52 (m, 2 H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 330。

實例323

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-甲氧基吡啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺

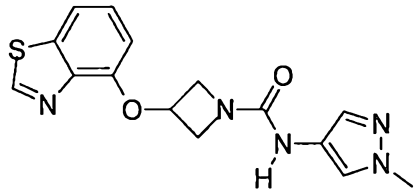


於經攪拌、冷卻的(0°C)(5-甲氧基吡啶-3-基)胺甲酸苯基酯(100 mg, 0.300 mmol, 中間物148)之四氫呋喃(6 mL)溶液中加入三乙胺(0.167 mL, 1.20 mmol)。將混合物攪拌5分鐘及然後加入4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑 三氟乙酸鹽 (91 mg, 0.270 mmol, 中間物28C)。讓混合物升溫至室溫及然後於80°C加熱16小時。將混合物以水進行驟冷並以乙酸乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥及過濾。於減壓下移除溶劑並將剩餘的物質溶於二氯甲烷，預吸附至矽膠上並於矽膠上以1：9 甲醇-二氯甲烷梯度溶離層析及然後藉由逆相HPLC以乙腈之水溶液(碳酸氫銨修飾劑)溶離，得到標題化合物(60 mg, 56%)為白色固體。^{1}H

NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.78 (s, 3 H), 4.06 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4.52 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 2 H), 5.28-5.37 (m, 1 H), 6.91 (d, *J* = 8 Hz, 1 H)，7.42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.63 (t, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7.9 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 8.3 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8.8 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 357。

實例324

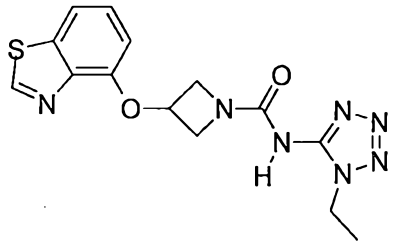
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌、冷卻的(0°C)4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑三氟乙酸鹽(300 mg, 0.85 mmol, 中間物28C)之乙腈(10 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.149 mL, 0.85 mmol)。將混合物攪拌10分鐘及然後加入(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺甲酸苯基酯(200 mg, 0.57 mmol, 中間物149)。讓混合物升溫至室溫並攪拌16小時。將混合物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥,並過濾。於減壓下移除溶劑並將剩餘的物質溶於二氯甲烷，預吸附至矽膠上並於矽膠上以1：9甲醇：二氯甲烷梯度溶離層析，得到標題化合物(80 mg, 28%)為棕色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.75 (s, 3 H), 3.96 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4.42 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H) 5.24-5.32 (m, 1 H)，6.88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H)，7.64 (s, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 330。

實例325

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-乙基-1H-四唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺

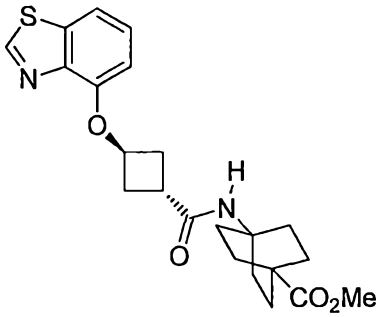


於經攪拌的常溫4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑三氟乙酸鹽(200 mg,

0.618 mmol, 中間物28C)之二氯甲烷(20 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.216 mL, 1.24 mmol)，接著加入(1-乙基-1H-四唑-5-基)胺甲酸苯基酯(224 mg, 0.742 mmol, 中間物150)。將混合物攪拌16小時。於減壓下移除溶劑並將剩餘的物質藉由逆相HPLC以乙腈之水溶液(碳酸氫銨修飾劑)溶離純化，得到標題化合物(90 mg, 42%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.49 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 4.04 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4.50 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 2 H), 4.59 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 5.21-5.36 (m, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 9.77 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 346.

實例326

4-((反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷-1-甲醯胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯-

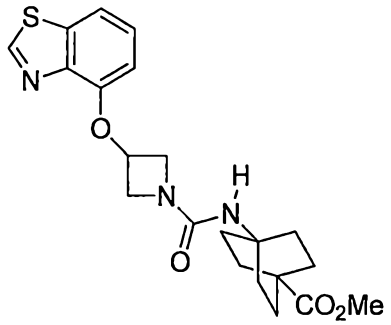


於經攪拌、冷卻的(0°C)(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷-1-羧酸 (100 mg, 0.401 mmol, 中間物25)和4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(75 mg, 0.409 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.25 mL, 1.431 mmol)，接著加入50% 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(T3P)之乙酸乙酯溶液(0.75 mL, 1.260 mmol)。讓混合物緩慢升溫至室溫，同時攪拌2小時，以飽和的碳酸氫鈉水溶進行驟冷，並以二氯甲烷萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥及過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以5%-70%乙酸乙酯：乙醇(3：1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(120 mg, 72%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.73-1.89 (m, 12 H), 2.27-2.35 (m, 2 H), 2.54-2.61 (m, 2 H), 3.07 (tt, *J* = 9., 5 Hz, 1 H), 3.57 (s,

3 H), 5.03 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.25 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 415。

實例327

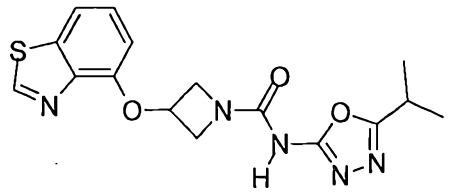
4-(3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯



於經攪拌、冷卻的(0°C)4-硝基氯甲酸苯基酯(115 mg, 0.571 mmol)和4-胺基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(100 mg, 0.546 mmol)之二氯甲烷(3 mL)溶液中加入吡啶(1.20 mL, 14.8 mmol)。將混合物攪拌2小時及然後加入4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(120 mg, 0.494 mmol, 中間物28)，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.30 mL, 1.72 mmol)。攪拌至隔夜後，將混合物倒入1N氫氧化鈉水溶液並以二氯甲烷萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於最小量的二氯甲烷並於矽膠上以5%-50%乙酸乙酯：乙醇(3：1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(95 mg, 46%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.78 (q, J = 9 Hz, 12 H), 3.56 (s, 3 H), 3.82 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.27 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 5.18 (td, J = 7, 3 Hz, 1 H), 5.80 (s, 1 H), 6.84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.73-7.77 (m, 1 H), 9.30 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 416。

實例328

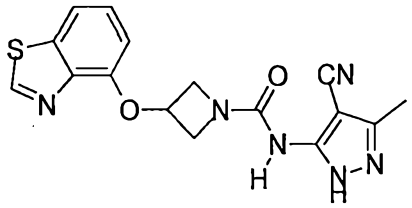
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌的4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑三氟乙酸鹽(170 mg, 0.488 mmol, 中間物28C)之四氫呋喃(8 mL)溶液中加入三乙胺(0.272 mL, 1.95 mmol)和(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺甲酸苯基酯(180 mg, 0.248 mmol, 中間物151)。將混合物於70°C加熱並攪拌16小時。將混合物以水進行驟冷並以乙酸乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑及將粗物質藉由逆相HPLC以乙腈之水溶液(碳酸氫銨修飾劑)溶離純化，得到標題化合物(15 mg, 8%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.26 (d, J = 7 Hz, 6 H), 3.05-3.17 (m, 1 H), 4.05 (dd, J = 9, 2 Hz, 2 H), 4.47-4.61 (m, 2 H), 5.26-5.35 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 10.36 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 360。

實例329

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-氰基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺

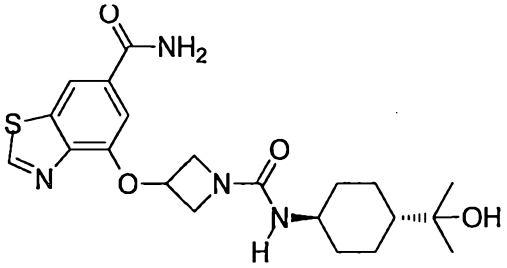


於經攪拌的4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑三氟乙酸鹽(178 mg, 0.534 mmol, 中間物28C)之四氫呋喃(8 mL)溶液中加入三乙胺(0.149 mL, 1.07 mmol)和(4-氰基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)胺甲酸苯基酯(245 mg, 0.267 mmol, 中間物152)。將混合物於70°C加熱並攪拌16小時。將混合物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥及過濾。於減壓下移除溶劑。將粗物質溶於二氯甲烷，預吸附至矽膠上並於矽膠上以1：9甲醇：二氯甲烷梯度溶離層析及然後進一步藉由逆相HPLC以乙腈之水溶液(碳酸氫銨修飾劑)溶離純化，得到標題化合物(22 mg, 23%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.26 (s, 3

H), 3.99 (dd, J = 10, 4 Hz, 2 H), 4.45 (dd, J = 10, 7 Hz, 2 H), 5.20-5.34 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 11.45 (br s, 2 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 355。

實例330

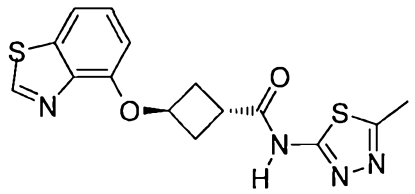
4-((1-(((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲醯基)吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑-6-甲醯胺



於經攪拌的 4-((1-(((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲醯基)吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑-6-羧酸(45 mg, 0.104 mmol, 中間物 153)之 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液中加入 1-羥基苯并三唑水合物(22 mg, 0.144 mmol)、氯化銨(20 mg, 0.374 mmol)及 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(28 mg, 0.146 mmol)，接著加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.10 mL, 0.573 mmol)。將混合物攪拌至隔夜，倒入 1N 鹽酸水溶液並以乙酸乙酯萃取(2X)。將組合的有機層以 1N 氫氧化鈉水溶液、食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑。將粗物質藉由逆相 HPLC 以 10%-50%乙腈之水溶液(氫氧化銨修飾劑)溶離純化，得到標題化合物(2.5 mg, 5.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.12-1.33 (m, 10 H), 1.85-2.02 (m, 5 H), 3.46 (br s, 1 H), 3.62 (s, 1 H), 4.11 (dd, J = 10, 4 Hz, 2 H), 4.47 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 5.32-5.38 (m, 1 H), 6.30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 1 Hz, 1 H), 9.36 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 433。

實例331

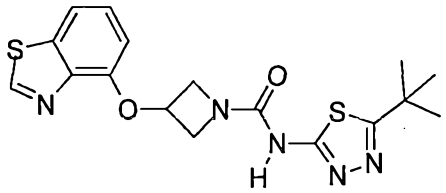
(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)環丁烷-1-甲醯胺



於經攪拌的(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷-1-羧酸(50 mg, 0.201 mmol, 中間物25)和5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺(25 mg, 0.217 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.125 mL, 0.716 mmol)，接著加入50% 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(T3P)之乙酸乙酯溶液(0.25 mL, 0.424 mmol)。將混合物攪拌2小時，以飽和的碳酸氫鈉水溶液進行驟冷並以二氯甲烷萃取(2X)。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥及過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質以含有小量乙酸乙酯之己烷濕磨，經由真空過濾收集並置放於真空中，得到標題化合物(41 mg, 59%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.40-2.54 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.80 (qd, *J* = 7, 5 Hz, 2 H), 3.50 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 5.10 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 12.46 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 347。

實例332

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-(第三丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺

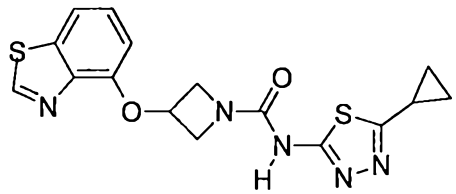


於經攪拌、冷卻的(0°C)4-硝基氯甲酸苯基酯(50 mg, 0.248 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中加入 5-(第三丁基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(40 mg, 0.254 mmol)，接著加入吡啶(0.50 mL, 6.18 mmol)。讓混合物緩慢升溫至室溫，同時攪拌 4 小時。將 4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(50 mg, 0.206 mmol, 中間物 28)加到混合物中，接著加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.687 mmol)。混合物立即轉變為明亮的黃色並將其攪拌 2.5 小時。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於含有小量甲醇之乙腈

中並藉由逆相層析使用 C18 矽氧管柱以 5%：90%乙腈：水(0.1%氫氧化銨)梯度溶離層析，得到標題化合物(47 mg, 59%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.38 (s, 9 H), 4.09 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.53-4.60 (m, 2 H), 5.28-5.34 (m, 1 H), 6.89 (d, *J* = 85 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 11.39 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 390。

實例333

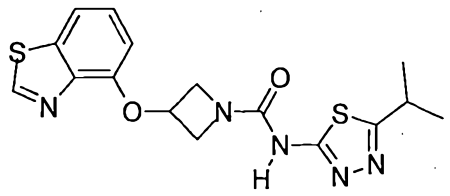
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌、冷卻的(0°C)4-硝基氯甲酸苯基酯(55 mg, 0.273 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中加入5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-胺(40 mg, 0.283 mmol)，接著加入吡啶(0.50 mL, 6.18 mmol)。讓混合物緩慢回溫至室溫同時攪拌1.5小時。將4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(50 mg, 0.206 mmol, 中間物28)加到混合物中，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.687 mmol)。混合物立即轉變為明亮的黃色並將其攪拌1小時。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於含有小量甲醇之乙腈中並藉由逆相層析使用C18矽氧管柱以5%-70%乙腈：水(0.1% 氫氧化銨)梯度溶離層析，得到標題化合物(35 mg, 45%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.91-0.97 (m, 2 H), 1.06-1.13 (m, 2 H), 2.28-2.37 (m, 1 H), 4.09 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.53-4.60 (m, 2 H), 5.27-5.33 (m, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 11.35 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 374。

實例334

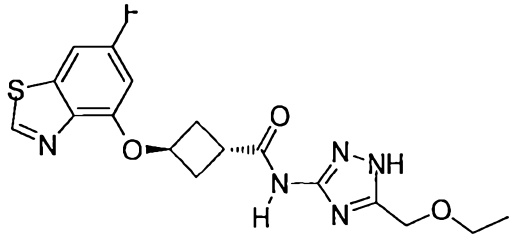
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-異丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌、冷卻的(0°C)4-硝基氯甲酸苯基酯(55 mg, 0.273 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中加入5-異丙基-1,3,4-噻二唑-2-胺(40 mg, 0.279 mmol)，接著加入吡啶(0.50 mL, 6.18 mmol)。讓混合物緩慢升溫至室溫，同時攪拌1.5小時。將4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(50 mg, 0.206 mmol, 中間物28)加到混合物中，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.687 mmol)。混合物立即轉變為明亮的黃色並將其攪拌1小時。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於含有小量甲醇之乙腈中並藉由逆相層析使用C18矽氧管柱以5%-70%乙腈：水(0.1%氫氧化銨)梯度溶離層析，得到淡粉紅色固體。將此物質溶於含有小量甲醇之二氯甲烷中並於矽膠上以10%-75%乙酸乙酯：乙醇(3：1 v/v)之己烷溶液梯度溶離層析，得到標題化合物(37 mg, 48%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.32 (d, J = 7 Hz, 6 H), 3.27 (dt, J = 13, 7 Hz, 1 H), 4.09 (d, J = 7 Hz, 2 H), 4.53-4.61 (m, 2 H), 5.27-5.34 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 11.36 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 376。

實例335

(反式)-N-(5-(乙氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷甲醯胺

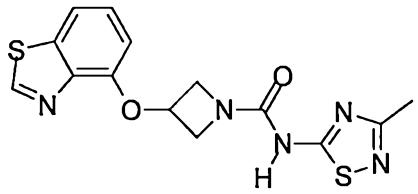


於經攪拌、冷卻的(0°C)(反式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羧酸 (100 mg, 0.355 mmol, 中間物59)之二氯甲烷(5 mL)溶液中加入N,N-二甲基甲醯胺(0.05 mL)，接著加入草醯氯(0.03 mL, 0.343 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌2小時。於減壓下移除溶劑，得到(反

式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羰基氯(120 mg)。於經攪拌、冷卻的(10°C)5-(乙氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(10 mg, 0.070 mmol)之甲苯(5 mL)溶液中加入4-二甲基胺基吡啶(8.6 mg, 0.070 mmol)，接著加入上述所製備之(反式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷羰基氯(60 mg, 0.211 mmol)溶於甲苯(2 mL)和四氫呋喃(3 mL)的溶液。將混合物加熱至100°C歷時16小時，冷卻至室溫並於減壓下蒸發至乾。將剩餘的物質以水稀釋及以乙酸乙酯萃取(5X)。將組合的有機層組合，以硫酸鈉乾燥並過濾。於減壓下移除溶劑，得到粗產物(32 mg)。另再重複此程序二次，得到另外的粗產物(70 mg)。將組合的粗物質(102 mg) 藉由逆相HPLC以乙腈之水溶液(碳酸氫銨修飾劑)溶離純化及然藉由逆相HPLC以乙腈之水溶液(甲酸修飾劑)溶離再純化，得到標題化合物(3.4 mg, 10%)為灰白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.11 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.45-2.49 (m, 2 H), 2.71-2.89 (m, 2 H), 3.35-3.42 (m, 1 H), 3.49 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 5.04-5.16 (m, 1 H), 6.77 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 11.45 (br s, 1 H) 13.3 (br s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 392。

實例336

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-甲基-1,2,4-噻二唑-3-基)吖啶-1-甲醯胺

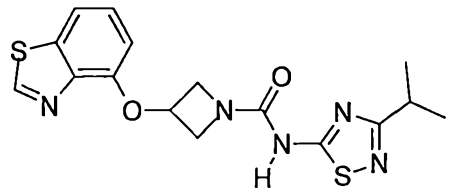


於經攪拌、冷卻的(0°C)4-硝基氯甲酸苯基酯(55 mg, 0.273 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中加入5-甲基-1,2,4-噻二唑-3-胺(33 mg, 0.287 mmol)，接著加入吡啶(0.50 mL, 6.18 mmol)。將混合物攪拌1h。將4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(中間物28)(50 mg, 0.206 mmol)加到混合物中，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.687 mmol)。混合物立即轉變為明亮的黃色並將其攪拌至隔夜。將混合物倒入1N氫氧化鈉水溶液並以二氯甲烷萃取二次。將組合的有機層以食鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥及過濾。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於含有小量甲

醇之乙腈中並藉由逆相層析使用C18矽氧管柱以5%-70%乙腈：水(0.1%氫氧化銨)梯度溶離層析，得到標題化合物(15 mg, 21%)為黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.73 (s, 3 H), 4.04 (dd, *J*=9.8, 3.0 Hz, 2 H), 4.50 (dd, *J*=9.7, 6.7 Hz, 2 H), 5.25-5.31 (m, 1H), 6.87 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 10.14 (s, 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 348。

實例337

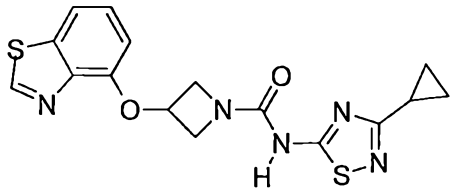
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-異丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌、冷卻的(0°C)4-硝基氯甲酸苯基酯(55 mg, 0.273 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中加入3-異丙基-1,2,4-噻二唑-5-胺(40 mg, 0.279 mmol)，接著加入吡啶(0.50 mL, 6.18 mmol)。讓混合物緩慢升溫至室溫，同時攪拌2小時。將4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(50 mg, 0.206 mmol, 中間物28)加到混合物中，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.687 mmol)。混合物立即轉變為明亮的黃色並將其攪拌至隔夜。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於乙腈中並藉由逆相層析使用C18矽氧管柱以5%-70%乙腈：水(0.1%氫氧化銨)梯度溶離層析，得到標題化合物(34.5 mg, 45%)為淡黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.26 (d, *J*=7.0 Hz, 6 H), 3.04 (quin, *J*=6.9 Hz, 1 H), 4.07-4.18 (m, 2 H), 4.60 (br. s., 2 H), 5.29-5.35 (m, 1 H), 6.89 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 11.89 (br. s., 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 376。

實例338

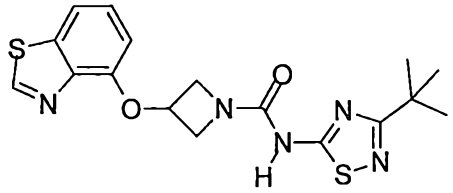
3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-環丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌、冷卻的(0°C)4-硝基氯甲酸苯基酯(55 mg, 0.273 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中加入3-環丙基-1,2,4-噻二唑-5-胺(40 mg, 0.283 mmol)，接著加入吡啶(0.50 mL, 6.18 mmol)。讓混合物緩慢升溫至室溫，同時攪拌2小時。將4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(50 mg, 0.206 mmol, 中間物28)加到混合物中，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.687 mmol)。混合物立即轉變為明亮的黃色並將其攪拌至隔夜。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於乙腈中並藉由逆相層析使用C18矽氧管柱以5%-70%乙腈：水(0.1%氫氧化銨)梯度溶離層析，得到標題化合物(27 mg, 35%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.89-1.01 (m, 4 H), 2.11 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 4.12 (br. s., 2 H), 4.59 (br. s., 2 H), 5.32 (br. s., 1 H), 6.88 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 11.85 (br. s., 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 374.

實例339

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-(第三丁基)-1,2,4-噻二唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺



於經攪拌、冷卻的(0°C)4-硝基氯甲酸苯基酯(55 mg, 0.273 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中加入3-(第三丁基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(45 mg, 0.286 mmol)，接著加入吡啶(0.50 mL, 6.18 mmol)。讓混合物緩慢升溫至室溫，同時攪拌2小時。將4-(吖啶-3-基氧基)苯并[d]噻唑鹽酸鹽(50 mg, 0.206 mmol, 中間物28)加到混合物中，接著加入N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.687 mmol)。混合物立即轉變為明亮的黃色並將其攪拌至隔夜。於減壓下移除溶劑。將剩餘的物質溶於乙腈中並藉由逆相層析使

用C18矽氧管柱以5%-70%乙腈：水(0.1%氫氧化銨)梯度溶離層析，得到標題化合物(28 mg, 35%)為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.32 (s, 9 H), 4.12 (d, *J*=5.3 Hz, 2 H), 4.60 (br. s., 2 H), 5.32 (td, *J*=6.6, 3.4 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.77-7.81 (m, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 11.88 (br. s., 1 H)；LC-MS (LC-ES) M+H = 390。

實例 340-膠囊組成物

用於投予本發明之口服劑型係藉由以下表 1 中所示之比例成份填入標準二件式硬式明膠膠囊所製造。

表 1

成份	量
3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺(實例 1 之化合物)	7 mg
乳糖	53 mg
滑石	16 mg
硬脂酸鎂	4 mg

實例 341-可注射非經腸組成物

用於投予本發明之可注射形式係藉由將 1.7%重量比的(*反式*)-*N*-(1-丁基-1H-四唑-5-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺(實例 2 之化合物)置於 10%體積比之丙二醇的水溶液中攪拌所製造。

實例 342 錠劑組成物

將如下表 2 中所示之蔗糖、硫酸鈣二水合物和 PERK 抑制劑混合並以所示的比例以 10%明膠溶液造粒。將濕顆粒過篩，乾燥，與澱粉、滑石和硬脂酸混合，過篩及壓製成錠。

表 2

成份	量
(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(1-甲基-1H-四唑-5-基)環丁烷甲醯胺(實例 3 之化合物)	12 mg
硫酸鈣二水合物	30 mg

蔗糖	4 mg
澱粉	2 mg
滑石	1 mg
硬脂酸	0.5 mg

生物分析

H-PGDS RapidFire™高通量質譜分析

以 H-PGDS RapidFire™質譜分析監測由造血前列腺素 D 合成酶(H-PGDS)將前列腺素 H_2(PGH_2)轉變成前列腺素 D_2(PGD_2)。在文中所述的分析模式中，係藉由環氧化酶-2對花生四烯酸之作用原位形成基質。此第一步驟係快速設立，並產生一陣~10 μM 之 PGH_2。然後藉由 H-PGDS 酵素將 PGH_2 進一步轉變成 PGD_2。以氯化錫(II)於檸檬酸中將反應進行驟冷，其係將任何剩餘的 PGH_2 轉變成更穩定的 $PGF_2\alpha$。然後將分析盤置於 RapidFire™高通量固相萃取系統(Agilent)上判讀，其係併入一結合三段四極桿質譜儀(AB SCIEX)之固相萃取步驟。測量作為基質替代物之 PGD_2 和 $PGF_2\alpha$ 的相對量並計算轉化百分比。抑制劑係定義為降低 PGH_2 轉化為 PGD_2 之化合物。

H-PGDS 蛋白之表現和純化

將全長的人類 H-PGDS cDNA (Invitrogen Ultimate ORF IOH13026)以 PCR 添加 5’ 6-His 標籤和 TEV 蛋白酶裂解位置進行增幅。以 NdeI 和 XhoI 消化 PCR 產物並綁紮至 pET22b+ (Merck Novagen®)。使用添加 1%甘油之自感 Overnight Express™ Instant TB 培養基(Merck Novagen®)於大腸桿菌株(*E. coli*)BL21 (DE3*)中進行表現。首先將培養物於 37°C 下生長及當 OD_{600} 達到 2.0 時將溫度降至 25°C。再 18 hr 後，以離心收取細胞。將 10 g 的大腸桿菌細胞團塊懸浮於總體積 80 mL 的解離緩衝液中(20 mM Tris-Cl pH 7.5, 300 mM NaCl, 20 mM 咪唑, 5 mM β-巰基乙醇, 10 %甘油)。將 1 mg/mL 蛋白酶抑制劑(蛋白酶抑制劑混合液套組 III, Merck Calbiochem®)和 1 mg/mL 溶菌酶(lysozyme)加到細胞懸浮液中。然後將細胞懸浮液以一微探針(50%振幅, 10 秒開/關)以超音波處理 5 min (UltraSonic Processor VCX 750, Cole-Parmer Instrument Co.)及然後

以 100,000 g 離心 90 min(於 4°C)。將上清液載入 Ni-NTA HiTrap 管柱(5 mL, GE Healthcare, 以解離緩衝液預平衡)。以 10 個管柱體積的解離緩衝液清洗管柱並以含有 500 mM 咪唑之解離緩衝液溶離。將收集的蛋白波峰溶離份使用 10 kDa 離心過濾器於 3500 g 及 4°C 濃縮(帶有 Millipore 之 Ultracel-10 濾膜之 Amicon Ultra-15 離心過濾裝置)。使用凝膠過濾層析於 HiLoad 26/600 Superdex 75 製備等級管柱(GE Healthcare Life Sciences)上使用 50 mM Tris pH 7.5, 50 mM NaCl, 1 mM 二硫蘇糖醇, 1 mM $MgCl_2$，將濃縮的蛋白進行進一步純化。收集含有蛋白的溶離份，如上述濃縮，並儲於-80°C。

環氧化酶-2 (COX-2)蛋白之表現和純化

將全長的人類 COX-2 基因(登錄號 L15326)以 PCR 增幅，產生含有一框內 FLAG 標籤之 EcoRI – HindIII 片段。將其次選殖至 pFastBac 1 中(Invitrogen)。根據 Invitrogen 所述之 BAC-to-BAC 法將 COX2 FLAG 質體重組至桿狀病毒基因體中。使用 Cellfectin (Invitrogen)，根據製造商的方法，轉置至草地夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)(Sf9)昆蟲細胞。以 EX420 培養基(SAFC Biosciences)以大約 1.5 x 10^6 個細胞/mL 之密度在振搖式生物反應器中培養 Super Sf9 細胞。以 5 之感染複數(MOI)加入重組病毒並持續培養 3 天。使用連續進料離心在冷卻下以 2500 g 於大約 2 L/min 之速率收取細胞。將生成的細胞漿液於容器中再離心(2500 g, 20 min，4 °C)並將細胞糊漿儲存於-80°C。將 342 g 的細胞糊漿再懸浮於最終體積 1600 mL 之含有 20 完全無-EDTA 蛋白抑制劑混合物錠(Roche Applied Science)的 20 mM Tris-Cl pH 7.4, 150 mM NaCl, 0.1 mM EDTA, 1.3 % w/v 正辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷的緩衝液中。將懸浮液以 500 mL 分批用 MSE 探針超音波儀之媒劑標記以 10 u 振福的超音波處理 8 x 5 秒及隨後在溫和攪拌下於 4°C 培養 90 min。將解離液於 4°C Sorvall SLA1500 轉子中以 12000 rpm 離心 45 min。將上清液(1400 mL)加到 420 mL 的 20 mM Tris-Cl pH 7.4, 150 mM NaCl, 0.1 mM EDTA 中用以將正辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷之濃度降至 1% w/v。將稀釋的上清液於 4°C 滾動器中以 150 mL 經 20 mM Tris-Cl pH 7.4, 150 mM NaCl, 0.1 mM EDTA, 1 % w/v 正辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷(純化緩衝液)預平衡過

的抗-FLAG M2 瓊脂糖親和凝膠(Aldrich-Sigma)培養至隔夜。將抗-Flag M2 瓊脂糖微珠藉由在 500 mL 圓錐康寧離心器中於 4°C 以 Sorvall RC3 水平轉子於 2000 rpm 離心 10 min 形成團塊。將上清液(未結合部分)丟棄並將微珠再懸浮於一半原體積之純化緩衝液中並如上再離心。然後將微珠裝入 BioRad Econo 管柱(5 cm 直徑)並以 1500 mL 的 4°C 純化緩衝液清洗。將結合的蛋白以 100 μg/mL 三重 FLAG 胜肽(Aldrich-Sigma)溶於純化緩衝液中的溶液溶離。收集各 0.5 個管柱體積之 6 個溶離份。將各 0.5 個管柱體積之純化緩衝液加到管柱中，在溶離前將該液流保留 10 min。收集含有 COX-2 的溶離份，產生~1 mg/mL 之蛋白濃度。將蛋白於 Vivaspin 20 離心濃縮器(10 kDa 截留)上進一步濃縮成 2.4 mg/mL 及然後儲存於-80°C。

受試化合物分析盤製備

將受試化合物以 DMSO 稀釋成 1 mM 並於整個 384 孔 HiBase 盤(Greiner Bio-one)進行 1：3 之 11 點連續稀釋。將然後使用 Echo™聲波分注器(Labcyte Inc)將 100 nL 的連續稀釋轉置於 384 孔 v-型底盤(Greiner Bio-one)，製造此分析盤。將 100 nL 的 DMSO 加到第 6 和 18 列的各孔槽中作為對照行列。

分析方法

將 5 μL 含有 10 nM H-PGDS 酵素、1.1 μM COX-2 酵素和 2 mM 還原麩胱甘肽(Sigma-Aldrich)，以 50 mM Tris-Cl pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$ 和 0.1 % Pluronic F-127 (全部為 Sigma-Aldrich)緩衝液稀釋之酵素溶液使用 Multidrop Combi®分注器(Thermo Fisher Scientific)加到分析盤的各孔槽中，但第 18 列除外。將 5 μL 無 H-PGDS 的酵素溶液加到分析盤第 18 列的各孔槽中，產生 100 %抑制對照孔槽。

在加入酵素溶液後，立即使用 Multidrop Combi®分注器將 2.5 μL 含有 4 μM Hemin (Sigma-Aldrich)以 50 mM Tris-Cl pH 7.4 和 10 mM $MgCl_2$ (all Sigma-Aldrich)之緩衝液稀釋的共因子溶液加到各孔槽中。然後使用 Multidrop Combi®分注器將 2.5 μL 含有以 HPLC 等級水(Sigma-Aldrich)稀釋的 80 μM 花生四烯酸(Sigma-Aldrich)和 1 mM 氫氧化鈉(Sigma-Aldrich)之基質溶液加到各孔槽中，啟動反應。

在反應線性期期間於室溫培養分析盤(通常為1分鐘30秒–2分鐘，此時間應固定核對)。準確地在此時間過後，將反應藉由使用 Multidrop Combi®(Thermo Fisher Scientific)分注器於所有的孔槽中加入含有 32.5 mM $SnCl_2$(Sigma-Aldrich)溶於 200 mM 檸檬酸(以 0.1 mM NaOH 溶液調整至 pH 3.0)的 30 μL 驟冷溶液進行驟冷。先以 HPLC 水(Sigma-Aldrich)製備 $SnCl_2$ 為相當於 600 mM 之懸浮液並小量加入足夠的濃鹽酸(Sigma-Aldrich)直到溶解。在分析前將分析盤以 1000 rpm 離心 5 min。

使用 RapidFire™高通量固相萃取系統(Agilent)結合三段四極桿質譜儀(AB SCIEX)測量 $PGF_{2\alpha}$ 和 PGD_2 產物之相對波峰，解析分析盤。使用 RapidFire™積分軟體將波峰積分，之後如下所示計算基質轉化為 PGD_2 產物之百分比：

轉化% =((PGD_2 波鋒面積)/(PGD_2 波鋒面積+$PGF_{2\alpha}$ 波鋒面積)) x 100。

使用下列型式之四參數曲線擬合於軟體內進一步分析數據：

$$y = \frac{a-d}{1+\left(x/c\right)^b} + d$$

其中 a 為最小值，b 為斜率，c 為 IC_{50} 而 d 為最大值。數據係以下表 3 中平均 pIC_{50} 表示。

表3

實例#	效力範圍
1	**
2	***
3	**
4	***
4	***
4	***
5	***
5	***
6	***
7	****
8	***
9	***
10	***
11	***

實例#	效力範圍
34	***
35	****
36	***
37	***
38	***
39	***
40	***
41	***
42	***
43	***
44	***
45	**
46	***
47	**

實例#	效力範圍
72	**
73	**
74	***
75	***
76	**
77	***
77	***
78	***
79	**
80	***
81	***
82	***
83	***
84	***

12	***
13	**
14	***
14	**
15	**
16	***
17	***
18	***
19	***
20	***
21	***
22	**
23	***
24	***
25	***
26	***
27	***
28	***
29	***
30	**
30	**
30	**
31	****
32	****
33	***

48	**
49	***
50	***
51	***
52	***
53	***
54	***
55	***
56	**
57	**
58	**
59	***
60	***
61	***
62	***
63	**
64	**
65	**
66	**
67	**
68	***
69	***
70	**
71	***
71	***

85	***
86	***
87	**
88	***
89	***
90	**
91	***
92	**
93	**
94	*
95	***
96	**
97	**
98	**
99	**
100	***
101	***
102	**
103	**
104	***
105	**
106	***
107	***
108	***
109	***

實例#	效力範圍
110	***
111	**
112	***
113	***
114	***
115	**
116	***
117	***
118	***
119	***
120	***
121	***
122	***
123	***
124	***
125	***
126	***

實例#	效力範圍
150	***
151	**
152	***
153	***
154	***
155	***
156	***
157	***
158	***
159	***
160	****
161	***
162	**
163	***
164	****
165	***
166	***

實例#	效力範圍
190	***
191	***
192	****
193	***
194	***
195	**
196	***
197	****
198	***
199	***
200	***
201	***
202	***
203	***
204	***
205	****
206	****

127	***
128	***
129	***
130	***
131	**
132	***
133	***
134	***
135	***
136	***
137	***
138	****
139	***
140	***
141	***
142	***
143	***
144	***
145	***
146	***
147	***
148	***
149	****
實例#	效力範圍
230	**
231	***
232	***
233	***
234	***
235	***
236	***
237	**
238	**
239	***
240	***
241	***
242	***
243	***
244	***
245	***
246	***
247	***
248	***
249	**

167	****
168	***
169	***
170	***
171	***
172	***
173	***
174	***
175	***
176	**
177	***
178	***
179	***
180	**
181	***
182	**
183	**
184	****
185	***
186	***
187	***
188	****
189	***
實例#	效力範圍
270	**
271	***
272	***
273	***
274	****
275	***
276	***
277	**
278	***
279	***
280	**
281	***
282	**
283	**
284	***
285	**
286	***
287	***
288	**
289	**

207	****
208	**
209	***
210	***
211	***
212	***
213	***
214	**
215	***
216	***
217	***
218	***
219	**
220	**
221	**
222	**
223	**
224	***
225	***
226	***
227	***
228	**
229	**
實例#	效力範圍
310	***
311	***
312	***
313	***
314	***
315	***
316	**
317	***
318	***
319	***
320	***
321	***
322	**
323	***
324	**
325	**
326	***
327	***
328	**
329	**

250	**	290	**	330	***
251	**	291	**	331	***
252	**	292	**	332	****
253	**	293	**	333	****
254	**	294	***	334	***
255	**	295	***	335	***
256	**	296	**	336	***
257	**	297	**	337	****
258	**	298	**	338	****
259	**	299	**	339	***
260	***	300	*		
261	***	301	**		
262	***	302	***		
263	***	303	**		
264	***	304	***		
265	***	305	***		
266	***	306	***		
267	***	307	***		
268	***	308	***		
269	***	309	**		

**** **plC_{50}** > 8.0

*** **plC_{50}** = 7.1-8.0

** **plC_{50}** = 6.0-7.0

* **plC_{50}** = 5.7-5.9

對肌損傷之功能反應的活體內分析

於麻醉下，於膝蓋處限制小鼠之右後肢並將足部連接一機動踏板/力傳感器。將電極針插入上肢，任一側的坐骨神經及施以足夠引起最大肌肉收縮之電流。當足肢處於最大刺激時，藉由移動踏板伸長蹠屈肌產生肌張力。重複60次用以使下肢肌肉疲勞。然後每隔一定的時間重複麻醉、固定足肢及刺激足肢，用以測量恢復中的足肢之最大等力。各試驗條件係檢測7至9隻動物。

損傷 24 小時後，在以媒劑治療中的 10-12 周大之雄性 C57Bl/6N 小鼠離心收縮-引發的肌疲勞明顯降低(~35%)最大等長力距，且花費~5 周完全恢復功能。相反地，在離心收縮挑戰前 10 min 開始(PO)給劑 3、10 及 30 mg/kg BID 之**實例 141** 化合物的動物，恢復動力學顯現加速。且如方案啟動後 24 小時以肢等長收縮力所測，3、10 和 30 mg/kg BID

之**實例 141** 化合物亦降低最初的損傷幅度。參見圖 1。

在藉由上文說明本發明較佳實施例之同時，應了解本發明不限於文中所揭示的精確教導，並保留涵蓋在下列申請項範圍內所有隨附之修改的權利。

201827412

發明摘要

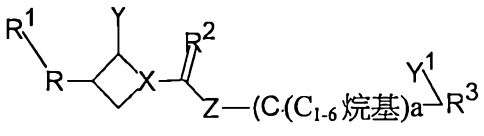
【發明名稱】（中文/英文）

化學化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

【中文】

一種式(I)化合物



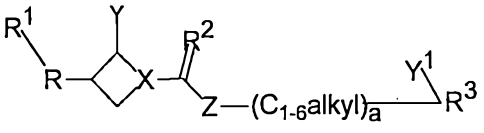
(I)

其中 R、R^1、R^2、R^3、Y、Y^1、a、X 和 Z 係如文中所定義。

本發明之化合物為造血前列腺素D合成酶(H-PGDS)之抑制劑並可用於治療裘馨氏肌肉萎縮症(Duchenne Muscular Dystrophy)。因此，本發明進一步係關於包括本發明化合物之醫藥組成物。又本發明進一步係關於抑制H-PGDS活性之方法及使用本發明化合物或包括本發明化合物之醫藥組成物治療與其相關的病症。

【英文】

A compound of formula (I)



(I)

wherein R, R^1, R^2, R^3, Y, Y^1, a, X, and Z are as defined herein.

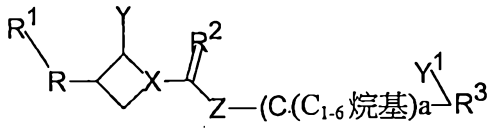
The compounds of the present invention are inhibitors of hematopoietic prostaglandin D synthase (H-PGDS) and can be useful in the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. Accordingly, the invention is further directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention. The invention is still further directed to methods of inhibiting H-PGDS activity and treatment of disorders associated therewith using a compound of the invention or a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖1

【本代表圖之符號簡單說明】：無

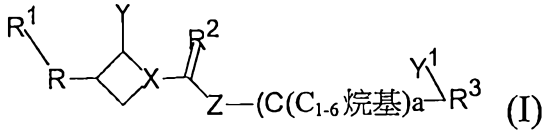
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種根據式(I)之化合物



(I)

其中：

X 係選自：碳和氮；

Y 係選自：氫和 CH_3；

Y^1 不存在或為 CH_3；

Z 為 NH 或 O；

a 為 0 或 1；

R 係選自：O、NH、CH_2 及經鹵素取代之 C_1 烷基；

R^1 係選自：

芳基，

經 R^a 取代 1 至 4 次之芳基，

雜芳基，

經 R^a 取代 1 至 4 次之雜芳基，

雙環雜芳基，及

經 R^a 取代 1 至 4 次之雙環雜芳基；

R^2 係選自：O 和 S；

R^3 係選自：

芳基，

經 R^b 取代 1 至 4 次之芳基，

環烷基，

經 R^b 取代 1 至 4 次之環烷基，

雜環，

經 R^b 取代 1 至 4 次之雜環，

雜芳基，

經 R^b 取代 1 至 4 次之雜芳基，

雙環雜芳基，及

經 R^b 取代 1 至 4 次之雙環雜芳基；

各 R^a 係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

碘，

-OH，

C_{1-6} 烷基，

經 1 至 5 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：

氟、氯、溴、碘、C_{1-4} 烷氧基、-OH、C_{1-4} 烷基、側氧基、-COOH、$-NO_2$、$-NH_2$ 和–CN，

氰基，

$-OC_{1-6}$ 烷基，

經 1 至 5 個獨立由下列選出之取代基取代之 $-OC_{1-6}$ 烷基：

氟、氯、溴、碘、C_{1-4} 烷氧基、-OH、C_{1-4} 烷基、側氧基、-COOH、$-NO_2$、$-NH_2$ 和–CN，

$-C(O)OC_{1-6}$ 烷基，及

經氟取代 1 至 5 次之 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基；

各 R^b 係獨立地選自：

氰基，

氟，

氯，

溴，

碘，

C_{1-6} 烷基，

R^e，

$-OC_{1-6}$ 烷基，

$-OR^e$，

側氧基，

羥基，

環烷基，

經 R^f 取代 1 至 4 次之環烷基，

胺基，

$-NHR^x$，

其中 R^x 係選自芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、$-OC_{1-6}$ 烷基、經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 $-OC_{1-6}$ 烷基：氟、側氧基、和-OH、C_{1-6} 烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：氟、側氧基、-OH、$-OC_{1-6}$ 烷基、-COOH、$-NH_2$、-NH 環烷基和–CN，

雜芳基，

經 R^f 取代 1 至 4 次之雜芳基，

雜環，

經 R^f 取代 1 至 4 次之雜環，

$-SO_2H$，及

$-SO_2C_{1-6}$ 烷基；

各 R^f 係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

碘，

C_{1-6} 烷基，

R^e，

側氧基，

-OH，

胺基，

$-NHR^{x1}$，

其中 R^{x1} 係選自芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、C_{1-6} 烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：氟、側氧基、-OH、$-OC_{1-6}$ 烷基、-COOH、$-NH_2$ 和–CN，

$-NR^{x2}R^{x3}$，

其中 R^{x2} 和 R^{x3} 各自獨立地係選自：芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、C_{1-6} 烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$ 和–CN，

硝基，及

氰基，及

各 R^e 係獨立地選自：

經 1 至 9 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：

氟，

氯，

溴，

碘，

C_{1-6} 烷基，

$-OC_{1-6}$ 烷基，

經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 $-OC_{1-6}$ 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$、–CN 和苯基，

側氧基，

=N，

羥基，

胺基，

$-NHR^{xx}$ 或 $=NR^{xx}$，

其中 R^{xx} 係選自芳基、雜芳基，環烷基、雜環烷基、氰基、C_{1-6} 烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-OC_{1-5}$ 烷基、經氟取代 1 至 6 次之 $-OC_{1-5}$ 烷基，

$-NR^{xx1}R^{xx2}$，

其中 R^{xx1} 和 R^{xx2} 各自獨立地係選自：芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、C_{1-6} 烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$ 和–CN，

芳基，

經 R^{xx3} 取代 1 至 4 次之芳基，

其中 R^{xx3} 係選自：氟、氯、溴、碘、C_{1-6} 烷基、經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH，$-NH_2$ 和–CN，$-OC_{1-5}$ 烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 $-OC_{1-6}$ 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$ 和–CN，

環烷基，

經 R^{xx4} 取代 1 至 4 次之環烷基，

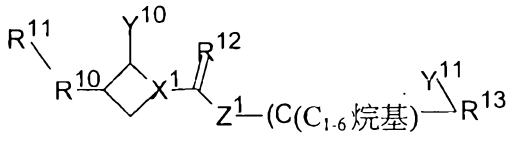
其中 R^{xx4} 係選自：氟、氯、溴、碘、C_{1-6} 烷基、經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$ 和–CN、$-OC_{1-5}$ 烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 $-OC_{1-6}$ 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$ 和–CN

硝基，及

氰基；

或其醫藥上可接受鹽。

2 如請求項 1 之化合物，係以下式(II)表示：



(II)

其中：

X^1 係選自：碳和氮；

Y^{10} 係選自：氫和 CH_3；

Y^{11} 不存在或為 CH_3；

Z^1 為 NH 或 O；

a^1 為 0 或 1；

R^{10} 係選自：O、NH、CH_2 及經鹵素取代之 C_1 烷基；

R^{11}係選自：

芳基，

經R^{a1}取代1至3次之芳基，

雙環雜芳基，及

經R^{a1}取代1至3次之雙環雜芳基；

R^{12}係選自：O和S；

R^{13}係選自：

芳基，

經R^{b1}取代1至3次之芳基，

環烷基，

經R^{b1}取代1至3次之環烷基，

雜環，

經R^{b1}取代1至3次之雜環，

雜芳基，

經R^{b1}取代1至3次之雜芳基，

雙環雜芳基，及

經R^{b1}取代1至3次之雙環雜芳基；

各R^{a1}係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

碘，

C_{1-4}烷基，

經1至4個獨立由下列選出之取代基取代之C_{1-4}烷基：氟、氯、溴、碘、C_{1-4}烷氧基、-OH、側氧基和-COOH，

$-OC_{1-6}$烷基，

經1至4個獨立由下列選出之取代基取代之$-OC_{1-6}$烷基：氟、氯、溴、碘、C_{1-4}烷氧基、-OH、側氧基和-COOH，及

$-C(O)OC_{1-3}$烷基；

各 R^{b1} 係獨立地選自：

氰基，

氟，

氯，

C_{1-6} 烷基，

R^{e1}，

$-OC_{1-6}$ 烷基，

$-OR^{e1}$，

側氧基，

羥基，

環烷基，

經 R^{f1} 取代之環烷基，

胺基，

$-NHR^{x10}$，

其中 R^{x10} 係選自芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、$-OC_{1-6}$ 烷基、經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 $-OC_{1-6}$ 烷基：氟、側氧基、和-OH、C_{1-6} 烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：氟、側氧基、-OH、$-OC_{1-6}$ 烷基、-COOH、$-NH_2$、-NH 環烷基和–CN，

雜芳基，

經 R^{f1} 取代 1 至 4 次之雜芳基，

雜環，

經 R^{f1} 取代 1 至 4 次之雜環，

$-SO_2H$，及

$-SO_2C_{1-6}$ 烷基；

各 R^{f1} 係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

碘，

C_{1-6}烷基，

R^{e1}，

側氧基，

-OH，

胺基，

$-NHR^{x11}$，

其中R^{x11}係選自芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、C_{1-6}烷基，及經1至6個獨立由下列選出之取代基取代之C_{1-6}烷基：氟、側氧基、-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-COOH、$-NH_2$和–CN，

$-NR^{x12}R^{x13}$，

其中R^{x12}和R^{x13}各自獨立地係選自：芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、C_{1-6}烷基，及經1至6個獨立由下列選出之取代基取代之C_{1-6}烷基：氟、側氧基、-OH和-COOH，

硝基，及

氰基；及

各R^{e1}係獨立地選自：

經1至9個獨立由下列選出之取代基取代之C_{1-6}烷基：

氟，

氯，

C_{1-6}烷基，

$-OC_{1-6}$烷基，

經1至6個獨立由下列選出之取代基取代之$-OC_{1-6}$烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$及苯基，

側氧基，

=N，

羥基，

胺基，

$-NHR^{xx10}$ 或 $=NR^{xx10}$，

其中 R^{xx10} 係選自芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、氰基、C_{1-3} 烷基，及經 1 至 4 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-3} 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-OC_{1-5}$ 烷基、經氟取代 1 至 4 次之 $-OC_{1-5}$ 烷基，

$-NR^{xx11}R^{xx12}$，

其中 R^{xx11} 和 R^{xx12} 各自獨立地係選自：芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、C_{1-6} 烷基，及經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：氟、側氧基和-OH，

芳基，

經 R^{xx13} 取代 1 至 4 次之芳基，

其中 R^{xx13} 係選自：氟、氯、溴、碘、C_{1-3} 烷基、經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-3} 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$ 和–CN、$-OC_{1-3}$ 烷基，及經氟取代 1 至 6 次之 $-OC_{1-6}$ 烷基，

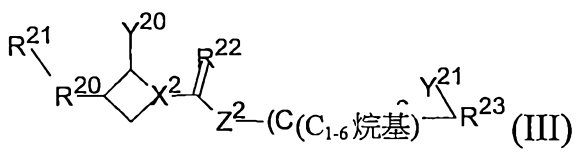
環烷基，及

經 R^{xx14} 取代 1 至 4 次之環烷基，

其中 R^{xx14} 係選自：氟、氯、溴、碘、C_{1-3} 烷基、經 1 至 6 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-3} 烷基：氟、側氧基、-OH、-COOH、$-NH_2$ 和–CN，及 $-OC_{1-5}$ 烷基；

或其醫藥上可接受鹽。

3. 如請求項 1 或 2 之化合物，係以下式(III)表示：



(III)

其中：

X^2 係選自：碳和氮；

Y^{20} 係選自：氫和 CH_3；

Y^{21} 不存在或為 CH_3；

Z^2 為 NH 或 O；

a^2 為 0 或 1；

R^{20} 係選自：O、NH、CH_2 和經鹵素取代之 C_1 烷基；

R^{21} 係選自：

芳基，

經 R^{a2} 取代 1 至 3 次之芳基，

雙環雜芳基，及

經 R^{a2} 取代 1 至 3 次之雙環雜芳基；

R^{22} 係選自：O 和 S；

R^{23} 係選自：

芳基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之芳基，

環烷基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之環烷基，

雜環，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之雜環，

雜芳基，

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之雜芳基，

雙環雜芳基，及

經 R^{b2} 取代 1 至 3 次之雙環雜芳基；

各 R^{a2} 係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

碘，

C_{1-3} 烷基，

經氟取代 1 至 4 次之 C_{1-3} 烷基，

-OC_{1-4}烷基，及

經氟取代 1 至 4 次之-OC_{1-4}烷基；

各 R^{b2} 係獨立地選自：

氰基，

C_{1-6}烷基，

R^{e2}，

-OC_{1-4}烷基，

-OR^{e2}，

側氧基，

羥基，

環烷基，

胺基，

-NHR^{x20}，

其中 R^{x20} 係選自雜芳基、-OC_{1-6}烷基、經氟取代 1 至 4 次之-OC_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基，及經 1 至 4 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-6}烷基：氟、側氧基、-OH、-OC_{1-6}烷基、-NH_2和-NH 環烷基，

雜芳基，

經 R^{f2} 取代 1 至 3 次之雜芳基，

雜環，

經 R^{f2} 取代 1 至 3 次之雜環，

-SO_2H，及

-SO_2C_{1-6}烷基；

各 R^{f2} 係獨立地選自：

氟，

氯，

C_{1-4}烷基，

R^{e2}，

側氧基，

胺基，

$-NHR^{x21}$，

其中 R^{x21} 係選自 C_{1-4} 烷基及經-OC_{1-6} 烷基取代之 C_{1-4} 烷基，

$-NR^{x22}R^{x23}$，

其中 R^{x22} 和 R^{x23} 各自獨立地係選自：

C_{1-4} 烷基，及經氟取代 1 至 4 次之 C_{1-6} 烷基，及

氰基；及

各 R^{e2} 係獨立地選自：

經 1 至 4 個獨立由下列選出之取代基取代之 C_{1-4} 烷基：

氟，

-OC_{1-4} 烷基，

經苯基取代之-OC_{1-4} 烷基，

側氧基，

=N，

羥基，

胺基，

$-NHR^{xx20}$ 或 $=NR^{xx20}$，

其中 R^{xx20} 係選自氰基、C_{1-3} 烷基及經 OC_{1-5} 烷基取代之 C_{1-3} 烷基，

$-NR^{xx21}R^{xx22}$，

其中 R^{xx21} 和 R^{xx22} 各自獨立地係選自：C_{1-4} 烷基，

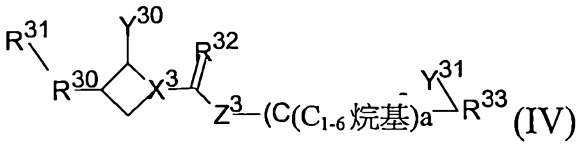
芳基，

經 OC_{1-3} 烷基取代之芳基，及

環烷基；

或其醫藥上可接受鹽。

4. 如請求項 1 之化合物，係以下式(IV)表示：



(IV)

其中：

X^3 係選自：碳和氮；

Y^{30} 係選自：氫和 CH_3；

Y^{31} 不存在或為 CH_3；

Z^3 為 NH 或 O；

a^3 為 0 或 1；

R^{30} 係選自：O、NH、CH_2 和經鹵素取代之 C_1 烷基；

R^{31} 係選自：

苯基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之苯基，

苯并噻唑基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之苯并噻唑基，

喹啉基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之喹啉基，

噻吩并吡啶基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之噻吩并吡啶基，

苯并呋喃基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之苯并呋喃基，

喹唑啉基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之喹唑啉基，

苯并咪唑基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之苯并咪唑基，

咪唑并吡啶基，

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之咪唑并吡啶基，

苯并異噻唑基，及

經 R^{a3} 取代 1 至 3 次之苯并異噻唑基；

R^{32} 係選自：O 和 S；

R^{33} 係選自：

環己基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之環己基，

四唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之四唑基，

吖啶基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吖啶基，

環丁基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之環丁基，

噻唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之噻唑基，

噁二唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之噁二唑基，

哌啶基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之哌啶基，

嗎啶基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之嗎啶基，

吲哚啉基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吲哚啉基，

四氫喹啉基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之四氫喹啉基，

吡啶基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吡啶基，

四氫哌嗪基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之四氫哌嗪基，

吡咯啶基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吡咯啶基，

螺庚基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之螺庚基，

嗎福啉基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之嗎福啉基，

吲哚啉基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吲哚啉基，

氮螺環庚基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之氮螺環庚基，

噁唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之噁唑基，

噻二唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之噻二唑基，

三唑基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之三唑基，

二氫茚基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之二氫茚基，

2-氮螺環[3.3]庚烷，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之 2-氮螺環[3.3]庚烷，

嗒吡基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之嗒吡基，

吡吡基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之吡吡基，

噻吩基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之噻吩基，

四氫噻吩基，

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之四氫噻吩基，

呋喃基，及

經 R^{b3} 取代 1 至 3 次之呋喃基；

各 R^{a3} 係獨立地選自：

氟，

氯，

溴，

$-CH_3$，

$-CH_2CH_3$，

$-OCH_3$，

$-OCF_3$，及

$-OCHF_2$；

各 R^{b3} 係獨立地選自：

$-C(OH)(CH_3)_2$，

$-CH_2CH_2CH_2CH_3$，

$-CH_3$，

-OH

氰基，

$-OCH_2CH(OH)$環丙基，

$-OCH_2C(CH_3)(OH)$環丙基，

$-CH_2OH$，

$-NH_2$，

$-CH_2CHF_2$，

$-C(CH_3)_3$，

$-NHCH(CF_3)CH_2OH$，

$-CH(CH_3)CHF_2$，

$-NHCH(CH_3)CHF_2$，

側氧基，

$-CH(CH_3)OH$，

-CH(OH)環丙基，

$-C(CH_3)(CF_3)OH$，

$-C(O)OCH_2CH_3$，

-C(O)環丙基，

$-OCH_2C(OH)(CH_3)_2$，

$-C(O)CH_3$，

$-OCH_2CH_2OCH_3$，

$-C(NHCH_3)N$ 氰基，

$-NHC(O)OC(CH_{3)3}$，

-NHC(O)NH 環己基，

NH 嘧啶基，

$-CH(CH_3)CF_3$，

-C(O)OCH_2苯基，

-C(O)NH四氫哌喃，

-CH_2CF_3，

-C(O)OCH_3，

-C(O)$OC(CH_3)_3$，

-$S(O)_2CH_3$，

環丙基，

-OCH_3，

-CH_2(氯-甲氧基苯基)，

-C(O)$N(CH_3)_2$，

-$NHCH(CF_3)CH_3$，

-$NHC(CH_3)(OH)CHF_2$，

-$C(O)NH_2$，

-C(O)OH，

-C(O)$NH(CH_3)$，

-$CH(CH_3)_2$，

-CF_3，

-$C(CH_2)CH_3$，

-$CH_2C(OH)(CH_3)_2$，

-$C(O)CH_2CH_3$，

氟，

-$CH_2C(O)CH_2CH_3$，

-$CH_2C(O)OCH_2CH_3$，

噻唑基，

經R^{f3}取代1或2次之噻唑基，

嘧啶基，

經R^{f3}取代1或2次之嘧啶基，

吡啶基，

經R^{f3}取代1或2次之吡啶基R^{f3}，

吖啶基，

經 R^{f3} 取代 1 或 2 次之吖啶基，

噁唑基，

經 R^{f3} 取代 1 或 2 次之噁唑基，

噁二唑基，

經 R^{f3} 取代 1 或 2 次之噁二唑基，

異四氫噻唑基，

經 R^{f3} 取代 1 或 2 次之異四氫噻唑基，

咪唑啶基，

經 R^{f3} 取代 1 或 2 次之咪唑啶基，

側氧噁唑啶基，

經 R^{f3} 取代 1 或 2 次之側氧噁唑啶基，

嗎福啉基，

經 R^{f3} 取代 1 或 2 次之嗎福啉基，

四唑基，

經 R^{f3} 取代 1 或 2 次之四唑基，

吡咯基，

經 R^{f3} 取代 1 或 2 次之吡咯基，

嗒咯基，

經 R^{f3} 取代 1 或 2 次之嗒咯基，

吡唑基，

經 R^{f3} 取代 1 或 2 次之吡唑基，

噻吩基，及

經 R^{f3} 取代 1 或 2 次之噻吩基；及

各 R^{f3} 係獨立地選自：

氰基，

$-C(NH)OCH_3$，

$-C(O)NH_2$，

氟，

氯，

$-C(O)NH_2$，

-C(O)NHCH$_3$，

-CH$_3$，

-C(O)OCH$_3$，

-C(O)CH$_3$，

-C(O)OCH$_2$CH$_3$，

-C(OH)(CH$_3$)$_2$，

-NHCH(CH$_3$)$_2$，

-NHCH$_2$CH$_2$OCH$_3$，

-N(CH$_3$)$_2$，

側氧基，

-OCH$_3$，

-C(O)NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_3$；

或其醫藥上可接受鹽。

5. 如請求項1之化合物，係選自：

3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-丁基-1H-四唑-5-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(1-甲基-1H-四唑-5-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

2-(3-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噻唑-5-亞胺酸甲基酯；

2-(3-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噻唑-5-甲醯胺；

2-(3-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(4-氰基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(4-氯嘧啶-2-基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-環丙基-2-羥乙氧基)環己基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(嘧啶-2-基胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-環丙基-2-羥丙氧基)環己基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(5-(羥甲基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-(2-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-基)甲基 3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸酯；

(*反式*)-(2-胺基噻唑-4-基)甲基 3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷羧酸酯；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(2,2-二氟乙基)吖啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-(*第三丁基*)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(3,3-二氟吖啶-1-基)環己基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(((*S*)-1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(1-(1,1-二氟丙-2-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(嘧啶-5-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(2-側氧吲哚啉-1-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(*反式*)-4-(1-羥乙基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(環丙基(羥基)甲基)環己基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-羥基-4-甲基環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*順式*)-3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-(3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺；

2-((*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸乙基酯；

(*反式*)-*N*-(4-(環丙羰基)噻唑-2-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟苯氧基)環丁烷甲醯胺；

6-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)菸鹼醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氰基吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

6-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)-*N*-甲基菸鹼醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-甲基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-7-基氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-7-基氧基)-*N*-(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噁唑-4-羧酸甲基酯；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(4-乙醯基噁唑-2-基)吖啶-3-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺；

2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噁唑-5-羧酸乙基酯；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-(2-羥丙-2-基)噁唑-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(4-氰基吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(((*S*)-1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(3,3-二氟吖啶-1-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

N-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(吡啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-環己基吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-((E)-*N'*-氰基-*N*-甲基脒基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

((反式)-3-((反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)環丁基)胺甲酸第三丁酯；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-3-(3-環己基脲基)環丁基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-(異丙基胺基)嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)噻唑-5-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-((2-甲氧基乙基)胺基)嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-3-(嘧啶-2-基胺基)環丁基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(4-氯嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(4-(二甲基胺基)嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2-(二甲基胺基)嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

2-(3-((*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(4-氰基嘧啶-2-基)吖啶-3-

基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(6-(2-羥丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(1,1,1-三氟丙-2-基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

4-(3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-羧酸苯甲基酯；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(四氫-2H-哌喃-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

N-(1-乙醯基哌啶-3-基)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-羧酸甲酯；

2-((3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)甲基)嗎福啉-4-羧酸甲酯；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-硫代甲醯胺；

4-(3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1 甲醯胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-(甲基磺醯基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

(S)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(2-側氧基吡咯啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-環丙基-2-羥丙氧基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(1,1-二氧化異四氫噻唑-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-側氧基噁唑啶-3-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-羥基-4-甲基環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

6-(3-((*反式*)-3-(6-氟苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)菸鹼醯胺；

2-(3-((*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)-5-甲基吡啶 1-氧化物；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-甲基嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-(羥甲基)嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-(羥甲基)嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(6-(2-羥丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷甲醯胺；

3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(2-甲基嘧啶-4-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-((*順式*)-4-((1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*順式*)-4-((1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1,1-三氟-3-羥丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-N-((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

N-(1-(2-氯嘧啶-4-基)吖啶-3-基)-3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*順式*)-3-羥基-3-甲基環丁基)環丁烷甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

N-(1-(4-氰基吡啶-2-基)吖啶-3-基)-3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)吖啶-1-甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-環丙基噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

N-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)吖啶-1-甲醯胺；

3-((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺基)吡咯啶-1-羧酸*第三*丁基酯；

(*反式*)-*N*-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吡咯啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(4-氰基吡啶-2-基)吡咯啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(吗啉啉-1-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(5-氰基噻唑-2-基)吖啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(2-(4-氰基吡啶-2-基)-2-氮螺環[3.3]庚-6-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(4-氰基吡啶-2-基)吖啶-3-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-甲氧基環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(3-側氧基嗎福啉基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(1-(噻唑-2-基)哌啶-4-基)環丁

烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(4-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)哌啶-4-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

2-((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺基)-*N*,*N*-二甲基噁唑-4-甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(6-氰基吡啶-2-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(6-(2-羥丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁基)-4-(2-羥丙-2-基)環己烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-乙醯基噻唑-2-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(5-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-環丙基噻唑-2-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧

基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(6-(2-羥丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噁唑-4-羧酸乙酯；

N,*N*-二甲基-2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噁唑-4-甲醯胺；

(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-乙醯基噁唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

5-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯；

(*反式*)-*N*-(5-甲基噁唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-環丙基噁唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-(*第*三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)環己基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(6-甲基吡啶-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-羥基-4-甲基環己基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(吡啶-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

反式-3-(8-喹啉基氧基)-*N*-1,3-噻唑-2-基環丁烷甲醯胺；

N-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(喹啉-8-基氧基)吖啶-1-甲醯胺；1

反式-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)-*N*-(4-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-氰基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺，三氟乙酸鹽；

2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-甲醯胺，三氟乙酸鹽；

(*反式*)-*N*-(5-氰基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-5-甲醯胺；

2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸乙酯；

2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-羧酸；

(*反式*)-*N*-(4-(環丙羰基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-6-(2-羥丙-2-基)四氫-2H-哌喃-3-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

N-甲基-2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-甲醯胺，三氟乙酸鹽；

N,*N*-二甲基-2-((*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-甲醯胺，三氟乙酸鹽；

(*反式*)-*N*-(5-異丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)-*N*-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-乙醯基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-(丙-1-烯-2-基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-異丙基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-環丙基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(噁唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-(羥甲基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-(*第三*丁基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(3-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)-*N*-(1,3,4-噻二唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-甲基噻唑-2-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)環己基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(喹啉-8-基胺基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(喹啉-8-基胺基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-3-(2-羥丙-2-基)環丁基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(喹啉-8-基氧基)-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

N-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(喹啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

N-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基氧基)

吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((5-氟苯并呋喃-7-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(3-溴苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2,5-二氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-氯-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

3-((5-氟苯并[d]噻唑-7-基)氧基)-*N*-(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(6-丙醯基螺[3.3]庚-2-基)環丁烷甲醯胺；

N-(2-乙氧基乙基)-6-(3-((*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷甲醯胺基)吖啶-1-基)嗒吡-3-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(1-(吡吡-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-2-甲基吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(3-甲基-1-(嗒吡-3-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-*N*-(3-甲基-1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-2-甲基吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-甲基嗒吡-3-基)吖啶-3-

基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-(甲基磺醯基)苯基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(4-嗎福啉基苯基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(5-甲基吡啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(嗒咿-3-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-(吡咿-2-基)吖啶-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(2-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(3-嗎福啉基苯基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(噻吩-2-基甲基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(3-甲基-1-(嘧啶-2-基)吖啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(噻吩-3-基甲基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-環己基環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-*N*-(1,1-二氧化四氫噻吩-3-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-((5-甲基呋喃-2-基)甲基)環丁烷甲醯胺；

3-(氟(喹啉-8-基)甲基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(2；5-二氯苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

N-((*反式*-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并呋喃-7-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)-*N*-(5-氰基噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

2-(2-((*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷甲醯胺基)噻唑-4-基)乙酸乙酯；

2-(5-((反式)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷甲醯胺基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酸乙酯；

(*反式*)-*N*-(5-乙醯基噻唑-2-基)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)-*N*-(5-(2-羥丙-2-基)噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)-*N*-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(苯并呋喃-7-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((2；3-二氫苯并呋喃-7-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((3-溴苯并呋喃-7-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-((3-甲基苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-((3-溴苯并呋喃-7-基)氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯氧基)環

丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(5-氯-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(5-氯-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-(4-乙醯基噻唑-2-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((3-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((3-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(2-氯苯氧基)-*N*-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(3,5-二氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(2-甲氧基苯氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(3-乙基苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(3-氯苯氧基)-*N*-(2,3-二氫-1H-茚-1-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(3-氯苯氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(3-氯苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(3-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-(3-氯-5-氟苯氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((5-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((5-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-((*反式*)-3-(2-羥丙-2-基)環丁基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((6-氟喹啉-8-基)氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(喹唑啉-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-3-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)-*N*-(噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺；

(*反式*)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]異噻唑-4-基氧基)-*N*-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)吖啶-1-甲醯胺；

N-((*反式*)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-3-((2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)氧基)吖啶-1-甲醯胺；

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1H-吡唑-5-基)環丁烷甲醯胺；

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基)環丁烷甲醯胺；

(反式)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-N-(1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)哌啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

(2S,3S)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)-2-甲基吖啶-1-甲醯胺；

(2R,3R)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己

基)-2-甲基吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-(甲基磺醯基)苯基)吖啶-1-甲醯胺；

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(6-甲基嘧啶-4-基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(2-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-嗎福啉基苯基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-嗎福啉基苯基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(2-環丙基嘧啶-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

N-(2-環丙基嘧啶-4-基)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺；

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-(嘧啶-2-基胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環丁烷-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-(2-羥丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-(2-羥丙-2-基)立方烷-1-基)吖啶-1-甲醯胺；

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-(2-羥丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)環丁烷-1-甲醯胺；

(3-((反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷-1-甲醯胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸乙基酯；

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-(2-羥丙-2-基)立方烷-1-基)環丁烷-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吖啶-1-甲醯

胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-甲氧基吡啶-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(1-乙基-1H-四唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺；

4-((反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)環丁烷-1-甲醯胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲基酯；

4-(3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)吖啶-1-甲醯胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲基酯；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(4-氰基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺；

4-((1-(((反式)-4-(2-羥丙-2-基)環己基)胺甲醯基)吖啶-3-基)氧基)苯并[d]噻唑-6-甲醯胺；

(反式)-3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)環丁烷-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-(第三丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-異丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)吖啶-1-甲醯胺；

(反式)-N-(5-(乙氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-3-((6-氟苯并[d]噻唑-4-基)氧基)環丁烷甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(5-甲基-1,2,4-噻二唑-3-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-異丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺；

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-環丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺；及

3-(苯并[d]噻唑-4-基氧基)-N-(3-(第三丁基)-1,2,4-噻二唑-5-基)吖啶-1-甲醯胺；

或其醫藥上可接受鹽。

6. 根據請求項 1 至 5 任一項中式(I)至(IV)任一者之化合物或其醫藥上可接受鹽，係用於治療。

7. 根據請求項 1 至 5 任一項中式(I)至(IV)任一者之化合物或其醫藥上可接受鹽，係用於治療適用 H-PGDS 抑制劑之症狀。

8. 根據請求項 7 之式(I)至(IV)任一者之化合物或其醫藥上可接受鹽，係用於治療氣喘。

9. 根據請求項 7 之式(I)至(IV)任一者之化合物或其醫藥上可接受鹽，係用於治療裘馨氏肌肉萎縮症。

10. 一種治療於人類中抑制 H-PGDS 為有利的病症之方法，其係包括對有此需要之人類投予治療上有效量之根據請求項 1 至 5 中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽。

11. 一種治療人類中過敏性疾病和其他發炎性症狀，例如氣喘、阿司匹靈加重性呼吸疾病(AERD)、咳嗽、慢性阻塞性肺疾病(包括慢性支氣管炎和肺氣腫)、支氣管收縮、過敏性鼻炎(季節性或常年性)、血管舒縮性鼻炎、鼻結膜炎、過敏性結膜炎、食物過敏、超敏性肺疾病、包括嗜酸性細胞氣喘、嗜酸性細胞肺炎、嗜酸性細胞食道炎、嗜酸性細胞肉芽腫之嗜酸性細胞症候群、延遲性超敏病症、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、胰臟炎、胃炎、發炎性腸疾病、骨關節炎、乾癬、類肉瘤病、肺纖維化、呼吸窘迫症侯群、細支氣管炎、鼻竇炎、囊狀纖維化、日光角化症、皮膚發育不良、慢性蕁麻疹、濕疹及包括異位性皮膚炎或接觸性皮膚炎之所有類型的皮膚炎之方法，其係包括對有此需要之人類投予治療上有效量之根據請求項 1 至 5 中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽。

12. 一種於人類中治療氣喘之方法，其係包括對有此需要之人類投予治療上有效量之根據請求項 1 至 5 中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽。

13. 一種於人類中治療裘馨氏肌肉萎縮症之方法，其係包括對有此需要之人類投予治療上有效量之根據請求項 1 至 5 中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽。

14. 一種醫藥組成物，其係包括根據請求項 1 至 5 中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽及一或多種醫藥上可接受載劑或賦形劑。

15. 如請求項 14 之醫藥組成物，係用於治療抑制 H-PGDS 為有利的病症。

16. 如請求項 15 之醫藥組成物，係用於治療或預防氣喘。

17. 如請求項 15 之醫藥組成物，係用於治療或預防裘馨氏肌肉萎縮症。

18. 一種用於人類中治療選自下列之神經肌肉相關症狀之方法：裘馨氏肌肉萎縮症(muscular dystrophy, MD)、貝克氏 MD、先天性 MD(福山型)、艾梅氏 MD (Dreifuss MD)、肢帶型 MD 及面肩肱型 MD、第 I 型肌強直性營養不良(DM1 或 Steinert 氏病)、第 II 型肌強直性營養不良 (DM2 或近端肌强直性肌病)、先天性肌强直、多發性肌炎、皮肌炎、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、肌損傷、手術相關的肌損傷、創傷性肌損傷、工作相關的骨骼肌損傷、過度訓練有關的肌損傷、因置換膝蓋之肌損傷、因前十字韌帶(ACL)修復之肌損傷、因整型手術之肌損傷、因髖關節置換手術之肌損傷、因關節置換手術之肌損傷、因肌腱修復手術之肌損傷、因肩迴旋肌疾病之手術修復的肌損傷、因肩迴旋肌損傷之手術修復的肌損傷、因截斷術之肌損傷、戰場肌損傷、車禍相關的肌損傷、運動相關的肌損傷、肌肉撕裂傷、鈍力挫傷之創傷性損傷、砲彈傷口之創傷性損傷、肌拉傷或撕裂、燒傷之創傷性損傷、急性肌肉扭傷、慢性肌肉扭傷、重量或應力肌損傷、重複使力肌損傷、撕脫(avulsion)肌損傷、腔室症候群、由高度重複動作

所造成的肌損傷、由費力的動作所造成的肌損傷、由姿勢不良所造成的肌損傷、由身體和物件間之長期和費力的機械耦合(mechanical coupling)所造成的肌損傷、由震動所造成的肌損傷、因未修復或修復中肌損傷碰巧遇到無法復原或無法增加身體作業能力(physical work capacity)之肌損傷、運動引起的延遲性肌肉痠痛(DOMS)、傷口癒合及廢用性萎縮，其係包括對有此需要之人類投予治療上有效量之根據請求項 1 至 5 中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽。

19. 如請求項 14 之醫藥組成物，係用於治療選自下列之神經肌肉相關症狀：裘馨氏肌肉萎縮症(MD)、貝克氏 MD、先天性 MD(福山型)、艾梅氏 MD、肢帶型 MD 及面肩肱型 MD、第 I 型肌強直性營養不良 (DM1 或 Steinert 氏病)、第 II 型肌強直性營養不良(DM2 或近端肌强直性肌病)、先天性肌强直、多發性肌炎、皮肌炎、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、肌損傷、手術相關的肌損傷、創傷性肌損傷、工作相關的骨骼肌損傷、過度訓練有關的肌損傷、因置換膝蓋之肌損傷、因前十字韌帶(ACL)修復之肌損傷、因整型手術之肌損傷、因髖關節置換手術之肌損傷、因關節置換手術之肌損傷、因肌腱修復手術之肌損傷、因肩迴旋肌疾病之手術修復之肌損傷、因肩迴旋肌損傷之手術修復的肌損傷、因截斷術之肌損傷、戰場肌損傷、車禍相關的肌損傷、運動相關的肌損傷、肌肉撕裂傷、鈍力挫傷之創傷性損傷、砲彈傷口之創傷性損傷、肌拉傷或撕裂、燒傷之創傷性損傷、急性肌肉扭傷、慢性肌肉扭傷、重量或應力肌損傷、重複使力肌損傷、撕脫肌損傷、腔室症候群、由高度重複動作所造成的肌損傷、由費力的動作所造成的肌損傷、由姿勢不良所造成的肌損傷、由身體和物件間之長期和費力的機械耦合所造成的肌損傷、由震動所造成的肌損傷、因未修復或修復中肌損傷碰巧遇到無法復原或無法增加身體作業能力之肌損傷、運動引起的延遲性肌肉痠痛(DOMS)、傷口癒合及廢用性萎縮。

20. 一種醫藥組成物，其係包括 0.5 至 1,000 mg 之如請求項 1 至 5 中任一項所定義的化合物或其醫藥上可接受鹽，以及 0.5 至 1,000 mg 之醫藥上可接受賦形劑。

21. 根據請求項 1 至 5 任一項中式(I)至(IV)任一者之化合物或其醫藥上可接受鹽，係用於治療選自下列之神經肌肉相關症狀：裘馨氏肌肉萎縮症(MD)、貝克氏 MD、先天性 MD(福山型)、艾梅氏 MD、肢帶型 MD 及面肩肱型 MD、第 I 型肌強直性營養不良 (DM1 或 Steinert 氏病)、第 II 型肌強直性營養不良 (DM2 或近端肌强直性肌病)、先天性肌强直、多發性肌炎、皮肌炎、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、肌損傷、手術相關的肌損傷、創傷性肌損傷、工作相關的骨骼肌損傷、過度訓練有關的肌損傷、因置換膝蓋之肌損傷、因前十字韌帶(ACL)修復之肌損傷、因整型手術之肌損傷、因髖關節置換手術之肌損傷、因關節置換手術之肌損傷、因肌腱修復手術之肌損傷、因肩迴旋肌疾病之手術修復之肌損傷、因肩迴旋肌損傷之手術修復的肌損傷、因截斷術之肌損傷、戰場肌損傷、車禍相關的肌損傷、運動相關的肌損傷、肌肉撕裂傷、鈍力挫傷之創傷性損傷、砲彈傷口之創傷性損傷、肌拉傷或撕裂、燒傷之創傷性損傷、急性肌肉扭傷、慢性肌肉扭傷、重量或應力肌損傷、重複使力肌損傷、撕脫肌損傷、腔室症候群、由高度重複動作所造成的肌損傷、由費力的動作所造成的肌損傷、由姿勢不良所造成的肌損傷、由身體和物件間之長期和費力的機械耦合所造成的肌損傷、由震動所造成的肌損傷、因未修復或修復中肌損傷碰巧遇到無法復原或無法增加身體作業能力之肌損傷、運動引起的延遲性肌肉痠痛(DOMS)、傷口癒合及廢用性萎縮。